

# Idiopaatiline kopsufibroos – äsjane kannapööre ravistrateegias uute lootuste nimel

Alan Altraja<sup>1</sup>

Kirjutises on antud lühiülevaade idiopaatilise kopsufibroosi (IPF) diagnoosimisest, keskendutud viimase aasta jooksul asetleidnud põhimõttelistele muudatustele selle kroonilise ja taaspöörduvatult progresseeruva fibrootilise kopsuhaiguse ravistrateegias.

IPF on peamiselt eakamatel isikutel (> 50 a) esinev keskmise levimusega haigus (20–50 juhtu 100 000 inimese kohta), mille levik organismis piirdub kopsudega ning mille radioloogiliseks ja patohistoloogiliseks leiuks on nn tavaline interstitsiaalne pneumoonia (UIP). Diagnoos kinnitatakse enamikul juhtudest iseloomuliku kliinilis-radioloogilise leiu alusel (UIP-leid) ja muude sarnast leidu andvate seisundite välistamisel. IPFi on viimase aastakümne vältel varasemaga võrreldes oluliselt paremini tundma õpitud. Varasem eksperdiarvamustel, mõnel väikesemahulisel uuringul ja üldisel ravimise soovil põhinenud soovitus ravida haigust prednisolooni, asatiopriini või tsüklofosfaamiidi ja N-atsetüülsüsteiiniga (nn kolmikravi) on osutunud pigem kahjulikuks. Nende asemele on tulnud antifibrootilise toimega ravim pirfenidoon, kuid käimas on veel suur hulk uuringuid teiste võimalike IPFi ravimikandidaatidega, mille hulgas leidub monoklonaalseid antikehi tsütokiinide, integriinide ja kasvufaktorite vastu, samuti kasvufaktorite retseptoritega seotud türosiini kinaasi inhibiitoreid. Artiklis on käsitletud ka IPFi mittefarmakoloogilise ravi ja IPFi ägenemise ravi nüüdisaegseid seisukohti.

Eesti Arst 2013;  
92(6):325–329

Saabunud toimetusse:  
19.03.2013  
Avaldamiseks vastu võetud:  
09.04.2013  
Avaldatud internetis:  
28.06.2013

<sup>1</sup> TÜ kopsukliinik

Kirjavahetajaautor:  
Alan Altraja  
alan.altraja@ut.ee

**Võtmesõnad:**  
idiopaatiline kopsufibroos,  
tavaline interstitsiaalne  
pneumoonia,  
glükokortikosteroidid,  
immunomodulaatorid,  
kolmikravi, pirfenidoon,  
N-atsetüülsüsteiin

Idiopaatiline kopsufibroos (IPF) on krooniline ja taaspöörduvatult progresseeruv fibrootiline kopsuhaigus, mis lõpeb patsiendi surmaga ning millel kuni praeguseni puudus efektiivne ravi (1). IPF on nn idiopaatiliste interstitsiaalsete pneumooniate (IIP) suhteliselt kõige sagedamini esinev vorm, mille levimus on 20–50 juhtu 100 000 inimese kohta (1) ja haigestumus 9 juhtu 100 000 inimaasta kohta (2, 3). IPFi tekkepõhjus ei ole teada. Haigus tekib esmaselt eakamatel täiskasvanutel, tavaliselt 50–70aastastel (2, 3), kelle puhul kahjustus piirdub kopsudega ning kelle radioloogiliseks ja/või patohistoloogiliseks leiuks on nn tavaline interstitsiaalne pneumoonia (*Usual Interstitial Pneumonia*, UIP) (1). UIP tähistab konkreetset, kindlate kriteeriumite alusel defineeritud patohistoloogilist leidu perifeerses kopsukoes (1). IPFi diagnoos põhineb esialgsel põhjendatud kahtlusel, teiste interstitsiaalsete kopsuhaiguste, eriti teadaoleva või selgelt eeldatava etioloogiaga kopsufibrooside, sealhulgas süsteemsete sidekoehaiguste puhuste kopsumuutuste

välistamisel, iseloomulikul radioloogilisel leiul (milleks on vajalik kõrglahutuslik kompuutertomograafiline uuring kopsudest, soovitatavalt kopsudest koronaalse rekonstruktsioonina) ning multidistsiplinaarsetel aruteludel diagnoosi kinnitamiseks uuringutel kogutud teabe põhjal (1).

Kindla UIP radioloogilised kriteeriumid on (kõigi 4 olemasolu on vajalik) 1) kopsu kargjas deformatsioon traktsioonibronhiehtaasidega või ilma, 2) leiu basaalne ja subpleuraalne domineerimine, 3) retikulaarne varjustus ning 4) UIPga sobimatute leielementide puudumine (1). Kindla UIP radioloogilise leiu korral ei ole kopsubiopsia vajalik (vt joonis 1) (1, 4). Kui kopsubiopsia on siiski tehtud, kinnitavad IPF diagnoosi kindla UIP patoloogilise leiu kriteeriumid (vajalik on kõigi 4 olemasolu): 1) oluline fibroos, kopsuarhitektoonika distorsioon ühes subpleuraalse/paraseptaalse kargja deformatsiooniga või ilma selleta, 2) kopsuparenhüümi koldeline haaratus fibroosist, 3) fibroblastiliste kollete olemasolu ja 4) UIPga sobimatute leielementide puudumine (1).

IPFi oluliseks omaduseks on raske kuluga, sageli fataalsed ägenemised, mis kujutavad endast ägedat difuusset alveoolide kahjustust (*diffuse alveolar damage*, DAD) ning mis võivad ilmneda sõltumatult kopsu eelneva kahjustuse ulatusest ja isegi haiguse kuluvariandist. Ägenemiste esinemise tõenäosuseks IPFi põdejal on keskmiselt 5–14,2% aasta kohta (1, 5–7). Ägenemisi põhjustavad erinevad stressolukorrad nagu pneumoonia, kopsuarteri emboliidid, õhkrind või südamepuudulikkus (8), ent olulisel kohal on invasiivsemad kopsudega seotud protseduurid nagu bronhoalveolaarne lavaaž (9), kiiritusravi (10), kirurgiline kopsubiopsia (11) või muu kirurgiline operatsioon kopsul (12, 13).

Pikka aega on IPFi üritatud ravida süsteemselt manustatavate glükokortikosteroididega (14). Kuna vastavad kontrollrühmaga uuringud puudusid, võis pigem mulje tasemel kogetud edu taga olla puudulik ettekujutus IIP klassifitseerimisest ja täpsest diagnostikast. Samuti võis soodne raviefekt olla seotud mõne muu, ekslikult IPFiks peetud haigusega, mille korral on tänapäevalgi näidustatud monoterapia glükokortikosteroididega. Seoses esimese põhjalikuma kliinilis-patoloogilise IPFi klassifikatsiooni (15) avaldamisega 1998. aastal täpsustati ka IPFi kriteeriumeid, süvenes huvi IPFi ravi vastu ning 2000. aastal ilmusid peamiselt eksperdiarvamuse ja mõne ajaloolise väikesemahulise uuringu (16–18) alusel soovitusel kasutada IPFi ravis prednisolooni kombinatsioonis asatiopriini või tsüklofosfamiidiga (nn kaksikravi) (19). 2008. aastal lisati tungiva soovitusena raviskeemi veel ka N-atsetüültsüsteiin (peamiselt kui antioksüdant, annuses 1800 mg päevas), kuna see oli näidanud monoterapiat teatud soodsat efekti kopsufunktsiooni halvenemise tempole ühes platseebokontrollita uuringus (20) ning neist kujunes nn IPF kolmikravi

(2). Kuigi puudusid kindlad andmed selle kohta, et glükokortikosteroidist, immunomodulaatorist ja antioksüdandist koosnev kolmikravi oleks olnud tõhus suuremuse ja IPFi ägenemiste vähendamisel (21, 22), elati sellise arusaamaga maailmas 2012. aastani, kui selgus ühtäkki keset mahukat mitmekeskuselise PANTHER-IPFi uuringut (23), et kolmikravi on osutunud hoopis ohtlikuks. Nimelt oli pärast aastast ravi selge, et kolmikravi (prednisolooni, asatiopriini ja N-atsetüültsüsteiini kombinatsioon) saajatel oli platseeboga võrreldes oluliselt rohkem surmajuhte (11% vs. 1%,  $p = 0,015$ ), rohkem hospitaliseerimisi (30% vs. 9%,  $p = 0,001$ ) ja liitumelina rohkem tõsiseid kõrvanähte (31% vs. 10%,  $p = 0,001$ ). Kohe ilmusid ka pressiteated kolmikravi vastunäidustatuse kohta (24), ent värskeimad rahvusvahelised ravijuhtnöörid (1) kõnealust infot, samuti muude, hiljem lõppenud uuringute tulemused ei sisalda. Selle põhjuseks tuleb pidada andmete avaldamise pikka protsessi, mis ei ole võimaldanud viimaste aastate kvaliteetsete uuringute andmeid juhtnöörides veel arvesse võtta.

Miks siis ikka juhtub, et veel 21. sajandil osutub kehtiv ravistandard platseebost oluliselt vähem efektiivseks, pigem lausa ohtlikumaks? Põhjuseks on olnud soov ravida paratamatult progresseeruvat haigust mahukate kvaliteetsete kontrollitud uuringute andmete puudumisel. Kvaliteetsete andmete puudumine on ka põhjuseks, miks enama kui 10 aasta vältel IPFiga patsiente kogu maailmas valesti raviti. Tuleb siiski rõhutada, et kolmikravi vastunäidustus puudutab üksnes kindlat IPFi, vastunäidustus ei kehti teiste IIPde korral, rääkimata muudest, teadaoleva põhjusega interstitsiaalsetest kopsuhaigustest. Kahjuks ei ole uuringud kinnitanud ka interferoon- $\gamma$  (25, 26), endoteliini retseptori antagonistide (bosentaan, matsitentaan ega ambrisentaan) (4, 27), tuumorinekroosifaktori (TNF) alfa

		Kopsubiopsia leid					
		Biopsia tegemata	Kindel UIP	Tõenäoline UIP	Võimalik UIP	Mitte-klassifitseeritav kopsufibroos	UIP leid puudub
HRCT leid	Kindel UIP	Kindel IPF	Kindel IPF	Kindel IPF	Kindel IPF	Kindel IPF	Ei ole IPF
	Võimalik UIP	?	Kindel IPF	Kindel IPF	Tõenäoline IPF	Tõenäoline IPF	Ei ole IPF
	UIP-le sobimatu	?	Võimalik IPF	Ei ole IPF	Ei ole IPF	Ei ole IPF	Ei ole IPF

**Joonis 1.** Idiopaatilise kopsufibroosi (IPF) diagnoos kõrglahutusliku kompuutertomograafia (HRCT) ja kopsubiopsia alusel. UIP – *Usual Interstitial Pneumonia*, tavaline interstitsiaalne pneumoonia. Joonis on koostatud modifitseeritult 1. ja 4. allika alusel.

blokaatorite (28) ega antikoagulantide (29) sobivust IPFi ravimiseks. Millega siis seda haigust ravida?

### **Pirfenidooni kasutamine idiopaatilise kopsufibroosi ravis**

Pirfenidoon [5-metüül-1-fenüül-2-(1H)-püridoon] on antifibrootiline agens, mis pärsib transformeeriva kasvufaktori (TGF) beeta stimuleeritud kollageeni sünteesi IPFi fibroblastidel, T-rakkude aktivatsiooni, tsütokiinide vabanemist ja redutseerib TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$  ja interleukiin (IL) 1 $\beta$  produktsiooni (30–32). Mitmes kontrollrühmaga uuringus on näidatud, et pirfenidoon pidurdab oluliselt kopsufunktsiooni (vitaalkapatsiteedi) halvenemist (33–35) ja värske metaanalüüsi (36) andmeil kahandab IPFi progresseerumist 30%. Kuna pirfenidoon põhimõtteliselt ei ravi väljakujunenud kopsufibroosi, vaid pidurdab selle progresseerumist, on oluline patsientide valik: Rootsi ravisoovituste kohaselt on pirfenidoon esmavaliku ravimiks IPF-patsientidel, kelle kopsude forsseeritud vitaalkapatsiteet (FVC) on 50–80% näitaja eeldatavast väärtusest (4). Patsientidel kaugelearenenud IPFiga (FVC alla 50% eeldatavast) ei ole pirfenidooni efektiivsust uuritud, mistõttu selle ravimi tarvitamist IPFi ravis neil praegu ka ei soovitata (4). Teistel andmetel on sobivaim patsiendirühm pirfenidoonravist kasu saamise aspektist need, kellel diagnoosimise hetkel on vitaalkapatsiteet (VC) vähemalt 70% ja pulssoksümeetriliselt mõõdetud hemoglobiini küllastatus hapnikuga (SpO<sub>2</sub>) jääb alla 90% (37).

Pirfenidooniga ravimise 1. nädalal võtavad patsiendid 1 kapsli (267 mg) 3 korda päevas, edasi 2 kapslit 3 korda päevas 2. nädalal ning seejärel 3 kapslit 3 korda päevas (4). Ravi peab kestma vähemalt 6 kuud, kusjuures kliiniline kontroll (spirograafia, kopsude difusioonivõime määramine, 6 minuti kõnni test, kõrglahutuslik kompuutertomograafia) ravi efektiivsuse üle toimub vähemalt 3-kuuliste intervallidega (4). On leitud, et haiguse puhul korreleerub suuremusega enim FVC vähenemine; näitaja vähenemine 10% 6 kuu vältel on kliiniliselt oluline muutus (38, 39), mistõttu 5–10% FVC langust peab käsitlema haiguse progresseerumisena (40).

Ravimite koostoimel peab arvestama, et pirfenidoon metaboliseerub tsütokroomi CYP1A2 toimel (4). Seetõttu on nimetatud

ensüümi inhibiitorite (nt fluvoksamiini) paralleelne kasutamine vastunäidustatud, ettevaatust vajab ka fluoksetiini, amiodarooni, flukonasooli, klooramfenikooli ja tsiprofloksatsiini tarvitamine ühes pirfenidooniga. Suitsetamine ja greibimahl seevastu vähendavad pirfenidooni efekti. Nagu uued ravimid sageli, on ka pirfenidoon maksale toksiline, mistõttu peab alaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsust vereseerumis kontrollima enne ravi alustamist, kord kuus esimesel poolaastal ning edaspidi iga 3 kuu tagant. Annuse alandamist soovitatakse, kui ALAT aktiivsus seerumis on 3–5 korda üle normi ülempiiri ning veel kõrgemate väärtuste puhul tuleb ravi katkestada.

N-atsetüültsüsteiini monoterapiiana (200–600 mg 3 korda päevas) kasutamise kohta on praegu seisukoht lahtine. Käimas on kontrollrühmaga uuring, mis lõpeb 2014. aastal (23). Inhaleeritavat N-atsetüültsüsteiini on testitud platseebokontrollita uuringus ilma efektita (41). Rootsi ravijuhtnööride järgi on N-atsetüültsüsteiini siiski ka praegu ravialternatiivina kasutatav patsiendi talutavas maksimaalses annuses (kuni 600 mg 3 korda päevas). Vaatamata teoreetilisele ootusele ei ole N-atsetüültsüsteiini ja pirfenidooni kombinatsioonravi tõhususe kohta andmeid ning seetõttu nimetatud kombinatsiooni praegu ei soovitata (4).

### **Teised võimalused idiopaatilise kopsufibroosi tõhusate ravimite loomiseks**

Millised on tulevikulootused IPFi farmakoterapias? Kõnealust haigust on viimase kümnendi vältel varasemaga võrreldes hoopis paremini tundma õpitud ning suur hulk uuringuid võimalike ravimikandidaatidega on käimas. Nagu viimasel ajal tavaks, on katsetamisel ennekõike monoklonaalsed antikehad tsütokiinide (nt IL-13), integriinide ja kasvufaktorite (nt sidekoe kasvufaktori CTGF) vastu. Kõrvale ei ole jäänud ka türosiinikinaasi inhibiitorid (TKI-d), sealhulgas vähemalt kolme erineva kasvufaktori retseptori türosiinikinaasi inhibiitor BIBF 1120, mis võib IPFi korral kopsufunktsiooni halvenemise tempot pidurdada, ägenemiste sagedust vähendada ning elukvaliteeti parandada (42).

IPFi mittemedikamentoosuses ravis on tõendus põhised näidustatud pikaajaline hapnikravi (1, 4) ja pulmonaalne rehabi-

litatsioon (1, 4, 43, 44), väga oluline on ka gastroösofageaalse refluksi ravi (4, 45). IPFi progresseerumine hingamispuudulikkuseni, mis vajaks kopsude kunstlikku ventilatsiooni, on äärmiselt halva prognoosiga – suremus on 87% (46) – ning ravi eskaleerimine invasiivse ventilaatorravini ei ole seetõttu näidustatud (mitteinvasiivne ventilatsioon võib tulla kaalumisele). Erandiks on vaid juhud, kus lühiaegset ventilaatorravi rakendatakse vahetel kopsusiirdamise ootel patsiendile (4). Niisugustel patsientidel tuleb rakendada palliatiivset ravi (1, 4), milles morfiinil on oma kindel koht (4). Tänapäeval on kopsusiirdamine sisuliselt ainsaks raviviisiks, millega on elulemuse paranemine tõendatud (47). Kopsusiirdamine toimub rahvusvaheliste juhtnööride kohaselt (48). Palju küsimusi on tekitanud IPFist tingitud pulmonaalhüpertensioon ja selle ravi pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) nüüdisaegsete ravimitega. Vähesed uuringud, mis on tehtud väikestel patsientide rühmadel, ei ole andnud tulemust, mille alusel koostada kindlaid ravisoovitusi (4). Kuigi ventilatsiooni-perfusiooni tasakaalu häirimise võimaluse tõttu on pigem oldud eitaval seisukohal (49), võivad teatud selekteeritud patsientide rühmad PAH-spetsiifilisest ravist siiski kasu saada. Nii on äsja avaldatud uuringu tulemuste valguses sildenafiliravi füüsilise sooritusvõime ja elukvaliteedi parandamise aspektist efektiivne parema vatsakese süstoolse düsfunktsiooniga IPF-patsientidel (50). Mis puutub IPFi ägenemistesse, siis need on ohtlikud ning nende ravisoovitused süsteemselt manustatud glükokortikosteroididega (0,5–1 mg/kg prednisolooni alusel) põhinevad vaid haigusjuhtude kirjeldustel (4).

lung disease. The IPF is a disease affecting mainly the elderly population (>50 years), is a moderately common disease (affecting 20–50 people per 100,000), is limited to the lungs, and has usual interstitial pneumonia (UIP) as its principal radiological/pathological pattern. The final diagnosis is established in the majority of cases by a reasonable constellation of clinical and radiological signs, characteristic of definite UIP, and by exclusion of other conditions known to cause analogous lung fibrosis. Compared to the past era, a considerable bulk of new knowledge has accumulated on IPF during the last decade. Former suggestions for treatment consisting of a combination of prednisolone, azathioprine or cyclophosphamide, and N-acetylcysteine (so-called “triple therapy”), which has been based on expert opinions, few low-quality studies, and a pressure to treat, has recently appeared deleterious rather than effective. This judgment is authentic because the triple combination caused increased risks of death and hospitalizations, compared with placebo. Instead, an antifibrotic agent, pirfenidone, has been shown to be effective in inhibiting the fall in lung function and progression of IPF. Moreover, there are numerous ongoing trials with potential novel drug candidates for IPF like monoclonal antibodies against various cytokines, integrins, and growth factors, as well as growth factor receptor-associated tyrosine kinase inhibitors. Non-pharmacological therapy and treatment of acute exacerbations of IPF is also discussed.

## KIRJANDUS/REFERENCES

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788–824.
2. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008;63(Suppl 5):v1–58.
3. Wells AU, Hogaboam CM. Update in diffuse parenchymal lung disease 2007. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:580–4.
4. Cederlund K, Elmberger G, Fathi M, et al. Vårdprogram för idiopatisk lungfibros. *Svensk Lungmedicinsk Förening* 2012.
5. Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Chest Med* 2012;33:59–68.
6. Kondoh Y, Taniguchi H, Katsuta T, et al. Risk factors of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2010;27:103–10.
7. 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;37:356–63.
8. Martinez FJ, Safrin S, Weycker D, et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2005;142:963–7.
9. Sakamoto K, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Acute exacerbation of IPF following diagnostic bronchoalveolar lavage procedures. *Respir Med* 2012;106:436–42.

## SUMMARY

### Recent turn in therapeutic strategies for idiopathic pulmonary fibrosis

Alan Altraja<sup>1</sup>

The current review provides the reader with an overview of the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) but is merely dedicated to the changed paradigm associated with treatment strategies in IPF, a dreadful, chronic, and irreversibly progressive fibrotic

<sup>1</sup> Department of Pulmonology, University of Tartu, Tartu, Estonia

Correspondence to: Alan Altraja  
alan.altraja@ut.ee

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis, usual interstitial pneumonia, glucocorticosteroids, immunomodulators, triple therapy, pirfenidone, N-acetylcysteine

10. Nagano T, Kotani Y, Fujii O, et al. A case of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis after proton beam therapy for non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42:965-9.
11. Sakamoto S, Homma S, Mun M, Fujii T, Kurosaki A, Yoshimura K. Acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia following lung surgery in 3 of 68 consecutive patients: a retrospective study. *Intern Med* 2011;50:77-85.
12. Ghatol A, Ruhl AP, Danoff SK. Exacerbations in idiopathic pulmonary fibrosis triggered by pulmonary and nonpulmonary surgery: a case series and comprehensive review of the literature. *Lung* 2012;190:373-80.
13. Yano M, Sasaki H, Moriyama S, et al. Post-operative acute exacerbation of pulmonary fibrosis in lung cancer patients undergoing lung resection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;14:146-50.
14. Flaherty KR, Toews GB, Lynch JP, 3rd, et al. Steroids in idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective assessment of adverse reactions, response to therapy, and survival. *Am J Med* 2001;110:278-82.
15. Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1301-15.
16. Cegla UH. Treatment of idiopathic fibrosing alveolitis. Therapeutic experiences with azathioprine-prednisolone and D-penicillamine-prednisolone combination therapy. *Schweiz Med Wochenschr* 1977;107:184-7.
17. Cegla UH, Kroidl RF, Meier-Sydwow J, Thiel C, Czarnecki G, Schreiber F. Therapy of the idiopathic fibrosis of the lung. *Pneumologie* 1975;152:75-92.
18. Raghu G, Depaso WJ, Cain K, et al. Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:291-6.
19. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646-64.
20. Demedts M, Behr J, Buhl R, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005;353:2229-42.
21. du Bois RM. Strategies for treating idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:129-40.
22. Papiiris SA, Manali ED, Kolilekas L, et al. Clinical review: idiopathic pulmonary fibrosis acute exacerbations-unravelling Ariadne's thread. *Crit Care* 2010;14:246.
23. Raghu G, Anstrom KJ, King TE, Jr., Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:1968-77.
24. Wells AU, Behr J, Costabel U, Cottin V, Poletti V. Triple therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: an alarming press release. *Eur Respir J* 2012;39:805-6.
25. 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;374:222-8.
26. Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, et al. A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2004;350:125-33.
27. 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;184:92-9.
28. 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;178:948-55.
29. Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB, et al. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:88-95.
30. Oku H, Shimizu T, Kawabata T, et al. Antifibrotic action of pirfenidone and prednisolone: different effects on pulmonary cytokines and growth factors in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis. *Eur J Pharmacol* 2008;590:400-8.
31. Lin X, Yu M, Wu K, Yuan H, Zhong H. Effects of pirfenidone on proliferation, migration, and collagen contraction of human Tenon's fibroblasts in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:3763-70.
32. Di Sario A, Bendia E, Svegliati Baroni G, et al. Effect of pirfenidone on rat hepatic stellate cell proliferation and collagen production. *J Hepatol* 2002;37:584-91.
33. 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;171:1040-7.
34. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010;35:821-9.
35. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011;377:1760-9.
36. Spagnolo P, Del Giovane C, Luppi F, et al. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD003134.
37. Azuma A. Pirfenidone treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther Adv Respir Dis* 2012;6:107-14.
38. Taniguchi H, Kondoh Y, Ebina M, et al. The clinical significance of 5% change in vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: extended analysis of the pirfenidone trial. *Respir Res* 2011;12:93.
39. 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;184:1382-9.
40. 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;35:830-6.
41. Homma S, Azuma A, Taniguchi H, et al. Efficacy of inhaled N-acetylcysteine monotherapy in patients with early stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2012;17:467-77.
42. Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011;365:1079-87.
43. Holland AE, Hill CJ, Conron M, Munro P, McDonald CF. Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax* 2008;63:549-54.
44. Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T, et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2008;13:394-9.
45. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1390-4.
46. Mallick S. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) ventilated in intensive care unit. *Respir Med* 2008;102:1355-9.
47. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-eighth adult lung and heart-lung transplant report-2011. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:1104-22.
48. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update—a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:745-55.
49. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493-537.
50. Han MK, Bach DS, Hagan P, et al. Sildenafil preserves exercise capacity in IPF patients with right ventricular dysfunction. *Chest* 2013;(in press).