

Новые возможности терапии идиопатического легочного фиброза

С.Н.Авдеев

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

Информация об авторе

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Резюме

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) является прогрессирующим фиброзирующим заболеванием легких со средней выживаемостью пациентов около 2–3 лет от момента постановки диагноза. Нинтеданиб — ингибитор тирозинкиназы, мишенью которого являются рецепторы факторов роста PDGF, FGF и VEGF. Использование нинтеданиба одобрено для терапии ИЛФ во многих странах на основе результатов исследования II фазы TOMORROW и 2 репликативных исследований III фазы INPULSIS. В исследованиях INPULSIS на фоне терапии нинтеданибом продемонстрировано значительное уменьшение ежегодной скорости снижения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), а время до 1-го обострения ИЛФ и стабилизация показателей качества жизни по шкале SGRQ значительно изменились в исследовании INPULSIS-2. В совокупном анализе исследований TOMORROW и INPULSIS показано, что при терапии нинтеданибом по сравнению с плацебо снижается летальность пациентов с ИЛФ. В исследовании INPULSIS не выявлено различий по способности нинтеданиба замедлять падение показателя ФЖЕЛ между пациентами с классическим ИЛФ и возможным ИЛФ (т. е. у больных с возможным паттерном ОИП с тракционными бронхоэктазами по данным КТВР без хирургической биопсии легких). В субгрупповых анализах исследования INPULSIS эффективность терапии нинтеданибом подтверждена у всех пациентов с ИЛФ, независимо от возраста, пола, расы, исходных значений ФЖЕЛ, диффузионной способности легких по окиси углерода, наличия эмфиземы, использования антирефлюксной терапии или системных глюкокортикостероидов. В исследовании INPULSIS частота тяжелых нежелательных явлений (НЯ) между группами нинтеданиба и плацебо значительно не различалась. Диарея была наиболее частым НЯ при терапии нинтеданибом, частота ее развития составила около 60 %, но в большинстве случаев — легкой или средней тяжести, отмены препарата не требовалось. Необходимо проведение дальнейших исследований по изучению эффективности нинтеданиба у больных ИЛФ с более широкими критериями включения, другими фибротическими интерстициальными заболеваниями легких, а также изучение эффективности и безопасности комбинации нинтеданиба и пирфенидона. Стратегия терапии больных ИЛФ в идеале должна быть основана на индивидуальных характеристиках каждого больного.

Ключевые слова: идиопатический легочный фиброз, интерстициальные заболевания легких, обычная интерстициальная пневмония, антифибротическая терапия, нинтеданиб.

Для цитирования: Авдеев С.Н. Новые возможности терапии идиопатического легочного фиброза. *Пульмонология*. 2017; 27 (4): 502–514. DOI: 10.18093 / 0869-0189-2017-27-4-502-514

New abilities in therapy of idiopathic pulmonary fibrosis

Sergey N. Avdeev

Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, build. 4, Moscow, 105077, Russia

Author information

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Chief Pulmonologist of Healthcare Ministry of Russian Federation, Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is progressive fibrosing lung disease with average survival of 2 to 3 years after the diagnosis. Nintedanib is tyrosine kinase inhibitor targeted to receptors of PDGF, FGF and VEGF growth factors. Use of nintedanib in IPF was approved in many countries on the basis of results of TOMORROW phase 2 clinical trial and two phase 3 INPULSIS replicate studies. Significant reduction in the annual FVC decline was shown under the therapy with nintedanib in the INPULSIS studies. Improvement in time to the first exacerbation and stabilization of quality of life measured by SGRQ scale were obtained in the INPULSIS-1 study. In pooled analysis of TOMORROW and INPULSIS study results, nintedanib decreased mortality in IPF patients compared to placebo. FVC decline was not differed between patients with typical and possible IPF (i.e., patients with traction bronchiectasis in HRCT, but without surgical lung biopsy) in the INPULSIS trials. In subgroup analysis in INPULSIS trials, the efficacy of nintedanib was confirmed in all IPF patients independently on age, gender, race, baseline FVC and DLCO, presence of emphysema, use of anti-reflux therapy or systemic steroids. Frequency of severe adverse events (AE) did not differed between groups of nintedanib and placebo in the INPULSIS trials. The most frequent AE was diarrhea (60%), mostly mild or moderate, which did not require withdrawal the treatment. Further investigations are needed to study efficacy of nintedanib in IPF patients with more extended inclusion criteria and other fibrosing interstitial lung diseases, as well as efficacy and safety of combinations of nintedanib and pirfenidone. Ideally, the therapeutic strategy in IPF patients should be individualized according to characteristics of the patient.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis, interstitial lung diseases, usual interstitial pneumonia, antifibrotic therapy, nintedanib.

For citation: Avdeev S.N. New abilities in therapy of idiopathic pulmonary fibrosis. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (4): 502–514 (in Russian). DOI: 10.18093 / 0869-0189-2017-27-4-502-514

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) — одна из наиболее частых форм интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ), которая встречается преимущест-

венно у лиц пожилого возраста [1]. В одном из недавно проведенных эпидемиологических исследований, основанном на базе данных страховых компа-

ний, у лиц старше 65 лет распространенность ИЛФ составляла около 495 случаев на 100 тыс. населения [2]. ИЛФ характеризуется прогрессирующей потерей легочной функции, нарастающими одышкой и кашлем, ассоциирован со значительным снижением качества жизни (КЖ), связанного со здоровьем [2–4]. Средняя выживаемость пациентов с ИЛФ от момента диагностики составляет около 2–3 лет, но заболевание имеет довольно вариабельное течение [5]. Нередко у пациентов после относительно стабильного состояния развиваются острые эпизоды тяжелых ухудшений (обострения ИЛФ), чаще всего без явной причины. Средняя продолжительность жизни пациентов после обострения ИЛФ — лишь 3–4 мес.; обострения являются причиной смерти почти 50 % больных ИЛФ [6].

Кроме того, у пациентов с ИЛФ пожилого возраста очень часто встречаются сопутствующие заболевания и осложнения, такие как ишемическая болезнь сердца, легочная гипертензия и эмфизема [7–9]. Больные ИЛФ часто принимают сразу несколько дополнительных препаратов [10], что делает их особенно чувствительными к развитию нежелательных явлений (НЯ) лекарственной терапии и межлекарственным взаимодействиям [11, 12].

В течение нескольких десятилетий пациентам с ИЛФ в качестве стандартной терапии назначались различные дозы системных глюкокортикостероидов (ГКС), часто в сочетании с цитостатическими препаратами, такими как азатиоприн или циклофосфамид. В начале 2000-х гг. после публикации исследования IFIGENIA новым стандартом терапии ИЛФ стала тройная комбинация, состоявшая из N-ацетилцистеина, преднизолона и азатиоприна [13]. Однако по результатам последующего исследования PANTHER-IPF, посвященного изучению эффективности тройной комбинации, показано, что такая терапия приводит к более быстрому развитию неблагоприятных событий у больных ИЛФ [14]. Кроме того, в большинстве клинических исследований, проведенных в последние 10–15 лет, продемонстрирована отрицательная эффективность при ИЛФ таких препаратов, как этанерцепт [15], интерферон- γ [16], иматиниб [17], варфарин [18], антагонисты рецепторов эндотелина [19–22] и монотерапия N-ацетилцистеином [23].

Антифибротический препарат нинтеданиб относительно недавно (2014–2015) одобрен для терапии ИЛФ во многих странах Европы, а также в США и России¹ [24]. Основанием для одобрения послужили результаты исследований II фазы (TOMORROW)² и 2 исследований III фазы (INPULSIS-1 и -2) [27].

В обновленном международном руководстве по ИЛФ (2015) получен самый высокий уровень рекомендаций для поддерживающей терапии ИЛФ 2 антифибротическими препаратами — нинтеданиб

и пирфенидон [26], и сегодня, после декады неудачных клинических испытаний многих препаратов при терапии ИЛФ, у врача появился выбор. Данный обзор посвящен препарату нинтеданиб (Варгатеф®) — новому антифибротическому препарату для терапии ИЛФ.

Механизмы развития фиброза при идиопатическом легочном фиброзе

Еще 10–15 лет назад основной парадигмой патогенеза ИЛФ в качестве предшественника развития прогрессирующего фиброза легких рассматривалось хроническое воспаление. Однако в течение последнего десятилетия произошел переход к парадигме «анормального заживления раневой поверхности», развивающегося в ответ на постоянное или повторное микроповреждение альвеолярного эпителия (возможные повреждающие факторы — сигаретный дым, микроаспирация, инфекции и др.) у чувствительных индивидуумов [27]. В ряде экспериментальных работ показано, что вслед за апоптозом клеток альвеолярного эпителия вследствие повреждения следуют экстравазальная коагуляция, активация иммунного ответа и абберантная персистирующая активация альвеолоцитов, даже при отсутствии воздействия первичного стимула [28]. В свою очередь, данные клетки индуцируют миграцию и пролиферацию местных фибробластов, рекрутируют циркулирующие фиброциты к очагу повреждения и промотируют дифференциацию фибробластов в миофибробласты [29–32]. Все это приводит к формированию фокусов миофибробластов — отличительному гистологическому признаку ИЛФ, в котором перманентно активированные миофибробласты секретируют избыточное количество протеинов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) [29–32]. Беспорядочная депозиция и аккумуляция компонентов ЭЦМ в интерстиции и альвеолах приводит к формированию фиброза, прогрессирующей деструкции легочной архитектоники и потери функции легких.

В данный патогенетический каскад вовлечены комплексные межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия с участием многих биологических медиаторов, таких как факторы роста, энзимы, хемокины, факторы коагуляции и активные формы кислорода, каждый из которых, в свою очередь, находится под влиянием многих внутренних и внешних факторов [33, 34].

Среди данных факторов, играющих важную роль в развитии легочного фиброза, необходимо отметить факторы роста, такие как тромбоцитарный фактор роста (*platelet derived growth factor* — PDGF), трансформирующий фактор роста- β (*transforming growth factor- β* — TGF- β) и фактор роста фибробластов (*fibroblast growth factor* — FGF) [35].

¹ Dimitroulis I.A. Nintedanib: a novel therapeutic approach for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Care*. 2014; 59 (9): 1450–1455. DOI: 10.4187/respcare.03023.

² Mazzei M.E., Richeldi L., Collard H.R. Nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2015; 9 (3): 121–129. DOI: 10.1177/1753465815579365.

Факторы роста, связанные с развитием легочного фиброза

PDGF является мощным митогеном для фибробластов [36] и играет важную роль в экспансии миофибробластов за счет стимуляции их пролиферации, миграции и выживаемости [37]. Повышение числа миофибробластов ведет к избыточной продукции соединительной ткани в интерстициальном пространстве, что вызывает деструкцию альвеолярной архитектоники. У пациентов с ИЛФ альвеолярные макрофаги высвобождают в 4 раза больше PDGF по сравнению с контролем [38].

TGF- β , особенно TGF- β_1 , является важнейшим медиатором для развития легочного фиброза. Данный фактор роста промотирует хемотаксис и пролиферацию фибробластов, дифференциацию миофибробластов из фибробластов, эпителиально-мезенхимальный переход и защищает миофибробласты от апоптоза [39, 40]. Эффекты TGF- β при легочном фиброзе частично опосредуются высвобождением FGF-2 и повышенной экспрессией FGFR-1 и -2 [40, 41]. FGF-2 индуцирует синтез коллагена фибробластами легких [42] и миофибробластами [43]. Кроме того, FGF-2 также стимулирует пролиферацию фибробластов легких у пациентов с ИЛФ и действует синергично с TGF- β_1 [44].

При ИЛФ тучные клетки являются основным источником FGF-2 [43]. Число тучных клеток, содержащих FGF-2, у пациентов с ИЛФ повышено, они аккумулируются в области ЭЦМ [43, 45]. Повышенное содержание FGF-2 у пациентов с ИЛФ обнаруживаются в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, его концентрация положительно коррелирует с альвеоло-артериальным градиентом, измеренным во время физической нагрузки, и отрицательно – с диффузионной способностью легких по окиси углерода (DL_{CO}) [45].

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (*vascular endothelial growth factor* – VEGF) играет центральную роль в ангиогенезе и важную – в патогенезе легочного фиброза. VEGF увеличивает сосудистую проницаемость и повышает экспрессию матричных протеиназ, которые участвуют в ремоделировании ЭЦМ, заживлении раневой поверхности и ангиогенезе [46].

У больных ИЛФ сывороточные концентрации VEGF положительно коррелируют с выраженностью фиброзных изменений по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) [47]. Кроме того, в одном из исследований продемонстрирована отрицательная корреляция между сывороточными концентрациями VEGF и ежемесячным изменением жизненной емкости легких (ЖЕЛ); у больных ИЛФ с более высокими сывороточными уровнями VEGF также отмечена более низкая 5-летняя выживаемость [48]. Экспериментальные данные, полученные в исследованиях на животных, свидетельствуют, что при ингибировании VEGF может уменьшиться развитие фиброза [49]. Однако VEGF также обладает и вазопротективными эффек-

тами и способен уменьшить легочную гипертензию, которая часто осложняет течение ИЛФ [50, 51]. Таким образом, роль VEGF в развитии ИЛФ довольно противоречива и необходимы дальнейшие исследования ее роли в патогенезе ИЛФ.

Фармакокинетика и механизмы действия нинтеданиба

После приема *per os* нинтеданиб быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и его максимальные концентрации в плазме крови достигаются приблизительно через 2–4 ч [35]. Стабильные концентрации препарата достигаются в среднем через 1 нед. терапии¹ [24, 35]. Нинтеданиб первично метаболизируется путем гидролитического расщепления, за которым следует глюкуронидация (добавление глюкуроновой кислоты к субстрату). Основной путь элиминации нинтеданиба – желчно-фекальная экскреция, период полувыведения составляет около 10–15 ч [35]. Нинтеданиб является субстратом для Р-гликопротеина и в меньшей степени – для цитохрома CYP3A4¹ [24].

Нинтеданиб является внутриклеточным ингибитором тирозинкиназы, мишенями которого являются рецепторы нескольких факторов роста (PDGFR, FGFR и VEGFR) [52–54].

В исследованиях *in vitro* показано, что нинтеданиб подавляет многие процессы формирования легочного фиброза, такие как пролиферация, миграция и дифференциация фибробластов, а также продукция и депозиция ЭЦМ [55]. На животных моделях легочного фиброза выявлено, что при терапии нинтеданибом уменьшается выраженность воспаления и образования фиброза, независимо от причины их развития [56], а также восстанавливается нарушенная легочная микрососудистая архитектоника [57]. Также в недавно представленных работах продемонстрировано и *in vitro*, и *in vivo*, что нинтеданиб ингибирует поляризацию M2-макрофагов, которые играют важную роль в развитии фиброза легких [58].

Сравнение диагностики идиопатического легочного фиброза в различных исследованиях и руководствах

В связи со значительными различиями в прогнозе и стратегии терапии между ИЛФ и другими формами идиопатических интерстициальных пневмоний (ИИП), точный диагноз ИЛФ является очень важным. Согласно международному руководству (2011) [1], при подозрении на ИЛФ первым шагом диагностического алгоритма является исключение других известных ИЗЛ. Затем рассматриваются данные КТВР для подтверждения паттерна обычной интерстициальной пневмонии (ОИП), который определяется как наличие преимущественно субплевральных и базальных ретикулярных изменений с признаками «сотового» легкого при наличии или отсутствии тракционных бронхоэктазов и отсутствии изменений, несовместимых с паттерном ОИП (преобладание «матового стекла», преимущественно

Таблица 1
Критерии включения пациентов с идиопатическим легочным фиброзом,
основанные на данных компьютерной томографии высокого разрешения в исследованиях INPULSIS
Table 1
HRCT criteria in INPULSIS trials

A	Определенный тип ОИП с признаками «сотового» легкого, преимущественно в базальных и периферических отделах легких
B	Наличие ретикулярных изменений и тракционных бронхоэктазов , преимущественно в базальных и периферических отделах легких, но при этом отсутствует «сотовое» легкое
C	Отсутствуют атипичные признаки ОИП, такие как узелки и консолидаты. Изменения по типу «матового стекла» менее выражены, чем ретикулярные изменения
В отсутствие хирургической биопсии легких КТВР пациента должна быть «согласованной с ОИП». Это определяется как наличие или всех критериев (A, B и C), или A и C, или B и C	

Примечание: ОИП – обычная интерстициальная пневмония.

верхушечная локализация и т. д.) [1]. Таким образом, ИЛФ может быть диагностирован при наличии паттерна ОИП на КТВР и исключении других известных ИЗЛ. Если по данным КТВР паттерна ОИП не выявлено, а присутствуют т. н. возможный паттерн ОИП или паттерн, несовместимый с ОИП, то рекомендовано проведение хирургической биопсии легких (ХБЛ), а окончательный диагноз может быть выставлен на основе мультидисциплинарной дискуссии, включающей клинициста, рентгенолога и морфолога [1]. Однако в реальной практике проведение ХБЛ часто затруднено или даже противопоказано у многих больных ИЛФ [59]. В такой ситуации выходом может быть проведение менее инвазивной процедуры – трансбронхиальной криобиопсии [60].

Критерии включения пациентов с ИЛФ в клинические исследования по оценке эффективности нинтеданиба (INPULSIS trials) [25] базировались на картине КТВР, при этом требовалось наличие признаков A, B и C; A и C или B и C (табл. 1). Согласно международному руководству, признаки B и C означали наличие возможного паттерна ОИП с тракционными бронхоэктазами, но без «сотового» легкого, (рис. 1), при этом данные больные, согласно руководству (2011), нуждались в проведении ХБЛ. Однако у 32 % включенных в исследование INPULSIS пациентов с возможным ОИП ХБЛ не проводилась и морфологическое подтверждение отсутствовало.

В международной классификации ИИП *American Thoracic Society / European Respiratory Society* (2013) [61] предложены классификация и терапия различных ИИП в соответствии с течением (*behavior*) заболевания. Такой подход полезен для случаев неклассифицируемых хронических интерстициальных пневмоний и предполагает использование той же стратегии, которая рекомендована пациентам ИЛФ с «прогрессирующим, необратимым» заболеванием. Поскольку у больных с возможным паттерном ОИП с тракционными бронхоэктазами по данным КТВР без морфологического подтверждения отмечаются схожие прогрессирующее течение заболевания и ответ на терапию нинтеданибом, как и у пациентов с классическим ИЛФ [62], диагностические критерии, использованные в исследовании INPULSIS, могут быть использованы при решении вопроса о назначении нинтеданиба и позволяют использовать эффективный антифибротический препарат у более широкой популяции больных с хроническими фиброзирующими ИИП.

Оптимальная доза нинтеданиба при идиопатическом легочном фиброзе

Исследование TOMORROW спланировано как 52-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование II фазы по поиску оптимальной дозы нинтеданиба при ИЛФ².



Рис. 1. Примеры паттерна обычной интерстициальной пневмонии по данным компьютерной томографии высокого разрешения у больных идиопатическим легочным фиброзом: А – классический, В – возможный
 Figure 1. Examples of typical (A) and possible (B) patterns of UIP according to HRCT inpatients with IPF

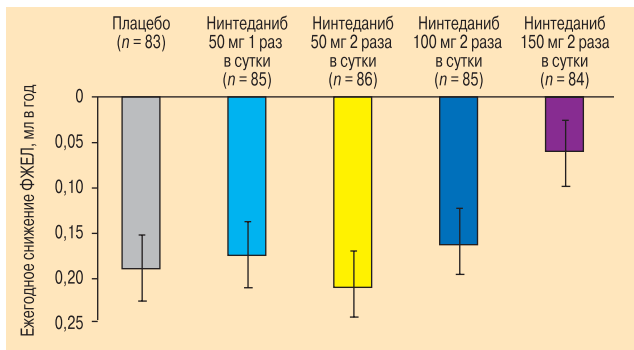


Рис. 2. Ежегодная скорость снижения форсированной жизненной емкости легких при терапии различными дозами нинтеданиба в исследовании TOMORROW

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

Figure 2. FVC annual decline rate under the treatment with different doses of nintedanib in the TOMORROW study

Пациенты с ИЛФ ($n = 428$) рандомизированы в группы 4 различных доз нинтеданиба и плацебо. Первичной конечной точкой данного исследования являлось ежегодное снижение показателя форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), вторичными конечными точками – частота и время до развития обострений ИЛФ и изменение КЖ за время исследования, оцененное по шкале *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ).

По сравнению с плацебо терапия нинтеданибом в дозе 150 мг 2 раза в сутки ассоциирована с положительной тенденцией к замедлению ежегодной скорости снижения ФЖЕЛ ($p = 0,06$) (рис. 2), меньшей частотой обострений ИЛФ ($p = 0,02$) и трендом сохранения КЖ по общей шкале SGRQ ($p = 0,07$). Терапия нинтеданибом также характеризовалась приемлемым профилем безопасности и переносимости². На основании результатов исследования TOMORROW нинтеданиб в дозе 150 мг 2 раза в сутки признан оптимальной дозой для обеспечения эффективности и безопасности терапии при ИЛФ, эта дозировка использована в 2 репликативных 52-недельных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях III фазы (INPULSIS) [25].

Эффективность нинтеданиба при идиопатическом легочном фиброзе в основных исследованиях

В зеркальные исследования INPULSIS-1 и INPULSIS-2 включены пациенты с ИЛФ ($n = 1066$), рандомизированные в соотношении 3 : 2 в группы терапии нинтеданибом в дозе 150 мг 2 раза в день, и плацебо [25]. Целью исследований INPULSIS являлась оценка эффективности и безопасности терапии нинтеданибом в течение 52 нед., основными критериями включения в исследование являлись возраст пациентов старше 40 лет, ФЖЕЛ $\geq 50\%$ долж., соотношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ $\geq 0,7$, DL_{CO} от 30 до 79 % долж. Так же как и в исследовании TOMORROW, первичной конечной точкой исследования INPULSIS являлось ежегодное снижение ФЖЕЛ, вторичными конечными точками – частота обострений ИЛФ и изменение КЖ по шкале SGRQ [25].

В обоих исследованиях INPULSIS скорректированная ежегодная скорость снижения ФЖЕЛ была достоверно ниже в группе нинтеданиба, чем в группах плацебо: $-114,7$ мл в год в группах нинтеданиба и $-239,9$ мл в год – в группах плацебо в исследовании INPULSIS-1 (разница между группами – $125,3$ мл в год) и $-113,6$ мл в год по сравнению с $-207,3$ мл в год в исследовании INPULSIS-2 соответственно (разница между группами $93,7$ мл) (рис. 3, табл. 2). Таким образом, по результатам исследований INPULSIS показано, что у больных ИЛФ при назначении нинтеданиба замедляется прогрессирование заболевания приблизительно на 50 %. Нинтеданиб явился первым препаратом, продемонстрировавшим такой эффект в 2 зеркальных исследованиях [25]. В дополнении к этому по результатам метаанализа исследований TOMORROW и INPULSIS в течение 52 нед. также показана значительно меньшая вероятность снижения ФЖЕЛ $> 10\%$ на фоне терапии нинтеданибом по сравнению с плацебо [63].

В исследовании INPULSIS-2 отмечено значительное увеличение временного периода до 1-го эпизода обострения ИЛФ в группе терапии нинтеданибом по сравнению с плацебо (отношение рисков (ОР) – 0,38;

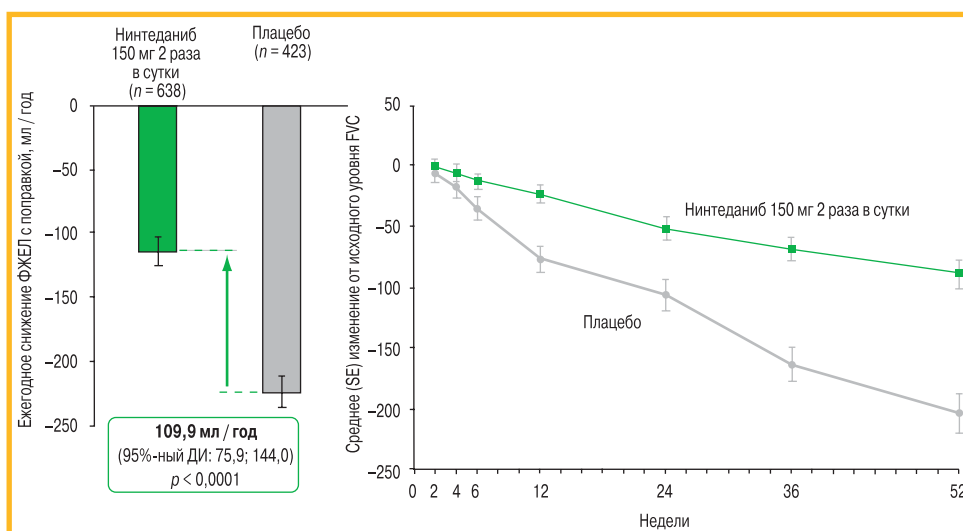


Рис. 3. Ежегодная скорость снижения форсированной жизненной емкости легких при терапии нинтеданибом и плацебо в исследованиях INPULSIS

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

Figure 3. FVC annual decline rate under the treatment with nintedanib vs placebo in INPULSIS trials

Таблица 2
Основные результаты исследований INPULSIS-1, INPULSIS-2 и объединенного анализа [25]
Table 2
Main results of INPULSIS-1, INPULSIS-2 trials and pooled analysis [25]

Конечные точки	Исследования	Нинтеданиб	Плацебо	p
Ежегодное снижение ФЖЕЛ, мл в год	INPULSIS-1	114,7	239,9	< 0,001
	INPULSIS-2	113,6	207,3	< 0,001
	Объединенный анализ	113,6	223,5	< 0,001
Доля ответчиков по ФЖЕЛ (< 5 % пациентов со снижением ФЖЕЛ, % _{долж.} к 52-й неделе), n (%)	INPULSIS-1	163 (52,8)	78 (38,2)	0,001
	INPULSIS-2	175 (53,2)	86 (39,3)	0,001
	Объединенный анализ	338 (53,0)	164 (36,8)	0,001
Обострения ИЛФ, репортируемые исследователями, n (%)	INPULSIS-1	19 (6,1)	11 (5,4)	0,67
	INPULSIS-2	12 (3,6)	21 (9,6)	0,005
	Объединенный анализ	31 (4,9)	32 (7,6)	0,08
Обострения ИЛФ, подтвержденные независимой комиссией, n (%)	INPULSIS-1	7 (2,2)	8 (3,9)	
	INPULSIS-2	5 (1,5)	16 (7,3)	
	Объединенный анализ	12 (1,9)	24 (5,7)	0,001
Среднее изменение общего числа баллов шкалы SGRQ _{исх.}	INPULSIS-1	4,34	4,39	0,97
	INPULSIS-2	2,80	5,48	0,02
	Объединенный анализ	3,53	4,96	0,09

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз.

95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,19–0,77; $p = 0,005$), в то время как в INPULSIS-1 достоверных различий не показано [25]. В совокупном анализе 2 исследований INPULSIS пропорция пациентов с минимум одним обострением ИЛФ в группе нинтеданиба была значительно меньше, чем в группе плацебо (4,9 % vs 7,6 % соответственно) [25] (рис. 4). С другой стороны, в том же совокупном анализе после пересмотра всех репортируемых обострений ИЛФ в слепом порядке специальным независимым комитетом ОР времени до 1-го подтвержденного или предполагаемого обострения ИЛФ составило 0,32 (95%-ный ДИ – 0,16–0,65; $p = 0,001$), а число обострений ИЛФ было также существенно ниже на фоне терапии нинтеданибом по сравнению с плацебо (см. табл. 2) [25], что предполагает потенциальный положительный эффект нинтеданиба по снижению риска обострений ИЛФ. В своем систематическом

обзоре E.Loveman et al. на основе анализа репортируемых обострений в исследованиях TOMORROW и INPULSIS подтверждено, что при терапии нинтеданибом значительно снижается риск обострений ИЛФ (ОР – 0,50; 95%-ный ДИ – 0,31–0,79) [64].

В исследовании INPULSIS-2 изменение общего числа баллов по шкале SGRQ на фоне терапии нинтеданибом было значительно меньше, чем в группе плацебо, в то же время значительных различий между группами в исследовании INPULSIS-1 не отмечено (см. табл. 2) [25].

Несмотря на то, что летальность от всех причин, во время терапии и респираторная летальность были вторичными конечными точками в исследованиях TOMORROW и INPULSIS-2 [25], ни в одном из них из-за недостаточной мощности исследований (т. е. недостаточное число пациентов и время наблюдения) не удалось показать влияния терапии нинтеда-

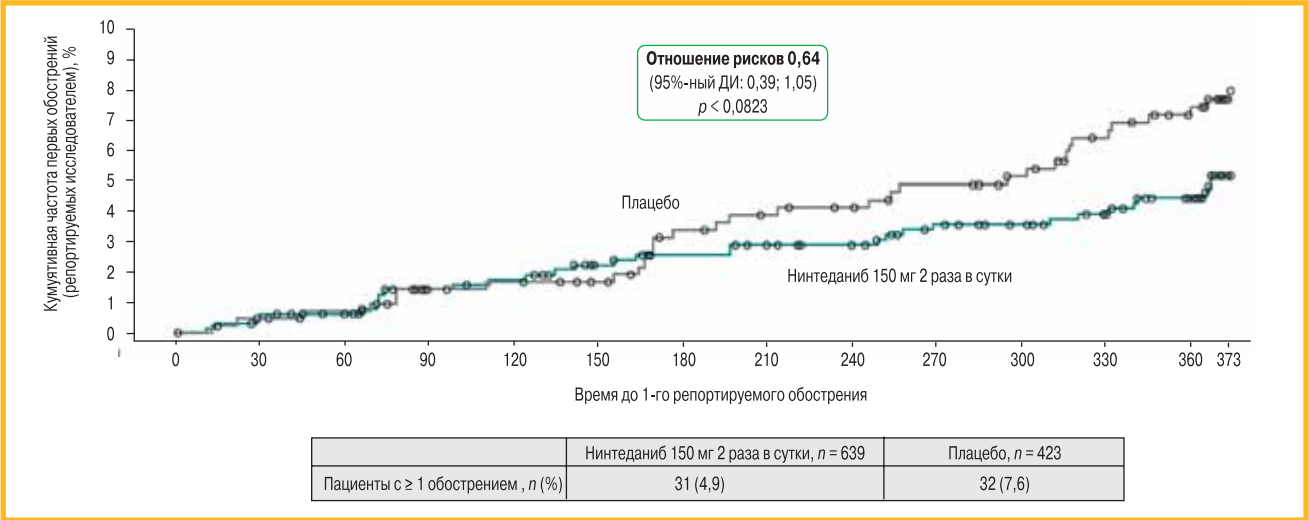


Рис. 4. Время до 1-го обострения (репортируемые исследователем) в суммарном анализе исследований INPULSIS
Figure 4. Time to the first exacerbation (reported by the investigator) in the pooled analysis of INPULSIS trials

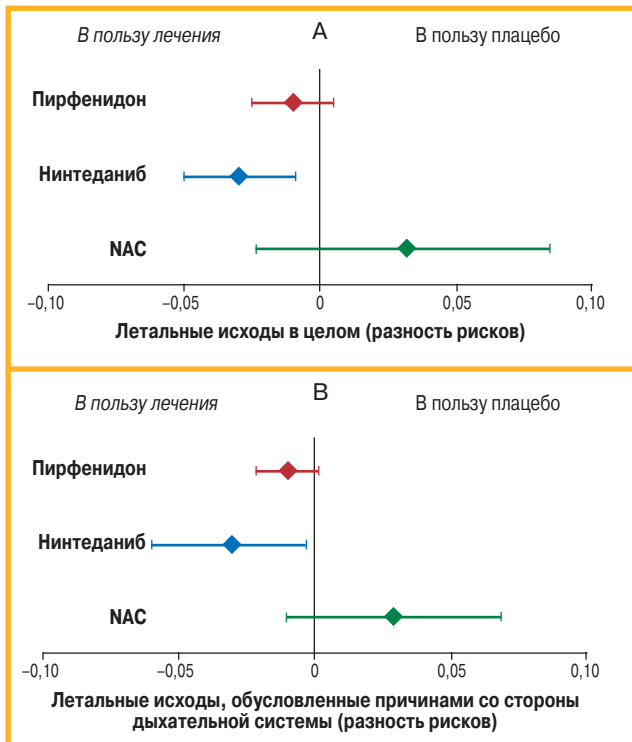


Рис. 5. Общий метаанализ с использованием форест-диаграммы с оценкой влияния пирфенидона, нинтеданиба и N-ацетилцистеина на: А – общий риск летального исхода, В – на риск летального исхода, обусловленного респираторными причинами. Примечание: NAC – N-ацетилцистеин.

нимом на летальность. Однако в объединенном анализе исследований TOMORROW и INPULSIS такой эффект продемонстрирован – значения ОР для летальности от всех причин и во время терапии составили 0,70 (95%-ный ДИ – 0,46–1,08; $p = 0,0954$) и 0,57 (95%-ный ДИ – 0,34–0,97; $p = 0,0274$) в пользу нинтеданиба соответственно [63].

По данным метаанализа *P. Rogliani et al.*, при приеме нинтеданиба достоверно ($p < 0,05$) снижался риск летального исхода у больных ИЛФ как от общих, так и от респираторных причин, что было нехарактерно для препаратов сравнения – пирфенидона и N-ацетилцистеина (нинтеданиб: $-0,03$; 95%-ный ДИ – $(-0,06) - (-0,001)$; $I_2 = 28\%$; пирфенидон: $-0,01$; 95%-ный ДИ – $(-0,02-0,00)$; $I_2 = 24\%$; N-ацетилцистеин: $0,03$; 95%-ный ДИ – $(-0,02-0,08)$; $I_2 = 18\%$) (рис. 5) [65].

Дополнительные данные об эффективности нинтеданиба при идиопатическом легочном фиброзе у пациентов различных групп

В исследовании INPULSIS различий по способности нинтеданиба замедлять падение показателя ФЖЕЛ между пациентами с классическим ИЛФ и возможным ИЛФ (у больных с возможным паттер-

ном ОИП с тракционными бронхоэктазами по данным КТВР, без ХБЛ) не выявлено (рис. 6) [62].

По результатам подгрупповых анализов обобщенных данных исследований INPULSIS продемонстрировано постоянство эффекта нинтеданиба при ИЛФ, который не зависел от таких характеристик пациентов, как пол, возраст (< 65 лет vs ≥ 65 лет), раса (европеоиды и азиаты), исходных значений ФЖЕЛ ($\leq 70\%$ vs $> 70\%$; $\leq 80\%$ vs $> 80\%$; $\leq 90\%$ vs $> 90\%$), DLCO ($\leq 40\%$ vs $> 40\%$), использования антирефлюксной терапии или системных ГКС³ [66–69].

По результатам дополнительного подгруппового анализа данных исследований INPULSIS показано, что снижение ФЖЕЛ не различалось между группами пациентов с наличием или отсутствием эмфиземы по данным КТВР [67]. Однако в данном анализе учитывалось только наличие эмфиземы, данных о влиянии ее выраженности на результаты терапии нинтеданибом пока нет.

Долгосрочные эффекты терапии нинтеданибом (> 52 нед.) проанализированы в открытых продолжениях исследований TOMORROW [70] и INPULSIS⁴. Исследование INPULSIS-ON – ныне продолжающееся открытое исследование по наблюдению пациентов с ИЛФ, завершивших участие в INPULSIS, либо в группах плацебо, либо нинтеданиба, но получающих в настоящее время терапию нинтеданибом в дозе 150 мг 2 раза в сутки⁴. Промежуточный анализ данных исследования INPULSIS-ON позволяет сделать заключение, что скорость снижения ФЖЕЛ у пациентов, продолжающих или начавших терапию нинтеданибом в INPULSIS-ON, практически не отличается от такового в 52-недельном исследовании INPULSIS, т. е. эффективность терапии нинтеданибом поддерживается на протяжении ≥ 3 лет⁴.

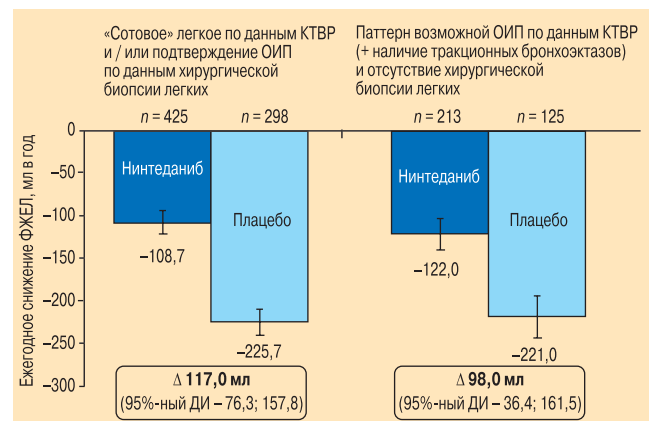


Рис. 6. Ежегодная скорость снижения форсированной жизненной емкости легких при терапии нинтеданибом в зависимости от типа идиопатического легочного фиброза. Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; ОИП – обычная интерстициальная пневмония; ДИ – доверительный интервал.

³ Cottin V., Taniguchi H., Richeldi L. et al. Effect of baseline emphysema on reduction in FVC decline with nintedanib in the INPULSIS trials. Poster presented at: The International Colloquium on Lung and Airway Fibrosis; 2014 September 20 – 24. Mont Tremblant, Quebec, Canada.
⁴ Richeldi L., Selman M., Kirsten A.-M. et al. Long-term efficacy and safety of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the TOMORROW trial and its open-label extension. Poster presented at: 19th International Colloquium on Lung and Airway Fibrosis (ICLAF); 2016, September 24 – 28. Dublin, Ireland.

В то время как пациенты с ФЖЕЛ < 50 %_{долж.} не были включены в исследование INPULSIS, они могли принимать участие в INPULSIS-ON⁴. В отдельном анализе показано, что у пациентов с ИЛФ при исходных значениях ФЖЕЛ ≤ 50 и > 50 %_{долж.} наблюдались сходные изменения ФЖЕЛ через 48 нед. от начала терапии нинтеданибом⁵. Таким образом, терапия нинтеданибом может быть одинаково эффективна и у больных с далекозашедшими изменениями, и у пациентов с умеренными изменениями, однако эти данные нужно трактовать с осторожностью, т. к. в данный анализ были включены только пациенты ($n = 24$) с ФЖЕЛ ≤ 50 %⁵.

Возможность использования нинтеданиба при обострении идиопатического легочного фиброза

В настоящее время практически нет эффективных методов терапии обострений ИЛФ, также, как и рекомендаций о возможности назначения терапии антифибротическими препаратами, в т. ч. нинтеданибом, во время обострения ИЛФ [71]. В литературе представлен лишь 1 клинический случай успешного применения нинтеданиба у 84-летнего пациента с обострением ИЛФ [72]. Данный больной был госпитализирован в стационар с нарастанием одышки и кашля в течение 1 мес., по данным КТВР у него выявлены новые двусторонние диффузные инфильтраты по типу матового стекла, а также гипоксемия и гипоксипния ($\text{PaO}_2 - 54,7$, $\text{PaCO}_2 - 32,2$ мм рт. ст.). У пациента не обнаружено каких-либо причин обострения ИЛФ и начата терапия нинтеданибом в дозе 300 мг в сутки без сопутствующего назначения системных ГКС. Данная терапия оказалась успешной: отмечено улучшение картины КТВР и почти двукратное снижение сывороточных концентраций маркеров KL-6 и SP-D. Таким образом, данный случай предполагает возможность назначения нинтеданиба при обострении ИЛФ.

Побочные эффекты во время терапии нинтеданибом и их коррекция

Для коррекции НЯ, возникших во время терапии нинтеданибом, в исследовании INPULSIS разрешались остановка терапии и / или снижение дозы препарата от 150 мг 2 раза в сутки до 100 мг 2 раза в сутки [25]. Для пациентов, у которых терапия была прекращена, после разрешения НЯ возобновление терапии нинтеданибом могло быть начато с доз 150 или 100 мг 2 раза в сутки. После снижения дозы нинтеданиба до 100 мг 2 раза в сутки была возможна рэскалация дозы препарата до 150 мг 2 раза в сутки. В ходе исследования исследователям даны соответствующие рекомендации по коррекции диареи и повышению уровня печеночных ферментов [25].

В исследовании INPULSIS частота развития НЯ в группе нинтеданиба составила 95,5 %, а в группе

плацебо — 89,6 %, при этом частота серьезных НЯ, при которых пациент был вынужден прекратить участие, в исследовании INPULSIS составила около 20 % и значительно не различалась между группами нинтеданиба и плацебо [73]. Наиболее частыми НЯ при приеме нинтеданиба были расстройства ЖКТ, с которыми связано большинство случаев прекращения терапии из-за развития НЯ.

Самым частым НЯ в исследовании INPULSIS была диарея, частота ее развития составляла 62,4 % во время терапии нинтеданибом, а в группе плацебо — 18,4 % [73]. Однако почти все репортируемые случаи диареи по своей интенсивности были легкими или среднетяжелыми и приводили к прекращению терапии у ≤ 5 % больных, получавших нинтеданиб. Диарея, как правило, появлялась в ранние сроки терапии, 44,0 % всех случаев диареи отмечено в 1-й месяц от начала терапии, 67,1 % случаев — в первые 3 мес. Очень важны периодические опросы пациентов по выявлению НЯ, т. к. диарея может появляться и в более поздние сроки от начала терапии нинтеданибом. При появлении диареи рекомендовано проведение симптоматической терапии — возмещение жидкостного баланса и антидиарейные препараты (например, лоперамид). Если такая терапия эффективна, то прием нинтеданиба может быть продолжен, если нет, необходимо снижение дозы препарата (до 100 мг 2 раза в сутки) или его приостановка, а после разрешения диареи рекомендовано возобновление терапии нинтеданибом. В случаях тяжелой диареи необходимо прекращение терапии нинтеданибом [73].

Повышение уровня печеночных ферментов также чаще отмечалось во время терапии нинтеданибом (5,0 %) по сравнению с плацебо (0,7 %) [73]. Тщательный мониторинг состояния пациентов с периодическим контролем печеночных ферментов является важным условием при назначении терапии нинтеданибом. При повышении уровня печеночных ферментов в ≥ 3 раза от верхних пределов нормальных значений и появлении симптомов печеночных расстройств необходимо прекращение дальнейшей терапии нинтеданибом. При наличии умеренных изменений печеночных ферментов возможно снижение дозы препарата до 100 мг 2 раза в сутки. При разрешении печеночных расстройств возможно возобновление терапии нинтеданибом.

В случаях приема нинтеданиба необходимо тщательно анализировать сопутствующую терапию, например, риск развития повреждения печени при терапии нинтеданибом повышен, если пациент одновременно принимает ингибиторы Р-гликопротеина (флуфеназин, галоперидол, амитриптилин и др.).

Тошнота и рвота также являются частыми НЯ при терапии нинтеданибом. Так, в исследовании INPULSIS частота развития данных НЯ составляла 24,5 и 11,6 % в группе нинтеданиба, 6,6 и 2,6 % — в группе плацебо [73]. Почти все случаи тошноты

⁵ Crestani B., Ogura T., Pelling K. et al. Long-term treatment with nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: an update from INPULSIS®-ON. Paper presented at: European Respiratory Society (ERS) International Congress; 2016, September 3 – 7. London, UK.

и рвоты по своей интенсивности были легкими или среднетяжелыми. Чаще всего тошнота развивалась в ранние сроки, а рвота могла появиться в любое время от начала терапии.

Еще одним НЯ при терапии нинтеданибом является повышенный риск кровотечений, в основном носовых. По данным исследования INPULSIS, кровотечения на фоне терапии нинтеданибом зарегистрированы у 10,3 % пациентов, а на фоне плацебо — у 7,8 % больных, однако частота серьезных кровотечений была одинаковой в обеих группах (нинтеданиб — 1,3 %, плацебо — 1,4 %).

Прободения ЖКТ во время терапии нинтеданибом отмечены у 0,3 % пациентов. Артериальная гипертензия зафиксирована у 5,2 % лиц группы нинтеданиба и у 4,0 % — группы плацебо. Также при приеме нинтеданиба чаще отмечалось снижение массы тела — у 9,7 % пациентов, а при приеме плацебо — у 3,5 %. Среднее снижение массы тела в течение 52 нед. при терапии нинтеданибом составляло 3,1 кг, а при приеме плацебо — 1,4 кг [73].

Место терапии нинтеданибом при идиопатическом легочном фиброзе на современном этапе

Нинтеданиб и пирфенидон являются первыми препаратами, эффективность которых продемонстрирована в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях. Данные препараты полностью соответствуют новой парадигме патогенеза ИЛФ и включены в современные клинические рекомендации по лечению ИЛФ как наиболее эффективные лекарственные средства [26]. Однако в настоящее время нет данных о том, является ли эффективность нинтеданиба и пирфенидона одинаковой у всех пациентов с ИЛФ, в т. ч. у больных, которые не были включены в исследования вследствие ограничений по критериям включения и исключения. В ряде стран, например в США, нет ограничений по тяжести ИЛФ для назначения данных антифибротических препаратов, однако в реальной практике необходимо учитывать многие обстоятельства для селекции кандидатов для такой терапии.

В исследование INPULSIS включены в основном пациенты с легким и умеренно тяжелым ИЛФ (ФЖЕЛ ≥ 50 %; DL_{CO} — 30–79 %), в то время как более тяжелые больные (ФЖЕЛ < 50 %; DL_{CO} < 30 %) в исследование не включались [25]. Нужно признать, что это общая практика при проведении современных рандомизированных контролируемых исследований: более тяжелые пациенты обычно исключаются из исследований, т. к. имеют более высокий риск летальности, возможные сложности при проведении и оценке функциональных изменений и потенциально более высокий риск развития НЯ. В настоящее время появились первые данные об эффективности нинтеданиба у таких пациентов⁵, однако для окончательных выводов их недостаточно. С другой стороны, согласно критериям исключения, пациенты с DL_{CO} > 80 % или анамнезом заболе-

вания > 5 лет также исключались из исследования INPULSIS [25]. Это означает, что эффективность терапии нинтеданибом при ранних стадиях ИЛФ пока изучена недостаточно.

Вследствие вариабельного течения ИЛФ [74] также очень сложно решить вопрос об инициации терапии у пациента с длительной историей относительно стабильного течения заболевания. В нескольких исследованиях показано, что снижение ФЖЕЛ или DL_{CO} ассоциировано с повышенным риском летального исхода в ближайшие 12 мес., однако данные функциональные параметры могут стабилизироваться после начального падения [75]. Таким образом, решение о начале терапии антифибротическими препаратами должно быть основано не только на документированном снижении функциональных показателей, но и на балансе эффективности, прогноза, стоимости терапии, риска НЯ и предпочтений пациента.

В исследование INPULSIS включались пациенты в возрасте старше 40 лет, но без верхней границы возраста, в итоге были включены в основном больные в возрасте 60–70 лет [25]. Возможно, у пожилых пациентов отмечается другой ответ на терапию по сравнению с более молодыми больными вследствие большего числа сопутствующих заболеваний; при этом необходимо принимать во внимание более короткую ожидаемую продолжительность их жизни. При субгрупповом анализе результатов терапии нинтеданибом, основанном на возрастных показателях пациентов (< 65 или ≥ 65 лет), влияния возраста больных на эффективность терапии не выявлено [66], в то время как при сердечной, почечной или печеночной недостаточности может быть повышен риск развития НЯ. Тщательный мониторинг эффективности и безопасности терапии нинтеданибом возможен только у комплаентных пациентов, которые способны правильно соблюдать предписанный режим терапии. Таким образом, желательно проведение дополнительных исследований по изучению эффективности нинтеданиба у более пожилых больных с ИЛФ.

Также в настоящее время нет данных об эффективности нинтеданиба еще у одной группы пациентов — когда ОИП подтвержден морфологически, но при этом картина КТВР не соответствует паттерну ОИП [1]. Такие пациенты также исключались из исследования INPULSIS. Таким образом, т. к. пациенты с другими фиброзирующими заболеваниями легких не принимали участия в интервенционных клинических исследованиях [25], в настоящее время пока неизвестно, будет ли терапия нинтеданибом эффективна в таких случаях, например при системных заболеваниях соединительной ткани или при фибротической форме неспецифической интерстициальной пневмонии, которые могут иметь сходное с ИЛФ течение. Пациенты с системными заболеваниями соединительной ткани часто получают сопутствующую терапию иммуносупрессантами, и опять же пока нет данных об эффективности нинтеданиба на ее фоне.

Ближайшие перспективы использования нинтеданиба в клинической практике

Как уже говорилось, необходимы дополнительные доказательства эффективности и безопасности применения нинтеданиба и при других прогрессирующих фиброзирующих заболеваниях легких, кроме ИЛФ, как и данные о сравнении эффективности нинтеданиба и пирфенидона и их комбинации.

Возможно, в будущем показанием для назначения нинтеданиба будут являться ИЗЛ, ассоциированные с системной склеродермией (ССД). В доклинических исследованиях отмечено, что при назначении нинтеданиба у пациентов с ССД уменьшалась дифференциация миофибробластов, высвобождался коллаген из дермальных фибробластов; продемонстрированы также антифибротические эффекты в различных животных моделях ССД [76]. Кроме того, при назначении нинтеданиба уменьшалось развитие фиброза и васкулярных изменений, похожих на подобные при легочной артериальной гипертензии у Fga-2 трансгенных мышинных моделях [77]. Все эти экспериментальные данные явились основой для организации крупного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования по изучению эффективности нинтеданиба у пациентов с ССД (NCT02597933), в которое планируется включение 520 больных [78]. Критериями включения в данное исследование являются соответствие пациента критериям ССД *American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism* (2013) — наличие в легких ≥ 10 % фибротических изменений по данным КТВР; при скрининге — ФЖЕЛ ≥ 40 % долж., DL_{CO} — 30–90 % долж. Первичной конечной точкой исследования является скорость ежегодного снижения ФЖЕЛ.

В настоящее время проводится еще одно исследование III фазы по изучению эффективности и безопасности нинтеданиба у пациентов с прогрессирующими фиброзирующими заболеваниями легких, отличными от ИЛФ (NCT02999178) [79]. В данное исследование должны быть включены пациенты ($n = 600$), которые будут получать нинтеданиб или плацебо в течение 52 нед. Ключевыми критериями включения в данное исследование должны быть площадь легочного фиброза по данным КТВР (≥ 10 % общей площади легких), а также снижение легочной функции и ухудшение респираторных симптомов на фоне стандартной терапии. Из исследования исключаются пациенты с ИЛФ, легочной гипертензией; также они должны прекратить прием иммуносупрессантов в течение 1–6 мес. перед исследованием (в зависимости от принимаемого препарата). Первичной конечной точкой данного исследования является скорость ежегодного снижения ФЖЕЛ. Вторичные конечные точки исследования включают изменения КЖ по специфичному для ИЗЛ вопроснику *King's ILD questionnaire*.

Прямые сравнительные исследования нинтеданиба и пирфенидона пока не проводились, поэтому на основании имеющейся доказательной базы в на-

стоящее время не представляется возможным говорить о преимуществах того или иного препарата. Также на сегодня нет данных о преимуществах комбинированной терапии данными препаратами перед монотерапией и возможности использования последовательной комбинации препаратами, хотя есть единичные клинические сообщения о благоприятных эффектах переключения и комбинированной терапии [80, 81]. В небольшом пилотном клиническом исследовании II фазы, выполненном в Японии, изучены безопасность, переносимость и фармакокинетика комбинированной терапии нинтеданибом и пирфенидоном [82]. Развития серьезных НЯ при комбинированной терапии 2 антифибротическими препаратами не отмечено.

Легкие и среднетяжелые расстройства ЖКТ являются наиболее частыми НЯ при терапии нинтеданибом, но максимальные концентрации препарата в плазме крови и площадь под фармакокинетической кривой для нинтеданиба и его метаболитов имеют тенденцию к снижению, если нинтеданиб добавляется к пирфенидону [82]. В настоящее время в Великобритании проводится мультицентровое исследование II фазы по изучению фармакокинетики нинтеданиба и пирфенидона при их раздельном и совместном назначении (NCT02606877) [83].

Заключение

ИЛФ является прогрессирующим фиброзирующим заболеванием легких со средней выживаемостью пациентов от момента диагностики около 2–3 лет.

Нинтеданиб является ингибитором тирозинкиназы, мишенью которого являются рецепторы PDGF, FGF и VEGF. Использование нинтеданиба одобрено для терапии ИЛФ на основе результатов исследования II фазы TOMORROW и 2 зеркальных исследований III фазы INPULSIS. В исследованиях INPULSIS при терапии нинтеданибом продемонстрировано значительное уменьшение скорости снижения ФЖЕЛ, однако время до первого обострения ИЛФ и стабилизация показателей КЖ по шкале SGRQ положительно изменились только в исследовании INPULSIS-2. В совокупном анализе исследований TOMORROW и INPULSIS показано, что терапия нинтеданибом по сравнению с плацебо приводит к снижению летальности пациентов.

В исследовании INPULSIS различий по способности нинтеданиба замедлять падение показателя ФЖЕЛ между пациентами с классическим ИЛФ и возможным ИЛФ (возможным паттерном ОИП с тракционными бронхоэктазами по данным КТВР без хирургической биопсии легких) не выявлено. В subgroupовых анализах исследования INPULSIS эффективность терапии нинтеданибом подтверждена у всех пациентов с ИЛФ, независимо от возраста, пола, расы, исходных значений ФЖЕЛ, DL_{CO}, наличия эмфиземы, использования антирефлюксной терапии или системных ГК.

В исследовании INPULSIS частота тяжелых НЯ не отличалась значительно между группами нинте-

даниба и плацебо. Наиболее частым НЯ при терапии нинтеданибом была диарея, частота ее развития составила около 60 %.

В настоящее время пока нет прочной доказательной базы об эффективности терапии нинтеданибом у тяжелых пациентов с ИЛФ с низкими показателями ФЖЕЛ и DL_{CO}, ранними стадиями ИЛФ с сохраненными параметрами DL_{CO}, а также при других прогрессирующих фибротических заболеваниях легких (не-ИЛФ).

Необходимо проведение дальнейших исследований по изучению эффективности нинтеданиба у больных ИЛФ и другими фибротическими ИЗЛ при более широких критериях включения, а также изучение эффективности и безопасности комбинации нинтеданиба и пирфенидона. Стратегия терапии больных ИЛФ в идеале должна быть основана на индивидуальных характеристиках каждого больного.

Благодарности

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО Берингер Ингельхайм. ООО Берингер Ингельхайм не несет ответственности за содержание статьи. Мнение ООО Берингер Ингельхайм может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

Acknowledgements

This publication is supported by Boehringer Ingelheim LLC company. The company is not responsible for the content of this article. The author's and the editorial's opinions could differ from the position of the Boehringer Ingelheim LLC company.

Конфликт интересов

Конфликт интересов автором не заявлен.

Conflict of interest

The author declares no conflict of interest.

Литература / References

1. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. 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 (3): 788–824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
2. Raghu G., Chen S.Y., Yeh W.S. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001–11. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (7): 566–572. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70101-8.
3. van Manen M.J., Birring S.S., Vancheri C. et al. Cough in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. Rev.* 2016; 25 (141): 278–286. DOI: 10.1183/16000617.0090-2015.
4. Yount S.E., Beaumont J.L., Chen S.Y. et al. Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung.* 2016; 194 (2): 227–234. DOI: 10.1007/s00408-016-9850-y.
5. Ley B., Collard H.R., King T.E. Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (4): 431–440. DOI: 10.1164/rccm.201006-0894CI.
6. Collard H.R., Ryerson C.J., Corte T.J. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (3): 265–275. DOI: 10.1164/rccm.201604-0801CI.
7. Cottin V. The impact of emphysema in pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22 (128): 153–157. DOI: 10.1183/09059180.00000813.
8. Behr J., Kreuter M., Hoeper M.M. et al. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (1): 186–196. DOI: 10.1183/09031936.00217614.
9. Raghu G., Amatto V.C., Behr J. et al. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (4): 1113–1130. DOI: 10.1183/13993003.02316-2014.
10. Bonella F., Kreuter M., Hagmeyer L. et al. Insights from the German compassionate use program of nintedanib for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration.* 2016; 92 (2): 98–106. DOI: 10.1159/000448288.
11. Maher R.L., Hanlon J., Hajjar E.R. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Exp. Opin. Drug Saf.* 2014; 13 (1): 57–65. DOI: 10.1517/14740338.2013.827660.
12. Vancheri C., Cottin V., Kreuter M. et al. IPF, comorbidities and management implications. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2015; 32 (Suppl. 1): 17?23.
13. Demedts M., Behr J., Buhl R. et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353 (21): 2229–2242. DOI: 10.1056/NEJMoa042976.
14. Raghu G., Anstrom K.J., King T.E. Jr et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366 (21): 1968–1977. DOI: 10.1056/NEJMoa1113354.
15. Raghu G., Brown K.K., Costabel U. et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with etanercept: an exploratory, placebo-controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (9): 948–955. DOI: 10.1164/rccm.200709-1446OC.
16. King T.E. Jr, Albera C., Bradford W.Z. 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 (9685): 222–228. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60551-1.
17. Daniels C.E., Lasky J.A., Limper A.H. et al. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: Randomized placebo-controlled trial results. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (6): 604–610. DOI: 10.1164/rccm.200906-0964OC.
18. Noth I., Anstrom K.J., Calvert S.B. et al. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (1): 88–95. DOI: 10.1164/rccm.201202-0314OC.
19. King T.E. Jr, Behr J., Brown K.K. et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177 (1): 75–81. DOI: 10.1164/rccm.200705-732OC.
20. King T.E. Jr, Brown K.K., Raghu G. et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (1): 92–99. DOI: 10.1164/rccm.201011-1874OC.
21. Raghu G., Million-Rousseau R., Morganti A. et al. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (6): 1622–1632. DOI: 10.1183/09031936.00104612.
22. Raghu G., Behr J., Brown K.K. et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2013; 158 (9): 641–649. DOI: 10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00003.
23. Martinez F.J., de Andrade J.A., Anstrom K.J. et al. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (22): 2093–2101. DOI: 10.1056/NEJMoa1401739.
24. Richeldi L., Costabel U., Selman M. et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis.

- N. Engl. J. Med.* 2011; 365 (12): 1079–1087. DOI: 10.1056/NEJMoa1103690.
25. Richeldi L., du Bois R.M., Raghu G. et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (22): 2071–2082. DOI: 10.1056/NEJMoa1402584.
 26. Raghu G., Rochwerf B., Zhang Y. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (2): e3–e19. DOI: 10.1164/rccm.201506-1063ST.
 27. King T.E., Pardo A., Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet.* 2011; 378 (9807): 1949–1961. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60052-4.
 28. Ahluwalia N., Shea B.S., Tager A.M. New therapeutic targets in idiopathic pulmonary fibrosis. Aiming to rein in runaway wound-healing responses. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190 (8): 867–878. DOI: 10.1164/rccm.201403-0509PP.
 29. Selman M., King T.E., Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134 (2): 136–151.
 30. Borensztajn K., Crestani B., Kolb M. Idiopathic pulmonary fibrosis: from epithelial injury to biomarkers – insights from the bench side. *Respiration.* 2013; 86 (6): 441–452. DOI: 10.1159/000357598.
 31. Günther A., Korfei M., Mahavadi P. et al. Unravelling the progressive pathophysiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (124): 152–160. DOI: 10.1183/09059180.00001012.
 32. Noble P.W., Barkauskas C.E., Jiang D. Pulmonary fibrosis: patterns and perpetrators. *J. Clin. Invest.* 2012; 122 (8): 2756–2762. DOI: 10.1172/JCI60323.
 33. Selman M., Pardo A. Revealing the pathogenic and aging-related mechanisms of the enigmatic idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (10): 1161–1172. DOI: 10.1164/rccm.201312-2221PP.
 34. Wuyts W.A., Agostini C., Antoniou K.M. et al. The pathogenesis of pulmonary fibrosis: a moving target. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (5): 1207–1218. DOI: 10.1183/09031936.00073012.
 35. Fukihara J., Kondoh Y. Nintedanib (OFEV) in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Exp. Rev. Respir. Med.* 2016; 10 (12): 1247–1254. DOI: 10.1080/17476348.2016.1249854.
 36. Clark J.G., Madtes D.K., Raghu G. Effects of platelet-derived growth factor isoforms on human lung fibroblast proliferation and procollagen gene expression. *Exp. Lung Res.* 1993; 19 (3): 327–344.
 37. Bonner J.C. Regulation of PDGF and its receptors in fibrotic diseases. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2004; 15 (4): 255–273. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2004.03.006.
 38. Martinet Y., Rom W.N., Grotendorst G.R. et al. Exaggerated spontaneous release of platelet-derived growth factor by alveolar macrophages from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1987; 317 (4): 202–209. DOI: 10.1056/NEJM198707233170404.
 39. Adamali H.I., Maher T.M. Current and novel drug therapies for idiopathic pulmonary fibrosis. *Drug Des. Devel. Ther.* 2012; 6: 261–272. DOI: 10.2147/DDDT.S29928.
 40. Xiao L., Du Y., Shen Y. et al. TGF- β 1 induced fibroblast proliferation is mediated by the FGF-2/ERK pathway. *Front. Biosci.* (Landmark Ed). 2012; 17: 2667–2674.
 41. Yu Z.H., Wang D.D., Zhou Z.Y. et al. Mutant soluble ectodomain of fibroblast growth factor receptor-2 IIIC attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Biol. Pharm. Bull.* 2012; 35 (5): 731–736.
 42. Chen Y., Zhao M., Fu M. et al. The role of calcineurin in the lung fibroblasts proliferation and collagen synthesis induced by basic fibroblast growth factor. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2003; 116 (6): 857–862.
 43. Inoue Y., King T.E. Jr, Tinkle S.S. et al. Human mast cell basic fibroblast growth factor in pulmonary fibrotic disorders. *Am. J. Pathol.* 1996; 149 (6): 2037–2054.
 44. Hetzel M., Bachem M., Anders D. et al. Different effects of growth factors on proliferation and matrix production of normal and fibrotic human lung fibroblasts. *Lung.* 2005; 183 (4): 225–237. DOI: 10.1007/s00408-004-2534-z.
 45. Wygrecka M., Dahal B.K., Kosanovic D. et al. Mast cells and fibroblasts work in concert to aggravate pulmonary fibrosis: role of transmembrane SCF and the PAR-2/PKC- α /Raf-1/p44/42 signaling pathway. *Am. J. Pathol.* 2013; 182 (6): 2094–2108. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.02.013.
 46. McKeown S., Richter A.G., O’Kane C. et al. MMP expression and abnormal lung permeability are important determinants of outcome in IPF. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (1): 77–84. DOI: 10.1183/09031936.00060708.
 47. Simler N.R., Brenchley P.E., Horrocks A.W. et al. Angiogenic cytokines in patients with idiopathic interstitial pneumonia. *Thorax.* 2004; 59: 581–585. DOI: 10.1136/thx.2003.009860.
 48. Ando M., Miyazaki E., Ito T. et al. Significance of serum vascular endothelial growth factor level in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung.* 2010; 188 (3): 247–252. DOI: 10.1007/s00408-009-9223-x.
 49. Hamada N., Kuwano K., Yamada M. et al. Anti-vascular endothelial growth factor gene therapy attenuates lung injury and fibrosis in mice. *J. Immunol.* 2005; 175 (2): 1224–1231.
 50. Farkas L., Gauldie J., Voelkel N.F., Kolb M. Pulmonary hypertension and idiopathic pulmonary fibrosis: a tale of angiogenesis, apoptosis, and growth factors. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2011; 45 (1): 1–15. DOI: 10.1165/rcmb.2010-0365TR.
 51. Farkas L., Farkas D., Ask K. et al. VEGF ameliorates pulmonary hypertension through inhibition of endothelial apoptosis in experimental lung fibrosis in rats. *J. Clin. Invest.* 2009; 119 (5): 1298–1311. DOI: 10.1172/JCI36136.
 52. Inomata M., Nishioka Y., Azuma A. Nintedanib: evidence for its therapeutic potential in idiopathic pulmonary fibrosis. *Core Evid.* 2015; 10: 89–98. DOI: 10.2147/CE.S82905.
 53. Hilberg F., Roth G.J., Krssak M. et al. BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. *Cancer Res.* 2008; 68: 4774–4782.
 54. Hostettler K.E., Zhong J., Papakonstantinou E. et al. Anti-fibrotic effects of nintedanib in lung fibroblasts derived from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Res.* 2014; 15: 157. DOI: 10.1186/s12931-014-0157-3.
 55. Wollin L., Maillet I., Quesniaux V. et al. Antifibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2014; 349 (2): 209–220. DOI: 10.1124/jpet.113.208223.
 56. Wollin L., Wex E., Pautsch A. et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (5): 1434–1445. DOI: 10.1183/09031936.00174914.
 57. Ackermann M., Kim Y.O., Wagner W.L. et al. Effects of nintedanib on the microvascular architecture in a lung fibrosis model. *Angiogenesis.* 2017; 20 (3): 359–372. DOI: 10.1007/s10456-017-9543-z.

58. Tandon K., Herrmann F.E., Ayaub E. et al. Nintedanib attenuates the polarization of profibrotic macrophages through the inhibition of tyrosine phosphorylation on CSF1 receptor. Abstract accepted for presentation at: American Thoracic Society International Conference; 2017, 19–24 May; Washington, DC, USA. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195: A2397.
59. Arakawa H., Honma K. Honeycomb lung: history and current concepts. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2011; 196 (4): 773–782. DOI: 10.2214/AJR.10.4873.
60. Tomassetti S., Wells A.U., Costabel U. et al. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (7): 745–752. DOI: 10.1164/rccm.201504-0711OC.
61. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (6): 733–748. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
62. Raghu G., Wells A.U., Nicholson A.G. et al. Effect of nintedanib in subgroups of idiopathic pulmonary fibrosis by diagnostic criteria. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (1): 78–85. DOI: 10.1164/rccm.201602-0402OC.
63. Richeldi L., Cottin V., du Bois R.M. et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS® trials. *Respir. Med.* 2016; 113: 74–79. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.02.001.
64. Loveman E., Copley V.R., Scott D.A. et al. Comparing new treatments for idiopathic pulmonary fibrosis – a network meta-analysis. *BMC Pulm. Med.* 2015; 15: 37. DOI: 10.1186/s12890-015-0034-y.
65. Rogliani P., Calzetta L., Cavalli F. et al. Pirfenidone, nintedanib and N-acetylcysteine for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Pulm. Pharm. Ther.* 2016; 40: 95–103. DOI: 10.1016/j.pupt.2016.07.009.
66. Costabel U., Inoue Y., Richeldi L. et al. Efficacy of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis across prespecified subgroups in INPULSIS. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (2): 178–185. DOI: 10.1164/rccm.201503-0562OC.
67. Kolb M., Richeldi L., Behr J. et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax.* 2017; 72 (4): 340–346. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-208710.
68. Maher T.M., Flaherty K.R., Noble P.W. et al. Effect of baseline FVC on lung function decline with nintedanib in patients with IPF. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (Suppl. 59): OA4499. DOI: 10.1183/13993003.congress-2015.OA4499.
69. Raghu G., Crestani B., Bailes Z. et al. Effect of anti-acid medication on reduction in FVC decline with nintedanib. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (Suppl. 59): OA4502.
70. Wuyts WA, Kolb M, Stowasser S. et al. First data on efficacy and safety of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and forced vital capacity of $\leq 50\%$ of predicted value. *Lung.* 2016; 194 (5): 739–743.
71. Hambly N., Cox G., Kolb M. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis: tough to define; tougher to manage. *Eur. Respir. J.* 2017; 49: 1700811. DOI: 10.1183/13993003.00811-2017.
72. Tomioka H., Takada H. Treatment with nintedanib for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Case Rep.* 2017; 5 (2): e00215. DOI: 10.1002/rcr2.215.
73. Corte T., Bonella F., Crestani B. et al. Safety, tolerability and appropriate use of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Res.* 2015; 16: 116. DOI: 10.1186/s12931-015-0276-5.
74. Ley B., Collard H.R., King T.E. Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (4): 431–440. DOI: 10.1164/rccm.201006-0894CI.
75. Schmidt S.L., Tayob N., Han M.K. et al. Predicting pulmonary fibrosis disease course from past trends in pulmonary function. *Chest.* 2014; 145 (3): 579–585. DOI: 10.1378/chest.13-0844.
76. Huang J., Beyer C., Palumbo-Zerr K. et al. Nintedanib inhibits fibroblast activation and ameliorates fibrosis in pre-clinical models of systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75 (5): 883–890. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-207109.
77. Maurer B., Distler J.H., Distler O. The Fra-2 transgenic mouse model of systemic sclerosis. *Vascul. Pharmacol.* 2013; 58 (3): 194–201. DOI: 10.1016/j.vph.2012.12.001.
78. National Institutes of Health Clinical Center. A Trial to Compare Nintedanib with Placebo for Patients with Scleroderma Related Lung Fibrosis. NCT02597933. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02597933> [Accessed 20 July, 2017].
79. National Institutes of Health Clinical Center. Efficacy and Safety of Nintedanib in Patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD). NCT02999178. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02999178> [Accessed 20 July, 2017].
80. Milger K., Kneidinger N., Neurohr C. et al. Switching to nintedanib after discontinuation of pirfenidone due to adverse events in IPF. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (4): 1217–1221. DOI: 10.1183/13993003.00584-2015.
81. Hagemeyer L., Treml M., Priegnitz C., Randerath W.J. Successful concomitant therapy with pirfenidone and nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis: a case report. *Respiration.* 2016; 91 (4): 327–332. DOI: 10.1159/000444690.
82. Ogura T., Taniguchi H., Azuma A. et al. Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (5): 1382–1392. DOI: 10.1183/09031936.00198013.
83. National Institutes of Health Clinical Center. A Study to Compare the Amount of Nintedanib and Pirfenidone in the Blood When Nintedanib and Pirfenidone Are Given Separately or in Combination. NCT02606877. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02606877> [Accessed 20 July, 2017].

Поступила 24.08.17
Received August 24, 2017