

Сравнительная клинико-фармакологическая характеристика современных антифибротических препаратов, рекомендованных для фармакотерапии идиопатического легочного фиброза

С.К.Зырянов¹, О.И.Бутранова², О.В.Шаталова²

1 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Медицинский институт); 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 400008, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

Информация об авторах

Зырянов Сергей Кенсариневич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Медицинский институт); тел.: (926) 228-51-82, e-mail: zyryanov_sk@rudn.university

Бутранова Ольга Игоревна – к. м. н., ассистент кафедры общей и клинической фармакологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Медицинский институт); тел.: (903) 376-71-40; e-mail: butranovaolga@mail.ru

Шаталова Ольга Викторовна – к. м. н., ассистент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии и клинической аллергологии факультета усовершенствования врачей Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8442) 53-40-15; e-mail: shov_med@mail.ru

Резюме

В последнее десятилетие возможности фармакотерапии идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) благодаря внедрению в клиническую практику лекарственных препаратов, обладающих доказанной эффективностью, – нинтеданиба и пирфенидона – значительно расширились. По результатам завершённых рандомизированных клинических исследований (РКИ) III фазы продемонстрирована способность указанных препаратов замедлять прогрессирование ИЛФ и снижать смертность от всех причин по сравнению с плацебо. Прямые сравнения эффективности и безопасности режимов фармакотерапии с использованием пирфенидона и нинтеданиба у больных ИЛФ в настоящее время отсутствуют. По результатам объединённого анализа исследований INPULSIS-1, INPULSIS-2 и TOMORROW, посвящённых нинтеданибу, относительный риск (ОР) смертности составил 0,70 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,47–1,03), а по результатам объединённого анализа исследований CAPACITY-1, CAPACITY-2 и ASCEND, в которых изучалось действие пирфенидона, ОР также составил 0,70 (95%-ный ДИ – 0,47–1,02). Однако дизайн проведенных РКИ, в которых оценивалась клиническая эффективность нинтеданиба и пирфенидона, не был ориентирован на исследование смертности как первичной конечной точки, которой во всех исследованиях являлось изменение показателей форсированной жизненной емкости легких. По результатам имеющихся на сегодняшний день данных метаанализов продемонстрирован сходный эффект как нинтеданиба, так и пирфенидона в отношении показателей смертности от всех причин и смертности, связанной с респираторными причинами при доказанном положительном эффекте на течение и прогрессирование ИЛФ.

Ключевые слова: идиопатический легочный фиброз, антифибротические препараты, нинтеданиб, пирфенидон.

Для цитирования: Зырянов С.К., Бутранова О.И., Шаталова О.В. Сравнительная клинико-фармакологическая характеристика современных антифибротических препаратов, рекомендованных для фармакотерапии идиопатического легочного фиброза. *Пульмонология*. 2017; 27 (6): 789–802. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-789-802

Clinical and pharmacological comparison of current antifibrotic drugs for therapy of idiopathic pulmonary fibrosis

Sergey K. Zyryanov¹, Olga I. Butranova², Olga V. Shatalova²

1 – The Peoples' Friendship University of Russia: ul. Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198, Russia;

2 – Federal Volgograd State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: pl. Pavshikh Bortsov 1, Volgograd, 400008, Russia

Author information

Sergey K. Zyryanov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, The Peoples' Friendship University of Russia; tel.: (926) 228-51-82; e-mail: zyryanov_sk@rudn.university

Ol'ga I. Butranova, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, The Peoples' Friendship University of Russia; tel.: (903) 376-71-40; e-mail: butranovaolga@mail.ru

Ol'ga V. Shatalova, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care with the Course of Clinical Pharmacology and Clinical Allergology, Faculty of Postgraduate Physician Training, Federal Volgograd State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (8442) 53-40-15; e-mail: shov_med@mail.ru

Abstract

Therapeutic options for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) have been significantly extended last decade due to clinical use of drugs with confirmed antifibrotic activity, nintedanib and pirfenidone. Results of completed randomized phase III clinical trials (RCT) showed the ability of these drugs to decrease IPF progression and all-cause mortality compared to placebo. No direct comparison of efficacy and safety of different pharmacothera-

peutic regimens with nintedanib and pirfenidone in IPF patients was published. The pooled odds ratio for mortality was 0.70 (95% confidential interval (CI), 0.47 – 1.03) in three trials of nintedanib (INPULSIS-1, INPULSIS-2, and TOMORROW; 2015) and 0.70 (0.47 – 1.02) in three trials of pirfenidone (CAPACITY-1, CAPACITY-2, and ASCEND). RCTs evaluating clinical efficacy of nintedanib and pirfenidone were not designed to assessment of mortality as the primary end-point; the primary end-point in all the trials was the change in the forced vital capacity of the lungs. Published metaanalyses demonstrated similar effects of nintedanib and pirfenidone on all-cause mortality and mortality from respiratory causes and confirmed favourable effects of both the drugs on course and progression of IPF.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis, antifibrotic drugs, nintedanib, pirfenidone.

For citation: Zyryanov S.K., Butranova O.I., Shatalova O.V. Clinical and pharmacological comparison of current antifibrotic drugs for therapy of idiopathic pulmonary fibrosis. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (6): 789–802 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-789-802

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – особая форма хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии, которая возникает преимущественно у людей старшего возраста, поражает только легкие и связана с гистологическим и / или рентгенологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) [1–3]. При диагностике ИЛФ требуется исключение других известных причин интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ), среди которых наиболее распространенными являются повторные ингаляции органических и неорганических веществ (профессиональные или специфические бытовые факторы), заболевания соединительной ткани, прием ряда лекарственных препаратов (амиодарона, метотрексата, противоопухолевых средств) [1–4].

Данные о заболеваемости и распространенности ИЛФ по странам существенно различаются, что в части случаев объясняется использованием различных диагностических критериев ИЛФ. В международных руководствах последних лет по диагностике и лечению ИЛФ исключены т. н. «малые» и «большие» критерии ИЛФ. В настоящее время диагностическим «маркером» заболевания считается наличие в легочной паренхиме изменений, укладывающихся в картину ОИП. В процессе рентген-морфологических сопоставлений разработаны компьютерно-томографические критерии ОИП, которые соответствуют морфологической картине ОИП, что позволяет в типичных случаях ИЛФ отказаться от биопсии легкого.

Согласно современным данным, в США ИЛФ диагностирован приблизительно у 100 тыс. человек, в Европе – у 110 тыс., ежегодно выявляется приблизительно в 35 тыс. случаев, при этом в России зарегистрировано всего несколько сотен больных ИЛФ [2, 5, 6].

Для решения клинических и эпидемиологических задач в 2016 г. под эгидой Российского респираторного общества создан единый российский регистр больных ИЛФ. Социальная и экономическая значимость ИЛФ обусловлена крайне неблагоприятным течением этого заболевания. Прогрессирующий характер изменений в легочной ткани приводит к стойким функциональным нарушениям с развитием дыхательной недостаточности в течение нескольких лет. Согласно обобщенным данным, медиана выживаемости пациента с ИЛФ от момента постановки диагноза составляет от 2 до 3 лет [7, 8]. При изучении патогенеза ИЛФ и оценке эффективности медика-

ментозной терапии при этом заболевании показано, что процессы фиброобразования в легочной ткани продолжают, несмотря на лечение. Убедительных доказательств позитивного влияния глюкокортикостероидов, ацетилцистеина и различных иммуносупрессоров на показатель выживаемости не получено. Более того, в исследовании PANTHER-IPF (2011) показано, что при тройной комбинированной терапии (преднизолон, азатиоприн и ацетилцистеин) значительно повышается риск смерти пациентов с ИЛФ. В настоящее время такая терапия признана опасной. Неудовлетворительные результаты показаны и в отношении эффектов интерферона- γ , антагонистов эндотелиновых рецепторов, варфарина, этанерцепта и иматиниба при этом заболевании. До недавнего времени единственным способом увеличения выживаемости больных ИЛФ являлась трансплантация легких [9–12].

Исследования механизмов фиброобразования в легочной ткани и возможности влияния на него легли в основу изучения эффектов препаратов с антифибротическим и антипролиферативным действием. Среди этих лекарственных средств способность оказывать влияние на течение ИЛФ продемонстрирована у 2 препаратов – нинтеданиба и пирфенидона [13–15]. По результатам проведенных исследований III фазы, продолжительность которых составила 52 нед., показано, что нинтеданиб (относящийся к ингибиторам протеинкиназы и блокирующий эффекты тромбоцитарного фактора роста, вазоэндотелиального фактора роста, фактора роста фибробластов), а также пирфенидон, механизм действия которого на процессы фиброобразования остается неясным, способны влиять на темп прогрессирования ИЛФ, достоверно уменьшая скорость снижения показателя форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). Международные рекомендации по применению этих препаратов у больных ИЛФ анонсированы в октябре 2014 г. и в настоящее время включены в действующие руководства по лечению ИЛФ.

Фармакодинамические характеристики препаратов нинтеданиб и пирфенидон

Нинтеданиб представляет собой тройной ингибитор тирозинкиназы, блокирующий рецепторы фактора роста эндотелия сосудов-1–3 (VEGFR-1–3), рецепторы тромбоцитарного фактора роста- α и - β (PDGFR- α и - β) и рецепторы фактора роста фибро-

бластов-1–3 (FGFR-1–3). Нинтеданиб конкурентно взаимодействует с участком этих рецепторов, связывающим аденозинтрифосфат, и блокирует внутриклеточную передачу сигналов, необходимую для пролиферации и выживания эндотелиальных и периваскулярных клеток (перицитов и гладкомышечных клеток сосудов), а также для пролиферации, миграции и трансформации фибробластов, представляющих основные патологические механизмы ИЛФ [16] (рис. 1).

Нинтеданиб в низких наномолярных концентрациях ингибирует рецепторы-мишени *in vitro* [17]. Продемонстрировано, что в культуре человеческих легочных фибробластов, полученных от пациентов с ИЛФ, нинтеданиб ингибировал PDGF-, FGF- и VEGF-стимулированную пролиферацию клеток (рис. 2) [17]. В концентрации от 100 до 1 000 нмоль / л нинтеданиб также ингибировал PDGF-, FGF- и VEGF-стимулированную миграцию фибробластов и TGF- β_2 -индуцированную трансформацию фибробластов в миофибробласты [18]. Кроме того, имеется предположение, что противовоспалительная активность нинтеданиба ограничивает фиброзную стимуляцию путем снижения концентрации профибротических медиаторов, таких как интерлейкин (IL)-1 β и IL-6 [19, 20]. Его противомышечный и антипролиферативный, а также противовоспалительный эффекты доказаны *in vivo* в многочисленных исследованиях [19, 20].

Пирфенидон тормозит высвобождение провоспалительных цитокинов, уменьшает аккумуляцию клеток, участвующих в воспалительных реакциях фактора роста некроза опухоли и тромбоцитарного фактора роста. Кроме того, препарат обладает антиоксидантной активностью и тормозит пролиферацию фибробластов [21, 22].

Фармакокинетические характеристики препаратов нинтеданиба и пирфенидона

Нинтеданиб и пирфенидон предназначены для перорального применения. Рекомендуется принимать препараты с пищей, что увеличивает время достижения их максимальной концентрации в крови и таким образом снижает выраженность побочных эффектов (в первую очередь гастроинтестинальных). Одновременный прием нинтеданиба с пищей приводит к увеличению экспозиции нинтеданиба на 20 % и увеличению времени достижения максимальной концентрации (C_{max}). Влияние пищи на абсорбцию пирфенидона выражается в снижении C_{max} на 49 %, а величины экспозиции – на 16 % (AUC) и увеличении времени достижения C_{max} до 3,5 ч [23]. В отличие от пирфенидона, нинтеданиб характеризуется очень высокой степенью связывания с белками плазмы (альбумином) – 97,8 %, что предполагает возможность лекарственных взаимодействий с прочими лекарственными средствами, обладающими

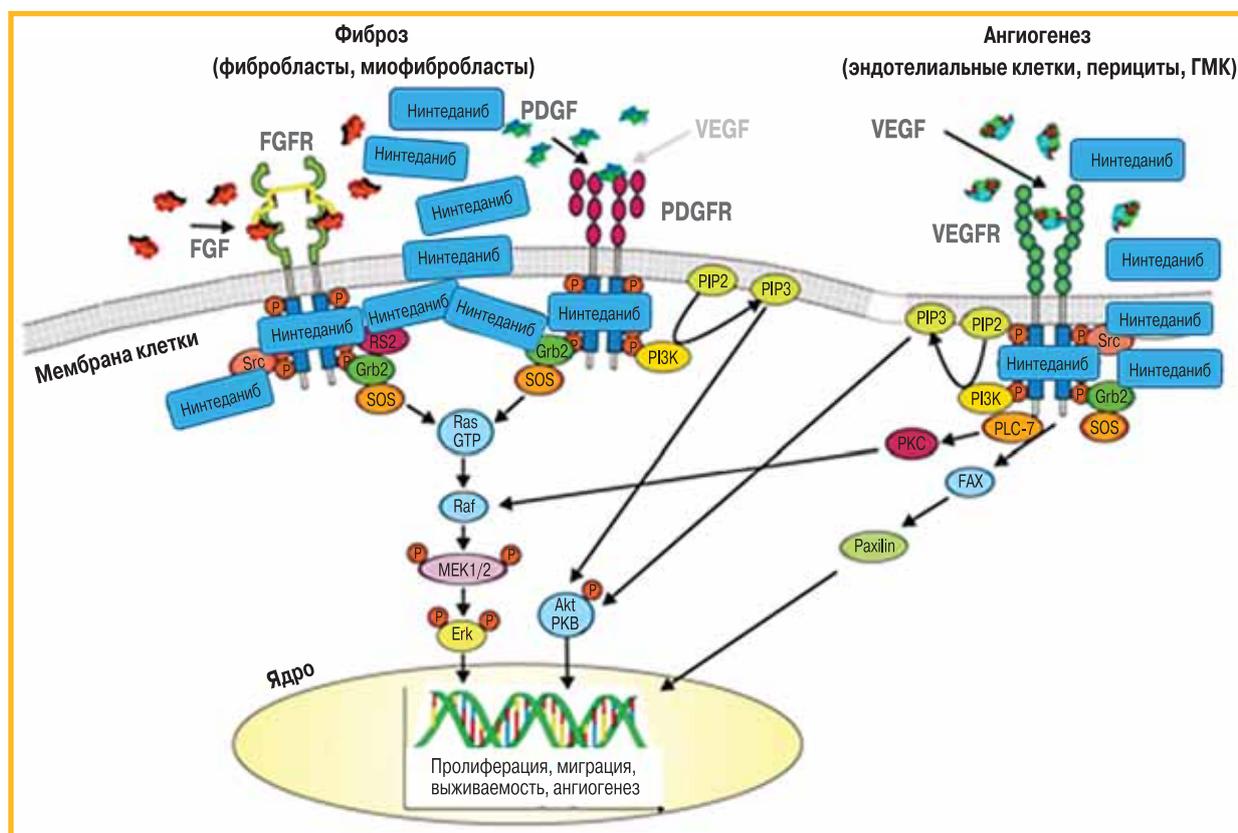


Рис. 1. Механизм действия нинтеданиба (L. Wollin et al., 2014, с изм. [16])

Примечание: VEGFR – рецепторы фактора роста эндотелия сосудов, PDGFR – рецепторы тромбоцитарного фактора роста; FGFR – рецепторы фактора роста фибробластов; ГМК – гладкомышечные клетки.

Figure 1. Mechanism of action of nintedanib (Wollin L. et al., 2014, adopted [16])

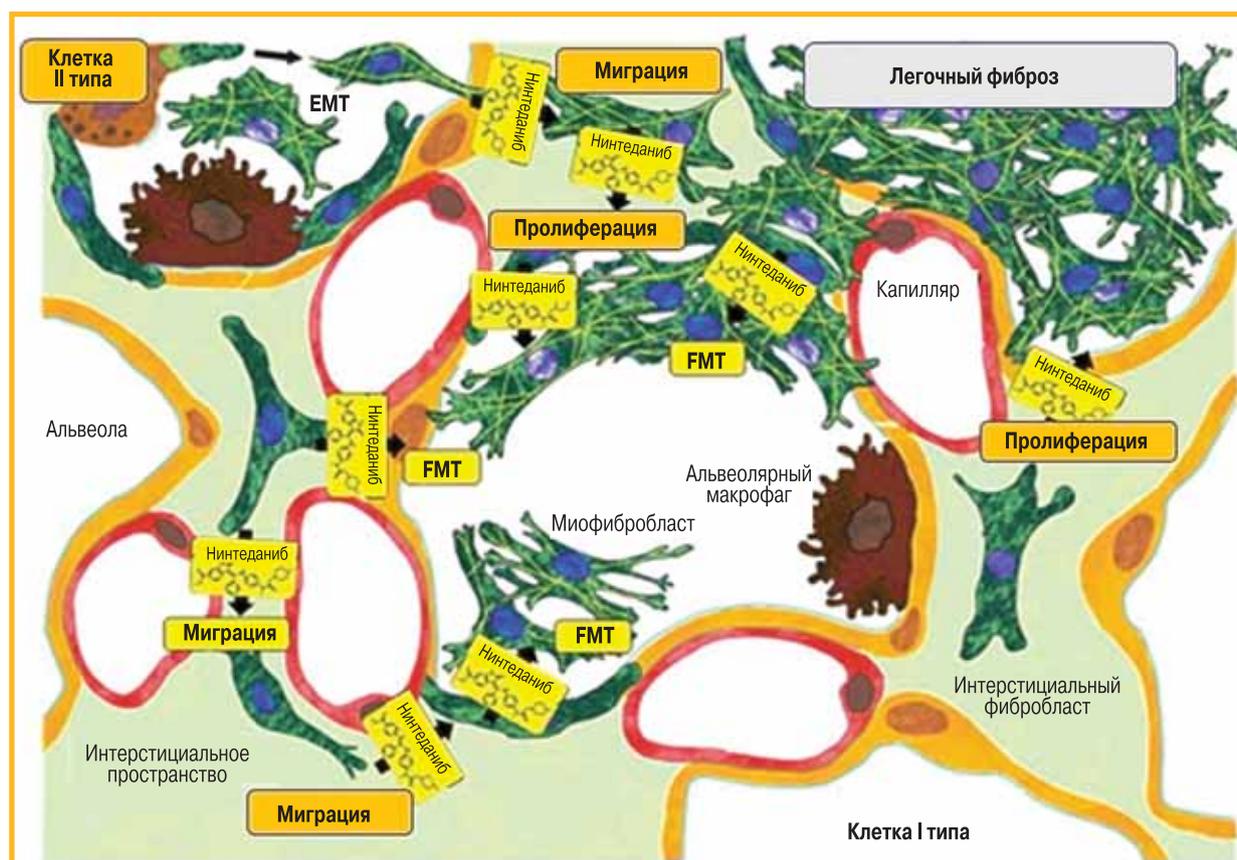


Рис. 2. Фармакодинамические эффекты нинтеданиба (F.Hilberg et al., 2008, с изм. [17])
 Примечание: EMT – эпителиально-мезенхимальный переход; FMT – трансформация фибробластов в миофибробласты.
 Figure 2. Pharmacodynamic effects of nintedanib (Hilberg F. et al., 2008, adopted [17])

высоким сродством к альбумину. Пирфенидон является субстратом для изоферментов CYP1A2, CYP2C9, 2C19, 2D6 и 2E1, что повышает риск лекарственных взаимодействий на этапе биотрансформации при совместном применении с лекарственными средствами – индукторами, либо ингибита-

ми соответствующих изоферментов. Сравнительные фармакокинетические характеристики нинтеданиба и пирфенидона представлены в табл. 1.

Фармакодинамические и фармакокинетические параметры препаратов лежат в основе особенностей их клинического применения (табл. 2).

Таблица 1
Фармакокинетические характеристики препаратов нинтеданиб и пирфенидон*
Table 1
Pharmacokinetic characteristics of nintedanib and pirfenidone*

Параметр	Нинтеданиб	Пирфенидон
Биодоступность, %	4,7	У человека не определялась
Время C_{max} , ч	2–4	Нет данных
Время достижения равновесной концентрации, ч	168	Нет данных
Связывание с белками плазмы, %	97,8	50–58
Объем распределения, л	1 050 (после внутривенной инфузии)	70
Период полувыведения, ч	10–15	2,4
Метаболизм	Основной путь – гидролитическое расщепление под действием эстераз Незначительно – под действием CYP3A4	Основной путь – под действием изофермента CYP1A2 В меньшей степени – изоферменты CYP2C9, 2C19, 2D6 и 2E1
Общий клиренс из плазмы (после внутривенной инфузии), мл / мин	1 390	Умеренно насыщаемый
Почечный клиренс, мл / мин	20	Нет данных
Путь выведения	С калом (93,4 %)	Почками (80 %)

Примечание: * – согласно инструкции производителя.
 Note. *, according to manufacturer's instructions.

Таблица 2
*Особенности клинического применения препаратов нинтеданиб и пирфенидон**
 Table 2
*Proper clinical use of nintedanib and pirfenidone**

Параметр	Нинтеданиб	Пирфенидон
Показания	ИЛФ (идиопатический фиброзирующий альвеолит); для лечения и замедления прогрессирования заболевания Местнораспространенный, метастатический или рецидивирующий немелкоклеточный рак легкого (аденокарцинома) после химиотерапии 1-й линии (комбинация с доцетакселом)	ИЛФ у взрослых
Противопоказания	Гиперчувствительность к нинтеданибу Беременность и период грудного вскармливания Нарушения функции печени средней и тяжелой степени тяжести (опыт применения отсутствует) Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина < 30 мл / мин) – опыт применения отсутствует Возраст моложе 18 лет (опыт применения отсутствует)	Гиперчувствительность к пирфенидону или любому компоненту препарата Одновременное применение флувоксамина Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл / мин) Терминальная стадия болезни почек, при которой требуется диализ Тяжелые нарушения функции печени Терминальная стадия болезни печени Курение Одновременное применение мощных индукторов изофермента CYP1A2 Беременность и период грудного вскармливания
Применение с осторожностью	Нарушения функции печени легкой степени, наследственная предрасположенность к кровотечениям (болезнь Виллебранда) Терапия антикоагулянтами, венозные тромбозы Перфорации желудочно-кишечного тракта в анамнезе Абдоминальные хирургические вмешательства в недавнем анамнезе Артериальная тромбоземболия (для ИЛФ)	Легкое или умеренное нарушение функций печени (класс А и В по шкале Чайлд–Пью) Одновременное применение ципрофлоксацина в дозе 250 или 500 мг 1 или 2 раза в день Одновременное применение умеренных ингибиторов изофермента CYP1A2
Нежелательные реакции на фоне применения препарата для терапии ИЛФ	Очень часто – диарея, тошнота, боль в области живота, повышение активности печеночных ферментов Часто – снижение аппетита и массы тела, кровотечение, рвота, повышение активности АЛТ, АСТ, повышение активности γ -глутамилтрансферазы Нечасто – повышение артериального давления, тромбоцитопения, панкреатит, повышение активности щелочной фосфатазы, концентрации билирубина	Очень часто – анорексия; головная боль диспепсия, тошнота, диарея; сыпь, реакции фоточувствительности; утомляемость Часто – инфекции верхних дыхательных и мочевыводящих путей, бессонница, снижение массы тела и аппетита, головокружение, сонливость, дисгевзия, апатичность, приливы, одышка, кашель, продуктивный кашель, рвота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, боль в животе (эпигастрии), абдоминальные боли, вздутие живота, метеоризм, ощущение дискомфорта, гастрит, запор, повышение активности АЛТ, АСТ, γ -глутаминтрансферазы, эритема, зуд, сухость кожи, эритематозная сыпь, макулярная сыпь, зудящая сыпь, артралгия, миалгия, экстракардиальная боль в груди, астения Нечасто – ангионевротический отек
Применение у пациентов с почечной недостаточностью	Наличие легкой (клиренс креатинина от 60 до 90 мл / мин) или умеренной (клиренс креатинина от 30 до 60 мл / мин) почечной недостаточности не оказывает влияния на экспозицию нинтеданиба Данных по применению на фоне тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина < 30 мл / мин) недостаточно	От легкой до тяжелой степени – коррекции дозы не требуется Противопоказан при клиренсе креатинина < 30 мл / мин
Применение у пациентов с печеночной недостаточностью	Легкие (класс А по шкале Чайлд–Пью) и умеренные нарушения функции печени (класс В по шкале Чайлд–Пью) – коррекция дозы Тяжелые нарушения функции печени – исследования не проводились	У пациентов с легким и умеренным нарушением функций печени – использование с осторожностью

Окончание табл. 2 см. на с. 794.

Окончание табл. 2 (начало см. на с. 793).

Применение в пожилом возрасте	Экспозиция нинтеданиба линейно увеличивается с возрастом	Отрицательного влияния возраста не выявлено, пациентам в возрасте 65 лет и старше коррекции дозы не требуется
Лекарственные взаимодействия	При приеме кетоконазола и эритромицина экспозиция нинтеданиба увеличивается	Флувоксамин – 4-кратное увеличение экспозиции пирфенидона у некурящих пациентов
	При приеме рифампицина, карбамазепина, фенитоина и препаратов зверобоя продырявленного экспозиция нинтеданиба уменьшается	Ципрофлоксацин – повышение экспозиции пирфенидона на 81 %
	Увеличение риска кровотечений при приеме антикоагулянтов	Следует избегать совместного применения препаратов / комбинации ингибиторов изофермента CYP1A2 и / или изоферментов CYP2C9, 2C19, 2D6 и 2E1
	Предположительно, снижение эффективности нинтеданиба** при приеме пирфенидона	Омепразол, рифампицин – снижение концентрации пирфенидона в крови

Примечание: * – согласно инструкции производителя; ** – ограниченное число пациентов в исследовании и короткий срок наблюдения не дают возможности широко применять данную информацию [24]; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза.

Note: *, according to manufacturer's instructions; **, limited number of patients included in the study and short follow-up period preclude wider use of this information [24].

Режимы фармакотерапии нинтеданибом и пирфенидоном характеризуются различными подходами. Назначение пирфенидона предполагает титрование в течение 14 дней до целевой дозы 2 403 мг в сутки, что соответствует приему 3 капсул 3 раза в день. В данном случае актуальным является вопрос оценки комплаентности пациентов с ИЛФ, получающих фармакотерапию пирфенидоном. Относительно длительный период полувыведения нинтеданиба лежит в основе назначения препарата 2 раза в день с интервалом 12 ч. Режимы дозирования нинтеданиба и пирфенидона представлены в табл. 3.

Оценка клинической эффективности препаратов нинтеданиб и пирфенидон

Прямые сравнения эффективности пирфенидона и нинтеданиба у больных ИЛФ в настоящее время отсутствуют. Оба препарата одобрены для лечения ИЛФ Европейским агентством по лекарственным средствам (*European Medicines Agency* – ЕМА), Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (*Food and Drug Administration* – FDA) и разрешены к применению в Российской Федерации.

В завершившихся на сегодняшний день рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) II фазы (TOMORROW) и III фазы (INPULSIS-1, INPULSIS-2) изучались эффективность и безопасность применения препарата нинтеданиб. РКИ, посвященные применению пирфенидона у больных

ИЛФ, включали SP2 (II фаза) и CAPACITY-1, CAPACITY-2, SP3, ASCEND (III фаза) [12, 13, 15, 23–26]. Необходимо отметить, что для исследований III фазы INPULSIS критерии включения позволяли осуществлять набор пациентов с подтвержденным диагнозом ИЛФ без морфологической верификации и ограничения по верхней границе величины ФЖЕЛ, в случае ASCEND – только с морфологической верификацией ИЛФ.

Характеристики и особенности дизайна РКИ представлены в табл. 4 и 5; в табл. 6 содержится информация об обследуемых в данных РКИ популяциях пациентов.

Целью исследования TOMORROW (II фаза) явилось изучение эффективности и безопасности нинтеданиба, в котором 4 разные дозы препарата (50, 100, 150 мг в сутки и 150 мг 2 раза в сутки) сравнивались с плацебо [15]. В результате анализа различий в показателях летальности между этими группами не выявлено. Число больных со снижением ФЖЕЛ > 10 % за 12 мес. наблюдения оказалось ниже в группе самой высокой дозы нинтеданиба ($p = 0,004$), а при других дозах оно не отличалось от плацебо. У больных, получавших нинтеданиб, отмечено меньше обострений ИЛФ (относительный риск (ОР) – 0,16; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,04–0,70). Исследования INPULSIS-1 и INPULSIS-2 (*Nintedanib Protects Lung Function, Prevents Exacerbations of Idiopathic Pulmonary Fibrosis*) – РКИ III фазы, в которых пациенты в соотношении 3 : 2 получали 150 мг нинтеданиба 2 раза в сутки или плацебо в течение 52 нед. [15]. Пациенты, завершившие лечение нинтеданибом в течение 52 нед. и прошедшие 4-недельный последующий период наблюдения, далее приглашались в исследование INPULSIS-ON (рис. 3).

За период исследования на фоне лечения абсолютное снижение ФЖЕЛ > 10 % (ОР – 1,16; 95%-ный ДИ – 1,06–1,27) произошло у небольшого числа больных. Кроме того, скорректированная среднегодовая скорость снижения ФЖЕЛ в группе нинтеданиба в исследовании INPULSIS-1 составила 114,7 мл, а в группе плацебо – 239,9 мл (разница между группами – 125,2; 95%-ный ДИ – 77,7–172,8). Аналогичные результаты получены в исследовании INPULSIS-2: скорректированная среднегодовая скорость снижения ФЖЕЛ в группе нинтеданиба

Таблица 3
Режимы дозирования нинтеданиба и пирфенидона для фармакотерапии идиопатического легочного фиброза
Table 3
Doses of nintedanib and pirfenidone for therapy of idiopathic pulmonary fibrosis

Параметр	Пирфенидон	Нинтеданиб
Прием	Во время еды	
Доза, кратность приема	1–7-й дни – 1 капсула 3 раза в день (801 мг в сутки)	150 мг 2 раза в сутки
	8–14-й дни – 2 капсулы 3 раза в день (1 602 мг в сутки)	При плохой переносимости – 100 мг 2 раза в сутки
	15-й день и далее – 3 капсулы 3 раза в день (2 403 мг в сутки)	
Максимальная суточная доза	2 403 мг в сутки	300 мг

Таблица 4
Рандомизированные клинические исследования эффективности и безопасности применения пирфенидона и нинтеданиба у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом
Table 4
Randomized clinical trials of efficacy and safety of nintedanib and pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis

Исследование	Фаза исследования*	Число центров (страна)	Даты начала и окончания	Длительность, нед.	Режим терапии		Число пациентов	Среднее значение ФВД, %
					препарат	доза, мг в сутки		
CAPACITY-1	III	110	04.06–11.08	72	Пирфенидон	2 403	171	74,9 (13,2)
					Плацебо		173	73,1 (14,2)
CAPACITY-2	III	110	01.06–11.08	72	Пирфенидон	2 403	174	74,5 (14,5)
					Пирфенидон	1 197	87	76,4 (14,4)
					Плацебо		174	76,2 (15,5)
SP2	II	25 (Япония)	11.00–01.01	36	Пирфенидон	1 800	73	81,6 (20,3)
					Плацебо		36	78,4 (17,2)
SP3	III	73 (Япония)	07.04–08.05	52	Пирфенидон	1 800	110	77,3 (16,8)
					Пирфенидон	1 200	56	76,2 (18,7)
					Плацебо		109	79,1 (17,4)
ASCEND	III		06.11–02.14	52	Пирфенидон	2 403	278	67,8 (11,2)
					Плацебо		277	68,6 (10,9)
TOMORROW	II		09.07–06.10	52	Нинтеданиб	150	86	78,1
					Нинтеданиб	100	86	83,0
					Нинтеданиб	100	86	80,4
					Нинтеданиб	50	85	79,8
					Плацебо		85	77,6
INPULSIS-1	III	98	04.11–10.13	52	Нинтеданиб	150	309	79,5 (17,0)
					Плацебо		204	80,5 (17,3)
INPULSIS-2	III	108	05.11–10.13	52	Нинтеданиб	150	329	80,0 (18,1)
					Плацебо		219	78,1 (19,0)

Примечание: * – дизайн всех указанных исследований – рандомизированное плацебо-контролируемое; ФВД – функция внешнего дыхания.
Note. *, All the studied included in the analysis were randomized and placebo-controlled trials.

Таблица 5
Особенности рандомизированных клинических исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности нинтеданиба и пирфенидона
Table 5
Characteristics of randomized clinical trials of efficacy and safety of nintedanib and pirfenidone

Параметр	INPULSIS-1, -2	CAPACITY-1, -2	ASCEND
Критерии включения			
Возраст, годы	Не моложе 40	40–80	40–80
	Подтвержденный диагноз ИЛФ в течение 5 лет до рандомизации, ОИП без морфологического подтверждения	Подтвержденный диагноз ИЛФ в течение 4 лет до рандомизации	Подтвержденный диагноз ИЛФ (от 6 до 48 мес. до рандомизации) с обязательным морфологическим подтверждением
	ФЖЕЛ ≥ 50 % _{долж.}	ФЖЕЛ ≥ 50 % _{долж.}	ФЖЕЛ 50–90 %
	DL _{CO} 30–79 % _{долж.}	DL _{CO} ≥ 35 % _{долж.}	DL _{CO} 30–90 % _{долж.}
		ФЖЕЛ или DL _{CO} ≤ 90 % _{долж.}	ОФВ ₁ / ФЖЕЛ $\geq 0,8$
		ОФВ ₁ / ФЖЕЛ $\geq 0,7$	6-МШТ ≥ 150 м
		6-МШТ ≥ 150 м	Ухудшение течения ИЛФ в период между скринингом и 1-м днем исследования
Критерии исключения	Лечение преднизолоном (> 15 мг в сутки), N-ацетилцистеином в течение 2 нед. до скрининга; азатиоприном, пирфенидоном, циклофосфамидом, циклоспорином А в течение 8 нед. до скрининга, повышение уровня ферментов печени (АЛТ, АСТ, билирубина) в > 1,5 раза	ХОБЛ	ОФВ ₁ / ФЖЕЛ < 0,8
	Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST в течение 6 мес. и / или острый коронарный синдром в течение 1 мес. до рандомизации	Заболевания соединительной ткани	
	Лечение антикоагулянтами, фибринолитическими препаратами, высокими дозами антиагрегантов	Альтернативная причина интерстициальной болезни легких	Курение

Окончание табл. 5 см. на с. 796.

Окончание табл. 5 (начало см. на с. 795).

	Высокая вероятность трансплантации легкого во время исследования	Ожидание очереди на трансплантацию легких	Альтернативные причины ИЛФ, бронхиальная астма, ХОБЛ, инфекции	
	ОФВ ₁ / ФЖЕЛ < 0,7		Ожидание трансплантации легкого	
			Тяжелая почечная и печеночная недостаточность	
			Сопутствующая патология, ухудшающая прогноз жизни в течение 2 лет	
			Удлинение интервала QT	
			Прием в сроки 28 дней до скрининга препаратов для лечения ИЛФ, иммунодепрессантов, флувоксамина, силденафила	
Ключевая конечная точка	Среднегодовое снижение ФЖЕЛ	Изменение ФЖЕЛ _{исх.} в течение 72 нед.	Изменение ФЖЕЛ _{исх.} в течение 52 нед.	
Общее число рандомизированных пациентов	1 066	779	555	
Пациенты, прекратившие лечение досрочно, %:	• группа препарата	25,2	20,6	19,7
	• группа плацебо	17,6	17,8	14,0

Примечание: ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; ОИП – обычная интерстициальная пневмония; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза.

Таблица 6
Сравнительные базовые характеристики популяции пациентов с идиопатическим легочным фиброзом в рандомизированных клинических исследованиях III фазы, посвященных эффективности и безопасности нинтеданиба и пирфенедона

Table 6
Comparison of baseline parameters of patients' populations in randomized phase III clinical trials of efficacy and safety of nintedanib and pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis

Параметр	INPULSIS-1		INPULSIS-2		CAPACITY-1		CAPACITY-2			ASCEND	
	нинтеданиб	плацебо	нинтеданиб	плацебо	пирфенедон 2 403 мг в сутки	плацебо	пирфенедон 1 197 мг в сутки	пирфенедон 2 403 мг в сутки	плацебо	пирфенедон 2 403 мг в сутки	плацебо
Число пациентов, n	309	204	329	219			87	174			
Мужской пол, n (%)	251 (81,2)	163 (79,9)	256 (77,8)	171 (78,1)	123 (72,0)	124 (72,0)	65 (75,0)	118 (68,0)	128 (74,0)	222 (79,9)	213 (76,9)
Возраст, годы	66,9 ± 8,4	66,9 ± 8,2	66,4 ± 7,9	67,1 ± 7,5	66,8 (±7,9)	67,0 ± 7,8	68,0 ± 7,6	65,7 ± 8,2	66,3 ± 7,5	68,4 ± 6,7	67,8 ± 7,3
Масса тела, кг:											
• мужчины	–	–	–	–	95,4 ± 17,4	93,2 (±15,1)	88,4 ± 13,5	91,3 ± 15,9	88,9 ± 16,1	–	–
• женщины	–	–	–	–	76,6 ± 14,0	77,5 ± 14,8	72,8 ± 13,0	77,0 ± 13,2	77,0 ± 13,6	–	–
ИМТ	28,6 ± 4,5	28,1 ± 4,6	27,6 ± 4,6	27,2 ± 4,5	–	–	–	–	–	–	–
Статус курения, n (%):											
• никогда не курили	71 (23,0)	51 (25,0)	103 (31,3)	71 (32,4)	59 (35,0)	64 (37,0)	27 (31,0)	56 (32)	51 (29,0)	–	–
• курили ранее	217 (70,2)	144 (70,6)	218 (66,3)	139 (63,5)	112 (65,0)	101 (58,0)	57 (66,0)	110 (63,0)	114 (66,0)	184 (66,2)	169 (61,0)
• курят в настоящее время	21 (6,8)	9 (4,4)	8 (2,4)	9 (4,1)	0	8 (5,0)	3 (3,0)	8 (5,0)	9 (5,0)	–	–
Время с момента диагностики ИЛФ, годы	1,7 ± 1,4	1,6 ± 1,4	1,6 ± 1,3	1,6 ± 1,3	–	–	–	–	–	1,7 ± 1,1	1,7 ± 1,1
Доступен материал хирургической биопсии легкого, n (%)	60 (19,4)	33 (16,2)	84 (25,5)	52 (23,7)	94 (55,0)	94 (54,0)	32 (37,0)	86 (49,0)	85 (49,0)	86 (30,9)	79 (28,5)
Лечение системными ГКС, n (%)	68 (22,0)	43 (21,1)	68 (20,7)	46 (21,0)	–	–	–	–	–	–	–
Снижение прогнозируемой ФЖЕЛ ≥ 10 %	79,5 ± 17,0	80,5 ± 17,3	80,0 ± 18,1	78,1 ± 19,0	74,9 ± 13,2	73,1 ± 14,2	76,4 ± 14,4	74,5 ± 14,5	76,2 ± 15,5	67,8 ± 11,2	68,6 ± 10,9
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	81,5 ± 5,4	80,8 ± 6,1	81,8 ± 6,3	82,4 ± 5,7	–	–	–	–	–	84,0 ± 3,0	84,0 ± 4,0
DL _{CO} , % предсказанного значения	47,8 ± 12,3	47,5 ± 11,7	47,0 ± 14,5	46,4 ± 14,8	47,8 ± 9,8	47,4 ± 9,2	47,2 (8,2)	46,4 (9,5)	46,1 (10,2)	43,7 ± 10,5	44,2 ± 12,5
SpO ₂ , %	95,9 ± 2,0	95,9 ± 1,9	95,8 ± 2,6	95,7 ± 2,1	–	–	–	–	–	–	–
6-МШТ, м	–	–	–	–	378 (± 82)	399 (± 90)	418 (± 113)	411 (± 92)	410 (± 91)	415,0 ± 98,5	420,7 ± 98,1

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; ГКС – глюкокортикостероиды; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; SpO₂ – насыщение артериальной крови кислородом; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест.

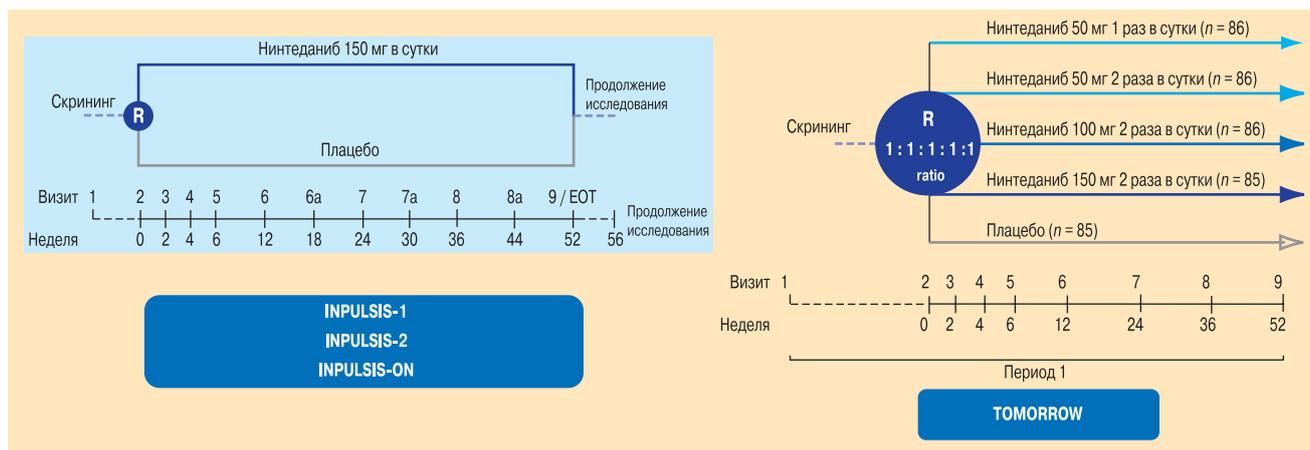


Рис. 3. Дизайн-схема рандомизированных клинических исследований III фазы, в которых изучались эффективность и безопасность нинтеданиба

Примечание: R – рандомизация; EOT – окончание лечения.

Figure 3. A design scheme of randomized phase III clinical trials of efficacy and safety of nintedanib

составила 113,6 мл в год, в группе плацебо – 207,3 мл в год (разница между группами – 93,7 мл; 95%-ный ДИ – 44,8–142,7).

Первичная конечная точка была достигнута в исследованиях INPULSIS-1 и -2 (рис. 4). В исследовании INPULSIS-1 время до ближайшего обострения ИЛФ достоверно не различалось между группами (ОР – 1,15; 95%-ный ДИ – 0,54–2,42). В исследовании INPULSIS-2 в группе нинтеданиба время до обострения было достоверно больше (ОР – 0,38; 95%-ный ДИ – 0,19–0,77). В суммарном анализе обоих исследований время до обострения не различалось между группами (ОР – 0,64; 95%-ный ДИ – 0,39–1,05). В репликативных исследованиях INPULSIS-1 и -2 продемонстрировано воспроизводимое замедление прогрессирования заболевания при терапии препаратом нинтеданиб с уменьшением годовых темпов снижения ФЖЕЛ.

При суммарном анализе достоверных различий между группами по общему числу летальных исходов, летальных исходов по причине дыхательной недостаточности, а также в период от рандомизации до 28-го дня после приема последней дозы препарата не выявлено. Доля больных, умерших в течение

52 нед., составила 5,5 % в группах нинтеданиба и 7,8 % – в группах плацебо (ОР – 0,70 в пользу нинтеданиба; 95%-ный ДИ – 0,43–1,12; $p = 0,14$). Детальные данные о смертности пациентов в исследованиях INPULSIS-1 и -2 приведены в табл. 7.

Таким образом, по результатам исследований INPULSIS-1 и -2 показано, что у больных ИЛФ при терапии препаратом нинтеданиб замедляются не только скорость снижения ФЖЕЛ, но и прогрессирование заболевания. Однако при суммарном анализе достоверных различий в группе нинтеданиба и плацебо в отношении смертности от различных причин, в т. ч. от причин, связанных с дыхательной недостаточностью, не показано.

В 2011 г. *P.Noble et al.* опубликованы результаты III фазы РКИ CAPACITY-1 и -2, которые были инициированы в 110 медицинских центрах Европы, США и Австралии; при этом рассматривались вопросы эффективности и безопасности применения пирфенидона у пациентов с ИЛФ [26].

При изучении динамики ФЖЕЛ отмечено снижение данного показателя на протяжении всего периода исследования, но по сравнению с плацебо пирфенидон в дозе 2 403 мг в сутки показал менее

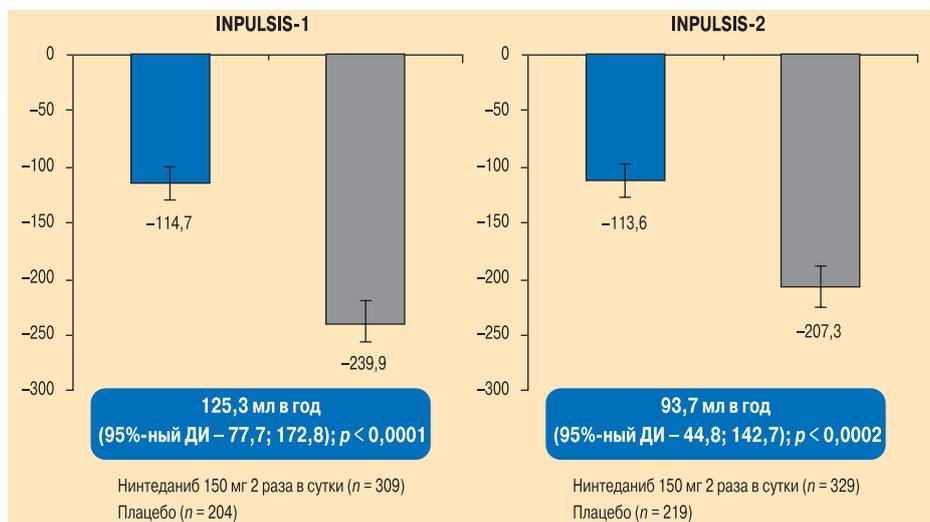


Рис. 4. Достижение первичной конечной точки в исследованиях INPULSIS-1 и INPULSIS-2
Figure 4. Achievement of primary endpoint in INPULSIS-1 and INPULSIS-2 trials

Таблица 7
Смертность от различных причин в исследованиях INPULSIS-1, -2
Table 7
All-cause mortality in INPULSIS-1 u INPULSIS-2 trials

Параметр	INPULSIS-1		INPULSIS-2	
	нинтеданиб 150 мг (n = 309)	плацебо (n = 204)	нинтеданиб 150 мг (n = 329)	плацебо (n = 219)
Смерть от всех причин, n (%)	13 (4,2)	13 (6,4)	22 (6,7)	20 (9,1)
ОР (95%-ный ДИ)	0,63 (0,29–1,36)		0,74 (0,40–1,35)	
p	0,2880		0,2995	
Смерть по причине дыхательной недостаточности, n (%)	11 (3,6)	10 (4,9)	15 (4,6)	13 (5,9)
ОР (95%-ный ДИ)	0,66 (0,28–1,58)		0,78 (0,37–1,63)	
p	0,4677		0,4738	
Смерть по причине неэффективного лечения, n (%)	8 (2,6)	9 (4,4)	16 (4,9)	17 (7,8)
ОР (95%-ный ДИ)	0,68 (0,26–1,82)		0,68 (0,34–1,35)	
p	0,4869		0,2209	

Примечание: ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 8
Смертность от различных причин в исследованиях CAPACITY-1, -2
Table 8
All-cause mortality in CAPACITY-1 u CAPACITY-2 trials

Параметр	Пирфенидон 2 403 мг в сутки (n = 345)	Плацебо (n = 347)	ОР (95%-ный ДИ)	p
Смертность от всех причин, n (%)	27 (8)	34 (10)	0,77 (0,47–1,28)	0,315
Смертность по причине ИЛФ, n (%)	18 (5)	28 (8)	0,62 (0,35–1,13)	0,117

Примечание: ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

выраженные его темпы (межгрупповое различие составило 22,8 %; $p = 0,005$). Замедление темпов прогрессирования падения ФЖЕЛ на фоне приема пирфенидона отмечено как в процентном отношении к должной величине, так и в абсолютных значениях. Через 72 нед. лечения у всех пациентов отмечалось закономерное прогрессирование функциональных нарушений в виде уменьшения пройденной дистанции при выполнении 6-минутного шагового теста, однако у пациентов, принимавших пирфенидон в дозе 2 403 мг в сутки, это снижение было почти на $\frac{1}{3}$ меньшим, чем на фоне приема плацебо ($p = 0,0009$). К концу лечения пациентов с более выраженным прогрессированием заболевания, определяемым по снижению ФЖЕЛ > 10 %, было существенно меньше среди принимавших пирфенидон, чем в группе плацебо (21 % vs 31 %; $p = 0,003$). В объединенном анализе данных обоих исследований существенной разницы между пирфенидоном 2 403 мг в сутки и плацебо в отношении смертности или смертности от всех причин в течение 72 нед. не отмечено (табл. 8).

ASCEND (*Assessment of Pirfenidone to Confirm Efficacy and Safety in Idiopathic Pulmonary Fibrosis*) – рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование применения пирфенидона 2 403 мг в сутки у пациентов с ИЛФ ($n = 555$) длительностью 52 нед. (рис. 5). Целью исследования ASCEND явилось подтверждение влияния пирфенидона на параметры прогрессирования ИЛФ [14].

Длительность исследования ASCEND составила на 20 нед. меньше таковой исследования CAPACITY, где первичная конечная точка оценивалась на 72-й неделе. Среднее снижение ФЖЕЛ от исходного уровня составило 235 мл в группе пирфенидона и 428 мл – в группе плацебо (абсолютная разница – 193 мл, относительная – 45,1 %). Линейная скорость снижения ФЖЕЛ за 52 нед. составила –122 мл в группе пирфенидона и –262 мл – в группе плацебо (абсолютная разница – 140 мл, относительная – 53,5 %).

В исследовании ASCEND лечение больных ИЛФ пирфенидоном в течение 52 нед. привело к замедлению прогрессирования заболевания – уменьшению

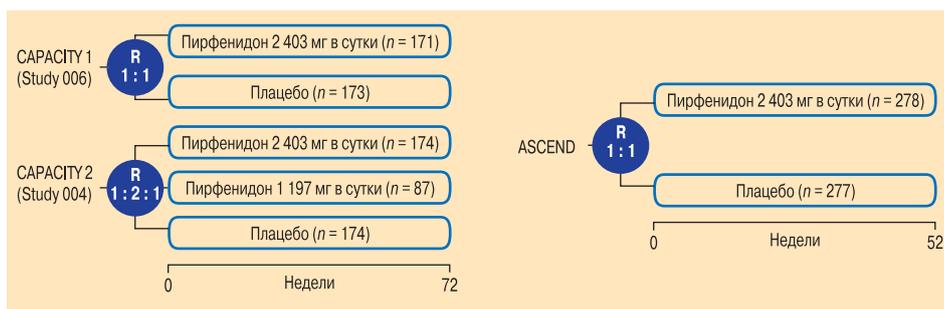


Рис. 5. Схема рандомизированных клинических исследований III фазы, в которых изучался пирфенидон [26]
Figure 5. A flow-chart of randomized phase III clinical trials of pirfenidone [26]

Таблица 9
Смертность от различных причин в исследовании ASCEND; n (%)
Table 9
All-cause mortality in ASCEND trial; n (%)

Параметр	Пирфенидон 2 403 мг в сутки (n = 278)	Плацебо (n = 277)	ОР (95%-ный ДИ)	p
Смерть от всех причин	11 (4,0)	20 (7,2)	0,55 (0,26–1,15)	0,10
Смерть до 28 дней после последней дозы исследуемого препарата	3 (1,1)	7 (2,5)	0,44 (0,11–1,72)	0,23

Примечание: ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

скорости снижения легочной функции и толерантности к физической нагрузке) и увеличению выживаемости без прогрессирования. Показатели смертности приведены в табл. 9.

По данным анализа объединенных данных исследований III фазы ASCEND, CAPACITY-1 и CAPACITY-2 доказано снижение риска смерти на 48 % через 1 год терапии и на 38 % ($p = 0,0515$) – среди пациентов с ИЛФ, принимавших пирфенидон до 2 лет (120 нед.), по сравнению с плацебо.

По результатам суммарного анализа 3 исследований TOMORROW и INPULSIS® trials сделано заключение о том, что терапия нинтеданибом приводит к увеличению времени до смерти от всех причин (ОР – 0,70; 95%-ный ДИ – 0,46–1,08) и до смерти во время терапии (ОР – 0,57; 95%-ный ДИ – 0,34–0,97; $p = 0,0274$) соответственно.

При объединенном анализе 3 исследований G.Raghu et al. (2015), посвященных нинтеданибу (INPULSIS-1, INPULSIS-2 и TOMORROW), ОР в отношении смертности составил 0,70 (95%-ный ДИ – 0,47–1,03) [1]; по результатам объединенного анализа исследований по изучению пирфенидона (CAPACITY-1, CAPACITY-2, ASCEND) ОР в отношении смертности так же составил 0,70 (95%-ный ДИ – 0,47–1,02). Эти результаты приведены в международных руководствах по ведению пациентов с ИЛФ (ATS / ERS / JRS / ALAT), рекомендующих применение нинтеданиба и пирфенидона для эффективной фармакотерапии ИЛФ. Полученные данные практически идентичны, что предполагает одинаковое влияние нинтеданиба и пирфенидона на показатели смертности пациентов с ИЛФ.

По результатам опубликованного сетевого метаанализа 9 исследований K.Fleetwood et al. (2017) показана наибольшая эффективность пирфенидона и нинтеданиба по сравнению с плацебо у больных ИЛФ после 1-го года терапии (разница пирфенидон vs плацебо составила 0,12; 95%-ный ДИ – 0,03–0,21; нинтеданиб vs плацебо – 0,11; 95%-ный ДИ – 0,00–0,22). У получавших терапию указанными препаратами отмечен более низкий риск снижения ФЖЕЛ ≥ 10 % за 1 год в сравнении с плацебо (пирфенидон: ОР – 0,58; 95%-ный ДИ – 0,40–0,88; нинтеданиб: ОР – 0,65; 95%-ный ДИ – 0,42–1,02) [27].

В выполненном W.J.Canestaro et al. (2016) метаанализе 30 исследований по изучению влияния фармакотерапии на течение ИЛФ подтверждено, что по сравнению с другими методами фармакотерапии только пирфенидон и нинтеданиб замедляют прогрессирование заболевания у больных ИЛФ [28].

В метаанализе P.Rogliani et al. (2016) продемонстрировано, что как пирфенидон, так и нинтеданиб оказались эффективными в отношении замедления прогрессирования ИЛФ по параметрам динамики ФЖЕЛ, при этом снижался прогнозируемый процентный показатель риска уменьшения ФЖЕЛ на ≥ 10 % за 12 мес.; однако эффективность в снижении частоты развития обострений и более высокая эффективность в снижении риска летальных исходов обнаружены только при приеме нинтеданиба [29].

В настоящий момент имеются данные о долгосрочной эффективности и безопасности применения нинтеданиба у пациентов с ИЛФ различной степени тяжести, полученные в исследованиях INPULSIS-ON ($n = 734$) (430 больных продолжили прием нинтеданиба, начатый в рамках INPULSIS), а 304 нинтеданиб назначен впервые (средняя длительность наблюдения – 40,7 мес., максимальная – 63,1 мес.) [30] и TOMORROW openlabel extension, в которое включены пациенты, завершившие 2-й период исследования TOMORROW (длительность наблюдения – 86 мес.) [31]. Полученные данные свидетельствуют о сохранении эффективности нинтеданиба (замедление прогрессирования респираторной дисфункции) при постоянном приеме до 3 лет на фоне удовлетворительного профиля безопасности.

Оценка влияния препаратов нинтеданиб и пирфенидон на параметры качества жизни и последующие затраты на лечение пациентов с идиопатическим легочным фиброзом

В настоящий момент отсутствуют работы, посвященные прямому сравнению нинтеданиба и пирфенидона. В исследованиях T.E.King et al. (2014) [32], L.Richeldi et al. (2014) [15] при определении соотношения «затраты–эффективность» проводилось не прямое сравнение. В качестве первичной конечной точки определялась частота снижения ФЖЕЛ (обострения) у пациентов с ИЛФ на фоне терапии. В сетевом метаанализе E.Loveman (2015) [33] показано, что при непрямом сравнении ОР развития обострения (снижение ФЖЕЛ) для нинтеданиба в сравнении с пирфенидоном составляет 0,67. При этом относительно группы плацебо ОР для нинтеданиба составил 0,41, для пирфенидона – 0,62. Этот показатель позволяет оценить, насколько снижается вероятность обострения на фоне терапии анализируемыми препаратами относительно группы плацебо. Отношение шансов снижения вероятности развития обострения в сравнении с плацебо для нинтеданиба

составило 0,59, а для пирфенидона – 0,38. Данный показатель использовался в качестве критерия эффективности затрат для последующего анализа. При этом расчеты выполнялись ориентировочно на 100 % эффективности затрат. Следует отметить, что данный показатель недостижим в реальной практике, но может быть применен при клинико-экономической оценке лекарственных средств, обладающих различной эффективностью.

Частным случаем анализа «затраты–эффективность» является анализ «затраты–полезность», в котором в качестве критерия полезности применяется показатель QALY (*quality-adjusted life-year* – число качественных лет жизни пациента). Вероятность развития осложнения на фоне применения анализируемых препаратов различается, в связи с чем значение QALY (полезность) также будет различаться. В связи с этим при проведении фармакоэкономического исследования выполнен анализ «затраты–полезность», для которого в качестве исходных значений QALY использовались показатели, рассчитанные в работе *C.Rinciog et al. (2017)* [34] с соответствующим пересчетом с учетом вероятностей наступления событий, указанных в модели. Исходные значения QALY представлены в табл. 10.

Значения QALY для препаратов нинтеданиба и пирфенидона в различных состояниях рассчитывались с учетом эффекта от развития кожных расстройств (табл. 11). Эти значения использовались для расчета средневзвешенного значения QALY для пациентов, получающих анализируемые препараты (на 1 год терапии).

Заключение

По данным РКИ и метаанализов исследований, посвященных оценке клинической эффективности нинтеданиба и пирфенидона, продемонстрирован высокий уровень доказательности в отношении положительного влияния данных препаратов на течение ИЛФ. Улучшение функционального состояния дыхательной системы, подтверждаемое динамикой параметров функции внешнего дыхания на фоне

Таблица 10
Изменение параметров QALY в зависимости от состояния пациентов

Table 10
QALY change according to patients' status

Состояние	Значение QALY*
Без обострения	0,8105
При снижении ФЖЕЛ на 10 %	0,7800
Кожные расстройства**	-0,0068

Примечание: * – для периода 1 год; ** – включает сыпь и реакции фоточувствительности. Помимо кожных расстройств, другие нежелательные явления, для которых указано снижение QALY (серьезные нежелательные явления со стороны пищеварительного тракта и сердечно-сосудистой системы, перфорация пищеварительного тракта) в анализируемых исследованиях не отмечены; QALY (*quality-adjusted life-year*) – число качественных лет жизни пациента; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

Notes. *, for 1-year period; **, including rash and photosensitivity reactions. Other adverse events related to QALY decrease (serious gastrointestinal and cardiovascular adverse events, and gastrointestinal perforations) were not reported in the analyzed trials.

Таблица 11
Значение QALY при применении нинтеданиба и пирфенидона для терапии идиопатического легочного фиброза

Table 11
QALY values under the therapy of idiopathic pulmonary fibrosis with nintedanib and pirfenidone

Состояние	Нинтеданиб	Пирфенидон
Без обострения	0,8105	0,8086
При снижении ФЖЕЛ на 10 %	0,7800	0,7781

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

применения как нинтеданиба, так и пирфенидона, дает возможность улучшить качество жизни пациентов с ИЛФ. Данные, полученные в международных исследованиях, в которых оценивалось влияние пирфенидона и нинтеданиба на качество жизни пациентов с ИЛФ и последующие затраты на терапию, требуют дальнейшей верификации в условиях практики отечественного здравоохранения. Для статистически достоверной оценки смертности в исследованиях по ИЛФ требуются большая выборка пациентов и существенно более длительный период наблюдения. Согласно результатам проведенных *G.Raghu et al. (2011)* и *T.King et al. (2014)* исследований и расчетов по определению размера выборки, 90%-ная мощность определения 25%-ного снижения смертности от всех причин для ОР 0,75 должна включать 508 случаев смерти от всех причин из общего числа пациентов ($n = 2\ 582$) и длительности периода наблюдения 5 лет [1, 32]. Создать подобную ситуацию в реальных условиях практически невозможно, что в первую очередь ограничено медианой выживаемости пациентов с ИЛФ. При этом также необходимо учитывать факт влияния длительности заболевания пациентов-участников исследования на показатель смертности: чем больше больных в исследуемой популяции имеет давность диагноза ИЛФ > 2 лет, тем выше будет ожидаемый уровень смертности. Дизайн проведенных РКИ, в которых оценивалась клиническая эффективность нинтеданиба и пирфенидона, не был ориентирован на исследование смертности как первичной конечной точки. Улучшение показателей смертности на фоне фармакотерапии нинтеданибом и пирфенидоном в первую очередь было сопряжено с ключевой конечной точкой данных РКИ – изменением величины ФЖЕЛ. По имеющимся на сегодняшний день результатам метаанализов и объединенных анализов исследований подтвержден практически идентичный уровень влияния как нинтеданиба, так и пирфенидона на показатели смертности от всех причин и смертности, связанной с респираторными причинами при доказанном положительном эффекте на течение и прогрессирование ИЛФ.

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. Boehringer Ingelheim LLC Company is not responsible for the content of the article. The author's and the Editorial's opinion could differ from the official position of the company.

Литература / References

- 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 (6): 788–824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
- Raghu G., Rochwerg B., Zhang Yu. 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) 3–19. DOI: 10.1164/rccm.201506-1063ST.
- Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (6): 733–748. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
- Ryu J.H., Moua T., Daniels C.E. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: evolving concepts. *Mayo Clin. Proc.* 2014; 89: (8) 1130–1142. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.03.016.
- Raghu G., Weycker D., Edelsberg J. et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (7): 810–816. DOI: 10.1164/rccm.200602-163OC.
- Richeldi L., Rubin A.S., Avdeev S. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in BRIC countries: the cases of Brazil, Russia, India, and China. *BMC Medicine.* 2015; 13: 237. DOI: 10.1186/s12916-015-0495-0.
- Meltzer E.B., Noble P.W. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2008; 3: 8. DOI: 10.1186/1750-1172-3-8.
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. *Пульмонология.* 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419. / Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Federal Guidelines. *Pul'monologiya.* 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419 (in Russian).
- Davies H.R., Richeldi L., Walters E.H. Immunomodulatory agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; 3: CD003134. DOI: 10.1002/14651858.CD003134.
- von Suesskind-Schwendi M., Boxhammer E., Hirt S.W. et al. The activity of nintedanib in an animal model of allogeneic left lung transplantation resembling aspects of allograft rejection. *Exp. Lung Res.* 2017; 43 (6–7): 259–270. DOI: 10.1080/01902148.2017.1354408.
- Flaherty K.R., Toews G.B., Lynch J.P. 3rd et al. Steroids in idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective assessment of adverse reactions, response to therapy, and survival. *Am. J. Med.* 2001; 110 (4): 278–282. DOI: 10.1016/S0002-9343(00)00711-7.
- 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.
- 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.
- King T.E. Jr, Bradford W.Z., Castro-Bernardini S. et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (22): 2083–2092. DOI: 10.1056/NEJMoa1402582.
- 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.
- 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.
- 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 (12): 4774–4782. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6307.
- Sundarakrishnan A., Chen Y., Black L.D. et al. Engineered cell and tissue models of pulmonary fibrosis. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2017; Dec 18. pii: S0169-409X(17)30316-2. DOI: 10.1016/j.addr.2017.12.013. [Epub ahead of print].
- 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.
- Schmid U., Doege C., Dallinger C., Freiwald M. Population pharmacokinetics of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2018; 48: 136–143. DOI: 10.1016/j.pupt.2017.11.004.
- Woodcock H.V., Molyneaux P.L., Maher T.M. Reducing lung function decline in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: potential of nintedanib. *Drug Des. Dev. Ther.* 2013; 7: 503–510. DOI: 10.2147/DDDT.S38833.
- Schaefer C.J., Ruhrmund D.W., Pan L. et al. Antifibrotic activities of pirfenidone in animal models. *Eur. Respir. Rev.* 2011; 20 (120): 85–97. DOI: 10.1183/09059180.00001111.
- Macías-Barragán J., Sandoval-Rodríguez A., Navarro-Partida J., Armendáriz-Borunda J. The multifaceted role of pirfenidone and its novel targets. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2010; 3: 16. DOI: 10.1186/1755-1536-3-16.
- Taniguchi H., Ebina M., Kondoh Y. et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (4): 821–829. DOI: 10.1183/09031936.00005209.
- Rubino C.M., Bhavnani S.M., Ambrose P.G. et al. Effect of food and antacids on the pharmacokinetics of pirfenidone in older healthy adults. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2009; 22 (4): 279–285. DOI: 10.1016/j.pupt.2009.03.003.
- Noble P.W., Albera C., Bradford W.Z. et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet.* 2011; 377 (9779): 1760–1769. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60405-4.
- Fleetwood K., McCool R., Glanville J. et al. Systematic Review and Network Meta-analysis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Treatments. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 2017; 23 (3-b, Suppl.): S5–S16. DOI: 10.18553/jmcp.2017.23.3-b.s5.
- Canestaro W.J., Forrester S.H., Raghu G. et al. Drug treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and network meta-analysis. *Chest.* 2016; 149 (3): 756–766. DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.013.

29. 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. Pharmacol. Ther.* 2016; 40: 95–103. DOI: 10.1016/j.pupt.2016.07.009.
30. Crestani B., Kolb M., Wallaert B. et al. Long-Term Efficacy of Nintedanib Is Maintained in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) Irrespective of Dose: Subgroup Analysis of INPULSIS-ON. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195: A5408.
31. Richeldi L., Kreuter M., Selman M. et al. Long-term treatment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis with nintedanib: results from the TOMORROW trial and its open-label extension. *Thorax*. 2017. Oct 9. pii: thoraxjnl-2016-209701. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-209701 [Epub ahead of print].
32. King T.E. Jr, Albera C., Bradford W.Z. et al. All-cause mortality rate in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Implications for the design and execution of clinical trials. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (7): 825–831. DOI: 10.1164/rccm.201311-1951OC.
33. 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.
34. Rinciog C., Watkins M., Chang S. et al. A Cost-Effectiveness Analysis of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the UK. *Pharmaco Economics.* 2017; 35 (4): 479–491. DOI: 10.1007/s40273-016-0480-2.

Поступила 23.11.17
Received November 23, 2017