



КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Опыт длительного применения пирфенидона у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом

И.Э. Степанян, А.С. Зайцева, Е.А. Шергина,
Л.И. Дмитриева, С.А. Дегтярева

ФГБНУ «ЦНИИТ», Москва

Цель. Оценка переносимости и эффективности длительной антифибротической терапии пирфенидоном у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом в реальной клинической практике.

Материал и методы. Проведен мониторинг симптомов, форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), диффузионной способности легких по оксиду углерода (DLCO) и результатов пробы с 6-минутной ходьбой у 5 пациентов с идиопатическим легочным фиброзом, длительно получавших терапию пирфенидоном.

Результаты. Длительное (от 13 до 51 месяцев) наблюдение за пациентами продемонстрировало хорошую переносимость лечения и стабилизацию течения заболевания в условиях антифибротической терапии.

Заключение. Результаты наблюдения подтвердили безопасность и эффективность длительной антифибротической терапии пирфенидоном у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом.

Ключевые слова. *Идиопатический легочный фиброз, антифибротическая терапия, пирфенидон.*

Клин. фармакол. тер., 2018, 27 (4), 77-80.

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) — специфическая форма хронической интерстициальной фиброзирующей пневмонии неизвестной этиологии, проявляющаяся в пожилом возрасте и ассоциированная с гистологической или радиологической картиной обычной интерстициальной пневмонии

(ОИП) [1]. До конца XX века ИЛФ считали заболеванием воспалительной природы, и для лечения пациентов широко применяли глюкокортикостероиды, иммуносупрессоры (азатиоприн, циклофосфамид), так называемые «антифибротические средства», к которым в то время относили колхицин и D-пеницилламин, — по отдельности или в комбинациях [2]. Новая эра в лечении пациентов с ИЛФ началась после 2010 г., когда на основании длительного изучения механизмов развития ИЛФ было установлено, что воспаление не играет ведущей роли в фиброзной трансформации легких, и, соответственно, противовоспалительная терапия пациентов с ИЛФ не может быть эффективной [3]. «*Нет данных об эффективности каких-либо лекарственных средств у больных с ИЛФ*» — было написано в международных рекомендациях по диагностике и лечению ИЛФ, основанных на принципах доказательной медицины [1]. В 2012 г. после публикации предварительных результатов исследования PANTHER-IPF оказалось, что лечение ранее широко применявшейся «тройной комбинацией», включавшей преднизолон, азатиоприн и N-ацетилцистеин, не только не эффективно, но и сокращает продолжительность жизни пациентов по сравнению с плацебо [4]. Традиционная патогенетическая терапия ИЛФ оказалась вредной, в то время как антифибротические препараты в России еще не были доступны.

Новые данные потребовали пересмотреть тактику ведения 5 пациентов с ИЛФ, которые наблюдались в нашей клинике. Нашим первым шагом была постепенная отмена глюкокортикостероидной терапии. Доза глюкокортикостероидов в пересчете на преднизолон

Адрес: 107564, Москва, Яузская аллея, 2

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

варьировалась от 10 до 75 мг, а длительность глюкокортикоидной терапии составляла от 1 месяца до 7 лет. У 4-х пациентов глюкокортикоиды были постепенно отменены в течение 2-6 месяцев, а один пациент, получавший препараты этой группы на протяжении 7 лет, продолжил прием метилпреднизолона в минимальной дозе (4 мг в день) в связи с развитием выраженного синдрома отмены.

Следующим шагом стал поиск возможного эффективного лечения. В 2012 г. единственным доступным для нас антифибротическим препаратом, предназначенным для пациентов с ИЛФ, был пирфенидон. Антифибротический эффект препарата основан на подавлении пролиферации фибробластов, синтеза и активности медиатора легочного фиброза – TGF- β , синтеза другого медиатора легочного фиброза и воспалительного цитокина – фактора некроза опухоли- α и выработки коллагена [5-10]. Результаты исследований эффективности и безопасности пирфенидона – CAPA - CITY и ASCEND – показали, что применение препарата на протяжении года достоверно тормозило снижение ФЖЕЛ по сравнению с плацебо [11,12].

Почти одновременно стало известно об эффективности второго антифибротического препарата – нинтеданиба – ингибитора тирозинкиназ, фактора роста тромбоцитов, фактора роста фибробластов и эндотелиального фактора роста [13]. Рекомендации по антифибротической терапии у пациентов с ИЛФ были опубликованы позже – в 2015 г. [14]. Таким образом, пирфенидон оказался единственным препаратом, применение которого могло замедлить прогрессирование ИЛФ у наших пациентов. На сегодняшний день максимальная продолжительность лечения пирфенидоном у них достигла 4 лет. В настоящей статье приведены результаты наблюдения за пациентами с ИЛФ, длительно получающими антифибротическую терапию пирфенидоном.

Целью исследования была оценка переносимости и эффективности лечения пирфенидоном у пациентов с ИЛФ в реальной клинической практике.

Материал и методы

На протяжении 2013-2018 гг. мы мониторировали лечение пирфенидоном у 5 пациентов с ИЛФ. Малочисленность группы пациентов объясняется отсутствием доступных антифибротических препаратов до момента их регистрации в России в период, когда было начато лечение. Необходимость назначения антифибротической терапии пациен-

там диктовалась прогрессирующим снижением показателей функции внешнего дыхания (ФВД) и нарастанием гипоксемической дыхательной недостаточности. Характеристика пациентов приведена в табл. 1. Наблюдаемая группа состояла из мужчин, возраст их на момент выявления заболевания составлял от 49 до 70 лет. Диагноз ИЛФ был установлен после исключения известных причин заболевания на основании определенной или вероятной картины ОИП на компьютерных томограммах высокого разрешения. У двух пациентов с картиной возможной ОИП диагноз был подтвержден результатами хирургической биопсии легких, а у одного – на аутопсии. Длительность заболевания к моменту назначения антифибротической терапии варьировалась от 1 до 7 лет. Три из пяти пациентов, у которых при спокойной ходьбе показатель насыщения крови кислородом (SpO_2) уменьшался до 88% и ниже, получали кислородотерапию с помощью портативных концентраторов кислорода потоком 1,5-3 л/мин для поддержания целевых значений SpO_2 в пределах 93-95%.

Доза пирфенидона составляла 2400 мг/сут, ее постепенно увеличивали от минимальной до полной на протяжении трех недель согласно рекомендации производителя. Переносимость лечения оценивали на основании жалоб пациентов и мониторинга активности аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) в крови на протяжении первого месяца приема препарата. Оценка эффективности лечения основывалась на результатах мониторинга выраженности одышки по шкале MRC [15], результатов пробы с 6-минутной ходьбой, исследования ФВД, газового состава крови и картины изменений в легких на компьютерных томограммах высокого разрешения. Первое обследование проводили через 3 месяца от начала лечения, а затем повторяли каждые 6 месяцев.

Результаты

Ни у одного из 5 пациентов после начала приема пирфенидона и на протяжении всего периода лечения не было отмечено нежелательных явлений, которые потребовали бы снижения дозы или временной отмены препарата. Двое пациентов испытывали незначительную тошноту, которая проходила в течение недели. Пока за-тели АЛТ не превышали границ нормы.

К началу антифибротической терапии выраженность одышки у пациентов соответствовала 2-й или 3-й степени по шкале MRC и существенно не изменилась у 4 из 5 наблюдаемых. Лишь у одного пациента по мере прогрессирования ИЛФ тяжесть одышки за 2 года увеличилась со 2-й до 4-й степени.

Средняя дистанция, пройденная пациентами за 6 минут, к началу приема пирфенидона составляла

ТАБЛИЦА 1. Характеристика пациентов

Пациенты	Возраст, лет*	Длительность заболевания, лет**	Курение: статус/пачка-лет	ОИП доказана	Длительность наблюдения на лечении (мес.)	Исходы
З.	69	5/1	в прошлом/25	КТВР	51	прогрессирование
М.	68	6,5/3	никогда не курил	КТВР	50	стабилизация
П.	49	4,5/1	в прошлом/30	КТВР, биопсия	27	умер
С.	51	8/7	в прошлом/20	КТВР, аутопсия	13	умер
Т.	70	4/1	никогда не курил	КТВР, биопсия	32	стабилизация

Примечание:* к моменту установления диагноза; ** общая/к началу лечения. КТВР – компьютерная томография высокого разрешения.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

ТАБЛИЦА 2. Динамика значений ФЖЕЛ и DLCO (в % от должных) у пациентов до начала и во время лечения

Пациенты	ФЖЕЛ, %						DLCO, %					
	-3 мес	0	3 мес	9 мес	15 мес	Конец набл.	-3 мес	0	3 мес	9 мес	15 мес	Конец набл.
З.	97,0	57,5	82,0	85,8	97,6	66,1	56,1	41,9	43,8	45,4	45,0	19,0
М.	60,3	55,0	56,8	-	56,0	55,0	39,0	31,2	31,9	-	-	27,5
П.	64,7	62,0	64,7	69,8	60,1	58,0	42,2	33,7	34,0	-	-	32,7
С.	50,2	46,0	50,1	55,0	-	50,5	44,9	26,7	-	34,0	-	-
Т.	89,4	91,0	61,9	64,3	64,3	58,9	43,2	37,3	28,5	26,1	28,7	27,8

Примечание: 0 – перед началом лечения

380±69,3 м. К концу наблюдения она постепенно уменьшилась до 230±78,7 м. До начала антифибротической терапии показатель SpO_2 перед 6-минутной ходьбой составлял 91-98% (в среднем 94,7±2,7%) и снижался до 73-90% (80,7±7,0%) после пробы. К окончанию срока наблюдения эти показатели уменьшились, соответственно, до 90,3±3,1% (93-86%) и 78,0±3,7% (82-73%).

Динамика показателей ФЖЕЛ и DLCO до начала и в процессе лечения определялась характером течения ИЛФ и была весьма вариабельной (табл. 2). Исходная ФЖЕЛ была значительно снижена у 3 из 5 пациентов. В течение 3 месяцев до назначения терапии показатели ФЖЕЛ имели тенденцию к снижению у 2 пациентов и оставались стабильными у 2 других. У пациента З. лечение было начато в период обострения (острого прогрессирования) ИЛФ, о чем свидетельствовало уменьшение показателя ФЖЕЛ на 39,5% за 3 месяца наблюдения. У пациента Т. прогрессирование заболевания совпало с началом терапии и выражалось в быстром снижении ФЖЕЛ на 29,1% за первые 3 месяца лечения. В обоих случаях антифибротическая терапия была продолжена, и последующее наблюдение продемонстрировало стабилизацию ФЖЕЛ у пациента Т. и нормализацию ФЖЕЛ после ликвидации обострения ИЛФ у пациента З. Интересно отметить, что у данного пациента после 27 месяцев наблюдения в условиях продолжавшегося лечения развилось повторное обострение ИЛФ, которое удалось устранить в результате 3 месяцев двойной антифибротической терапии пирфенидоном по 2400 мг в день и нинтеданибом по 300 мг/сут, проведенной в амбулаторных условиях. Выбор лечебной тактики в данном случае основывался на существующем опыте применения двойной антифибротической терапии и сведениях о ее безопасности [16]. После стабилизации состояния пациента был продолжен прием одного антифибротического препарата – пирфенидона. Продолжительность наблюдения за пациентом после ликвидации повторного обострения и стабилизации течения ИЛФ достигла 20 месяцев.

Показатели ФЖЕЛ у остальных пациентов в процессе терапии пирфенидоном проявляли тенденцию к умеренному плавному снижению. В целом, суммарный показатель изменения ФЖЕЛ за 3 последовательных 6-месячных периода продемонстрировал следующую динамику: за 3 месяца до начала терапии и 3 первых месяца лечения его падение составило 49,6%, с 3-го по 9-й месяцы лечения суммарный прирост ФЖЕЛ был

равен +15,4%, а в последующие 6 месяцев – с 9-го по 15-й месяцы – +2,1%, что совпадало со стабилизацией результатов пробы с 6-минутной ходьбой и показателей DLCO.

DLCO к началу антифибротической терапии была заметно снижена у всех пациентов и в отличие от ФЖЕЛ была подвержена меньшим колебаниям. Максимальное уменьшение DLCO за 51 месяц наблюдения составило 37,1% (с 56,1% до 19,0% должной величины) у пациента З., пережившего 2 обострения ИЛФ. У остальных пациентов в течение 13-50 месяцев показатель DLCO снизился на 10-13% должных величин.

Динамика изменений в легких на компьютерных томограммах заключалась в постепенном нарастании ретикулярных изменений, дистальных тракционных бронхоэктазов преимущественно в кортико-базальных отделах легких и формировании “сотового легкого”. У пациента З. наряду с признаками ОИП в периоды развития обострений ИЛФ отмечалось диффузное снижение прозрачности легких по типу “матового стекла” за счет инфильтрации интерстициальных структур, которое заметно уменьшалось после прекращения обострений.

Один из наблюдавшихся пациентов умер от нарастающей дыхательной недостаточности в результате прогрессирования ИЛФ после 27 месяцев проведения антифибротической терапии. Общая продолжительность жизни пациента с момента установления диагноза составила 4,5 года. Причиной смерти другого пациента, наблюдавшегося на протяжении 8 лет и получавшего антифибротическое лечение в течение 13 месяцев, стала острая дыхательная недостаточность, вызванная гриппом. Заболевание у данного пациента до развития гриппа протекало стабильно, признаки прогрессирования отсутствовали. В настоящее время проводится наблюдение за 3 из 5 пациентов, продолжающими антифибротическое лечение. Течение ИЛФ у них можно оценить как стабильное. Интересно отметить, что у пациентов с анамнезом курения (20 и более пачка/лет) заболевание протекало неблагоприятно, во время как у никогда не куривших пациентов под влиянием лечения была достигнута стабилизация (табл. 1).

Обсуждение

Результаты наших наблюдений подтвердили уже доказанную целесообразность длительного применения пирфенидона для лечения пациентов с ИЛФ [11,12,17].

Наш первый опыт применения пирфенидона весьма скромнен, но он был для нас первым шагом в освоении нового подхода к лечению пациентов с ИЛФ, которое не претендует на излечение фатального недуга, но способно продлить жизнь. Опыт оказался положительным: мы убедились в хорошей переносимости препарата пациентами при его применении на протяжении более 4 лет и наблюдали прекращение обострения ИЛФ у 2 пациентов после назначения пирфенидона в амбулаторных условиях. Сейчас оба антифибротических препарата зарегистрированы и стали доступны в России, и в ближайшее время мы узнаем о результатах их применения у значительно большего числа российских пациентов.

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;15:788-824.
2. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment International Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646-64.
3. Fernandez IE, Eickelberg O. New cellular and molecular mechanisms of lung injury and fibrosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2012;380:680-8.
4. Raghu G, Anstrom KJ, King TE, et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:1968-77.
5. Schaefer CJ, Ruhmundt DW, Pan L, et al. Antifibrotic activities of pirfenidone in animal models. *Eur Respir Rev* 2011;20(120):85-97.
6. Oku H, Shimizu T, Kawabata T, et al. Antifibrotic action of pirfenidone and prednisolone: different effects on pulmonary cytokines and growth factors in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis. *Eur J Pharmacol* 2008;590(1-3):400-8.
7. Nakayama S, Mukae H, Sakamoto N, et al. Pirfenidone inhibits the expression of HSP47 in TGF-beta1-stimulated human lung fibroblasts. *Life Sci* 2008;82(3-4):210-7.
8. Oku H, Nakazato H, Horikawa T, et al. Pirfenidone suppresses tumor necrosis factor-alpha, enhances interleukin-10 and protects mice from endotoxic shock. *Eur J Pharmacol* 2002;446(1-3):167-76.
9. Grattendick KJ, Nakashima JM, Feng L, et al. Effects of three anti-TNF-alpha drugs: etanercept, infliximab and pirfenidone on release of TNF-alpha in medium and TNF-alpha associated with the cell in vitro. *Int Immunopharmacol* 2008;8(5):679-87.
10. Iyer SN, Gurujeyalakshmi G, Giri SN. Effects of pirfenidone on procollagen gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;289(1):211-8.
11. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. CAPACITY Study Group. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised tri-

- als. *Lancet* 2011;377(9779):1760-9.
12. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370(22):2083-92.
13. 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):1079-87.
14. Raghu G, Rochberg B, Zhang Y, et al. American Thoracic Society; European Respiratory Society; Japanese Respiratory Society; Latin American Thoracic Association. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;2:238-48.
15. Fletcher CM. Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score). *Brit Med J* 1960;2:1665.
16. 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):1382-92.
17. Costabel U, Albera C, Bradford WZ, et al. Analysis of lung function and survival in RECAP: An open-label extension study of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis* 2014;31(3):198-205.

Long-term pirfenidone treatment in the Russian patients with idiopathic pulmonary fibrosis

I.E. Stepanyan, A.S. Zaytseva, E.A. Shergina,
L.I. Dmitrieva, S.A. Degtyareva

Aim. To assess the safety and efficacy of the long-term antifibrotic therapy with pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in real-life clinical practice.

Material and methods. Disease symptoms, FVC, DLCO and 6-minute walk test were monitored in 5 patients with IPF who received long-term treatment with pirfenidone.

Results. Long-term follow-up (13-51 months) showed treatment safety and stable course of the disease.

Conclusion. The results of follow-up confirm the safety and efficacy of the long-term antifibrotic therapy with pirfenidone in IPF patients.

Keywords. *Idiopathic pulmonary fibrosis, antifibrotic therapy, pirfenidone.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2018, 27 (4), 77-80.