

Я. О. Дзюблик У ФОКУСІ УВАГИ — ЛЕГЕНЕВИЙ ФІБРОЗ

ДУ «Національний інститут фізичної медицини та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

Безсумнівно, однією із найзнаковіших подій для пульмонологічної спільноти є щорічний Європейський респіраторний конгрес. Цього року 29-й міжнародний конгрес Європейського респіраторного товариства, який без перебільшення можна назвати вітриною медичної досконалості всієї галузі світової респіраторної медицини, проходив з 28 вересня по 2 жовтня у Мадриді. Серед пріоритетних напрямків наукових розробок одну з ключових позицій обіймає проблема надання допомоги хворим із прогресуючим фіброзом легень, який є наслідком перебігу багатьох інтерстиціальних захворювань цього органу. 1 жовтня 2019 року за підтримки фармацевтичної компанії «Берінгер Інгельхайм» була проведена важлива медійна подія під назвою «За супротив прогресуванню: легеневому фіброзу кинуто виклик». Варто зазначити, що даний захід проводився у незвичному для України форматі інтерв'ю та невимушеної бесіди запрошених спікерів – всесвітньо відомих вчених та пацієнтів із легенеvim фіброзом різної етіології. Аудиторія – переважно журналісти провідних медичних часописів з різних країн світу. Мета заходу — надання проблемі легеневого фіброзу якнайширшого суспільного розголосу та ознайомлення широкого загалу медичних працівників та пацієнтів із останніми досягненнями фармацевтичної науки у цій сфері.

Зібрання відкрив професор *Luca Richeldi*, професор респіраторної медицини Католицького університету del Sacro Cuore з Риму. Відомий своїм вагомим внеском у розробку міжнародних клінічних настанов із ідіопатичного легеневого фіброзу (ІЛФ), провідний фахівець з інтерстиціальних захворювань легень (ІЗЛ), член ради декількох фахових і пацієнтських організацій і фондів, професор Richeldi, зокрема, зазначив наступне. Будь-яка із понад 200 нозологій, які входять до групи ІЗЛ, може призводити до прогресуючого фіброзу в легенях, що проявляється падінням показників легеневої вентиляції та дифузії, суттєво погіршуючи якість життя хворих та збільшуючи смертність пацієнтів.

Частота виникнення прогресуючого фіброзу серед пацієнтів з ІЗЛ коливається за даними епідеміологічних досліджень від 18 до 32 % [1]. В основі патогенезу даної недуги лежить порушення відповіді імунної системи та тканин легень на пошкодження альвеол під впливом екзо- чи ендогенних факторів з гіперпроліферацією сполучної тканини та утворенням вогнищ фіброзу, що призводить до зменшення площі альвеоло-капілярної мембрани та її потовщення. Це, в свою чергу, викликає порушення газообміну в легенях та призводить до появи

клінічних симптомів, провідними з яких є непродуктивний кашель та задишка. Термін життя пацієнтів з прогресуючим фіброзом має значну варіабельність, при цьому виживаність пацієнтів з ІЛФ, який є одним із найтяжчих ІЗЛ, є суттєво меншою, аніж при багатьох видах раку [2]. Нефармакологічні методи лікування таких пацієнтів включають застосування тривалої оксигенотерапії та фізичної реабілітації, ефективність яких підтверджена даними досліджень [3].

Окрім ІЛФ, де доведеною є ефективність використання препаратів з антифібротичними ефектами, такими як інгібітор тирозинкінази нінтеданіб, питання фармакологічної терапії пацієнтів з прогресуючим фіброзом легень не розроблені. [4].

Далі слово було передано пацієнтам з легенеvim фіброзом. *Ron Flewett* з Великої Британії вперше дізнався про ІЛФ у віці 53 років, коли у 2014 році йому діагностували дану недугу. До захворювання він був надзвичайно активною людиною, займався бадмінтоном, плаванням та велоспортом. Після встановлення діагнозу, отримуючи специфічне медикаментозне лікування, замісну оксигенотерапію за допомогою портативного концентратора кисню та перебуваючи в листі очікування на трансплантацію легень, скерував всю свою енергію на проведення суспільної діяльності. *Ron* є головою місцевої групи підтримки пацієнтів із ІЛФ, членом PF trust, EU-IPF та амбасадором пацієнтської дослідницької організації у *Parpworth Hospital*.

Своїм досвідом, а також пережитими відчуттями поділились з аудиторією *Joep Welling*, пацієнт із системною склеродермією, член Європейської Асоціації із склеродерми (FESCA) та экс-голова голландської пацієнтської спілки NVLE, а також *Steve Jones*, голова організації *Action for Pulmonary Fibrosis UK*, член організацій EU-IPFF та ELF, який у 2016 році переніс трансплантацію однієї легені.

Всі пацієнти, описуючи початок своєї хвороби, називали кашель, як один із найбільш соціально ізолюючих симптомів. *Ron* пригадав неодноразові обстеження у кардіолога, на які неодноразово його направляли у зв'язку із задишкою, що є типовим на шляху до діагнозу для більшості пацієнтів з легенеvim фіброзом. Пацієнт із склеродермією назвав страшенну втому, яка супроводжувала будь-яку його дію. Втім, всі без виключення пацієнти зазначили, що найтяжчим проявом захворювання стала для них прогресуюча задишка, яка дуже швидко зменшила їх життєвий простір та позбавила радості буття. Той смертельний вирок, яким фактично є діагноз ІЛФ, позбавляє пацієнта надії і змушує його замикатися в самому собі. Саме тому залучення пацієнтів до активної соціальної діяльності, поява суспільної мотивації та відчуття необхідності існування є важливою складовою лікувального процесу.

Після кількох запитань до пацієнтів від журналістів із зали, був даний старт другій частині обговорення. В президії до професора *Richeldi* долучилась доктор *Kristin Highland* з Клівленду, США. Її клінічна практика полягає у наданні допомоги хворим із дифузними захворюваннями сполучної тканини. Наукові інтереси доктора *Highland* пролягають у галузі ІЗЛ та легеневої гіпертензії у пацієнтів із склеродермією.

У своїй короткій преамбулі професор *Richeldi* у доступній для загального сприйняття формі навів стислу характеристику ІЛФ. Він дав визначення, згідно якого ІЛФ – це хронічне інвалідизуюче і прогресуюче інтерстиціальне захворювання легень з високим рівнем смертності. Оскільки в результаті фібротизації легені відбувається втрата функціональної здатності органу, яка вимірюється за показником форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ), це призводить до значного падіння якості життя хворих. Зниження ФЖЄЛ на 1 % означає, що пацієнт може пройти, в середньому, на 60 кроків у день менше. ІЛФ є досить рідкою хворобою, яка вражає близько 3 мільйонів людей на нашій планеті. Серед хворих переважають чоловіки віком від 60 років. Причини ІЛФ невідомі, тим не менше, певне значення мають паління, сімейна схильність, несприятливі чинники оточуючого середовища та хронічні вірусні інфекції [5].

Як правило від появи клінічних симптомів до встановлення діагнозу проходить 1–2 роки. Діагностика є надзвичайно складною і включає в себе проведення комп'ютерної томографії високої роздільної здатності органів грудної клітини (КТВРЗ-ОГК), яка виявляє рентгенологічний паттерн звичайної інтерстиціальної пневмонії. В окремих випадках з метою верифікації діагнозу проводиться дослідження біопсійного матеріалу легені.

Сьогодні серед медикаментозних засобів, схвалених для лікування пацієнтів із ІЛФ, застосовуються пірфенідон і нінтеданіб, а також, у деяких хворих, й антацидні/антисекреторні препарати. Нінтеданіб, зареєстрований у 70 країнах світу, в клінічних дослідженнях продемонстрував здатність до сповільнення темпів прогресування захворювання, яке визначається за щорічним зниженням функції легень [6]. В двох дослідженнях III фази INPULSIS-1 та INPULSIS-2 було встановлено, що нінтеданіб у порівнянні з плацебо на 50 % зменшував швидкість падіння показника ФЖЄЛ у пацієнтів із ІЛФ. Продовження програми досліджень INPULSIS-ON продемонструвало збереження встановленого ефекту протягом 4 років спостереження.

Виступ доктора *Highland* був присвячений склеродермії – дефігуруючому, інвалідизуючому та потенційно фатальному рідкому аутоімунному захворюванню, яке викликає утворення рубців і фіброзу в різних органах, включно із легень. Провідною причиною смерті серед пацієнтів із склеродермією у 35 % випадків є ІЗЛ. У 1–16 % пацієнтів із склеродермією виникають тяжкі симптоми легеневого фіброзу. 7 з 10 пацієнтів повідомляють про появу задишки. Ефективність і безпеку нінтеданібу вивчали протягом 52 тижнів у рандомізованому багатоцентровому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні III фази SENSICIS серед 576 пацієнтів із

склеродермією, асоційованою з ІЗЛ. Основною кінцевою точкою дослідження було уповільнення щорічного зниження показника ФЖЄЛ (мл/рік). В дослідженні також оцінювали інтенсивність клінічних симптомів з боку шкіри та якість життя пацієнтів. Пацієнти отримували нінтеданіб у дозі 150 мг двічі на добу, або плацебо на тлі призначених більше ніж за 6 місяців до рандомізації метотрексату, мікофенолату, або преднізолону. Середнє зниження ФЖЄЛ у групі нінтеданібу протягом року терапії складало 52,4 мл у порівнянні із 93,3 мл у групі плацебо. Таким чином, нінтеданіб суттєво і статистично значущо зменшував швидкість падіння функції легень у обстежених хворих. Цей ефект також супроводжувався перевагами нінтеданібу щодо якості життя та фіброзу шкіри. Серед небажаних явищ у пацієнтів, які отримували нінтеданіб, переважала діарея від легкого до помірного ступеня вираженості. Не менш як 80 % пацієнтів залишалися на активному лікуванні впродовж всіх 52 тижнів дослідження [7]. У вересні 2019 року нінтеданіб був схвалений у США як єдиний препарат, здатний сповільнювати швидкість зниження вентиляційної функції легень у пацієнтів з системною склеродермією, асоційованою з ІЗЛ.

Нарешті, третя частина цієї яскравої події була присвячена результатам дослідження INBUILD, дані якого були опубліковані нещодавно в *New England Journal of Medicine* і представлені на Конгресі Європейського респіраторного товариства у Мадриді. Дане дослідження стало першим клінічним дослідженням у галузі ІЗЛ, в якому відбирали пацієнтів не на основі первинного діагнозу, а враховуючи клініко-рентгенологічну маніфестацію захворювання. У пацієнтів із ІЗЛ, іншими ніж ІЛФ, такими як хронічний гіперсенситивний пневмоніт, ревматоїдний артрит, асоційований із ІЗЛ, системна склеродермія, асоційована із ІЗЛ, змішане захворювання сполучної тканини, асоційоване із ІЗЛ, саркоїдоз, та ідіопатична інтерстиціальна пневмонія, фіброз легень може набувати прогресуючого характеру. Саме наявність прогресуючого фіброзу протягом 24 місяців до скринінгу, незалежно від нозології, стала основним критерієм включення пацієнтів в дане дослідження. У форматі рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого у паралельних групах клінічного дослідження серед 663 хворих у 153 центрах із 15 країн світу досліджувався ефект нінтеданібу у дозі 150 мг двічі на добу протягом 52 тижнів на щорічну швидкість зниження ФЖЄЛ (мл/рік). Додатково оцінювали ефективність препарату за опитувальником K-BILD (King's Brief Interstitial Lung Disease), часом до виникнення першого загострення та летальністю. Домінуючим КТ патерном у хворих у 62,1 % випадків була звичайна інтерстиціальна пневмонія. В дослідження включали пацієнтів з ураженням не менше 10 % площі легеневого поля за даними КТВРЗ-ОГК. Результати дослідження INBUILD показали, що нінтеданіб уповільнював швидкість зниження легеневої функції за показником ФЖЄЛ на 57 % в усій досліджуваній популяції хворих. У пацієнтів, які отримували препарат, через 52 тижні лікування середнє зниження ФЖЄЛ складало 80,8 мл/рік, тоді як в групі плацебо – 187,8 мл/рік. Ефект нінтеданібу спосте-

рігався як при патерні звичайної інтерстиціальної пневмонії, так і інших фіброзних КТ патернах. Найбільш частим небажаним явищем була діарея (66,9 % в групі нінтеданібу і 23,9 % в групі плацебо). В цілому, профіль безпеки нінтеданібу у пацієнтів в даному дослідженні не відрізнявся від такого у пацієнтів із ІЛФ [8].

Таким чином, узагальнюючи весь наявний досвід клінічних досліджень і практичної медицини, сьогодні

можна розглядати нінтеданіб, як єдиний ефективний препарат з антифібротичними властивостями, що може ефективно сповільнювати темпи клініко-функціонального прогресування ІЗЛ незалежно від їх нозологічної приналежності. Це, беззаперечно, дає надію як фахівцям, так і пацієнтам з прогресуючим фіброзом легень, та спонукає проведення більш широкого наукового пошуку нових ефективних видів лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Wijsenbeek M, et al. Non-IPF progressive fibrosing interstitial lung disease: the patient journey. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018;197:A1678.
2. Vancheri C, et al. IPF: a disease with similarities and links to cancer biology. *Eur. Respir. J.* 2010;35(3):496–504.
3. Holtze C, et al. Healthcare utilization and costs in the diagnosis and treatment of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur. Respir. Rev.* 2018; 7(150):180078.
4. Flaherty KR, et al. Design of PF-ILD trial: a double-blind, randomized, placebo controlled phase III trial on nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease. *BMJ Open Respir. Res.* 2017;4(1):e000212.
5. Raghu G, et al. An official ERS/ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015;192238–192248.
6. Richeldi L, et al. Efficacy and safety of nintedanib in IPF. *N. Eng. J. Med.* 2014;370:2071–2082.
7. Distler O, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N. Engl. J. Med.* 2019;380(26):2518–2528.
8. Flaherty K, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases *N Eng J Med.* 2019. *NEJM.org*. DOI: 10.1056/NEJMoa1908681

REFERENCES

1. Wijsenbeek M, et al. Non-IPF progressive fibrosing interstitial lung disease: the patient journey. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018;197:A1678.
2. Vancheri C, et al. IPF: a disease with similarities and links to cancer biology. *Eur. Respir. J.* 2010;35(3):496–504.
3. Holtze C, et al. Healthcare utilization and costs in the diagnosis and treatment of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur. Respir. Rev.* 2018; 7(150):180078.
4. Flaherty KR, et al. Design of PF-ILD trial: a double-blind, randomized, placebo controlled phase III trial on nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease. *BMJ Open Respir. Res.* 2017;4(1):e000212.
5. Raghu G, et al. An official ERS/ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015;192238–192248.
6. Richeldi L, et al. Efficacy and safety of nintedanib in IPF. *N. Eng. J. Med.* 2014;370:2071–2082.
7. Distler O, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N. Engl. J. Med.* 2019;380(26):2518–2528.
8. Flaherty K, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases *N Eng J Med.* 2019. *NEJM.org*. DOI: 10.1056/NEJMoa1908681