

С.Н. АВДЕЕВ¹, Н.В. ТРУШЕНКО²¹ ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва² ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва

АНТИФИБРОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА:

СООТНОШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – наиболее распространенная форма идиопатической интерстициальной пневмонии, характеризующаяся неуклонно прогрессирующим течением и плохим прогнозом. В основе ухудшения клинической симптоматики и функционального статуса у больных ИЛФ лежит нарастающий фиброз легких, заканчивающийся изменениями по типу «сотого легкого». На сегодняшний день в качестве лекарственной терапии ИЛФ рекомендуют препараты с антифибротическими свойствами. В представленной статье приведены сведения об эффективности и безопасности данной терапии, даны практические рекомендации по ведению больных ИЛФ, получающих ее.

Ключевые слова: идиопатический легочный фиброз, лечение, антифибротическая терапия, пирфенидон.

S.N. AVDEEV¹, N.V. TRUSHENKO²¹ Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia² Research Institute of Pulmonology of the Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow

ANTIFIBROTIC THERAPY OF IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS: EFFICIENCY / SAFETY RATIO

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is the most common form of idiopathic interstitial pneumonia that is characterized by a steadily progressive course and poor prognosis. The worsening pulmonary fibrosis resulting in honeycomb lungs accounts for the deterioration of clinical symptoms and functional status in patients with IPF. Today, the drugs with anti-fibrotic properties are recommend as a drug therapy for IPF. The article provides information on the efficacy and safety of this therapy as well as practical guidelines on the management of patients with IPF receiving such therapy.

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis, treatment, antifibrotic therapy, pirfenidone.

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – наиболее распространенная форма идиопатической интерстициальной пневмонии, характеризующаяся неуклонно прогрессирующим течением и плохим прогнозом.

Патобиологической основой прогрессирующего субъективного и объективного ухудшения функционального статуса больных при данном заболевании является нарастающий фиброз легких, заканчивающийся изменениями по типу «сотого легкого» [1].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКА

Основными жалобами у большинства пациентов с ИЛФ являются прогрессирующая одышка и сухой кашель, также могут наблюдаться дискомфорт в грудной клетке и так называемые конституциональные признаки (утомляемость, слабость и снижение массы тела).

Почти у всех пациентов с ИЛФ при аускультации выслушивается инспираторная крепитация в заднебазальных отделах легких, которую описывают как хрипы «Velcro». Около половины всех пациентов имеют изменения концевых фаланг пальцев в виде барабанных палочек. У больных с далеко зашедшими изменениями могут присутствовать физикальные признаки легочной гипертензии и легочного сердца [2].

Одним из основных методов диагностики ИЛФ является высокоразрешающая компьютерная томография (ВРКТ) органов грудной клетки. При ИЛФ на ВРКТ представлен паттерн так называемой обычной интерстициальной пневмонии: наличие двусторонних ретикулярных затемнений в сочетании с тракционными бронхоэктазами/бронхиолоэктазами преимущественно в субплевральных отделах и субплевральные сотовые изменения.

Легочные функциональные тесты у пациентов с ИЛФ обычно выявляют рестриктивные изменения с уменьшением легочных объемов и снижением диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLco) [2, 3].

ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ИЛФ

Еще около 10–15 лет назад ведущим патогенетическим механизмом ИЛФ считалось хроническое воспаление как предшественник развития прогрессирующего фиброза легких. Однако в настоящее время основной парадигмой ИЛФ является «анормальное заживление раневой поверхности», развивающееся в ответ на постоянное или повторное микроповреждение альвеолярного эпителия (возможные факторы – сигаретный дым, микроаспирация, инфекции и др.) у чувствительных индивидуумов [2].

Методы терапии ИЛФ весьма ограничены, хотя в последнее десятилетие существенно расширились и

видоизменились. Если раньше в качестве основной терапии ИЛФ выступали глюкокортикостероиды (ГКС) и цитостатики, то в настоящее время основу лечения ИЛФ составляют лекарственные средства с антифибротическими свойствами.

В международных рекомендациях по диагностике и лечению пациентов с ИЛФ прямо указано, что возможный риск от назначения длительной терапии ГКС намного превышает их пользу, то есть системные ГКС не следует использовать при лечении ИЛФ [4].

В исследовании PANTHER-IPF было показано, что «тройная терапия» (комбинация преднизолона, азатиоприна и N-ацетилцистеина) на самом деле приводит к повышенному риску летальных исходов, госпитализаций и серьезных побочных эффектов у больных ИЛФ. Лечение азатиоприном также ассоциировалось с существенным увеличением риска летального исхода и других осложнений [5].

Таким образом, стратегия, направленная на уменьшение легочного воспаления, оказалась неэффективной при ИЛФ.

К препаратам с доказанной антифибротической активностью при лечении ИЛФ относятся нинтеданиб и пирфенидон. Оба препарата замедляют прогрессирование ИЛФ по данным рандомизированных клинических исследований (РКИ) III фазы и в настоящее время рассматриваются как стандартная терапия данного заболевания.

Нинтеданиб

Нинтеданиб – внутриклеточный ингибитор различных тирозинкиназ, воздействующих на рецепторы факторов роста, играющих важную роль в патогенезе ИЛФ: VEGF (vascular endothelial growth factor – сосудистый эндотелиальный фактор роста), FGF (fibroblast growth factor – фактор роста фибробластов) и PDGF (platelet-derived growth factor – фактор роста тромбоцитов). Блокада данных рецепторов приводит к подавлению нескольких профибротических сигнальных каскадов, включая пролиферацию, миграцию и дифференцировку фибробластов и секрецию компонентов экстрацеллюлярного матрикса.

Клиническая эффективность нинтеданиба при ИЛФ была подтверждена в РКИ III фазы INPULSIS-1 и INPULSIS-2 (n = 1066) [6]. Результаты исследований INPULSIS показали, что у больных ИЛФ нинтеданиб замедляет скорость снижения ФЖЕЛ, что означает замедление прогрессирования заболевания. Среднегодовая скорость снижения ФЖЕЛ в группе нинтеданиба составила 114,7 мл, а в группе плацебо – 239,9 мл (разница 125,2 мл, 95% доверительный интервал (ДИ) 77,7–172,8). В исследованиях INPULSIS не было выявлено статистически значимого влияния нинтеданиба на смертность и развитие обострений ИЛФ.

В то же время при суммарном анализе исследований II и III фазы [6, 7] показано, что терапия нинтеданибом приводит к удлинению времени до первого обострения ИЛФ (относительный риск (ОР) 0,53; 95% ДИ 0,34–0,83) и смерти от всех причин (ОР 0,7, 95% ДИ 0,46–1,08), в том числе смерти во время терапии (ОР 0,57, 95% ДИ 0,34–0,97; p = 0,03).

Нинтеданиб довольно часто вызывает побочные эффекты (особенно диарею), однако обычно это не приводит к прекращению приема препарата [1].

Пирфенидон

Пирфенидон – препарат с плейотропными эффектами, обладающий антифибротическими, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами.

В экспериментах *in vitro* и *in vivo* показано ингибирующее влияние пирфенидона на профибротические и провоспалительные цитокиновые каскады, в том числе на сигнальный путь трансформирующего фактора роста бета (TGF- β), играющий центральную роль в патогенезе ИЛФ. Препарат подавляет связанную с TGF- β дифференцировку миофибробластов, пролиферацию и фиброгенную активность фибробластов [8–12].

В исследовании на здоровых волонтерах показано, что пирфенидон быстро всасывается (Tmax 0,33–1 час), метаболизируется в печени до активных метаболитов и выводится почками с периодом полураспада 2–2,5 часа [13]. В рамках того же исследования показано, что прием пищи существенно пролонгирует процесс абсорбции и понижает пиковую концентрацию препарата. Это позволило предположить, что пирфенидон лучше переносится, если принимать его во время еды.

При назначении пирфенидона следует учитывать, что препарат метаболизируется в печени на 70–80% через систему цитохрома P450 (CYP 1A2), поэтому у пациентов, получающих пирфенидон, следует ограничить использование ингибиторов этого фермента (амиодарон, ципрофлоксацин, флувоксамин и др.). Не следует забывать и об активаторах системы CYP1A2 (омепразол, курение и др.), которые могут снижать биодоступность пирфенидона, поэтому также должны быть исключены [14, 15].

Ключевое значение для утверждения эффективности и внедрения в клиническую практику препарата имели РКИ III фазы CAPACITY (Clinical Studies Assessing Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: Research of Efficacy and Safety Outcomes) и ASCEND (A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis).

CAPACITY

Программа CAPACITY включала в себя два конкурирующих многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ (004 и 006), целью которых была оценка клинической эффективности пирфенидона и определение оптимальной дозировки препарата при лечении ИЛФ. Критериями включения был диагноз ИЛФ, установленный в течение предшествующих 48 месяцев, 50% ≤ ФЖЕЛ ≤ 90% от долж., 35% ≤ DLco ≤ 90%, дистанция, пройденная при выполнении теста с 6-минутной ходьбой (6-МТ) ≤ 150 м.

В исследовании CAPACITY004 435 пациентов были разделены в отношении 2:1:2 на группы, получающие пирфенидон в дозе 2403 мг/сут, 1197 мг/сут или плацебо соответственно. В исследовании CAPACITY006 344 паци-

ента были разделены на равные группы, одна из которых получала пирфенидон в дозе 2403 мг/сут, вторая – плацебо. Первичной конечной точкой для обоих исследований была динамика ФЖЕЛ на 72-й неделе исследования [16].

При объединенном анализе данных пациентов из исследований 004 и 006 выявлено статистически значимое влияние большей дозы пирфенидона на динамику ФЖЕЛ (-8,5%) по сравнению с -11% в группе плацебо ($p = 0,005$). При этом выявлена четкая зависимость эффекта от дозы препарата.

Хотя исследования CAPACITY не обладали достаточной силой для оценки выживаемости, в исследовании 004 было показано, что пирфенидон в дозе 2403 мг/сут влиял на основные предикторы летального исхода и продолжительность жизни пациентов: увеличивал время до падения ФЖЕЛ более чем на 10% и DLco более чем на 15%, а также время до наступления смерти ($p = 0,023$).

ASCEND

В РКИ III фазы ASCEND вошло 555 больных ИЛФ в возрасте от 40 до 80 лет с ФЖЕЛ 50–90% от долж., DL_{CO} 30–90% от долж., объемом форсированного выдоха за 1 сек не менее 800 мл и дистанцией в 6-МТ не менее 150 м. 278 больных получали пирфенидон в дозе 2403 мг/сут в 3 приема, а 277 пациентов – плацебо. Первичной конечной точкой исследования было изменение ФЖЕЛ к 52-й нед. терапии, вторично оценивалась динамика показателей 6-МТ, смертность и предикторы летальности (падение ФЖЕЛ >10%, падение на 50 м пройденной дистанции в 6-МТ) [17].

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%).

К 52-й неделе лечения доля пациентов, у которых произошло падение ФЖЕЛ более чем на 10%, и умерших больных составила 16,5% в группе пирфенидона и 31,8%

в группе плацебо ($p < 0,001$) (рис. 1). Интересно, что в группе пирфенидона у 22,7% больных не выявлено снижение ФЖЕЛ, в то время как в группе плацебо доля таких пациентов составила лишь 9,7% ($p < 0,001$).

На фоне лечения пирфенидоном произошло замедление скорости снижения толерантности к физической нагрузке: по пройденной дистанции в 6-МТ различия с группой плацебо составили 27,5% ($p = 0,04$).

В суммарной популяции больных в исследованиях ASCEND и CAPACITY ($n = 1247$) пирфенидон, в сравнении с плацебо, достоверно снижал риск летального исхода в течение 1 года на 48% ($p = 0,01$), риск смерти от ИЛФ на 68% ($p = 0,006$) [2, 18] (рис. 2, А, Б). Спустя год лечения доля больных со снижением ФЖЕЛ на 10% и более снизилась на 43,8%, а доля больных без снижения ФЖЕЛ составила 59,3% [19, 20].

При проведении общего анализа данных CAPACITY и ASCEND выявлено снижение числа госпитализаций почти на 50% по сравнению с плацебо (7 vs 12%, относительный риск (ОР) 0,52, $p = 0,001$) [21].

Важно отметить, что такие факторы, как возраст, пол, раса, разные способы оценки функции дыхания, использование кислородной поддержки, курение, время от постановки диагноза, не влияли на эффективность терапии пирфенидоном [22].

РЕАЛЬНАЯ ПРАКТИКА

Эффективность и безопасность пирфенидона была подтверждена и в условиях реальной практики.

Так, в исследовании Bargagli E. et al. на 82 пациентах с ИЛФ, получавших в течение 1 года антифиброзную терапию, показано отсутствие достоверных различий по эффективности между нинтеданибом и пирфенидоном. Спустя год лечения пирфенидоном функциональные показатели оставались на прежнем уровне, что для пациентов с ИЛФ следует считать существенным успехом терапии [23].

В работе Yan et al. проводилось сравнение динамики функциональных показателей между 47 пациентами, получавшими пирфенидон не менее 12 месяцев, и 47

Рисунок 1. Доля пациентов с падением ФЖЕЛ > 10% или смертельным исходом на фоне терапии пирфенидоном 2403 мг vs плацебо [22]

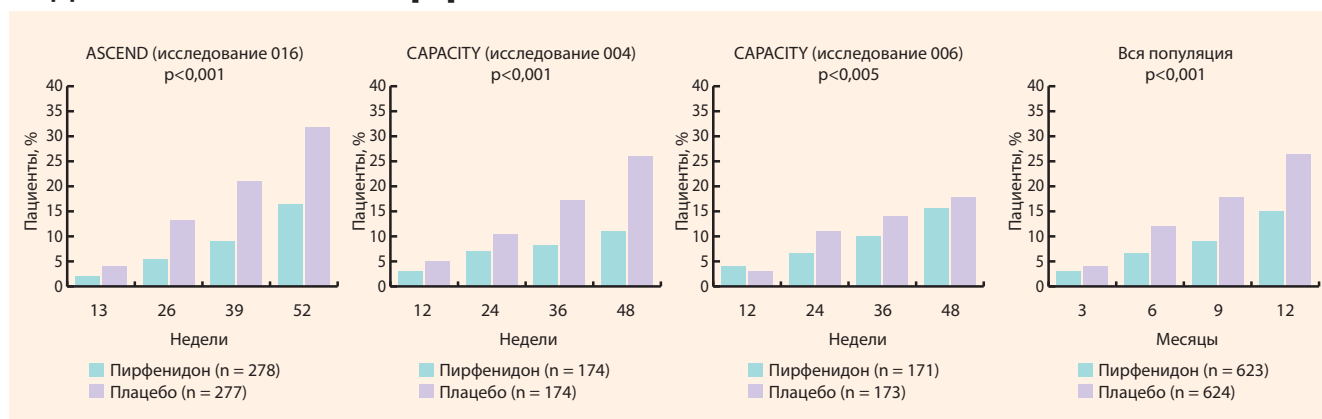
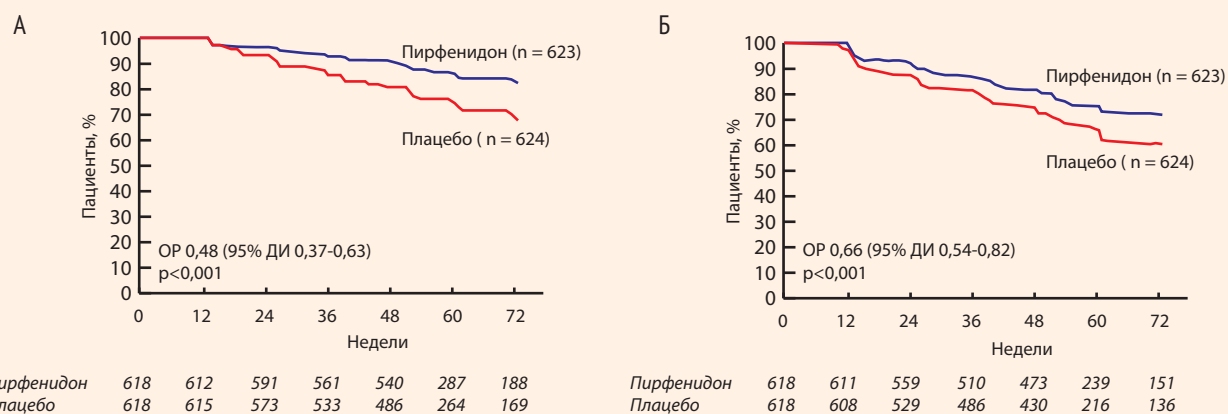


Рисунок 2. В объединенной популяции больных ИЛФ, получающих пирфенидон, из исследований CAPACITY, ASCEND

А – кривая Каплана – Мейера для времени падения ФЖЕЛ более чем на 10% или наступления смерти

Б – кривая Каплана – Мейера для времени уменьшения пройденной дистанции в 6-МТ более чем на 50 м или наступления смерти [22]

пациентами, получавшими плацебо. Спустя 1 год терапии в группе пирфенидона ФЖЕЛ увеличилась на $2,3 \pm 7\%$, а DLco снизилась на $1,3 \pm 12,2\%$ по сравнению с исходными показателями, в то время как в группе плацебо ФЖЕЛ и DLco снизились, соответственно, на $3,3 \pm 6,2\%$ ($p = 0,03$) и $5,3 \pm 9,8\%$ ($p = 0,3$) соответственно [24].

В исследование Ogawa et al. было отобрано 46 пациентов с ИЛФ, получающих пирфенидон, 30 из них получали препарат более года (1-я группа, средняя продолжительность приема пирфенидона 898 дней), 16 – менее года по разным причинам (2-я группа, средняя продолжительность приема препарата 159 дней) [25].

Изменение ФЖЕЛ спустя 12 месяцев терапии пирфенидоном в группе 1 составило в среднем -120 мл, по сравнению с -300 мл в группе плацебо ($p = 0,025$). Между группой 1 (длительная терапия) и группой 2 (короткая терапия) получены существенные различия по выживаемости – 1612 дней и 285 дней соответственно ($p < 0,001$), а также по числу дней без обострений ИЛФ (947 vs 145 дней; $p = 0,001$).

При проведении многофакторного анализа, оценивающего влияние возраста, статуса курения, ВРКТ-картины, DLco и др. на продолжительность приема пирфенидона, показано, что только значение ФЖЕЛ $< 60\%$ является предиктором досрочного прекращения приема препарата [25].

В реальной практике ИЛФ часто диагностируется уже на поздней стадии заболевания. В то же время данных относительно эффективности и безопасности пирфенидона у больных ИЛФ с более тяжелыми функциональными нарушениями (ФЖЕЛ $< 50\%$ от долж. и/или DLco $< 35\%$ долж.) пока недостаточно. В недавно опубликованном ретроспективном исследовании Tzouveleakis et al., посвященном терапии пирфенидоном у таких пациентов с ИЛФ ($n = 43$), спустя 6 месяцев терапии выявлена тенденция к замедлению падения функции легких, однако спустя год терапии преимуществ не было выявлено [26].

Среди перспективных направлений по применению

антифиброзной терапии при ИЛФ следует отметить и появившиеся сообщения о достижении большего клинического эффекта при использовании комбинации нинтеданиба и пирфенидона [27, 28].

Комбинация же пирфенидона и ацетилцистеина не является целесообразной. Это было показано в двойном слепом РКИ PANORAMA, в котором оценивалась безопасность и эффективность сочетания пирфенидона и N-ацетилцистеина у 123 больных ИЛФ. По серьезным и жизнеугрожающим нежелательным явлениям различий не было, однако среди получавших эту комбинацию фотосенсибилизация возникла у 13%, а при монотерапии пирфенидоном – у 2%. Среди получавших пирфенидон и N-ацетилцистеин 7% прекратили терапию, а среди получавших пирфенидон – 5%. Анализ динамики ФЖЕЛ показал возможность негативного влияния на течение ИЛФ комбинированной терапии (снижение ФЖЕЛ при комбинированной терапии на 125,6 мл за 6 месяцев, а при монотерапии пирфенидоном на 34,3 мл). Исследователями было сделано заключение, что N-ацетилцистеин существенно не нарушает профиль безопасности пирфенидона, но клинические преимущества этого сочетания маловероятны [29].

ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ

Учитывая сходную эффективность двух антифиброзных препаратов, решение о выборе конкретного препарата принимают на основании доступности, а также переносимости и профиле безопасности каждого.

Побочные эффекты от антифиброзной терапии были зафиксированы во всех клинических исследованиях и привели к отмене пирфенидона в 11,9% случаев (анализ данных ASCEND и CAPACITY) и отмене нинтеданиба в 19,3% (исследование INPULSIS) [7, 22].

Важную информацию о нежелательных явлениях при использовании пирфенидона несет в себе исследование PASSPORT (Pirfenidone Post-Authorisation Safety Registry),

отражающее наблюдение за большими ИЛФ, получающими пирфенидон в «реальной жизни». Полученные данные согласуются с представленными до этого результатами клинических исследований: основными нежелательными явлениями на фоне приема пирфенидона являются тошнота (15,7%), слабость (15,3%), снижение аппетита (10,4%), потеря веса (10,2%), сыпь (7,5%) и фотосенсибилизация (4,2%) [5].

Важно отметить, что развитие фотосенсибилизации не зависит от дозы препарата, используемой пациентами, в отличие, кстати, от побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, которые, как правило, дозозависимы [30, 31]. Для снижения риска кожных реакций фоточувствительности следует рекомендовать пациентам сократить пребывание на солнце, использовать солнцезащитные крема ($SPF \geq 50$), носить закрытую одежду и широкополую шляпу в солнечную погоду.

Побочные явления со стороны желудочно-кишечного тракта на фоне приема пирфенидона можно уменьшить за счет более постепенного увеличения дозы пирфенидона в начале терапии, временного снижения дозы при появлении нежелательных явлений и использования прокинетиков и ингибиторов протонной помпы.

Кроме того, при назначении пирфенидона следует обязательно рекомендовать его прием во время еды. Это снижает вероятность возникновения у пациента головокружения, тошноты и дискомфорта в животе. При выполнении данных рекомендаций большинство пациентов могут продолжить лечение [5, 8].

В суммарном анализе популяции больных в исследованиях ASCEND и CAPACITY было показано, что терапия пирфенидоном в течение 14 месяцев не увеличивала риск сердечно-сосудистых нежелательных явлений и кровотечений по сравнению с плацебо [32].

Показано, что побочные эффекты от приема пирфенидона преобладают в начале курса терапии, а со временем их частота снижается. Таким образом, пациенты, которые с самого начала смогли принимать препарат, в дальнейшем также будут переносить его [33].

Пирфенидон не следует назначать пациентам с тяжелым нарушением функции печени и пациентам с выраженной почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин). Учитывая вероятность повышения печеночных ферментов на фоне приема пирфенидона, их уровень в биохимическом анализе крови следует контролировать ежемесячно в течение первых 6 месяцев терапии, а затем каждые 3 месяца для исключения гепатотоксичности препарата [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день медицинское сообщество располагает достаточной доказательной базой, чтобы рекомендовать применение антифиброзных препаратов пациентам с ИЛФ. Пирфенидон и нинтеданиб признаны основными препаратами для лечения ИЛФ как в международных, так и в российских рекомендациях [3,4].



- ✓ В 2,3 РАЗА БОЛЬШЕ ПАЦИЕНТОВ С ИДИОПАТИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ ФИБРОЗОМ С СОХРАННОЙ ФУНКЦИЕЙ ЛЕГКИХ¹
- ✓ ДОСТОВЕРНО СНИЖАЕТ РИСК СМЕРТНОСТИ В 2 РАЗА^{2,3}
- ✓ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БОЛЕЕ 10 ЛЕТ, ПОДКРЕПЛЕННЫЙ МЕЖДУНАРОДНЫМИ СТАНДАРТАМИ ТЕРАПИИ^{4,5}

Показания к применению: Идиопатический легочный фиброз у взрослых. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к пирфенидону или любому компоненту препарата. Одновременное применение флувоксамина. Тяжелая почечная недостаточность (КК < 30 мл/мин), терминальная стадия болезни почек, требующая диализа. Тяжелые нарушения функции печени. Терминальная стадия болезни печени. Курение. Одновременное применение мощных индукторов изофермента CYP1A2. Беременность и период грудного вскармливания. **С осторожностью:** Легкое или умеренное нарушение функций печени (класс А и В по шкале Чайлд-Пью). Одновременное применение ципрофлоксацина в дозе 250 мг или 500 мг 1 или 2 раза в день. Одновременное применение умеренных ингибиторов изофермента CYP1A2. **Способ применения и дозы:** Рекомендованная суточная доза препарата Эсбриет для пациентов с ИЛФ составляет три капсулы по 267 мг 3 раза в день с пищей, всего 2403 мг/сутки. **Условия хранения:** Хранить при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте. Подробная информация изложена в инструкции по применению препарата Эсбриет, РУ ЛП 004030 от 22.12.2016 г.

1. King TE, et al. N Engl J Med 2014; 370(22): 2083–2092. **2.** Nathan SD, et al. Lancet Respir Med. 2017 Jan; 5(1): 33-41. **3.** Инструкция препарата Эсбриет от 22.12.2016. МЗ РФ. ЛП-004030. **4.** Esbriet Periodic Risk Benefit Report 2016. **5.** Raghu G., et al. Am J Respir Crit Care Med. 2015; 192(2).
Реклама.



ЗАО «Рош-Москва»
 Официальный дистрибьютор
 «Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
 Россия, 107031 г. Москва
 Трубная площадь, дом 2
 МФК «Галерея Неглинная»
 Тел.: +7 (495) 229-29-99
 Факс: +7 (495) 229-79-99
 www.roche.ru



RUJESB1709/0107

Пирфенидон удовлетворительно переносится большинством пациентов с ИЛФ. Однако при ведении пациентов, получающих данный препарат, необходимо активное динамическое наблюдение за больным, контроль потенциальных побочных эффектов препарата, учет лекарственных взаимодействий. Немаловажную роль играет и выстраивание доверительных отношений с пациентом,

разъяснение информации о природе его заболевания и целях антифиброзной терапии, рекомендации по изменению образа жизни.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. Идиопатический легочный фиброз. *Пульмонология*, 2015, 25 (5): 600-612. /Avdeev SN. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulmonologiya*, 2015, 25 (5): 600-612.
2. Авдеев С.Н. Идиопатический фиброз легких: новая парадигма. *Тер архив*, 2017, 89(1): 112-122. /Avdeev SN. Idiopathic pulmonary fibrosis: a new paradigm. *Ter Arkhiv*, 2017, 89 (1): 112-122.
3. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Демуря С.А., Илькович М.М., Коган Е.А. и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. *Пульмонология*, 2016, 26(4): 399-419. / Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, Belevsky AS, Demura SA, Ilkovich MM, Kogan EA, et al. Diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Federal clinical guidelines. *Pulmonologiya*, 2016, 26 (4): 399-419
4. Raghu G, Collard H, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183: 788-824. doi: 10.1164/rccm.2009-040GL.
5. Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ, Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 2012, 366(21): 1968-1977.
6. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, Brown KK, Flaherty KR, Noble PW, Raghu G, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 2011, 365: 1079-1087.
7. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y, et al, INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 2014, 370: 2071-2082.
8. Lyer SN, Hyde DM, Giri SN. Anti-inflammatory effect of pirfenidone in the bleomycin-hamster model of lung inflammation. *Inflammation*, 2000, 24(5): 477-91.
9. Fernandez IE, Eickelberg O. The impact of TGF- β on lung fibrosis: from targeting to biomarkers. *Proc Am Thorac Soc*, 2012, 9(3): 111-6.
10. Card JW, Racz WJ, Brien JF, Margolin SB, Massey TE. Differential effects of pirfenidone on acute pulmonary injury and ensuing fibrosis in the hamster model of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Toxicol Sci*, 2003; 75(1): 169-80.
11. Togami K, Kanehira Y, Tada H. Possible involvement of pirfenidone metabolites in the anti-fibrotic action of a therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Biol Pharm Bull*, 2013, 36(10): 1525-7.
12. Kakugawa T, Mukae H, Hayashi T, et al. Pirfenidone attenuates expression of HSP47 in murine bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*, 2004, 24(1): 57-65.
13. Shi S, Wu J, Chen H, Zeng F. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of pirfenidone, an antifibrotic agent, in healthy Chinese volunteers. *J Clin Pharmacol*, 2007, 47(10): 1268-76.
14. King CS, Nathan SD. Practical considerations in the pharmacologic treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*, 2015, 21(5): 479-489.
15. Meyer KC, Decker CA. Role of pirfenidone in the management of pulmonary fibrosis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2017, 13: 427-437.
16. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPATY): two randomised trials. *Lancet*, 2011, 377(9779): 1760-9.
17. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 2014, 370(22): 2083-92.
18. George PM, Wells AU. Pirfenidone for the treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 2017. doi: 10.1080/17512433.2017.1295846.
19. Costabel U, Albera C, Bradford WZ, Hormel P 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.
20. Визель А.А., Белевский А.С. Современные аспекты лечения идиопатического легочного фиброза. *Практическая пульмонология*, 2017, 2: 93-98. /Wiesel AA, Belevsky AS. Modern aspects of the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Prakticheskaya Pulmonologiya*, 2017, 2: 93-98.
21. Ley B, Swigris J, Day BM, Stauffer JL, Raimundo K, Chou W, et al. Pirfenidone reduces respiratory-related hospitalizations in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196: 756-61. doi: 10.1164/rccm.201701-0091OC.
22. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J*, 2016, 47(1): 243-253.
23. Bargagli E, Piccioli C, Rosi E, Torricelli E, Turi L, Piccioli E et al. Pirfenidone and Nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis: Real-life experience in an Italian referral centre. *Pulmonology*, 2018 Sep 17. pii: S2531-0437(18)30099-0.
24. Yan YJ, Fan YL, Yu SW, Ye Q Real-life experience with pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2018 May 12, 41(5): 327-332.
25. Ogawa K, Miyamoto A, Hanada S, Takahashi Y, Murase K, Mochizuki S The efficacy and safety of long-term pirfenidone therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med*, 2018 May 18. doi: 10.2169/internalmedicine.0559-17.
26. Zouvelekis A, Ntoliou P, Karamitsakos T, Tzilas V, Anevlavis S, Bouras E, et al. Safety and efficacy of pirfenidone in severe idiopathic pulmonary fibrosis: a real-world observational study. *Pulm Pharmacol Ther*, 2017, 46: 48-53. doi: 10.1016/j.pupt.2017.08.011.
27. Vancheri C, Kreuter M, Richeldi L, Ryerson CJ, Valeyre D, Grutters JC, Wiebe S, Stansen W, Quaresma M, Stowasser S, et al. Nintedanib with Add-on Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Results of the INJOURNEY Trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197: 356-363. doi: 10.1164/rccm.201706-1301OC.
28. Ogura T, Taniguchi H, Azuma A, Inoue Y, Kondoh Y, Hasegawa Y, Bando M, Abe S, Mochizuki Y, Chida K, et al. Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*, 2015, 45: 1382-1392. doi: 10.1183/09031936.00198013.
29. Behr J, Bendstrup E, Crestani B, et al. Safety and tolerability of acetylcysteine and pirfenidone combination therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*, 2016, 4(6): 445-453.
30. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171(9): 1040-7.
31. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*, 2010, 35(4): 821-9.
32. Glassberg M, Nathan SD, Lin CY, Lew C, Raimundo K, Stauffer J, Chou W, Noble PW. Cardiovascular Events in Phase 3 Trials of Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193: A4980.
33. Valeyre D, Albera C, Bradford WZ, et al. Comprehensive assessment of the long-term safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*, 2014, 19(5): 740-7.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Авдеев Сергей Николаевич – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Трушенко Наталья Владимировна – к.м.н., научный сотрудник лаборатории неинвазивных методов диагностики ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва