

Что изменила антифибротическая терапия для пациентов с идиопатическим легочным фиброзом

Н.А. Кузубова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>, kuzubova@mail.ru

О.Н. Титова², <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>, titovaon@spb-gmu.ru

Д.Б. Склярова¹, <https://orcid.org/0000-0001-7052-6903>, darya_sklyarova@mail.ru

В.А. Волчков³, <https://orcid.org/0000-0002-5664-7386>

¹ Городская многопрофильная больница №2; 194354, Россия, Санкт-Петербург, Учебный переулок, д. 5

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

³ Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

Резюме

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – хроническое прогрессирующее фиброзирующее интерстициальное заболевание легких неизвестной причины. ИЛФ характеризуется избыточной продукцией и отложением компонентов внеклеточного матрикса, которые приводят к необратимым нарушениям архитектоники легочной ткани и потере функции. Без лечения средняя выживаемость пациентов после постановки диагноза не превышает 3–5 лет. Однако опубликованные наблюдения сообщают об улучшении выживаемости за последнее десятилетие, что связано с появлением антифибротических препаратов и более ранней диагностикой. Преимущества антифибротической терапии включают более медленные темпы снижения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и снижение смертности. Пирфенидон и нинтеданиб являются единственными одобренными в настоящее время антифибротическими препаратами для лечения ИЛФ. На российском рынке зарегистрировано несколько воспроизведенных препаратов с МНН пирфенидон, в том числе препарат ПИРФАСПЕК® (капсулы 267 мг). Их эффективность и безопасность были продемонстрированы как в рандомизированных клинических исследованиях, так и в исследованиях реальной клинической практики. Регистры пациентов с ИЛФ, ведущиеся во многих странах с 2010 г., предоставляют дополнительную информацию в отношении прогрессирования заболевания, эффективности терапии, частоты развития нежелательных явлений. Хотя они имеют разный механизм действия и профиль безопасности, их эффективность в замедлении снижения ФЖЕЛ и снижении риска смертности с течением времени аналогична. Тем не менее ИЛФ по-прежнему характеризуется прогрессирующей одышкой и плохим прогнозом, поскольку лечение может только задержать прогрессирование ИЛФ и не может остановить или обратить вспять повреждение. Хотя в настоящее время продолжаются клинические испытания новых лекарственных средств для лечения ИЛФ, никакие другие препараты в Российской Федерации пока не были одобрены.

Ключевые слова: идиопатический легочный фиброз, прогрессирующий фиброз легких, антифибротическая терапия, пирфенидон, безопасность

Для цитирования: Кузубова НА, Титова ОН, Склярова ДБ, Волчков ВА. Что изменила антифибротическая терапия для пациентов с идиопатическим легочным фиброзом. *Медицинский совет*. 2024;18(9):19–25. <https://doi.org/10.21518/ms2024-105>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

What has antifibrotic therapy changed for patients with idiopathic pulmonary fibrosis

Natalia A. Kuzubova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>, kuzubova@mail.ru

Olga N. Titova², <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>, titovaon@spb-gmu.ru

Daria B. Sklyarova¹, <https://orcid.org/0000-0001-7052-6903>, darya_sklyarova@mail.ru

Vladimir A. Volchkov³, <https://orcid.org/0000-0002-5664-7386>

¹ City Multidisciplinary Hospital No. 2; 5, Uchebnyy Lane, St Petersburg, 194354, Russia

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

³ St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia

Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a chronic progressive fibrotic interstitial lung disease of unknown cause. IPF is characterized by excessive production and deposition of extracellular matrix components, which lead to irreversible violations of the architectonics of lung tissue and loss of function. Without treatment, the average survival rate of patients after diagnosis does not exceed 3–5 years. However, published observations report improved survival over the past decade, due to the advent of antifibrotic drugs and earlier diagnosis. The benefits of antifibrotic therapy include a slower rate of reduction in forced lung capacity (FVC) and a reduction in mortality. Pirfenidone and nintedanib are the only currently approved antifibrotic drugs for the treatment of IPF. Several generic drugs with the INN pirfenidone are registered on the Russian market, including the drug

PIRFASPEC® (267 mg capsules). Their efficacy and safety have been demonstrated both in randomized clinical trials and in real clinical practice studies. IPF patient registries, which have been maintained in many countries since 2010, provide additional information regarding the progression of the disease, the effectiveness of therapy, and the frequency of adverse events. Although they have a different mechanism of action and safety profile, their effectiveness in slowing the decline of FVC and reducing the risk of mortality over time is similar. However, IPF is still characterized by progressive shortness of breath and poor prognosis, as treatment can only delay the progression of IPF and cannot stop or reverse the damage. Although clinical trials of new drugs for the treatment of IPF are currently underway, no other drugs have yet been approved in the Russian Federation.

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis, progressive pulmonary fibrosis, antifibrotic therapy, pirfenidone, safety

For citation: Kuzubova NA, Titova ON, Skliarova DB, Volchikov VA. What has antifibrotic therapy changed for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(9):19–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-105>.

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interests.

ВВЕДЕНИЕ

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – хроническое фиброзирующее интерстициальное заболевание легких, ассоциированное с рентгенологическим и гистологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии (ОИП), характеризующееся прогрессирующим ухудшением функции легких и плохим прогнозом [1]. Средняя медиана выживаемости больных составляет 3–5 лет с момента установления диагноза [2, 3]. По данным S.C. Schafer et al., в США в популяции старше 65 лет ИЛФ определяется в 494 случаях на 100 000 человек, что вдвое превышает показатель, наблюдавшийся 10 лет назад [4]. Согласно данным российского регистра пациентов с ИЛФ, распространенность ИЛФ на территории Российской Федерации, составляет 8–12 на 100 000 населения [5]. В основе патогенеза заболевания лежит чрезмерное отложение и ремоделирование внеклеточного матрикса, что, как предполагается, является результатом повторяющихся повреждений эпителия и последующего aberrантного заживления ран (рис. 1) [6]. Появление антифибротических препаратов, замедляющих прогрессирование заболевания и улучшающих выживаемость, стало поворотным моментом в лечении ИЛФ [1, 7]. В настоящее время нинтеданиб и пирфенидон – единственные два антифибротика, одобренные для лечения пациентов с ИЛФ [1, 7], в том числе препарат ПИРФА-СПЕК® (МНН пирфенидон, капсулы 267 мг, производство ООО «Аспектус фарма», Россия). Пирфенидон был одобрен для лечения ИЛФ Европейским медицинским агентством (EMA) в 2011 г. [8]; в 2014 г. – Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) [9]. Чуть позже был одобрен нинтеданиб: FDA в 2014 г., EMA – в 2015 г. [10]. В России пирфенидон впервые был зарегистрирован в 2017 г. [11].

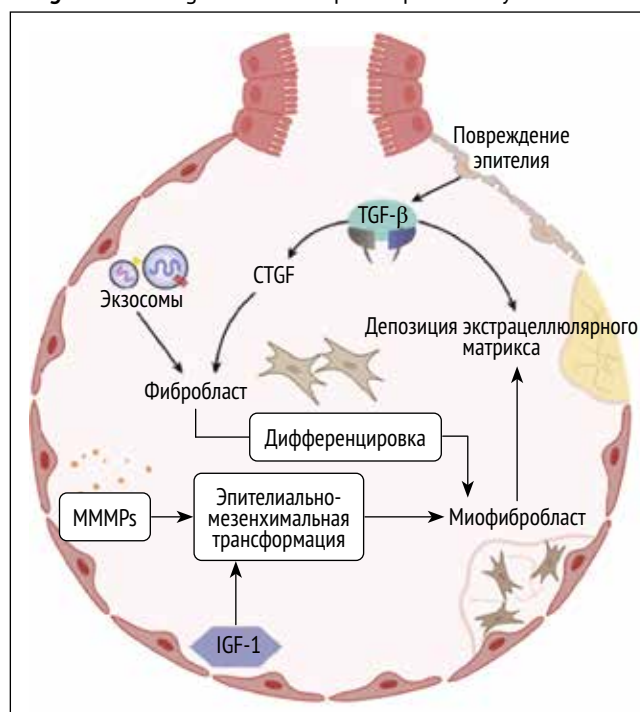
АНТИФИБРОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Пирфенидон, являясь производным пиридина, снижает выработку трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF-бета-1), который является профибротическим и провоспалительным цитокином, участвующим в патогенезе ИЛФ. Ингибируя TGF-бета-1, он также ингибирует превращение фибробластов в легких человека в миофибробласты, таким образом предотвращая синтез коллагена

и выработку внеклеточного матрикса [8, 9]. Кроме того, пирфенидон обладает потенциальным протективным эффектом на сосудистую сеть за счет ингибирования активности Rho-киназы [10]. Предполагается, что пирфенидон воздействует на эндотелий сосудов двухфазным образом: стимулируя ангиогенез при низких концентрациях и ингибируя неоангиогенез при высоких концентрациях. Высокие концентрации пирфенидона значительно ингибируют экспрессию ключевых цитокинов, матриксных металлопротеиназ (MMP) MMP-2 и MMP-9 [11].

Пирфенидон продемонстрировал антифибротический эффект как в исследованиях *in vitro*, так и *in vivo* [12, 13]. Несколько исследований на лабораторных животных, проведенных в последние годы, подтвердили антифибротическое действие пирфенидона в отношении фиброза легких, почек, печени и сердца [13, 14]. Так, в исследовании X. Song et al. была отмечена значительно меньшая выраженность легочного фиброза, индуцированного блеомицином, на 7-е, 14-е и 28-е сут. в группе крыс, получавших пирфенидон

- **Рисунок 1.** Патогенез идиопатического легочного фиброза
- **Figure 1.** Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis



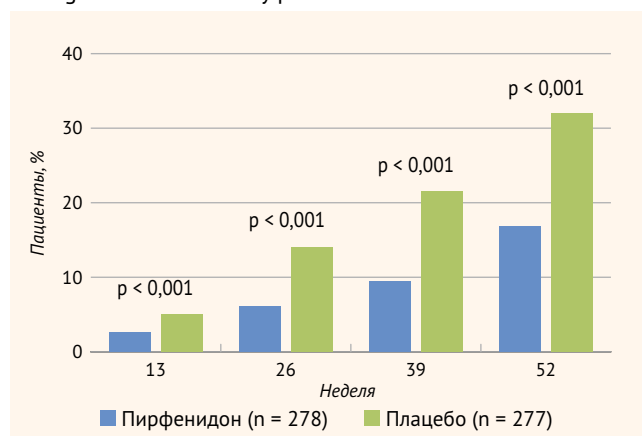
и блеомицин, по сравнению с группой, получавшей только блеомицин [14]. В исследованиях *in vitro* пирфенидон угнетал пролиферацию фибробластов и снижал TGF- β -индуцированные уровни мРНК и белка α -гладкомышечного актина и проколлагена (Col)-I. Также пирфенидон ингибировал TGF- β -индуцированное фосфорилирование Smad3, p38 и Akt, ключевых факторов пути TGF- β . В совокупности эти результаты демонстрируют, что пирфенидон угнетает пролиферацию и TGF- β -опосредованную дифференцировку фибробластов в миофибробласты путем ослабления ключевых TGF- β -индуцированных сигнальных путей [13].

Основными рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ) по оценке эффективности и безопасности применения пирфенидона у пациентов с ИЛФ являются исследования ASCEND (NCT01366209) и CAPACITY (NCT00287716; NCT00287729) [15, 16]. По результатам этих исследований длительный прием пирфенидона приводил к достоверному уменьшению снижения ФЖЕЛ ($p = 0,001$). В исследовании ASCEND на 52-й нед. доля пациентов, у которых %ФЖЕЛ снизился на $\geq 10\%$ или которые умерли, была снижена на 47,9% в группе пирфенидона по сравнению с группой плацебо – 46 пациентов (16,5%) против 88 пациентов (31,8%) (рис. 2). В РКИ CAPACITY среднее изменение ФЖЕЛ на 72-й нед. составило -8,0% в группе пирфенидона в дозе 2403 мг/сут и -12,4% в группе плацебо (разница 4,4%, 95% ДИ от 0,7 до 9,1) [16]. Значительный эффект лечения был отмечен начиная с 24-й нед. и определялся далее на протяжении всех периодов исследования ($p = 0,0007$). В группах, получавших пирфенидон, было зарегистрировано меньше смертельных исходов за период исследования как в целом (19 (6%) против 29 (8%)), так и связанных с ИЛФ (12 (3%) против 25 (7%)), чем в группах, получавших плацебо [16].

Апостериорный анализ данных 6 РКИ показал, что смертность от всех причин и среднегодовая скорость снижения ФЖЕЛ к 52-й нед. были значительно ниже при применении пирфенидона по сравнению с плацебо как среди больных ИЛФ с более выраженными нарушениями функции легких (%ФЖЕЛ $< 50\%$ и/или %диффузионной способности легких (DLco) $< 35\%$) ($p = 0,0035$), так

● **Рисунок 2.** Снижение ФЖЕЛ $\geq 10\%$ или смертельный исход в течение 52-недельного периода исследования

● **Figure 2.** Decline in forced vital capacity (FVC) $\geq 10\%$ or death during the 52-week study period



и с менее выраженными (% ФЖЕЛ $\geq 50\%$ и %DLco $\geq 35\%$) ($p = 0,0001$) [17]. Профиль безопасности пирфенидона в целом был одинаковым у пациентов независимо от стадии заболевания, за исключением нежелательных явлений (НЯ), связанных с более высокой тяжестью основного заболевания, которые чаще наблюдались у пациентов с выраженной ИЛФ.

Оценка безопасности применения пирфенидона была проведена в исследованиях RECAP и PASSPORT [18, 19]. RECAP – открытое расширенное исследование, включавшее пациентов, завершивших участие в ASCEND или CAPACITY ($n = 1058$), в ходе которого они могли продолжить или начать прием пирфенидона (≤ 2403 мг/день) [18]. PASSPORT представляло собой многоцентровое проспективное исследование с участием 1009 пациентов (99,7% с ИЛФ), за которыми наблюдали в течение 2 лет после начала лечения пирфенидоном [19]. В целом у 73,4% пациентов наблюдались побочные эффекты, связанные с пирфенидоном, чаще всего тошнота (20,6%) и повышенная утомляемость (18,5%). Реакция светочувствительности наблюдалась у 5,8% пациентов. НЯ, приведшие к отмене пирфенидона, произошли у 28,7% пациентов в среднем через 99,5 дня. Серьезные нарушения функции печени (АЛТ/АСТ более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы и/или повышенный уровень билирубина более чем в 2 раза превышает верхнюю границу нормы) наблюдались у 3,7% пациентов, принимавших пирфенидон, в объединенном анализе всех исследований. Эти отклонения, как правило, наблюдались в течение первых 6 мес. лечения [19, 20].

Согласно результатам РКИ около 20–30% пациентов с ИЛФ навсегда прекращают лечение антифибротиками из-за НЯ, таких как диарея или фоточувствительность [6, 15, 20]. В объединенном анализе исследований III фазы ASCEND и CAPACITY у 60% пациентов произошло временное снижение дозы, а у 39% – временное прекращение приема препарата [17]. В возникновении желудочно-кишечных НЯ пирфенидона могут быть задействованы различные факторы, связанные с пищеварением и всасыванием, такие как время приема пищи и лекарств, возраст пациента и гастроэзофагеальный рефлюкс [21]. Подходы к профилактике и лечению потенциальных НЯ, связанных с пирфенидоном, у пациентов с ИЛФ включают график постепенного повышения дозы, коррекцию дозы пирфенидона в зависимости от веса пациента и прием пирфенидона во время еды [21]. Все пациенты должны быть проинформированы о необходимости избегать воздействия прямых солнечных лучей и мерах защиты от солнца. Кроме того, перед назначением антифибротических средств следует учитывать лекарственное взаимодействие. Поскольку пирфенидон метаболизируется CYP1A2, необходимо избегать или корректировать дозу таких лекарств, как ципрофлоксацин и флувоксамин, и тщательно мониторировать развитие НЯ.

Согласно данным исследования NCT03420235 средний общий балл удовлетворенности лечением пирфенидоном согласно опроснику «Опыт пациентов и удовлетворенность лечением» (Patient Experiences and Satisfaction

with Medications – PESaM) через 6 мес. терапии составил 2,1 (по шкале от -5 (очень неудовлетворен) до +5 (очень доволен), при этом воспринимаемая эффективность лекарст­ва была оценена как значительно более важная, чем побочные эффекты ($p = 0,001$) [22].

С 2011–2012 гг. создается ряд регистров ИЛФ для мониторинга течения заболевания в реальных популяциях пациентов [23–27]. В отличие от РКИ с, как правило, достаточно жесткими критериями включения/исключения пациентов, регистры не исключают пациентов на основании тяжести заболевания, наличия сопутствующих заболеваний или применяемых лекарств, и делают их данные более репрезентативными для клинической практики. Регистр PROOF был запущен в октябре 2013 г. в Бельгии и Люксембурге [28]. Из 277 пациентов, включенных в регистр PROOF, 233 (84,1%) получали пирфенидон. В течение 12 мес. наблюдения функция легких оставалась относительно стабильной у пациентов с ИЛФ, получавших пирфенидон (рис. 3). Менее чем у трети пациентов наблюдалось абсолютное снижение на $\geq 10\%$ в процентах прогнозируемой ФЖЕЛ или $\geq 15\%$ в процентах прогнозируемого DLco через 24 мес. Только 4,3% пациентов окончательно прекратили прием пирфенидона из-за НЯ, что подтверждает возможность их эффективной коррекции. Среди 233 пациентов, принимавших пирфенидон, у 31,8% пациентов было отмечено временное снижение дозы, а у 12,9% – временное прекращение лечения, причем наиболее часто известной причиной в каждом случае было развитие НЯ.

В Российской Федерации в 2016 г. был внедрен национальный регистр пациентов с ИЛФ по инициативе Российского респираторного общества [29]. Анализ первого года работы регистра показал, что антифибротическую терапию получали лишь 9,5% больных с ИЛФ ($n = 90$), при этом 68% из них получали нинтеданиб, 32% – пирфенидон. За период работы регистра доля пациентов с ИЛФ на антифибротической терапии увеличилась на 5,4 и 6,2% соответственно, однако анализ эффективности антифибротической терапии не проводился из-за недостаточного числа пациентов.

В исследованиях РКП было выявлено влияние пирфенидона на качество жизни пациентов с ИЛФ [30]. Один год антифибротической терапии привел к улучшению качества жизни в соответствии с опросником SF-36. Более

70% пациентов после 1 года антифибротического лечения сообщили об отсутствии ухудшения качества жизни по шкале SGRQ (Saint George's Respiratory Questionnaire – опросник госпиталя Святого Георгия), в то время как 28% пациентов сообщили об улучшении общего показателя SGRQ. Наибольшее улучшение было отмечено в области физической активности (40% пациентов).

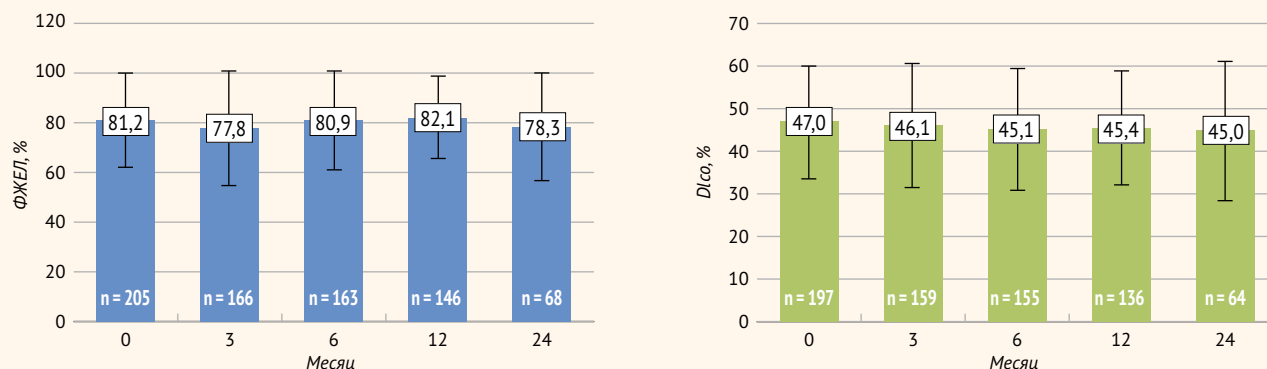
В литературе активно обсуждаются маркеры, которые позволили бы предсказать эффективность антифибротической терапии. Так, ретроспективный анализ снимков КТ 65 пациентов с ИЛФ, получающих пирфенидон, показал, что среди пациентов с паттерном возможной обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) чаще наблюдается хороший ответ на терапию в виде замедления снижения DLco через 6 и 12 мес. от начала терапии по сравнению с пациентами с ОИП [31]. В исследовании M. Bocchino, D. Bruzzese et al. было показано, что пирфенидон ассоциирован с лучшей выживаемостью у пациентов на более поздних стадиях ИЛФ (GAP-3 или TORVAN IV) по сравнению с нинтеданибом [32]. Активно изучается влияние генетических полиморфизмов на эффективность антифибротической терапии у пациентов с ИЛФ [33]. Так, в исследовании A. Kubbara, W.H. Amundson была выявлена взаимосвязь между аллелями TOLLIP rs5743890 CC и CT, а также TGF-B1 rs 1800470 и увеличением выживаемости при лечении пирфенидоном [34].

Был проведен ряд исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности одновременного использования пирфенидона и нинтеданиба. Было высказано предположение, что комбинированная терапия может привести к большему эффекту, поскольку препараты имеют различные механизмы действия. Несколько исследований продемонстрировали приемлемую безопасность и переносимость подобной терапии (хотя и с более частым возникновением НЯ в виде тошноты и рвоты), однако эффективность комбинированной антифибротической терапии доказана не была [35–37]. НЯ наблюдались у 71,1–98,9 и 26–35,3% пациентов вынуждены были прервать лечение по причине НЯ [35–37].

В настоящее время пирфенидон не одобрен для применения при заболеваниях, сопровождающихся прогрессирующим легочным фиброзом, помимо ИЛФ [38]. В РКИ фазы 2, в котором приняли участие 253 пациента

● **Рисунок 3.** Изменения ФЖЕЛ и DLco в течение 12 месяцев применения пирфенидона

● **Figure 3.** Changes in FVC and diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DLco) during pirfenidone use for 12 months



с прогрессирующим фиброзирующим неклассифицируемым ИЗЛ, первичным показателем эффективности было среднее значение изменения ФЖЕЛ по сравнению с исходным уровнем в течение 24 нед. В то время как пирфенидон, по-видимому, продемонстрировал эффективность при снижении ФЖЕЛ на 87,7 мл в группе лечения по сравнению со 157,1 мл в группе плацебо, полученные данные показали чрезмерную внутрииндивидуальную вариабельность, а также физиологически сомнительные результаты. Таким образом, заранее определенные статистические модели не могли быть использованы для анализа первичной конечной точки.

РКИ RELIEF, исследование фазы 2b, включавшее пациентов с прогрессирующим легочным фиброзом (ПЛФ), вызванным аутоиммунным заболеванием, гиперсенситивным пневмонитом, асбестозом или неспецифической интерстициальной пневмонией [39]. Это исследование было преждевременно прекращено после того, как только 127 пациентов были рандомизированы из-за медленно-го набора. Хотя это исследование показало более медленное снижение ФЖЕЛ, прогнозируемое в группе лечения по сравнению с плацебо (-36,6 мл против -114,4 мл; разница в лечении составила 80 мл, 95% ДИ от -40,0 до 210,0, $p = 0,21$) [38]. Таким образом, необходима дальнейшая оценка эффективности пирфенидона у пациентов с ПЛФ.

01.05.2023 в соответствии с распоряжением Комитета по здравоохранению от 01.02.2023 №43-р «О мощностии коечного фонда и профиле коек Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения “Городская многопрофильная больница №2” с целью оптимизации медицинской деятельности медицинских структурных подразделений» организован Экспертный центр по профилю «Пульмонология». С учетом сегодняшних потребностей здравоохранения Санкт-Петербурга определены приоритетные направления деятельности Экспертного центра по профилю «Пульмонология». Одними из них являются интерстициальные заболевания легких, сопровождающиеся прогрессирующим легочным фиброзом, требующие проведения антифибротической

терапии. Сформирован регистр этих пациентов, который предполагает их динамическое наблюдение, оценку развития нежелательных явлений, исследование биомаркеров прогрессирования заболевания и ответа на антифибротическую терапию. В настоящее время в регистр включено 72 пациента с идиопатическим легочным фиброзом, получающих антифибротическую терапию, из них 11 пациентов, получающих пирфенидон (в том числе ПИРФАСПЕК®, Россия). Средняя продолжительность применения пирфенидона составляет $2,5 \pm 0,82$ г. У 8 пациентов НЯ отсутствуют, у 3 пациентов имеет место тошнота, диарея умеренной степени тяжести, корректирующиеся диетическими рекомендациями, не требующие редукции дозы препарата. Два пациента были переведены на пирфенидон в связи с НЯ, развившимися на фоне использования нинтеданиба.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время пирфенидон является одним из двух антифибротических препаратов, одобренных и рекомендуемых международными и отечественными клиническими рекомендациями для лечения ИЛФ. Многочисленные исследования, как РКИ, так и исследования реальной клинической практики, продемонстрировали потенциал пирфенидона в улучшении прогноза у пациентов, страдающих ИЛФ. Препарат эффективен в замедлении прогрессирования заболевания и снижения смертности. В большинстве случаев пирфенидон переносится удовлетворительно, а нежелательные эффекты не имеют неблагоприятных отдаленных последствий и могут нивелироваться при коррекции дозы. Опыт Экспертного центра по профилю «Пульмонология» СПб ГБУЗ «ГМПБ №2» не противоречит результатам РКИ и РКП относительно эффективности и безопасности применения пирфенидона.



Поступила / Received 31.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 06.03.2024
Принята в печать / Accepted 11.03.2024

Список литературы / References

- Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/IRIS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(9):e18–e47. <https://doi.org/10.1164/rccm.202202-0399ST>.
- Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2018;378:1811–1823. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1705751>.
- Natsuizaka M, Chiba H, Kuronuma K, Otsuka M, Kudo K, Mori M et al. Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:773–779. <https://doi.org/10.1164/rccm.201403-0566OC>.
- Schäfer SC, Funke-Chambour M, Beresowska S. Idiopathic pulmonary fibrosis-epidemiology, causes, and clinical course. *Pathologie*. 2020;41(1):46–51. <https://doi.org/10.1007/s00292-019-00747-x>.
- Чикина СЮ, Черняк АВ, Мерзоева ЗМ, Тюрин ИЕ, Авдеев СН. Регистр больших идиопатических легочным фиброзом в Российской Федерации. *Пульмонология*. 2020;30(2):173–183. Режим доступа: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/1295/1007>. Chikina SYu, Chernyak AV, Merzoeva ZM, Tyurin IE, Avdeev SN. Idiopathic pulmonary fibrosis Registry in Russia. *Pulmonologiya*. 2020;30(2):173–183. (In Russ.) Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/1295>.
- Bonella F, Spagnolo P, Ryerson C. Current and Future Treatment Landscape for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Drugs*. 2023;83(17):1581–1593. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40265-023-01950-0>.
- Авдеев СН, Трушенко НВ. Антифибротическая терапия идиопатического легочного фиброза: соотношение эффективности и безопасности. *Медицинский совет*. 2018;(15):131–136. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-15-131-136>. Avdeev SN, Trushenko NV. Antifibrotic therapy of idiopathic pulmonary fibrosis: efficiency / safety ratio. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(15):131–136. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-15-131-136>.
- Bang AA, Bang S, Bang A, Acharya S, Shukla S. Recent Advances in the Treatment of Interstitial Lung Diseases. *Cureus*. 2023;15(10):e48016. <https://doi.org/10.7759/cureus.48016>.
- Guo H, Sun J, Zhang S, Nie Y, Zhou S, Zeng Y. Progress in understanding and treating idiopathic pulmonary fibrosis: recent insights and emerging therapies. *Front Pharmacol*. 2023;14:1205948. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1205948>.
- Nakamura Y, Shimizu Y, Fujimaki-Shiraishi M, Uchida N, Takemasa A, Niho S. A Protective Effect of Pirfenidone in Lung Fibroblast-Endothelial Cell Network via Inhibition of Rho-Kinase Activity. *Biomedicine*. 2023;11(8):2259. <https://doi.org/10.3390/biomedicine11082259>.

11. Gan D, Cheng W, Ke L, Sun AR, Jia Q, Chen J et al. Biphasic Effect of Pirfenidone on Angiogenesis. *Front Pharmacol*. 2021;12:804327. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.804327>.
12. Kang JH, Yang MS, Kim DW, Park CW. In vivo pharmacokinetic and pharmacodynamic study of co-spray-dried inhalable pirfenidone microparticles in rats. *Drug Deliv*. 2022;29(1):3384–3396. <https://doi.org/10.1080/10717544.2022.2149899>.
13. Conte E, Gili E, Fagone E, Fruciano M, Vancheri C. Effect of pirfenidone on proliferation, TGF- β -induced myofibroblast differentiation and fibrogenic activity of primary human lung fibroblasts. *Eur J Pharm Sci*. 2014;58:13–19. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2014.02.014>.
14. Song X, Yu W, Guo F. Pirfenidone suppresses bleomycin-induced pulmonary fibrosis and periostin expression in rats. *Exp Ther Med*. 2018;16(3):1800–1806. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6378>.
15. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2083–2092. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402582>.
16. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011;377(9779):1760–1769. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60405-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60405-4).
17. Behr J, Nathan SD, Costabel U, Albera C, Wuyts WA, Glassberg MK et al. Efficacy and Safety of Pirfenidone in Advanced Versus Non-Advanced Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Post-Hoc Analysis of Six Clinical Studies. *Adv Ther*. 2023;40(9):3937–3955. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02565-3>.
18. Costabel U, Albera C, Lancaster LH, Lin CY, Hormel P, Hulter HN, Noble PW. An Open-Label Study of the Long-Term Safety of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (RECAP). *Respiration*. 2017;94(5):408–415. <https://doi.org/10.1159/000479976>.
19. Cottin V, Koschel D, Günther A, Albera C, Azuma A, Sköld CM et al. Long-term safety of pirfenidone: results of the prospective, observational PASSPORT study. *ERJ Open Research*. 2018;4(4):00084–2018. <https://doi.org/10.1183/23120541.00084-2018>.
20. Mandovra NP, Vaidya PJ, Shah RS, Nighojkar AS, Chavhan VB, Lohiya A et al. Factors Affecting Best-Tolerated Dose of Pirfenidone in Patients with Fibrosing Interstitial Lung Disease. *J Clin Med*. 2023;12(20):6513. <https://doi.org/10.3390/jcm12206513>.
21. Molina-Molina M, Shull JG, Vicens-Zygmunt V, Rivera-Ortega P, Antoniou K, Bonella F et al. Gastrointestinal pirfenidone adverse events in idiopathic pulmonary fibrosis depending on diet: the MADIET clinical trial. *Eur Respir J*. 2023;62(4):2300262. <https://doi.org/10.1183/13993003.00262-2023>.
22. Moor CC, Mostard RLM, Grutters JC, Bresser P, Aerts JGIV, Dirksen CD et al. Patient expectations, experiences and satisfaction with nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: a quantitative study. *Respir Res*. 2020;21(1):196. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01458-1>.
23. Behr J, Kreuter M, Hoepfer MM, Wirtz H, Klotsche J, Koschel D et al. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry. *Eur Respir J*. 2015;46:186–196. <https://doi.org/10.1183/09031936.00217614>.
24. Ferrara G, Carlson L, Palm A, Einarsson J, Olivestén C, Sköld M. Idiopathic pulmonary fibrosis in Sweden: report from the first year of activity of the Swedish IPF-Registry. *Eur Clin Respir J*. 2016;3:31090. <https://doi.org/10.3402/ecrj.v3.31090>.
25. Guenther A, Krauss E, Tello S, Wagner J, Paul B, Kuhn S et al. The European IPF registry (eurlPFreg): baseline characteristics and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2018;19:141. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0845-5>.
26. Jo HE, Glaspole I, Grainge C, Goh N, Hopkins PM, Moodley Y et al. Baseline characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis: analysis from the Australian Idiopathic Pulmonary Fibrosis Registry. *Eur Respir J*. 2017;49:1601592. <https://doi.org/10.1183/13993003.01592-2016>.
27. O'Brien EC, Durham MT, Gamerman V, Garfinkel S, Anstrom KJ, Palmer SM, Conoscenti CS. Rationale for and design of the Idiopathic Pulmonary Fibrosis - PROSpective Outcomes (IPF-PRO) registry. *BMJ Open Respir Res*. 2016;3:e000108. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2015-000108>.
28. Wuyts WA, Dahlqvist C, Slabbynck H, Schlessers M, Gusbin N, Compere C et al. Longitudinal clinical outcomes in a real-world population of patients with idiopathic pulmonary fibrosis: the PROOF registry. *Respir Res*. 2019;20(1):231. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1182-z>.
29. Терпигорев СА, Белевский АС. Эффективность и безопасность пирфенидона у больных идиопатическим легочным фиброзом: данные многоцентровых и локальных исследований. *Практическая пульмонология*. 2019;(3):56–60. Режим доступа: <https://atmosphere-ph.ru/modules.php?name=Magazines&sop=viewarticle&magid=1&issueid=475&artid=5882>. Терпигорев СА, Белевский АС. Efficacy and safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: data from multicenter and local studies. *Prakticheskaya Pulmonologiya*. 2019;(3):56–60. (In Russ.) Available at: <https://atmosphere-ph.ru/modules.php?name=Magazines&sop=viewarticle&magid=1&issueid=475&artid=5882>.
30. Jastrzębski D, Kostorz-Nosal S, Galle D, Gałęcka-Turkiewicz A, Warzecha J, Majewski S et al. Expectations, symptoms, and quality of life before and after 1 year of Pirfenidone treatment in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A single-arm, open-label nonrandomized study. *Health Sci Rep*. 2023;6(8):e1449. <https://doi.org/10.1002/hsr.21449>.
31. Ma M, Cao M, Gao Y, Qiu X, Jiang H, Cai H. Diagnostic finding on high-resolution computed tomography (HRCT) predicts a good response to pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(19):e33722. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000033722>.
32. Bocchino M, Bruzzese D, Scioscia G, Capitelli L, Tondo P, Rea G et al. Disease stage-related survival in idiopathic pulmonary fibrosis patients treated with nintedanib and pirfenidone: An exploratory study. *Respir Med*. 2023;84:101013. <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2023.101013>.
33. Alonso-Gonzalez A, Tosco-Herrera E, Molina-Molina M, Flores C. Idiopathic pulmonary fibrosis and the role of genetics in the era of precision medicine. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1152211. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1152211>.
34. Kubbara A, Amundson WH, Herman A, Lee AM, Bishop JR, Kim HJ. Genetic variations in idiopathic pulmonary fibrosis and patient response to pirfenidone. *Heliyon*. 2023;9(8):e18573. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e18573>.
35. Flaherty KR, Fell CD, Huggins JT, Nunes H, Sussman R, Valenzuela C et al. Safety of nintedanib added to pirfenidone treatment for idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2018;52(4):1800230. <https://doi.org/10.1183/13993003.00230-2018>.
36. Vancheri C, Kreuter M, Richeldi L, Ryerson CJ, Valeyre D, Grutters JC et al. Nintedanib with add-on pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. Results of the INJOURNEY trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(3):356–363. <https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1301OC>.
37. Huh JY, Lee JH, Song JW. Efficacy and safety of combination therapy with pirfenidone and nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Front Pharmacol*. 2023;14:1301923. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1301923>.
38. Ryerson CJ, Urbania TH, Richeldi L, Mooney JJ, Lee JS, Jones KD et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2013;42:750–757. <https://doi.org/10.1183/09031936.00131912>.
39. Behr J, Prasse A, Kreuter M, Johow J, Rabe KF, Bonella F et al. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(5):476–486. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30554-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30554-3).

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.А. Волчков, О.Н. Титова
 Концепция и дизайн исследования – Н.А. Кузубова
 Написание текста – Н.А. Кузубова, Д.Б. Склярова
 Сбор и обработка материала – Д.Б. Склярова
 Обзор литературы – Д.Б. Склярова
 Анализ материала – Н.А. Кузубова
 Редактирование – Н.А. Кузубова
 Утверждение окончательного варианта статьи – В.А. Волчков, О.Н. Титова

Contribution of authors:

Concept of the article – Vladimir A. Volchikov, Olga N. Titova
 Study concept and design – Natalia A. Kuzubova
 Text development – Natalia A. Kuzubova, Daria B. Skliarova
 Collection and processing of material – Daria B. Skliarova

Literature review – **Daria B. Skliarova**

Material analysis – **Natalia A. Kuzubova**

Editing – **Natalia A. Kuzubova**

Approval of the final version of the article – **Vladimir A. Volchikov, Olga N. Titova**

Информация об авторах:

Кузубова Наталия Анатольевна, д.м.н., начальник Экспертного центра по профилю «Пульмонология», Городская многопрофильная больница №2; 194354, Россия, Санкт-Петербург, Учебный переулок, д. 5; kuzubova@mail.ru

Титова Ольга Николаевна, д.м.н., профессор, директор, Научно-исследовательский институт пульмонологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; titovaon@spb-gmu.ru

Склярова Дарья Борисовна, к.м.н., заведующий амбулаторно-консультативным отделением №2 Экспертного центра по профилю «Пульмонология», Городская многопрофильная больница №2; 194354, Россия, Санкт-Петербург, Учебный переулок, д. 5; darya_sklyarova@mail.ru

Волчков Владимир Анатольевич, д.м.н., заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

Information about the authors:

Natalia A. Kuzubova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Expert Center on the Profile of "Pulmonology", City Multidisciplinary Hospital No. 2; 5, Uchebnyy Lane, St Petersburg, 194354, Russia; kuzubova@mail.ru

Olga N. Titova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Research Institute of Pulmonology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; titovaon@spb-gmu.ru

Daria B. Skliarova, Cand. Sci. (Med.), Head of Outpatient Department No. 2, Expert Center on the profile «Pulmonology», City Multidisciplinary Hospital No. 2; 5, Uchebnyy Lane, St Petersburg, 194354, Russia; darya_sklyarova@mail.ru

Vladimir A. Volchikov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Reanimatology, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia