

# Idiopatinės plaučių fibrozės ir kitų intersticinių plaučių ligų, pasižyminčių progresuojančia plaučių fibroze, gydymas nintedanibu

TREATMENT OF IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS AND OTHER PROGRESSING INTERSTITIAL FIBROSING LUNG DISEASES USING NINTEDANIB

LAIMA KONDRATAVIČIENĖ  
LSMU MA Pulmonologijos klinika

**Santrauka.** Nintedanibas – tai viduląstelinis tirozino kinazės inhibitorius, priešfibrozinis vaistas, patvirtintas idiopatinei plaučių fibrozei (IPF) gydyti. 2022 m. parengtos naujos IPF ir kitų intersticinių plaučių ligų, susijusių su progresuojančia plaučių fibroze (PPF), rekomendacijos. Šios rekomendacijos, derinant su atliktais klinikiniais tyrimais, įrodo nintedanibo veiksmingumą, kitų, nesusijusių su IPF, intersticinių plaučių ligų, pasireiškiančių PPF, gydyme.

**Reikšminiai žodžiai:** nintedanibas, intersticinė plaučių liga, idiopatinė plaučių fibrozė, progresuojanti plaučių fibrozė.

**Summary.** Nintedanib is an intracellular tyrosine kinase receptor inhibitor, an antifibrotic drug approved for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). New guidelines for IPF and progressive pulmonary fibrosis (PPF) for adults were released in 2022. According to these recommendations and clinical trials, nintedanib efficacy was approved for interstitial lung diseases with PPF.

**Keywords:** nintedanib, interstitial lung disease, idiopathic pulmonary fibrosis, progressive pulmonary fibrosis.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1182>

### IVADAS

Idiopatinė plaučių fibrozė (IPF) – tai nežinomos kilmės lėtinė, fibrozuojanti intersticinė pneumonija, susijusi su radiologiniais bei histologiniais įprastinės intersticinės pneumonijos (IIP) požymiais. Ši blogos prognozės liga dažniau pasireiškia suaugusiems vyrams ir pasižymi progresuojančia plaučių audinio fibroze, mažėjančiais plaučių tūriais bei išsivystančiu kvėpavimo nepakankamu. Nors liga neišgydoma, tačiau daug vilčių teikia priešfibroziniai vaistai, kurių tikslas – stabilizuoti ligos eigą arba bent sulėtinti jos progresavimą. Vienas iš jų – nintedanibas. Šis vaistas buvo patvirtintas Jungtinių Amerikos Valstijų Maisto ir vaistų administracijos (angl. *United States of America Food and Drug Administration*, FDA) 2014 m. spalio mėn., o Europos vaistų agentūros (angl. *European Medicines Agency*, EMA) – 2015 m. sausio mėn. Sėkmingai pritaikius priešfibrozinius vaistus IPF gydyti, pradėti šių vaistų taikymo kitoms intersticinėms plaučių ligoms (IPL), pasireiškiančioms progresuojančia plaučių fibroze (PPF), klinikiniai tyrimai. IPL, kurios gali būti komplikautos progresuojančia fibroze, apima nespecifinę intersticinę pneumoniją, idiopatinę intersticinę pneumoniją, hipersensitivityvinį pneumonitą,

autoimunines IPL (susijusias su reumatoidiniu artritu bei sistetine skleroze), sarkoidozę bei profesines plaučių ligas [1]. Visoms šioms ligoms būdingas forsotos gyvybinės talpos (angl. *forced vital capacity*, FVC) sumažėjimas, kuris yra vienas iš predikcinių mirties veiksnių. Todėl, išvelgiant klinikinius ir patofiziologinius šių retų ligų panašumus, rekomenduota visas fibrozuojančias IPL sujungti į vieną apibendrinantį terminą – progresuojanti plaučių fibrozė. 2022 m. Amerikos krūtinės draugija (angl. *American Thoracic Society*, ATS), Europos respiratologų draugija (angl. *European Respiratory Society*, ERS), Japonų respiratologų draugija (angl. *Japanese Respiratory Society*, JRS) ir Lotynų Amerikos krūtinės draugija (isp. *Asociacion Latinoamericana de Thorax*, ALAT) išleido IPF ir PPF praktines rekomendacijas [2]. Šios apžvalgos tikslas – supažindinti ir atkreipti dėmesį į kitas, nesusijusias su IPF, IPL, kurios pasireiškia progresuojančia plaučių fibroze.

### PPF APIBRĖŽIMAS

Pacientui, sergančiam žinomos arba neaiškios kilmės IPL, bet ne IPF, bei kuriam nustatyti radiologiniai plaučių fibrozės požymiai, PPF yra apibrėžiama kai

yra bent du iš žemiau minimų trijų kriterijų, pasireiškę per pastaruosius metus, nesant kitos alternatyvios priežasties.

1. Progresuojantys su kvėpavimo sistema susiję simptomai.
2. Fiziologiniai ligos progresavimo požymiai (kuris nors iš minėtų):
  - FVC sumažėjimas  $\geq 5$  proc. per vienerių metų stebėsenos laikotarpį.
  - Plaučių difuzinės gebos anglies monoksido pernašos rodiklio (angl. *diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide*, DLCO), koreguoto atsižvelgiant į hemoglobina, sumažėjimas  $\geq 10$  proc. per vienerių metų stebėsenos laikotarpį.
3. Radiologiniai ligos progresavimo požymiai (vienas arba daugiau iš paminėtų):
  - Tempimo bronhektazių ir bronchiolektazių padidėjimas.
  - Nauji „matinio stiklo“ plotai su tempimo bronhektazių atsiradimu.
  - Naujai atsiradęs tinklinis pažeidimas arba jo progresavimas.
  - Naujai atsiradęs arba progresuojantis korėtumas.

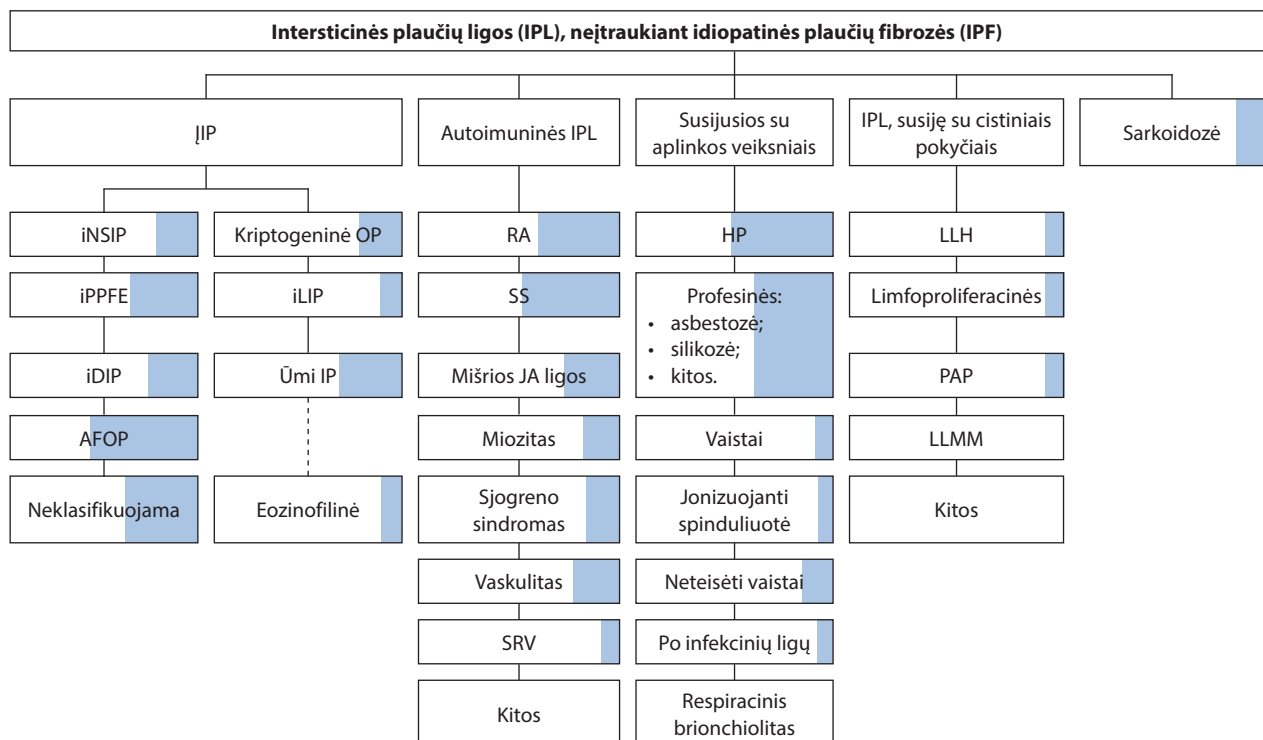
- Progresuojantis skilčių tūrio sumažėjimas.

Šiose naujausiose rekomendacijose išskiriami keli esminiai aspektai: PPF vertinama kaip atskiras komponentas ligų, o IPF nėra įtraukta į PPF apibrėžimą, lyginant su ankstesnėmis rekomendacijomis [3, 4] (1 pav.). Taip pat pabrėžiama, kad PPF nėra diagnozė, o PPF apibrėžimas pagrįstas jau nustatytos fibrozuojančios plaučių ligos pagrindu. PPF kriterijai yra susiję tik su prognostiniais veiksniais. Vis dar neaišku, ar šie kriterijai galėtų padėti atrinkti pacientus, tinkamus priešfibroziniam gydymui.

## INTERSTICINIŲ PLAUČIŲ LIGŲ, PASIREIŠKIANČIŲ PPF, GYDYMAS

Nintedanibas – tai viduląstelinis tirozino kinazės inhibitorius, slopinantis daugelį signalinių receptorių (fibroblastų, kraujagyslių endotelio, trombocitų kilmės augimo veiksnio), dėl to blokuojantis pagrindinius plaučių fibrozės patogenezės kelius [5].

Remiantis anksčiau minėtomis rekomendacijomis [2], gydymas nintedanibu siūlomas tais atvejais, kai, nepaisant skiriamo klinikinėje praktikoje priimto pagrindinės ligos gydymo, nustatoma PPF. Pagrindinės ligos gydymas kiekvienam pacientui skirsis. Gydymas imuninę sistemą slopinamaisiais vaistais yra dažniau-



1 pav. Intersticinės plaučių ligos, pasireiškiančios progresuojančia plaučių fibroze [2]

Paryškinta sritis rodo pacientų, sergančių įvairiomis PPF, IPL, proporciją. IPF nėra įtraukta į šią schemą, nes ji neįeina į PPF apibrėžimą. Priešfibrozinis gydymas skiriamas pacientams, sergantiems IPF. Kitoms PPF, IPL ligoms priešfibrozinis gydymas yra tik rekomendacinio pobūdžio.

AFOB – ūminė fibrozuojanti organizuojanti pneumonija; HP – hipersensityvinis pneumonitas; iDIP – idiopatinė deskvamacinė intersticinė pneumonija; iLIP – idiopatinė limfoidinė intersticinė pneumonija; iNSIP – idiopatinė nespecifinė pneumonija; IP – intersticinė pneumonija; IPL – intersticinė plaučių liga; iPPFE – idiopatinė pleuroparenchiminė fibroelastozė; IIP – įprastinė intersticinė pneumonija; JA – jungiamasis audinys; LLH – Langerhanso ląstelių histiocitozė; LLM – limfangiolejomiomatozė; OP – organizuojanti pneumonija; PAP – plaučių alveolinė proteinozė; PPF – progresuojanti plaučių fibrozė; RA – reumatoidinis artritas; SRV – sisteminė raudonoji vilkligė; SS – sisteminė sklerozė.

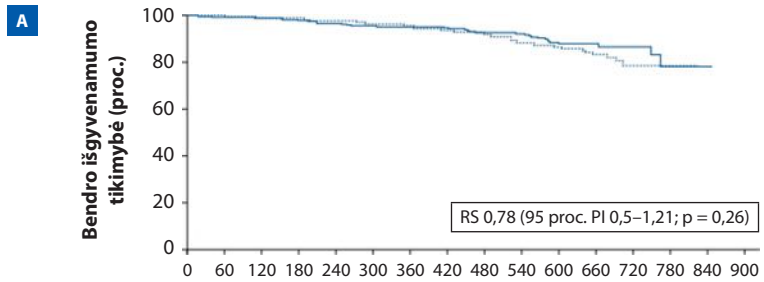
# Farmakoterapija

šias gydymo metodus, siekiant stabilizuoti pagrindinę ligą. Tačiau kitiems pacientams pagrindinės ligos gydymas gali būti pagrįstas biologine terapija, dar kiti pacientai tiesiog paliekami stebėsenai be skiriamo gydymo. Rekomenduojama tirti nintedanibo veiksmingumą bei saugumą ne su IPF susijusiomis IPL, pasireiškiančiom PPF, didesnės imties klinikiniuose tyrimuose.

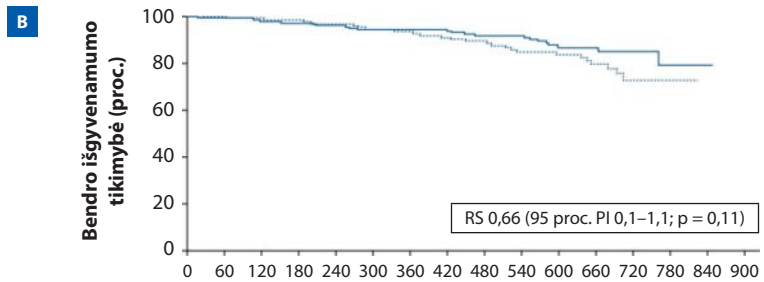
Atsitiktinių imčių, dvigubai aklame, 52 savaičių INBUILD trukmės klinikiniame tyrime dalyvavo 663 pacientai, kuriems nustatyta ne su IPF susijusi IPL, pasireiškianti PPF [6]. Pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes – gydymo nintedanibu bei placebo. Nintedanibo (n = 332) ir placebo (n = 331) grupėse tiriamųjų, kuriems nustatytas IPL progresavimas (t. y. FVC sumažėjimas  $\geq 10$  proc.) arba mirties atvejais, buvo atitinkamai 40,4 proc. ir 54,7 proc. (rizikos santykis (RS) – 0,66; 95 proc. Pasikliautinis intervalas (PI) – 0,53–0,83;  $p = 0,0003$ ). Ūminis IPL paūmėjimas arba mirtis nustatyti 13,9 proc. gydymo nintedanibu grupėje bei 19,6 proc. gydymo placebo grupėje (RS – 0,67, 95 proc. PI – 0,46–0,98;  $p = 0,04$ ). Tiriamųjų, kuriems didelės skiriamosios gebos kompiuterinėje tomografijoje (DSGKT) buvo į JIP panašūs fibrozės požymiai (n = 412), ūminis IPL paūmėjimas arba mirtis nustatyta 15,0 proc. nintedanibo bei 22,8 proc. placebo grupėse (RS – 0,62, 95 proc. PI – 0,39–0,97;  $p = 0,03$ ) (2 pav.).

INBUILD klinikiniame tyrime FVC sumažėjimas per 52 savaičių laikotarpį buvo nustatytas abiejose tiriamųjų grupėse, tačiau nintedanibo tiriamųjų grupėje sumažėjimas buvo mažesnis – 107 ml (95 proc. PI – 65,4–148,5,  $p < 0,001$ ). Metinis FVC sumažėjimas buvo –80,8 ml nintedanibo grupėje, o placebo grupėje – –187,8 ml. Tiriamiesiems, kuriems DSGKT buvo nustatyta į JIP panašių fibrozės požymių, metinis FVC sumažėjimas buvo –82,9 ml nintedanibo grupėje ir –211,1 ml placebo grupėje, o skirtumas tarp grupių – 128,2 ml (95 proc. PI – 70,8–185,6;  $p < 0,001$ ) [7] (3 pav.).

Pacientų, kuriems buvo nustatyta PPF ir skiriamas nintedanibas, metinis FVC pokytis buvo mažesnis, jei jų pagrindinė IPL buvo susijusi su jungiamojo audinio (JA) ligomis (106,2 ml), fibrozinė nespecifinė intersticinė pneumonija (NSIP) (141,7 ml) arba fibrozinė profesinė IPL (252,8 ml). Metinio FVC pokyčio PPF dėl hipersensitivityvinio pneumonito (HP), sarkoidozės,



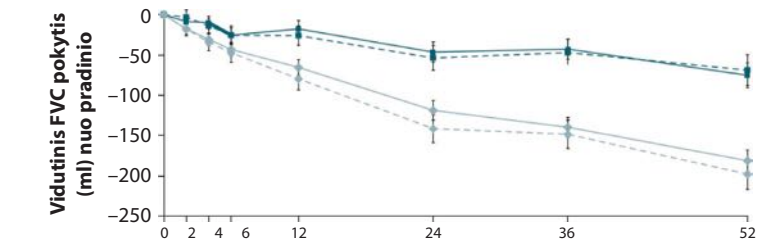
Pacientai (n)	Laikotarpis iki mirties (dienomis)															
— Nintedanibas	332	330	329	326	322	317	315	311	273	199	129	84	36	14	1	0
..... Placebas	331	331	328	327	324	317	312	306	268	183	129	81	35	14	0	0



Pacientai (n)	Laikotarpis iki mirties (dienomis)															
— Nintedanibas	206	204	203	201	198	194	194	192	172	126	87	57	24	11	1	0
..... Placebas	206	206	203	202	199	193	190	186	164	112	78	50	17	9	0	0

2 pav. Bendrojo išgyvenamumo tikimybė INBUILD klinikiniame tyrime visoje tiriamųjų grupėje (A) ir tiriamųjų, kuriems DSGKT buvo nustatyti į JIP panašūs fibrozės požymiai (B).

DSGKT – didelės skiriamosios gebos kompiuterinė tomografija; JIP – įprastinė intersticinė pneumonija; PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis.



Pacientai (n)	Laikotarpis (savaitės)							
Visa tiriamųjų grupė								
— Nintedanibas	332	326	320	322	314	298	285	265
..... Placebas	331	325	326	325	320	311	296	274
Tiriamieji su JIP požymiais								
..... Nintedanibas	206	203	200	199	193	180	171	160
..... Placebas	206	202	202	201	197	190	176	162

3 pav. FVC pokytis (ml) nuo pradinio lygio INBUILD klinikiniame tyrime.

FVC – forsuoja gyvybinė talpa (angl. Forced Vital Capacity); JIP – įprastinė intersticinė pneumonija.

neklasifikuojamos IPL pacientų grupėse nerasta. Svarbu pabrėžti, kad paskaičiavimai yra atlikti tarp mažų tiriamųjų grupių: JA – IPL, n = 147; fibrozinė NSIP, n = 125; fibrozinė profesinė IPL, n = 39; HP, n = 173; sarkoidozė, n = 12; neklasifikuojama IPL, n = 114; kitos IPL, n = 53 [8].

Tarp visų pacientų, kuriems nustatyta PPF, nintedanibas padidino virškinamojo trakto nepageidaujamų poveikių (NP) pasireiškimą, pavyzdžiui, pilvo skausmas (4,2 karto; 10,2 proc. nintedanibo grupėje ir 2,4 proc.

placebo grupėje), pykinimas (3,1 karto; 28,9 proc. nintedanibo grupėje ir 9,4 proc. placebo grupėje), vėmimas (3,6 karto; 18,4 proc. nintedanibo grupėje ir 5,1 proc. placebo grupėje), viduriavimas (2,8 karto; 66,9 proc. nintedanibo grupėje ir 23,9 proc. placebo grupėje), sumažėjęs apetitas (2,8 karto; 14,5 proc. nintedanibo grupėje ir 5,1 proc. placebo grupėje), svorio kritimas (3,7 karto; 12,3 proc. nintedanibo grupėje ir 3,0 proc. placebo grupėje), padidėjusi aspartataminotransferazė (3,2 karto; 11,4 proc. nintedanibo grupėje ir 3,6 proc. placebo grupėje), padidėjusi alaninaminotransferazė (3,6 karto; 13,0 proc. nintedanibo grupėje ir 3,6 proc. placebo grupėje). Taip pat šiems pacientams 1,1 karto padidėjo bet kokio NP tikimybė (95,5 proc. nintedanibo grupėje ir 89,4 proc. placebo grupėje), 7,9 karto NP, lėmusio nintedanibo dozės sumažinimą (33,1 proc. nintedanibo grupėje ir 4,2 proc. placebo grupėje), bei 1,9 karto NP, lėmusio gydymo nutraukimą (19,6 proc. nintedanibo grupėje ir 10,3 proc. placebo grupėje). Su kvėpavimo sistema susijusių NP (pvz., kosulys, dusulys, bronchitas, nazofaringitas) pasireiškimo dažnis nebuvo didesnis [2, 7]. NP dažnis nepriklausė, ar pacientai buvo į IIP panašių fibrozės požymių tiriamųjų grupėje, ar ne, vertinant pagal DSGKT [9].

## IŠVADOS

2022 m. ekspertų parengtos naujos IPF ir PPF praktinės diagnostikos ir gydymo rekomendacijos, į klinikinę praktiką įtraukia naują apibrėžimą – progresuojanti plaučių fibrozė. Atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamasis klinikinis tyrimas INBUILD įrodė nintedanibo veiksmingumą, mažinant FVC mažėjimo greitį, gydant

ne IPF, bet kitas IPL, pasireiškiančias PPF. Nintedanibo poveikis nepriklausė nuo pradinio FVC dydžio, IPL ligos pobūdžio arba fibrozės požymių DSGKT. FVC mažėjimą lėtinantis nintedanibo poveikis buvo ilgalaikis tarp įvairių fibrozuojančių IPL.

## LITERATŪRA

1. **Wongkarnjana A, Ryerson CJ.** Progressive fibrosing interstitial lung disease: we know it behaves badly, but what does that mean? *Eur Respir J.* 2020;55(6):2000894.
2. **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/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(9):e18-47.
3. **Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al.** An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(6):788-824.
4. **Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al.** Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(5):e44-68.
5. **Wollin L, Distler JHW, Redente EF, Riches DWH, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, et al.** Potential of nintedanib in treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J.* 2019;54(3):1900161.
6. **Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Inoue Y, Richeldi L, et al.** Nintedanib in progressive interstitial lung diseases: data from the whole INBUILD trial. *Eur Respir J.* 2022;59(3):2004538.
7. **Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al.** Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med.* 2019;381(18):1718-27.
8. **Selman M, Pardo A.** When things go wrong: exploring possible mechanisms driving the progressive fibrosis phenotype in interstitial lung diseases. *Eur Respir J.* 2021;58(3):2004507.
9. **Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, et al.** Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):453-60.