

Progresuojančia plaučių fibroze pasireiškiančios intersticinės plaučių ligos (ne idiopatinė plaučių fibrozė). Naujosios tarptautinės klinikinės gairės

INTERSTITIAL LUNG DISEASES WITH PROGRESSIVE PULMONARY FIBROSIS (NON-IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS). NEW INTERNATIONAL CLINICAL GUIDELINES

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Plaučių fibroze pasireiškia ne tik idiopatinė plaučių fibrozė (IPF), nors gydymo galimybės ilgus metus buvo galimos ir prieinamos tik sergant šia liga. Nors ligos prognozė išlieka bloga, tačiau, atsiradus priešfibrotiniams vaistams, reikšmingai prailgėjo pacientų išgyvenamumas. 2022 m. Amerikos krūtinės draugijos (angl. *American Thoracic Society*, ATS), Europos respiratologų draugijos (angl. *European Respiratory Society*, ERS), Japonijos respiratologų draugijos (angl. *Japanese Respiratory Society*, JRS) ir Lotynų Amerikos krūtinės asociacijos (isp. *Asociacion Latinoamericana de Torax*, ALAT) klinikinės praktikos gairės papildytos ir progresuojančios plaučių fibrozės (anksčiau vadinta progresuojančia fibrozuojančia intersticine plaučių liga) terminu bei rekomendacijomis, kaip diagnozuoti ir gydyti intersticines plaučių ligas su progresuojančia plaučių fibroze, tačiau neatitinkančias IPF kriterijų. Straipsnyje apžvelgiamos rekomendacijos, kuriose aiškiai atskirti progresuojančios plaučių fibrozės ir IPF terminai, nurodomi progresuojančios plaučių fibrozės, sergant intersticinėmis plaučių ligomis (ne IPF), diagnostiniai kriterijai ir apžvelgiami esami priešfibrotinių vaistų veiksmingumo duomenys.

Reikšminiai žodžiai: progresuojanti plaučių fibrozė, diagnostiniai kriterijai, gydymas, nintedanibas, pifrenidonas.

Summary. Pulmonary fibrosis is not unique to idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), although, for many years, treatment options were available only for this disease. The prognosis of the disease remains poor, but antifibrotic drugs have significantly prolonged the survivability of patients. In 2022 American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), Japanese Respiratory Society (JRS) and Asociacion Latinoamericana de Torax (ALAT) clinical practice guidelines were supplemented with the term progressive pulmonary fibrosis (formerly known as progressive fibrosing interstitial lung disease) and recommendations on how to diagnose and treat interstitial lung diseases with progressive pulmonary fibrosis, but which do not meet the criteria of IPF. This article reviews guidelines that clearly distinguish between progressive pulmonary fibrosis and IPF, provides diagnostic criteria for progressive pulmonary fibrosis in interstitial lung disease (non-IPF), and reviews the current data on the efficacy and safety of antifibrotic drugs.

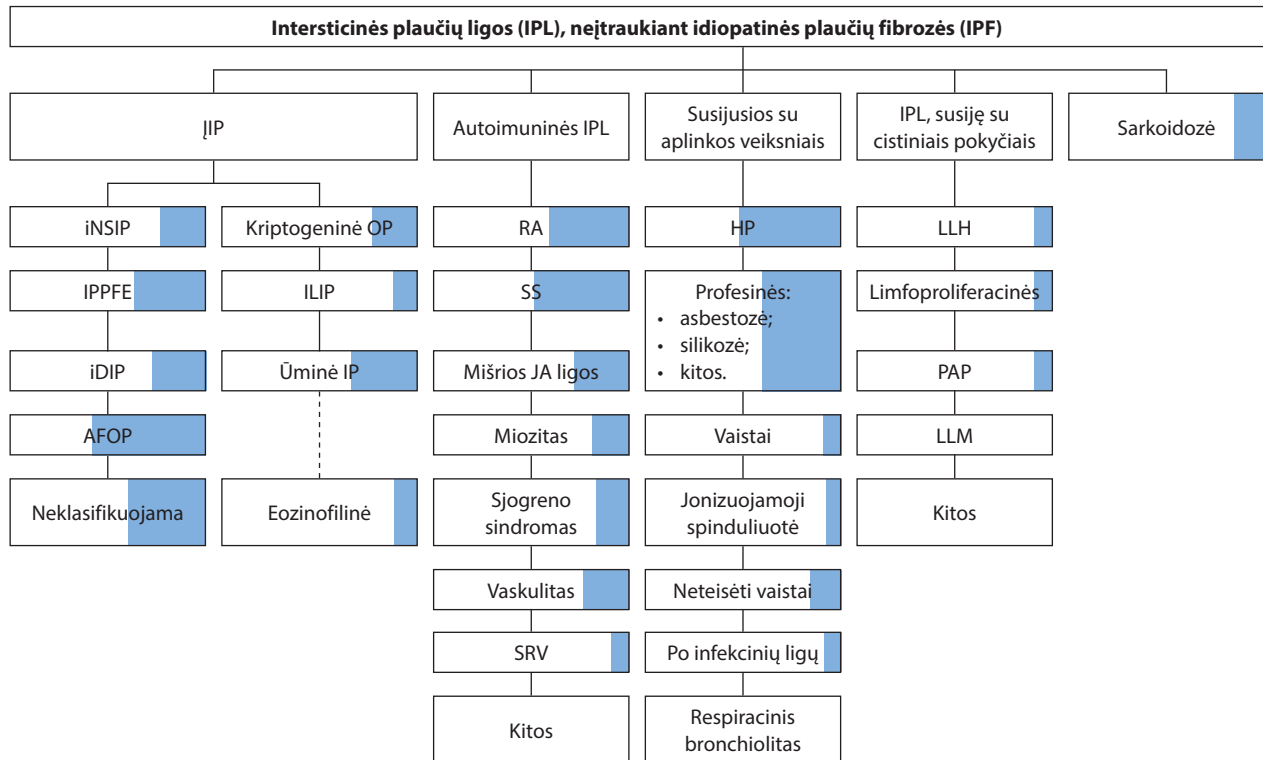
Keywords: progressive pulmonary fibrosis, diagnostic criteria, treatment, nintedanib, pifrenidone.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1241>

IVADAS

Plaučių fibroze pasireiškia ne tik idiopatinė plaučių fibrozė (IPF), nors gydymo galimybės ilgus metus buvo galimos ir prieinamos tik sergant šia liga. Nors ligos prognozė išlieka bloga, tačiau, atsiradus priešfibrotiniams vaistams, pvz., nintedanibui, pifrenidonui, reikšmingai prailgėjo pacientų išgyvenamumas. Įvertinus atliktų klinikinių tyrimų duomenis, 2022 m. Amerikos krūtinės draugijos (angl. *American Thoracic Society*, ATS), Europos respiratologų draugijos (angl. *European Respiratory Society*, ERS), Japonijos respiratologų draugijos (angl. *Japanese Respiratory Society*, JRS) ir

Lotynų Amerikos krūtinės asociacijos (isp. *Asociacion Latinoamericana de Torax*, ALAT) klinikinės praktikos gairės papildytos ir progresuojančios plaučių fibrozės (anksčiau vadinta progresuojančia fibrozuojančia intersticine plaučių liga) terminu bei rekomendacijomis, kaip diagnozuoti ir gydyti intersticines plaučių ligas su progresuojančia plaučių fibroze, tačiau neatitinkančias IPF kriterijų. Straipsnyje apžvelgiamos rekomendacijos, kuriose atskirti progresuojančios plaučių fibrozės ir IPF terminai. Progresuojanti plaučių fibrozė nėra atskira liga ir gali pasireikšti esant daugeliui ligų, pavyzdžiui, fibrozuojančiai nespecifinei intersticinei pneumonijai,



1 pav. Intersticinės plaučių ligos, pasireiškiančios progresuojančia plaučių fibroze

Paryškinta sritis rodo pacientų, sergančių įvairiomis intersticinėmis plaučių ligomis, pasireiškiančiomis progresuojančia plaučių fibroze, proporciją. IPF nėra įtraukta į šią schemą, nes ji neįeina į progresuojančios plaučių fibrozės apibrėžimą. Priešfibrozinis gydymas skiriamas pacientams, sergantiems IPF. Kitoms intersticinėms plaučių ligoms (ne IPF) su progresuojančia plaučių fibroze 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; IPF – idiopatinė plaučių fibrozė; 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.

pleuroparenchiminei fibroelastozei, fibrozuojantiai organizuojantiai pneumonijai, deskvamacinei intersticinei pneumonijai, fibrozuojantiai su jungiamojo audinio ligomis susijusiai intersticinei plaučių ligai, fibrozuojančiam hipersensityviam pneumonitui, fibrozuojantiai intersticinei plaučių ligai, susijusiai su žalingais profesiniais veiksniais, fibrozuojantiai Langerhanso ląstelių histiocitozei, fibrozuojantiai sarkoidozei, neklasifikuotai fibrozuojantiai intersticinei plaučių ligai ir pan. (1 pav.).

PROGRESUOJANTI PLAUČIŲ FIBROZĖ

Progresuojančios plaučių fibrozės terminas vartotinas su žinomos arba nežinomos etiologijos intersticine plaučių liga, bet ne IPF, kuriai esant radiologiškai stebima plaučių fibrozė bei per pastaruosius vienerius metus nustatomi mažiausiai du iš žemiau pateikiamų trijų kriterijų, kai nėra kito alternatyvaus paaiškinimo (1 lentelė):

- 1) progresuojantys kvėpavimo simptomai;
- 2) fiziologiniai ligos progresavimo požymiai (detalesiau skyriuje *Progresuojančios plaučių fibrozės fiziologiniai kriterijai*);
- 3) radiologiniai ligos progresavimo įrodymai (detalesiau skyriuje *Radiologiniai progresuojančios plaučių fibrozės kriterijai*).

1 lentelė. Progresuojančios plaučių fibrozės apibrėžimas

Pacientui, sergančiam žinomos arba nežinomos etiologijos intersticine plaučių liga (bet ne IPF), kuriai esant stebimi radiologiniai plaučių fibrozės požymiai, progresuojanti plaučių fibrozė nustatoma, kai yra bent du iš trijų kriterijų, atsiradusių per pastaruosius metus, be jokio kito paaiškinimo*:

- 1) progresuojantys kvėpavimo simptomai;
- 2) fiziologiniai ligos progresavimo požymiai (bent vienas iš šių):
 - absoliutaus FVC sumažėjimas > 5 proc. normos per vienerius stebėsenos metus;
 - absoliutaus DLCOc sumažėjimas > 10 proc. normos per vienerius stebėsenos metus;
- 3) radiologiniai ligos progresavimo požymiai (vienas arba keli iš šių požymių):
 - padidėjęs tempimo bronchektazių ir bronchiolektazių kiekis ar sunkumas;
 - nauji matinio stiklo plotai su tempimo bronchektazėmis;
 - naujai atsiradęs smulkus retikulinis tinklas;
 - didesni ar grubesni buvę retikuliniai pokyčiai;
 - naujai susiformavęs arba prasiplėtęs korio vaizdas;
 - padidėjęs skilties tūrio praradimas.

*Nors labai svarbu atmesti alternatyvius paaiškinimus dėl blogėjančių požymių visiems pacientams, kuriems įtariamas progresavimas, tai ypač svarbu pacientams, kuriems blogėja kvėpavimo takų simptomai ir (arba) sumažėja DLCO, atsižvelgiant į mažesnę šių savybių specifiškumą PPF, palyginus su FVC ir krūtinės ląstos kompiuterine tomografija. FVC – forsuoja gyvybinė talpa (angl. *forced vital capacity*); DLCOc – plaučių difuzinė geba (angl. *lung diffusing capacity*), koreguota pagal hemoglobino koncentraciją.

Pulmonologija ir alergologija

Progresuojant kvėpavimo simptomams, svarbu įvertinti įvairias galimas juos sukėlusias priežastis, kurios gali būti ir nebūtinai respiracinės kilmės, išmatuoti forsuotą gyvybinę talpą (angl. *forced vital capacity*, FVC) ir plaučių difuzinę gebą (angl. *lung diffusing capacity*, DLCO; koreguota pagal hemoglobino koncentraciją – DLCOc; mažiau specifiška nei FVC), įvertinti galimą fibrozės progresavimą, atliekant krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją.

Progresuojančios plaučių fibrozės kriterijai siejami tik su prognoze, tačiau nėra aišku, ar šie kriterijai tinkami kaip prognostiniai, siekiant identifikuoti asmenis, kuriems galėtų padėti priešfibrotinis gydymas. Gaires rengiantis komitetas svarstė, kurį terminą vartoti – progresuojanti fibrozuojanti intersticinė plaučių liga ar tiesiog progresuojanti plaučių fibrozė. Pasirinktas pastarasis variantas, nes: 1) ligos progresavimą lemia progresuojanti plaučių fibrozė, apimanti pokyčius ir už intersticiumo ribų; 2) ligos progresavimas sukelia į IPF panašią klinikinę eigą; 3) progresuojanti plaučių fibrozė siejasi su plačiai vartojamu „plaučių fibrozės“ terminu.

Histologiniai pokyčiai priklauso nuo pagrindinės intersticinės plaučių ligos, kuriai esant pasireiškia progresuojanti plaučių fibrozė.

PROGRESUOJANČIOS PLAUČIŲ FIBROZĖS FIZIOLOGINIAI KRITERIJAI

Publikuotų duomenų yra nedaug. Progresuojančios plaučių fibrozės fiziologiniai kriterijai apibrėžti ekstrapoliuojant IPF sergančių pacientų duomenis, nes IPF ir progresuojančia plaučių fibroze pasireiškiančios ligos eiga ir prognozė yra panašios. Gairėse apibrėžti fiziologiniai ligos progresavimo požymiai (bent vienas iš jų), kai jų pokytis atitinka kitus duomenis, rodančius galimą fibrozės progresavimą:

- 1) absoliutaus FVC sumažėjimas > 5 proc. per vienerius stebėsenos metus;
- 2) absoliutaus DLCOc sumažėjimas > 10 proc. per vienerius stebėsenos metus.

Diskutuota ir apie nueito atstumo per 6 min. ėjimo testą, ligos paūmėjimų, stacionarinio gydymo atveju, naujai nustatytos ar progresuojančios plautinės hipertenzijos atveju, gyvenimo kokybės pokyčius – kaip apie galimus kriterijus, tačiau, įvertinus jų galimą greitą kaitą įvairiuose klinikiniuose kontekstuose, pasilikta prie FVC ir DLCOc vertinimo.

FVC sumažėjimas

FVC yra fiziologinis parametras, dažniausiai taikomas stebint IPF sergančius pacientus ir sietinas su ligos prognoze. ATS / ERS / JTS / ALAT klinikinėse gairėse pasirinktas absoliutaus FVC sumažėjimas > 5 proc. per vienerius metus kaip ligos progresavimo kriterijus, ekstrapoliuojant iš prieinamos su IPF susijusios literatūros. Nors kai kuriuose tyrimuose plaučių

fibrozės progresavimui įvertinti naudojamas santykinis FVC pokytis, komitetas teikia pirmenybę absoliučiam pokyčiui, kuris padeda tiksliau nuspėti prastesnius rezultatus ir yra laikomas svarbiu mirtingumo, sergant IPF, rodikliu. Absoliutus FVC sumažėjimas apskaičiuojamas iš pradinio FVC vertės atimant galutinio FVC vertę, reliatyvus – kaip skirtumas tarp pradinės ir galutinės FVC vertės, padalijant iš pradinės FVC vertės.

DLCOc sumažėjimas

Duomenys iš klinikinių tyrimų apie DLCOc vertinimą, sergant plaučių fibroze, prieštaringi – greičiausiai dėl matavimų skirtumų, naudojamų skirtingų metodų ir specifškumo trūkumo numatyti plaučių fibrozės progresavimą. Nepaisant šių apribojimų, DLCOc pokytis yra pastovus ir stiprus predikcinis mirtingumo rodiklis, sergant įvairiomis fibrozuojančiomis plaučių ligomis. Gairių komiteto sprendimas įtraukti DLCOc į progresuojančios plaučių fibrozės kriterijus yra paremtas ir tuo, kad, prieš priskiriant bet kokį DLCOc sumažėjimą progresuojančiai plaučių fibrozei, būtina atmesti alternatyvias DLCOc pablogėjimo priežastis. Reikalavimas, kad DLCOc sumažėjimas būtų siejamas su progresuojančia fibroze, įpareigoja atlikti papildomą vertinimą, paprastai įskaitant didelės skiriamosios gebos krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją, kad būtų pašalintos alternatyvios DLCOc pablogėjimo priežastys. DLCOc sumažėjimas, kai nėra kito sumažėjimo paaiškinimo, gali būti progresuojančios plaučių fibrozės požymis, ypač kai jį papildo FVC sumažėjimas arba didesni fibrozės plotai, stebimi atlikus didelės skiriamosios gebos krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją. Komitetas kliniškai reikšmingą DLCOc sumažėjimą apibrėžė kaip absoliutų > 10 proc. sumažėjimą (įvertinus techninius apribojimus, turinčius įtakos šio matavimo atkuriamumui). Kaip ir FVC atveju, komitetas teikia pirmenybę absoliučiam pokyčiui, o ne santykiniam DLCOc pokyčiui. Pavyzdžiui, pacientui, kurio DLCOc yra 60 proc., absoliutus sumažėjimas ir ligos progresavimas būtų DLCOc pasiekus ≤ 50 proc. (taip absoliutus sumažėjimas būtų > 10 proc.), vertinant reliatyvų sumažėjimą, ligos progresavimas būtų įtariamas, kai DLCOc pasiektų 54 proc. arba mažiau (santykinis > 10 proc. sumažėjimas).

Nėra apibrėžtų rekomendacijų, kaip dažnai vertinti FVC ir DLCOc, siekiant identifikuoti ligos progresavimą. Skirtingų šaltinių duomenimis, varijuoja nuo 3 iki 6 mėn. Sprendimas gali būti priimamas individualiai, vertinant pagal paciento ligos simptomus ir eigą.

RADIOLOGINIAI PROGRESUOJANČIOS PLAUČIŲ FIBROZĖS KRITERIJAI

Fibrozės progresavimas įtariamas kliniškai, vertinamas ne tik fiziologiniais, bet svarbiausia – vaizdiniais

tyrimais, remiantis kokių plaučių plotą pažeidė fibrozė. Šiuo tikslu atliekamas didelės skiriamosios gebos krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos tyrimas, kuris pradžioje informatyvus, vertinant pradinius pokyčius, o dinamikoje – vertinant ligos eigą.

Didesnis plaučių audinio su fibrozės požymiais plotas rodo ligos progresavimą. Taip pat plaučių fibrozės progresavimo požymiai yra tempimo bronchektazės ir bronchiolektazės, nauji matinio stiklo plotai su tempimo bronchektazėmis, smulkūs retikuliniai pokyčiai, grubesni buvę retikuliniai pokyčiai, naujai susiformavęs arba prasiplėtęs korio vaizdas, padidėjęs skilties tūrio praradimas (pavyzdys pateikiamas 2 pav.).

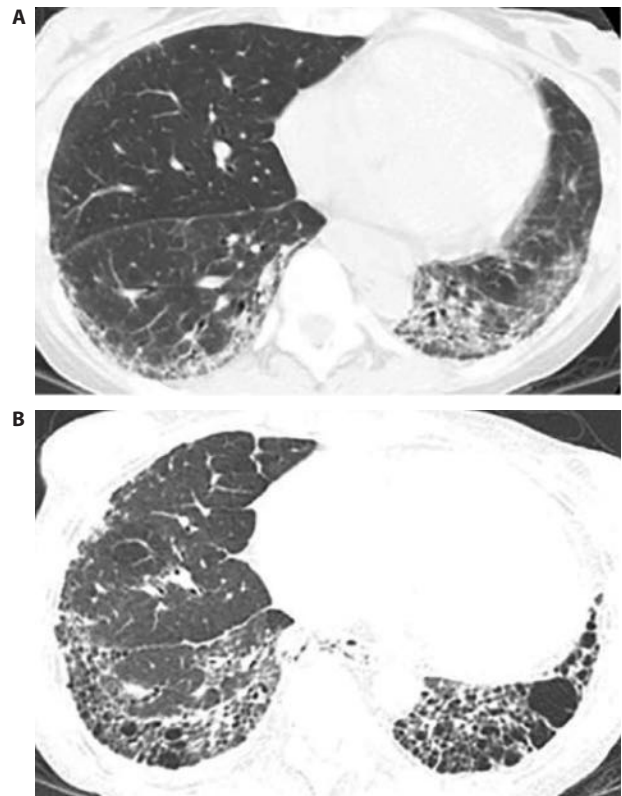
Progresuojant IPF, didėja plotai su įprastinei intersticinei pneumonijai būdingais pokyčiais. Taip pat įprastai stebimas ir didėjantis korio cistų dydis bei jų skaičius. Tempimo bronhektazių ir bronchiolektazių daugėjimas yra svarbus ir nepriklausomas IPF mirtingumo rodiklis. Kai yra kitų intersticinių plaučių ligų, ne IPF, jų progresavimo modelis gali būti įvairus, pvz., matinį stiklą gali keisti retikuliniai pokyčiai, kurie gali virsti koriu ir (arba) gali padaugėti tempimo bronhektazių ir bronchiolektazių. Pokyčiai, sergant nespecifine intersticine pneumonija, gali progresuoti ir virsti į įprastinę intersticinę pneumoniją panašius kompiuterinės tomografijos pokyčius, taip pat formuojančius korio vaizdą.

Kaip dažnai reikėtų atlikti didelės skiriamosios gebos krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją, siekiant nustatyti ligos progresavimą, nežinoma. Riboti duomenys rodo, kad pacientams, sergantiems, pvz., sisteminė skleroze, ir esant stabiliai plaučių funkcijai, didelės skiriamosios gebos krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją būtų tikslinga kartoti kas 12–24 mėn.

Sunku prognozuoti, kokiai daliai pacientų, sergančių intersticine plaučių liga, kita nei IPF, išsivystys progresuojanti plaučių fibrozė. Kai kurie pokyčiai didelės skiriamosios gebos kompiuterinės tomografijos tyrime gali padėti prognozuoti ligos progresavimą. Pavyzdžiui, jei pacientui jau yra nustatyti tokie radiologiniai plaučių pokyčiai, kaip korio vaizdas ir tempimo bronchektazės, kas yra siejama su bloga prognoze, tai besiplečiantys fibrozės pažeisti plotai prognozuoja didesnę mirtingumą nuo IPF, su reumatoidiniu artritu ar sisteminė skleroze susijusios intersticinės plaučių ligos, fibrozuojančio hipersensitivityvinio pneumonito, plaučių sarkoidozės, neklasifikuojamos intersticinės plaučių ligos.

Tam tikrais atvejais plaučių fibrozės pokyčiai plaučiuose aptinkami atsitiktinai, atliekant kitus tyrimus. Visais atvejais radiologiniai pokyčiai turi būti derinami su histologiniais pokyčiais.

Vertinant radiologinius pokyčius dinamikoje, per 4–6 metus mažiausiai 40 proc. atvejų fibrozės pokyčiai progresuoja.



2 pav. Progresuojanti plaučių fibrozė dėl fibrozuojančios nespecifinės intersticinės pneumonijos

A) 45 metų moters, sergančios sklerodermija, kompiuterinė tomografija: apatinėse plaučių dalyse subpleuraliai išreikšti retikuliniai pokyčiai ir matinio stiklo plotai, būdingi nespecifinei intersticinei pneumonijai; B) po devynerių metų fibrozė progresuoja: plečiasi retikuliniai pokyčiai, daugėja tempimo bronhektazių, retikulinius pokyčius keičia korio vaizdas. Abipus pleurose stebimas nedidelis skysčio kiekis.

ĮRODYMAIS PAGRĮSTOS REKOMENDACIJOS GYDYTI PROGRESUOJANČIĄ PLAUČIŲ FIBROZĘ, KAI TAI YRA NE IPF

Nustačius IPF ir plaučių fibrozę, skiriami patvirtinti ligos gydymui priešfibrotiniai vaistai – nintedanibas arba pifrenidonas. Nustačius progresuojančią plaučių fibrozę ir sergant intersticine plaučių liga, kita nei IPF, duomenys yra riboti ir palankesni, gydant nintedanibu. Išsamesni tyrimai ateityje gali papildyti esamas žinias iš prieinamų klinikinių tyrimų ir gydymo rekomendacijas keisti. Žemiau pateikiami nintedanibo ir pifrenidono veiksmingumo ir saugumo duomenys, gydant progresuojančią plaučių fibrozę (nesant IPF).

Nintedanibo duomenys

Nintedanibą rekomenduojama skirti pacientams, kuriems yra progresuojanti plaučių fibrozė ir buvo nesėkmingas standartinis fibrozuojančios intersticinės plaučių ligos (ne IPF) gydymas (sąlyginė rekomendacija, žemas įrodymų lygmuo). Tikslingi tęstiniai tyrimai, siekiant išsamiau vertinti jo veiksmingumą ir saugumą, gydant intersticines plaučių ligas (ne IPF), pasireiškiančias progresuojančia plaučių fibroze. Nintedanibas yra priešfibrotinis vaistas, kuris lėtina ligos progresavimą, sergant IPF. Tai geriamasis intraląsteli-

Pulmonologija ir alergologija

nis tirozino kinazės inhibitorius, veikiantis fibrogenzės patogenetinius kelius. Sisteminė duomenų analizė, pateikiant rekomendacijas, vertinta iš vieno atsitiktinių imčių tyrimo ir vienos aposteriorinės (angl. *post-hoc*) analizės. Atsitiktinių imčių tyrime INBUILD analizuoti 663 pacientų, sergančių progresuojančia plaučių fibroze, duomenys. Tiriamieji atsitiktine tvarka buvo priskirti vartoti nintedanibą ir gydyti 52 sav. Aposteriorinėje analizėje buvo lyginamas nintedanibo ir placebo poveikis atskiriems intersticinių plaučių ligų, kurioms esant pasireiškė progresuojanti plaučių fibrozė, tipams. INBUILD tyrime FVC sumažėjo visiems pacientams, tiek vartojusiems nintedanibą, tiek placebo, tačiau vidutinis metinis sumažėjimas (107 ml) buvo žymiai mažesnis nintedanibo grupėje ir nintedanibas fibrozės progresavimo riziką sumažino 2,4 karto. Skirtumas tarp metinio FVC sumažėjimo, skiriant nintedanibą ir placebo pacientams, kuriems radiologiškai patvirtinta įprastinė intersticinė pneumonija, buvo 128 ml per metus, o pacientams, kuriems radiologiniai pokyčiai buvo kiti nei įprastinė intersticinė pneumonija – 75,3 ml per metus. Nintedanibas sumažino intersticinės plaučių ligos progresavimo riziką 2,3 karto tarp pacientų, kuriems buvo radiologinis įprastinės intersticinės pneumonijos modelis, tačiau reikšmingo skirtumo nenustatyta pacientams, kurie neturėjo įprastinės intersticinės pneumonijos. Pastebėta, kad pacientų, sergančių progresuojančia plaučių fibroze ir vartojusių nintedanibą, FVC per metus sumažėjo mažiau, jei jų pagrindinė intersticinė plaučių liga buvo susijusi su jungiamojo audinio liga (106,2 ml per metus mažiau, tirta $n = 147$), fibrozuojanti nespecifinė intersticinė pneumonija (141,7 ml per metus mažiau, tirta $n = 125$) arba fibrozuojanti profesinė plaučių liga (252,8 ml per metus mažiau, tirta $n = 39$). INBUILD tyrime nenustatyta reikšmingų mirštamumo dėl visų priežasčių skirtumo.

Vertinant nepageidaujamas reakcijas, skiriant nintedanibą, dominavo dažnesnės virškinamojo trakto nepageidaujamos reakcijos: pilvo skausmas (4,2 karto), pykinimas (3,1 karto), vėmimas (3,6 karto), viduriavimas (2,8 karto), anoreksija (2,8 karto), svorio kritimas (3,7 karto), padidėjęs aspartataminotransferazės (3,2 karto) ir alanino aminotransferazės (3,6 karto) aktyvumas. Buvo atvejų, dėl kurių reikėjo mažinti vaisto dozę arba vaistą nutraukti. Nepageidaujamos reakcijos nesusiję su radiologinės įprastinės intersticinės pneumonijos buvimu, nepriklausė ir nuo pagrindinės intersticinės plaučių ligos tipo.

Priešfibrotinių vaistų skyrimo, sergant intersticinėmis plaučių ligomis (ne IPF) su progresuojančia plaučių fibroze, įrodymų nėra daug. Ekspertai, teikdami rekomendacijas, remiasi turimais tyrimais, kurie rodo lėtesnį FVC mažėjimą ir toleruotiną nepageidaujamų reakcijų profilį, kai, nutraukus vaistų vartojimą, nepa-

geidaujamos reakcijos regresuoja. Vis tik visais atvejais priešfibrotinių vaistų skyrimas turi būti vertinamas individualiai.

Tikėtina, kad gydymo priešfibrotiniais vaistais poveikis ateityje gali skirtis, priklausomai nuo pagrindinės intersticinės plaučių ligos tipo, tačiau kol kas nėra pakankamai duomenų tokiems spėjimams pagrįsti.

Pirfenidonas

Pirfenidonas – yra geriamasis priešfibrotinis vaistas, turintis priešuždegiminį, antioksidacinį ir antiproliferacinį poveikį, skiriamas gydant IPF. Rekomenduojama toliau tirti pirfenidono veiksmingumą ir saugumą gydyti intersticines plaučių ligas (ne IPF) su progresuojančia plaučių fibroze. Atliekant analizę, rasti du atsitiktinių imčių tyrimai, kurių metu vertintas pirfenidono skyrimas pacientams, sergantiems intersticine plaučių liga (ne IPF) su progresuojančia plaučių fibroze. Viename tyrimų, kuriame dalyvavo neklasifikuojama intersticinė plaučių liga sergantys pacientai, atsitiktine tvarka 253 pacientams skirtas gydymas pirfenidonu arba placebo. Jie buvo stebimi 24 sav. Kitame tyrime (RELIEF) atsitiktine tvarka 127 pacientams, sergantiems progresuojančia plaučių fibroze, skirtas gydymas pirfenidonu arba placebo; jie stebėti 48 sav. Šiame tyrime dalyvavo pacientai, sergantys lėtiniu hipersensyviu pneumonitu, su jungiamojo audinio liga susijusia intersticine plaučių liga, nespecifine intersticine pneumonija ir asbestozės sukelta plaučių fibroze. Tyrimas buvo anksti nutrauktas dėl per mažo įtraukimo, tačiau, vertinant turimus duomenis, šie buvo palankūs pirfenidonui. Apibendrinus atliktus tyrimus, metaanalizė parodė, kad per 24 sav. gydymo pirfenidonas sumažino FVC kritimą 100 ml, 2,3 proc. Pirfenidoną skiriant pacientams, kurie serga neklasifikuota intersticine plaučių liga, 1,6 karto sumažėjo tikimybė, kad FVC sumažės 0,5 proc., ir 1,9 karto, kad FVC sumažės 0,10 proc. Tačiau nenustatyta statistiškai reikšmingo išgyvenamumo be ligos progresavimo skirtumo. RELIEF tyrime, skiriant pirfenidoną, pastebėti FEV₁ ir bendrosios plaučių talpos pokyčiai, tačiau jie nebuvo statistiškai reikšmingi. RELIEF tyrimo duomenys parodė, kad pirfenidonas sumažino vidutinio DLCOc sumažėjimą 0,40 mmol/kPa/min., o pirfenidono poveikį neklasifikuotoms intersticinėms ligoms su progresuojančia plaučių fibroze vertinęs tyrimas rado, kad asmenims, vartojusiems pirfenidoną, DLCOc sumažėjimo rizika nuo 0,15 proc. buvo 3,7 karto mažesnė, tačiau statistinis reikšmingumas nepasiektas. Abiejuose tyrimuose kvėpavimo simptomai nepakito, vertinant šv. Jurgio kvėpavimo klausimyną, Lesterio kosulio klausimyną, Kalifornijos universiteto San Diego dusulio klausimyną arba Vizualinę analoginę kosulio skalę. Pirfenidonas padidino virškinamojo trakto diskomforto riziką 1,8 karto, jautrumą šviesai – 4,9 karto. Pirfenidonas pa-

didino bet kokių nepageidaujamų reakcijų riziką 1,2 karto ir su gydymu susijusių nepageidaujamų reakcijų riziką 1,5 karto.

IŠVADOS

Progresuojanti plaučių fibrozė nėra atskira liga. Tai terminas, vienijantis intersticines plaučių ligas (ne IPF), kurioms esant stebima progresuojanti plaučių fibrozė. Tarptautinis daugiadisciplinis ekspertų komitetas aprašė fiziologinius ir radiologinius progresuojančios plaučių fibrozės kriterijus bei pateikė juos 2022 m. rekomendacijose. Nėra apibrėžtų rekomendacijų, kaip dažnai atlikti tyrimus, siekiant laiku nustatyti ligos progresavimą, tai dažnu atveju priklauso nuo simptomų ir ligos eigos. Dažnesniu atveju, siekiant laiku diagnozuoti ligos progresavimą, rekomenduojama vertinti FVC ir DLCOc kas 3–6 mėn., o skiriamosios gebos krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją atlikti kas 12–24 mėn. Nors duomenų nėra daug, tačiau priešfibrotinis gydymas, kuris skiriamas esant IPF,

rodo gerus rezultatus ir sergant intersticine plaučių liga (ne IPF) su progresuojančia plaučių fibroze. Šiuo metu yra daugiau duomenų su nintedanibu, lyginant su pirfenidonu. Vertinant atliktus tyrimus, suformuluota sąlyginė rekomendacija skirti nintedanibą gydyti progresuojančią plaučių fibrozę pacientams. Pirfenidonui tokia rekomendacija nesuteikta, reikalingi tolesni tyrimai. Rekomendacijos yra tik patarimo pobūdžio ir kiekvienas atvejis turi būti vertinamas individualiai. Išsamesni, tęstiniai tyrimai suteiktų daugiau informacijos apie priešfibrotinių vaistų veiksmingumą ir saugumą, gydant intersticines plaučių ligas (ne IPF) su progresuojančia plaučių fibroze.

SC-LT-00656

Parengta remiantis 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.