

Idiopatinės plaučių fibrozės gydymo siekiai. Klinikinis atvejis

TREATMENT GOALS FOR IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS.
A CLINICAL CASE

GEDIMINAS VASILIAUSKAS

LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Idiopatinė plaučių fibrozė yra nežinomos kilmės, blogos prognozės lėtinė fibrozuojanti intersticinė pneumonija. Šiai ligai gydyti vartojami du priešfibrotiniai vaistai – pirfenidonas ir nintedanibas. Jie gali sulėtinti plaučių funkcijos ir gyvenimo kokybės blogėjimą. Pacientui 2013 m. nustatyta idiopatinė plaučių fibrozė, remiantis klinikiniais bei įprastai intersticinei pneumonijai būdingais histologiniais ir radiologiniais požymiais. Nuo 2016 m., skyrus priešfibrotinį vaistą nintedanibą, stebėtas žymus plaučių funkcijos rodiklių blogėjimo sulėtėjimas.

Reikšminiai žodžiai: idiopatinė plaučių fibrozė, priešfibrotiniai vaistai, nintedanibas.

Summary. Idiopathic pulmonary fibrosis is a chronic fibrosing interstitial pneumonia of unknown origin with a poor prognosis. Two antifibrotic drugs are used to treat this disease: pirfenidone and nintedanib, which can slow the decline in lung function and quality of life. Idiopathic pulmonary fibrosis is a chronic fibrosing interstitial pneumonia of unknown origin with a poor prognosis. Two anti-fibrotic drugs are used to treat this disease: pirfenidone and nintedanib, which can slow the decline in lung function and quality of life. A patient was diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis in 2013, based on clinical as well as typical histological and radiological signs characteristic of usual interstitial pneumonia. Since 2016, the patient has been treated with the antifibrotic drug nintedanib, which has significantly slowed the deterioration of lung function.

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis, antifibrotic drugs, nintedanib.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1424>

ĮVADAS

Idiopatinė plaučių fibrozė (IPF) yra nežinomos kilmės lėtinė fibrozuojanti intersticinė pneumonija. IPF nustatoma remiantis klinikine eiga (progresuojančiu dusuliu), įprastai intersticinei pneumonijai (IIP) būdingais histologiniais arba radiologiniais požymiais ir atmetus žinomas plaučių audinio fibrozės priežastis. Ši liga dažniau diagnozuojama vyresnio amžiaus žmonėms, o progresuojantis plaučių funkcijos blogėjimas lemia blogą ligos prognozę [1].

Šiuo metu IPF gydyti patvirtinti du priešfibrotiniai vaistai – pirfenidonas ir nintedanibas. Pirfenidonas slopina transformuojančio augimo veiksnio beta (angl. *transforming growth factor-β*, TGF-β) gamybą, taip mažindamas kolageno gamybą. O nintedanibas yra viduląstelinis tirozino kinazių inhibitorius, slopinantis fibroblastų aktyvumą. Šie vaistai gali sulėtinti forsuotos gyvybinės talpos (angl. *forced vital capacity*, FVC) mažėjimą ir taip ilgiau palaikyti gyvenimo kokybę [2, 3].

IPF eiga sunki ir progresuojanti – daliai pacientų stebimas greitas ligos progresavimas, kitiems ligos eiga gana stabili. Toliau pateikiamas klinikinis atvejis, kai pacientui IPF nustatyta jau daugiau nei dešimtmetį. Šis atvejis parodo ne tik galimą ligos dinamiką, bet ir priešfibrotinių vaistų veiksmingumą.

KLINIKINIS ATVEJIS

56 metų pacientas 2013 m. balandžio mėnesį kreipėsi į Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų gydytoją pulmonologą dėl ketverius metus stiprėjančio dusulio fizinio krūvio metu. Pacientas serga gastrezofaginio reflukso liga, trumpai rūkė jaunystėje, dirbo jachtos kapitonu ir neigė kontaktą su kenksmingomis aplinkos medžiagomis. Objektivos apžiūros metu pulsoksimetru išmatuotas kraujo prisotinimas deguonimi buvo 96 proc., o auskultuojant apatinėse plaučių dalyse išklaudyti krepituojantys karkalai. Atlikus kvėpavimo funkcijos tyrimus, stebėtas lengvas FVC sumažėjimas – 3,16 l (73 proc. norminio dydžio), vidutinio sunkumo plaučių difuzinio pajėgumo anglies monoksidui, koreguoto pagal hemoglobina (angl. *diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide, adjusted for hemoglobin, D_{LCOc}*), sutrikimas – 5,2 mmol/min./kPa (53 proc. norminio dydžio). Pacientui atliktas krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos tyrimas, kurio metu nustatytos „matinio stiklo“ zonos periferinėse plaučių dalyse, trakcinės bronchektazės bei randiniai intersticiniai pokyčiai bazalinėse ir nugarinėse dalyse (1a pav.). Gruodį pacientui atlikta minitorakotomija ir atvira plaučio audinio biopsija. Tirtame plaučių audinyje stebėtas

Klinikiniai atvejai

pažeidimo vietos heterogeniškumas – intersticinės fibrozės plotai labiau lokalizuoti subpleuraliai pagal septas šalia santykinai normalių plaučių audinio zonų, taip pat ir temporalinis heterogeniškumas – seni fibrozės plotai, „korėto plaučio“ vaizdas su išvesėjusiais prizminiu epiteliu išsklaidais kvėpavimo takais ir jaunų fibroblastų proliferacijos židiniai. Gydytojų patologų pateiktoje išvadoje daugiausia duomenų, pagrindžiančių IIP diagnozę. Atmetus galimas IIP priežastis, diagnozuota IPF. Valstybinei ligonių kasai pateiktas prašymas dėl priešfibrotinio vaisto – pirfenidono – kompensavimo, tačiau šis prašymas nebuvo patvirtintas.

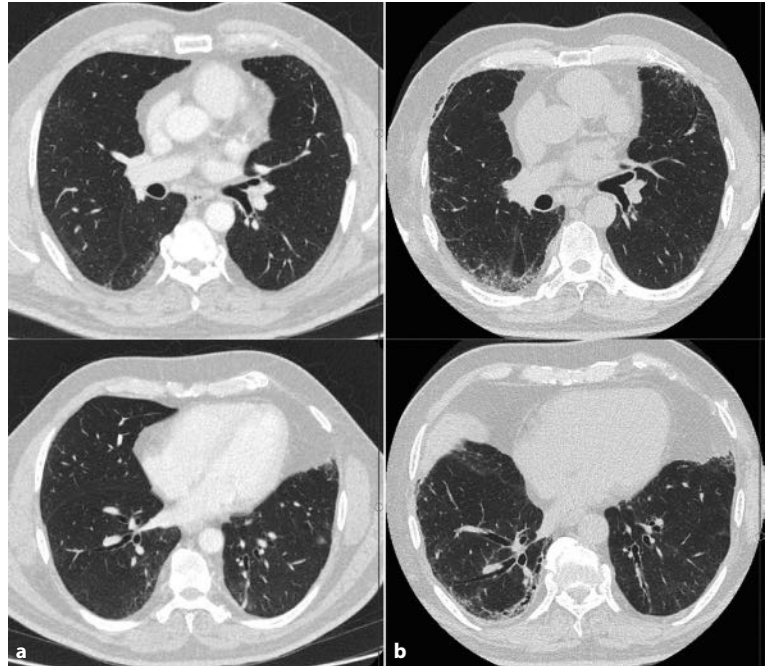
Pacientas toliau stebėtas Kauno klinikų gydytojų pulmonologų. Ligai progresuojant, 2013–2016 m. laikotarpiu stebėti blogėjantys plaučių funkcijos rodikliai – FVC sumažėjo iki 2,75 l (67 proc. norminio dydžio; -137 ml per metus). D_{LCOc} sumažėjo iki 4,8 mmol/min./kPa (50 proc. norminio dydžio; -0,1 mmol/min./kPa per metus). Nuo 2016 m. balandžio pacientui pradėtas gydymas nintedanibu pagal paramos programą. Gydomo laikotarpiu stebėtas nesunkus nepageidaujamas poveikis – viduriavimas (iki trijų kartų per dieną). Nuo 2016 m. birželio Valstybinė ligonių kasa pacientui kompensuoja nintedanibą.

Pacientas iki šiol gydomas nintedanibu. Nuo stebėsenos pradžios radiologiškai matomas IPF progresavimas (1–2 pav.), tačiau 2016–2024 m. laikotarpiu stebėtas lėtesnis FVC mažėjimas – nuo 2,75 l (67 proc. norminio dydžio) iki 2,21 l (53 proc. norminio dydžio) arba -68 ml per metus. D_{LCOc} sumažėjo nuo 4,8 mmol/min./kPa (50 proc. norminio dydžio) iki 4,2 mmol/min./kPa (49 proc. norminio dydžio) arba -0,075 mmol/min./kPa per metus. Vertinant plaučių funkcijos dinamiką (3 pav.), metinis FVC mažėjimas, skyrus nintedanibą, sulėtėjo 49,64 proc.

DISKUSIJA

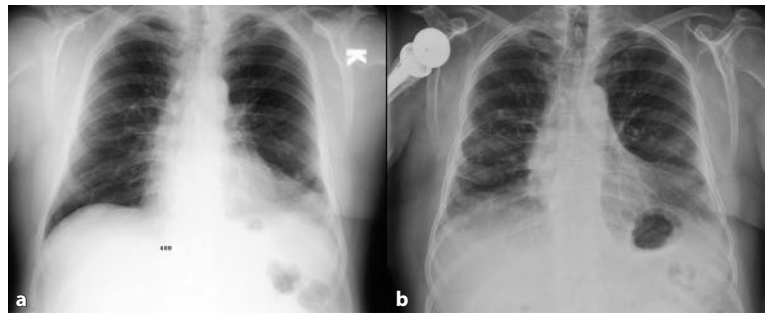
Šio klinikinio atvejo pacientas pasižymi lėta IPF eiga ir gerai toleruojamu ligos gydymu. Nors tiksliai IPF eigą prognozuoti sunku, Khor ir kt. 2020 m. publikuotos metaanalizės duomenimis, neskiriant priešfibrotinio gydymo, bendrasis IPF pacientų išgyvenamumas vidutiniškai siekia ketverius metus [4].

IPF šiuo metu yra nepagydoma progresuojanti liga, todėl pagrindiniai jos gydymo siekiai – sulėtinti plaučių funkcijos blogėjimą ir prailginti pacientų gyvenimą. Klinikiniame atvejyje aprašytam pacientui



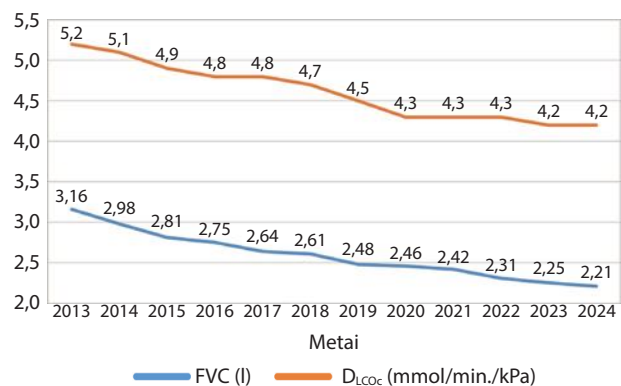
1 pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija 2013 m. (a) ir 2023 m. (b)

Dinamikoje daugėja retikulinių plaučių intersticiumo pokyčių, fibrozinų piešinio deformacijų ir „matinio stiklo“ plotelių, progresuoja trakinės bronchektazės ir bronchiolektazės.



2 pav. Krūtinės ląstos rentgenograma 2013 m. (a) ir 2023 m. (b)

Gausėjantis kilpėtas piešinys abipus, ypač periferinėse ir apatinėse plaučių dalyse.



3 pav. Paciento plaučių funkcijos pokyčiai 2013–2024 m.

FVC – forsutuota gyvybinė talpa (angl. forced vital capacity); D_{LCOc} – plaučių difuzinis pajėgumas anglies monoksidui, koreguotas pagal hemoglobino (angl. diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide, adjusted for hemoglobin)

skirtas gydymas priešfibrotiniu vaistu nintedanibu. Gydomo laikotarpiu stebėtas žymus FVC mažėjimo sulėtėjimas. Šis rezultatas atitinka 2014 m. publikuotų

INPULSIS-1 ir INPULSIS-2 klinikinių tyrimų duomenis. INPULSIS-1 stebėtas metinis FVC sumažėjimas buvo -114,7 ml nintedanibo grupėje ir -239,9 ml placebo grupėje, o INPULSIS-2 šie rezultatai buvo atitinkamai -113,6 ml ir -207,3 ml [2]. INPULSIS tyrimų duomenų aposteriorinė (angl. *post-hoc*) analizė parodė, kad FVC mažėjimo stabdymas turi teigiamą poveikį su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei, nes pacientams, kurių FVC per 52 sav. sumažėjo daugiau nei 5 proc., simptomai ir su sveikata susijusios gyvenimo kokybės balas pablogėjo labiau nei tiems, kurių FVC sumažėjo 5 proc. arba mažiau. Taip pat nustatyta, kad pacientų, kurių D_{LCOc} ligos pradžioje siekė 40 proc. arba mažiau, o gydyti skirtas nintedanibas, gyvenimo kokybės blogėjimas buvo lėtesnis nei tų, kuriems skirtas placebo [3]. Pacientų gyvenimo kokybei didžiulę svarbą turi ir nepageidaujamos vaistų reakcijos. Pacientui pasireiškę tik nežymi nepageidaujama reakcija – viduriavimas, kuris palengvėjo skyrus dietos korekciją ir vaistus nuo viduriavimo. Klinikinių tyrimų duomenimis, dažniausios nepageidaujamos nintedanibo reakcijos yra viduriavimas (66,3 proc.), pykinimas (27,1 proc.), vėmimas (16,2 proc.), svorio mažėjimas (11,4 proc.) ir apetito stygius (12,7 proc.). Daliai pacientų galimas izoliuotas kepenų transaminazių padidėjimas, atitinkamai asparagininė aminotransferazė (AST) – 11,4 proc., alanininė aminotransferazė (ALT) – 13,0 proc. [5].

Atnaujintose 2022 m. Amerikos krūtinės ląstos 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 ląstos draugijos (isp. *Asociacion Latinoamericana de Thorax*, ALAT) IPF praktikinėse rekomendacijose be farmakologinio gydymo rekomenduojama apsvaistyti ir nefarmakologinį gydymą – pulmonologinę reabilitaciją, kuri mažina dusulio pojūtį, gerina fizinę pajėgumą ir gyvenimo kokybę. Pasireiškus kvėpavimo nepakankamumui, rekomenduojama deguonies terapija. Taip pat pacientus siūloma tirti dėl galimų gretutinių ligų, įskaitant plautinę hipertenziją, gastroezofaginę refliksą, obstrukcinę miego apnėją ir plaučių vėžį. Identifikavus didelę mirtingumo riziką, pacientai turėtų būti siunčiami pradėti įtraukimo į plaučių transplantacijos sąrašą procedūras [1].

LITERATŪRA

1. **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.
2. **Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al.** Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014; 370(22):2071-82.
3. **Kreuter M, Wuyts WA, Wijsenbeek M, Bajwah S, Maher TM, Stowasser S, et al.** Health-related quality of life and symptoms in patients with IPF treated with nintedanib: analyses of patient-reported outcomes from the INPULSIS® trials. *Respir Res.* 2020; 21(1):36.
4. **Khor YH, Ng Y, Barnes H, Goh NSL, McDonald CF, Holland AE.** Prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis without anti-fibrotic therapy: a systematic review. *Eur Respir Rev.* 2020; 29(157):190158.
5. **Chen CH, Lin HC, Wang YH, Wang CY, Lin YS, Lai CC.** The safety of nintedanib for the treatment of interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2021; 16(5):e0251636.