

Idiopatinė ir progresuojanti plaučių fibrozė: naujų klinikinių tyrimų apžvalga

IDIOPATHIC AND PROGRESSIVE PULMONARY FIBROSIS:
A REVIEW OF NEW CLINICAL TRIALS

KĘSTUTIS MALAKAUSKAS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. FIBRONEER-IPF ir FIBRONEER-ILD tyrimų duomenys rodo fosfodiesterazės 4B inhibitoriaus nerandomilasto, skiriamo vieno arba kartu su kitais priešfibroziniais vaistais, klinikinį veiksmingumą lėtinant plaučių funkcijos blogėjimą pacientams, sergantiems idiopatine ir progresuojančia plaučių fibroze.

Reikšminiai žodžiai: idiopatinė plaučių fibrozė, progresuojanti plaučių fibrozė, nerandomilastas.

Summary. Data from the FIBRONEER-IPF and FIBRONEER-ILD studies demonstrate the clinical efficacy of the phosphodiesterase 4B inhibitor nerandomilast, administered alone or in combination with other antifibrotic agents, in slowing the decline in lung function in patients with idiopathic and progressive pulmonary fibrosis.

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis, progressive pulmonary fibrosis, nerandomilast.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1750>

IVADAS

Idiopatinė plaučių fibrozė (IPF) yra fibrozuojanti intersticinė plaučių liga, kuri pasireiškia vyresnio amžiaus žmonėms. Jai būdingas progresuojantis dusulio stiprėjimas ir plaučių funkcijos blogėjimas, o ligos prognozė yra bloga. IPF atsiradimą lemia genetinių ir aplinkos rizikos veiksnių sąveika. Didžiausią reikšmę turi pasikartojančios senėjančio alveolių epitelio mikropažaidos. Šios mikropažaidos skatina alveolių epitelio ląsteles išskirti daugelį fibrinogeninių augimo faktorių, citokinių ir koagulantų, kurie stimuliuoja miofibroblastų vystymąsi. Miofibroblastai gamina didelį kiekį nenormalios sudėties tarpląstelinio užpildo, kuris pasižymi pakitusiomis biomechaninėmis savybėmis, pvz., padidėjusiu standumu, o tai sukelia plaučių intersticiumo remodeliaciją ir plaučių fibrozę.

Progresuojanti plaučių fibrozė (PPF) nustatoma pacientams, sergantiems fibrozuojančia intersticinė plaučių liga, išskyrus IPF, kai liga pasižymi progresuojančia eiga. PPF pasižymi blogėjančiais kvėpavimo simptomais, mažėjančia plaučių funkcija ir ankstyvu mirštamumu. Nors rizikos veiksniai, genetinė predispozicija ir uždegiminis atsakas skiriasi priklausomai nuo konkrečios fibrozuojančios intersticinės plaučių ligos, vėlesnėse stadijose veikia bendri fibrozės vystymosi mechanizmai. Uždegiminis atsakas skatina profibrotinių citokinių išskyrimą, o tai lemia fibroblastų aktyvaciją, jų diferenciaciją į miofibroblastus ir plaučių fibrozės progresavimą.

Šiuo metu klinikinėje praktikoje IPF gydyti taikomi

du priešfibroziniai vaistai, nintedanibas ir pirfenidonas, kurie lėtina plaučių funkcijos blogėjimą. Vienintelis patvirtintas vaistas PPF gydyti – nintedanibas, kuris sulėtina forsotos gyvybinės talpos (FVC) mažėjimą. Vis dėlto šie priešfibroziniai vaistai negali visiškai sustabdyti plaučių fibrozės progresavimo, be to, dėl jų sukeltų virškinimo trakto nepageidaujamų reakcijų gydymą neretai tenka nutraukti. Dėl šios priežasties būtina ieškoti veiksmingų, gerai toleruojamų vaistų, skirtų gydyti IPF ir PPF. Jie turėtų būti tinkami vartoti tiek vieni, tiek kartu su kitais priešfibroziniais vaistais, siekiant išsaugoti plaučių funkciją.

Fosfodiesterazės (PDE) yra fermentai, katalizuojantys ciklinio adenoizino monofosfato (cAMP) ir ciklinio guanozino monofosfato (cGMP) hidrolizę. cAMP ir cGMP yra reikšmingi signalų perdavimo kaskadose, reguliuojančiose įvairius procesus, įskaitant ląstelių proliferaciją ir diferenciaciją bei uždegimą. PDE4 slopinimas padidina cAMP kiekį, mažina uždegimą skatinančių mediatorių išsiskyrimą ir skatina prieš-uždegiminių citokinių sintezę (1 pav.) [1]. Nerandomilastas yra pirmasis fosfodiesterazės 4B (PDE4B) inhibitorius, kurio veiksmingumas tirtas pacientams, sergantiems IPF ir PPF.

Ikiklinikiniuose plaučių fibrozės tyrimuose nerandomilastas pasižymėjo priešfibrozinio ir imunomoduliacinio poveikiu [2, 3]. II fazės tyrime, kuriame dalyvavo 147 IPF sergantys pacientai, nerandomilastas, vartojamas po 18 mg du kartus per parą, 12 sav. laikotarpiu stabilizavo plaučių funkciją, o vaisto saugumas buvo priimtinas [4].

REZULTATAI

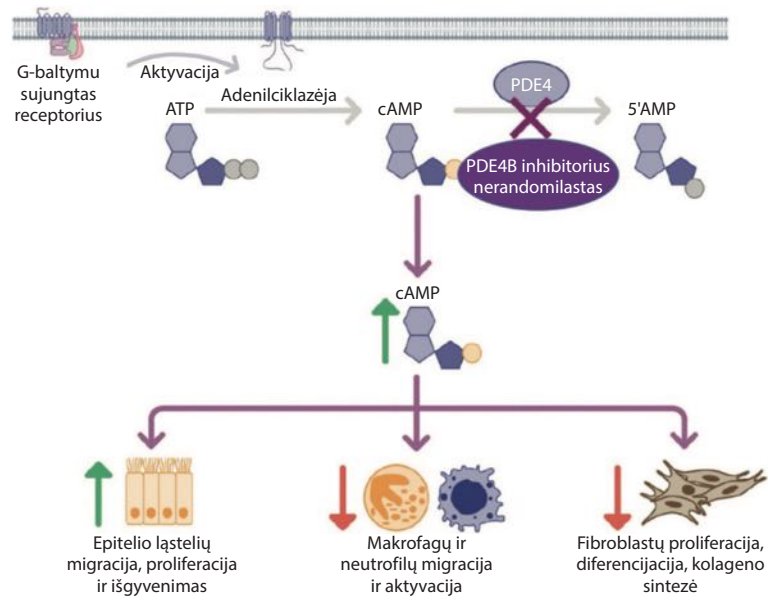
III fazės FIBRONEER-IPF tyrimas atliktas siekiant įvertinti nerandomilasto veiksmingumą ir saugumą pacientams, sergantiems IPF, skiriant vieną arba kartus su įprastais priešfibroziniiais vaistais – nintedanibu arba pirfenidonu [5]. Į tyrimą įtraukti 1 177 pacientai, kurie atsitiktinės atrankos būdu santykiu 1, 1 ir 1 paskirstyti gauti nerandomilastą po 9 mg du kartus per parą, nerandomilastą po 18 mg du kartus per parą arba placebo du kartus per parą. Net 77,7 proc. pacientų tyrimo pradžioje jau buvo skiriamas bazinis gydymas nintedanibu arba pirfenidonu. Pirminis vertinamasis rodiklis – absoliutus FVC pokytis mililitrais 52 tyrimo savaitę, palyginti su pradine reikšme.

Gauti tyrimo rezultatai rodo, kaip per 52 sav. sumažėjo FVC dydis: –114,7 ml (95 proc. patikimumo intervalas (PI) – nuo –141,8 iki –87,5) pacientams, vartojusiems 18 mg nerandomilasto, –138,6 ml (95 proc. PI – nuo –165,6 iki –111,6), vartojusiems 9 mg nerandomilasto, ir –183,5 ml (95 proc. PI – nuo –210,9 iki –156,1), vartojusiems placebo (2 pav.). FVC skirtumas tarp 18 mg nerandomilasto ir placebo grupių yra 68,8 ml (95 proc. PI – 30,3–107,4, $p < 0,001$), o skirtumas tarp 9 mg nerandomilasto ir placebo grupių buvo 44,9 ml (95 proc. PI – 6,4–83,3, $p = 0,02$). Įdomu tai, kad nerandomilasto poveikis buvo geresnis pacientų, vartojusių bazinį gydymą nintedanibu, grupėje, palyginti su vartojusiais pirfenidoną (3 pav.).

Dažniausia nepageidaujama reakcija nerandomilasto grupėse – viduriavimas, kuris pasireiškė 41,3 proc. (18 mg nerandomilasto grupėje) ir 31,1 proc. (9 mg nerandomilasto grupėje) pacientų, palyginti su 16,0 proc. placebo grupėje. Viduriavimas dažniau pasireiškė pacientams, kuriems buvo skirtas bazinis gydymas nintedanibu, nei tiems, kuriems jis neskirtas.

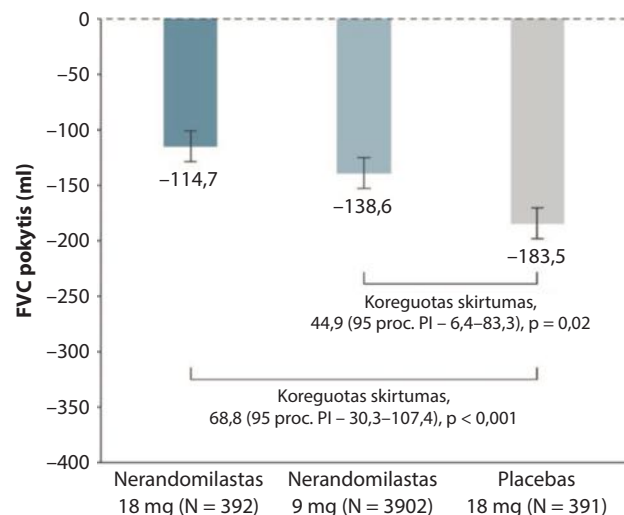
Dvigubai aklame, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamame 52 sav. trukmės FIBRONEER-ILD tyrime buvo vertintas nerandomilasto veiksmingumas ir saugumas pacientams, sergantiems PPF [6]. Į tyrimą įtraukti 1 176 pacientai, kurie atsitiktinės atrankos būdu santykiu 1, 1 ir 1 paskirstyti gauti nerandomilastą po 9 mg du kartus per parą, nerandomilastą po 18 mg du kartus per parą arba placebo du kartus per parą. 43,5 proc. į tyrimą įtrauktų pacientų jau vartojo bazinį vaistą nintedanibą. Pagrindinis vertinamasis rodiklis – absoliutus FVC pokytis mililitrais 52 tyrimo savaitę, palyginti su pradine reikšme.

Vidutiniai FVC pokyčiai 52 tyrimo savaitę: –98,6 ml (95 proc. PI – nuo –123,7 iki –73,4) pacientams, vartojusiems 18 mg nerandomilasto, –84,6 ml (95 proc.



1 pav. Fosfodiesterazės 4B (PDE4B) inhibitoriaus nerandomilasto veikimo mechanizmas gydant plaučių fibrozę (adaptuota pagal Castellino ir Adegunssoye [1])

5'AMP – adenozino 5'-monofosfatas; cAMP – ciklinis adenozino monofosfatas; ATP – adenozino trifosfatas; PDE – fosfodiesterazė.

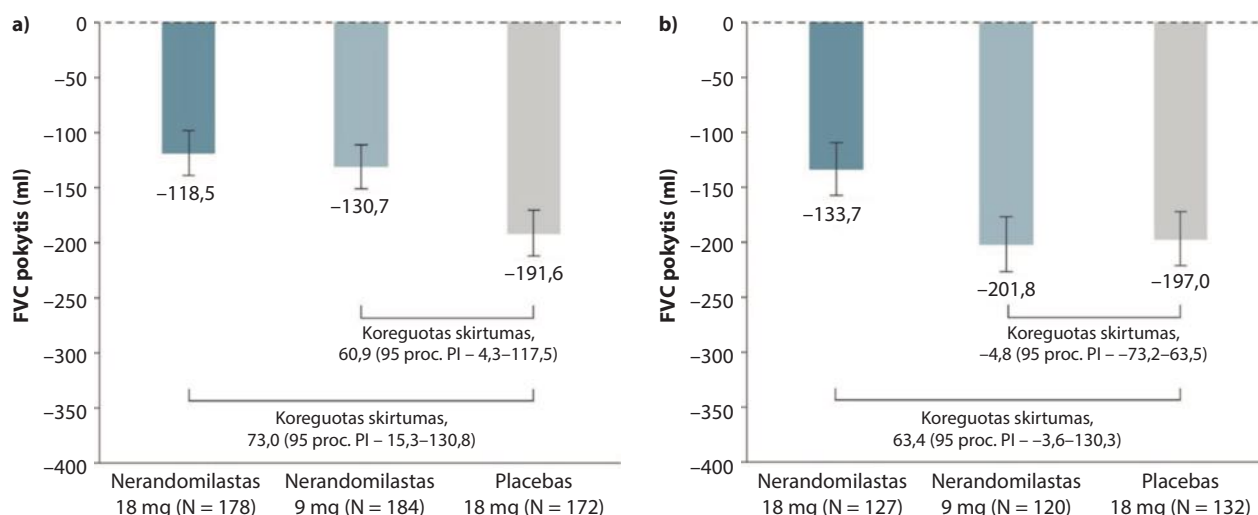


2 pav. Pacientų, sergančių IPF, FVC pokytis po 52 sav. gydymo nerandomilastu

FVC – forsauta gyvybinė talpa; IPF – idiopatinė plaučių fibrozė

PI – nuo –109,6 iki –59,7), vartojusiems 9 mg nerandomilasto, ir –165,8 ml (95 proc. PI – nuo –190,5 iki –141,0), vartojusiems placebo (4 pav.). Tai atitiko 67,2 ml skirtumą (95 proc. PI – 31,9–102,5, $p < 0,001$) tarp nerandomilasto (18 mg) ir placebo grupių, ir 81,1 ml skirtumą (95 proc. PI – 46,0–116,3, $p < 0,001$) tarp nerandomilasto (9 mg) ir placebo grupių. Svarbu, kad nerandomilasto veiksmingumas buvo panašus nepriklausomai nuo to, ar pacientai vartojo bazinį gydymą nintedanibu, ar ne (5 pav.).

Dažniausia nepageidaujama reakcija – viduriavimas, kuris pasireiškė 36,6 proc. (18 mg nerandomilasto grupėje), 29,5 proc. (9 mg nerandomilasto grupėje) pacientų, palyginti su 24,7 proc. placebo grupėje.



3 pav. Pacientų, sergančių IPF ir vartojusių a) nintedanibą arba b) pirfenidoną, FVC pokytis po 52 sav. gydymo nerandomilastu

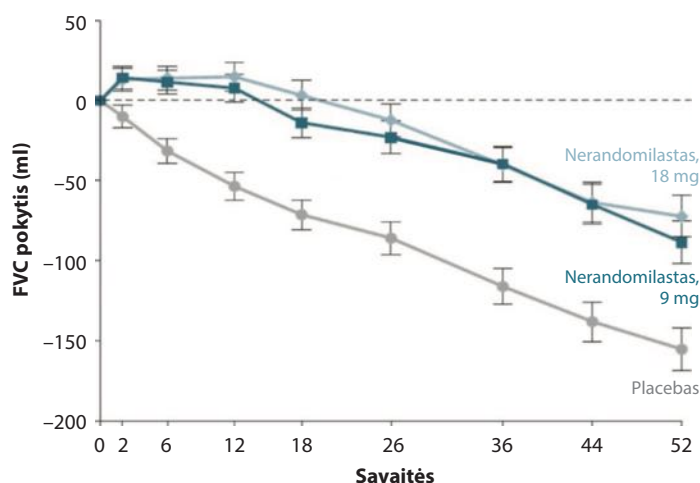
FVC – forsuta gyvybinė talpa; IPF – idiopatinė plaučių fibrozė; PI – patikimumo intervalas.

Viduriavimas dažniau pasireiškė pacientams, kuriems buvo skirtas bazinis gydymas nintedanibu, nei tiems, kuriems jis neskirtas.

DISKUSIJA

Po daugiau nei dešimtmetį trukusių nesėkmingų IPF klinikinių tyrimų, III fazės FIBRONEER-IPF tyrimas parodė teigiamus rezultatus. Pacientų, sergančių IPF, 52 sav. gydymas nerandomilastu buvo susijęs su žymiai mažesniu FVC sumažėjimu, palyginti su placebo, o tai rodo ligos progresavimo sulėtėjimą. Pabrėžtina, kad nerandomilastas sumažino FVC sumažėjimą tiek pacientams, kuriems kartu skirtas įprastas priešfibrozinis gydymas, tiek tiems, kuriems toks gydymas neskirtas. Šie rezultatai išryškina naujas IPF gydymo galimybes. Vis dėlto nustatyta, kad nerandomilasto ir pirfenidono sąveika sumažina nerandomilasto kiekį kraujo plazmoje maždaug 50 proc., todėl tokiais atvejais veiksminga buvo tik didesnė, t. y. 18 mg, nerandomilasto dozė du kartus per parą.

FIBRONEER-ILD tyrimas parodė, kad nerandomilastas (18 mg arba 9 mg dozė du kartus per parą) sulėtino plaučių fibrozės progresavimą pacientams, sergantiems PPF. Pogrupių analizės atskleidė, kad nerandomilasto poveikis visiemsILD diagnozių tipams buvo tapatus. Ankstesni tyrimai parodė, kad pacientai, sergantys PPF, laikui bėgant praranda plaučių funkciją, o tai susiję su padidėjusia mirties rizika [7]. Dabartiniame tyrime placebo grupėje nustatytas reikšmingas FVC sumažėjimas, nors beveik pusei grupės pacientų skirtas ir bazinis gydymas nintedanibu. Šis stebėsenos tyrimas patvirtina kompleksinio gydymo galimybę

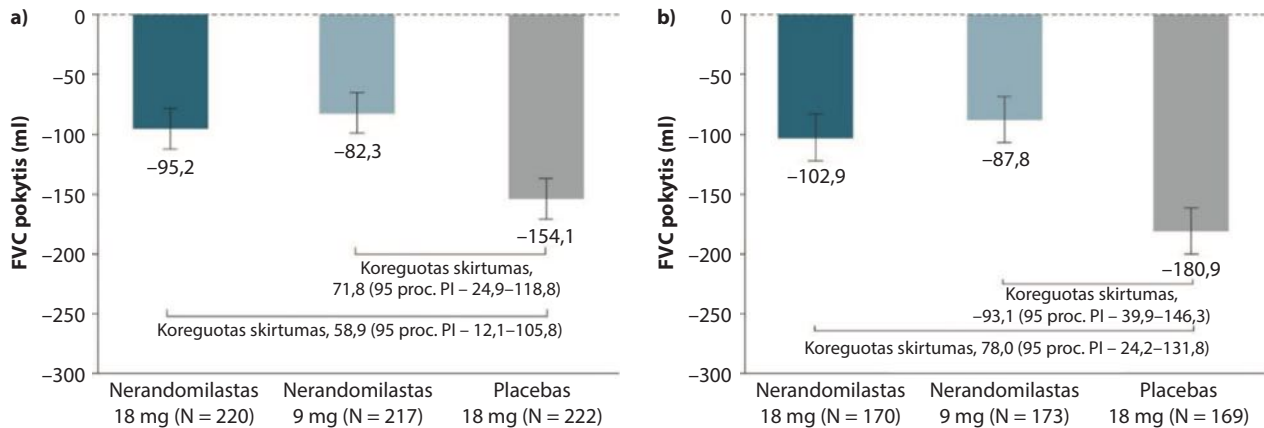


Pacientų skaičius								
Nerandomilastas, 18 mg	379	380	364	349	338	330	321	324
Nerandomilastas, 9 mg	386	379	365	361	348	333	326	325
Placebas	378	373	369	358	355	337	326	326

4 pav. Pacientų, sergančių PPF, FVC pokytis po 52 sav. gydymo nerandomilastu

FVC – forsuta gyvybinė talpa; PPF – progresuojanti plaučių fibrozė.

sergantiesiems PPF. Nerandomilastas sulėtino PPF progresavimą tiek pacientams, kuriems taikytas bazinis gydymas nintedanibu, tiek tiems, kurie tokio gydymo negavo. Nors reikšmingo poveikio kitoms sudėtinėms vertinamosioms baigtims (paūmėjimų, hospitalizacijų arba mirštamumo rizikai) nenustatyta, FIBRONEER-ILD tyrime nerandomilasto grupėse stebėta mažesnė mirties rizika nei placebo grupėje: 18 mg nerandomilasto grupėje mirė 24 pacientai (6,1 proc.), 9 mg nerandomilasto grupėje – 33 pacientai (8,4 proc.), o placebo grupėje – 50 pacientų (12,8 proc.). Mirties rizikos santykis, palyginti su placebo grupe, buvo 0,48 (95 proc. PI – 0,30–0,79) 18 mg nerandomilasto grupėje ir 0,60 (95 proc. PI – 0,38–0,95) 9 mg nerandomilasto grupėje.



5 pav. Pacientų, sergančių PPF ir a) vartojusių arba b) nevartojusių nintedanibą, FVC pokytis po 52 sav. gydymo nerandomilastu

FVC – forsauta gyvybinė talpa; PI – patikimumo intervalas; PPF – progresuojanti plaučių fibrozė.

Dažniausiai su nerandomilastu susijusi nepageidaujama reakcija buvo viduriavimas. Vis dėlto dėl šio simptomo gydymą nutraukė tik mažiau nei 4 proc. IPF ir mažiau nei 2 proc. PPF sergančių pacientų. Viduriavimas dažniau pasireiškė pacientams, kurie nerandomilastą vartojo kartu su nintedanibu. Kitos nepageidaujamos reakcijos – vaskulitas, depresija ir savijudybė – pasireiškė panašiai visose tiriamųjų grupėse, o tai rodo gerą nerandomilasto saugumo profilį.

APIBENDRINIMAS

Tiek FIBRONEER-IPF, tiek FIBRONEER-ILD III fazės tyrimuose pirmasis PDE4B inhibitorius nerandomilastas pasiekė pirminį vertinamąjį tikslą – per 52 sav. reikšmingai sulėtino FVC mažėjimą, palyginti su placebo. Šie rezultatai sudaro prielaidas nerandomilastą skirti IPF ir PPF progresavimui lėtinti. Tyrimai taip pat patvirtino galimybę šį vaistą vartoti vieną arba kartu su kitais priešfibroziniais vaistais, tokiais kaip nintedanibas arba pirfenidonas. Nors dažniausia nepageidaujama reakcija buvo viduriavimas, bendras nerandomilasto saugumo ir toleravimo profilis buvo panašus į placebo,

o gydymo nutraukimo dėl nepageidaujamų reakcijų dažnis tarp grupių buvo panašus.

LITERATŪRA

1. Castellino FV, Adegunsoye A. Potential of phosphodiesterase 4B inhibitors in the treatment of interstitial lung disease associated with autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2025;43(1):119–25.
2. Herrmann FE, Hesslinger C, Wollin L, Nickolaus P. BI 1015550 is a PDE4B inhibitor and a clinical drug candidate for the oral treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Front Pharmacol*. 2022;13: 838449.
3. Reininger D, Fundel-Clemens K, Mayr CH, Wollin L, Laemmle B, Quast K, et al. PDE4B inhibition by nerandomilast: effects on lung fibrosis and transcriptome in fibrotic rats and on biomarkers in human lung epithelial cells. *Br J Pharmacol*. 2024;181(23): 4766–81.
4. Richeldi L, Azuma A, Cottin V, Hesslinger C, Stowasser S, Valenzuela C, et al. Trial of a preferential phosphodiesterase 4B inhibitor for idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2022;386(23):2178–87.
5. Richeldi L, Azuma A, Cottin V, Kreuter M, Maher TM, Martinez FJ, et al. Nerandomilast in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2025;392(22):2193–202.
6. Maher TM, Assassi S, Azuma A, Cottin V, Hoffmann-Vold AM, Kreuter M, et al. Nerandomilast in patients with progressive pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2025;392(22): 2203–14.
7. Oldham JM, Lee CT, Wu Z, Bowman WS, Pugashetti JV, Dao N, et al. Lung function trajectory in progressive fibrosing interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2022;59(6):2101396.