

Idiopatinės plaučių fibrozės gydymas pifrenidonu ▼

Aušra Kaletkienė

Respublikinė Kauno ligoninė, Vidaus ligų skyrius, Pulmonologijos poskyris

Idiopatinė plaučių fibrozė (IPF) yra lėtinė, progresuojanti, negrįžtama ir mirtina liga. Pacientų, sergančių šia liga, vidutinė tikėtina gyvenimo trukmė yra 2–5 metai nuo jos diagnozavimo. IPF eiga dažnai yra nenuspėjama: kai kurių pacientų plaučių funkcija blogėja laipsniškai keletą metų, kitiems liga neprogresuoja keletą mėnesių ar net metų, o daliai sergančiųjų būklė blogėja labai greitai. Kartais IPF eiga būna ir banguojanti, kai būklė kurį laiką išlieka stabili, tačiau dažnai kartojasi paūmėjimai, bloginantys plaučių funkciją. Siekiant įvertinti ligos stadiją yra matuojama forsuoata gyvybinė plaučių talpa (FVC) ir lyties, amžiaus ir fiziologijos (GAP) indeksas. Šis indeksas apskaičiuojamas naudojant keturis kintamuosius – lytį, amžių, FVC ir dujų difuzijos tyrimo rodiklius. GAP indeksu yra vertinama mirštamumo nuo IPF rizika.

Pifrenidonas ir nintedanibas yra patvirtinti vaistai IPF gydyti ES bei Jungtinėse Amerikos Valstijose. Pifrenidonas yra antifibrozinėmis savybėmis pasižymintis geriamasis preparatas. Jis turi ir uždegimą slopinantį poveikį. Nustatyta, kad šis vaistas mažina IPF progresavimą. Apibendrinti trijų 3-ios fazės klinikinių tyrimų rezultatai parodė, kad pifrenidonas reikšmingai sumažino visų priežasčių sąlygotą ir su IPF susijusį mirštamumą. Šis vaistas yra pacientų gerai toleruojamas.

Šiame straipsnyje pristatomi apibendrinti 12 mėn. trukmės trijų klinikinių tyrimų, analizavusių pifrenidono saugumą ir efektyvumą, rezultatai (CAPACITY-1 ir CAPACITY-2 bei ASCEND). Tyrimuose 1247 pacientai buvo gydomi pifrenidonu 2403 mg per parą arba placebo, o rezultatai vertinti pagal FVC ir GAP indekso pokyčius. Šios analizės tikslas – geriau suprasti ligos progresavimo skirtumus bei įvertinti, ar gydymas būtų naudingas pradėjus jį kuo anksčiau po IPF diagnozės nustatymo.

TYRIMŲ REZULTATAI

Į bendrą rezultatų analizę buvo įtraukti 1247 pacientai, kurie buvo gydyti pifrenidonu 2403 mg per parą arba placebo trijuose 3-ios fazės klinikiniuose tyrimuose. Pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes pagal FVC rodiklį (≥ 80 proc. ir < 80 proc.) ir GAP indeksą (I stadija ir II–III stadija). Pirmoje grupėje pagal FVC rodiklį 146 pacientai vartojo pifrenidoną, o 170 – placebo. Antroje grupėje 477 pacientai vartojo tiriamąjį vaistinį preparatą, o 454 – placebo. Pagal GAP indeksą I stadijos IPF sergantys 247 pacientai buvo gydyti pifrenidonu, 235 – placebo. II ir III stadijos IPF sergantys 376 pacientai gavo pifrenidoną, o 387 – placebo. Pradiniai demografiniai ir klinikiniai duomenys buvo panašūs visose tiriamųjų grupėse.

Ligos progresavimas buvo vertinamas po 12 mėn. Visų tiriamųjų grupių pacientams stebėtas kliniškai reikšmingas ligos progresas. Tiek pacientų, kurių plaučių funkcija ir stadija pagal GAP (II–III) buvo prastesnė, tiek tų, kurių plaučių funkcija bei stadija pagal GAP (I) buvo geresnė, FVC rodiklis, 6 min. ėjimo testo rezultatas ir dusulio klausimyno (angl. *University of California San Diego Shortness of Breath Questionnaire* (UCSD SOBQ)) balas sumažėjo per 12 mėn. FVC sumažėjimas ≥ 10 proc. reikšmingai nesiskyrė tarp pacientų, kurių pradinis FVC buvo ≥ 80 proc., ir tų, kurių FVC buvo < 80 proc. Tačiau 6 min. ėjimo testo rezultato sumažėjimas ≥ 50 m. (arba mirtis) ir UCSD SOBQ ≥ 20 balų pokytis (arba mirtis) buvo dažnesnis tarp pacientų, kurių pradinė plaučių funkcija buvo blogesnė (1 pav.). Panašūs rezultatai gauti ir pacientų grupėse pagal GAP indeksą (1 pav.).

Pifrenidonas reikšmingai sumažino IPF progresavimą visose tiriamųjų grupėse (2 pav.). Pacientų, gydytų pifrenidonu, grupėje nustatytas didesnis FVC rodiklis, geresnis 6 min. ėjimo testo rezultatas ir UCSD SOBQ balas, palyginti su placebo vartojusių tiriamųjų grupe. Pacientams, gydytiems pifrenidonu, reikšmingai rečiau nustatytas FVC sumažėjimas ≥ 10 proc. ar mirtis, palyginti su tais, kurie vartojo placebo (p $< 0,0001$). Pifrenidonu gydytiems pacientams, kurių FVC buvo mažesnis nei 80 proc. bei nustatyta bet kuri stadija pagal GAP

	FVC ≥ 80 proc.	FVC < 80 proc.	p reikšmė
FVC sumažėjimas ≥ 10 proc. arba mirtis	30/168 (17,9 proc.)	99/450 (22,0 proc.)	0,2403
6 min. ėjimo testo sumažėjimas ≥ 50 m arba mirtis	36/168 (21,4 proc.)	150/450 (33,3 proc.)	0,0049
UCSD SOBQ balo pokytis ≥ 20 taškų arba mirtis	22/169 (13,0 proc.)	141/451 (31,3 proc.)	$< 0,0001$
	GAP stadija I	GAP stadija II-III	p reikšmė
FVC sumažėjimas ≥ 10 proc. arba mirtis	42/234 (17,9 proc.)	86/382 (22,5 proc.)	0,1175
6 min. ėjimo testo sumažėjimas ≥ 50 m arba mirtis	51/234 (21,8 proc.)	134/382 (35,1 proc.)	0,0004
UCSD SOBQ balo pokytis ≥ 20 taškų arba mirtis	38/234 (16,2 proc.)	125/384 (32,6 proc.)	$< 0,0001$

1 pav. Ligos progresavimas pagal FVC ir GAP indeksą

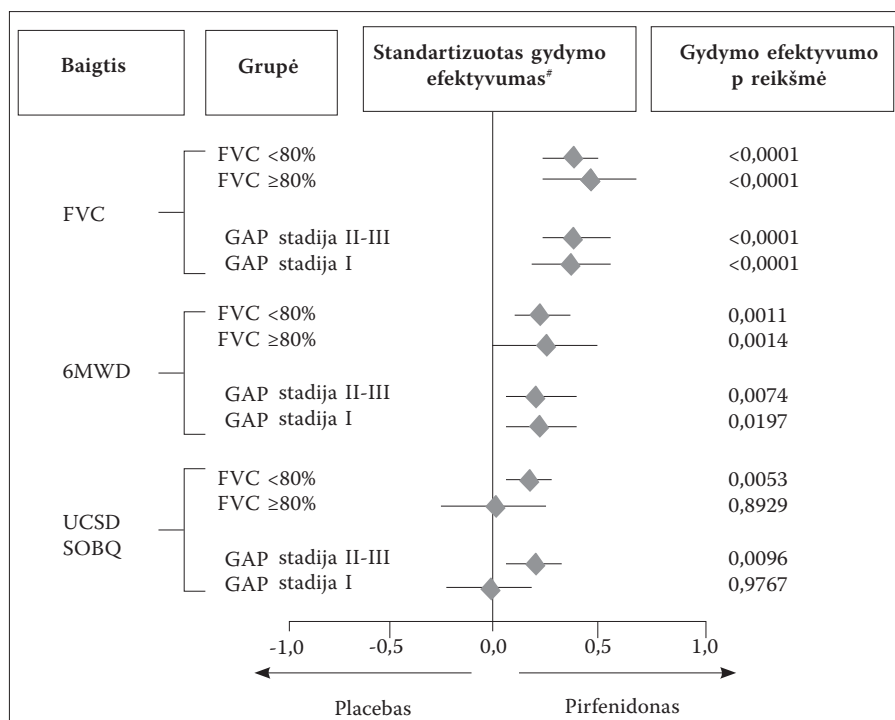
(I arba II-III), reikšmingai rečiau nustatytas ≥ 50 m. sumažėjimas atliekant 6 min. ėjimo testą ar mirtis, palyginti su placebo gavusiais tiriamaisiais. Tačiau reikšmingo skirtumo tarp pacientų, kurių FVC ≥ 80 proc., nenustatyta ($p = 0,0514$). Pirfenidonu gydytų pacientų, kurių FVC mažesnis nei 80 proc., o stadija pagal GAP II-III, grupėje nustatytas reikšmingai mažesnis mirties dažnis ir UCSD SOBQ balo sumažėjimas ≥ 20 taškų nei gavusiųjų placebo grupėje ($p = 0,0096$ ir $p = 0,0053$). Atvirkščiai, pacientų, kurių pradinis FVC ≥ 80 proc. arba stadija pagal GAP I, skirtumas tarp UCSD SOBQ balo sumažėjimo ≥ 20 taškų arba mirties nebuvo reikšmingas tarp vartojusių pirfenidoną ir placebo ($p = 0,8929$ ir $p = 0,9767$). Šie rezultatai taip pat rodo, kad pacientų, kurių pradinė plaučių funkcija yra geresnė, gydymas pirfenidonu nedaro reikšmingos įtakos dusulio intensyvumui. Tik pacientams, kurių plaučių funkcija buvo prastesnė, pirfenidonas reikšmingai labiau sumažino dusulį, palyginti su placebo gavusiais tiriamaisiais.

Gydymas pirfenidonu sustabdė FVC mažėjimą lyginant su placebo. Efektyvesnis gydymas nustatytas pacientų, kurių FVC ≥ 80 proc. arba I stadija pagal GAP, grupėje.

Dauguma tyrime registruotų nepageidaujamų reiškinių buvo lengvi ar vidutinio sunkumo. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo virškinimo sistemos sutrikimai ir odos bėrimai. Skirtumo tarp pacientų, kurių FVC < 80 proc. ar II-III stadija pagal GAP, ir tų, kurių FVC ≥ 80 proc. arba I stadija pagal GAP, nenustatyta. Sunkių nepageidaujamų reakcijų dažnis ir gydymo nutraukimas buvo dažnesnis pacientų, kurių plaučių funkcija blogesnė, grupėje (vartojusių tiek placebo, tiek pirfenidoną).

APIBENDRINIMAS

Trijų klinikinių tyrimų analizė parodė, kad IPF kliniškai reikšmingai progresuoja nepriklausomai nuo pradi-



2 pav. Gydymo pirfenidonu efektas pagal pradinę plaučių funkciją ir GAP indeksą

FVC – forsuoatas iškvėpimo tūris; 6MWD – 6 min. ėjimo testas; UCSD SOBQ – Kalifornijos universiteto San Diego dusulio klausimynas.

[#]FVC ir 6MWD atveju skirtumas = pirfenidonas–placebas; UCSD SOBQ atveju skirtumas = placebo–pirfenidonas.

nės plaučių funkcijos ir GAP indeksu. Tiek sergant ankstyvos, tiek jau pažengusios stadijos IPF, ligos progresavimo rizika yra panaši. Todėl pacientų, kurių plaučių funkcija yra geresnė, ligos progresavimo rizika taip pat yra didelė, ir jiems reikėtų kuo anksčiau pradėti skirti gydymą.

Gydant pirfenidonu pagerėja paciento būklė nepriklausomai nuo plaučių funkcijos rodiklių gydymo pradžioje. Pirfenidono efektyvumas, stabdant FVC mažėjimą ir 6 min. ėjimo testo rezultatų blogėjimą, buvo pastovus ir statistiškai reikšmingas visose tiriamųjų grupėse po 12 mėn. nepriklausomai nuo pradinės plaučių funkcijos ir stadijos pagal GAP indeksą. Šie rezultatai rodo, kad pirfenidonas yra efektyvus ligos pradžioje, ir šį vaistą reikėtų skirti nepriklausomai nuo IPF stadijos. Be to, šis vaistas sukelia nedaug nepageidaujamų reakcijų. Šiuolaikinės rekomendacijos sprendimą pradėti gydyti pirfenidonu siūlo priimti paciento ir gydytojo bendru sutarimu.

Tokioms ligoms, kaip IPF, gydyti vartojami vaistai, kurie stabdo ligos progresą, turėtų būti pradėti skirti kaip galima anksčiau diagnozavus ligą, kadangi tada pavyksta išlaikyti geresnį paciento fizinį pajėgumą bei prailginti tikėtiną gyvenimo trukmę.

Ši šiuolaikinė gydymo galimybė jau galima ir Lietuvoje. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerija nuo 2016 m. gegužės 19 d. pradėjo kompensuoti gydymą pirfenidonu. Šis vaistas skiriamas, kai pacientas serga IPF, kuri yra diagnozuota VŠĮ Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno klinikose arba VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikose multidisciplininio gydytojų konsiliumo sprendimu. Tam, kad vaistas būtų kompensuojamas, FVC turi būti mažesnis kaip 80 proc. būtinojo dydžio. Gydymą šiuo vaistiniu preparatu skiria ir tęsia tik VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikose arba VŠĮ Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno klinikose dirbantys gydytojai pulmonologai.

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamąs nepageidaujamas reakcijas.

Parengta pagal Albera C, Costabel U, Fagan EA, Glassberg MK, Gorina E, Lancaster L, Lederer DJ, Nathan SD, Spirig D, Swigris JJ. Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. *Eur Respir J.* 2016;pii: ERJ-01966-2015