

Pirfenidono veiksmingumas ir saugumas gydant idiopatinę plaučių fibrozę

Laima Blažytė, Kęstutis Malakauskas

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: idiopatinė plaučių fibrozė, pirfenidonas, veiksmingumas, saugumas.

Santrauka. Idiopatinė plaučių fibrozė (IPF) – tai specifinė lėtinė neaiškios kilmės ir progresuojančios fibrozinės idiopatinės intersticinės pneumonijos forma. IPF pasireiškia progresuojančiu dusuliu, prastėjančia plaučių funkcija ir siejama su bloga prognoze. Pirfenidonas yra geriamasis antifibrozinis vaistas, padedantis stabdyti plaučių funkcijos prastėjimą ir taip lėtinantis idiopatinės plaučių fibrozės progresavimą. Išsamios studijos ir tyrimai įrodė, kad ilgalaikis gydymas pirfenidonu yra saugus, veiksmingas ir puikiai toleruojamas pacientų, sergančių IPF.

Idiopatinė plaučių fibrozė – tai neaiškios kilmės specifinė lėtinė progresuojančios fibrozinės idiopatinės intersticinės pneumonijos forma. Ši liga pasireiškia suaugusiesiems ir pažeidžia tik plaučius. Idiopatinė plaučių fibrozė pasireiškia progresuojančiu dusuliu, prastėjančia plaučių funkcija ir siejama su bloga prognoze. Sergant idiopatine plaučių fibroze, nustatomi įprastinės intersticinės pneumonijos radiologiniai ir (ar) histologiniai požymiai [1].

Remiantis Europos idiopatinės plaučių fibrozės registru, vyrų sergamumas yra 20,2 iš 100 tūkst. gyventojų, moterų – 13,2 iš 100 tūkst. Idiopatinė plaučių fibrozė sudaro 20–30 proc. visų idiopatinės intersticinės pneumonijos atvejų. Labai retai idiopatinė plaučių fibrozė pasireiškia jaunesniems nei 50 metų asmenims, dažniau vyrams nei moterims, būdingesnė rūkantiems nei nerūkantiems asmenims [2, 3].

DIAGNOSTIKA

Idiopatinė plaučių fibrozė turi būti įtariama vyresnio amžiaus pacientams, kurie skundžiasi neaiškios kilmės dusuliu ir neproduktyviu kosuliu. Aus-

kultuojant girdima pneumosklerozinė kreptacija. Dar būdingi būgno lazdelių formos pirštai.

Idiopatinės plaučių fibrozės diagnostika:

- kitų priežasčių, galinčių sukelti intersticinės plaučių ligas, paneigimas (pvz.: namų ir darbo aplinkos veiksniai, sisteminės jungiamojo audinio ligos ir vaistų toksinis pažeidimas);
- atlikus didelės skiriamosios gebos kompiuterinės tomografijos tyrimą ir radus požymių, būdingų įprastinei intersticinei pneumonijai, patvirtinama idiopatinės plaučių fibrozės diagnozė ir nereikia chirurginės plaučių audinio biopsijos [4];
- jei atlikus didelės skiriamosios gebos kompiuterinę tomografiją, įprastinės pneumonijos vaizdas yra abejotinas, atliekama atvira plaučių audinio biopsija. Šiuo būdu idiopatinė plaučių fibrozė diagnozuojama tiksliausiai [5].

IDIOPATINĖS PLAUČIŲ FIBROZĖS GYDYMAS PIRFENIDONU

Idiopatinės plaučių fibrozės prognozė bloga, pagrindiniai gydymo

tiksiai – sulėtinti jos progresavimą ir stabilizuoti patį procesą. Šiuo metu klinikinėje praktikoje vartojami du antifibroziniai vaistai: pirfenidonas ir nintedanibas. Vis dėlto dar stinga ilgalaikių ir tęstinių klinikinių tyrimų, kuriais būtų įvertintas vaistų ilgalaikis veiksmingumas ir saugumas [6].

Pirfenidonas yra geriamasis antifibrozinis vaistas, kuris reguliuoja svarbias profibrozines ir prouždegimo citokinų kaskadas *in vitro*, mažindamas fibroblastų proliferaciją ir kolageno sintezę [7]. Tai piridono junginys, imunosupresantas, slopinantis transformuojančio augimo veiksnio beta (TGF β), skatinančio ląstelių proliferaciją ir tarpląstelinės medžiagos baltymų gamybą, sintezę. Šiais metais *British Medical Journal Open respiratory research* leidinyje publikuotas išsamus pirfenidono saugumo tyrimas pacientams, sergantiems idiopatine plaučių fibroze [8]. Klinikinis pirfenidono efektyvumas ir saugumas buvo įvertintas 3 fazės atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamuose dvigubai akluose tyrimuose [9–11]. Tai penkių klinikinių tyrimų integruota analizė. Dvi studijos iš penkių buvo atviros, kai

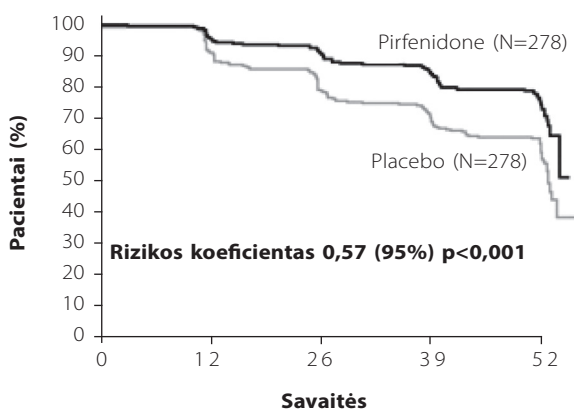
ir tyrėjas, ir tyrimo dalyviai žinojo, kokį gydymą gauna, ir kontrolinė grupė nebuvo įtraukta. Kitos trijose studijose buvo gydymo pirfenidonu su placebo grupės. Pirfenidono klinikinis saugumas ir nauda buvo grindžiami tiriant gyvybinę plaučių talpą (FVC), atliekant 6 minučių ėjimo mėginį bei stebint išgyvenamumo rodiklius.

Šioje integruotoje analizėje išnagrinėti 1 299 asmenų duomenys. Bendrą tyrimo populiaciją sudarė visi pacientai, kurie 3 fazės tyrimuose buvo atsitiktine tvarka parinkti gydyti pirfenidonu (CAPACITY (studijos 004 ir 006), ASCEND (studija 016)), ir visi pacientai, gavę bent vieną pirfenidono dozę gretutiniuose tyrimuose (studija 002 ir studija 012 (RECAP)). CAPACITY 004 tyrime pacientai atsitiktinai buvo suskirstyti į trys grupes pagal skiriamo vaisto dozę: gaunantieji pirfenidono 2403 mg dozę per dieną, pirfenidono 1197 mg per dieną ir placebo pogrupis. CAPACITY 006 ir ASCEND 016 tyrimuose, pacientai buvo suskirstyti į gaunančius pirfenidono 2403 mg dozę bei placebo pogrupį. Kitos dvi studijos buvo atviros, gydyta tik pirfenidonu (studijoje 002 pirfenidono dozė buvo 40 mg/kg per dieną ir RECAP 012 – 2403 mg). Tiriamasis vaistas buvo vartojamas geriamąja forma valgio metu, padalytas į tris lygias dozes. Įsotinama doze visuose trijuose tyrimuose pasiekt per dviejų savaičių dozės titravimo periodą. 004 ir 006 studijose pacientai buvo gydomi mažiau siai 72 savaites, o 0016 studijoje – 52 savaites. Visiems atrinktiesiems buvo atliktas detalus klinikinis ištyrimas bei laboratoriniai tyrimai.

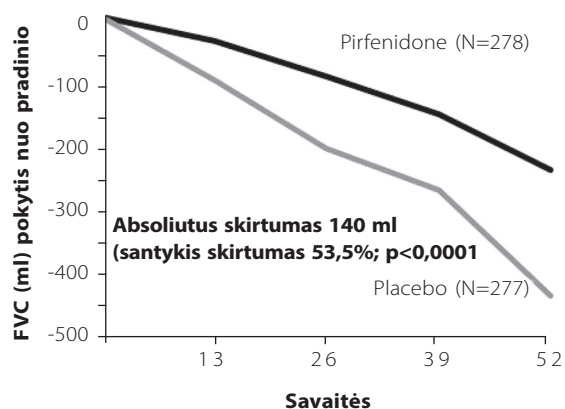
Iš 1 299 asmenų, įtrauktų į pirfenidono tyrimus, 710 pacientų gavo gydymą pirfenidonu 3 fazėje, 506 buvo placebo grupėje bei 83 asmenys dalyvavo atvirajame tyrime. Vidutinis pirfenidono vartojimo laikas – 1,7 metų

(nuo vienos savaitės iki 9,9 metų), o vidutinė kasdienė dozė – 2053,8 (±484,9) mg. 545 pacientai (42 proc.) vartojo pirfenidoną daugiau nei dvejus metus, o 325 (25 proc.) pacientai pirfenidono gavo daugiau nei ketverius metus. Dauguma pacientų (964 (74,2 proc.)), vartojo vidutinę 1800–2600 mg dozę. Beveik visiems pacientams 3 fazės tyrimuose atsirado šalutinių reakcijų. Net 495 (38,1 proc.) nebetęsė tyrimo dėl nepageidaujamo vaisto poveikio, lyginant su 91 (14,6 proc.) ir 60 (9,6 proc.) pacientų pirfenidono su placebo grupių tyrimuose.

Dažniausios šalutinės nepageidaujamos vaisto reakcijos buvo susijusios su virškinimo trakto simptomais (pykinimas (37,6 proc.), viduriavimas (28,1 proc.), dispepsija (18,4 proc.), vėmimas (15,9 proc.)) bei odos pažeidimas (išbėrimas (25 proc.)). Simptomai, susiję su kvėpavimo sistema, įskaitant kosulį bei dispneją, buvo būdingesni integruotoje grupėje nei jungtinėje placebo su pirfenidonu. Sunkios šalutinės reakcijos pasireiškė 639 (49,2 proc.) pacientams. Dažniausios iš jų buvo IPF paūmėjimas (17,5 proc.), pneumonija (7,9 proc.), kvėpavimo nepakankamumas (3,2 proc.), prieširdžių virpėjimas (2,8 proc.) ir bronchitas (2,7 proc.). Šių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimas (išskyrus prieširdžių virpėjimą), dažnesnis buvo placebo grupėje. Tiriant alanintransaminazę (ALT) ir asparagintransaminazę (AST), ilgalaikis pirfenidono vartojimas neturėjo įtakos kepenų funkcijos pablogėjimui. Kepenų fermentų kiekis viršutinę normos ribą viršijo 2,7 proc. pacientų. Tačiau jokios klinikinės išraiškos tai neturėjo, o pokyčiai buvo laikini koregavus vaisto dozę. Aminotransferazių ir (ar) plazmos bilirubino koncentracijos padidėjimas, kuris pasireiškė per 6–12 pirfenidono vartojimo mėnesių, siejamas su kitomis priežastimis. Su kepenų funkcijos sutriki-



1 pav. Pirfenidono poveikis išgyvenamumui be progresavimo



2 pav. Pirfenidono poveikis forsotai gyvybinei plaučių talpai (FVC), lyginant su placebo

King ET, Bradford ZW, Castro Bernardini S, Fagan EA et al. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370:2083-2092.

mu susijusios sunkios nepageidaujamos reakcijos 3 fazės tyrime pasireiškė 1 proc. pacientų.

Tyrimo metu užregistruotos 233 (17,9 proc.) pacientų mirtis, tačiau tai siejama su jų gretutinėmis ligomis.

Šios išsamios studijos rezultatai rodo, kad ilgalaikis sergančių idiopatine plaučių fibroze gydymas pirfenidonu (iki 9,9 metų) yra saugus ir puikiai toleruojamas.

Pirfenidono efektyvumas plaučių funkcijai buvo aprašytas dviejuose A. Azuma, T. Nukiwa tyrimuose, paskelbtuose *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* leidinyje 2014 m. [11, 12]. Šiose japonų mokslininkų studijose lyginati idiopatine plaučių fibroze sergantys pacientai, kurių plaučių funkcija yra vidutinio sunkumo. Į tyrimą iš viso buvo įtraukti 555 pacientai: 278 jų gavo gydymą pirfenidonu (2403 mg dozę per dieną 52 savaites), 277 – placebo. Vidutinė forsuota gyvybinė plaučių (FVC) talpa pirfenidono grupėje buvo $67,8 \pm 11,2$ proc., o placebo grupėje – $68,6 \pm 10,9$ proc.

Tyrimas atskleidė, kad pirfenidono grupėje, lyginant su placebo grupe, 43 proc. santykinai sumažėjo mirties rizika ar ligos progresavimas (prognozinė reikšmė pirfenidono grupėje – 0,57, $p < 0,001$).

Akivaizdus pirfenidono efektyvumas nustatytas atlikus 6 min. ėjimo mėginį (pailgėjo nueinamas atstumas), spirogramą (teigiamas FVC pokytis) bei su placebo lyginant paūmėjimų dažnumą (1 ir 2 pav.).

APIBENDRINIMAS

Vartojant pirfenidoną, pailgėja paciento nueinamas atstumas per 6 min., sulėtėja plaučių funkcijos blogėjimas, sumažėja idiopatinės plaučių fibrozės paūmėjimų dažnumas. Dažniausios nepageidaujamos pirfenidono reakcijos susijusios su virškinimo trakto simptomais ir odos pažeidimu, bet jos yra gerai toleruojamos. Taigi pirfenidonas – veiksmingas ir saugus vaistas, lėtinantis idiopatinės plaučių fibrozės progresavimą ir retinantis ligos paūmėjimus.

SAFETY AND EFFECTIVENESS OF PIRFENIDONE IN THE TREATMENT OF IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS

LAIMA BLAŽYTĖ, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis; pirfenidone; safety; effectiveness.

Summary. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a chronic condition of unknown etiology with an unfavourable outcome from progressively deteriorating respiratory function leading ultimately to death from respiratory failure. Pirfenidone is an oral antifibrotic agent that has been shown to reduce the decline in lung function in patients with IPF. The comprehensive studies have proved that long-term treatment with pirfenidone is safe and generally well tolerated for patients with IPF.

LITERATŪRA

1. American Thoracic Society; European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment: international consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646–664.
2. European Idiopathic Pulmonary Fibrosis registry. Epidemiology and natural course of IPF. [Internet] 2008; Available form: URL http://www.pulmonary-fibrosis.net/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=2&Itemid=4
3. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 150:967–972, 1994
4. Quadrelli S, Molinari L, Ciallella L, Spina JC, Sobrino E, Chertcoff J. Radiological versus histopathological diagnosis of usual interstitial pneumonia in the clinical practice: does it have any survival difference? *Respiration* 2010;79:32–37.
5. Flaherty KR, King TE Jr, Raghu G, Lynch JP III, Colby TV, Travis WD, Gross BH, Kazerooni EA, Toews GB, Long Q, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:904–910
6. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, Cuello C, Azuma A, Behr J, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; Vol 192, Iss 2, pp e3–e19.
7. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, Taguchi Y, Takahashi H, Nakata K, Sato A, et al.; Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010;35:821–829.
8. Lancaster L, Albera C, Bradword WZ, et al.; Safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: integradet analysis of cumulative data from 5 clinical trials. *BMJ Open Resp Res* 2016; 3: e000105.
9. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011;377:1760–8. doi:10.1016/S0140-6736(11)60405-4
10. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2083–92. doi:10.1056/NEJMoa1402582
11. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010;35:821–9. doi:10.1183/09031936.00005209
12. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, Taguchi Y, Nagai S, Itoh H, Ohi M, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1040–1047.