

Nintedanibo tyrimų rezultatai įrodė veiksmingumą gydant plataus spektro fibrozuojančias intersticines plaučių ligas

CLINICAL TRIALS HAVE PROVEN THE EFFECTIVENESS OF NINTEDANIB TO TREAT A WIDE RANGE OF FIBROSING INTERSTITIAL LUNG DISEASE

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Nintedanibas – tai tirozino kinazės inhibitorius, skiriamas idiopatinei plaučių fibrozei gydyti. Jo veiksmingumas įrodytas klinikiniuose tyrimuose. Vis tik fibrozuojančių intersticinių plaučių ligų yra ir daugiau, tačiau gydymo galimybės ribotos. Kadangi tiek idiopatinės plaučių fibrozės, tiek kitų fibrozuojančių intersticinių plaučių ligų patofiziologiniai procesai turi panašumų, atlikti ikiklinikiniai ir klinikiniai tyrimai parodė, kad nintedanibas gali būti veiksmingas plačiam fibrozuojančių intersticinių plaučių ligų spektrui.

Reikšminiai žodžiai: nintedanibas, su sisteminė skleroze susijusi intersticinė plaučių liga, fibrozuojančios intersticinės plaučių ligos, FVC.

Summary. Nintedanib is a tyrosine kinase inhibitor used to treat idiopathic pulmonary fibrosis. Its effectiveness has been proven in clinical trials. Still, there are more fibrosing interstitial lung diseases, but treatment options are limited. Because of the similarities in the pathophysiological processes of both idiopathic pulmonary fibrosis and a number of fibrosing interstitial lung diseases, preclinical and clinical studies have shown that nintedanib may be effective in a wide range of fibrosing interstitial lung diseases.

Keywords: nintedanib, systemic-sclerosis associated interstitial lung disease, fibrosing interstitial lung diseases, FVC.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.766>

IVADAS

Nintedanibas – tai viduląstelinis tirozino kinazės inhibitorius, jis yra priešfibrozinis vaistas, patvirtintas idiopatinei plaučių fibrozei gydyti [1]. Atliktų tyrimų duomenimis, vaistas veiksmingai sulėtina šios ligos progresavimą, forsautos gyvybinės plaučių talpos (angl. *forced vital capacity*, FVC) mažėjimo greitį, paūmėjimų dažnį, nepriklausomai nuo sergančiųjų amžiaus, lyties ir plaučių funkcijos [2–6]. Gydymas nintedanibu yra saugus. Dažniausiai pasireiškiantis nepageidaujamas poveikis – viduriavimas, dėl kurio gydymas nintedanibu laikinai nutraukiamas arba sumažinama jo dozė tik mažai daliai pacientų. Nors nintedanibo veiksmingumas įrodytas sergant idiopatine plaučių fibroze, tačiau fibrozuojančių plaučių ligų yra daugiau. Deja, pastarosioms esamų priešfibrozinių vaistų veiksmingumas nėra pakankamai ištirtas. Nors priežastiniai veiksniai yra skirtingi, tačiau patofiziologiniai procesai turi panašumų [7–10]. Ikiklinikinių tyrimų metu nustatyta, kad nintedanibas pasižymi priešfibroziniu ir priešuždegiminiu poveikiu gydant su sisteminė skleroze susijusią intersticinę plaučių ligą [1, 10–16], taip pat kitas fibrozuojančias intersticines plaučių ligas [1, 10, 12, 15–18]. Toliau pateikiami naujausi klinikiniai tyrimai.

SENCIS TYRIMAS

Žinoma, kad su sisteminė skleroze susijusios intersticinės plaučių ligos eiga yra nevienoda, vis dėlto daugeliui pacientų liga progresuoja, FVC mažėja, didėja mirties rizika [19–21]. Siekiant išsamiau įvertinti nintedanibo saugumą ir veiksmingumą gydyti intersticinę plaučių ligą, susijusią su sisteminė skleroze, atliktas atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuotas klinikinis tyrimas SENCIS [22]. Sisteminė skleroze sergantys pacientai, kuriems pirmieji ne Raynaud sindromui būdingi simptomai pasireiškė per pastaruosius septynerius metus, o, atliekant didelės skiriamosios gebos kompiuterinės tomografijos tyrimą, plaučių fibrozės plotai sudarė mažiausiai 10 proc. (patvirtinus gydytoji radiologui ekspertui intersticinių plaučių ligų srityje), atsitiktine tvarka santykiu 1:1 suskirstyti į grupes. Vieniems buvo skirta išgerti 150 mg nintedanibo du kartus per parą (nintedanibo grupė), kitiems – placebo analoginiu režimu (placebo grupė). Pirminė vertinamoji baigtis buvo metinis FVC sumažėjimo greitis (tyrimo metu vertintas per 52 savaičių laikotarpį). Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys buvo balų, apskaičiuotų pagal modifikuotą Rodnano odos pažeidimo skalę ir šv. Jurgio kvėpavimo klausimyną (angl. *St. George's*

Respiratory Questionnaire, SGRQ) pokytis per 52 savaites nuo pradinio, apskaičiuoto tyrimo pradžioje. Į tyrimą įtraukti pacientai, kurių FVC buvo ne mažesnis kaip 40 proc. būtinojo dydžio, o plaučių difuzinis pajėgumas anglies monoksidui, koreguotas pagal asmens hemoglobino kiekį kraujyje (angl. *diffusing capacity for carbon monoxide corrected for hemoglobin*, D_{LCOc}) – 30–89 proc. būtinojo dydžio. Tyrime galėjo dalyvauti ir tie pacientai, kurie vartojo prednizoloną iki 10 mg per parą arba mikofenolato, arba metotreksato pastovią dozę mažiausiai 6 mėn. (arba abiejų vaistų derinį) iki tyrimo pradžios. Tiriamųjų duomenys pateikiami 1 lentelėje. Jei tyrimo metu pasireiškė kliniškai reikšmingas sisteminės sklerozės pablogėjimas, buvo leidžiamas pridėtinis gydymas.

Iš viso 576 pacientai gavo bent vieną nintedanibo arba placebo dozę; 51,9 proc. sirgo difuzine odos sisteminė skleroze, 48,4 proc. tyrimo pradžioje vartojo mikofenolatą. Atliekant pirminę vertinamų baigčių analizę, koreguotas metinis FVC pokytis buvo –52,4 ml per metus nintedanibo grupėje ir –93,3 ml per metus placebo grupėje (skirtumas – 41,0 ml per metus; 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 2,9–79,0, $p = 0,04$) (1 pav.). Modifikuotos Rodnano odos skalės balas ir bendras SGRQ balas 52 tyrimo savaitę grupėse reikšmingai nesiskyrė (skirtumai buvo –0,21, 95 proc. PI –0,94–0,53; $p = 0,58$ ir 1,69, 95 proc. PI, –0,73–4,12). Viduriavimas buvo dažniausiai pasitaikantis nepageidaujamas poveikis ir pasireiškė 75,7 proc. pacientų nintedanibo grupėje, 31,6 proc. – placebo grupėje (nepageidaujami poveikiai pateikiami 2 lentelėje).

Tyrimo duomenys parodė, kad pacientų, sergančių intersticine plaučių liga, susijusia su sisteminė skleroze, metinis FVC sumažėjimo greitis buvo mažesnis vartojant nintedanibą nei vartojant placebo. Klinikinė nintedanibo nauda kitoms sisteminės sklerozės apraiškoms nenustatyta. Nepageidaujamų nintedanibo poveikių profilis šiame tyrime buvo panašus į ankstesnių tyrimų, kuomet vertintas jo poveikis sergantiesiems idiopatine plaučių fibroze [2–6].

Placebą vartojusių pacientų metinis FVC mažėjimo greitis SENCIS tyrime buvo mažesnis nei pacientų, sirgusių idiopatine plaučių fibroze ir vartojusių placebo INPULSIS tyrimuose 11 (–93,3 ml SENCIS tyrime, palyginti su –223,5 ml INPULSIS tyrime), nintedanibopoveikis lėtinti FVC mažėjimo greitį, palyginti su placebo, buvo panašus (atitinkamai – 44 proc. ir 49 proc.).

1 lentelė. Demografiniai ir klinikiniai tiriamųjų duomenys [22]

Charakteristika	Nintedanibo grupė (n = 288)	Placebo grupė (n = 288)
Moteriškoji lytis, n (proc.)	221 (76,7)	212 (73,6)
Amžius, metais	54,6 ± 11,8	53,4 ± 12,6
Difuzinė odos sisteminė sklerozė, n (proc.)	153 (53,1)	146 (50,7)
Metai nuo pirmųjų ne Raynaud sindromui būdingų simptomų atsiradimo, vidurkis (intervalas)	3,4 (0,3–7,1)	3,5 (0,4–7,2)
Plaučių fibrozės dydis, vertinant didelės skiriamosios gebos kompiuterinės tomografijos tyrimo duomenis, proc.	36,8 ± 21,8	35,2 ± 20,7
FVC, ml	2459 ± 736	2459 ± 736
FVC, proc. būtinojo dydžio	72,4 ± 16,8	72,7 ± 16,6
D_{LCO} , proc. būtinojo dydžio †	52,9 ± 15,1	53,2 ± 15,1
Nustatyti antitopoizomerazės antikūnai, n (proc.) ‡	173 (60,1)	177 (61,5)
Modifikuotos Rodnano odos pažeidimo skalės balas §	11,3 ± 9,2	10,9 ± 8,8
• Pacientai, sergantys difuzine odos sisteminė skleroze	17,0 ± 8,7	16,3 ± 8,9
• Pacientai, turintys ribotą odos sisteminę sklerozę	4,9 ± 4,2	5,4 ± 4,1
Bendras šv. Jurgio kvėpavimo klausimyno balas ¶	40,7 ± 20,2	39,4 ± 20,9
Gydomi mikofenolatu, n (proc.)	139 (48,3)	140 (48,6)
Gydomi metotreksatu, n (proc.)	23 (8,0)	15 (5,2)

D_{LCO} – plaučių difuzinis pajėgumas anglies monoksidui (angl. *diffusing capacity for carbon monoxide*), lentelėje pateiktas koreguotas pagal asmens hemoglobino kiekį kraujyje; n – tiriamųjų skaičius; FVC – forsuoja gyvybinė plaučių talpa (angl. *forced vital capacity*).

† DLCO vertė buvo koreguota atsižvelgiant į hemoglobino kiekį kraujyje. DLCO reikšmės buvo nustatytos 285 nintedanibu gydytiems pacientams ir 284 pacientams placebo grupėje.

‡ Duomenys apie antitopoizomerazės antikūnus buvo renkami iš medicininės dokumentacijos. Jei tokių duomenų nebuvo, tuomet buvo atliekami tyrimai centrinėje laboratorijoje.

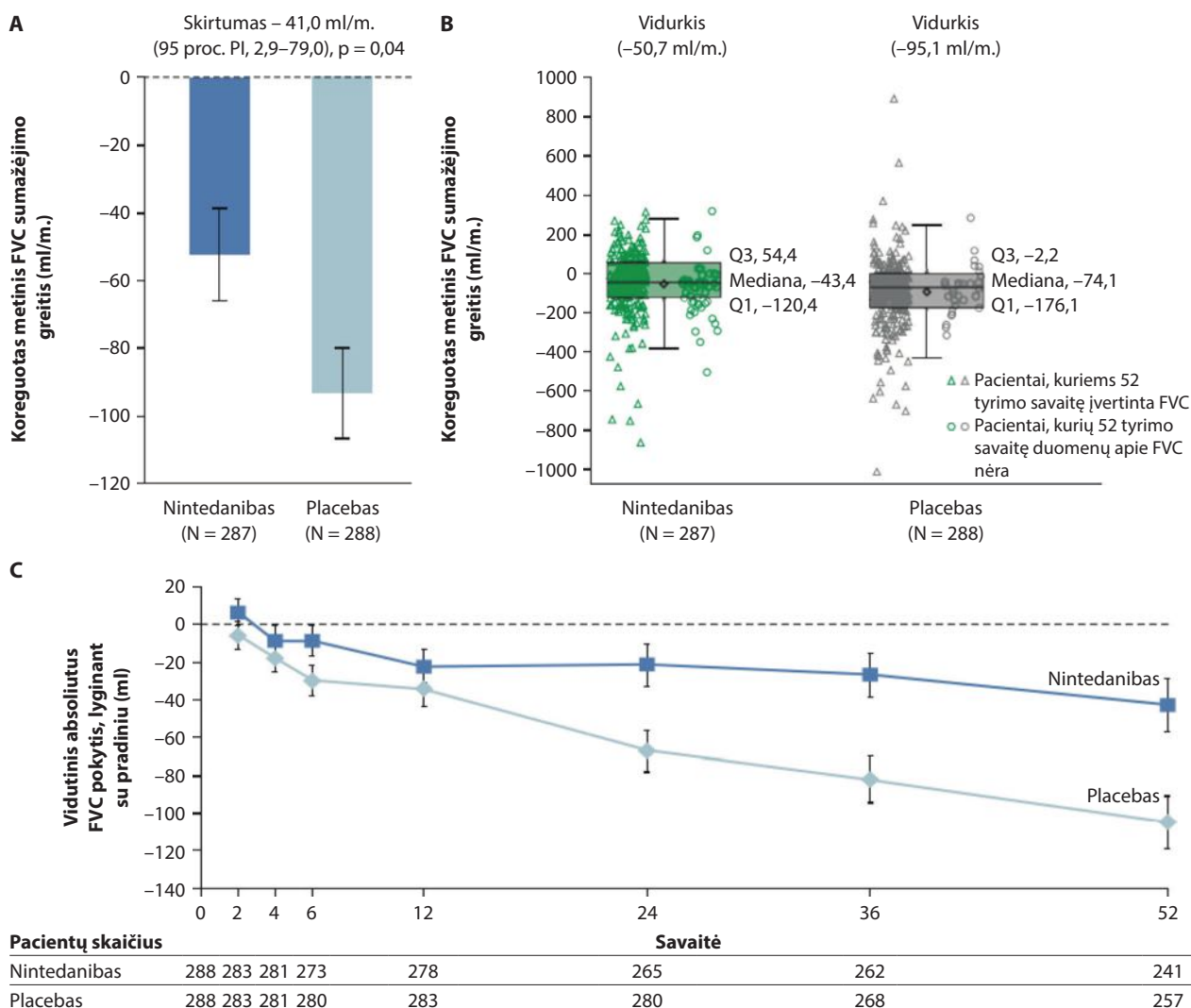
§ Modifikuotas Rodnano odos balas taikomas paciento odos storiui įvertinti palpuojant 17 sričių. Balai svyruoja nuo 0 iki 3 kiekvienoje srityje (maksimaliai iki 51 balo). Aukštesni balai rodo ryškesnę odos fibrozę. Šie duomenys gauti 288 pacientams nintedanibo grupėje ir 286 pacientams placebo grupėje. Difuzine odos sisteminė skleroze sergantiems pacientams šie balai buvo gauti 153 nintedanibo grupėje ir 144 placebo grupėje. Sergantiesiems ribota odos sisteminė skleroze balai buvo gauti 135 iš nintedanibo ir 142 iš placebo grupės pacientų.

¶ Bendrai SGRQ balai gali būti nuo 0 iki 100. Aukštesni balai rodo blogesnę su sveikata susijusią gyvenimo kokybę. Rezultatai buvo gauti iš 282 pacientų, gydytų nintedanibo grupėje, ir iš 283 pacientų, gydytų placebo grupėje.

IN BUILD TYRIMAS

Atliktas dvigubai aklas, placebo kontroliuotas 3 fazės klinikinis tyrimas IN BUILD [23]. Dalyvavo 15 šalių pacientai, sergantys fibrozuojančia plaučių liga, kai didelės skiriamosios gebos kompiuterinės tomografijos tyrimu nustatyta fibrozė, apimanti daugiau nei 10 proc. plaučių tūrio. Tiriamieji buvo suaugusiojo amžiaus ir su jau nustatyta fibrozuojančia intersticine plaučių liga. Atsitiktine tvarka skirta išgerti 150 mg du kartus per parą nintedanibo arba tuo pačiu režimu ir doze placebo. Visiems tiriamiesiems, nepaisant gydymo, per paskutinius 24 mėn. buvo nustatytas intersticinės plaučių ligos progresavimas ir FVC buvo mažesnis kaip 45 proc. būtinojo dydžio numatytos vertės, D_{LCO} svyravo nuo 30 iki <80 proc. būtinojo dydžio. Randomizacija buvo stratifikuojama pagal intersticinių plaučių ligų radiologinės diagnostikos kriterijus atliekant didelės skiriamosios gebos kompiuterinę tomografiją

Farmakoterapija



1 pav. Forsuotos gyvybinės plaučių talpos sumažėjimas [22]

(A) pateikiamas koreguotas metinis FVC sumažėjimo greičio skirtumas tarp nintedanibo ir placebo grupių per 52 savaites. Duomenys apskaičiuoti su standartinė paklaida. (B) pateikiami koreguoti metiniai FVC sumažėjimo greičiai per 52 savaites nintedanibo ir placebo grupėse. Q1 žymi pirmąją kvartilę, Q3 – trečiąją kvartilę. (C) pavaizduotas FVC pokytis, lyginant su pradiniu. Duomenys apskaičiuoti su standartinė paklaida. FVC – forsutuota gyvybinė plaučių talpa (angl. forced vital capacity).

(įprasta intersticinė pneumonija arba kita intersticinių plaučių ligų grupė). Pirminė vertinamoji baigtis buvo metinis FVC sumažėjimo greitis. Vertinta bendroji populiacija ir pacientai, kuriems radiologiškai buvo nustatytas įprastos intersticinės pneumonijos vaizdas.

Iš viso tyrime dalyvavo 663 pacientai (demografiniai ir svarbiausi klinikiniai duomenys pateikiami 3 lentelėje). Įtraukti asmenys, kuriems nepaisant skiriamo gydymo kitais vaistiniaisiais preparatais (bet ne nintedanibu ar pifrenidonu), per paskutinius 24 mėn. nustatytas bent vienas iš intersticinės plaučių ligos progresavimo kriterijų: santykinis FVC sumažėjimas ne mažiau kaip 10 proc. būtiną dydžio, santykinis FVC sumažėjimas nuo 5 proc. iki <10 proc. būtiną dydžio ir kvėpavimo simptomų pablogėjimas arba padidėjęs fibrozės plotas, remiantis didelės skiriamosios gebos kompiuterinės tomografijos duomenimis, arba kvėpavimo simptomų pablogėjimas ir padidėjęs fibrozės plaučiuose plotas. Įtraukimo į ty-

rimą metu tiriamųjų FVC turėjo būti ne mažesnis kaip 45 proc. būtiną dydžio, o D_{LCOc} – nuo 30 iki <80 proc. būtiną dydžio. Pacientai, kurie buvo gydomi azatioprinu, ciklosporinu, mikofenolato mofetiliu, takrolimusu, rituksimabu, ciklofosfamidu arba geriamaisiais gliukokortikoidais (>20 mg/d.), į tyrimą neįtraukti. Po 6 mėn. tyrimo gydymo minėtus vaistus buvo galima vartoti su sąlyga, jei kliniškai reikšmingai progresuoja intersticinė plaučių arba jungiamojo audinio liga.

Vertinant visus tyrime dalyvavusius asmenis, koreguotas FVC sumažėjimo greitis vartojant nintedanibą buvo 80,8 ml per metus, vartojant placebo – 187,8 ml per metus; skirtumas tarp grupių – 107,0 ml per metus (95 proc. PI 65,4–148,5, $p < 0,001$) (2 pav., 4 lentelė). Pacientams, turintiems radiologiškai tikėtiną įprastinę intersticinę pneumoniją, koreguotas FVC sumažėjimo greitis vartojant nintedanibą buvo 82,9 ml per metus, vartojant placebo – 211,1 ml per metus; skirtumas tarp

2 lentelė. Nepageidaujami poveikiai* [22]

Įvykis	Nintedanibo grupė (n = 288)	Placebo grupė (n = 288)
	Pacientų skaičius, n (proc.)	
Bet koks nepageidaujamas poveikis	283 (98,3)	276 (95,8)
Dažniausi nepageidaujami poveikiai †		
Viduriavimas	218 (75,7)	91 (31,6)
Pykinimas	91 (31,6)	39 (13,5)
Odos opa	53 (18,4)	50 (17,4)
Vėmimas	71 (24,7)	30 (10,4)
Kosulys	34 (11,8)	52 (18,1)
Nazofaringitas	36 (12,5)	49 (17,0)
Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	33 (11,5)	35 (12,2)
Pilvo skausmas	33 (11,5)	21 (7,3)
Nuovargis	31 (10,8)	20 (6,9)
Svorio sumažėjimas	34 (11,8)	12 (4,2)
Sunkus nepageidaujamas poveikis ‡	52 (18,1)	36 (12,5)
Sunkius padarinius sukėlęs nepageidaujamas poveikis §	69 (24,0)	62 (21,5)
Mirtimi pasibaigęs nepageidaujamas poveikis	5 (1,7)	4 (1,4)
Nepageidaujamas poveikis, kai reikėjo nutraukti dalyvavimą tyrime	46 (16,0)	25 (8,7)

*Nepageidaujami poveikiai per 52 tyrimo savaites bei 28 dienas po gydymo.

† Dažniausiai pasitaikantys nepageidaujami poveikiai buvo tie, kurie pasireiškė >10 proc. tiriamųjų bet kurioje grupėje.

‡ Sunki nepageidaujamo poveikio vadintas įvykis, kuris sukėlė neįgalumą dirbti arba užsiimti įprasta veikla.

§ Sunkius padarinius sukėlusiu nepageidajamu poveikiu buvo apibrėžiamas įvykis, pasibaigęs mirtimi, keliantis pavojų gyvybei, kai reikėjo stacionarinio gydymo arba ilgesnės stacionarinio gydymo trukmės, sukėlęs nuolatinę arba kliniškai reikšmingą negalią arba nedarbingumą, fiksuota įgimta anomalija arba apsigimimas, arba yra kita sunki būklė dėl bet kokios kitos priežasties.

3 lentelė. Pradiniai demografiniai ir klinikiniai visų IN BUILD tyrimo tiriamųjų duomenys* [23]

Charakteristika	Nintedanibo grupė (n = 332)	Placebo grupė (n = 331)
Moteriškoji lytis, n (proc.)	179 (53,9)	177 (53,5)
Amžius, metais	65,2±9,7	66,3±9,8
Rūkęs (-iusi) arba rūkantis (-i), n (proc.)	169 (50,9)	169 (51,1)
Į įprastinę intersticinę pneumoniją panašūs radiologiniai požymiai, vertinant DSGKT duomenis, n (proc.)	206 (62,0)	206 (62,2)
Ligos progresavimo kriterijai per paskutinius 24 mėn., n (proc.)	160 (48,2)	172 (52,0)
Santykinis FVC sumažėjimas ≥10 proc. būtiną dydžio	110 (33,1)	97 (29,3)
Santykinis FVC sumažėjimas nuo 5 proc. iki <10 proc. būtiną dydžio ir kvėpavimo simptomų pasunkėjimas arba padidėjęs fibrozės laipsnis, vertinant DSGKT duomenis		
Kvėpavimo simptomų pasunkėjimas arba padidėjęs fibrozės laipsnis, vertinant DSGKT duomenis	62 (18,7)	61 (18,4)
FVC, ml (proc. būtiną dydžio)	2340±740 (68,7±16,0)	2321±728 (69,3±15,2)
DLCO, mmol/min./kPa (proc. būtiną dydžio) †	3,5±1,2 (44,4±11,9)	3,7±1,3 (47,9±15,0)
Bendras K-BILD klausimyno balas ‡	52,5±11,0	52,3±9,8

DLCO – plaučių difuzinis pajėgumas anglies monoksidui (angl. *diffusing capacity for carbon monoxide*); DSGKT – didelės skiriamosios gebos kompiuterinė tomografija; FVC – forsuota gyvybinė plaučių talpa (angl. *forced vital capacity*); K-BILD – Kingo trumpasis intersticinės plaučių ligos klausimynas (angl. *King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire*); n – tiriamųjų skaičius.

*duomenys pateikiami vidurkiu ir standartiniu nuokrypiu.

† DLCO vertė buvo koreguota atsižvelgiant į hemoglobino kiekį kraujyje.

‡ K-BILD klausimyno balai svyruoja nuo 0 iki 100; aukštesni balai rodo geresnę sveikatos būklę.

4 lentelė. Veiksmingumo vertinamos baigtys [23]

Vertinamoji baigtis	Nintedanibo grupė (n = 332)	Placebo grupė (n = 331)	Skirtumas (95 proc. PI)
Pirminė vertinamoji baigtis			
Metinis FVC sumažėjimo greitis 52-ą tyrimo savaitę, ml/m.			
Bendrojoje tyrimo populiacijoje	-80,8±15,1	-187,8±14,8	107,0 (65,4–148,5)‡
Pacientai, kurie turi į įprastinę intersticinę pneumoniją panašių fibrozinį pokyčių	-82,9±20,8	-211,1±20,5	128,2 (70,8–185,6)‡
Pacientai, kurie turi kitų fibrozės plaučiuose požymių	-79,0±21,6	-154,2±21,2	75,3 (15,5–135,0)§
Antrinės vertinamosios baigtys			
Absolūtus K-BILD balo pokytis per 52 tyrimo savaites, lyginant su pradine verte tyrimo pradžioje¶			
Bendrojoje tyrimo populiacijoje	0,55±0,60	-0,79±0,59	1,34 (-0,31–2,98)§
Pacientai, kurie turi į įprastinę intersticinę pneumoniją panašių fibrozinį pokyčių	0,75±0,80	-0,78±0,79	1,53 (-0,68–3,74)§
Intersticinės plaučių ligos paūmėjimas arba mirtis per 52 tyrimo savaites, įvykių skaičius, bendras skaičius (proc.)			
Bendrojoje tyrimo populiacijoje	26/332 (7,8)	32/331 (9,7)	0,80 (0,48–1,34)§
Pacientai, kurie turi į įprastinę intersticinę pneumoniją panašių fibrozinį pokyčių	17/206 (8,3)	25/206 (12,1)	0,67 (0,36–1,24)§

Farmakoterapija

4 lentelės tęsinys

Vertinamoji baigtis	Nintedanibo grupė (n = 332)	Placebo grupė (n = 331)	Skirtumas (95 proc. PI)
Mirtis per 52 tyrimo savaites, n (proc.)			
Bendrojoje tyrimo populiacijoje	16/332 (4,8)	17/331 (5,1)	0,94 (0,47–1,86)§
Pacientai, kurie turi į įprastinę intersticinę pneumoniją panašių fibrozinį pokyčių	11/206 (5,3)	16/206 (7,8)	0,68 (0,32–1,47)§
Papildomos vertinamosios baigtys iki pirmos duomenų analizės			
Intersticinės plaučių ligos paūmėjimas arba mirtis, įvykių skaičius, bendras skaičius (proc.)			
Bendrojoje tyrimo populiacijoje	41/332 (12,3)	59/331 (17,8)	0,68 (0,46–1,01)§
Pacientai, kurie turi į įprastinę intersticinę pneumoniją panašių fibrozinį pokyčių	28/206 (13,6)	44/206 (21,4)	0,61 (0,38–0,98)§
Mirtis, įvykių skaičius/bendras skaičius (proc.)			
Bendrojoje tyrimo populiacijoje	27/332 (8,1)	38/331 (11,5)	0,70 (0,43–1,15)§
Pacientai, kurie turi į įprastinę intersticinę pneumoniją panašių fibrozinį pokyčių	20/206 (9,7)	31/206 (15,0)	0,63 (0,36–1,10)§

PI – pasikliautinis intervalas.

* Pokytis nuo pradinio vizito, priklausomai nuo statistinio metodo, pateiktas vidurkiu ± standartine klaida. Analizuotos dvi pagrindinės populiacijos – bendroji tyrimo populiacija ir pacientai, kurie turi į įprastinę intersticinę pneumoniją panašių fibrozinį pokyčių.

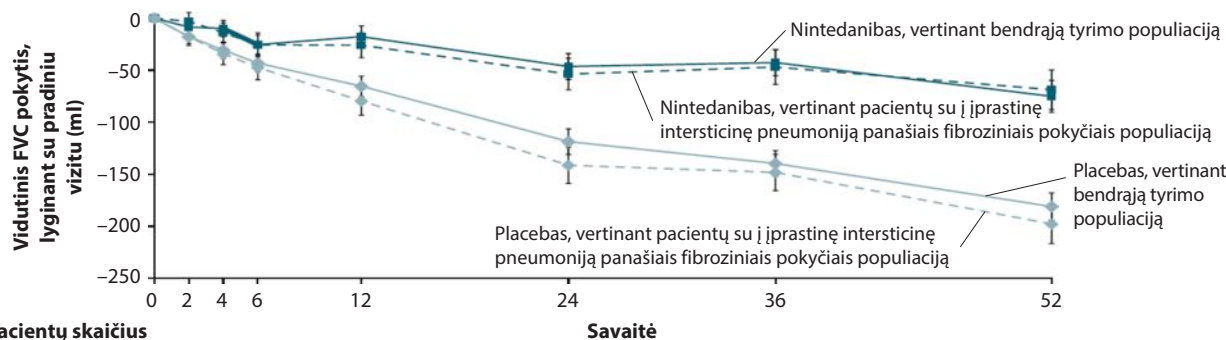
† Pirminei vertinamajai baigčiai įvertinti turintiesiems į įprastinę intersticinę pneumoniją panašių požymių į kiekvieną tyrimo grupę įtraukta po 206 pacientus. Kitų fibrozės plaučiuose požymių turinčių tiriamųjų grupėje buvo 126 asmenys, kuriems skirtas nintedanibas, 125 asmenys, kuriems skirtas placebo.

‡ p < 0,001.

§ Pasikliautiniai intervalai nustatyti ne visiems palyginimams, todėl galutinis gydymo poveikis nevertintas.

¶ Analizuojant K-BILD klausimyno balus bendrojoje tyrimo populiacijoje, 332 pacientai vartojo nintedanibą ir 330 pacientai placebo. Vertinant pacientų su į įprastinę intersticinę pneumoniją panašiais fibroziniais pokyčiais populiaciją, analizuoti 206 pacientų nintedanibo grupėje ir 205 pacientų placebo grupėje duomenys.

|| Skirtumas įvertintas kaip rizikos santykis.



Pacientų skaičius	Savaitė								
Bendroji populiacija	Nintedanibas	332	326	320	322	314	298	285	265
	Placebas	331	325	326	325	320	311	296	274
Pacientai su į įprastinę intersticinę pneumoniją panašiais fibroziniais pokyčiais	Nintedanibas	206	203	200	199	193	180	171	160
	Placebas	206	202	202	201	197	190	176	162

2 pav. FVC sumažėjimas per 52 tyrimo savaites lyginant su pradine verte [23]

Pateiktas vidutinis FVC pokytis per 52 tyrimo savaites, palyginus su pradine verte. Analizuota visa tiriamųjų populiacija ir atskirai vertinta pacientų su į įprastinę intersticinę pneumoniją panašiais fibroziniais pokyčiais populiacija (patvirtinta atliekant didelės skiriamosios gebos kompiuterinės tomografijos tyrimą). Paveiksle esančios atskiros žymėjimo juostelės rodo standartinę paklaidą.

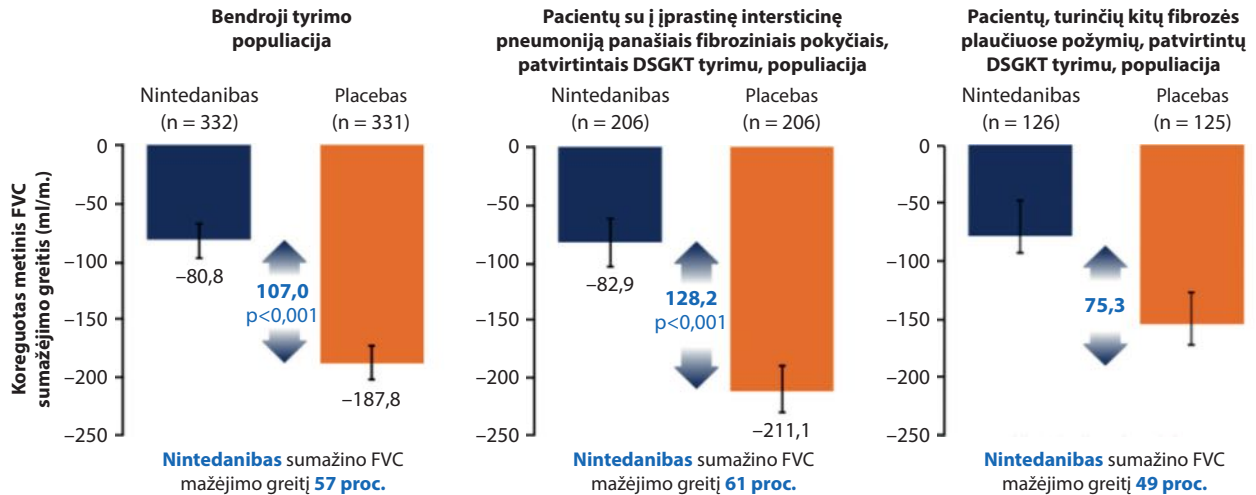
grupių – 128,2 ml (95 proc. PI 70,8–185,6, p < 0,001) (2 pav., 3 pav.). Duomenys apie vertinamųjų baigčių rezultatus pateikiami 4 lentelėje. Dažniausias nepageidaujamas poveikis buvo viduriavimas, apie kurį pranešė 66,9 proc. nintedanibą vartojusių pacientų, 23,9 proc. placebo grupės tiriamųjų. Kepenų funkcijos sutrikimas dažniau nustatytas vartojusiems nintedanibą, palyginus su placebo grupe.

Taigi, intersticine plaučių liga su progresuojančia

fibroze sergantiems pacientams metinis FVC mažėjimo greitis buvo žymiai mažesnis nintedanibu gydytiems pacientams nei vartojusiems placebo.

APIBENDRINIMAS

Nintedanibas – tai viduląstelinis tirozino kinazės inhibitorius, priešfibroziškai veikiantis vaistas, patvirtintas idiopatinei plaučių fibrozei gydyti. Esminiai tokio gydymo aspektai: sulėtinti ligos progresavimą,



3 pav. Nintedanibo poveikis lėtinti FVC mažėjimą palyginus su placebo [23]

DSGKT – didelės skiriamosios gebos kompiuterinė tomografija; FVC – forsuta gyvybinė plaučių talpa (angl. forced vital capacity).

forsuotos gyvybinės plaučių talpos mažėjimą, retinti ligos paūmėjimus. Tačiau idiopatinė plaučių fibrozė yra santykinai reta liga, o kitų fibrozuojančių intersticinių ligų daug, taigi, veiksmingo gydymo nėra. Įvertinus panašius patofiziologinius mechanizmus, atlikta tyrimų, vertinant nintedanibo veiksmingumą gydant su sisteminė skleroze susijusią bei kitas įjprastinę intersticinę pneumoniją panašiais fibrozuojančiais intersticines plaučių ligas. Pavyko reikšmingai sumažinti metinį forsuotos gyvybinės plaučių talpos mažėjimo greitį, sulėtinti ligos progresavimo greitį, nekeičiant jau nustatyto vaisto saugumo profilio.

LITERATŪRA

- Wollin L, Wex E, Pautsch A, Schnapp G, Hostettler KE, Stowasser S, et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2015;45:1434–45.
- Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1079–87.
- 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;370:2071–82.
- Rodriguez-Portal JA. Efficacy and safety of nintedanib for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: an update. *Drugs R D*. 2018;18(1):19–25.
- Richeldi L, Kreuter M, Selman M, Crestani B, Kirsten AM, Wuyts WA, et al. Long-term treatment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis with nintedanib: results from the TOMORROW trial and its open-label extension. *Thorax*. 2018;73(6):581–3.
- Richeldi L, Cottin V, Bois RM, Selman M, Kimura T, Bailes Z, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS trials. *Respir Med*. 2016;113:74–9.
- Kikuchi K, Kadono T, Ihn H, Sato S, Igarashi A, Nakagawa H, et al. Growth regulation in scleroderma fibroblasts: increased response to transforming growth factor-β1. *J Invest Dermatol*. 1995;105:128–32.
- Hsu E, Shi H, Jordan RM, Lyons Weiler J, Pilewski JM, Feghali-Bostwick CA. Lung tissues in patients with systemic sclerosis have gene expression patterns unique to pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum*. 2011; 63:783–94.
- Lam AP, Flozak AS, Russell S, Wei J, Jain M, Mutlu GM, Budinger GR, et al. Nuclear β-catenin is increased in systemic sclerosis pulmonary fibrosis and promotes lung fibroblast migration and proliferation. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011; 45:915–22.
- Huang J, Maier C, Zhang Y, Soare A, Dees C, Beyer C, et al. Nintedanib inhibits macrophage activation and ameliorates vascular and fibrotic manifestations in the Fra2 mouse model of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76:1941–8.
- Hostettler KE, Zhong J, Papakonstantinou E, Karakioulakis G, Tamm M, Seidel P, et al. Anti-fibrotic effects of nintedanib in lung fibroblasts derived from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2014;15:157.
- Wollin L, Maillet I, Quesniaux V, Holweg A, Ryffel B. Anti-fibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014;349:209–20.
- Huang J, Beyer C, Palumbo-Zerr K, Zhang Y, Ramming A, Distler A, et al. Nintedanib inhibits fibroblast activation and ameliorates fibrosis in preclinical models of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:883–90.
- Ackermann M, Kim YO, Wagner WL, Schuppan D, Valenzuela CD, Mentzer SJ, et al. Effects of nintedanib on the microvascular architecture in a lung fibrosis model. *Angiogenesis*. 2017;20:359–72.
- Redente EF, Aguilar MA, Black BP, Edelman BL, Bahadur AN, Humphries SM, et al. Nintedanib reduces pulmonary fibrosis in a model of rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2018;314: L998–L1009.
- Wollin L, Distler JHW, Denton CP, Gahlemann M. Rationale for the evaluation of nintedanib as a treatment for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *J Scleroderma Relat Disord*. 2019;4(3):212–8.
- Wells AU, Brown KK, Flaherty KR, Kolb M, Thannickal VJ. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. *Eur Respir J*. 2018;51(5): 1800692.
- Wollin L, Distler JHW, Redente EF, Riches DWH, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, et al. Potential of nintedanib in treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J*. 2019;54(3).
- Moore OA, Proudman SM, Goh N, Corte TJ, Rouse H, Hennessy O, et al. Quantifying change in pulmonary function as a prognostic marker in systemic sclerosis-related interstitial lung disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(91):S111–6.
- Goh NS, Hoyle RK, Denton CP, Hansell DM, Renzoni EA, Maher TM, et al. Short-term pulmonary function trends are predictive of mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:1670–8.
- Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1248–54.
- Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(26): 2518–28.
- Fabre A, Nicholson AG. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2020;382(8):780.