

Опыт применения препарата нинтеданиб у пациентки с идиопатическим легочным фиброзом

В.А.Ахмедов¹, Д.В.Петров¹, О.В.Гаус¹, Н.В.Овсянников¹, А.М.Кочетов², М.В.Машуров², Ф.П.Моисеенко²

1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 644043, Омск, ул. Ленина, 12;

2 – Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Городская клиническая больница № 1 имени Кабанова А.Н.»: 644112, Омск, ул. Перелета, 7

Резюме

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – наиболее распространенный вариант идиопатических интерстициальных пневмоний. Патопатология заболевания включает рецидивирующее повреждение альвеолярного эпителия и абберантную репаративную активность интерстиция в виде избыточной пролиферации фибробластов. В настоящее время пересмотрены подходы к диагностике и лечению данной категории пациентов. В Международном доказательно-обоснованном клиническом руководстве (2015) по лечению ИЛФ с учетом появившихся новых сведений о патогенезе заболевания рекомендуется применение врачами-клиницистами антифибротических препаратов. Представленное клиническое наблюдение является первым опытом применения в регионе единственного на сегодняшний день в России антифибротического препарата нинтеданиб у пациентки с ИЛФ.

Ключевые слова: идиопатический легочный фиброз, антифибротические препараты, нинтеданиб.

Для цитирования: Ахмедов В.А., Петров Д.В., Гаус О.В., Овсянников Н.В., Кочетов А.М., Mashurov M.V., Моисеенко Ф.П. Опыт применения препарата нинтеданиб у пациентки с идиопатическим легочным фиброзом. *Пульмонология*. 2016; 26 (6): 766–769. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-766-769

An experience of therapy with nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis

Vadim A. Akhmedov¹, Dmitriy V. Petrov¹, Olga V. Gaus¹, Nikolay V. Ovsyannikov¹, Aleksandr M. Kochetov², Mikhail V. Mashurov², Fedosey P. Moiseenko²

1 – Omsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; ul. Lenina 12, Omsk, 644099, Russia;

2 – A.N.Kabanov City Clinical Hospital No. 1; ul. Pereleta 7, Omsk, 644112, Russia

Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is the most common clinical variant of idiopathic interstitial pneumonia. Pathophysiology of IPF involves recurrent damage of the alveolar epithelium with fibroblast excessive proliferation as aberrant reparative activity of the lung interstitium. Currently, a treatment approach to this disease has been revised. Given new knowledge on pathogenesis of IPF, an international evidence-based clinical guideline published in 2015 recommends antifibrotic agents as the basic therapy of IPF. The only antifibrotic agent registered in Russia is nintedanib. A clinical case of IPF with the first experience of therapy with nintedanib in Omsk region has been reported in the article.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis, antifibrotic agents, nintedanib.

For citation: Akhmedov V.A., Petrov D.V., Gaus O.V., Ovsyannikov N.V., Kochetov A.M., Mashurov M.V., Moiseenko F.P. An experience of therapy with nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Russian Pulmonology*. 2016; 26 (6): 766–769 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-766-769

С современных позиций идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) определяется как форма хронической прогрессирующей идиопатической интерстициальной пневмонии, характеризующейся определенными гистологическими и / или рентгенологическими паттернами [1–3].

Заболеваемость ИЛФ в настоящее время в мире составляет в среднем 10,7 случаев на 100 тыс. человек в год – для мужчин и 7,4 случаев на 100 тыс. в год – для женщин в популяции в целом [1]. Точных эпидемиологических данных по Российской Федерации пока нет [4, 5]. ИЛФ чаще встречается у пациентов в возрасте старше 50 лет с небольшим преобладанием мужчин (1,7 : 1) [3, 4]. Основными жалобами больных являются нарастающая инспираторная одышка и малопродуктивный кашель, по мере прогрессирования заболевания появляются признаки дыхательной не-

достаточности и легочного сердца. Избыточная пролиферация фибробластов / миофибробластов в интерстиции легких в течение нескольких лет приводит к фибротической деформации архитектоники органа, вследствие чего ИЛФ является фатальным заболеванием с крайне неблагоприятным прогнозом [1, 4].

В последние годы существенно изменились подходы к тактике ведения пациентов с ИЛФ: на смену противовоспалительным препаратам (глюкокортикоиды (ГКС), цитостатические препараты), которые не подтвердили свою эффективность, пришли препараты с антифибротическим и антипролиферативным действием [2]. В 2014 г. Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (*Food and Drug Administration*) для лечения больных ИЛФ одобрено применение пирфенидона и нинтеданиба [6].

Нинтеданиб является внутриклеточным ингибитором различных тирозинкиназ, действие которых направлено на рецепторы факторов роста (фактора роста эндотелия сосудов-1–3, тромбоцитарного фактора роста- α и - β , фактора роста фибробластов-1–3), участвующих в патогенезе ИЛФ [5–7]. Основой для одобрения препарата стали результаты 2 клинических исследований III фазы (INPULSIS-1, INPULSIS-2) по оценке безопасности и эффективности нинтеданиба при лечении ИЛФ, представленные на Международной конференции Американского торакального общества (2014) [7]. При совокупном анализе данных исследований, проведенных в 24 странах мира, у пациентов с ИЛФ ($n = 1\ 066$) достоверно показано ежегодное снижение темпов падения функциональной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) на фоне терапии, а следовательно, замедление прогрессирования заболевания [7].

В августе 2015 г. нинтеданиб зарегистрирован в России, однако применение его в клинической практике пока еще ограничено. Приводится клиническое наблюдение применения препарата.

Пациентка Г. 1949 года рождения обратилась к пульмонологу Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Городская клиническая больница № 1 имени Кабанова А.Н.» (Омск) в октябре 2015 г. с жалобами на одышку в покое, сухой приступообразный кашель.

Из данных анамнеза заболевания. Считает себя больной с 2011 г., когда стали беспокоить нечастый малопродуктивный кашель и одышка при ходьбе. Обращалась за медицинской помощью к участковому терапевту по месту жительства, неоднократно лечилась по поводу обострения хронического бронхита, курсами принимала муколитические препараты без положительного эффекта.

В 2012 г. перенесла левостороннюю нижнедолевую пневмонию, проведен курс антибактериальной терапии (цефтриаксон) с положительной клинической и рентгенологической динамикой. Зарегистрировано появление аллергической реакции по типу крапивницы при приеме цефтриаксона.

С июня 2013 г. отмечено усиление одышки, появление одышки в покое, в связи с чем направлена на дообследование. По данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки заподозрены признаки идиопатического фиброзирующего альвеолита. В июле 2013 г. проведена видеоторакоскопия слева с одновременной биопсией легкого и внутригрудных лимфатических узлов. По результатам морфологического исследования полученных биоптатов отмечены признаки фиброзирующего альвеолита в сочетании с невыраженной лимфоцитарной инфильтрацией интерстициальной ткани (рис. 1 А), констриктивным бронхолиотом и перестройкой респираторного отдела (см. рис. 1 В). С июля 2013 г. назначена терапия системными ГКС (преднизолон 30 мг в сутки), рекомендованы консультации фтизиатра, онколога.

Ввиду отсутствия положительной динамики при применении преднизолона в августе 2013 г. представлена на центральную врачебную комиссию в противотуберкулезном диспансере, которая постановила проведение противотуберкулезной терапии по пово-

ду двустороннего очагового туберкулеза легких в течение 6 мес. На фоне лечения также существенной динамики не отмечено. В последующем наблюдалась у терапевта, жалобы на одышку сохранились, амбулаторно применяла концентратор кислорода (поток 3 л в минуту).

С марта 2015 г. отмечено резкое ухудшение самочувствия, нарастание одышки, появление сухого кашля, в связи с чем пациентка вновь обратилась за медицинской помощью.

Из данных анамнеза жизни. В детстве росла и развивалась соответственно возрасту.

Туберкулез, вирусный гепатит, венерические инфекции отрицает. Наследственный анамнез не отягощен. Аллергический анамнез: аллергия (крапивница) на цефтриаксон. Работала бухгалтером. Курение, злоупотребление алкоголем, прием наркотических препаратов отрицает. Из сопутствующих заболеваний: аутоиммунный тиреоидит, эутиреоз; сахарный диабет 2-го типа, терапия метформином 1 000 мг в сутки; артериальная гипертензия (получает лозартан 50 мг в сутки, гипотиазид 12,5 мг в сутки). Операции, гемотрансфузии отрицает. В 2012 г. перенесла тромбоз сосудов сетчатки правого глаза.

На момент осмотра: состояние средней тяжести. Сознание ясное. Положение активное. Рост — 164 см. Индекс массы тела — 24,2. Кожный покров с акроцианозом. Щитовидная железа увеличена, плотная. Периферические лимфатические узлы без особенностей. Грудная клетка расширена в сагитальном направлении, обе половины симметрично участвуют в акте дыхания. Частота дыхательных движений — 24 в минуту. Сатурация кислородом — 92 % (длительная кислородотерапия концентратором кислорода, поток — 3 л в минуту). Перкуторно — некоторое притупление легочного звука в нижних отделах. Дыхание жесткое, единичные сухие хрипы с обеих сторон на вдохе и выдохе, на высоте вдоха с обеих сторон в заднебазальных отделах — «треск целлофана» или «треск одежной липучки» (*velcro*).

При дообследовании:

- рутинные тесты (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови) — без особенностей;
- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) — 38 %;
- ФЖЕЛ — 34 %;
- 6-минутный шаговый тест (6-МШТ) — 64 м;
- десатурация — до 86 % на 120 м;
- давление в легочной артерии по результатам эхокардиографии — 34 мм рт. ст.;
- парциальное давление кислорода в артериальной крови — 37 мм рт. ст., в венозной — 21 мм рт. ст.
- компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) от 05.10.15: ведущим рентгенологическим паттерном является обычная интерстициальная пневмония (ОИП), для которого характерно сочетание следующих КТВР-признаков: диффузные двусторонние ретикулярные изменения в сочетании с мелкими субплевральными воздушными кистами («сотное» легкое) и / или тракционными бронхоэктазами, преобладание изменений в кортикальных и базальных отделах легких при отсутствии нетипичных КТВР-признаков [1].

Для получения независимого экспертного мнения данные КТВР (рис. 2) были направлены в Клинику радиационной и ядерной медицины (Базель, Швейцария) (www.isb.ch/ipf). Заключение экспертизы представлено в таблице.

На основании полученных данных сформулирован следующий итоговый диагноз: ИЛФ. Видеоторакоскопия слева (июль 2013 г.) Хроническая дыхательная недостаточность III степени по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (J84.1).

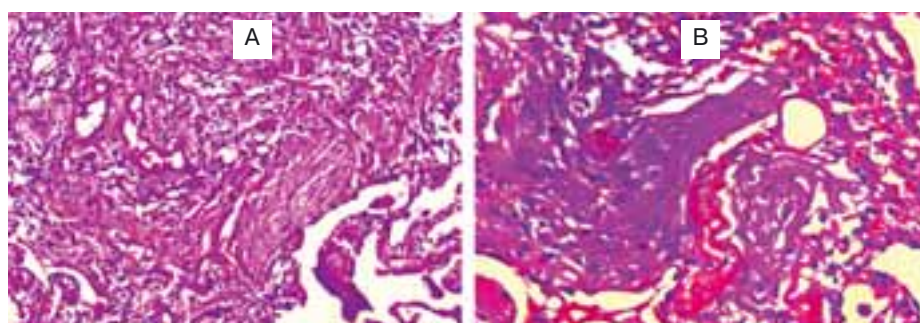


Рис. 1. Биоптаты ткани легкого пациентки Г. Окраска гематоксилином и эозином
Figure 1. Lung tissue biopsy of patient G. Hematoxylin and eosin staining

Таблица
Результаты диагностического заключения Центра радиационной и ядерной медицины (Базель, Швейцария)
Table
A reference conclusion of the Radiology and Nuclear Medicine Clinic (Basel, Switzerland)

ОИП паттерн (все 4 признака)	Возможный ОИП паттерн (все 3 признака)	Несоответствующий ОИП паттерн (1 любой признак)
Преобладание субплеврального, базального поражения	Преобладание субплеврального, базального поражения	Преобладает поражение верхних или средних отделов
Ретикулярные изменения	Ретикулярные изменения	Перибронховаскулярное поражение
Сотовое легкое ± тракционные бронхоэктазы	Отсутствие признаков, расцененных как непостоянные при ОИП	Выраженное «матовое стекло» (больше чем при ретикулярном поражении)
Отсутствие признаков, расцененных как непостоянные при ОИП		Отдельные кисты (множественные, билатеральные, вне зон «сотового» легкого)
		Множественные мелкие узелки (билатерально расположенные, преобладают в верхних долях)
		Диффузное мозаичное ослабление легочного рисунка / воздушные ловушки (билатеральное, в ≥ 3 долях)
		Консолидация сегмента(ов) / доли(ей)
Заключение: обширные тракционные бронхоэктазы в большей степени, чем «сотовое» легкое. Радиологические находки соответствуют картине обычной интерстициальной пневмонии. Рекомендуется антифибротическое лечение, биопсия не показана.		

Примечание: ОИП – обычная интерстициальная пневмония.

Назначено лечение:

- длительная кислородотерапия;
- нинтеданиб в дозе 300 мг в сутки (по 150 мг 2 раза в день, приблизительно каждые 12 ч).

Через 8 мес. регулярной терапии нинтеданибом уменьшилась выраженность одышки, частота и интенсивность приступов кашля.

Среди нежелательных побочных реакций отмечена тошнота в первые месяцы терапии, при этом потребовалось снижение суточной дозы препарата до 150 мг 1 раз в день в течение 2 нед. Кроме того, у пациентки выявлено незначительное повышение аминотрансфераз в биохимическом анализе сыворотки крови, а также зафиксировано снижение массы тела на 17 кг от исходной. Необходимо уточнить, что такое изменение массы тела являлось не побочным эффектом проводимого лечения нинтеданибом, а нормализацией исходно высокой массы тела – проявления синдрома Кушинга на фоне предшествующей длительной терапии системными ГКС.

При контрольном дообследовании:

- общий анализ крови, общий анализ мочи – без отклонений от физиологической нормы;
- биохимический анализ крови: незначительное повышение уровней аламинотрансферазы – до 48 Е / л, аспартатаминотрансферазы – до 54 Е / л;
- ОФВ₁ – 38 %;
- снижение ФЖЕЛ на 90 мл (32 % долж.);
- расстояние, пройденное при проведении 6-МШТ – 57 м;
- десатурация до 90 % после 6-МШТ, при этом пациентка находилась на кислородной поддержке при помощи концентратора кислорода (интенсивность потока – 3,5 л в минуту);
- давление в легочной артерии по ЭхоКГ – 38 мм рт. ст. Катетеризация правых отделов сердца не выполнялась по техническим причинам;
- парциальное давление кислорода в артериальной крови – 35 мм рт. ст., в венозной – 21 мм рт. ст.

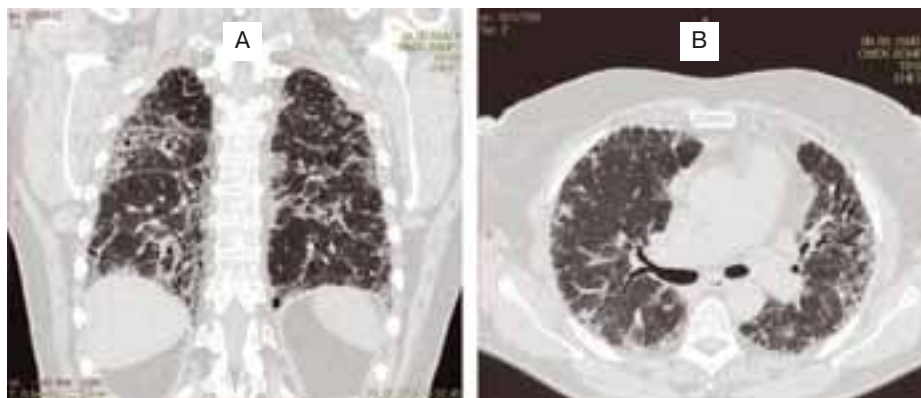


Рис. 2. Компьютерная томография высокого разрешения органов грудной клетки пациентки Г. до лечения
Figure 2. High resolution computed tomography of the lungs of patient G. before treatment

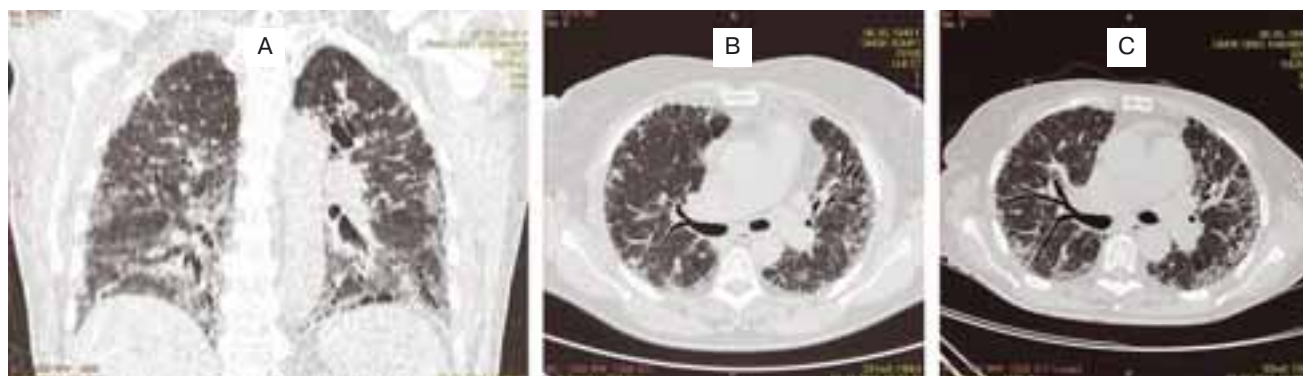


Рис. 3. Компьютерная томография высокого разрешения органов грудной клетки пациентки Г. спустя 8 мес. после начала терапии
Figure 3. High resolution computed tomography of the lungs of patient G. under treatment

- КТВР от 03.07.16: отмечается отсутствие отрицательной динамики, сохраняются выраженные ретикулярные изменения в сочетании с тракционными бронхоэктазами, также имеются признаки «сотового» легкого (рис. 3).

Заключение

Представленное клиническое наблюдение является первым опытом применения в регионе антифибротического препарата нинтеданиб для лечения ИЛФ у пожилой пациентки.

Рассчитывать на регресс клинических симптомов и редукцию КТВР-изменений при назначении антифибротической терапии у терминальных больных ИЛФ не приходится. При терапии препаратом нинтеданиб замедляется прогрессирование заболевания. Учитывая, что медиана выживаемости при ИЛФ составляет 3 года, положительным эффектом такой терапии будет являться увеличение продолжительности жизни больного и поддержание его функционального состояния. В приведенном клиническом примере отмечается незначительное снижение ФЖЕЛ, отсутствие прогрессирования по данным КТВР, что, безусловно, можно считать успехом. Однако эффект терапии целесообразнее оценивать минимум через 1 год от начала лечения.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы не получали гонорар за исследование.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Transparency in research. This research was not sponsored. The authors did not receive fee for this research.

The investigators are fully responsible for preparing the final version of the manuscript for publication. The final draft was approved by all the authors.

Литература

- Raghu G., Rochwerg B., Zhang Y. et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (2): e3–e19.
- Авдеев С.Н. Идиопатический легочный фиброз: новая концепция и подходы к диагностике. *Практическая пульмонология.* 2014; 4: 16–23.
- Петров Д.В., Овсянников Н.В., Капралов Э.А. и др. Интерстициальные заболевания легких: точка зрения практикующего врача. *Практическая пульмонология.* 2014; 1: 34–38.
- Funke M., Geiser T. Idiopathic pulmonary fibrosis: the turning point is now! *Swiss Med. Wkly.* 2015; 145: 14139.
- Петров Д.В., Овсянников Н.В., Кононенко А.Ю. и др. Идиопатический легочный фиброз: новые горизонты терапии. *Омский научный вестник.* 2015; 138: 21–25.
- Kolb M., Richeldi L., Behr J. et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax.* 2016; 2016; e208710.
- Richeldi L., du Bois R.M., Raghu G. et al. INPULSIS Trial Investigators. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 2071.

Поступила 17.10.16

References

- Raghu G., Rochwerg B., Zhang Y. et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (2): e3–e19.
- Avdeev S.N. Idiopathic pulmonary fibrosis: a new concept and diagnostic approaches. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2014; 4: 16–23 (in Russian).
- Petrov D.V., Ovsyannikov N.V., Kapralov E.A. et al. Interstitial lung diseases: a practitioner's view. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2014; 1: 34–38 (in Russian).
- Funke M., Geiser T. Idiopathic pulmonary fibrosis: the turning point is now! *Swiss Med. Wkly.* 2015; 145: 14139.
- Petrov D.V., Ovsyannikov N.V., Kononenko A.Yu. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: new perspectives of therapy. *Omskiy nauchnyy vestnik.* 2015; 138: 21–25 (in Russian).
- Kolb M., Richeldi L., Behr J. et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax.* 2016; 2016; e208710.
- Richeldi L., du Bois R.M., Raghu G. et al. INPULSIS Trial Investigators. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 2071.

Received October 17, 2016

Информация об авторах

Ахмедов Вадим Адильевич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3812) 56-14-42; e-mail: v_akhmedov@mail.ru

Петров Дмитрий Владимирович – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (913) 968-69-47; e-mail: dmitrpetrov@bk.ru

Гаус Ольга Владимировна – ассистент кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3812) 56-14-42; e-mail: gaus_olga@bk.ru

Овсянников Николай Викторович – д. м. н., заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (913) 965-05-24; e-mail: niklajjovs@rambler.ru

Кочетов Александр Михайлович – к. м. н., заведующий патологоанатомическим отделением Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Городская клиническая больница № 1 имени Кабанова А.Н.»; тел.: (913) 608-50-16; e-mail: amkochetov@mail.ru

Машуров Михаил Владимирович – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Городская клиническая больница № 1 имени Кабанова А.Н.»; тел.: (3812) 73-13-09; e-mail: mikmv@list.ru

Моисеенко Федосей Павлович – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Городская клиническая больница № 1 имени Кабанова А.Н.»; тел.: (3812) 73-13-09; e-mail: fedospm@gmail.com

Author information

Vadim A. Akhmedov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Medical Rehabilitation, Omsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3812) 56-14-42; e-mail: v_akhmedov@mail.ru

Dmitriy V. Petrov, Assistant Lecturer at Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Omsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: 8-913-968-69-47; e-mail: dmitrpetrov@bk.ru

Ol'ga V. Gaus, Assistant Lecturer at Department of General Internal Medicine and Occupational Diseases, Omsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3812) 56-14-42; e-mail: gaus_olga@bk.ru

Nikolay V. Ovsyannikov, Doctor of Medicine, Head of Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Omsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (913) 965-05-24; e-mail: niklajjovs@rambler.ru

Aleksandr M. Kochetov, Candidate of Medicine, Head of Pathology Department, A.N.Kabanov City Clinical Hospital No. 1; tel.: 913-608-50-16; e-mail: amkochetov@mail.ru

Mikhail V. Mashurov, a radiologist at Department of Radiological Diagnosis, A.N.Kabanov City Clinical Hospital No. 1; tel.: (3812) 73-13-09; e-mail: mikmv@list.ru

Fedosoy P. Moiseenko, a radiologist at Department of Radiological Diagnosis, A.N.Kabanov City Clinical Hospital No. 1; tel.: (3812) 73-13-09; e-mail: fedospm@gmail.com