

УДК 616.24:616-008.64-616.08	UDC 616.24:616-008.64-616.08
ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИФИБРОТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА НИНТЕДАНИБ У ПАЦИЕНТА С ИДИОПАТИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ ФИБРОЗОМ В КРАЕВОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЕ № 2 КРАСНОДАРА	THE FIRST EXPERIENCE OF USE OF ANTI- FIBROTIC DRUG NINTEDANIB IN PATIENT WITH IDIOPATIC PULMONARY FIBROSIS IN REGION CLININ HOSPITAL Nr 2
Мирцхулава Нонна Георгиевна – к.м.н. <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Россия</i>	Mirtshulava Nonna Georgievna – MD <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia</i>
Ждамарова Татьяна Сергеевна <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Россия</i>	Jdamarova Tatiana Serheevna <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia</i>
Дрёмов Денис Викторович <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Россия</i>	Dremov Denis Viktorovich <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia</i>
Панасенкова Юлия Сергеевна – к.м.н. <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Россия</i>	Panasenkova Yulia Serheevna – MD <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia</i>
Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – особая форма интерстициального заболевания легких, которая характеризуется прогрессирующим фиброзом, нарастающей одышкой, а медиана выживаемости пациентов составляет 2–3 года. В настоящее время в различных трудах и исследованиях изменен подход к лечению ИЛФ, доказана эффективность антифибротических препаратов и роль второго плана системных глюкокортикостероидов и цитостатиков. Представленное клиническое наблюдение является первым опытом применения зарегистрированного в России в августе 2015 г. препарата нинтеданиб в условиях Краевой клинической больницы № 2 г. Краснодара.	Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a special form of interstitial pulmonary disease. It is characterized by progressing fibrosis, increased dyspnea. The revival median of patients is 2–3 years. The approach to treatment of IPF is changed nowadays. The efficacy of anti-fibrotic drugs has proved. The role of system glucocorticosteroids and cytostatics has revealed. The clinic case presented is the first experience of use of nintedanib (was registered in Russia in august 2015) in Region clinic hospital Nr 2.
Ключевые слова: ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ЛЕГОЧНЫЙ ФИБРОЗ, АНТИФИБРОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ, НИНТЕДАНИБ	Key words: IDIOPATIC PULMONARY FIBROSIS, ANTI-FIBROTIC DRUGS, NINTEDANIB

Распространенность идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) в РФ составляет около 9–11 случаев на 100 000 населения [1]. Для заболевания характерен возраст пациентов старше 50 лет, частота его распространения увеличивается и преобладает после 60–70 лет [2].

В последнее время существенно изменилась тактика лечения пациентов с ИЛФ. Ранее активно применялись противовоспалительные препараты (глюкокортикостероиды (ГКС), цитостатики). В настоящее время в различных международных рекомендациях подчеркнуто, что возможный риск от назначения длительной терапии ГКС значительно превышает их пользу, а применение нестероидных иммуномодулирующих препаратов имеет низкий уровень доказательности в отношении эффективности терапии ИЛФ [3–4].

Естественное течение ИЛФ обусловлено ремоделированием легочной ткани, возникающим вследствие избыточной пролиферации фибробластов в интерстиции [5, 6]. В 2014 г. Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств в США для лечения ИЛФ было одобрено применение пирфенидона и нинтеданиба [7].

Нинтеданиб – внутриклеточный ингибитор различных тирозинкиназ, включая факторы роста: сосудистого эндотелия (VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3), фибробластов (FGFR-1, FGFR-2 и FGFR-3) и тромбоцитов (PDGFR- α и PDGFR- β), которые играют важную роль в патогенезе ИЛФ [8]. Эффективность терапии нинтеданибом оценивалась в трех рандомизированных контролируемых исследованиях [9–10] (TOMORROW (II фаза), исследовании INPULSIS-1 и INPULSIS-2) [10].

В пульмонологическом отделении ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» г. Краснодара имеется опыт применения антифибротического препарата нинтеданиба у пациента с ИЛФ.

Пациентка Г., 1944 года рождения, обратилась к пульмонологу ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» с жалобами на интенсивный малопродуктивный кашель, который беспокоит преимущественно в утренние часы, изредка ночью, одышку во время умеренной физической нагрузки, выраженную общую слабость.

Из анамнеза заболевания известно, что пациентка считает себя больной с 2014 г., когда стала отмечать ежедневный приступообразный кашель, появилась одышка при умеренных физических нагрузках. Она обращалась за медицинской помощью к участковому терапевту, где был установлен диагноз «хронический необструктивный бронхит» (ХНБ). В 2015 г. в связи с сохраняющимся выраженным кашлем была направлена на консультацию к пульмонологу в пульмонологический центр СКАЛ. Впервые пациентке была проведена компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки, и с диагнозом «интерстициальное поражение легких, тракционные бронхоэктазы» госпитализирована в пульмонологическое отделение ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2». При поступлении пациентки в пульмонологическое отделение периферическая сатурация кислорода в покое была 94–95 %, при тесте с 6-минутной ходьбой на дистанции 100 м десатурация – 90 %.

В условиях пульмонологического отделения ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» пациентка была обследована на предмет исключения ревматологической патологии, неопластического процесса, а также наличия патологии пищеварительной системы – гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Проведен короткий курс терапии ГКС, на этом фоне пациентка отмечала незначительную стабилизацию состояния. С диагнозом «морфологически неверифицированное интерстициальное заболевание легких» была направлена в Центр грудной хирургии (ЦГХ) при НИИ «Краевая клиническая

больница № 1» г. Краснодара на консультацию к торакальному хирургу для решения вопроса о морфологической верификации диагноза.

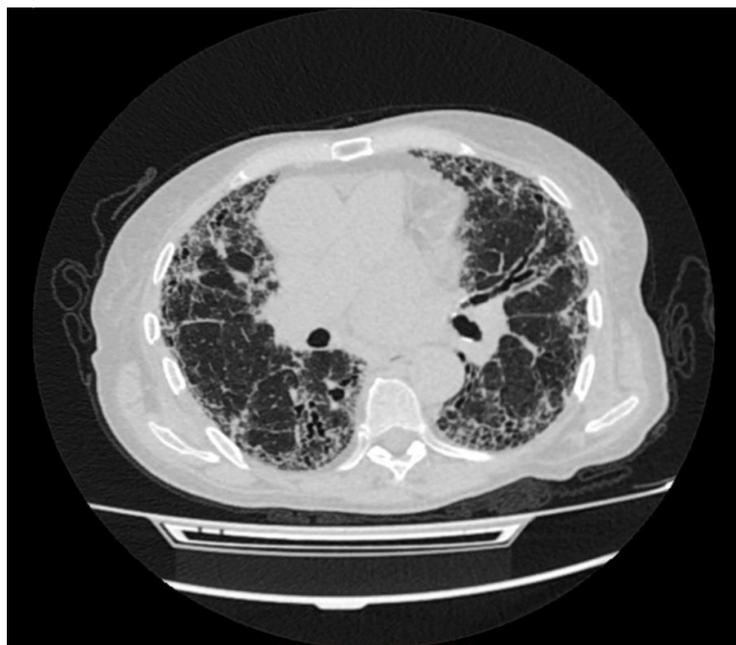
В июне 2016 г. пациентка обследовалась в НИИ «Краевая клиническая больница № 1», была выполнена чрезбронхиальная биопсия легких (ЧББЛ), по результатам которой был получен неинформативный фрагмент рубцово-измененной бронхиальной стенки с очаговой хронической воспалительной инфильтрацией. Согласно федеральным клиническим рекомендациям от 2016 г. «Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза» [11] открытая хирургическая биопсия не является обязательной процедурой. Принимая во внимание высококачественные доказательства КТВР-паттерна (толщина томографического среза – не более 1,5 мм) обычной интерстициальной пневмонии (в кортикальных отделах легких воздушные кисты «сотового легкого», тракционные бронхоэктазы, ретикулярные изменения, синдром «матовых стекол», преимущественно субплевральное и базальное расположение поражения). Диагноз «идиопатический легочный фиброз» был установлен по данным клинической картины, функциональным пробам и КТ-паттерну.

Пациентка была выписана с рекомендацией принимать преднизолон в дозировке 10 мг в сутки.

В сентябре 2016 г. в связи со значительным нарастанием одышки, снижением толерантности к физическим нагрузкам, усилением кашля пациентка была госпитализирована в пульмонологическое отделение ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2».

Анамнез жизни пациентки. В детстве росла и развивалась соответственно возрасту. Наличие туберкулеза у себя и родственников отрицает. Венерическими заболеваниями не болела. Наследственный анамнез не отягощен. Аллергических реакций ранее не отмечала. Работала учителем, контактов с профессиональными вредностями не имела. Курение и злоупотребление

алкоголем отрицает. Имеет сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь III ст., риск 4 (постоянно принимает периндоприл – 2,5–5 мг в сутки, спиронолактон – 25 мг в сутки). Операции и гемотрансфузии не подтверждает.



На момент осмотра пациентки: состояние тяжелое. Сознание ясное, положение активное, продуктивному контакту доступна. Рост – 151 см, вес – 54 кг. Индекс массы тела – 24. Кожные покровы: акроцианоз, деформация пальцев рук по типу «барабанные палочки». Периферические лимфоузлы не увеличены. Грудная клетка нормостеническая, обе половины равномерно участвуют в акте дыхания. Частота дыхательных движений – 23 в минуту на фоне кислородотерапии. Сатурация на фоне атмосферного воздуха в покое – 75 % (длительная кислородотерапия концентратором кислорода, поток – 3 л в минуту). Аускультативно дыхание везикулярное, в базальных отделах выслушивается мягкая конечно-инспираторная крепитация по типу «застежки Velcro».

При дообследовании:

- Рутинные тесты (в общем анализе крови лейкоцитоз – $16,01 \cdot 10^9/\text{л}$, общий анализ мочи, биохимический анализ крови – без особенностей).
- Объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) – 74 %.
- Форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – 67 %.
- Диффузионная способность легких (DLCO) – 31 %.
- Тест 6-минутной ходьбы при поступлении пациентки не выполнялся с учетом тяжести ее состояния. На фоне проведенного лечения сатурация O_2 – 95 % на кислородотерапии, на фоне атмосферного воздуха сатурация O_2 – 88 %. При ходьбе десатурация (10 м) – до 75 %.
- По результатам ЭхоКГ: признаки диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ), кальциноз митрального клапана (МК), АК с регургитацией, атеросклероз аорты. ФИ не снижена – более 55 %.
- Компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) от 26.09.16: отрицательная динамика интерстициального заболевания легких. Увеличение размеров сердца. Дилатация восходящего отдела аорты.

С учетом прогрессирования дыхательной недостаточности на фоне проводимой ГКС-терапии, значительной отрицательной динамики по данным КТВР от 07.06.2016 было рекомендовано отменить преднизолон. Показана антифибротическая терапия: нинтеданиб – 150 мг по одной капсуле два раза в сутки длительно, постоянная малопоточная кислородотерапия со скоростью 2–3 л с использованием кислородного концентратора.

За время регулярного приема нинтеданиба в течение 8 месяцев пациентка перенесла две госпитализации в пульмонологическое отделение. Последняя госпитализация была в апреле 2017 г. Через два месяца приема препарата возникли нежелательные побочные эффекты в виде выраженных болей в животе, что потребовало снижения дозировки до 100 мг два раза в сутки в течение трех месяцев, с последующим возвратом к суточной дозе – 300 мг.

При дообследовании:

- рутинные тесты (в общем анализе крови лейкоцитоз – $13,01 \cdot 10^9/\text{л}$, общий анализ мочи, биохимический анализ крови – без особенностей);
- показатели ФЖЕЛ – 65 %;
- ОФВ1 – 71 %;
- DLCO – 32 %.
- На фоне проведенного лечения сатурация O_2 – 96–97 % на кислородотерапии, на фоне атмосферного воздуха сатурация O_2 – 88 %. При ходьбе десатурация (50 м) – до 80 %.
- По результатам ЭХО-КГ: признаки ДДЛЖ, дилатации ЛП, умеренных склеродегенеративных изменений МК, АК, недостаточности МК, ФИ – более 55 %.

– Компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) от 26.04.16: не наблюдается существенной динамики интерстициального поражения легких (в сравнении с данными исследования от 26.09.2016).

Следующие 7 месяцев состояние пациентки оставалось клинически стабильным, а также отсутствовали признаки прогрессирования болезни по данным функциональных проб и компьютерной томографии органов грудной клетки.

Заключение

С учетом того, что ИЛФ – заболевание, характеризующееся крайне неблагоприятным прогнозом, а выживаемость от момента постановки диагноза составляет в среднем 2–3 года, на фоне появления антифибротических препаратов чрезвычайно важны ранняя диагностика и своевременное начало лечения, направленное на основные звенья патогенеза. Представленное клиническое наблюдение первого опыта применения антифибротического препарата нинтеданиб при лечении идиопатического легочного фиброза наглядно продемонстрировало стабилизацию состояния пациентки, замедление прогрессирования заболевания, увеличение времени до первого обострения [9].

Список литературы

1. *Richeldi L., Rubin A. S. Avdeev S., Udwadia Z. F., Xu Z. J.* Idiopathic pulmonary fibrosis in BRIC countries: the cases of Brazil, Russia, India, and China // *BMC. Medicine.* 2015; 13: 237.
2. *Raghu G., Rochwerg B., Zhang Y., Cuello Garcia C. A., Azuma A. et al.* An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Executive Summary An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline // *Am J. Respir. Crit. Care. Med.* 2015; 192: e3–e19.
3. *Ryu J. H., Moua T., Daniels C. E. et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis: Evolving concepts // *Mayo Clin. Proc.* 2014; 89: 1130–42.
4. *Raghy G. et al.* // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011. V. 183. P. 788.
5. *Spagnolo P. et al.* // *Cochrane database Syst. Rev.* 2010. V. 9. CD002134
6. *Funke M., Geiser T.* Idiopathic pulmonaty fibrosis: the turning point is now // *Swiss. Med. Wkly.* 2015; 145: w14139.
7. *Raghu G., Rochwerg B., Zhang Y., Garcia C.A., Azuma A., Behr J., Brozek J. L., Collard H. R., Gunningham W., Homma S., Johkoh T., Martinez F. J., Myers J., Protzko S. L., Richeldi L., Rind D., Selman M., Theodore A., Wells A. U., Hoogsteden H., Schunemann H. J.* American Thoracic Society; European Respiratory Society; Japanese Respiratory Society; Latin American Thoracic Association. 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; 191(2): e3–e19.
8. *Авдеев С. Н.* Идиопатический легочной фиброз: новая концепция и подходы к диагностике / С. Н. Авдеев // *Практическая пульмонология.* 2014; 4: 16–23.
9. *Ryu J. H., Moua T., Daniels C. E. et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis: Evolving concepts // *Mayo. Clin. Proc.* 2014; 89: 1130–42.
10. *Richeldi L. et al.* INPULSIS Trial Investigators // *N. Engl. J. Med.* 2014. V. 370. P. 2071.
11. *Richeldi L., Costabel U., Selman M., Kim D. S., Hansell D. M., Nicholson A.G., Brown K. K., Flaherty K. R., Noble P. W., Raghu G. et al.* Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis // *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1079–1087.
12. *Richeldi L., du Bois R. M., Raghu G., Azuma A., Brown K. K., Costabel U., Cottin V., Flaherty K. R., Hansell D. M., Inoue Y. et al.* INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis // *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 2071–2082.
13. *Чучалин А. Г.* Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации / А. Г. Чучалин, С. Н. Авдеев, З. Р. Айсанов, А. С. Белевский, С. А. Демура, М. М. Илькович, Е. А. Коган, М. В. Самсонова, А. А. Сперанская, И. Е. Тюрин, А. Л. Черняев, Б. А. Черняк, А. В. Черняк, Е. И. Шмелев // *Пульмонология.* 2016; 26(4):399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399–419.