

# **Лечение ИЛФ - современное состояние и перспективы**

Заслуженный деятель науки РФ

проф. Е.И.Шмелев

Отдел дифференциальной диагностики  
ФГБНУ ЦНИИТ, Москва



ФГБНУ  
«ЦНИИТ»

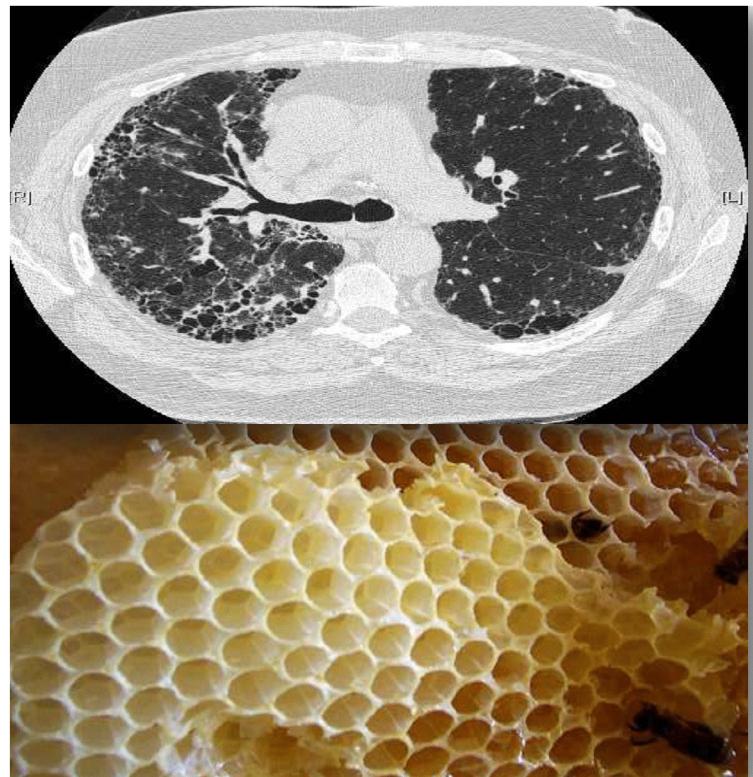


**«Лечение больного с самого начала болезни до последнего дня жизни» – основное правило работы с больными ИЛФ**



ФГБНУ  
«ЦНИИТ»

# ЛЕЧЕНИЕ ИЛФ: НАЧАЛО НОВОЙ ЭРЫ



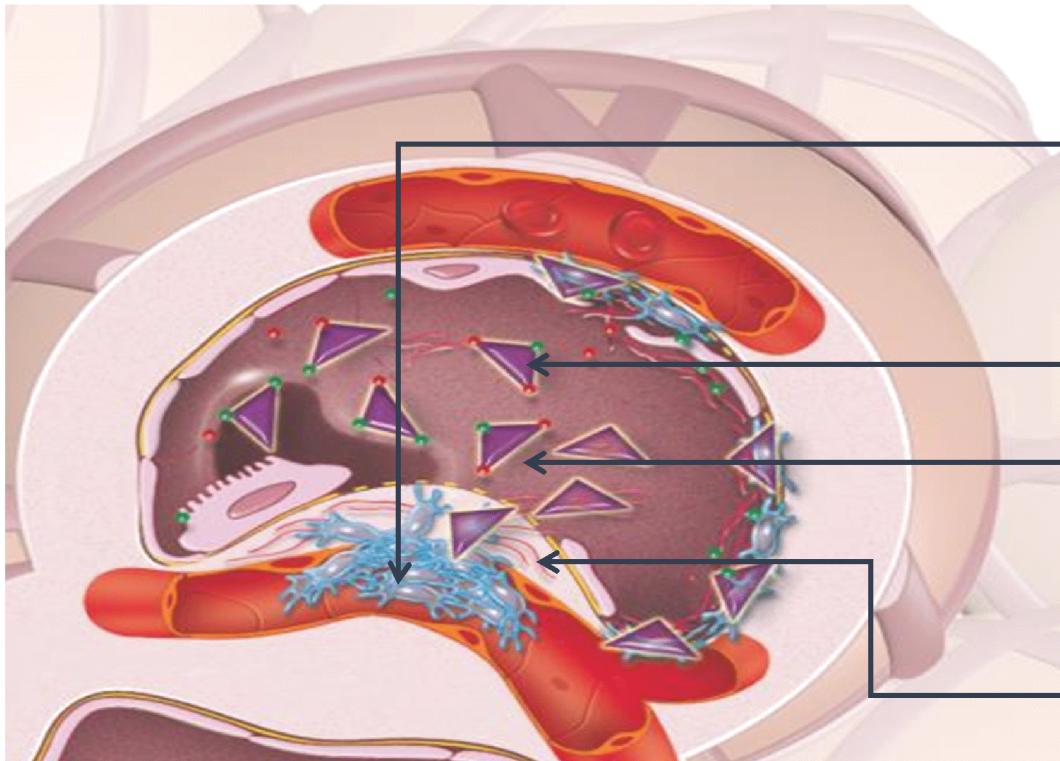
 CIEP  
Central & Eastern European IPF Platform  
**Inaugural Workshop**

# Лечение ИЛФ: ATS/ERS/JRS/ALAT 2015 клинические рекомендации (G. Raghu)

Agent	2015 Guideline	2011 Guideline
<b>New and revised recommendations</b>		
Anticoagulation (warfarin)	Strong recommendation against use*	Conditional recommendation against use <sup>‡</sup>
Combination prednisone + azathioprine + N-acetylcysteine	Strong recommendation against use <sup>†</sup>	Conditional recommendation against use <sup>†</sup>
Selective endothelin receptor antagonist (ambrisentan)	Strong recommendation against use <sup>†</sup>	Not addressed
Imatinib, a tyrosine kinase inhibitor with one target	Strong recommendation against use*	Not addressed
Nintedanib, a tyrosine kinase inhibitor with multiple targets	Conditional recommendation for use*	Not addressed
Pirfenidone	Conditional recommendation for use*	Conditional recommendation against use <sup>†</sup>
Dual endothelin receptor antagonists (macitentan, bosentan)	Conditional recommendation against use <sup>†</sup>	Strong recommendation against use*
Phosphodiesterase-5 inhibitor (Sildenafil)	Conditional recommendation against use*	Not addressed
<b>Unchanged recommendations</b>		
Antacid therapy	Conditional recommendation for use <sup>†</sup>	Conditional recommendation for use <sup>†</sup>
N-acetylcysteine monotherapy	Conditional recommendation against use <sup>†</sup>	Conditional recommendation against use <sup>†</sup>
Antipulmonary hypertension therapy for idiopathic pulmonary fibrosis-associated pulmonary hypertension	Reassessment of the previous recommendation was deferred	Conditional recommendation against use <sup>†</sup>
Lung transplantation: single vs. bilateral lung transplantation	Formulation of a recommendation for single vs. bilateral lung transplantation was deferred	Not addressed



## Пирфенидон\*(Эсбриет)- антифиброзная активность



Снижает пролиферацию фибробластов<sup>1,2</sup>

Ингибит синтез и активность TGF- $\beta$ ,  
потенциального медиатора лёгочного  
фиброза<sup>2-5</sup>

Ингибит синтез TNF- $\alpha$ <sup>3,6-7</sup>

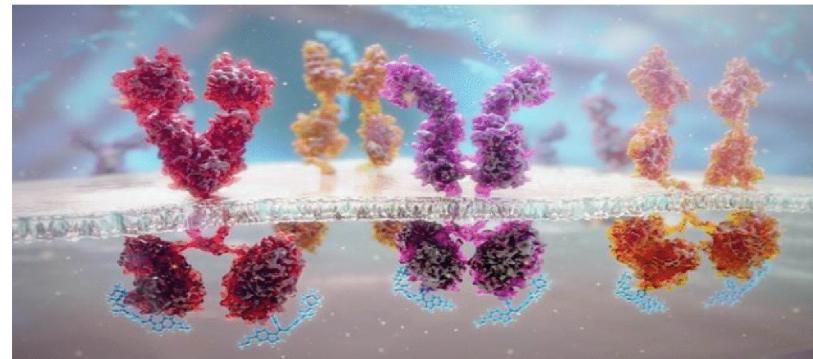
Ингибитирует продукцию коллагена<sup>1,2,5,8</sup>

- 1. Di Sario A et al. J Hepatol 2002;37:584–591; 2. Schaefer CJ et al. Eur Respir Rev 2011;20:85–97;
- 3. Oku H et al. Eur J Pharmacol 2008;590:400–408; 4. Liu H et al. Am J Transplant 2005;5:1256–63;
- 5. Nakayama S et al. Life Sci 2008;82:210–217; 6. Oku H et al. Eur J Pharmacol 2002;446:167–176;
- 7. Grattendick KJ et al. Int Immunopharmacol 2008;8:679–687; 8. Iyer SN et al. J Pharmacol Exp Ther 1999;289:211–218.



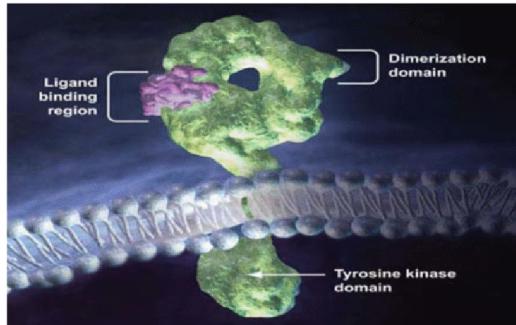
# НИНТЕДАНИБ

Нинтеданиб

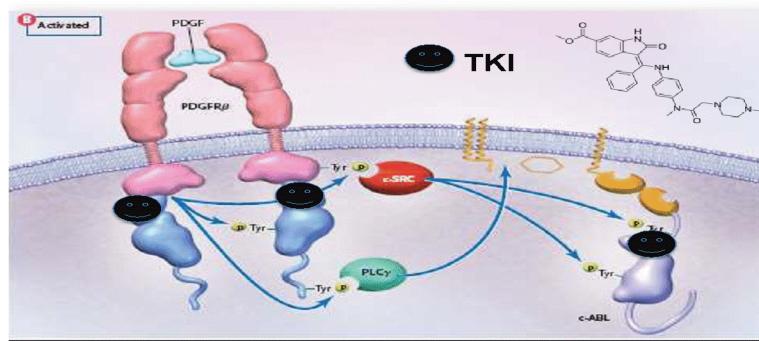


- Внутриклеточный ингибитор тирозинкиназ<sup>1,2</sup>
- Блокирует три рецептора фактора роста: VEGF, FGF и PDGF<sup>1,2</sup>

## Receptor Tyrosine Kinase



## Tyrosine Kinases – Active



FGF- фактор роста фибробластов; IPF-идиопатический легочный фиброз; PDGF- тромбоцитарный фактор роста;  
VEGF-васкулоэндотелиальный фактор роста.

1. Hilberg F, et al. *Cancer Res.* 2008;68:4774-4782;
2. Wollin L, et al. *J Pharmacol Exp Ther* 2014;349:209–20
3. Richeldi L, et al. *N Engl J Med.* 2011;365:1079-1187.



ФГБНУ  
«ЦНИИМТ»

## **НИНТЕДАНИБ**

Ингибитор различных видов тирозинкиназы, включая фактор роста тромбоцитов, фактор роста фибробластов и эндотелиальный фактор роста



## **ПИРФЕНИДОН**

Подавляет синтез трансформирующего фактора роста  $\beta$  и ФНО  $\alpha$



ФГБНУ  
«ЦНИИМЗ»

# Когда назначать антифиброзные препараты при ИЛФ?



ФГБНУ  
«ЦНИИГ»

# Что мы ожидаем от применения антифибротической терапии?

- Торможение фиброзообразования и как следствие - увеличение срока жизни больного.
- Уже сформированный фиброз (структурные изменения) не может подвергаться обратному развитию. Тут поможет только трансплантация донорского органа.
- Следовательно, поскольку при ИЛФ процесс фиброзообразования **постоянно прогрессирующий** (правда с разной скоростью), логично максимально раннее назначение антифиброзных средств.



# Непредсказуемость естественного течения ИЛФ не позволяет оправдать задержки в лечении

## Прогрессирование заболевания у разных пациентов с ИЛФ<sup>1</sup>

Дыхательная функция/ симптомы

▼ Обострение

Прогрессирование заболевания  
(медленное ухудшение)

Быстрое ухудшение

Через обострения

0 1 2 3 4  
Медиана выживаемости после установления диагноза (годы)

- Прогрессирование может быть быстрым или медленным с эпизодами обострений<sup>1</sup>
- Частота ответа может быть выше, если лечение начато рано, до того, как развился необратимый фиброз<sup>2</sup>
- Более ранняя диагностика и начало лечения могут улучшить долгосрочные клинические исходы<sup>3</sup>

1. Ley B et al. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:431–440; 2. ATS/ERS International Consensus Statement. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:646–664; 3. Cottin V et al. Eur Respir Rev 2014;23:106–110.



ФГБНУ  
«ЦНИИТ»

# Доступность антифиброзных средств и очередность их назначения



ФГБНУ  
«ЦНИИМТ»

# Чем определяется доступность антифиброзных средств

- Организацией помощи больным ИЛФ в регионе
- Оперативностью местных органов здравоохранения
- Квалификацией пульмонологов, работающих с этой категорией больных



# Очередность назначения антифиброзных средств.

- Переносимость препарата
- Доступность препарата.



ФГБНУ  
«ЦНИИМБ»

## Данные, которые могут помочь выбрать антифибротический агент для инициации терапии ИЛФ\*

	Первый выбор Нинтеданиб	Первый выбор Эсбриет
Анамнез тромбоэмбологических осложнений/CC заболеваний		+
Высокий риск кровотечений, прием антикоагулянтов		+
Анамнез дерматологических проблем связанных с солнцем	+	
Обострения ИЛФ в анамнезе	+	
Периоперационный период		+
Аллергия к сое или арахису		+
Частое воздействие интенсивного солнечного излучения (связанного с работой или отдыхом)	+	

\*Sköld CM et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a position paper from a Nordic expert group. J Intern Med. 2017 Feb; 281(2):149-166.



# Поиск альтернативы антифиброзным пирфенидону и нинтеданибу



ФГБНУ  
«ЦНИИГ»

# Лечение ИЛФ - что дальше?

The therapy of idiopathic pulmonary fibrosis: what is next?" Vivien Somogyi, Nazia Chaudhuri, Sebastiano Emanuele Torrisi, et al. Eur Respir Rev 2019; 28: 190021. - September 30, 2019



ФГБНУ  
«ЦНИИГАУ»

# Поиски мишеней для фармакотерапии ИЛФ - муки творчества.



ФГБНУ  
«ЦНИИМТ»

**Ответ на антифибротическое лечение является гетерогенным и может быть ограничен побочными эффектами, что требует постоянной необходимости разработки новых терапевтических подходов, включая комбинированную терапию и разработку новых соединений.**



# Олодатерол?!

- Активация бета-2-рецепторов влияет профибротические события в клеточных линиях.
- Изучено влияние олодатерола на культуры человеческих фибробластов и на мышах с блеомициновым фиброзом.
- Установлено торможение фиброзообразования

Herrmann FE1 Br J Pharmacol. 2017 Aug 15



## *Licence to kill senescent cells in idiopathic pulmonary fibrosis?*

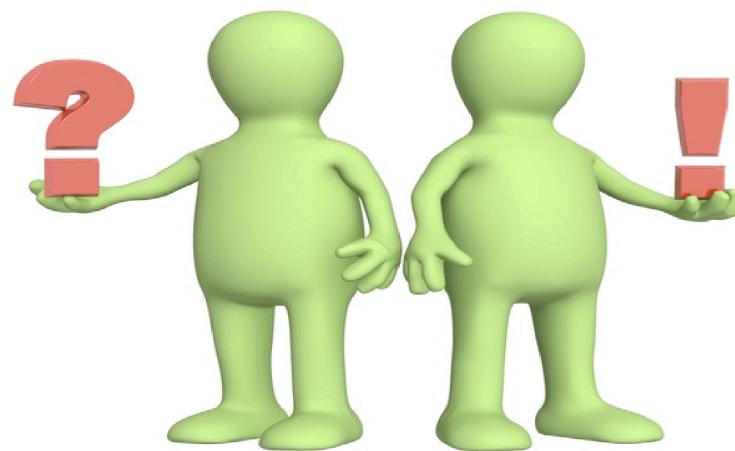
*Уничтожение стареющих клеток при ИЛФ?*

- Сенолитические препараты могут быть перспективной адъювантной терапией в IPF.
- Eur Respir J 2017; 50 A. A. Mailleux, and B. Crestani



НИНТЕДАНИБ

ТИРФЕНИДОН



НИНТЕДАНИБ

+

ТИРФЕНЕДОН

.....



ФГБНУ  
«ЦНИИТ»

## Комбинированная терапия

- INJOURNEY комбинированная терапия нинтеданибом с пирфенидоном по сравнению с одним нинтеданибом у 105 пациентов с ИЛФ в течение 12-недельного периода. (12-недельное снижение FVC -13,3 мл против -4 0,9 мл соответственно) В комбинации чуть больше тошноты и рвоты, но приверженность одинакова во всех группах.
- Попытки сочетать пирфенидон с АЦЦ дали негативный эффект.
- Продолжается исследование фазы IIb (NCT02951429) : эффект комбинированной терапии силденафилом и пирфенидоном у пациентов с прогрессирующим ИЛФ и риском легочной гипертонии.



Активация множественных путей, ведущих к миграции фибробластов, пролиферации и дифференцировке миофибробластов, позволила выявить многочисленные потенциальные молекулярные мишени новых терапевтических агентов, которые в настоящее время исследуются в ранних клинических испытаниях.



## Антитела к фактору роста соединительной ткани (CTGF or CCN2)

- В исследовании PRAISE (NCT01890265) было установлено, что антагонист CTGF памревлумаб (FG-3019) оказывает существенное влияние на **торможение снижения** функции легких у 160 пациентов с ИЛФ, однако полные рецензируемые данные все еще ожидаются. .
- Объявлено начало испытаний фазы III.



# Pentraxin (PTX)-2

- Пентраксин (PTX) -2, также известный как **сывороточный амилоид P**, является циркулирующим белком, который связывается с моноцитами и ингибирует их дифференацию в про-фиброзные фибробанты и макрофаги, производящие фактор роста (TGF) - $\beta$ , тем самым способствуя заживлению эпителия и разрешению фиброза
- Фаза II исследования продемонстрировала существенные эффекты в замедлении снижения легочной функции и стабильности в 6MWD в течение 24 недель по сравнению с плацебо с приемлемым профилем безопасности. Было объявлено о запуске испытания фазы III для PRM-151 в ИЛФ с использованием FVC в качестве первичной конечной точки и 6MWD в качестве ключевой второй конечной точки.



# AUTOTAXIN-LPA ИНГИБИТОРЫ

- Ферменты аутотаксина играют ключевую роль в апоптозе эпителиальных клеток и повреждении эндотелиальных клеток посредством высвобождения биоактивной лизофосфатидной кислоты (LPA).
- В исследовании фазы IIa (NCT02738801, исследование FLORA) безопасность, переносимость, фармакокинетический и фармакодинамический профиль GLPG1690, **селективного ингибитора аутотаксина и LPA**, анализировали в течение 12-недельного периода. GLPG1690 хорошо переносился пациентами с ИЛФ со схожим с плацебо профилем безопасности и предварительный анализ эффективности продемонстрировали обнадеживающие результаты в отношении прекращения снижения FVC.
- Предполагается международное исследование (3 фаза)



# PBI-4050

- PBI-4050 представляет собой аналог жирной кислоты со средней длиной цепи, проявляющий сродство к рецепторам G-белка, нацеленный и ингибирующий множественные пути, участвующие в фиброзе легких, включая ингибирование стресса эндоплазматического ретикулума и продукцию активных форм кислорода, эпителиально-мезенхимальный переход и рекрутование фиброцитов / фибробластов , миграция, распространение и дифференциация
- Фаза II исследования 40 пациентов с IPF, получавших PBI-4050 отдельно или в комбинации с антифиброзными препаратами, не показала проблем с безопасностью. При этом наблюдалось замедление или стабильность FVC в течение 12-недельного периода лечения с использованием только PBI-4050 и в комбинации с нинтеданибом



# Исследования с отрицательным результатом

- **ANTI-LYSYL OXIDASE ANTIBODIES**
- **ANTI-INTERLEUKIN ANTIBODIES:**антитела к IL-13 (IgG4 tralokinumab), IL-13 and IL-4, and lebrikizumab



ФГБНУ  
«ЦНИИТ»

# Идущие исследования

- LEUKOTRIENE ANTAGONISTS
- PROTEIN KINASE INHIBITORS
- ANTI-INTEGRIN ANTIBODIES



ФГБНУ  
«ЦНИИТ»

# Терапия клетками

- Разнообразные клетки используются в исследованиях по лечению IPF, включая эпителиальные клетки легких типа II, и различные типы стволовых клеток, в том числе стволовые клетки легких, индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК), эмбриональные стволовые клетки (ESCs), мезенхимальные стволовые клетки (MSCs) и жировые стволовые клетки (ADSCs). Примечательно, что как эндогенные альвеолярные эпителиальные, так и мезенхимальные клетки, полученные из костного мозга, наиболее широко исследованы для лечения ИЛФ.



# ЗНАЧЕНИЕ МИКРОБИОМА

- Получены свидетельства указывающие на то, что при прогрессировании ИЛФ, острое ухудшение состояния, включая обострения ИЛФ и смертность, связано с измененным микробиомом с повышенной бактериальной нагрузкой или обилием патогенных микроорганизмов.
- Таким образом, нацеливание на микробиом, например, антибиотиками могут быть возможной терапией для замедления прогрессирования заболевания
- Влияние ко - тримоксазола или доксициклина на время до первой госпитализации и / или на смертность от всех причин анализируется в исследовании фазы III (NCT02759120)



# Легочная реабилитация

- После обширных исследований в этой области, легочная реабилитация в настоящее время признана неотъемлемым и необходимым компонентом лечения пациентов с IPF и, таким образом, является основной характеристикой рекомендаций в национальных и международных руководствах.

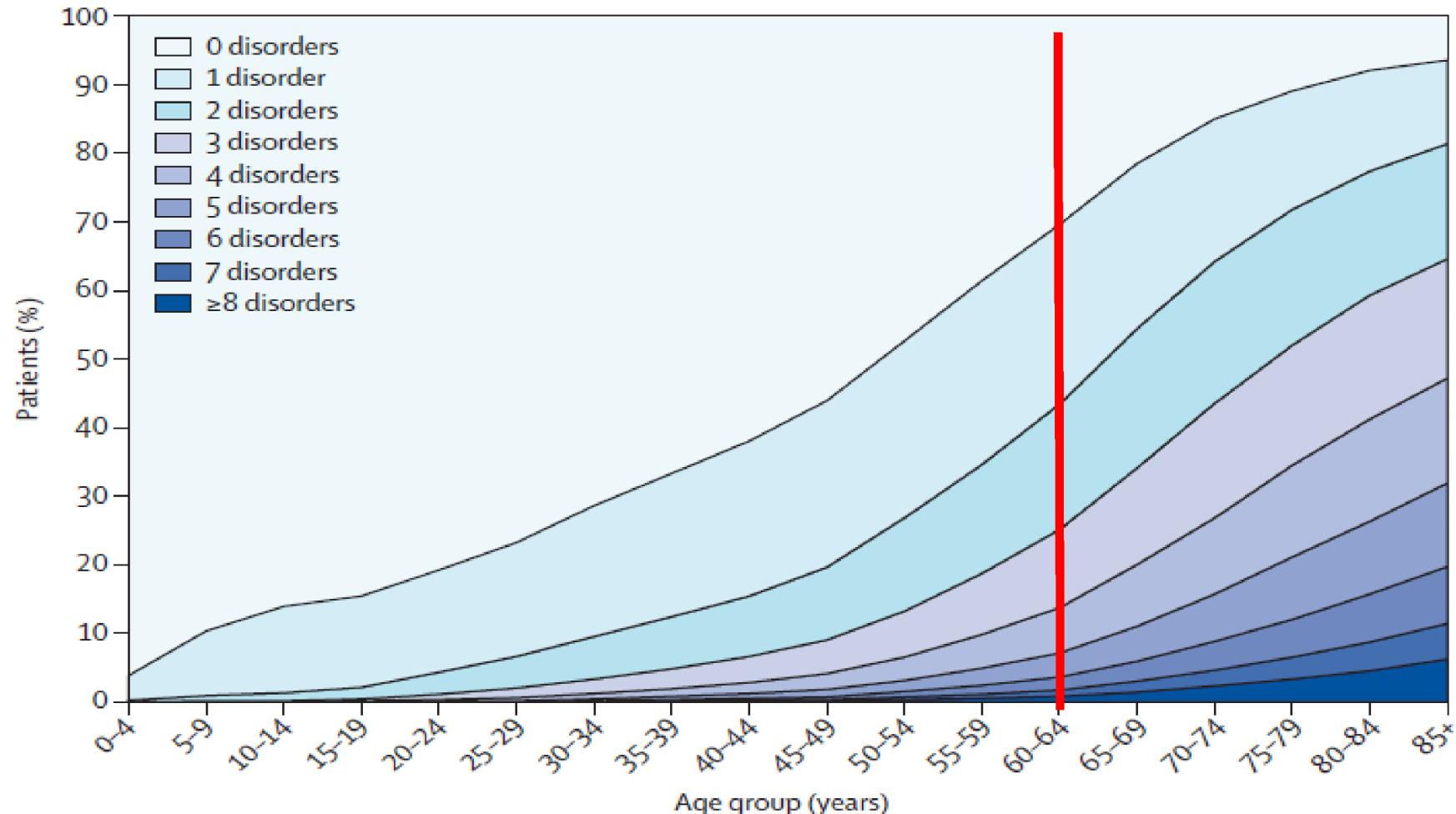


# Паллиативная помощь

- Паллиативные вмешательства охватывают широкий терапевтический спектр, включая обучение и поддержку пациентов и лиц, осуществляющих уход, раннее облегчение симптомов с целью улучшения или поддержания качества жизни пациентов и планирование окончания жизни при заболевании, которое неизменно прогрессирует.
- Кашель, одышка, беспокойство и депрессия часто встречаются при ИЛФ и оказывают значительное влияние на качество жизни пациентов
- Домашняя оксигенотерапия
- Опиоиды при кашле



## Коморбидность и возраст



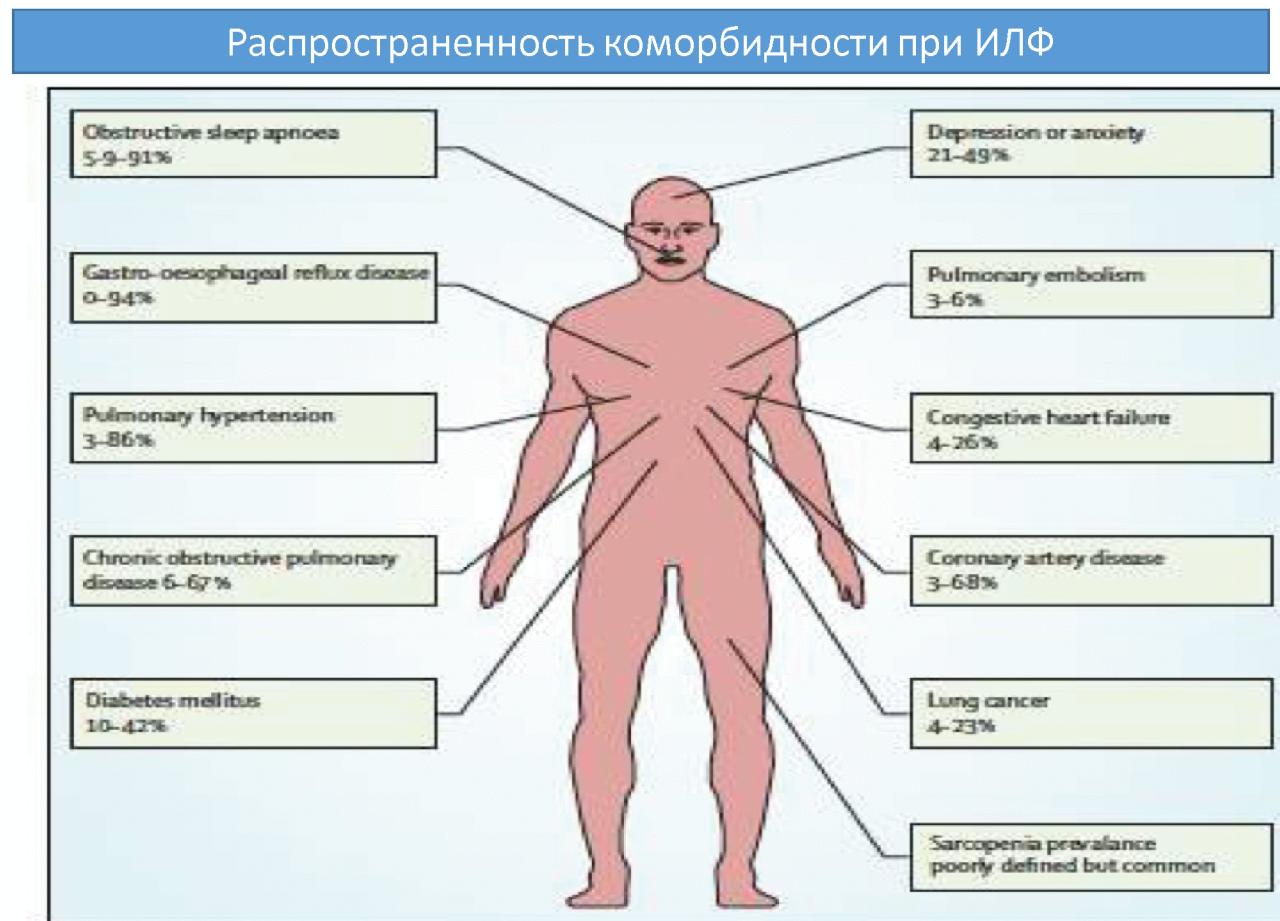
Больные ИЛФ обычно старше 60 лет!!!

Barnett et al, Lancet 2012



Сопутствующие болезни тоже лечат, в том числе препаратами, вызывающими фиброз

- Слип апное до 91%
- ГЭР до 94%
- Легочная гипертензия – 86%
- ХОБЛ - 67%
- Диабет - 42%
- Депрессии - 49%
- ТЭЛА - 6 %
- Серд. Недостаточность – 26%
- ИБС - 68%
- Рак легких - 23%
- Мышечная слабость – сакропения - у всех.



Reproduced with permission from Lancet

King CS and Nathan SD. Lancet Respir Med 2016; Epub ahead of print

CS and Nathan SD. Epub ahead of print. Copyright © 2016



# Влияние сопутствующих заболеваний на смертность пациентов с ИЛФ

Сопутствующие заболевания	Отношение рисков	Сопутствующие заболевания	Отношение рисков
Рак легкого	2.833*	ХОБЛ	1.050

**Сердечно-сосудистые заболевания и рак лёгкого – это статистически значимые предикторы смерти пациента**

Kreuter M, et al. PLoS ONE 2016;11:e0151425

- Медиана выживаемости варьировала от 12 месяцев у пациентов с 6 коморбидностями до 66 месяцев у пациентов без коморбидностей

\*  $P < 0.01$ ; †  $P < 0.05$ . 272 пациента были определены, из которых 12% не имели коморбидностей, 58% имели от 1 до 3, и 30% от 4 до 7 коморбидностей, главным образом, кардиоваскулярные, легочные, и онкологические. Прочие заболевания CCC были, в основном: порок клапана сердца, сердечная аритмия, дилатационная кардиомиопатия. Predictive мультивариативная модель пропорциональных рисков Кокса. ХОБЛ, хроническая обструктивная болезнь легких; ГЭРБ, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь легких; ВТЭ, венозный тромбоэмболизм; CCC, сердечно-сосудистая система; АГ, артериальная гипертензия.

Kreuter M, et al. PLoS One 2016;11:e0151425.



# **Сердечно-сосудистые заболевания у пациентов с ИЛФ**

Хотя ИЛФ является основной причиной смерти у пациентов, страдающих этим хроническим заболеванием, причина смерти у 30-40% этих пациентов связана с другими состояниями, то есть сопутствующими заболеваниями.

**Один из четырёх пациентов с ИЛФ погибает от ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности или их осложнений**

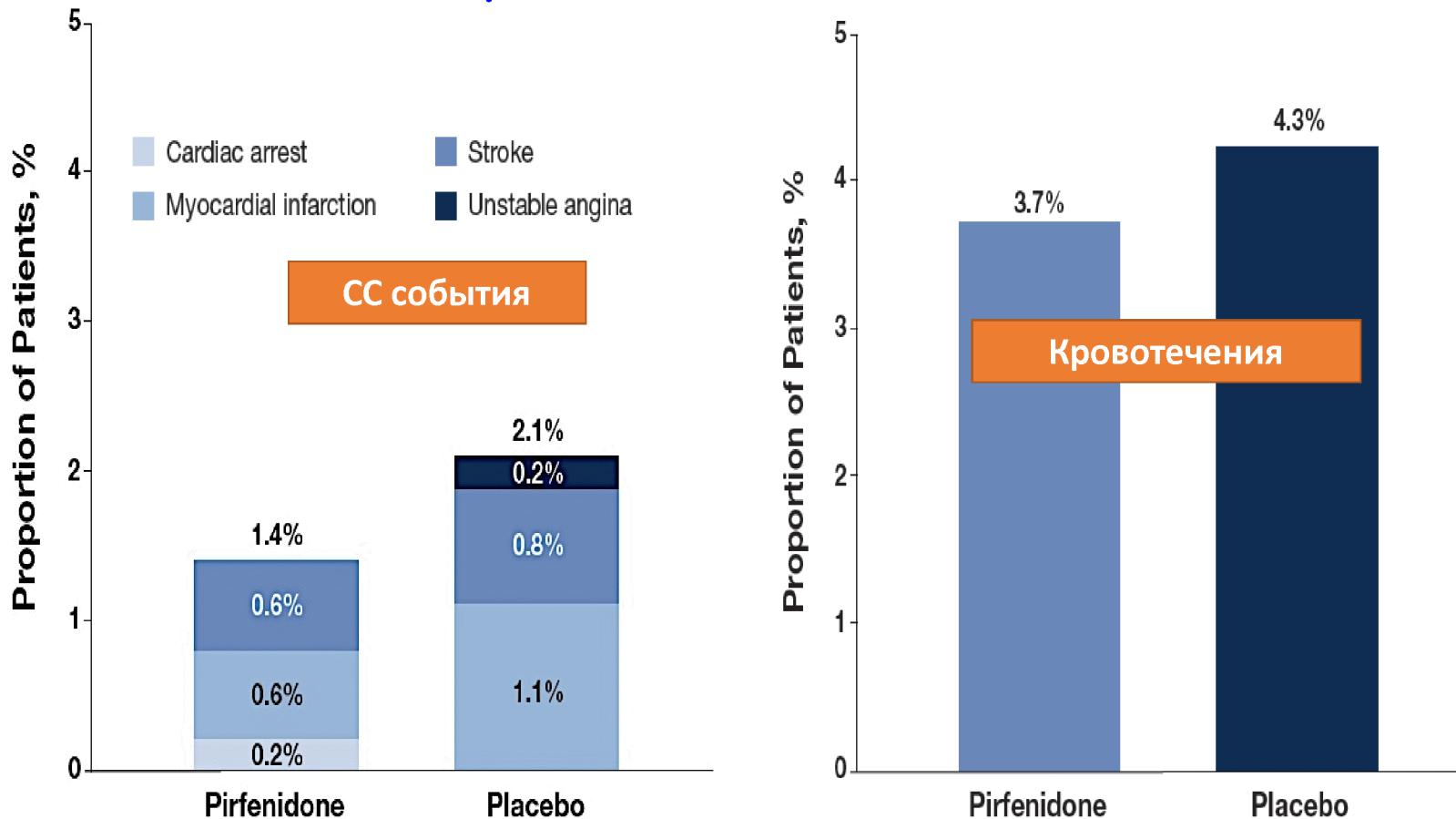


Panos RJ, Mortenson RL, Niccoli SA, et al. Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: causes and assessment. Am J Med 1990; 88: 396–404



**ФГБНУ  
«ЦНИИМБ»**

## Пирфенидон не увеличивает риска сердечно-сосудистых нежелательных явлений и кровотечений в течение 14 месяцев



CV: cardiovascular; MACE: major adverse cardiovascular events.

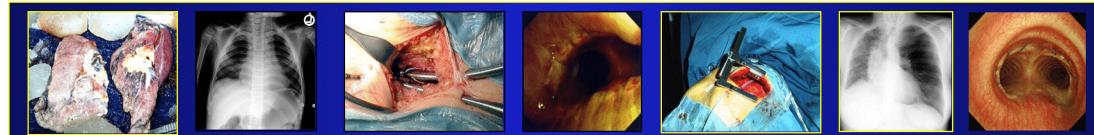
Glassberg M, et al. Am J Respir Crit Care Med 2016;193:A4980.

## Международное соглашение по отбору кандидатов на трансплантацию легких

### A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation

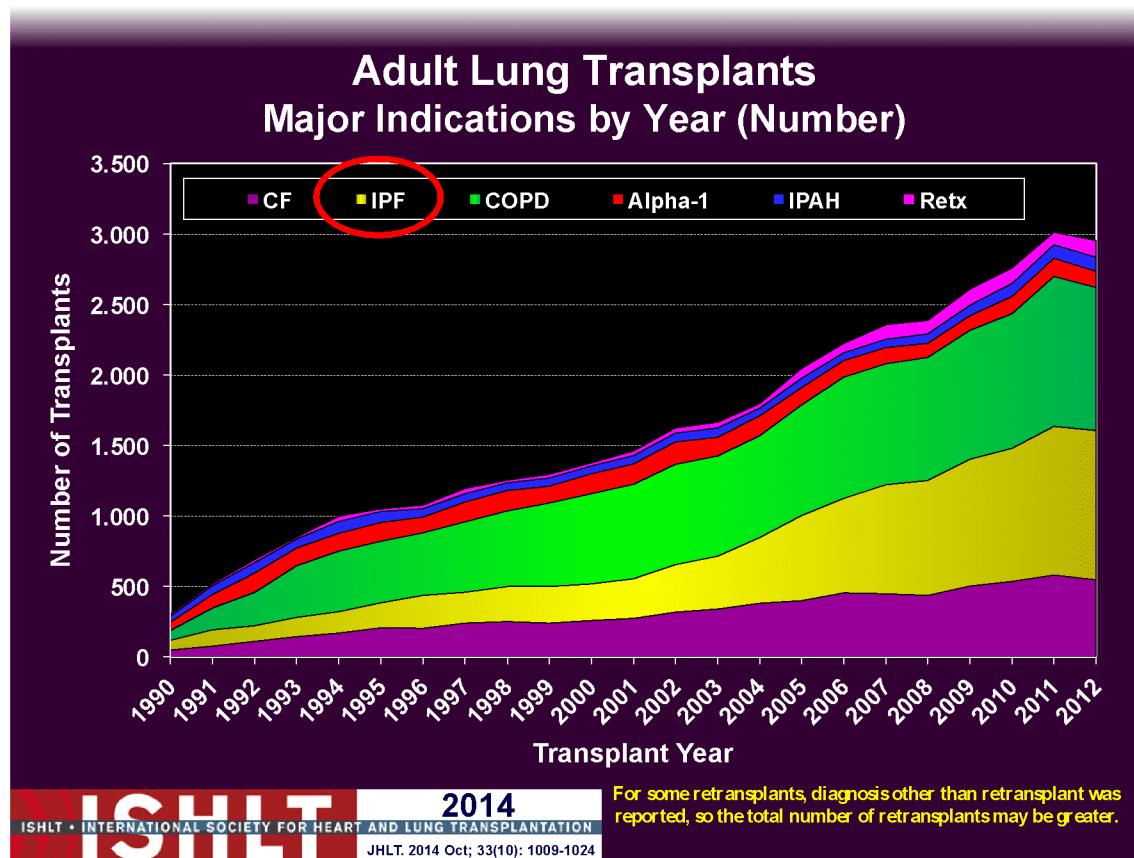
Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, Lederer DJ, Mulligan MJ, Patterson GA, Singer LG, Snell GI, Verleden GM, Zamora MR, Glanville AR

J Heart Lung Transplant 2015;34:1–15



ФГБНУ  
«ЦНИИТ»

## Количество больных ИЛФ, подвергнутых трансплантации легких растет (желтый цвет графика)



## Bronchiolitis Obliterans Syndrome in Lung Transplantation

- BOS = clinical correlate of obliterative bronchiolitis (OB)
  - Persistent decline of FEV1 to ≤80% of best post-transplant FEV1 value
  - OB is difficult to detect with transbronchial biopsy or other diagnostic modalities
- It is the most common cause of morbidity and mortality for recipients who survive beyond 1 year post-transplant
- The median survival after BOS onset is 3-4 years
- Clinical course is highly variable (median survival of 3-4 years)

Облитерирующий бронхиолит (ОБ) после трансплантации легких – наиболее частая причина смерти пациентов в течение первого года после трансплантации

Средняя выживаемость при ОБ – 3-4 года, хотя эти цифры очень изменчивы.



ФГБНУ  
«ЦНИИГАМ»



Осторожно,  
думающие люди !

joyreactor.cc



Уставший седой врач в кабинете задумался над бумагами  
© Monkey Business Images / Фотобанк Лори



Удачи Вам!!!



ФГБНУ  
«ЦНИИТ»

**Благодарю за внимание!**

*Продолжение следует....*



ФГБНУ  
«ЦНИИТ»