

Ключові слова: фіброзуючі інтерстиціальні захворювання легень, ідіопатичний легеневий фіброз, інтерстиціальне захворювання легень при системній склеродермії (системному склерозі), нінтеданіб, Офев.

НІНТЕДАНІБ: ВИСОКОСПЕЦІАЛІЗОВАНА МЕДИЧНА ДОПОМОГА ПРИ ФІБРОЗУЮЧИХ ІНТЕРСТИЦІАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЛЕГЕНЬ

Фіброзуючі інтерстиціальні захворювання легень (ІЗЛ) включають низку подібних патофізіологічних станів, що вказує на потенціал для загальних підходів до лікування. Нінтеданіб (Офев®), внутрішньоклітинний інгібітор тирозинкінази з антифіброзними властивостями, є одним із перших препаратів, схвалених до застосування при ідіопатичному легеневому фіброзі (ІЛФ), а нещодавно його схвалено для застосування при інших хронічних фіброзних ІЗЛ з прогресуючим фенотипом і ІЗЛ, асоційованим із системним склерозом (ІЗЛ-СС). У ході мультинаціональних досліджень III фази показано, що нінтеданіб статистично достовірно знижує річну швидкість зменшення форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) у дорослих з ІЛФ, іншими прогресуючими фіброзуючими ІЗЛ та ІЗЛ-СС. Швидкість зменшення ФЖЄЛ при застосуванні нінтеданібу у пацієнтів із ІЛФ та тяжким порушенням газообміну було порівняним із таким у пацієнтів із легшим перебігом захворювання. Застосування нінтеданібу в ході рутинної медичної практики у пацієнтів з ІЛФ підтверджує ефективність препарату в уповільненні прогресування ІЗЛ.

ВСТУП

Фіброзуючі інтерстиціальні захворювання легень (ІЗЛ) — це сукупне поняття, яке включає понад 200 різних захворювань, при багатьох з яких відмічають хронічний прогресуючий фіброз [1]. ІЗЛ характеризується прогресуючим запаленням та фіброзом тканин легень, і на сьогодні не існує методів лікування фіброзу легень. Тому метою лікування цієї патології є запобігання прогресуванню захворювання шляхом раннього втручання. Зниження легеневої функції або погіршення на рентгенограми вказують на прогресування ІЗЛ [2].

Ідіопатичний легеневий фіброз (ІЛФ) належить до ІЗЛ з прогресуючим фенотипом і характеризується фіброзом, погіршенням функції легень, збільшенням вираженості симптомів (наприклад задишка, кашель), погіршенням якості життя та передчасною смертністю [3, 4, 5]. Так, медіана виживання з моменту встановлення діагнозу становить 4,5 року [6]. Інші ІЗЛ, які мають прогресуючий фіброзуючий фенотип, включають (серед іншого) ідіопатичну неспецифічну інтерстиціальну пневмонію, некласифіковану ідіопатичну інтерстиціальну пневмонію, гіперчутливий пневмоніт та аутоімунні ІЗЛ, такі як асоційоване з ревматоїдним артритом ІЗЛ та інтерстиціальне захворювання легень при системній склеродермії (системному склерозі) (ІЗЛ-СС). Ці прогресуючі фіброзуючі ІЗЛ мо-

жуть мати схожі клінічні характеристики з ІЛФ (хоча, на відміну від ІЛФ, вони можуть бути клінічно стабільними, особливо у випадках легшого перебігу захворювання) і, ймовірно, мають генетичні фактори ризику розвитку та патофізіологічні механізми, які є спільними з ІЛФ, що свідчить про потенційну можливість застосування спільних підходів до лікування [3, 7, 8].

Враховуючи, що фіброз, ремоделювання легеневої архітектури та зниження функції легень є загальними ознаками цих захворювань, то обмеження прогресування фіброзу вважається потенційно потужним підходом до їх лікування [1].

Ранній початок лікування ІЛФ має вирішальне значення для уповільнення зниження функції легень, зниження ризику розвитку загострень та покращення клінічних результатів [5]. Проте варіанти лікування ІЛФ історично обмежені, і донедавна не було затверджених препаратів для лікування не-ІЛФ ІЗЛ [4].

Нінтеданіб (ОФЕВ®) є низькомолекулярним інгібітором тирозинкінази (tyrosine kinase inhibitor — TKI), що застосовується перорально, має антифіброзні властивості і був одним із перших препаратів, який схвалений для лікування ІЛФ у ЄС і США [9]. Нещодавно нінтеданіб схвалений для застосування при інших хронічних фіброзних ІЗЛ з прогресуючим фенотипом та ІЗЛ-СС. Нінтеданіб блокує рецептори, у тому чис-

лі рецептор фактора росту тромбоцитів (PDGFR) α та β , рецептор фактора росту фібробластів (FGFR) 1–3 і рецептор фактора росту ендотелію судин (VEGFR) 1–3. Крім того, нінтеданіб інгібує кінази Lck (лімфоцит-специфічна білкова тирозинкіназа), Lyn (білкова тирозинкіназа), Src (протоонкогенна білкова тирозинкіназа) та CSF1R (рецептор колонієстимулюючого фактора 1). Нінтеданіб конкурентно взаємодіє з аденозинтрифосфат (АТФ)-зв'язувальною ділянкою цих кіназ і блокує внутрішньоклітинну передачу каскадних сигналів, які продемонстрували, що вони беруть участь у патогенезі ремоделювання фіброзної тканини при ІЗЛ. У цій статті обговорюються терапевтична ефективність та профіль безпеки нінтеданіб при лікуванні фіброзних ІЗЛ [10].

ЕФЕКТИВНІСТЬ НІНТЕДАНІБУ ПРИ ІЛФ

Ефективність нінтеданіб при лікуванні пацієнтів з ІЛФ досліджували в рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих мультинаціональних дослідженнях фази III INPULSIS-1 і INPULSIS-2 [11] та відкритому довгостроковому продовженні цих досліджень (INPULSIS-ON) [12]. Дані досліджень INPULSIS-1 та INPULSIS-2 підтверджуються результатами рандомізованого подвійного сліпого багатонаціонального дослідження фази III INSTAGE, в якому оцінювали нінтеданіб плюс силденафіл порівняно з нінтеданібом окремо при лікуванні пацієнтів із ускладненим ІЛФ [13] та численними дослідженнями в умовах рутинної медичної практики [14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21].

ДОСЛІДЖЕННЯ INPULSIS-1 ТА INPULSIS-2

У дослідженнях INPULSIS-1 і INPULSIS-2 брали участь дорослі віком ≥ 40 років з діагнозом ІЛФ, встановленим протягом попередніх 5 років [11]. Пацієнти з вихідним розрахунковим значенням форсованої життєвої ємності легень (ФЖЕЛ) $< 50\%$ або дифузною здатністю за монооксидом вуглецю (ДЗМВ, з поправкою на гемоглобін) $< 30\%$, розрахованою на вихідному рівні, були виключені із дослідження. Фонова терапія преднізолоном ≤ 15 мг/добу (або еквівалент) була дозволена, якщо доза була стабільною протягом ≥ 8 тиж до скринінгу.

Пацієнти отримували перорально нінтеданіб у дозі 150 мг двічі на добу або відповідне плацебо протягом 52 тиж. Для управління небажаними явищами (НЯ) протоколом дослідження було дозволено переривання прийому або зниження дози до 100 мг нінтеданіб двічі на добу. В обох дослідженнях первинною кінцевою точкою була річна швидкість зниження ФЖЕЛ протягом 52 тиж. На початковому етапі середній вік пацієнтів становив ≈ 67 років, ФЖЕЛ $\approx 80\%$ від прогнозованого значення і ДЗМВ $\approx 47\%$ від прогнозованого значення. У кожному дослідженні середня тривалість застосування досліджуваного препарату становила ≈ 45 тиж.

Нінтеданіб був ефективним у зменшенні зниження ФЖЕЛ. Річні темпи скорочення ФЖЕЛ були значно нижчими у пацієнтів, що отримували нінтеданіб, порівняно із пацієнтами, які отримували пла-

цебо. Нінтеданіб також значно зменшив скориговану абсолютну середню зміну від вихідного рівня ФЖЕЛ в мілілітрах і відсотках від прогнозованого значення ($p < 0,001$ порівняно з плацебо в кожному дослідженні). На 52-му тижні статистично достовірно ($p \leq 0,001$) більша частка пацієнтів, які отримували нінтеданіб, порівняно із тими, хто отримував плацебо, не відчували абсолютного зниження частки прогнозованого ФЖЕЛ, що перевищував 5% (в обох дослідженнях) або більше ніж на 10% (лише INPULSIS-1). У сукупному наборі даних статистично достовірно ($p < 0,001$) більше пацієнтів, які отримували нінтеданіб, порівняно із групою плацебо не відчували зниження ФЖЕЛ більше ніж на 5% (53% проти 39%) або більше ніж на 10% (70% проти 61%); і 25% пацієнтів, що отримували нінтеданіб, порівняно з 9% пацієнтів, що одержували плацебо, мали покращення або відсутність зниження ФЖЕЛ на основі річної швидкості зміни ФЖЕЛ [11, 22].

Перевага нінтеданіб над плацебо щодо річного зниження ФЖЕЛ була послідовно продемонстрована в попередньо визначених підгрупах на основі базових характеристик, включаючи вік, стать, ФЖЕЛ у відсотках від прогнозованого значення, статусу куріння, необхідності системного застосування кортикостероїдів та бронходилататорів [23]. Зміна ФЖЕЛ від вихідного рівня до 52-го тижня була зіставною у пацієнтів, які отримували нінтеданіб у зниженій дозі та/або мали перерви в лікуванні під час досліджень, і тими, хто цього не зробив [24].

Застосування нінтеданіб статистично достовірно продовжувало час до першого загострення, про яке повідомили дослідники в INPULSIS-2 [11]. За результатами об'єднаного аналізу нінтеданіб статистично достовірно ($p < 0,05$ порівняно з плацебо) знижував ризик першого загострення, про який повідомлялося як про серйозну НЯ [25], і був пов'язаний з чисельним зниженням 30-, 90- та 180-денної смертності після загострення [26].

Протягом 52-тижневого періоду лікування частка пацієнтів, які померли з будь-якої причини, становила 5,5% у групі нінтеданіб порівняно із 7,8% у групі плацебо. Рівень смертності від респіраторної інфекції становив 3,8% при застосуванні нінтеданіб порівняно із 5,0% при застосуванні плацебо. Від моменту рандомізації до 28-го дня після прийому останньої дози смерть зафіксована у 3,8 та 6,1% пацієнтів, які отримували нінтеданіб і плацебо відповідно [11].

ДОСЛІДЖЕННЯ INPULSIS-ON

Пацієнти, які завершили 52-тижневе лікування в рамках досліджень INPULSIS-1 або INPULSIS-2, мали можливість отримувати нінтеданіб у ході дослідження INPULSIS-ON ($n = 430$, які раніше отримували нінтеданіб, і $n = 304$, що раніше отримували плацебо) [12]. Під час дослідження INPULSIS-ON середня тривалість прийому нінтеданіб становила 31,5 міс (середня загальна тривалість прийому препарату — 44,7 міс у пацієнтів, які раніше отримували нінтеданіб).

Уповільнення прогресування ІЛФ зберігалось протягом тривалого лікування нінтеданібом. Під час

INPULSIS-ON середня зміна ФЖЕЛ від вихідного рівня до 192-го тижня становила -327 мл у загальній популяції дослідження ($n=226$ на 192-му тижні), -349 мл у пацієнтів, які продовжують приймати нінтеданіб ($n=138$), і -293 мл у пацієнтів, які розпочали терапію нінтеданібом в ході INPULSIS-ON ($n=88$). Скориговані річні темпи зниження ФЖЕЛ, розраховані протягом 192 тиж, становили -135 , -145 і -120 мл/рік у відповідних групах.

Скоригована річна швидкість зниження ФЖЕЛ протягом 192 тиж загалом була однаковою в підгрупах, виокремлених на основі віку, раси або ФЖЕЛ у відсотках від прогнозованого значення, і не залежала від зниження дози або перерви у застосуванні. Частота загострень становила 5,8 і 5,2 на 100 пацієнто-років у пацієнтів, які продовжували приймати нінтеданіб, і пацієнтів, які розпочали прийом нінтеданіб, відповідно. За ≈ 5 років спостереження 24 та 27% пацієнтів у відповідних групах померли.

ДОСЛІДЖЕННЯ INSTAGE

У дослідження INSTAGE включили дорослих віком ≥ 40 років з діагнозом ІЛФ, встановленим протягом попередніх 6 років, і з ДЗМВ за один вдих (з поправкою на гемоглобін) $\leq 35\%$ від прогнозованого значення [13]. Пацієнти отримували нінтеданіб 150 мг двічі на добу плюс силденафіл 20 мг тричі на добу ($n=137$) або нінтеданіб 150 мг двічі на добу плюс плацебо тричі на добу ($n=136$) протягом 24 тиж.

Первинною кінцевою точкою була зміна загально-го балу за анкетною лікарні Святого Георгія для оцінки дихальної функції порівняно з вихідним рівнем на 12-му тижні. На початковому етапі середній вік пацієнтів становив 70 років, ФЖЕЛ — $\approx 67\%$ від прогнозованого значення і ДЗМВ — $\approx 26\%$ від прогнозованого значення. Середня тривалість прийому нінтеданіб становила ≈ 21 тиж у кожній групі.

Додавання силденафілу до нінтеданіб статистично достовірно не вплинуло на скориговану середню зміну від вихідного рівня загального балу за анкетною лікарні Святого Георгія для оцінки дихальної функції на 12-му тижні (первинна кінцева точка).

У INSTAGE тільки нінтеданіб уповільнював погіршення функції легень до такої ж швидкості, як і в дослідженнях INPULSIS [27]. Скоригована швидкість зниження ФЖЕЛ становила $-66,7$ мл/24 тиж при застосуванні нінтеданіб плюс плацебо в дослідженні INSTAGE порівняно з $-52,3$ мл/24 тиж для нінтеданіб і $-102,8$ мл/24 тиж для плацебо в дослідженнях INPULSIS. Скоригована середня абсолютна зміна ФЖЕЛ від вихідного рівня становила $-25,5$ мл (проти $-25,4$ і $-78,8$ мл відповідно) на 12-му тижні та $-58,2$ мл (проти $-52,8$ і $-106,4$ мл відповідно) на 24-му тижні. У INSTAGE середні зміни ФЖЕЛ від вихідного рівня до 24-го тижня при застосуванні лише нінтеданіб були подібними у пацієнтів з емфіземою та без неї ($-54,9$ та $-58,2$ мл відповідно) [28].

ДОСЛІДЖЕННЯ У РУТИННІЙ МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Реальні дані про довгострокову ефективність нінтеданіб при лікуванні ІЛФ доступні за результатами

ретроспективного аналізу даних Європейського реєстру ІЛФ MultiPartner (EMPIRE), в якому порівнювали нінтеданіб ($n=637$), пірфенідон ($n=821$), зміну лікування (перехід з нінтеданіб на пірфенідон або навпаки, $n=148$) та інше лікування або його відсутність ($n=1139$) [20]. Клінічна ефективність нінтеданіб ($n=593$) та пірфенідону ($n=662$) також була оцінена в ретроспективному когортному аналізі з використанням даних страхової бази США, у якій пацієнти з ІЛФ, що отримували антифіброзний препарат, порівнювалися з нелікованими пацієнтами [18]. Крім того, у проспективному дослідженні, проведеному у Південній Кореї ($n=108$) [21], та ретроспективних дослідженнях ($n=62-244$), проведених у Німеччині [15, 16], Греції [14], Італії [17] та Японії [19], лікування нінтеданібом було пов'язано зі зменшенням зниження функції легень у пацієнтів з ІЛФ.

Лікування нінтеданібом пов'язано з покращенням загальної виживаності (ЗВ) та виживання без прогресування захворювання (ВБП) відповідно до даних реєстру EMPIRE [20]. Медіана ЗВ від моменту внесення до реєстру становила 84,7 міс при застосуванні нінтеданіб, 56,7 міс при застосуванні пірфенідону, 76,9 міс при заміні лікарського засобу та 37,5 міс з іншим лікуванням/без нього. Через 5 років виживаність становила 0,62 при застосуванні нінтеданіб, 0,46 — при застосуванні пірфенідону, 0,65 — при зміні лікування та 0,33 — при застосуванні іншого лікування/без лікування, через 10 років показники виживаності становили 0,36; 0,22; 0,49 та 0,14 відповідно. Медіана ВБП від моменту внесення до реєстру становила 22,9 міс при застосуванні нінтеданіб, 20,5 міс при застосуванні пірфенідону, 30,4 міс при зміні лікування та 17,3 міс при застосуванні іншого лікування/без лікування.

Антифіброзне лікування нінтеданібом або пірфенідон асоціювалося зі зниженням ранньої, але не довгострокової смертності у дослідженні страхової бази США (середня тривалість лікування 229 днів нінтеданібом і 241 день пірфенідон) [18]. Серед пацієнтів, які отримували нінтеданіб або пірфенідон, статистично достовірно знизилася смертність від усіх причин порівняно з когортою, яка не проходила лікування (13,78 проти 16,34 на 100 людино-років, $p=0,034$), хоча переваги лікування антифіброзними препаратами щодо смертності зменшувалися до 24 міс. Також статистично достовірно менше госпіталізацій відзначалося у групі пацієнтів, яка отримувала лікування (46,70 проти 62,44 на 100 людино-років, $p<0,001$).

НІНТЕДАНІБ ПРИ ІНШИХ ХРОНІЧНИХ ФІБРОЗУЮЧИХ ІЗЛ З ПРОГРЕСУЮЧИМ ФЕНОТИПОМ

Ефективність нінтеданіб у лікуванні пацієнтів із фіброзуючими ІЗЛ з прогресуючим фенотипом оцінювали в рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому мультинаціональному дослідженні III фази INBUILD [29]. Пацієнти отримували перорально нінтеданіб у дозі 150 мг двічі на добу або плацебо. Пацієнтам з НЯ дозволено переривати лікування та/або знижувати дозу нінтеданіб до 100 мг двічі

на добу. Протягом 52 тиж середня тривалість застосування нінтеданібу та плацебо становила 10,3 міс та 11,2 міс відповідно. Нінтеданіб статистично достовірно ($p < 0,001$) знижував річну швидкість скорочення ФЖЕЛ порівняно з плацебо в загальній популяції та у пацієнтів зі звичайною інтерстиціальною пневмонією (ЗІП) за даними комп'ютерної томографії з високою роздільною здатністю (КТВРЗ). У цих популяціях криві спостережуваного зниження ФЖЕЛ від вихідного рівня розходилися, починаючи з 12-го тижня. У пацієнтів з іншими фіброзними структурами перевага нінтеданібу порівняно з плацебо щодо річного зниження ФЖЕЛ ($-79,0$ мл/рік проти $-154,2$ мл/рік, різниця між групами $75,3$ мл, 95% довірчий інтервал (ДІ) $15,5$ – $135,0$) була подібною до такої у первинних популяціях. Відносне зниження ФЖЕЛ порівняно з вихідним рівнем у відсотках від прогнозованого значення не більше ніж на 5% відмічено у 47,6% пацієнтів, що отримували нінтеданіб, порівняно з 31,4% у групі плацебо у загальній популяції, тоді як відносне зниження не більше ніж на 10% виявлено у 59,3% та 51,1% відповідно [30].

Перевага нінтеданібу щодо зниження ФЖЕЛ була зівставною у підгрупах на основі підтипу ІЗЛ, віку, статі, раси та вихідного рівня ФЖЕЛ [31, 32]. Що стосується підтипу ІЗЛ, то різниця між застосуванням нінтеданібу та плацебо щодо річного темпу зниження ФЖЕЛ становила $73,1$ мл/рік при гіперчутливому пневмоніті, $104,0$ мл/рік при аутоімунних захворюваннях, $141,6$ мл/рік при ідіопатичній неспецифічній інтерстиціальній пневмонії, $68,3$ мл/рік при неklasифікованій ідіопатичній інтерстиціальній пневмонії та $197,1$ мл/рік при інших ІЗЛ [32].

Протягом усього дослідження (середня тривалість лікування $15,6$ і $16,8$ міс у групах нінтеданібу та плацебо відповідно) загострення ІЗЛ або смерть зафіксовані у 13,9% пацієнтів, які отримували нінтеданіб, порівняно із 19,6% пацієнтів, які отримували плацебо, а прогресування захворювання (тобто абсолютне зниження ФЖЕЛ $\geq 10\%$ від прогнозованого значення) або смерть — у 40,4% порівняно із 54,7%, відношення ризику смерті становило $0,78$ [33]. У підгрупі пацієнтів із ІЗЛ, пов'язаним із аутоімунним захворюванням ($n=170$), 12,2% пацієнтів, що отримували нінтеданіб, порівняно із 20,5% пацієнтів із групи плацебо померли або перенесли принаймні одне загострення ІЗЛ за час проведення дослідження [34].

НІНТЕДАНІБ ПРИ ІЗЛ ПРИ СИСТЕМНІЙ СКЛЕРОДЕРМІЇ (СИСТЕМНОМУ СКЛЕРОЗІ) (ІЗЛ-СС)

Системний склероз (СС) є рідкісним захворюванням сполучної тканини зі складним патогенезом, який включає пошкодження судин, аутоімунну реакцію і невинуватене відкладення міжклітинного матриксу, що призводить до прогресуючого фіброзу різних тканин і органів. Шкіра та різні внутрішні органи, включаючи легені, серце, нирки, шлунково-кишковий тракт і кістково-м'язовий апарат уражаються при СС, що спричиняє фіброз шкіри та низку системних проявів захворювання. Ураження легень, що спричиняє розвиток ІЗЛ, є одним

із поширених системних проявів СС [35, 36]. Як правило, у 50% пацієнтів із СС розвивається клінічно значуще ІЗЛ, переважно протягом перших 5 років з моменту встановлення діагнозу СС [35]. На даний момент ІЗЛ є основною причиною смерті пацієнтів із СС, і лише на нього припадає 33% випадків смерті, пов'язаних із СС, у пацієнтів із СС [2].

В експерименті на культурі фібробластів, стимульованих наявністю нінтеданібу, виявлено зниження продукції колагену та фібрoneктину та швидкості проліферації в 1,9 раза протягом 24 год порівняно з контролем. Це дослідження показало, що нінтеданіб може запобігти, а також повернути у попередній стан підвищену активність фібробластів, що призводить до розвитку фіброзу легень [37]. А в експериментах на тваринах показано, що нінтеданіб знизив активність розвитку фіброзу, інгібуючи низку цитокінів, важливих медіаторів в активації фібробластів легень [38]. Нінтеданіб також продемонстрував свою імуномодуючу дію, блокуючи стимуляцію Т-клітин [39].

Ефективність нінтеданібу в лікуванні пацієнтів із ІЗЛ-СС оцінювали в рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому мультинаціональному дослідженні III фази SENSICIS [40]. Пацієнти отримували пероральний нінтеданіб у дозі 150 мг двічі на добу або плацебо. Середній вік пацієнтів становив 54 роки, ФЖЕЛ — 73% від прогнозованого значення і ДЗМВ — 53% від прогнозованого значення. Середній ступінь фіброзного ІЗЛ (на основі оцінки всієї легені) становив 36%, а дифузну шкірну форму СС відмічено у 52% пацієнтів. Від першої дози до 52-го тижня середня тривалість застосування нінтеданібу та плацебо становила $10,5$ та $11,4$ міс відповідно.

Нінтеданіб статистично достовірно ($p=0,04$) знижував річну швидкість зменшення ФЖЕЛ порівняно з плацебо. Криві ФЖЕЛ починають розходитися, починаючи з 12-го тижня. На 52-му тижні абсолютне зниження ФЖЕЛ від вихідного рівня на $>5\%$ від прогнозованого значення виявлено у 20,6% пацієнтів, які отримували нінтеданіб, порівняно із 28,5% пацієнтів із групи плацебо, і абсолютне зниження $>10\%$ від прогнозованого значення мали 7,0% порівняно із 8,3% відповідно.

Перевага при застосуванні нінтеданібу порівняно з плацебо щодо річного зниження ФЖЕЛ, як правило, була однаковою у підгрупах, визначених на основі віку, статі, підтипу СС, застосування мікофенолатів на початковому етапі та ін. [40, 41]. Імуносупресивна терапія циклофосфамідом та мікофенолатом мофетиллом є широко використовуваним методом лікування СС-асоційованої ІЗЛ [42].

Скоригована середньорічна швидкість зниження ФЖЕЛ становила $-40,2$ мл/рік при застосуванні нінтеданібу порівняно із $-66,5$ мл/рік у групі плацебо у пацієнтів, які приймали мікофенолат, та $-63,9$ мл/рік порівняно із $-119,3$ мл/рік у пацієнтів, які не застосовували мікофенолат [41]. Нінтеданіб також зменшував щорічне зниження ФЖЕЛ порівняно з плацебо, незалежно від ступеня фіброзу легень [43] або фіброзу шкіри [44] на початку, ФЖЕЛ від прогнозованого значення на початку

дослідження [45] або прогресування фіброзу шкіри протягом 52 тиж [46].

Сприятливий вплив нінтеданібу щодо функції легень зберігався протягом 100 тиж за результатами аналізу даних усього дослідження SENSICIS [47]. Протягом 100 тиж відносне зниження ФЖЄЛ (мл) >5% відмічено у 59,4% пацієнтів, які отримували нінтеданіб, порівняно з 69,8% пацієнтів групи плацебо, і відносне зниження >10% зафіксовано у 35,8% порівняно із 40,6% відповідно.

Нінтеданіб виявився перспективним препаратом для лікування ІЗЛ-СС, пригнічуючи процес фіброзу легень. Він продемонстрував свою антифіброзну та протизапальну роль у різних патологічних процесах, що призводять до фіброзу легень. Показано, що нінтеданіб пригнічує численні медіатори та шляхи фіброзу легень, зрештою зменшуючи вираженість прогресування ІЗЛ у пацієнтів із СС [48].

ПРОФІЛЬ БЕЗПЕКИ НІНТЕДАНІБУ

Нінтеданіб має керований профіль переносимості, на що вказують результати клінічних досліджень у пацієнтів з фіброзними ІЗЛ [11, 13, 29, 49, 50, 51] та досліджень у пацієнтів з ІЛФ в реальній медичній практиці [14, 15, 16, 17]. У сукупному аналізі даних щодо профілю безпеки досліджень INPULSIS-1 і INPULSIS-2 показано, що найпоширенішими НЯ при застосуванні нінтеданібу були діарея, нудота, назофарингіт, кашель, блювання, зниження апетиту, бронхіт та прогресування ІЛФ [52]. Серед пацієнтів, у яких розвивалася діарея, вона, як правило, мала легку або помірну вираженість і зникла без переривання лікування або зниження дози. Протидіарейну терапію застосовували у 55,3% пацієнтів, які отримували нінтеданіб, та 25,6% пацієнтів групи плацебо, у яких відмічали побічні ефекти у вигляді діареї. Побічні реакції, пов'язані з прийомом препарату, розвивалися у 71,3% пацієнтів, які отримували нінтеданіб, порівняно із 28,4% пацієнтів, які отримували плацебо. НЯ були тяжкими у 27,3% пацієнтів, які отримували нінтеданіб (порівняно із 23,4% пацієнтів групи плацебо), серйозними у 30,4% (порівняно із 30,0%) і летальними у 5,8% (порівняно з 7,3%).

У 12-тижневому рандомізованому відкритому дослідженні фази IV (INJOURNEY) у пацієнтів з ІЛФ нінтеданіб із додаванням пірфенідону мав контрольований профіль безпеки та переносимості відповідно до профілю НЯ кожного препарату окремо [53]. Під час лікування НЯ з боку ШКТ виникали у 69,8% пацієнтів, які отримували нінтеданіб плюс пірфенідон, і 52,9% пацієнтів, які отримували тільки нінтеданіб.

У пацієнтів з іншими прогресуючими фіброзуючими ІЗЛ (у дослідженні INBUILD [29]) та ІЗЛ-СС (у дослідженні SENSICIS [40, 51]) профіль НЯ нінтеданібу був подібним до такого у пацієнтів з ІЛФ, з переважаннями НЯ з боку ШКТ.

Підбиваючи підсумки, варто відзначити, що нінтеданіб ефективний у зменшенні вираженості прогресування ІЗЛ у пацієнтів із фіброзною ІЗЛ і має керований профіль безпеки. Нінтеданіб, перший препарат, схвалений до застосування при інших

хронічних фіброзних ІЗЛ з прогресуючим фенотипом або ІЗЛ-СС, є важливим інструментом для лікування пацієнтів з ІЛФ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Makino S.** (2021) Progressive fibrosing interstitial lung diseases: A new concept and indication of nintedanib. *Modern Rheumatology*, 31(1): 13–19.
2. **Cappelli S., Bellando Randone S., Camiciottoli G. et al.** (2015) Interstitial lung disease in systemic sclerosis: where do we stand? *Eur. Respir. Rev.*, 24: 411–419.
3. **Brown K.K., Martinez F.J., Walsh S.L.F. et al.** (2020) The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur. Respir. J.*, 55: 1–10.
4. **Cottin V., Wollin L., Fischer A. et al.** (2019) Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. *Eur Respir Rev.*, 28: 180100.
5. **Maher T.M., Strek M.E.** (2019) Antifibrotic therapy for idiopathic pulmonary fibrosis: time to treat. *Respir Res.*, 20(205): 1–9.
6. **Tran T., Šterclová M., Mogulkoc N. et al.** (2020) The European MultiPartner IPF registry (EMPIRE): validating long-term prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Res.*, 21: 11.
7. **Collins B.F., Raghu G.** (2019) Antifibrotic therapy for fibrotic lung disease beyond idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. Rev.*, 28: 1–15.
8. **Cottin V., Hirani N.A., Hotchkiss D.L. et al.** (2018) Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur. Respir. Rev.*, 27(150): 180076.
9. **McCormack P.L.** (2015) Nintedanib: first global approval. *Drugs*, 75(1): 129–139.
10. **Lamb Y.N.** (2021) Nintedanib: A Review in Fibrotic Interstitial Lung Diseases. *Drugs*, 81(5): 575–586.
11. **Richeldi L., du Bois R.M., Raghu G. et al.** (2014) Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.*, 370(22): 2071–2082.
12. **Crestani B., Huggins J.T., Kaye M. et al.** (2019) Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON. *Lancet Respir. Med.*, 7(1): 60–68.
13. **Kolb M., Raghu G., Wells A.U. et al.** (2018) Nintedanib plus sildenafil in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.*, 379(18): 1722–1731.
14. **Antoniou K., Markopoulou K., Tzouveleakis A. et al.** (2020) Efficacy and safety of nintedanib in a Greek multicentre idiopathic pulmonary fibrosis registry: a retrospective, observational, cohort study. *ERJ Open Res.*, 6: 1–9.
15. **Bonella F., Kreuter M., Hagmeyer L. et al.** (2016) Insights from the German compassionate use program of nintedanib for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration*, 92(2): 98–106.
16. **Brunner E., Wälscher J., Tenenbaum S. et al.** (2018) Real-world experience with nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration*, 95(5): 301–309.
17. **Cameli P., Refini R.M., Bergantini L. et al.** (2020) Long-term follow-up of patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with pirfenidone or nintedanib: a real-life comparison study. *Front. Mol. Biosci.*, 7: 581828.
18. **Dempsey T.M., Sangaralingham L.R., Yao X. et al.** (2019) Clinical effectiveness of antifibrotic medications for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 200(2): 168–174.
19. **Dobashi M., Tanaka H., Taima K. et al.** (2019) The effect of nintedanib on clinical outcome of 158 patients with idiopathic pulmonary fibrosis in real world settings [abstract no. A4766]. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 199: 9.
20. **Vasakova M., Sterclová M., Mogulkoc N. et al.** (2019) Long-term overall survival and progression-free survival in idiopathic pulmonary fibrosis treated by pirfenidone or nintedanib or their switch. Real world data from the EMPIRE registry [abstract no. PA4720]. *Eur. Respir. J.*, 54: 63.
21. **Yoon H.Y., Park S., Kim D.S. et al.** (2018) Efficacy and safety of nintedanib in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Res.*, 19(203): 1–11.
22. **Flaherty K.R., Kolb M., Vancheri C. et al.** (2018) Stability or improvement in forced vital capacity with nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.*, 52: 1–8.

23. Costabel U., Inoue Y., Richeldi L. et al. (2016) Efficacy of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis across prespecified subgroups in INPULSIS. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 193(2): 178–185.
24. Koschel D., Maher T.M., Inoue Y. et al. (2018) Effect of dose reductions and/or interruptions on the efficacy of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): subgroup analysis of the INPULSIS trials [abstract]. *Pneumologie*, 72(1): S45.
25. Kreuter M., Koegler H., Trampisch M. et al. (2019) Differing severities of acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): insights from the INPULSIS® trials. *Respir. Res.*, 20(71): 1–7.
26. Collard H.R., Richeldi L., Kim D.S. et al. (2017) Acute exacerbations in the INPULSIS trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.*, 49: 1–7.
27. Richeldi L., Kolb M., Jouneau S. et al. (2020) Efficacy and safety of nintedanib in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm. Med.*, 20(3): 1–8.
28. Cottin V., Kolb M., Prasse A. et al. (2019) Nintedanib plus sildena- nafil in patients with IPF and severely impaired gas exchange: subgroup analysis by presence of emphysema [abstract no. A4082]. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 199: 9.
29. Flaherty K.R., Wells A.U., Cottin V. et al. (2019) Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N. Engl. J. Med.*, 381(18): 1718–1727.
30. Boehringer Ingelheim. Ofev (nintedanib): summary of product characteristics. 2020. ec.europa.eu.
31. Kolb M., Flaherty K.R., Silva R. et al. (2020) Effect of ninte- danib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases: sub- group analyses from the INBUILD trial [abstract] *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 201: A4555.
32. Wells A.U., Flaherty K.R., Brown K.K. et al. (2020) Ninte- danib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-sub- group analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir. Med.*, 8(5): 453–460.
33. Flaherty K.R., Wells A.U., Cottin V. et al. (2020) Effects of ninte- danib on progression of ILD in patients with fibrosing ILDs and a progres- sive phenotype: further analyses of the INBUILD trial [abstract]. *Eur. Respir. J.*, 56(Suppl 64): 4578.
34. Matteson E., Kell C., Distler A. et al. (2020) Effect of ninte- danib on progression of interstitial lung disease (ILD) in patients with auto- immune disease-related ILDs: further data from the INBUILD trial [abstract no. OP0115]. *Ann. Rheum. Dis.*, 76(Suppl 1): 76.
35. Adigun R., Goyal A., Bansal P., Hariz A. (2021) Treasure Island: StatPearls. *Systemic Sclerosis*.
36. Sobolewski P., Maślińska M., Wiecek M. et al. (2019) Sys- temic sclerosis – multidisciplinary disease: clinical features and treatment. *Rheumatologia*, 57: 221–233.
37. Atanelishvili I., Akter T., Noguchi A. et al. (2019) Anti-fibrotic efficacy of nintedanib in a cellular model of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 37: 115–124.
38. Huang J., Beyer C., Palumbo-Zerr K. et al. (2016) Nintedanib inhibits fibroblast activation and ameliorates fibrosis in preclinical models of systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.*, 75: 883–890.
39. Ubieta K., Thomas M.J., Wollin L. (2021) The effect of ninte- danib on T-cell activation, subsets and functions. *Drug Des Devel Ther.*, 15: 997–1011.
40. Distler O., Highland K.B., Gahlemann M. et al. (2019) Ninte- danib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N. Engl. J. Med.*, 380(26): 2518–2528.
41. Highland K.B., Distler O., Kuwana M. et al. (2021) Efficacy and safety of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease treated with mycophenolate: a subgroup analysis of the SEN- SCIS trial. *Lancet Respir. Med.*, 9(1): 96–106.
42. Tashkin D.P., Roth M.D., Clements P.J. et al. (2016) Myco- phenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related inter- stitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, paral- lel group trial. *Lancet Respir. Med.*, 4: 708–719.
43. Raghu G., Distler O., Azuma A. et al. (2019) Effects of ninte- danib in patients with systemic sclerosis-associated ILD (SSc-ILD) and dif-

fering extents of lung fibrosis: the SENSIS trial [abstract no. PA5193] *Eur. Respir. J.*, 54: 63.

44. Allanore Y., Steen V., Kuwana M. et al. (2020) Effects of ninte- danib in patients with systemic sclerosis-associated ILD (SSc-ILD) and dif- fering extents of skin fibrosis: further analyses of the SENSIS trial [abstract no. THU0330] *Ann. Rheum. Dis.*, 76(1): 395–396.
45. Maher T., Distler O., Azuma A. et al. (2019) Effects of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated ILD (SSc-ILD) and differing FVC at baseline: the SENSIS trial [abstract no. OA3599]. *Eur. Respir. J.*, 54: 63.
46. Distler O., Highland K., Hoffmann-Vold A.M. et al. (2020) Correlation between progression of skin fibrosis and progression of intersti- tial lung disease (ILD) in patients with SSc-ILD: data from the SENSIS tri- al [abstract no. SAT0313]. *Ann. Rheum. Dis.*, 76(1): 1101–1102.
47. Maher T., Distler O., Allanore Y. et al. (2020) Effect of ninte- danib on progression of systemic sclerosis-associated interstitial lung dis- ease (SSc-ILD) beyond 52 weeks: data from the SENSIS trial [abstract] *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 201: A4558.
48. Kaffle S., Thapa Magar M., Patel P. et al. (2021) Systemic Scle- rosis Associated Interstitial Lung Disease and Nintedanib: A Rare Disease and a Promising Drug. *Cureus*, 13(7): e16404.
49. Richeldi L., Costabel U., Selman M. et al. (2011) Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.*, 365(12): 1079–1087.
50. Lancaster L., Crestani B., Hernandez P. et al. (2019) Safe- ty and survival data in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib: pooled data from six clinical trials. *BMJ Open Respir Res.*, 6(e000397): 1–7.
51. Seibold J.R., Maher T.M., Highland K.B. et al. (2020) Safe- ty and tolerability of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associat- ed interstitial lung disease: data from the SENSIS trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 79: 1478–1484.
52. Corte T., Bonella F., Crestani B. et al. (2015) Safety, tolerabili- ty and appropriate use of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Res.*, 16(116): 1–10.
53. Vancheri C., Kreuter M., Richeldi L. et al. (2018) Nintedanib with add-on pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. Results of the IN- JOURNEY trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 197(3): 356–363.

NINTEDANIB: HIGHLY SPECIALIZED MEDICAL CARE FOR FIBROSING INTERSTITIAL LUNG DISEASES

Evheniia Lukianchuk

Abstract. *Progressive fibrosing interstitial lung diseases (ILD) includes a number of similar pathophysiological conditions, indicating the potential for general approaches to treatment. Nintedanib (Ofev®), an intracellular tyrosine kinase inhibitor with antifibrotic properties, is one of the first drugs approved for use in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and has recently been approved for use in other chronic fibrosing ILDs with a progressive phenotype and systemic sclerosis-associated ILD (SSc-ILD). In multinational phase III trials have been shown that nintedanib significantly reduces the annual rate of decline in forced vital capacity (FVC) in adults with IPF, other progressive fibrosing ILDs and SSc-ILD. The rate of FVC reduction in nintedanib in patients with IPF and severe gas exchange impairment were comparable to that in patients with milder disease. The use of nintedanib in routine medical practice in patients with IL/IPFF confirms the effectiveness of the drug in slowing the progression of ILD.*

Key words: fibrosing interstitial lung diseases, idiopathic pulmonary fibrosis, systemic sclerosis-associated fibrosing interstitial lung diseases, nintedanib, Ofev.