



Эффективность и безопасность пирфенидона по данным клинических исследований

Хохлов А. Л. , Рыбачкова Ю. В. 

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Аннотация

Представлены результаты клинических исследований применения пирфенидона при идиопатическом лёгочном фиброзе (ИЛФ). Цель работы — анализ эффективности и безопасности применения пирфенидона при ИЛФ по данным клинических исследований, опубликованных в научной литературе. В структуре интерстициальных заболеваний лёгких важное место занимает ИЛФ. В настоящее время под ИЛФ понимают состояние, при котором отмечается хроническая прогрессирующая фибротическая интерстициальная асептическая пневмония неизвестной этиологии, быстро приводящая к инвалидизации и летальному исходу. Противофиброзный лекарственный препарат пирфенидон одобрен ЕМА и FDA к применению у пациентов с ИЛФ. Клиническая эффективность и безопасность пирфенидона продемонстрирована в рандомизированных клинических исследованиях. При применении пирфенидона было на 47,9% меньше пациентов с абсолютным снижением форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ) $\geq 10\%$ или умерших, а также на 132,5% больше пациентов с отсутствием снижения ФЖЕЛ ($p < 0,001$). Кроме того, в группе пирфенидона был достоверно лучше показатель теста с 6-минутной ходьбой ($p = 0,04$) и значительно повысилась выживаемость без прогрессирования заболевания ($p < 0,001$). Длительный приём пирфенидона (до 72 недель) достоверно уменьшал скорость снижения ФЖЕЛ, препятствовал сокращению пройденного расстояния в тесте с 6-минутной ходьбой, а также увеличивал сроки до появления признаков прогрессирования заболевания в сравнении с плацебо. Пирфенидон продемонстрировал хороший профиль безопасности, нежелательные эффекты в большинстве случаев были слабыми, исчезали при уменьшении дозы препарата и не имели неблагоприятных отдалённых последствий. В результате обобщённого анализа нежелательных явлений, зарегистрированных в исследованиях CAPACITY, ASCEND и RECAP, было установлено, что длительное (максимальная продолжительность составила 9,9 года) лечение пирфенидоном сопровождалось возникновением тошноты в 37,6% случаев, диареи — в 28,1%, диспепсии — в 18,4%, рвоты — в 15,9% и высыпаний на коже — в 25,0%.

Ключевые слова: идиопатический лёгочный фиброз; пирфенидон; эффективность; безопасность; клинические исследования

Для цитирования: Хохлов А. Л., Рыбачкова Ю. В. Эффективность и безопасность пирфенидона по данным клинических исследований. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2024;2(1):6–14. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0036>. EDN: CAFZBA.

Принято: 08.02.2024. В доработанном виде: 25.02.2024. Принята к печати: 30.02.2024. Опубликовано: 30.03.2024.

Effectiveness and safety of pirfenidone according to clinical trials

Alexander L. Khokhlov , Julia V. Rybachkova 

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Abstract

The results of clinical studies on the use of pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) are presented. The purpose of this study was to analyze the effectiveness and safety of pirfenidone in IPF according to clinical studies published in the scientific literature. IPF occupies an important place in the structure of interstitial lung diseases. Currently, IPF is understood as a condition in which there is chronic progressive fibrotic interstitial aseptic pneumonia of unknown etiology, quickly leading to disability and death. The antifibrotic drug pirfenidone has been approved by the EMA and FDA for use in patients with IPF. The clinical efficacy and safety of pirfenidone have been demonstrated in randomized clinical trials. When using pirfenidone, there were 47.9% fewer patients with an absolute decrease in FVC $\geq 10\%$ or who died, and 132.5% more patients with no decrease in FVC ($p < 0.001$). In addition, the pirfenidone group had significantly better 6-minute walk test scores ($p = 0.04$) and significantly improved progression-free survival ($p < 0.001$). Long-term use of pirfenidone (up to 72 weeks) significantly

reduced the rate of decline in FVC, prevented a reduction in distance traveled in the 6-minute walk test, and increased the time until signs of disease progression appeared compared with placebo. Pirfenidone demonstrated a good safety profile; in most cases, adverse effects were mild, disappeared when the drug dose was reduced, and had no adverse long-term consequences. As a result of a generalized analysis of adverse events recorded in the CAPACITY, ASCEND, and RECAP studies, it was found that long-term (maximum duration was 9.9 years) treatment with pirfenidone was accompanied by nausea in 37.6% of cases, diarrhea in 28.1%, dyspepsia — in 18.4%, vomiting — in 15.9%, and skin rashes — in 25.0%.

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis; pirfenidone; effectiveness; safety; clinical trials

For citation: Khokhlov AL, Rybachkova JV. Efficacy and safety of pirfenidone according to clinical trials. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2024;2(1):6–14. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0036>. EDN: CAFZBA.

Received: 08.02.2024. **Revision received:** 25.02.2024. **Accepted:** 30.02.2024. **Published:** 30.03.2024.

Введение / Introduction

Идиопатический лёгочный фиброз (ИЛФ) представляет собой особую форму хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии. Это заболевание обычно поражает людей старшего возраста и характеризуется прогрессирующей фиброзирующей деструкцией лёгочной ткани, что приводит к ухудшению функции лёгких и прогрессированию симптомов [1, 2]. ИЛФ привлекает особое внимание исследователей всего мира в связи с прогрессирующим течением, быстро приводящим к инвалидизации и летальному исходу. ИЛФ относится к категории редких заболеваний, однако, по данным различных эпидемиологических исследований последних лет, доля ИЛФ составляет около 2/3 в структуре всех идиопатических интерстициальных пневмоний [3].

По данным разных авторов, заболеваемость ИЛФ составляет от 7,9 до 63 случаев на 100 тыс. населения в зависимости от используемого определения ИЛФ [4–7]. Согласно предварительным данным, полученным по результатам регистра ИЛФ в Российской Федерации, распространённость ИЛФ в Российской Федерации составляет около 8–12 случаев на 100 тыс. населения, а заболеваемость ИЛФ — 4–7 случаев на 100 тыс. населения [1].

Цель работы / Objective

Анализ эффективности и безопасности применения пирфенидона при идиопатическом лёгочном фиброзе согласно результатам клинических исследований, опубликованных в научной литературе.

Эффективность пирфенидона по результатам клинических исследований / The effectiveness of pirfenidone according to the results of clinical studies

Пирфенидон, пероральный препарат, относящийся к производным пиридина, был первым из двух противофиброзных лекарственных средств, получивших рекомендацию Европейского медицинского агентства (*англ.* European Medicines Agency; ЕМА) к применению у больных ИЛФ в 2011 г.

В 2014 г. пирфенидон был также одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (*англ.* U. S. Food and Drug Administration; FDA) [8, 9]. В России пирфенидон был зарегистрирован в 2017 г.

Клиническая эффективность пирфенидона при ИЛФ изучалась в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях III фазы: в двух международных исследованиях (участвовали центры Европы, Австралии и Северной Америки) CAPACITY 1/PIPF-004 и CAPACITY 2/PIPF-006, в исследовании ASCEND, проведённом в США, в двух многоцентровых исследованиях, проведённых в Японии, а также в ряде открытых исследований (RECAP, PIPF-006, PIPF-002, PASSPORT) [10–12].

Первое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное многоцентровое проспективное клиническое исследование по пирфенидону было проведено в Японии и прекращено досрочно по этическим причинам, поскольку в группе пирфенидона отмечались значительные положительные эффекты по сравнению с группой плацебо [13].

Первые международные рандомизированные контролируемые исследования PIPF-004 и PIPF-006 (также известные как CAPACITY-2 и CAPACITY-1 соответственно) имели практически одинаковый дизайн и были посвящены оценке эффективности лечения пирфенидоном в течение 72 недель у взрослых пациентов (40–80 лет) с лёгким и среднетяжёлым течением ИЛФ.

Критериями включения служили показатель форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ) не менее 50% от должного и показатель диффузионной способности лёгких для угарного газа (DLCO) не менее 35% от должного. В PIPF-004 пациенты получали пирфенидон 1197 мг/сутки (n=87), пирфенидон 2403 мг/сутки (n=174) или плацебо (n=174); в PIPF-006 — пирфенидон 2403 мг/сутки (n=171) или плацебо (n=173). В объединённый ИТТ-анализ, результаты которого рассмотрены ниже, были включены полные данные PIPF-006 и часть данных PIPF-004 по зарегистрированной дозировке 2403 мг/сутки.

Первичной конечной точкой этих исследований было изменение показателя ФЖЕЛ. Обобщённый анализ SARACITY-1 и SARACITY-2 показал статистически значимую разницу по снижению ФЖЕЛ к 72-й неделе в пользу пирфенидона ($-8,5$ vs -11% в группе плацебо, $p=0,005$). Кроме того, снижение ФЖЕЛ на 10% или более от должного было отмечено у достоверно меньшего количества пациентов в группе пирфенидона по сравнению с группой плацебо (21 vs 31%, $p=0,003$). Важно отметить статистически значимое снижение риска комбинированной конечной точки, включавшей прогрессирование заболевания и смерть, в группе активного лечения по сравнению с плацебо (ОР 0,74; 95% ДИ от 0,57 до 0,96; $p=0,025$). Достоверной была также разница между группами по пройденной дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой (абсолютная разница 24 м, $p<0,001$).

По ряду других вторичных конечных точек чётких различий между группами лечения зафиксировано не было (показатель сатурации артериальной крови SpO_2 в тесте с 6-минутной ходьбой, DLCO, выраженность одышки). Риск смерти от любой причины имел тенденцию к снижению в группе пирфенидона, хотя достоверно не отличался между группами (ОР 0,77; 95% ДИ от 0,47 до 1,28; $p=0,315$). Смертность, непосредственно связанная с ИЛФ, на 72-й неделе лечения оказалась почти вдвое ниже в группе активного лечения — 3,9% по сравнению с 7,2% в группе плацебо (ОР 0,53; 95% ДИ от 0,288 до 1,028; $p=0,0606$), но разница также не достигла статистической значимости, вероятно из-за недостаточного количества участников исследования.

На основании результатов этих двух исследований пирфенидон был одобрен в Европе для лечения пациентов с ИЛФ от лёгкой до умеренной степени тяжести. Однако стоит отметить, что по некоторым конечным точкам имелись существенные отличия в результатах исследований SARACITY-1 и SARACITY-2, в частности, в исследовании SARACITY-2 не удалось показать достоверного эффекта по первичной конечной точке. По этой причине FDA отклонило заявку производителя на регистрацию пирфенидона в США и рекомендовало проведение дополнительного исследования.

В результате было спланировано и проведено ещё одно крупное рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование с похожим дизайном, которое существенно дополнило доказательную базу препарата. Это было исследование ASCEND (PIPF-016), проводимое с июля 2011 г. по январь 2013 г. с участием 9 стран, 127 центров (87 в США, 11 в Австралии, 8 в Перу, 6 в Бразилии, 5 в Мексике, 5 в Израиле, 2 в Новой Зеландии, 2 в Хорватии и 1 в Сингапуре), всего включено

555 пациентов, из которых 278 принимали пирфенидон и 277 — плацебо. Это клиническое исследование подтвердило описанные выше результаты объединённого анализа SARACITY-1 и SARACITY-2, показав достоверное замедление прогрессирования заболевания, что отражалось в лучших показателях функции лёгких, толерантности к физической нагрузке и выживаемости без прогрессирования заболевания по сравнению с группой контроля.

В группе терапии пирфенидоном было на 47,9% меньше пациентов с абсолютным снижением ФЖЕЛ $\geq 10\%$ или умерших, а также на 132,5% больше пациентов с отсутствием снижения ФЖЕЛ ($p<0,001$). Кроме того, при применении пирфенидона был достоверно лучше показатель теста с 6-минутной ходьбой ($p=0,04$) и значительно повысилась выживаемость без прогрессирования заболевания ($p<0,001$) [12].

Также была обнаружена тенденция к снижению показателя смертности от ИЛФ и других причин на фоне терапии пирфенидоном, что было подтверждено при анализе объединённых данных исследований SARACITY и ASCEND: в группе пирфенидона смертность от всех причин оказалась достоверно меньше — на 48% (отношение шансов (ОШ) 0,52; 95% доверительный интервал (95% ДИ) 0,31–0,87; $p=0,01$), а смертность от ИЛФ была ниже на 68% (ОШ 0,32; 95% ДИ 0,14–0,76; $p=0,006$) в сравнении с группой плацебо [12]. Полученные данные определяют на сегодняшний день стратегию лечения больных ИЛФ. Назначение противофиброзной терапии значимо улучшает выживаемость пациентов, в то время как отсутствие такого лечения лишает клиницистов возможности препятствовать прогрессированию болезни.

В исследованиях ASCEND (555 человек) и SARACITY (692 человека) [11] отмечено снижение риска смерти 48% в год среди пациентов, принимавших пирфенидон, по сравнению с показателями у пациентов в группе плацебо [12].

Результаты исследования показали, что длительный (до 72 недель) приём пирфенидона достоверно уменьшал скорость снижения ФЖЕЛ, препятствовал сокращению пройденного расстояния в тесте с 6-минутной ходьбой, а также увеличивал сроки до появления признаков прогрессирования заболевания по сравнению с плацебо. В исследовании ASCEND абсолютная разница в динамике ФЖЕЛ в сравнении с плацебо достигала 193 мл, а относительная — 45,1% [12].

В ретроспективном анализе данных клинических исследований было отмечено достоверное влияние пирфенидона на замедление развития одышки у больных ИЛФ [14].

Интересны результаты ещё одного метаанализа, который объединил 5 рандомизированных

платцебо-контролируемых исследований пирфенидона: к описанным выше CAPACITY-1, CAPACITY-2 и ASCEND добавились два японских исследования SP3 и SP2 [15].

Авторы проанализировали результаты лечения за 52 недели. Проведённый метаанализ показал не только достоверное повышение показателя выживаемости без прогрессирования (ОР 0,83; 95% ДИ 0,74–0,92), но и преимущества терапии пирфенидоном в отношении других клинически важных конечных точек: общей (ОР 0,52; 95% ДИ 0,32–0,88) и связанной с заболеванием смертности (ОР 0,32; 95% ДИ 0,14–0,75), а также риска прогрессирования ИЛФ (ОР 0,64; 95% ДИ 0,50–0,83).

Эффективность препарата при ИЛФ продемонстрирована и в систематическом обзоре Кокрановского сотрудничества: лечение пирфенидоном снизило риск прогрессирования заболевания на 30% (ОР 0,70; 95% ДИ 0,56–0,88; $p=0,002$) и обеспечило достоверное повышение ФЖЕЛ (средняя разница 0,08 л; 95% ДИ от 0,03 до 0,13; $p=0,0006$) [16]. В действительности, это достаточно серьёзное признание пирфенидона как эффективного средства, поскольку метаанализы Кокрановского сотрудничества находятся на вершине пирамиды доказательной медицины и нередко показывают очень скромные или даже неутешительные результаты для широко используемых лекарственных средств.

В настоящее время FDA предоставило пирфенидону статус «принципиально нового лекарственного средства» на основании положительных результатов клинического исследования ASCEND [12].

На фоне терапии пирфенидоном наблюдалось достоверное снижение риска госпитализаций, обусловленных патологией дыхательной системы (отношение шансов 0,52; 95% доверительный интервал 0,36–0,77; $p=0,001$), при этом наибольшие различия по числу госпитализаций между группами пирфенидона и плацебо выявлены в зимний период [17, 18].

В исследовании TRAIL1 фазы II лечение пирфенидоном замедлило скорость снижения функции лёгких у пациентов с интерстициальной болезнью лёгких (ИБЛ), ассоциированной с ревматоидным артритом, и продемонстрировало профиль безопасности, аналогичный тому, который наблюдался в других исследованиях препарата [19].

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование II фазы TRAIL1 включало 123 пациента с диагнозом ревматоидный артрит и ИБЛ (с поражением не менее 10% лёгких) для оценки эффективности, безопасности и переносимости препарата пирфенидон. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: 63 пациентам (средний возраст 66 лет; 60% мужчин) был назначен

пирфенидон, а 60 (средний возраст 69,5 лет; 65% мужчин) — плацебо. После отсева части участников, завершили исследование 51 пациент в группе пирфенидона и 51 пациент в группе плацебо.

Первичным исходом было прогнозируемое снижение процента ФЖЕЛ на 10% или более или смерть. Вторичные исходы включали прогнозируемое снижение ФЖЕЛ в процентах и миллилитрах, прогнозируемое снижение ФЖЕЛ в процентах на 10% или более, частоту прогрессирования заболевания, определяемую по результатам клинических исследований ревматоидного артрита (OMERACT), изменение результатов по опроснику одышки-12, смертность от всех причин, госпитализация по всем причинам, госпитализации, вызванные респираторными проблемами и обострения респираторных заболеваний, требующие госпитализации.

Первичный исход был зарегистрирован у 11% пациентов в группе пирфенидона по сравнению с 15% в группе плацебо ($p=0,48$). Однако, исследователи сообщили о более медленных темпах снижения расчётных ежегодных изменений ФЖЕЛ у пациентов, получавших пирфенидон, по сравнению с пациентами в группе плацебо (–66 мл против –146 мл; $p=0,0082$) и процентах ФЖЕЛ у пациентов с (–1,02% против –3,21%; $p=0,0028$). Более того, влияние пирфенидона на снижение ФЖЕЛ также наблюдалось, когда исследователи оценивали пациентов с исходной обычной интерстициальной пневмонией на КТ (снижение ФЖЕЛ: — 43 мл против –169 мл; $p=0,0014$ и –0,2% против –3,81%; $p=0,0002$).

Что касается вторичных исходов, то не было существенной разницы между группами в снижении прогнозируемого процента ФЖЕЛ на 10% или более ($p=0,32$), частоте прогрессирования заболевания ($p=0,35$), оценке по опроснику одышки-12 ($p=0,36$), смертности от всех причин ($p=0,99$) или частоте госпитализаций ($p=0,69$), частоте госпитализаций, вызванных респираторными проблемами ($p=0,35$) или частотой обострений респираторных заболеваний, требующими госпитализации ($p=0,62$).

Действительно, исследования не выявили никаких новых серьёзных проблем с безопасностью, связанных с применением пирфенидона, которые отличались бы от других исследований [19].

Полученные результаты из исследования *Nathan S. D. et al.* также очень обнадеживающие и подчёркивают высокую эффективность пирфенидона в улучшении выживаемости пациентов с заболеваниями лёгких. Даже при продолжающемся снижении ФЖЕЛ $\geq 10\%$ в течение 3–6 месяцев, терапия пирфенидоном показала значительное снижение смертности по сравнению с плацебо (2,9 vs 20,6%; $p=0,018$) [20]. Это ещё раз подчёркивает важность

применения данного препарата для пациентов с данными заболеваниями.

Большую практическую ценность имеют представленные *Corral M. et al.* в 2019 г. на конгрессе Американского торакального общества данные, согласно которым спустя 1 год после назначения пациентам с ИЛФ нинтеданиба или пирфенидона в группе пирфенидона была достоверно выше приверженность терапии (средняя доля дней, охваченных приёмом препарата, составила 0,79 для пирфенидона vs 0,75 для нинтеданиба, $p < 0,001$; доля пациентов, продолживших приём препарата, к концу наблюдения составила 75,4 vs 70,9% соответственно; $p < 0,001$) [21, 22].

Длительная терапия пирфенидоном достоверно снижала ухудшение вентиляционной функции лёгких [23, 24]. Так, в систематическом метаанализе *Fleet-wood K, et al.* (2017 г.) было установлено, что пирфенидон снижал смертность от всех причин в сравнении с плацебо в течение одного года [25].

Эти результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности препаратов пирфенидон и нинтеданиб в лечении заболеваний лёгких. Особенно обнадеживающим является вывод о том, что пирфенидон может снизить риск снижения функции лёгких и улучшить выживаемость пациентов. При приёме пирфенидона риск снижения ФЖЕЛ уменьшался на 10% и более в сравнении с плацебо в 1-й год после обращения [25]. Примечательно, что в данном исследовании пирфенидон достоверно улучшал выживаемость пациентов [25]. Не менее важно отметить, что пирфенидон одобрен для лечения ИЛФ у больных с лёгкой и средней тяжестью заболевания [26]. В реальной клинической практике ИЛФ часто диагностируется уже на поздней стадии заболевания. Эффективность и безопасность пирфенидона были оценены у больных с поздними стадиями ИЛФ в исследовании *Yoon H. Y., Park S., Kim D. S., Song J. W.* в 2018 г. [24].

Безопасность пирфенидона по результатам клинических исследований/ Safety of pirfenidone according to the results of clinical studies

Проведённые исследования подтверждают, что пирфенидон является безопасным препаратом с хорошей переносимостью у пациентов с фиброзирующими заболеваниями лёгких. Уменьшение числа тяжёлых случаев и смертности в группах пациентов, принимавших пирфенидон, свидетельствует об его эффективности и пользе для пациентов по сравнению с показателями в группах плацебо [10, 11].

В исследовании ASCEND количество пациентов, досрочно прекративших лечение в связи с нежелательными явлениями, составило 14%, что

существенно не отличалось от показателя группы плацебо (10%).

Безопасность и хорошая переносимость препарата были подтверждены в последующих открытых исследованиях RECAP 002 и 012 (в них включались пациенты, закончившие исследование CAPACITY), а также в исследовании PASSPORT (Pirfenidone Post-Authorization Safety Registry), в котором были собраны сведения о пациентах из 10 стран мира, получавших длительную терапию пирфенидоном.

В результате обобщённого анализа нежелательных явлений, зарегистрированных в исследованиях CAPACITY, ASCEND и RECAP, было установлено, что длительное (максимальная продолжительность составила 9,9 года) лечение пирфенидоном сопровождалось возникновением тошноты в 37,6% случаев, диареи — в 28,1%, диспепсии — в 18,4%, рвоты — в 15,9% и высыпаний на коже — в 25,0%. Эти реакции в большинстве случаев были слабыми либо незначительно выраженными, исчезали при уменьшении дозы препарата и не имели неблагоприятных отдалённых последствий. Трёхкратное превышение нормального уровня печёночных трансаминаз было зарегистрировано у 3,1% пациентов и оказалось обратимым на фоне редукции дозы или отмены препарата [28].

Побочные эффекты пирфенидона были всесторонне проанализированы как в отдельных исследованиях (рандомизированных и открытых), так и в объединённых анализах и метаанализах. В целом их результаты позволяют говорить о более высокой частоте развития таких побочных эффектов, как тошнота, диспепсия, диарея, сыпь, фотосенсибилизация. В связи с этими нежелательными явлениями пациенты, получавшие пирфенидон, несколько чаще досрочно прерывали лечение, чем в группе плацебо, но разница при этом была небольшой. Так, по данным анализа *Noble P. W. и соавт.* (2016 г.), досрочно прекратили лечение 11,9% участников группы активного лечения и 8,7% группы плацебо.

Следует отметить, что все указанные нежелательные явления пирфенидона носят обычно лёгкий или умеренный характер, значительно уменьшаются и даже исчезают с течением времени при продолжении лечения. В целом, несмотря на относительно высокую частоту побочных эффектов, пирфенидон считается довольно безопасным и хорошо переносимым препаратом для лечения фиброза лёгких. Однако важно проводить регулярное мониторинг состояния пациента при приёме этого препарата и сразу обращаться к врачу в случае возникновения каких-либо побочных эффектов. Предупредив об этом пациента, можно избежать необоснованного отказа от терапии.

Следует также объяснить больному, что препарат желательно принимать во время еды, так как это позволяет снизить риск желудочно-кишечных побочных эффектов. Для их уменьшения может также оказаться полезным применение прокинетиков, таких как домперидон и метоклопрамид, и ингибиторов протонной помпы. Сократить частоту и тяжесть кожных побочных эффектов позволяет защита от солнца, поскольку чаще всего они связаны с фотосенсибилизацией. Если же побочный эффект продолжает беспокоить больного, нарушая качество его жизни, можно уменьшить дозу препарата или временно (на 10–15 дней) отменить его. Необходимость в полном отказе от лечения возникает очень редко.

Важно подчеркнуть, что ни в одном из исследований не было установлено повышения частоты серьёзных и фатальных нежелательных явлений при применении пирфенидона по сравнению с плацебо.

В суммарной популяции больных в исследованиях ASCEND и CAPACITY (Clinical Studies Assessing Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: Research of Efficacy and Safety Outcomes) (n=1247) пирфенидон в сравнении с плацебо достоверно снизил риск летального исхода в течение 1 года — на 48% (ОР 0,52; 95% ДИ 0,31–0,87), риск смерти от ИЛФ — на 68% (ОР 0,32; 95% ДИ 0,14–0,76).

Желудочно-кишечные и кожные побочные эффекты чаще развивались в группе пирфенидона, чем в группе плацебо (5,4 и 1,4% и 1,8 и 0,4% соответственно) и в целом были обратимыми, лёгкими либо среднетяжёлыми и не имели клинически значимых последствий. Досрочно прекратили лечение из-за побочных эффектов 14,4% больных в группе пирфенидона и 10,8% больных в группе плацебо, чаще из-за ухудшения ИЛФ (1,1 и 5,4% больных соответственно).

Ретроспективное обсервационное исследование среди лиц с ИЛФ, начавших лечение пирфенидоном в период между 2011 и 2016 годами показало, что наиболее частыми побочными эффектами пирфенидона были желудочно-кишечные и кожные симптомы [29]. Описан случай острой эрозивной эритемы на лице, предплечьях и руках под действием пирфенидона у 75-летнего больного с ИЛФ [30]. В случае фотосенсибилизации, возникшей на фоне терапии пирфенидоном необходимо снизить дозу препарата. В реальной клинической практике на фоне терапии пирфенидона наличие сильной светочувствительности служит причиной отмены препаратов.

Недавние исследования, на основании ретроспективного анализа данных 91 больного с ИЛФ (71 мужчина), получавших пирфенидон отметили, что на фоне терапии наблюдалось значительное

снижение прогрессирования заболевания. На фоне терапии пирфенидоном побочные эффекты были зарегистрированы у 25 больных и были в основном лёгкими [31]. Однако, 4 больных прекратили приём пирфенидона из-за сильной светочувствительности [31].

В недавно опубликованном исследовании проведён мониторинг симптомов, ФЖЕЛ, диффузионной способности лёгких по оксиду углерода и результатов пробы с 6-минутной ходьбой у 5 больных с ИЛФ, длительно получавших терапию пирфенидоном [32]. Установлено, что длительное (от 13 до 51 месяцев) наблюдение за больными продемонстрировало хорошую переносимость лечения и стабилизацию течения заболевания в условиях антифибротической терапии пирфенидоном [32].

Заключение / Conclusion

Клиническая эффективность пирфенидона при ИЛФ продемонстрирована в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях: CAPACITY 1 (PIPF-004) и CAPACITY 2 (PIPF-006), в исследовании ASCEND, в двух многоцентровых исследованиях, проведенных в Японии, а также в ряде открытых исследований (RECAP, PIPF-006, PIPF-002, PASSPORT).

Назначение противофиброзной терапии значительно улучшало выживаемость пациентов с ИЛФ. Длительная терапия пирфенидоном достоверно снижала ухудшение вентиляционной функции лёгких. На фоне терапии пирфенидоном наблюдалось достоверное снижение риска госпитализаций, обусловленных патологией дыхательной системы (отношение шансов 0,52; 95% доверительный интервал 0,36–0,77; p=0,001).

Проведенные исследования по переносимости и безопасности пирфенидона показали уменьшение числа случаев тяжёлого течения и смерти в группах пациентов, принимавших пирфенидон, по сравнению с показателями в группах плацебо.

После применения пирфенидона нежелательные эффекты в большинстве случаев были слабыми, исчезали при снижении дозы препарата и не имели неблагоприятных отдалённых последствий. Важно отметить, что ни в одном из проведённых исследований не было обнаружено увеличения частоты серьёзных или смертельных нежелательных явлений при использовании пирфенидона по сравнению с плацебо.

Согласно проведённым исследованиям длительное (от 13 до 51 месяцев) наблюдение за больными продемонстрировало хорошую переносимость лечения и стабилизацию течения заболевания в условиях антифибротической терапии пирфенидоном.

Раннее назначение противофиброзной терапии, включая пирфенидон, становится всё более

распространённым подходом в лечении фиброзирующих заболеваний лёгких, таких как фиброзирующий альвеолит и идиопатический лёгочный фиброз. Этот подход позволяет начать воздействие на патологические процессы в лёгких ещё до того, как возникнут выраженные функциональные нарушения, что может значительно улучшить прогноз заболевания и снизить риск развития серьёзных осложнений.

Важно, чтобы пациенты, получающие противифиброзную терапию, регулярно проходили

медицинские обследования и контроль за побочными эффектами, особенно в начальные периоды лечения, чтобы своевременно выявить любые нежелательные явления и скорректировать дальнейшую тактику лечения.

В целом, результаты исследований подтверждают безопасность и хорошую переносимость пирфенидона у пациентов с фиброзирующими заболеваниями лёгких, что делает данный препарат эффективным средством для лечения этих состояний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Хохлов А. Л. — анализ и интерпретация результатов работы, критический пересмотр содержания текста рукописи, участие в редактировании текста рукописи; Кукес В. Г. — Рыбачкова Ю. В. — сбор данных литературы, написание текста рукописи, работа с источниками литературы, анализ и интерпретация полученных данных.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хохлов Александр Леонидович — д. м. н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ректор ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Председатель Совета по этике при Министерстве здравоохранения РФ, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: al460935@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>

РИНЦ SPIN-код: 9389–8926

Рыбачкова Юлия Владимировна — к. м. н., ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: julia3111@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0001-8041-8770>

РИНЦ SPIN-код: 4212–4932

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read, and approved the final version of the article before publication. Khokhlov AL — analysis and interpretation of the results of the work, critical revision of the content of the text of the manuscript, participation in editing the text of the manuscript; Rybachkova YuV — collecting literature data, writing the text of the manuscript, working with literature sources, analysis and interpretation of results.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Alexander L. Khokhlov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Rector and Head of the Pharmacology and Clinical Pharmacology Department of Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chairman of the Ethics Council under the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: al460935@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>

RSCI SPIN-code: 9389–8926

Julia V. Rybachkova — Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: julia3111@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0001-8041-8770>

RSCI SPIN-code: 4212–4932

Список литературы/References

1. Идиопатический лёгочный фиброз. Клинические рекомендации, 2023. https://spulmo.ru/upload/kr/ILF_2024_draft.pdf [Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical guidelines, 2023].
2. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, Behr J, Cottin V, Danoff SK, Morell F, Flaherty KR, Wells A, Martinez FJ, Azuma A, Bice TJ, Bouros D, Brown KK, Collard HR, Duggal A, Galvin L, Inoue Y, Jenkins RG, Johkoh T, Kazerooni EA, Kitaichi M, Knight SL, Mansour G, Nicholson AG, Pipavath SNJ, Buendía-Roldán I, Selman M, Travis WD, Walsh S, Wilson KC; American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Sep 1;198(5):e44-e68. doi: 10.1164/rccm.201807-1255ST.
3. Valeyre D, Duchemann B, Nunes H, et al. Interstitial Lung diseases. Respiratory epidemiology. *Eur Respir Monogr*. 2014;65:79-87. DOI:10.1183/2312508X.erm6514.
4. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Oct 1;174(7):810-6. doi: 10.1164/rccm.200602-163OC.
5. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Oct;150(4):967-72. doi: 10.1164/ajrccm.150.4.7921471.
6. Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev*. 2012 Dec 1;21(126):355-61. doi: 10.1183/09059180.00002512.
7. Lee JH, Park HJ, Kim S, Kim YJ, Kim HC. Epidemiology and comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis: a nationwide cohort study. *BMC Pulm Med*. 2023 Feb 4;23(1):54. doi: 10.1186/s12890-023-02340-8.
8. Navaratnam V, Fleming KM, West J, Smith CJ, Jenkins RG, Fogarty A, Hubbard RB. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the U.K. *Thorax*. 2011 Jun;66(6):462-7. doi: 10.1136/thx.2010.148031.
9. Raghu G, Chen SY, Yeh WS, Maroni B, Li Q, Lee YC, Collard HR. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001-11. *Lancet Respir Med*. 2014 Jul;2(7):566-72. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70101-8. Epub 2014 May 27. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2014 Jul;2(7):e12.
10. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, Taguchi Y, Takahashi H, Nakata K, Sato A, Takeuchi M, Raghu G, Kudoh S, Nukiwa T; Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2010 Apr;35(4):821-9. doi: 10.1183/09031936.00005209.
11. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, King TE Jr, Lancaster L, Sahn SA, Szwarzberg J, Valeyre D, du Bois RM; CAPACITY Study Group. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011 May 21;377(9779):1760-9. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60405-4.
12. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, Gorina E, Hopkins PM, Kardatzke D, Lancaster L, Lederer DJ, Nathan SD, Pereira CA, Sahn SA, Sussman R, Swigris JJ, Noble PW; ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014 May 29;370(22):2083-92. doi: 10.1056/NEJMoa1402582. Epub 2014 May 18. Erratum in: *N Engl J Med*. 2014 Sep 18;371(12):1172.
13. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, Taguchi Y, Nagai S, Itoh H, Ohi M, Sato A, Kudoh S. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 May 1;171(9):1040-7. doi: 10.1164/rccm.200404-571OC.
14. Glassberg MK, Wijsenbeek MS, Gilberg F, Petzinger U, Kirchgaessler KU, Albera C. Effect of pirfenidone on breathlessness in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2019 Sep 30;54(3):1900399. doi: 10.1183/13993003.00399-2019.
15. Aravena C, Labarca G, Venegas C, Arenas A, Rada G. Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Aug 26;10(8):e0136160. doi: 10.1371/journal.pone.0136160. Erratum in: *PLoS One*. 2015;10(10):e0140288.
16. Spagnolo P, Del Giovane C, Luppi F, Cerri S, Balduzzi S, Walters EH, D'Amico R, Richeldi L. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Sep 8;(9):CD003134. doi: 10.1002/14651858.CD003134.pub2.
17. Ley B, Swigris J, Day BM, Stauffer JL, Raimundo K, Chou W, Collard HR. Pirfenidone Reduces Respiratory-related Hospitalizations in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Sep 15;196(6):756-761. doi: 10.1164/rccm.201701-0091OC.
18. Ley B, Raj R, Trzaskoma B, Morgenthien E, Stauffer J, Limb S, Swigris J. The effect of season on hospitalization and mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with pirfenidone

versus placebo. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2018;197:A4526.

19. Welsh ET. Pirfenidone may slow lung function decline in patients with rheumatoid arthritis-ILD // Healio (21.09.2022). URL: <https://www.healio.com/news/pulmonology/20220921/pirfenidone-may-slow-lung-function-decline-in-patients-with-rheumatoid-arthritisild>
20. Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, du Bois RM, Fagan EA, Fishman RS, Glaspole I, Glassberg MK, Glasscock KF, King TE Jr, Lancaster L, Lederer DJ, Lin Z, Pereira CA, Swigris JJ, Valeyre D, Noble PW, Wells AU. Effect of continued treatment with pirfenidone following clinically meaningful declines in forced vital capacity: analysis of data from three phase 3 trials in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2016 May;71(5):429-35. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207011.
21. Corral M, Reddy S, Chang E, Broder M, Gokhale S, Raimundo A. Rates of adherence and persistence of antifibrotic therapies in the US medicare population. American Thoracic Society 2019 International Conference. B103 ILD: Therapy / RAPid: Rapid Abstract Discussion Session; Monday, May 20, 2019. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2019;199:A4094.
22. Визель А.А., Белевский А.С., Визель И.Ю. Идиопатический лёгочный фиброз: далеки ли мы от решения проблемы? *Практическая пульмонология*. 2019;1:38-44. [Vizel AA, Belevskiy AS, Vizel IYu. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: on the Way of Resolving the Problem. *Practical pulmonology*. 2019;1:38-44. (In Rus.).].
23. Lv X, Li K, Hu Z. Autophagy and Pulmonary Fibrosis. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1207:569-579. doi: 10.1007/978-981-15-4272-5_40.
24. Ogawa K, Miyamoto A, Hanada S, Takahashi Y, Murase K, Mochizuki S. The efficacy and safety of long-term pirfenidone therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med*. 2018;18. DOI:10.2169/internalmedicine.0559-17.
25. Fleetwood K, McCool R, Glanville J, Edwards SC, Gsteiger S, Daigl M, Fisher M. Systematic Review and Network Meta-analysis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Treatments. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017 Mar;23(3-b Suppl):S5-S16. doi: 10.18553/jmcp.2017.23.3-b.s5.
26. Seifrad S. Pirfenidone: A novel hypothetical treatment for COVID-19. *Med Hypotheses*. 2020 Nov;144:110005. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110005.
27. Yoon HY, Park S, Kim DS, Song JW. Efficacy and safety of nintedanib in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2018 Oct 19;19(1):203. doi: 10.1186/s12931-018-0907-8.
28. Lancaster L, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, du Bois RM, Fagan EA, Fishman RS, Glaspole I, Glassberg MK, King TE Jr, Lederer DJ, Lin Z, Nathan SD, Pereira CA, Swigris JJ, Valeyre D, Noble PW. Safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: integrated analysis of cumulative data from 5 clinical trials. *BMJ Open Respir Res*. 2016 Jan 12;3(1):e000105. doi: 10.1136/bmjresp-2015-000105.
29. Marcos Ribes B, Sancho-Chust JN, Talens A, Arlandis M, Herraiz P, Chiner E, Aznar T. Effectiveness and safety of pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur J Hosp Pharm*. 2020 Nov;27(6):350-354. doi: 10.1136/ejpharm-2018-001806.
30. Baccioglu A, Kalpaklioglu AF, Devrim T. İdiyopatik Pulmoner Fibrozisli Bir Hastada Pirfenidon Altında Gelişen Fotodermatit: Bir Ultraviyole Hatırlama Reaksiyonu. *Respiratory case reports*. 2020;9:2:79-82. DOI: 10.5505/respircase.2020.99267.
31. Vietri L, Cameli P, Perruzza M, Cekorja B, Bergantini L, d'Alessandro M, Refini RM, Pieroni M, Fossi A, Bennett D, Spalletti M, Mazzei MA, Sestini P, Rottoli P, Bargagli E. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: real-life experience in the referral centre of Siena. *Ther Adv Respir Dis*. 2020 Jan-Dec;14:1753466620906326. doi: 10.1177/1753466620906326.
32. Степанян И.Э., Зайцева А.С., Шергина Е.А., и др. Опыт длительного применения пирфенидона у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018; 27:4:77-80. [Stepanyan IE, Zaitseva AS, Shergina EA, et al. Experience of long-term use of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Clinical pharmacology and therapy*. 2018; 27:4:77-80.].