



## Современные аспекты лечения идиопатического легочного фиброза

А.А. Визель, А.С. Белевский

В статье изложен взгляд на идиопатический легочный фиброз в историческом аспекте, изменение понимания этой нозологии, которая ранее рассматривалась как воспалительный процесс неизвестной природы, а в настоящее время определяется как болезнь aberrантной репарации легких. Отслежена эволюция терапевтических подходов от применения таких препаратов, как системные глюкокортикостероиды, N-ацетилцистеин, азатиоприн, до использования современных антифибротических препаратов. Представлен обзор клинических и постмаркетинговых исследований пирфенидона.

**Ключевые слова:** идиопатический легочный фиброз, интерстициальные пневмонии, лечение, антифибротическая терапия, пирфенидон.

### Введение

В большинстве словарей фиброз определяется как разрастание волокнистой соединительной ткани в том или ином органе. Основной проблемой при этом является замещение ткани органа фиброзной тканью и его деформация вплоть до полной потери функции.

Фиброз легочной ткани встречается часто, может развиваться после перенесенных инфекционно-воспалительных заболеваний (пневмония, туберкулез) и при этом имеет локальный характер. Диффузный легочный фиброз является полиэтиологическим состоянием, но чаще всего он связан с конкретными формами интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) и может приводить к прогрессирующему снижению легочной функции, ухудшению качества жизни и, в конечном счете, к ранней смерти.

Многие формы ИЗЛ сопровождаются фиброзом легких, который может способствовать смещению и облитерации терминальных дыхательных путей, альвеол и сосудов, ремоделированию легочной ткани, вызывая нарушение функции газообмена в легких [1]. На рисунке представле-

на классификация ИЗЛ, которая была опубликована в 2014 г. в монографии Европейского респираторного общества [2].

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – наиболее распространенный тип идиопатической интерстициальной пневмонии и наиболее частая причина прогрессирующего легочного фиброза. Идиопатический легочный фиброз встречается у 1 из 200 пациентов пожилого возраста. Медиана выживаемости при ИЛФ колеблется от 3 до 5 лет после постановки первоначального диагноза, и ИЛФ ежегодно служит причиной смерти более 30 000 жителей США [3]. В соответствии с федеральными клиническими рекомендациями, ИЛФ – особая форма хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии, которая возникает преимущественно у людей старшего возраста, поражает только легкие и связана с гистологическим и/или рентгенологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) [4].

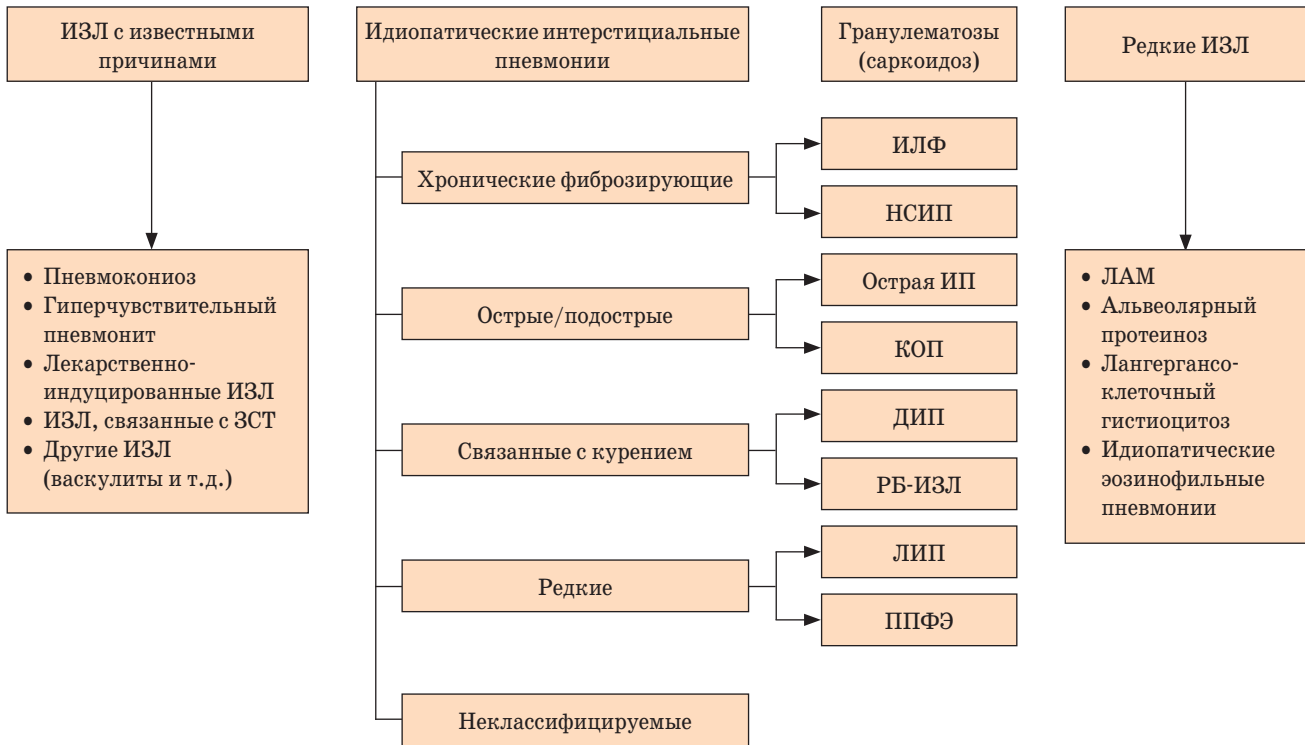
### Идиопатический легочный фиброз: современное состояние проблемы

В течение длительного времени ИЛФ рассматривали как болезнь неконтролируемого воспаления, поэтому основой лечения считались системные глюкокортикостероиды (ГКС) и иммуносупрессивная терапия [5, 6]. На сегодняшний день в реальной практике применение ГКС оказывается терапией *ex juvantibus*, и положительная динамика в ответ на гормональную терапию свидетельствует против диагноза ИЛФ.

Александр Андреевич Визель – докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО “Казанский государственный медицинский университет” МЗ РФ.

Андрей Станиславович Белевский – докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой пульмонологии ФДПО ФГБОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” МЗ РФ, Москва.

Контактная информация: Визель Александр Андреевич, lordara@inbox.ru



Современная классификация ИЗЛ. ДИП – десквамативная интерстициальная пневмония, ЗСТ – заболевания соединительной ткани, ИП – идиопатическая интерстициальная пневмония, ИЛФ – идиопатический легочный фиброз, ИП – интерстициальная пневмония, КОП – криптогенная organizing pneumonia, ЛАМ – лимфангиолейомиоматоз, ЛИП – лимфоидная интерстициальная пневмония, НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония, ППФЭ – плевропаренхимальный фиброэластоз, РБ-ИЗЛ – респираторный бронхиолит с ИЗЛ.

В исследованиях последних лет у больных ИЛФ было выявлено повреждение клеток альвеолярного эпителия с нарушением целостности альвеолярной базальной мембраны, подобно инсульту, что приводит к депозиции аномальной ткани матрикса при участии фибробластов. Происходит aberrantная реакция заживления повреждения с последующим нарушением архитектуры легкого [7]. Трансформирующий фактор роста  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$  – TGF- $\beta$ ) и другие профибротические факторы роста играют ключевую роль в возникновении ИЛФ. Развитию реакции фибробластов и прогрессированию фиброза способствуют биомеханические характеристики окружающей среды матрикса, которые увеличивают жесткость ткани легких [8].

Хотя иммунный ответ тоже участвует в этом процессе, современные противовоспалительные, иммуномодулирующие или цитотоксические фармакологические средства оказались неэффективными и достоверно не влияли на прогрессирование болезни. При обзоре литературы прошлых лет было выявлено, что применение азатиоприна в сочетании с ГКС и N-ацетилцистеином, а также варфарина ассоциировалось с достоверно большим риском различных осложнений и смер-

ти. В исследованиях с использованием этанерцепта, бозентана, мацитентана, интерферона- $\gamma$  и силденафила не были достигнуты намеченные цели в лечении ИЛФ [9]. Всё это указывает на иные ведущие механизмы патогенеза заболевания.

Идиопатический легочный фиброз в большой степени связан со старшим возрастом и генетическими особенностями пациентов, такими как функция теломера, полиморфизм гена *MUC5B* (муцин 5B), и эпигенетическими факторами, нарушающими функции гена. У лиц пожилого возраста встречаются определенные формы ИЗЛ, ассоциированные с болезнями системы соединительной ткани (ревматоидный артрит и др.) и с сочетанными экологическими факторами, такими как курение табака, воздействие частиц металла или пыли, диоксида кремния, среды ферм [1].

Естественное течение ИЛФ имеет значительную вариабельность. Ранее считалось, что такие больные живут не более 2–3 лет после постановки диагноза, но последние данные клинических исследований свидетельствуют о том, что медиана выживаемости составляет 3–5 лет. У одних больных после выявления ИЛФ заболевание прогрессирует быстро, у других состояние стабильное в течение длительного периода,



у третьих после периода стабильности прогрессирование болезни ускоряется, а у четвертых возникает непредсказуемое обострение ИЛФ, которое обычно быстро приводит к смерти [10]. У определенного количества больных отмечается длительная выживаемость без трансплантации легких [11]. В эпидемиологических исследованиях со схожим дизайном выявляется географическая вариабельность, что указывает на возможное влияние этнических особенностей или воздействие окружающей среды на прогрессирование болезни [10].

Наиболее часто причиной смерти больных ИЛФ служит нарастающая дыхательная недостаточность. Однако значительное количество пациентов с ИЛФ умирают от других причин, таких как осложнения ишемической болезни сердца, тромбоэмболия легочной артерии, рак легких. Выделяют также фенотипы с неблагоприятным течением ИЛФ: больные со значительной легочной гипертензией или с сочетанием легочного фиброза и эмфиземы имеют меньше шансов на выживание, чем пациенты без эмфиземы или легочной гипертензии. Кроме того, многие сопутствующие заболевания, которые часто встречаются у больных ИЛФ, такие как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь или расстройства дыхания во сне, могут негативно влиять на течение ИЛФ [12].

Важным клиническим аспектом в ведении больных ИЛФ является оценка состояния и прогнозирование риска смерти. Для этого была предложена и валидизирована шкала GAP (Gender, Age, Physiology), основанная на простых исходных переменных – пол, возраст, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и диффузионная способность легких по оксиду углерода ( $D_{LCO}$ ). Этот инструмент может использоваться в клинических условиях для определения прогноза, планирования жизни пациента и принятия решения о сроках пересадки легких [13].

### Диагностика и дифференциальная диагностика

Постановка правильного диагноза ИЛФ посредством тщательного исключения других форм ИЗЛ является наиболее важным шагом в оказании помощи таким больным. Диагностический алгоритм для больных с вероятным диагнозом ИЛФ представлен в публикации Американского торакального общества, Европейского респираторного общества, Японского респираторного общества и Латиноамериканского торакального общества [14].

У большинства больных с впервые возникшей одышкой при физической нагрузке и/или слабо-

стью, но без других симптомов либо с минимальными симптомами ИЛФ может быть выявлен на ранних стадиях по интерстициальным изменениям при рентгенологическом обследовании. У больных с паттерном ОИП тщательный, всеобъемлющий опрос помогает исключить альтернативные причины легочного фиброза, такие как болезни соединительной ткани, хронический экзогенный аллергический альвеолит, состояния, связанные с воздействием профессиональных факторов или факторов окружающей среды, с приемом лекарственных препаратов. При аускультации грудной клетки над базальными отделами выявляется звуковой феномен потрескивания, который напоминает звук разлипания застежки-липучки. При объективном осмотре пальцы часто имеют вид барабанных палочек [1].

При исследовании функции внешнего дыхания обычно выявляется рестриктивный паттерн со снижением ФЖЕЛ, общей емкости легких (ОЕЛ) и  $D_{LCO}$ , хотя у больных с ранними стадиями заболевания ФЖЕЛ и ОЕЛ могут оставаться в пределах нормальных значений, а у больных с сочетанием фиброза и эмфиземы может отсутствовать рестриктивный паттерн вследствие противоположного влияния эмфизематозной гиперинфляции и рестриктивного фиброза. Для постановки точного диагноза ИЛФ необходимо исключение других фиброзирующих форм ИЗЛ и выявление паттерна, соответствующего ОИП по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР), либо сочетания специфического паттерна по данным КТВР (возможная/вероятная ОИП) с гистологическим паттерном ОИП по результатам биопсии, при которой получен адекватный образец легочной ткани [14, 15].

Однако ОИП или ОИП-подобный паттерн могут встречаться и при других формах ИЗЛ, таких как ИЗЛ, связанные с болезнями соединительной ткани, или хронический фиброзирующий гиперчувствительный пневмонит [16]. В связи с этим до постановки окончательного диагноза ИЛФ должны быть исключены альтернативные причины ИЗЛ. Фиброзирующие ИЗЛ также могут прогрессировать до конечной стадии болезни, и в подобных случаях их бывает трудно отличить от ИЛФ, несмотря на проведение всестороннего клинического обследования, выполнение КТВР и инвазивных хирургических процедур для получения образцов ткани легкого [17].

Отечественные и зарубежные эксперты едины в том мнении, что только мультидисциплинарный консилиум (клиницист, рентгенолог и патолог с адекватным опытом работы с больными ИЗЛ и ИЛФ) обеспечивает оптимальную воз-



возможность для достижения консенсуса по диагнозу ИЛФ [4, 18].

### Современная терапия ИЛФ

Первый антифибротический препарат пирфенидон был одобрен для лечения ИЛФ в Японии в 2008 г., в Европе – в 2011 г. В этих странах был получен первый опыт по применению пирфенидона в реальной клинической практике [19]. В США два антифибротических препарата для лечения ИЛФ – пирфенидон и нинтеданиб – были одобрены в октябре 2014 г. после получения результатов больших клинических исследований [20, 21].

По данным рандомизированных клинических исследований (РКИ) III фазы, оба препарата замедляют снижение ФЖЕЛ, и в настоящее время они рассматриваются как стандартные средства терапии ИЛФ. По данным J.A. Galli et al., полученным в реальной клинической практике, при применении пирфенидона наиболее часто встречались тошнота (26,4%) и сыпь/фотосенсибилизация (14,7%), а при приеме нинтеданиба – диарея (52,6%) и тошнота (29,8%). В этом исследовании снижение дозы потребовалось 12,4% больных, получавших пирфенидон, и 21,1% больных, получавших нинтеданиб [22].

Поскольку к 2015 г. данные прямых сравнений двух препаратов отсутствовали, был проведен метаанализ 9 РКИ II/III фазы. Было выявлено, что в отношении изменений ФЖЕЛ пирфенидон и нинтеданиб более эффективны, чем плацебо, спустя 1 год наблюдения (пирфенидон против плацебо: различия – 0,12 л; нинтеданиб против плацебо: различия – 0,11 л). У больных, получавших пирфенидон, также имелся более низкий риск снижения ФЖЕЛ на 10% и более в течение 1 года (отношение шансов 0,58), тогда как для нинтеданиба убедительных доказательств в сравнении с плацебо получено не было. Известно, что снижение ФЖЕЛ на 10% и более является фактором высокого риска смерти. В метаанализе было установлено, что **пирфенидон уменьшал смертность от всех причин** в сравнении с плацебо в течение 1 года, в то время как **доказательств влияния на смертность от всех причин нинтеданиба и N-ацетилцистеина не получено**. На основании результатов исследования был сделан вывод о том, что пирфенидон и нинтеданиб эффективны в отношении замедления снижения функции легких, а пирфенидон может уменьшать риск снижения ФЖЕЛ на 10% и более в сравнении с плацебо в 1-й год после обращения. Кроме того, пирфенидон достоверно улучшал выживаемость пациентов [23]. Мы проанализировали применение пирфе-

нидона в РКИ и в реальной клинической практике.

### Пирфенидон в клинических исследованиях и в реальной клинической практике

Пирфенидон – это биодоступное при приеме внутрь производное пиридина, которое обладает противовоспалительной и антифибротической активностью. Эти свойства были доказаны на модели индуцированного блеомицином поражения легких у хомяков [24]. Пирфенидон также подавлял TGF- $\beta$ -индуцированную дифференциацию миофибробластов и фиброгенную активность фибробластов легких человека [25].

**SARASITY.** В исследовании SARASITY 004 пирфенидон достоверно замедлял снижение ФЖЕЛ к 72-й неделе наблюдения. Достоверный эффект терапии также отмечался и на более ранних сроках как в отношении ФЖЕЛ, так и в отношении выживания больных без обострений. Была выявлена зависимость эффекта от дозы пирфенидона. В исследовании SARASITY 006 не было установлено достоверных различий в динамике ФЖЕЛ между группами пирфенидона и плацебо к 72-й неделе наблюдения. Однако достоверное влияние пирфенидона на ФЖЕЛ отмечалось на всех контрольных точках в течение 1-го года. Результаты объединенного анализа данных двух исследований подтвердили влияние пирфенидона на ФЖЕЛ (в % от должной) – разница с показателем группы плацебо 9,1% ( $p < 0,01$ ), выживание без обострений и расстояние, пройденное в тесте с 6-минутной ходьбой (6-МТ). Больные достаточно хорошо переносили этот препарат [26].

**ASCEND.** В РКИ III фазы ASCEND первичной конечной точкой было изменение ФЖЕЛ или смерть к 52-й неделе наблюдения. Вторичными конечными точками были расстояние, пройденное в 6-МТ, выживание без прогрессирования заболевания, одышка и смерть от любых причин или от ИЛФ. Исследование проводилось в 127 центрах 9 стран и включало 555 больных ИЛФ в возрасте от 40 до 80 лет с отношением объем форсированного выдоха за 1-ю секунду/ФЖЕЛ  $\geq 0,8$  (более строгий критерий, чем в SARASITY), ФЖЕЛ 50–90% от должной,  $D_{LCO}$  30–90% от должной и расстояние, пройденное в 6-МТ, не менее 150 м. 278 больных получали пирфенидон в дозе 2403 мг, а 277 пациентов – плацебо. Первичная конечная точка РКИ была достигнута: доля больных со снижением ФЖЕЛ на 10% и более снизилась на 47,9%, произошло относительное увеличение на 132,5% доли пациентов без снижения ФЖЕЛ. В группе пирфенидона наблюдалось замедление снижения



расстояния, пройденного в 6-МТ (абсолютная разница 9%, относительная – 27,5%), и улучшение выживания без обострений. Нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта и кожи чаще встречались среди получавших пирфенидон, однако редко приводили к прекращению лечения [20].

В объединенном анализе РКИ CAPACITY и двух РКИ ASCEND (1247 больных) было подтверждено достоверное снижение смертности к 52-й неделе, так же как и уменьшение количества смертей от прогрессирования ИЛФ. Спустя 1 год лечения доля больных со снижением ФЖЕЛ на 10% и более уменьшилась на 43,8%, а доля больных без снижения ФЖЕЛ составила 59,3%. Более того, различные модифицирующие факторы (проживание в США и не в США, возраст, пол, раса, степень нарушения функции дыхания, применение ингаляций кислорода, статус курения, сроки от постановки диагноза) не повлияли на эффекты лечения пирфенидоном [1, 27].

Поскольку пирфенидон был одобрен к применению во многих странах за пределами США до одобрения FDA (U.S. Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США), в литературе появились публикации о применении препарата в реальной клинической практике и сообщения о том, что он довольно хорошо переносится и приносит пользу значительному числу пациентов [19, 28].

**РЕСАР** – открытое расширенное исследование пирфенидона, включавшее больных ИЛФ, которые завершили программу CAPACITY. Эффект пирфенидона изучался у 178 больных из группы плацебо, которые получили препарат впервые в дозе 2403 мг/сут. Среднее снижение ФЖЕЛ к 60-й неделе составило 5,9% в сравнении с 7,0 и 9,4% в группах пирфенидона и плацебо соответственно в исследовании CAPACITY. Выживание больных было сходным с таковым в CAPACITY, лечение было безопасным и в целом хорошо переносилось [29].

**PANORAMA**. В двойном слепом рандомизированном исследовании PANORAMA оценивали безопасность и переносимость сочетания пирфенидона и N-ацетилцистеина у 123 больных ИЛФ. По серьезным и жизнеугрожающим нежелательным явлениям различий не было, однако среди получавших эту комбинацию фотосенсибилизация возникла у 13%, а при монотерапии пирфенидоном – у 2%. Среди получавших пирфенидон и N-ацетилцистеин терапию прекратили 7% пациентов, а среди получавших пирфенидон – 5%. При анализе динамики ФЖЕЛ была отмечена возможность негативного влияния на течение ИЛФ

комбинированной терапии (снижение ФЖЕЛ при комбинированной терапии на 125,6 мл за 6 мес, а при монотерапии пирфенидоном – на 34,3 мл). Было сделано заключение, что N-ацетилцистеин существенно не нарушает профиль безопасности пирфенидона, но клинические преимущества этого сочетания маловероятны [30].

Пирфенидон – первый зарегистрированный в мире и недавно рекомендованный для клинического применения в России антифибротический препарат. **Это единственный антифибротический препарат, который не имеет в инструкции по применению указаний по осторожному использованию у больных ИЛФ с сопутствующими кардиоваскулярными рисками и риском кровотечений.** Более того, в экспериментах доказано его кардиопротективное действие при развитии фиброза миокарда [31].

Таким образом, во втором десятилетии XXI века впервые появилась реальная возможность влиять на развитие легочного фиброза и продлевать жизнь таким пациентам за счет замедления снижения вентиляционной способности легких.

### Список литературы

1. Meyer K.C., Decker C.A. Role of pirfenidone in the management of pulmonary fibrosis. *Ther Clin Risk Manag* 2017; 13: 427–437.
2. Annesi-Maesano I., Lundbäck B., Viegi G., editors. *Respiratory epidemiology*. ERS monograph. Sheffield, UK: European Respiratory Society; 2014. 301p.
3. Raghu G., Chen S.Y., Yeh W.S., Maroni B., Li Q., Lee Y.C., Collard H.R. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001–11. *Lancet Respir Med* 2014; 2(7): 566–572.
4. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Белевский А.С., Демуря С.А., Илькович М.М., Коган Е.А., Самсонова М.В., Сперанская А.А., Тюрин И.Е., Черняев А.Л., Черняк В.А., Черняк А.В., Шмелев Е.И. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. *Пульмонология* 2016; 26(4): 399–420.
5. Илькович М.М. Идиопатический фиброзирующий альвеолит. В кн.: *Диссеминированные процессы в легких*. Под ред. Путова Н.В. М.: Медицина 1984: 83–105.
6. Шмелев Е.И. Идиопатический фиброзирующий альвеолит. *Практическая пульмонология* 2004; 1: 3–8.
7. Sandbo N. Mechanisms of fibrosis in IPF. In: Meyer K.C., Nathan S.D., editors. *Idiopathic pulmonary fibrosis*. N.Y.: Humana Press; Springer; 2014: 161–205.
8. Froese A.R., Shimbori C., Bellaye P.S., Inman M., Obex S., Fatima S., Jenkins G., Gauldie J., Ask K., Kolb M. Stretch-induced activation of transforming growth factor- $\beta$ 1 in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(1): 84–96.
9. Визель А.А., Визель И.Ю., Амиров Н.Б. Идиопатический легочный фиброз: состояние проблемы. *Вестник современной клинической медицины* 2017; 10(1): 14–21.
10. Caminati A., Madotto F., Cesana G., Conti S., Harari S. Epidemiological studies in idiopathic pulmonary fibrosis: pitfalls in methodologies and data interpretation. *Eur Respir Rev* 2015; 24(137): 436–444.
11. Nathan S.D., Shlobin O.A., Weir N., Ahmad S., Kaldjob J.M., Battle E., Sheridan M.J., du Bois R.M. Long-term course and



- prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis in the new millennium. *Chest* 2011; 140(1): 221–229.
12. Авдеев С.Н. Различные варианты течения идиопатического легочного фиброза: фенотипы и коморбидные состояния. *Практическая пульмонология* 2016; 2: 37–46.
  13. Ley B., Ryerson C.J., Vittinghoff E., Ryu J.H., Tomassetti S., Lee J.S., Poletti V., Buccioli M., Elicker B.M., Jones K.D., King T.E. Jr., Collard H.R. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2012; 156(10): 684–691.
  14. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J., Martinez F.J., Behr J., Brown K.K., Colby T.V., Cordier J.F., Flaherty K.R., Lasky J.A., Lynch D.A., Ryu J.H., Swigris J.J., Wells A.U., Ancochea J., Bouros D., Carvalho C., Costabel U., Ebina M., Hansell D.M., Johkoh T., Kim D.S., King T.E. Jr., Kondoh Y., Myers J., Müller N.L., Nicholson A.G., Richeldi L., Selman M., Dudden R.F., Griss B.S., Protzko S.L., Schüнеманн H.J.; ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(6): 788–824.
  15. Tabaj G.C., Fernandez C.F., Sabbagh E., Leslie K.O. Histopathology of the idiopathic interstitial pneumonias (IIP): a review. *Respirology* 2015; 20(6): 873–883.
  16. Larsen B.T., Smith M.L., Elicker B.M., Fernandez J.M., de Morvil G.A.A., Pereira C.A.C., Leslie K.O. Diagnostic approach to advanced fibrotic interstitial lung disease: bringing together clinical, radiologic, and histologic clues. *Arch Pathol Lab Med* 2017; 141(7): 901–915.
  17. Walsh S.L., Wells A.U., Desai S.R., Poletti V., Piciocchi S., Dubini A., Nunes H., Valeyre D., Brillet P.Y., Kambouchner M., Morais A., Pereira J.M., Moura C.S., Grutters J.C., van den Heuvel D.A., van Es H.W., van Oosterhout M.F., Seldenrijk C.A., Bendstrup E., Rasmussen F., Madsen L.B., Gooptu B., Pomplun S., Taniguchi H., Fukuoka J., Johkoh T., Nicholson A.G., Sayer C., Edmunds L., Jacob J., Kokosi M.A., Myers J.L., Flaherty K.R., Hansell D.M. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *Lancet Respir Med* 2016; 4(7): 557–565.
  18. Meyer K.C. Multidisciplinary discussions and interstitial lung disease diagnosis: how useful is a meeting of the minds? *Lancet Respir Med* 2016; 4(7): 529–531.
  19. Ogura T., Azuma A., Inoue Y., Taniguchi H., Chida K., Bando M., Niimi Y., Kakutani S., Suga M., Sugiyama Y., Kudoh S., Nukiwa T. All-case postmarketing surveillance of 1371 patients treated with pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig* 2015; 53(5): 232–241.
  20. King T.E. Jr., Bradford W.Z., Castro-Bernardini S., Fagan E.A., Glaspole I., Glassberg M.K., Gorina E., Hopkins P.M., Kardatzke D., Lancaster L., Lederer D.J., Nathan S.D., Pereira C.A., Sahn S.A., Sussman R., Swigris J.J., Noble P.W.; ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370(22): 2083–2092.
  21. Richeldi L., du Bois R.M., Raghu G., Azuma A., Brown K.K., Costabel U., Cottin V., Flaherty K.R., Hansell D.M., Inoue Y., Kim D.S., Kolb M., Nicholson A.G., Noble P.W., Selman M., Taniguchi H., Brun M., Le Maulf F., Girard M., Stowasser S., Schlenker-Herceg R., Disse B., Collard H.R.; INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370(22): 2071–2082.
  22. Galli J.A., Pandya A., Vega-Olivo M., Dass C., Zhao H., Criner G.J. Pirfenidone and nintedanib for pulmonary fibrosis in clinical practice: tolerability and adverse drug reactions. *Respirology* 2017; 22(6): 1171–1178.
  23. Fleetwood K., McCool R., Glanville J., Edwards S.C., Gsteiger S., Daigl M., Fisher M. Systematic review and network meta-analysis of idiopathic pulmonary fibrosis treatments. *J Manag Care Spec Pharm* 2017; 23(3-b Suppl.): S5–S16.
  24. Iyer S.N., Gurujeyalakshmi G., Giri S.N. Effects of pirfenidone on transforming growth factor-beta gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 291(1): 367–373.
  25. Conte E., Gili E., Fagone E., Fruciano M., Iemmolo M., Vancheri C. Effect of pirfenidone on proliferation, TGF- $\beta$ -induced myofibroblast differentiation and fibrogenic activity of primary human lung fibroblasts. *Eur J Pharm Sci* 2014; 58: 13–19.
  26. Noble P.W., Albera C., Bradford W.Z., Costabel U., Glassberg M.K., Kardatzke D., King T.E. Jr., Lancaster L., Sahn S.A., Szwarcberg J., Valeyre D., du Bois R.M.; CAPACITY Study Group. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377(9779): 1760–1769.
  27. Noble P.W., Albera C., Bradford W.Z., Costabel U., du Bois R.M., Fagan E.A., Fishman R.S., Glaspole I., Glassberg M.K., Lancaster L., Lederer D.J., Leff J.A., Nathan S.D., Pereira C.A., Swigris J.J., Valeyre D., King T.E. Jr. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J* 2016; 47(1): 243–253.
  28. Harari S., Caminati A. Idiopathic pulmonary fibrosis: from clinical trials to real-life experiences. *Eur Respir Rev* 2015; 24(137): 420–427.
  29. Costabel U., Albera C., Bradford W.Z., Hormel P., King T.E. Jr., Noble P.W., Sahn S.A., Valeyre D., du Bois R.M. Analysis of lung function and survival in RECAP: an open-label extension study of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014; 31(3): 198–205.
  30. Behr J., Bendstrup E., Crestani B., Günther A., Olschewski H., Sköld C.M., Wells A., Wuyts W., Koschel D., Kreuter M., Wallaert B., Lin C.Y., Beck J., Albera C. Safety and tolerability of acetylcysteine and pirfenidone combination therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4(6): 445–453.
  31. Yamagami K., Oka T., Wang Q., Ishizu T., Lee J.K., Miwa K., Akazawa H., Naito A.T., Sakata Y., Komuro I. Pirfenidone exhibits cardioprotective effects by regulating myocardial fibrosis and vascular permeability in pressure-overloaded hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015; 309(3): H512–H522.

## Modern Aspects of Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis

A.A. Vizel and A.S. Belevskiy

The article deals with the change of understanding of idiopathic pulmonary fibrosis from inflammatory process of unknown etiology to the disease of aberrant lung repair. The authors discuss the evolution of treatment of idiopathic pulmonary fibrosis from systemic corticosteroids, N-acetylcysteine, azathioprine and other drugs to modern antifibrotic agents. The article also reviews clinical and postmarketing studies of pirfenidone.

**Key words:** idiopathic pulmonary fibrosis, interstitial pneumonia, treatment, antifibrotic therapy, pirfenidone.