

© Стрельцов Е.А., 2018
УДК 615.038
DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-1-17-22

Безопасность и эффективность терапии современными препаратами идиопатического легочного фиброза

Е.А. Стрельцов

Карагандинский государственный медицинский университет, Караганда, Казахстан

В настоящем обзоре литературы рассмотрены вопросы эффективности и безопасности терапии ингибиторами тирозинкиназ и пирфенидоном при идиопатическом легочном фиброзе. Подробно освещены результаты рандомизированных исследований последних лет. Рассмотрена эффективность приема ингибиторов тирозинкиназ по ключевым точкам исследований (годовому темпу снижения жизненной ёмкости легких, тесту 6-минутной ходьбы, качеству жизни пациента и частоте обострений). Системный поиск литературы проводился по базам данных Scopus, Web of Science, MedLine, elibrary и др.

Ключевые слова: ингибиторы тирозинкиназ, идиопатический легочной фиброз, нинтеданиб, обзор, интерстициальные заболевания легких.

Для цитирования: Стрельцов Е.А. Безопасность и эффективность терапии современными препаратами идиопатического легочного фиброза (обзор литературы). Медицинский вестник Юга России. 2018;9(1):17-22. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-1-17-22

Контактное лицо: Стрельцов Евгений Александрович, lidigi@mail.ru

Safety and efficiency of therapy with modern preparations of idiopathic pulmonary fibrosis

E.A. Strel'tsov

Karaganda State Medical University, Karaganda, Kazakhstan

This review reviews the efficacy and safety of therapy with tyrosine kinase inhibitors and pyrphenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. The results of randomized trials of recent years are described in detail. The efficacy of taking tyrosine kinase inhibitors at the following key research points is considered: the annual rate of decrease in vital capacity of the lung, a 6-minute walk test, the quality of life of the patient, and the frequency of exacerbations. Systematic literature search was carried out on the databases Scopus, Web of Science, MedLine, elibrary and others.

Key words: tyrosine kinase inhibitor, idiopathic pulmonary fibrosis, nintedanib, overview, interstitial lung disease.

For citation: Strel'tsov E.A. The newborns treatment with birth fractures of mixed and long bones. Medical Herald of the South of Russia. 2018;9(1):17-22. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-1-17-22

Corresponding author: Evgeniy Aleksandrovich Strel'tsov, lidigi@mail.ru

Введение

Идиопатический легочной фиброз (ИЛФ) — хроническое заболевание неизвестной этиологии с необратимым снижением функции легких, респираторной недостаточностью и ограниченным поражением легких [1].

Идиопатический легочной фиброз является наиболее распространенным видом интерстициальной пневмонии. Постоянное прогрессирование заболевания ведет к нарушению функции легких с хронической респираторной

недостаточностью и нарушению качества жизни. После верификации диагноза 5-летняя выживаемость у пациентов составляет приблизительно 20 % [2].

Эпидемиология

Эпидемиологические данные свидетельствуют о росте заболеваемости ИЛФ во всем мире. Заболеваемость ИЛФ аналогична заболеваемости такими заболеваниями, как рак желудка, рак печени, рак шейки матки и яичек. Заболеваемость варьируется от 0,22 до 93,7 на 100 000 в

год во всем мире [3]. Заболеваемость ИЛФ в США составляет от 42,7 до 63 случаев при использовании широкой дефиниции, в России — от 9 до 11 случаев на 100 000 населения, исходя из данных опросов крупных пульмонологических центров [4-5].

Патогенез

Патогенез легочного фиброза заключается в повреждении и инфильтрации эпителиальных клеток, а также активации фибробластов. Активированные фибробласты (α -SMA) являются ключевым звеном патогенеза фиброзных заболеваний. Активированные фибробласты (миофибробласты) увеличивают количество молекул внеклеточного матрикса (ЕСМ), что ведет к разрушению ткани. Образование миофибробластов обусловлено воздействием цитокинов, матричных белков и биомеханического растяжения. [6]. Так как фибриллярный коллаген является основным компонентом фиброзных матриц легкого, понимание того, как миофибробласты и фибробласты получают и передают сигнал от фибриллярных коллагенов, будет способствовать разработке новых препаратов, влияющих на патогенез ИЛФ [7]. В патогенезе принимают участие DDR (рецепторы доменных дискоидинов тирозинкиназ), включая DDR1 (рецептор доменных дискоидинов тирозинкиназы 1) и DDR2 (рецептор доменных дискоидинов тирозинкиназы 2). Взаимодействие между DDR1 и коллагеном облегчает адгезию и дифференцировку лейкоцитов, продуцирующих цитокины и хемокины [8]. В отличие от DDR1, у которого аутофосфорилирование происходит при взаимодействии с коллагенами типа I-VI в эпителиальных клетках, DDR2 экспрессируется в фибробластах или клетках мезенхимального происхождения и активируется фибриллярным коллагеном или коллагеном типа X [9]. Благодаря полученным данным можно предположить, что DDR2 принимает непосредственное участие в эпителиально-мезенхимальном перемещении (EMT) [10].

Современные принципы лечения ИЛФ. Ингибиторы тирозинкиназ

Нинтеданиб — внутриклеточный ингибитор тирозинкиназ, воздействующий на основные звенья патогенеза ИЛФ: фактор роста фибробластов, эндотелия и тромбоцитов. Эффективность подтверждена исследованием, в ходе которого ученые пришли к выводу, что применение нинтеданиба значительно уменьшало пролиферацию сосудов, фиброз легких, снижало воспаление и способствовало улучшению функции легких у мышей. Ученые заразили мышей блеомицином в дозе 0,5 мг/кг. После развития легочной патологии было начато лечение нинтеданибом в дозе 50 мг/кг два раза в день перорально. С помощью компьютерной томографии были обнаружены значительные участки легкого с более высокой плотностью после применения блеомицина, которые уменьшились после курса нинтеданиба [11]. В другом рандомизированном исследовании было выяснено, что специфический ингибитор для каждого рецептора фактора роста значительно снижает пролиферацию фибро-

бластов легких. Нинтеданиб ингибировал дифференцировку и миграцию фибробластов, вызванных фактором роста *in vitro*. Количество фиброцитов, индуцированных введением блеомицина, уменьшалось после применения нинтеданиба. Тем самым было подтверждено, что антифибротические эффекты препарата опосредуются с подавлением функции фиброцитов [12].

Препарат подавляет секрецию внеклеточного матрикса, что было доказано в 52-недельном рандомизированном исследовании. Исследование показало, что нинтеданиб замедлил прогрессирование заболевания за счет уменьшения ежегодного снижения жизненной емкости легких у пациентов, которые применяли нинтеданиб [13].

Одно из ведущих мест в патогенезе ИЛФ отводится мембранному белку из семейства DDR2. DDR2 играет ведущую роль в индукции фиброза. Исследования показали, что DDR2 может объединять действия трансформирующего фактора роста и фибриллярного коллагена для ускорения миграции и пролиферации фибробластов легких. Кроме того, было подтверждено, что применение специфической сыворотки против белка DDR2 у зараженных мышей демонстрирует эффективность против фиброза легких. Исследование показало новые механизмы, с помощью которых белок DDR2 активирует фиброз легкого [14].

Ингибиторы тирозинкиназ уменьшают прогрессирование легочной гипертензии у пациентов с ИЛФ. Нинтеданиб ингибировал пролиферацию, предотвращал окклюзию стенок сосудов и апоптоз. Эффекты были связаны с нормализацией уровня сывороточного фактора роста эндотелия. Препарат эффективно блокировал дифференцировку миофибробластов и уменьшал легочной и миокардиальный фиброз [15].

Нинтеданиб снижает синтез коллагена, индуцированного фактором роста. Эффект нинтеданиба изучался в двух группах *in vitro*, где сравнивали пролиферативную способность, метаболизм внеклеточного матрикса в легких человека с ИЛФ и контрольными легкими без фиброза. Ученые обнаружили, что ингибитор тирозинкиназ нинтеданиб, предотвращает увеличение фактора роста пролиферации в легких с идиопатическим легочным фиброзом [16].

52-недельное двойное слепое рандомизированное исследование, в ходе которого контрольная группа применяла 150 мг нинтеданиба два раза в день, а вторая группа — плацебо, — показало, что нинтеданиб снижал прогрессирование ИЛФ. Ключевыми точками были: годовой темп снижения жизненной емкости легких и время наступления первого обострения ИЛФ. Вторая фаза испытания показала, что применение 150 мг нинтеданиба два раза в день снижало вдвое снижение функции легких и частоту обострений заболевания [17]. Снижение частоты обострений — важный показатель, потому что обострения способствуют прогрессированию ИЛФ и резкому сокращению жизненной емкости легких [18]. Нинтеданиб у пациентов с верифицированным идиопатическим легочным фиброзом за 5 лет до рандомизации уменьшил годовое снижение жизненной емкости легких на 50% по сравнению с плацебо [19].

Безопасность приема ингибиторов тирозинкиназ

Профиль безопасности и эффективности нинтеданиба в клинической практике соответствует результатам, полученным в ходе клинических испытаний. Среди побочных эффектов наиболее часто наблюдались расстройства желудочно-кишечного тракта. Среди других побочных эффектов особый интерес представляет повышение активности ферментов печени, кровотечения и нарушения со стороны сердечнососудистой системы. Для максимальной эффективности лечения необходимо добиться от пациента приверженности к лечению, строгого соблюдения дозировок, осуществлять регулярный мониторинг и бороться с нежелательными эффектами, такими как диарея, для снижения риска прекращения постоянного лечения пациента. Дальнейшее исследование эффективности и безопасности нинтеданиба являются оправданным [20].

Ингибиторы тирозинкиназ замедляют снижение функции легких у пациентов с ИЛФ, но каждая из этих групп ингибиторов тирозинкиназ состоит из большого количества лиганд и рецепторов с плеiotропной активностью на разные типы клеток. Влияние взаимодействия лиганд — рецептор и сигнальные пути — необходимо изучать и оценивать в клетках разного типа, так как ингибирование пути может оказывать нежелательные эффекты [21]. В подтверждение можно вспомнить опыт изучения мезилата иматиниба, который рассматривался как перспективное средство для ингибирования пролиферации фибробластов, но было обнаружено, что этот ингибитор тирозинкиназы индуцирует апоптоз и нарушает процесс дифференцировки в эпителиальных клетках [22].

Дальнейший вектор исследований

Эффективность препаратов из группы ингибиторов тирозинкиназ послужила главным толчком для изучения новых веществ, действующих селективно. Доклиническое исследование фармакокинетики препарата из группы ингибиторов тирозинкиназ KBR-7018 показало хорошие результаты. KBR-7018 имеет приемлемый для лечения ИЛФ период полувыведения и пероральную биодоступность. Высокая эффективность препарата и селективность рецепторов, на которые влияет средство, позволяют рекомендовать дальнейшие испытания [23].

Пирфенидон. Эффективность

Пирфенидон — пероральный антифибротический препарат, оказывающий множество эффектов, таких как регуляция профибротических и провоспалительных каскадов цитокинов, уменьшение пролиферации фибробластов и образования коллагена [24]. Пирфенидон снижает окислительные реакции и инфильтрацию воспалительными клетками, что снижает фиброз у зараженных мышей [25]. Комбинация пирфенидона с нинтеданибом снижала пролиферацию фибробластов и миофибробластов больше, чем лечение каждым из препаратов по отдельности [26]. Пациенты, получавшие лечение пирфенидоном, реже госпитализировались с респираторными заболеваниями, по сравнению с группой плацебо [27]. Метаанализ клинических испытаний показал, что лече-

ние пирфенидоном в течение 120 недель снижает риск смертности у пациентов с ИЛФ, по сравнению с приемом плацебо [28].

Безопасность

Побочные эффекты у группы пациентов, получавших лечение пирфенидоном, встречались чаще, нежели в группе с плацебо. Побочные эффекты с высокой частотой встречаемости — сыпь, тошнота и светочувствительность. В целом, лечение оказалось безопасным, профиль побочных эффектов остается приемлемым [29].

Светочувствительность — частая причина снижения дозы и отмены пирфенидона. Эффективным способом борьбы со светочувствительностью является использование солнцезащитного крема и закрытой одежды. При выраженной светочувствительности для облегчения симптомов используют местно крем со стероидами или сульфадиазин серебра. Поражение печени также может быть причиной отмены препарата. До начала лечения пирфенидоном у пациентов берут биохимический анализ крови, в котором оценивают уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). При повышении уровня АЛТ и АСТ без гипербилирубинемии доза препарата уменьшается или прекращается до того момента, пока показатели АЛТ и АСТ не придут к норме. Если повышение показателей АЛТ и АСТ сопровождается гипербилирубинемией, то прием пирфенидона следует прекратить. Контроль показателей АЛТ и АСТ должен проводиться ежемесячно в течение первых 6 месяцев лечения препаратом, а затем контроль осуществляется 1 раз в 3 месяца [30].

Заключение

Ингибиторы тирозинкиназ и пирфенидон влияют на патогенез ИЛФ, что следует из обзора литературы последних лет. Препараты снижают количество обострений в течение года, степень прогрессирования дыхательной недостаточности и улучшают качество жизни пациентов. Побочные эффекты в основном связаны с раздражением желудочно-кишечного тракта (рвота, диарея), также часто встречаются реакции гиперчувствительности. Побочные эффекты представленных препаратов легко купируются и редко служат причиной отмены приема препаратов. Реже встречались случаи кровотечений, повышение активности ферментов печени и нарушения со стороны сердечнососудистой системы.

Эффективность и безопасность применения подтверждена как в доклинических испытаниях, так и в исследованиях в медицинских центрах на практике. Полученные результаты позволяют рекомендовать проведение дальнейших исследований препаратов, влияющих на патогенез ИЛФ. Отдельного внимания заслуживает изучение механизмов действия препаратов на отдельные рецепторы, с целью поиска препарата с селективным механизмом действия.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J., Martinez F.J., Behr J., Brown K.K. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2011. – V.183(6). – P.788-824. doi: 10.1164/rccm.2009-040GL
2. Bonella F, Stowasser S, Wollin L. Idiopathic pulmonary fibrosis: current treatment options and critical appraisal of nintedanib. // *Drug Des Devel Ther*. – 2015. – V.9. – P.6407-19. doi: 10.2147/DDDT.S76648
3. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. // *Eur Respir J*. – 2015. – V.46(3). – P.795–806. doi: 10.1183/09031936.00185114
4. Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, Esser D et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. // *Eur Respir Rev*. – 2012. – V.21(126). – P.355-61. doi: 10.1183/09059180.00002512
5. Richeldi L, Rubin A.S., Avdeev S., Udwadia Z.F., Xu Z.J.. Idiopathic pulmonary fibrosis in BRIC countries: the cases of Brazil, Russia, India, and China. // *BMC Med*. – 2015. – V.13. – P.237. doi: 10.1186/s12916-015-0495-0
6. Hinz B, Phan S.H., Thannickal V.J., Prunotto M., Desmoulière A., Varga J. et al. Recent developments in myofibroblast biology: paradigms for connective tissue remodeling. // *Am J Pathol*. – 2012. – V.180(4). – P.1340-55. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.02.004
7. Booth A.J., Hadley R., Cornett A.M., Dreffs A.A., Matthes S.A., Tsui J.L. et al. Acellular normal and fibrotic human lung matrices as a culture system for in vitro investigation. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2012. – V.186(9). – P.866-76. doi: 10.1164/rccm.201204-0754OC
8. Valiathan R.R., Marco M., Leitinger B., Kleer C.G., Fridman R. Discoidin domain receptor tyrosine kinases: new players in cancer progression. // *Cancer Metastasis Rev*. – 2012. – V.31(1-2). – P.295-321. doi: 10.1007/s10555-012-9346-z
9. Leitinger B., Kwan A.P. The discoidin domain receptor DDR2 is a receptor for type X collagen. // *Matrix Biol*. – 2006. – V.25(6). – P.355-64. DOI: 10.1016/j.matbio.2006.05.006
10. Maeyama M., Koga H., Selvendiran K., Yanagimoto C., Hanada S., Taniguchi E. et al. Switching in discoid domain receptor expressions in SLUG-induced epithelial-mesenchymal transition. // *Cancer*. – 2008. – V.113(10). – P.2823-31. doi: 10.1002/cncr.23900
11. Ackermann M., Kim Y.O., Wagner W.L., Schuppan D., Valenzuela C.D., Mentzer S.J. et al. Effects of nintedanib on the microvascular architecture in a lung fibrosis model. // *Angiogenesis*. – 2017. – V.20(3). – P.359-372. doi: 10.1007/s10456-017-9543-z
12. Sato S., Shinohara S., Hayashi S., Morizumi S., Abe S., Okazaki H. et al. Anti-fibrotic efficacy of nintedanib in pulmonary fibrosis via the inhibition of fibrocyte activity. // *Respir Res*. – 2017. – V.18(1). – P.172. doi: 10.1186/s12931-017-0654-2
13. Mazzei M.E., Richeldi L., Collard H.R.. Nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. // *Ther Adv Respir Dis*. – 2015. – V.9(3). – P.121-9. doi: 10.1177/1753465815579365
14. Zhao H., Bian H., Bu X., Zhang S., Zhang P., Yu J. et al. Targeting of Discoidin Domain Receptor 2 (DDR2) Prevents Myofibroblast Activation and Neovessel Formation During Pulmonary Fibrosis. // *Mol Ther*. – 2016. – V.24(10). – P.1734-1744. doi: 10.1038/mt.2016.109
15. Huang J., Maier C., Zhang Y., Soare A., Dees C., Beyer C. et al. Nintedanib inhibits macrophage activation and ameliorates vascular and fibrotic manifestations in the Fra2 mouse model
1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK et al. 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. doi: 10.1164/rccm.2009-040GL
2. Bonella F, Stowasser S, Wollin L. Idiopathic pulmonary fibrosis: current treatment options and critical appraisal of nintedanib. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:6407-19. doi: 10.2147/DDDT.S76648
3. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T et al. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir J*. 2015;46(3):795–806. doi: 10.1183/09031936.00185114
4. Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, Esser D et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev*. 2012;21(126):355-61. doi: 10.1183/09059180.00002512
5. Richeldi L, Rubin AS, Avdeev S, Udwadia ZF, Xu ZJ. Idiopathic pulmonary fibrosis in BRIC countries: the cases of Brazil, Russia, India, and China. *BMC Med*. 2015;13:237. doi: 10.1186/s12916-015-0495-0
6. Hinz B, Phan SH, Thannickal VJ, Prunotto M, Desmoulière A, Varga J et al. Recent developments in myofibroblast biology: paradigms for connective tissue remodeling. *Am J Pathol*. 2012;180(4):1340-55. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.02.004
7. Booth AJ, Hadley R, Cornett AM, Dreffs AA, Matthes SA, Tsui JL et al. Acellular normal and fibrotic human lung matrices as a culture system for in vitro investigation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(9):866-76. doi: 10.1164/rccm.201204-0754OC
8. Valiathan RR, Marco M, Leitinger B, Kleer CG, Fridman R. Discoidin domain receptor tyrosine kinases: new players in cancer progression. *Cancer Metastasis Rev*. 2012;31(1-2):295-321. doi: 10.1007/s10555-012-9346-z
9. Leitinger B, Kwan AP. The discoidin domain receptor DDR2 is a receptor for type X collagen. *Matrix Biol*. 2006;25(6):355-64. DOI: 10.1016/j.matbio.2006.05.006
10. Maeyama M, Koga H, Selvendiran K, Yanagimoto C, Hanada S, Taniguchi E et al. Switching in discoid domain receptor expressions in SLUG-induced epithelial-mesenchymal transition. *Cancer*. 2008;113(10):2823-31. doi: 10.1002/cncr.23900
11. Ackermann M, Kim YO, Wagner WL, Schuppan D, Valenzuela CD, Mentzer SJ et al. Effects of nintedanib on the microvascular architecture in a lung fibrosis model. *Angiogenesis*. 2017;20(3):359-372. doi: 10.1007/s10456-017-9543-z
12. Sato S, Shinohara S, Hayashi S, Morizumi S, Abe S, Okazaki H et al. Anti-fibrotic efficacy of nintedanib in pulmonary fibrosis via the inhibition of fibrocyte activity. *Respir Res*. 2017;18(1):172. doi: 10.1186/s12931-017-0654-2
13. Mazzei ME, Richeldi L, Collard HR. Nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther Adv Respir Dis*. 2015;9(3):121-9. doi: 10.1177/1753465815579365
14. Zhao H, Bian H, Bu X, Zhang S, Zhang P, Yu J et al. Targeting of Discoidin Domain Receptor 2 (DDR2) Prevents Myofibroblast Activation and Neovessel Formation During Pulmonary Fibrosis. *Mol Ther*. 2016;24(10):1734-1744. doi: 10.1038/mt.2016.109
15. Huang J, Maier C, Zhang Y, Soare A, Dees C, Beyer C et al. Nintedanib inhibits macrophage activation and ameliorates vascular and fibrotic manifestations in the Fra2 mouse model of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1941-1948. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210823

- of systemic sclerosis. // *Ann Rheum Dis.* – 2017. V.76(11). – P.1941-1948. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210823
16. Hostettler K.E., Zhong J., Papakonstantinou E., Karakioulakis G., Tamm M., Seidel P. et al. Anti-fibrotic effects of nintedanib in lung fibroblasts derived from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. // *Respir Res.* – 2014. – V.15. – P.157. doi: 10.1186/s12931-014-0157-3
 17. Richeldi L., du Bois R.M., Raghu G., Azuma A., Brown K.K., Costabel U. et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. // *N Engl J Med.* – 2014. – V.370(22). – P.2071-82. doi: 10.1056/NEJMoa1402584
 18. Richeldi L., Costabel U., Selman M., Kim D.S., Hansell D.M., Nicholson A.G. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. // *N Engl J Med.* – 2011. – V.365(12). – P.1079-87. doi: 10.1056/NEJMoa1103690
 19. Raghu G., Wells A.U., Nicholson A.G., Richeldi L., Flaherty K.R., Le Maulf F. et al. Effect of Nintedanib in Subgroups of Idiopathic Pulmonary Fibrosis by Diagnostic Criteria. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2017. – V.195(1). – P.78-85. doi: 10.1164/rccm.201602-0402OC
 20. Cottin V. The safety and tolerability of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. // *Expert Opin Drug Saf.* – 2017. – V.16(7). – P.857-865. doi: 10.1080/14740338.2017.1338268
 21. Kim K.K., Sisson T.H., Horowitz J.C.. Fibroblast growth factors and pulmonary fibrosis: it's more complex than it sounds. // *J Pathol.* – 2017. – V.241(1). – P.6-9. doi: 10.1002/path.4825
 22. Vittal R., Zhang H., Han M.K., Moore B.B., Horowitz J.C., Thannickal V.J. et al. Effects of the protein kinase inhibitor, imatinib mesylate, on epithelial/mesenchymal phenotypes: implications for treatment of fibrotic diseases. // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2007. – V.321(1). – P.35-44.
 23. Huang Z., Li H., Zhang Q., Tan X., Lu F., Liu H. et al. Characterization of preclinical in vitro and in vivo pharmacokinetics properties for KBP-7018, a new tyrosine kinase inhibitor candidate for treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. // *Drug Des Devel Ther.* – 2015. – V.9. – P.4319-28. doi: 10.2147/DDDT.S83055
 24. Oku H., Shimizu T., Kawabata T., Nagira M., Hikita I., Ueyama A. et al. Antifibrotic action of pirfenidone and prednisolone: different effects on pulmonary cytokines and growth factors in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis. // *Eur J Pharmacol.* – 2008. – V.590(1-3). – P.400-8. doi: 10.1016/j.ejphar.2008.06.046
 25. Liu Y., Lu F., Kang L., Wang Z., Wang Y.. Pirfenidone attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice by regulating Nrf2/Bach1 equilibrium. // *BMC Pulm Med.* – 2017. – V.17(1). – P.63. doi: 10.1186/s12890-017-0405-7
 26. Lehtonen S.T., Veijola A., Karvonen H., Lappi-Blanco E., Sormunen R., Korpela S. et al. Pirfenidone and nintedanib modulate properties of fibroblasts and myofibroblasts in idiopathic pulmonary fibrosis. // *Respir Res.* – 2016. – V.17. – P.14. doi: 10.1186/s12931-016-0328-5
 27. Ley B., Swigris J., Day B.M., Stauffer J.L., Raimundo K., Chou W. et al. Pirfenidone Reduces Respiratory-related Hospitalizations in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2017. – V.196(6). – P.756-761. doi: 10.1164/rccm.201701-0091OC
 28. Nathan S.D., Albera C., Bradford W.Z., Costabel U., Glaspole I., Glassberg M.K. et al. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. // *Lancet Respir Med.* – 2017. – V.5(1). – P.33-41. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30326-5
 29. Hui Ren, MD, Kai Wang, MD, Hao Yang, PHD, and Lingyun Gao, MD. Efficacy and adverse events of pirfenidone in treating idiopathic pulmonary fibrosis. // *Saudi Med J.* -2017. – V.38(9). – P.889-894. doi: 10.15537/smj.2017.9.19349
 30. Hostettler KE, Zhong J, Papakonstantinou E, Karakioulakis G, Tamm M, Seidel P et al. Anti-fibrotic effects of nintedanib in lung fibroblasts derived from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2014;15:157. doi: 10.1186/s12931-014-0157-3
 17. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2071-82. doi: 10.1056/NEJMoa1402584
 18. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2011;365(12):1079-87. doi: 10.1056/NEJMoa1103690
 19. Raghu G, Wells AU, Nicholson AG, Richeldi L, Flaherty KR, Le Maulf F et al. Effect of Nintedanib in Subgroups of Idiopathic Pulmonary Fibrosis by Diagnostic Criteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(1):78-85. doi: 10.1164/rccm.201602-0402OC
 20. Cottin V. The safety and tolerability of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(7):857-865. doi: 10.1080/14740338.2017.1338268
 21. Kim KK, Sisson TH, Horowitz JC. Fibroblast growth factors and pulmonary fibrosis: it's more complex than it sounds. *J Pathol.* 2017;241(1):6-9. doi: 10.1002/path.4825
 22. Vittal R, Zhang H, Han MK, Moore BB, Horowitz JC, Thannickal VJ et al. Effects of the protein kinase inhibitor, imatinib mesylate, on epithelial/mesenchymal phenotypes: implications for treatment of fibrotic diseases. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007;321(1):35-44
 23. Huang Z, Li H, Zhang Q, Tan X, Lu F, Liu H et al. Characterization of preclinical in vitro and in vivo pharmacokinetics properties for KBP-7018, a new tyrosine kinase inhibitor candidate for treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:4319-28. doi: 10.2147/DDDT.S83055
 24. Oku H, Shimizu T, Kawabata T, Nagira M, Hikita I, Ueyama A et al. Antifibrotic action of pirfenidone and prednisolone: different effects on pulmonary cytokines and growth factors in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis. *Eur J Pharmacol.* 2008;590(1-3):400-8. doi: 10.1016/j.ejphar.2008.06.046
 25. Liu Y, Lu F, Kang L, Wang Z, Wang Y. Pirfenidone attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice by regulating Nrf2/Bach1 equilibrium. *BMC Pulm Med.* 2017;17(1):63. doi: 10.1186/s12890-017-0405-7
 26. Lehtonen ST, Veijola A, Karvonen H, Lappi-Blanco E, Sormunen R, Korpela S et al. Pirfenidone and nintedanib modulate properties of fibroblasts and myofibroblasts in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2016;17:14. doi: 10.1186/s12931-016-0328-5
 27. Ley B, Swigris J, Day BM, Stauffer JL, Raimundo K, Chou W et al. Pirfenidone Reduces Respiratory-related Hospitalizations in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(6):756-761. doi: 10.1164/rccm.201701-0091OC
 28. Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glaspole I, Glassberg MK et al. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2017;5(1):33-41. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30326-5
 29. Hui Ren, MD, Kai Wang, MD, Hao Yang, PHD, and Lingyun Gao, MD. Efficacy and adverse events of pirfenidone in treating idiopathic pulmonary fibrosis. *Saudi Med J.* 2017; 38(9): 889-894. doi: 10.15537/smj.2017.9.19349
 30. Lancaster LH, de Andrade JA, Zibrak JD, Padilla ML, Albera C, Nathan SD. Pirfenidone safety and adverse event management in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev.* 2017;26(146):170057. doi: 10.1183/16000617.0057-2017

30. Lancaster L.H., de Andrade J.A., Zibrak J.D., Padilla M.L., Albera C., Nathan S.D.. Pirfenidone safety and adverse event management in idiopathic pulmonary fibrosis. // *Eur Respir Rev.* – 2017. – V.26(146). pii: 170057. doi: 10.1183/16000617.0057-2017

Информация об авторах

Стрельцов Евгений Александрович, врач-интерн, внутренние болезни, Карагандинский Государственный Медицинский Университет, Караганда, Казахстан. ORCID: 0000-0002-5129-0402. E-mail: lidigi@mail.ru.

Information about the author

Evgeniy A. Strel'tsov, internal illnesses, intern doctor. Karaganda State Medical University, Karaganda, Kazakhstan. ORCID: 0000-0002-5129-0402. E-mail: lidigi@mail.ru

Получено / Received: 05.12.2017

Принято к печати / Accepted: 27.12.2017