

· 综述 ·

2015 版特发性肺纤维化治疗指南解读

范碧君, 蒋捍东*

(上海交通大学医学院附属仁济医院呼吸科, 上海 200127)

摘要 :特发性肺纤维化 (IPF) 是一种病因不明、慢性、进行性、纤维化性间质性肺疾病。随着新 IPF 治疗研究证据的不断涌现, 2015 年美国胸科学会 / 欧洲呼吸学会 / 日本呼吸学会 / 拉丁美洲胸科学会 (ATS/ERS/JRS/ALAT) 联合颁布了最新的 IPF 治疗指南, 对原有治疗方案进行了再评估, 并提出了新药治疗建议。本指南解读, 旨在分享 IPF 治疗的最新进展, 以指导临床诊疗。

关键词 :特发性肺纤维化; 指南; 药物

中图分类号: R563.9; R974 文献标志码: A 文章编号: 1672-9188(2016)07-0453-04

DOI: 10.13683/j.wph.2016.07.005

453

2016 Vol.37 No.7

Interpretation of the 2015 edition guideline for idiopathic pulmonary fibrosis treatment

FAN Bi-jun, JIANG Han-dong*

(Department of Respiration, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China)

Abstract: Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is the disease with unknown etiology and chronic fibrotic interstitial. For IPF treatment, the ATS/ERS/JRS/ALAT published the latest guideline in 2015, which reevaluated the original treatments and suggested new drug treatment. This review is an interpretation of the newest guideline, aiming to share the latest achievements of IPF treatment.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis; guideline; drug

特发性肺纤维化 (IPF) 是一种病因不明、慢性、进行性、纤维化性间质性肺疾病, 好发于中老年人群, 其影像学和 (或) 组织学特征性表现为普通型间质性肺炎 (UIP), 目前尚缺乏有效治疗药物。2000 年美国胸科学会 (ATS) 和欧洲呼吸学会 (ERS) 联合发表了首个 IPF 指南。2011 年 ATS/ERS/ 日本呼吸学会 (JRS)/ 拉丁美洲胸科协会 (ALAT) 共同制定了以循证为依据的 IPF 诊治指南。随着越来越多新的 IPF 治疗研究证据的涌现, 2015 年 ATS/ERS/JRS/ALAT 联合颁布了最新的 IPF 治疗指南^[1], 对原有的治疗进行了再评估, 并提出了对新药治疗的建议。新指南把治疗 IPF 的药物分为三级: 强烈不推荐使用

药物; 有条件不推荐使用药物; 有条件推荐使用药物。近年临床研究显示, 吡非尼酮和尼达尼布以及抗酸药物等可改善肺功能的下降, 延缓疾病发展, 对死亡率也有一定影响, 得到指南推荐。由于缺乏更多的临床研究数据, 对于 IPF 患者肺移植治疗及合并肺动脉高压的治疗, 此次指南更新未提出建议; 急性加重期的治疗、肺康复治疗、氧疗、机械通气治疗等其他治疗, 目前也还有待进一步研究。本文按推荐分级对上述药物的使用进行解读, 旨在学习并分享关于 IPF 治疗的最新进展, 以指导临床诊疗。

1 有条件推荐使用药物

1.1 吡非尼酮

吡非尼酮为口服抗纤维化药物, 可调节成纤维与致炎症因子的级联反应, 抑制成纤维细胞增殖与胶原合成^[2]。它可减少 IPF 患者用力肺活量 (FVC)

收稿日期: 2016-04-05; 修回日期: 2016-05-05

作者简介: 范碧君, 住院医师, 医学硕士, 擅长常见呼吸系统疾病的诊疗。

通信作者: 蒋捍东, 科主任, 主任医师, 擅长哮喘、慢性阻塞性肺疾病、弥漫性肺病、肺炎、肺癌的诊疗。

的下降幅度,延缓疾病的进展,延长疾病无进展生存期(PFS),在一定程度上降低IPF患者死亡率。

有关吡非尼酮的早期研究即CAPACITY研究^[3]汇总分析了两个独立的研究方案:研究004纳入435例患者,随机分配到3组中,即高剂量吡非尼酮(一日2 403 mg)治疗组、低剂量吡非尼酮(一日1 197 mg)治疗组和安慰剂组。研究006纳入344例患者,随机分到2组,即高剂量吡非尼酮(一日2 403 mg)治疗组和安慰剂组。为避免治疗的异质性,指南委员会着重观察两项研究高剂量吡非尼酮治疗组与安慰剂组的对比情况。汇总分析结果表明,吡非尼酮能降低患者死亡率(RR为0.70;95%CI为0.47~1.02)、减少FVC的下降量(标准差为0.23;95%CI为0.06~0.41)。然而,后期ASCEND研究进一步验证高剂量吡非尼酮治疗13周开始显效,能够降低肺功能的恶化程度,降低死亡率,改善6分钟步行距离,延长PFS^[4]。目前推荐该药治疗轻至中度IPF患者,不推荐用于严重肺功能损伤及严重合并症的IPF。

吡非尼酮的不良反应包括光敏感、疲乏、腹部不适和厌食等,部分患者因不良反应停药。

1.2 尼达尼布

尼达尼布为酪氨酸激酶抑制剂,可延缓IPF患者肺功能的恶化,起到延缓病情发展的作用,并在某种程度上可减少IPF急性加重的发生,但对死亡率没有影响。随机对照研究评估了尼达尼布对IPF患者的疗效。汇总分析显示,尼达尼布治疗组死亡的RR为0.70(95%CI为0.47~1.03),急性加重风险比为0.47(95%CI为0.17~1.29)。尼达尼布治疗组FVC下降超过10%的患者比例更少(RR为1.15;95%CI为1.06~1.25)。INPULSIS-1和-2研究进一步验证了前期研究结果^[5],应用尼达尼布治疗1年患者FVC年下降幅度可减少50%以上。因此指南推荐使用尼达尼布治疗IPF,根据临床研究结果分析,尼达尼布更适于治疗轻至中度IPF患者,对于重度IPF的疗效尚有待进一步评价。

尼达尼布的常见不良反应为胃肠道反应,以腹泻多见,但严重不良反应事件较少,少数患者会因为不良反应而停药。

1.3 抗酸药物

约90%以上IPF患者伴有胃食管反流(GER),GER可导致吸入性肺炎,这可引起或加重IPF。抗酸剂治疗减少误吸引起的肺损伤。一项回顾性纵向队列研究探讨了规律使用质子泵抑制剂(PPI)和H₂受体阻断剂(H₂RA)在降低IPF患者病情进展方面的作用,研究表明,接受抗酸治疗的患者生存受益(HR为0.47;95%CI为0.24~0.93),其中86例使用PPI,12例使用H₂RA。另一项聚合分析汇总了3项随机对照研究,124例患者接受PPI或H₂RA治疗(91%PPI,9%H₂RA),118例患者未使用抗酸治疗或其他研究药物治疗。结果显示,接受抗酸治疗患者FVC的下降幅度更小(平均为0.07 L;95%CI为0~0.14;P=0.05)^[6-7]。与对照组相比,抗酸治疗组未发生急性加重,两组全因死亡率或住院率无明显差异。

基于抗酸药物对所有IPF患者的肺功能下降有一定延缓作用,指南推荐应用抗酸剂治疗IPF,有益于患者生存获益,且治疗成本较低。抗酸剂治疗适用于所有IPF患者,根据GERD相关指南,所有该类患者均应接受治疗。但抗酸剂治疗IPF目前尚缺乏足够的循证学依据。

2 有条件不推荐使用药物

2.1 N-乙酰半胱氨酸(NAC)

NAC为抗氧化剂,可改善肺功能,已用于IPF治疗。但近来3项随机对照研究的汇总分析表明,单用NAC对IPF患者死亡率(RR为1.97;95%CI为0.50~7.71)、FVC的改变、生活质量和不良反应发生率均无明显影响。故不建议使用NAC单一治疗IPF患者^[8-10]。

然而,最近一项研究表明,将近25%的IPF患者携带rs3750920 TT基因型,NAC对这部分患者具有一定作用;而携带rs3750920 CC基因型的患者更

易出现治疗相关损害^[11]。Oldham等^[12]将对TOLLIP基因多态性对IPF患者抗氧化治疗的影响作进一步研究。另有研究表明,NAC联合吡非尼酮治疗IPF优于单用吡非尼酮^[13]。

本次指南更新不推荐NAC单药治疗IPF,但对已经接受NAC治疗的患者也没有提出停药建议。鉴于目前IPF的治疗多以联合治疗为主,NAC的不良反应较低,且药品价格可以被患者接受,可以作为联合治疗中的联用药物处方。

2.2 西地那非

西地那非为磷酸二酯酶-5抑制剂,两项研究的汇总分析表明,西地那非不降低患者死亡率(RR为0.51;95%CI为0.12~2.72)或急性加重(RR为0.34;95%CI为0.04~3.22)^[14-15]。经圣乔治呼吸问卷(SGRQ)评估,西地那非可显著改善生活质量。但西地那非对FVC、一氧化碳弥散量(DLco)、Borg呼吸困难评分、氧饱和度或6分钟步行距离无明显改善作用。

尽管接受西地那非治疗者生活质量有所提高,但西地那非对死亡率、急性加重、肺功能等均无明显改善作用,且可能带来不良反应和高昂的治疗成本,故不建议使用西地那非治疗IPF。

2.3 波生坦或马西替坦

波生坦或马西替坦为双重内皮素受体拮抗剂,3项研究的汇总分析结果显示,接受双重内皮素受体拮抗剂治疗的IPF患者总死亡率未见显著降低(RR为1.13;95%CI为0.57~2.27)。死亡和疾病进展的综合情况似乎有所改善(RR为0.85;95%CI为0.71~1.00)^[16-18]。FVC改变量、不良反应或严重不良反应发生率两组间无显著差异。故不建议使用波生坦或马西替坦治疗IPF。

3 强烈不推荐使用药物

抗凝药物、酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼、选择性内皮素受体拮抗剂安倍生坦、泼尼松+硫唑嘌呤+NAC联合治疗,由于缺乏疗效,不良反应较多,且部分可增加死亡率,故强烈不推荐使用以上药物

治疗。

4 总结

2015版指南虽没有强推荐的药物治疗,但提出了有条件的推荐使用某些药物治疗,如吡非尼酮、尼达尼布以及抗酸治疗。目前临床证据显示,吡非尼酮和尼达尼布对IPF患者均有较好的疗效,但其不良反应多见。临床上优先考虑使用哪种药物目前尚缺乏依据,还有待于进一步研究。临床应根据患者制定个体化的治疗方案,对指南提出的有条件推荐使用药物,应仔细权衡利弊。

参考文献:

- [1] Raghu G, Rochwerf B, Zhang Y, *et al.* An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 clinical practice guideline[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192(2): e3-e19.
- [2] 耿艳艳,周植星,胡倩倩,等.特发性肺纤维化治疗靶点及药物研究进展[J].*中国新药杂志*, 2015, 24(1): 46-51.
- [3] Noble PW, Albera C, Bradford WZ, *et al.* CAPACITY Study Group. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials[J]. *Lancet*, 2011, 377(9779): 1760-1769.
- [4] King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, *et al.* A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(22): 2083-2092.
- [5] Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, *et al.* Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(22): 2071-2082.
- [6] Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ, *et al.* Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials[J]. *Lancet Respir Med*, 2013, 1(5): 369-376.
- [7] Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, *et al.* Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(12): 1390-1394.
- [8] Tomioka H, Kuwata Y, Imanaka K, *et al.* A pilot study of aerosolized N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Respirology*, 2005, 10(4): 449-455.
- [9] Homma S, Azuma A, Taniguchi H, *et al.* Efficacy of inhaled

N-acetylcysteine monotherapy inpatients with early stage idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Respirology*, 2012, 17(3): 467-477.

- [10] Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ, *et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis clinical research network. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(22): 2093-2101.
- [11] Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, *et al.* Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(21): 1968-1977.
- [12] Oldham JM, Ma SF, Martinez FJ, *et al.* TOLLIP, MUC5B and the response to N-acetylcysteine among individuals with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192(12): 1475-1482.
- [13] Sakamoto S, Muramatsu Y, Satoh K, *et al.* Effectiveness of combined therapy with pirfenidone and inhaled N-acetylcysteine for advanced idiopathic pulmonary fibrosis: a case-control study[J]. *Respirology*, 2015, 20(3): 445-452.

- [14] Jackson RM, Glassberg MK, Ramos CF, *et al.* Sildenafil therapy and exercise tolerance in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Lung*, 2010, 188(2): 115-123.
- [15] Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, *et al.* A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(7): 620-628.
- [16] King TE Jr, Brown KK, Raghu G, *et al.* BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(1): 92-99.
- [17] King TE Jr, Behr J, Brown KK, *et al.* BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177(1): 75-81.
- [18] Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, *et al.* Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial[J]. *Eur Respir J*, 2013, 42(6): 1622-1632.

(责任编辑:赵绪韬)

(上接第440页)

- [6] Rossi A, Guerriero M, Corrado A, *et al.* Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO)[J]. *Respir Res*, 2014, 15(1): 77-77.
- [7] Dransfield MT, Feldman G, Korenblat P, *et al.* Efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/vilanterol (100/25 mcg) versus twice-daily fluticasone propionate/salmeterol (250/50 mcg) in COPD patients[J]. *Respir Med*, 2014, 108(8): 1171-1179.
- [8] Yu T, Fain K, Boyd CM, *et al.* Benefits and harms of roflumilast in moderate to severe COPD[J]. *Thorax*, 2014, 69(7): 616-622.
- [9] Kon SS, Dilaver D, Mittal M, *et al.* The Clinical COPD Questionnaire: response to pulmonary rehabilitation and

minimal clinically important difference[J]. *Thorax*, 2014, 69(9): 793-798.

- [10] Busch AM, Scott-Sheldon LA, Pierce J, *et al.* Depressed mood predicts pulmonary rehabilitation completion among women, but not men[J]. *Respir Med*, 2014, 108(7): 1007-1013.
- [11] Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, *et al.* Prevention of acute exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline[J]. *Chest*, 2015, 147(4): 894-942.
- [12] Walters JA, Wang W, Morley C, *et al.* Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 12: CD006897.

(责任编辑:赵绪韬)