

Опыт применения препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор у взрослых пациентов с муковисцидозом в Омской области

Н.В.Овсянников¹, О.А.Билевич¹ ✉, В.Г.Бережной², Е.В.Романовская², О.П.Минькович²,
Е.И.Барабанова², М.Н.Каримов²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Министерства здравоохранения Российской Федерации: 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, 12

² Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Клинический медико-хирургический центр Министерства здравоохранения Омской области»: 644007, Россия, Омск, ул. Булатова, 103

Резюме

Препарат элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор — модулирующий белок регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (МВ) — в настоящее время произвел революцию в лечении пациентов с МВ, особенно при наличии в генотипе по крайней мере 1 генетического варианта (мутации) F508del. CFTR-модуляторы характеризуются индивидуальной фармакокинетической изменчивостью и склонностью к межлекарственным взаимодействиям, что обуславливает различный эффект от их применения у разных пациентов. Приводится опыт использования в течение 12 мес. препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор для таргетной терапии взрослых пациентов с МВ. **Целью** работы явилось изучение эффективности и побочных эффектов препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор в течение 12 мес. лечения взрослых пациентов с МВ в Омской области. **Материалы и методы.** Приводится опыт использования в течение 12 мес. препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор для таргетной терапии взрослых пациентов с МВ. **Результаты.** Продemonстрированы положительный эффект, хорошая переносимость и безопасность применения комбинированного препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор для лечения взрослых пациентов с МВ. **Заключение.** Своевременное начало таргетной терапии МВ в детском возрасте, вероятно, будет являться профилактикой развития тяжелых проявлений заболевания, однако следует продолжать наблюдение за пациентами с МВ, получающими таргетную терапию.

Ключевые слова: муковисцидоз, элексакафтор, тезакафтор, ивакафтор, взрослые пациенты, Омская область.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Спонсорская поддержка публикации отсутствовала.

Этическая экспертиза. Информированное добровольное согласие пациентов на публикацию данных в научном журнале получено.

© Овсянников Н.В. и соавт., 2025

Для цитирования: Овсянников Н.В., Билевич О.А., Бережной В.Г., Романовская Е.В., Минькович О.П., Барабанова Е.И., Каримов М.Н. Опыт применения препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор у взрослых пациентов с муковисцидозом в Омской области. *Пульмонология*. 2025; 35 (2): 282–289. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-282-289

The experience with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor in adult patients with cystic fibrosis in the Omsk region

Nikolay V. Ovsyannikov¹, Olga A. Bilevich¹ ✉, Vadim G. Berezhnoy², Elena V. Romanovskaya²,
Olga P. Minkovich², Elena I. Barabanova², Marsel N. Karimov²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “Omsk State Medical University”, Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Lenina 12, Omsk, 644099, Russia

² Budgetary Healthcare Institution of the Omsk region “Clinical Medical and Surgical Center of the Ministry of Health of Omsk Region”: ul. Bulatova 105, Omsk, 644007, Russia

Abstract

Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor, a drug modulating the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein, is currently revolutionizing the management of patients with cystic fibrosis, particularly those with at least one F508del variant. CFTR modulators are characterized by individual pharmacokinetic variability and a tendency to drug-drug interactions, which accounts for their variable effects in different patients. This article reports the experience of using the targeted therapy of cystic fibrosis, elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor, for the treatment of adult patients with cystic fibrosis for a year. **The aim** was to study the efficacy and side effects of the drug elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor during 12 months of treatment of adult patients with cystic fibrosis in the Omsk region. **Methods.** The article presents the experience of using elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor for targeted therapy of adult patients with CF for 12 months. **Results.** The positive effect, good tolerability and safety of the combined drug elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor for the treatment of adult patients with CF were demonstrated. **Conclusion.** Timely initiation of targeted therapy for CF in childhood is likely to prevent the development of severe manifestations of the disease, but monitoring of patients with CF receiving targeted therapy should be continued.

Key words: cystic fibrosis, elexacaftor, tezacaftor, ivacaftor, adult patients, Omsk region.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The publication had no financial support.

Ethical expertise. The patients gave informed voluntary consent to publish the data in a scientific journal.

© Ovsyannikov N.V. et al., 2025

For citation: Ovsyannikov N.V., Bilevich O.A., Berezhnoy V.G., Romanovskaya E.V., Minkovich O.P., Barabanova E.I., Karimov M.N. The experience with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor in adult patients with cystic fibrosis in the Omsk region. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (2): 282–289 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-282-289

Муковисцидоз (МВ) — это моногенное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу. МВ развивается вследствие мутации гена, локализованного на длинном плече 7-й хромосомы. Впервые ген МВ — трансмембранный регулятор проводимости МВ (CFTR) — идентифицирован в 1989 г. Ген CFTR содержит 27 экзонов и охватывает 250 000 пар нуклеотидов, контролирует структуру и функцию одноименного белка. В настоящее время доказано, что CFTR является собственным хлоридным каналом.

Мутация гена МВ вызывает нарушение функции белка CFTR, который располагается в апикальной части мембраны эпителиальных клеток дыхательных путей (ДП), слюнных, потовых желез, поджелудочной железы, кишечнике. CFTR внутри клетки локализуется на поверхности апикальной мембраны, в мембранах эндоплазматического ретикулума, в составе пиноцитозных пузырьков. CFTR, являясь трансмембранным белком, относящимся к аденозинтрифосфат-связанным протеинам, работает как зависимый от циклического аденозинмонофосфата канал. Повреждающее действие мутации гена CFTR на молекулярном уровне проявляется в виде уменьшения синтеза, нарушения внутриклеточного транспорта и функции CFTR как ионного канала, что вызывает нарушение экскреции ионов хлора. Установлено > 1 600 мутаций CFTR, однако в подавляющем большинстве случаев выявляется мутация F508del. Мутации гена CFTR нарушают транспорт и секрецию ионов хлора, что приводит к увеличению реабсорбции натрия железистыми клетками, нарушению электрического потенциала просвета, изменению электролитного состава и дегидратации секрета желез внешней секреции. В результате выделяемый секрет становится чрезмерно густым и вязким. Клинически МВ манифестируется в виде системной дисфункции экзокринных желез, которая приводит к обструкции ДП, рецидивирующей респираторной инфекции, экзокринной недостаточности поджелудочной железы, мальдигестии и мальабсорбции, развитию синдрома холестаза, у мужчин из-за недоразвития семявыводящих протоков снижается репродуктивная функция [1, 2].

Большое значение в патогенезе МВ имеют инфекции ДП. Микрофлора, выделяемая из ДП у пациентов с МВ, отличается сложным сочетанием культивируемых и некультивируемых микроорганизмов. Наиболее актуальны *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* complex, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter* spp., могут встречаться *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, а также хроническая колонизация микроорганизмами

семейства *Enterobacteriales*. Встречается инфекция, вызванная *Burkholderia gladioli*, *Inquilinus* spp., *Ralstonia* spp., *Cupriavidus* spp., *Pandora* spp., *Mycobacterium abscessus* complex, *Mycobacterium avium* complex и другие микобактерии, грибы — *Aspergillus* spp., *Scedosporium* spp., *Trichosporon* spp., вирусы — *Respiratory syncytial virus*, *Influenza virus*, *Adenovirus*, *Rhinovirus*, *Coronavirus*, *Parainfluenza virus*, *Human metapneumovirus*. В 2/3 случаев респираторная инфекция вызывается не монокультурой, а ассоциацией микроорганизмов, что характерно для МВ [2].

В диагностике и лечении МВ отмечается значительный прогресс благодаря проведению неонатального скрининга и совершенствованию методов лечения: использованию микросферических ферментов, ингаляционных форм антибактериальных препаратов, агрессивных методов алиментарной поддержки; при этом средняя продолжительность жизни пациентов с МВ увеличилась с 1 года в 1938 г. до 38 лет в странах Западной Европы, США и Московской области к 2010 г. [1].

Дальнейшее развитие терапии МВ связано с разработкой и внедрением патогенетической (таргетной) терапии [3–5]. Препараты таргетной терапии по механизму действия подразделяются на корректоры, основной задачей которых является увеличение количества полноценного белка CFTR на мембране экзокринной железы, и потенциаторы — соединения, улучшающие работу уже сформированного хлорного канала [6]. В современной клинической практике для терапии МВ используются 4 таргетных препарата (CFTR-модуляторы). В Российской Федерации в 2021 г. зарегистрирована только комбинация ивакафтор + лумакафтор [7]. Комбинированный препарат таргетной терапии МВ элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор зарегистрирован на территории Российской Федерации 13.06.23. Он применяется у взрослых и детей старше 6 лет с мутацией F508del или другими мутациями, указанными в инструкции. При назначении комбинации элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор увеличивается количество и функция белка CFTR на клеточной поверхности [8]. Элексакафтор и тезакафтор действуют как корректоры CFTR, восстанавливая процессинг белка CFTR, чтобы увеличить количество белка CFTR на клеточной поверхности [9]. Сочетание повышенного содержания белка CFTR в правильном положении на клеточной поверхности с потенцированием ивакафтором открытия хлоридных каналов приводит к усилению транспорта хлоридов и разжижению секреции слизи [10]. Комбинация

ивакафтор / тезакафтор / элексакафтор показана носителям хотя бы одного из 178 генетических вариантов, в т. ч. F508del [11].

Приводится опыт использования в течение 1 года препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор в качестве таргетной терапии взрослых пациентов с МВ при наличии в генотипе мутации F508del в гомозиготном состоянии.

Целью исследования являлось изучение эффективности применения и нежелательных реакций на препарат элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор в течение 12 мес. лечения взрослых пациентов с МВ в Омской области.

Материалы и методы

В исследование (2021–2022) были включены 3 пациентки: пациентка Б. 21 года, пациентка С. 29 лет и пациентка Ф. 31 года. Диагноз МВ установлен у пациентки Б. в возрасте 3,5 года, у пациентки С. — в 3 года, у пациентки Ф. — в 25 лет.

Генетический диагноз:

- у пациентки Б. — патогенный вариант с.1521_1523delCTT (F508del; p.Phe508del) в гомозиготном состоянии и вариант с.1399C>T(L467F; p.Leu467Phe) в гетерозиготном состоянии, зарегистрировано 2 копии экзона 11 гена *CFTR*, таким образом, на одной из хромосом выявлен комплексный аллель с.[1521_1523delCTT;1399C>T]. p.[F508del;L467F];
- у пациентки С. — мутация F508del в гомозиготном состоянии;
- у пациентки Ф. — патогенный вариант с.1521_1523delCTT (F508del; p.Phe508del) в гомозиготном состоянии, протяженных делеций / дупликаций экзонов 1–27 гена *CFTR* не обнаружено.

Хлориды пота определялись методом Гибсона—Кука.

Хлориды пота у пациентки Б. за период наблюдения — 50,9–69,8 ммоль / л; у пациенток С. и Ф. хлориды пота непосредственно перед началом таргетной терапии не исследовались по техническим причинам, архивные данные утрачены.

Все пациентки страдали МВ смешанной формы, тяжелого течения, осложненной развитием бронхоэктазов, хроническим высевом *P. aeruginosa*, *S. aureus*, периодическим высевом *Achromobacter xylosoxidans*, хроническим панкреатитом с экскреторной недостаточностью. Одна из пациенток перенесла аллергический бронхолегочный аспергиллез (2008–2014), в результате лечения достигнута ремиссия.

У всех пациенток имелись показания к назначению препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор (100 / 50 / 75 мг) + ивакафтор 150 мг, в частности:

- возраст старше 6 лет;
- наличие в генотипе хотя бы 1 мутации F508del или одного из 178 патогенных вариантов гена *CFTR*, который реагирует на лечение препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор;
- хронический характер высева грамотрицательной флоры.

Противопоказаний к назначению препарата у всех трех пациенток не отмечено, все они подписали информированное согласие на прием препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор, амбулаторно получали постоянную базисную терапию, включающую введение через небулайзер ипратропия бромид 0,00025 + фенотерола гидробромид 0,0005, дорназы альфа 2,5 мг, гипертонического 7%-го раствора с 0,1%-ным раствором натрия гиалуроната, ас-треонама, панкреатина, кинезитерапию.

Перед назначением терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор у пациентки Б. состояние было расценено как тяжелое, у пациентки С. — средней тяжести, у пациентки Ф. — относительно удовлетворительное. У всех пациенток за предшествующий год наблюдения отмечено по 2 обострения; течение заболевания расценивалось как прогрессирующее по бронхитическому типу.

Решение о назначении лечения препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор (100 / 50 / 75 мг) + ивакафтор (150 мг) в качестве патогенетической терапии 3 взрослым пациенткам, проживающим на территории Омской области, получавшим динамическое наблюдение и лечение на базе Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический медико-хирургический центр Министерства здравоохранения Омской области», принято консилиумом Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства и врачебной комиссии по лекарственному обеспечению Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический медико-хирургический центр Министерства здравоохранения Омской области».

В соответствии со статьей 47 Федерального закона от 12.04.10 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и постановления Правительства Российской Федерации от 01.06.21 № 853 «Об утверждении правил ввоза лекарственных средств для медицинского применения в Российскую Федерацию и признания утратившими силу некоторых актов и отдельных положений актов Правительства Российской Федерации» до 2022 г. приобретен и ввезен на территорию Российской Федерации незарегистрированный лекарственный препарат элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор (100 / 50 / 75 мг соответственно) и ивакафтор 150 мг таблетки для приема внутрь.

До начала лечения проведено обследование пациенток, включающее определение показателей массы тела / роста, артериального давления, пульсоксиметрии, клинический анализ и биохимическое исследование крови, функций внешнего дыхания, таких как объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), индекс Тиффно (ОФВ₁ / ФЖЕЛ) с проведением пробы на обратимость обструкции.

Контроль клинических, лабораторных и инструментальных показателей осуществлялся каждые 3 мес. после начала таргетной терапии. Препарат назначался согласно инструкции в дозе, соответствующей возрасту пациентов:

Таблица
Клинико-лабораторные и инструментальные показатели пациентов за 12 мес. терапии препаратом элесакафтор / тезакафтор / ивакафтор 150 мг
Table
Clinical, laboratory and instrumental parameters during 12 months of therapy with elexacafort / tezacafort / ivacafort 150 mg

Показатель / период	Пациентка Б. 21 года						Пациентка С. 29 лет						Пациентка Ф. 31 года					
	Начало			Месяц			Начало			Месяц			Начало			Месяц		
	3-й	6-й	9-й	12-й	3-й	6-й	9-й	12-й	3-й	6-й	9-й	12-й	3-й	6-й	9-й	12-й	3-й	6-й
ИМТ, кг / м ²	16,21	16,61	17,4	17,8	18,2	18,2	19,3	18,5	19,3	19,3	18,5	19,3	19,7	16,01	15,63	15,63	15,63	15,63
АЛТ, ед. / л	17,9	15,0	25,1	20,5	18,8	18,8	12,3	5,5	9,7	10,2	11,3	11,3	6,2	16,7	14,1	13,6	8,6	8,6
АСТ, ед. / л	29	19,9	20	22,5	23,6	23,6	14,6	14,8	6,5	8,4	8,4	14,5	18,5	17,6	15,3	11,7	13,9	13,9
Общий билирубин, ммоль / л	11,2	10,4	9,2	10,3	9,0	9,0	7,6	10	7,4	9	10	10	10,8	11	7,5	8,3	8,3	8,3
γ-ГТП	15,1	15,0	11,5	14,3	–	–	22,5	25,3	15,9	18,7	19,8	19,8	13,3	–	35,2	–	22,5	22,5
ЩФ	91	99	89	81	–	–	62	64	48	76	68	68	70	82	79	–	90	90
СРБ	< 6	< 6	< 6	< 6	< 6	< 6	6	10	6	6	6	6	6,0	–	< 6	–	< 6	< 6
Глюкоза натощак, ммоль / л	4,4	4,7	4,3	5,1	4,9	4,9	4,5	–	–	–	–	4,7	–	–	–	–	–	–
Анализ крови:																		
• на общий IgE, МЕ / мл (норма < 87)	80	–	–	–	126	126	–	–	–	–	–	2,06	26,9	–	–	–	–	–
• на IgG к аспергиллезу, мг / л (норма < 50)	17,4	–	–	–	1,322 (положит. < 1)	1,322 (положит. < 1)	–	–	–	–	–	–	10	–	–	–	–	–
ОФВ ₁ , % долж.																		
• до пробы	43	37	56	63	61	61	32	33	34	34	34	34	34	56	56	36	39	42
• после ингаляции сальбутамола 400 мкг	45	97,4	–	Отказ*	–	–	33	34	36	37	37	37	37	57	57	–	Отказ*	–
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, % долж.																		
• до пробы	76,1	39	91	93	86,6	86,6	85	71	72	72	72	83	69	69	63	71	66	66
• после пробы	77,58	88	–	Отказ*	–	–	64	66	69	68	68	68	69,5	69,5	–	Отказ*	–	–
АД, мм рт. ст.	90 / 60	100 / 60	100 / 60	110 / 70	100 / 60	100 / 60	110 / 70	100 / 70	110 / 70	110 / 70	120 / 80	110 / 70	90 / 60	100 / 60	90 / 60	100 / 60	90 / 60	90 / 60
Пульсоксиметрия, пульс / SpO ₂ , %	84 / 98	90 / 98	78 / 98	72 / 98	78 / 98	78 / 98	95 / 76	94 / 78	95 / 82	96 / 86	95 / 88	95 / 88	80 / 95	72 / 96	80 / 95	72 / 96	90 / 96	90 / 96
Число обострений за год	2	1	0	0	0	0	2	0	1	1	1	0	2	0	1	1	0	0

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; γ-ГТП – γ-глутамилтранспептидаза; ЩФ – щелочная фосфатаза; СРБ – С-реактивный белок; Ig – иммуноглобулин; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; АД – артериальное давление; SpO₂ – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом; * – отказ от проведения пробы по субъективным причинам.
 Note: * , refused to conduct the test for subjective reasons.

- утренняя доза — 2 таблетки элексакафтор 100 мг / тезакафтор 50 мг / ивакафтор 75 мг;
- вечерняя доза — 1 таблетка ивакафтор 150 мг.

Результаты

Результаты обследования за период наблюдения в динамике представлены в таблице.

В результате проведенного лечения у пациентки Б. отмечено значительное уменьшение обструктивного синдрома, количества отделяемой мокроты, увеличение толерантности к физической нагрузке, купирование диспепсических расстройств (стул 1 раз в день, оформленный, нежирный, исчезли жалобы на вздутие живота), увеличение индекса массы тела с 16,21 до 18,2 кг / м². За 1 год наблюдения отмечено 1 обострение заболевания. У 2 других пациенток по данным объективного обследования столь явной положительной динамики не отмечено, они перенесли по 2 обострения заболевания за год. Обострения были нетяжелые, госпитализации в стационар не потребовалось. Показатели хлоридов пота, определяемые методом Гибсона—Кука, у пациентки Б. 29.04.22 составили 60 ммоль / л, у пациентки С. (07.04.23) — 26,8 ммоль / л, у пациентки Ф. (21.04.23) — 50,53 ммоль / л.

За период наблюдения до назначения таргетной терапии у всех пациенток регистрировался хронический высев *P. aeruginosa*, *S. aureus*, периодический высев *A. xylosoxidans*, Через 1 год от начала лечения в мокроте у пациенток выявлена следующая микрофлора:

- у пациентки Б. — *P. aeruginosa* 10⁶ КОЕ / мл, *Enterococcus faecalis* 10⁵ КОЕ / мл, *Streptococcus mitis* 10⁶ КОЕ / мл, *Candida albicans* 10¹ КОЕ / мл; микрофлора чувствительна к широкому спектру антибактериальных препаратов;
- у пациентки С. — *P. aeruginosa* 10⁷ КОЕ / мл, обладающая мультирезистентностью, *Candida kefyr* 10¹ КОЕ / мл, чувствительные к вориконазолу и флуконазолу;
- у пациентки Ф. — *S. aureus* 10³ КОЕ / мл полирезистентный, *A. xylosoxidans* 10³ КОЕ / мл полирезистентный, *C. albicans* 10² КОЕ / мл, чувствительный к вориконазолу и флуконазолу.

Нежелательных реакций, развившихся у пациенток в процессе лечения препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор, не отмечено.

Обсуждение

Целью исследования являлось изучение эффективности препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор, применяемого в течение 12 мес. у взрослых пациентов с МВ, при этом подразумевалось, в первую очередь, получение опыта применения этой комбинации при лечении взрослых пациентов МВ в Омской области. Лечение взрослых пациентов с МВ представляет большие трудности, поскольку длительное течение заболевания вызывает развитие необратимых изменений в виде бронхоэктазов, сопровождающихся хроническим воспалением, инфицированием антибиотикорезистентной грамотрицательной микрофлорой,

формированием кистозного фиброза поджелудочной железы с экзокринной недостаточностью.

По данным многочисленных клинических и доклинических исследований показано, что дыхательные пути пациентов с МВ представляют собой изначально аномальную провоспалительную среду из-за повышенного окислительного стресса и аномального метаболизма липидов. Это может быть напрямую связано с дефицитом CFTR, который, по-видимому, вызывает окислительно-восстановительный дисбаланс в эпителиальных клетках и внеклеточной жидкости. Эти изменения играют важную роль в прогрессировании хронического повреждения легких [12]. По результатам настоящего исследования положительной динамики в отношении микрофлоры дыхательных путей не получено.

В качестве результатов терапии следует ожидать снижения уровня хлоридов пота [4], однако в настоящем исследовании показатели хлоридов пота на фоне проводимой терапии у 2 пациенток оставались высокими (> 30 ммоль / л). У 3-й пациентки функция CFTR-канала восстановилась.

Препараты, модулирующие белок регулятора трансмембранной проводимости CFTR при МВ, а именно — ивакафтор, лумакафтор, тезакафтор и элексакафтор, в настоящее время произвели революцию в лечении пациентов с МВ, особенно при наличии по крайней мере 1 мутации F508del, выявляемой у 51 % пациентов в Российской Федерации. CFTR-модуляторы в основном метаболизируются цитохромами P450 3A4, ферментативная активность которых зависит от факторов окружающей среды и чувствительна к ингибированию и индукции. Препарат не назначается при приеме препаратов — мощных индукторов изофермента цитохрома P450 3A4 (CYP3A4), в данном случае пациенты не получали препараты, являющиеся индукторами изофермента цитохрома P450 3A4. Известно, что ивакафтор может ингибировать CYP2C9, поэтому рекомендуется проводить мониторинг уровня международного нормализованного отношения во время совместного приема препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор с варфарином, однако в данном исследовании варфарин не применялся. При назначении препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор может повышаться экспозиция дигоксина, что следует учитывать при терапии. В данном случае дигоксин также не назначался. Таким образом, модуляторы CFTR характеризуются важной индивидуальной фармакокинетической изменчивостью, а также склонностью к межлекарственным взаимодействиям. Тем не менее эти модуляторы CFTR назначаются в стандартных дозах, при этом они соответствуют всем критериям официальной программы терапевтического лекарственного мониторинга (*Therapeutic Drug Monitoring* — TDM), которую следует учитывать в случаях клинической токсичности, меньшего, чем ожидалось, клинического ответа, лекарственного или пищевого взаимодействия, различных подгрупп пациентов (например, педиатрические) и при мониторинге краткосрочной приверженности. Информация о взаимосвязи между

воздействием препарата CFTR и клиническим ответом все еще ограничена [13, 14].

При рассмотрении вопроса о назначении таргетной терапии препаратом элексакафтор / ивакафтор / тезакафтор + ивакафтор и отсутствии эффекта от терапии в течение 12 мес. рекомендуется дополнительное обследование пациента на носительство комплексного аллеля — секвенирование всего гена *CFTR* для выявления носительства комплексных аллелей, которые могут обуславливать устойчивость к таргетной терапии препаратом лумакафтор / ивакафтор. При этом минимально необходимым объемом исследования в данном случае будет анализ варианта L467F(NM_000492.3:c.1399C>T; NP_000483.3:p.(Leu467Phe)), доказательно приводящего к резистентности к терапии [7]. Следует отметить, что у 1-й пациентки — носителя комплексного аллеля — получены самые высокие показатели хлоридов пота, что обусловлено ее генотипом. В то же время показаний для прекращения терапии у этих пациентов не выявлено. Поскольку решение о назначении лечения препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор (100 / 50 / 75 мг) + ивакафтор (150 мг) в качестве таргетной терапии этим пациенткам принято консилиумом Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, то для решения вопроса о продолжении или отмене терапии необходимо проведение повторного консилиума.

Тем не менее следует отметить, что при МВ тройная комбинация препаратов элексакафтор, тезакафтор и ивакафтор показала свою безопасность и эффективность в исследованиях фазы III у пациентов в возрасте старше 12 лет с наличием ≥ 1 аллели F508del CFTR [15, 16]. В настоящее время высокоэффективная терапия CFTR-модуляторами стала доступной более чем для 85 % популяции больных МВ старше 12 лет в форме комбинации элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор [17].

Заключение

Продemonстрированы положительный эффект, хорошая переносимость и безопасность применения препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор для лечения взрослых пациентов с МВ в Омской области в течение 12 мес. В то же время модуляторы CFTR характеризуются индивидуальной фармакокинетической изменчивостью и склонностью к межлекарственным взаимодействиям, что обуславливает различный эффект от их применения у разных пациентов. Поэтому перед назначением терапии необходимо обследование пациента на носительство комплексных аллелей — секвенирование всего гена *CFTR*, что может обуславливать устойчивость к таргетной терапии [7]. Следует отметить, что начало применения таргетной терапии МВ у взрослых пациентов с продолжительным «стажем» заболевания, осложненного формированием бронхоэктазов, хроническим высевом *P. aeruginosa*, *S. aureus*, периодическим высевом *A. xylosoxidans*, хро-

ническим панкреатитом с экзокринной недостаточностью, в определенной степени нивелирует эффект от ее применения. Вероятно, своевременное начало таргетной терапии МВ в детском возрасте будет являться профилактикой развития тяжелых проявлений этого заболевания, следует также продолжить наблюдение за настоящими и новыми пациентами с МВ, получающими таргетную терапию.

Литература

1. Чучалин А.Г., ред. Пульмонология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
2. Союз педиатров России. Кистозный фиброз (муковисцидоз). Клинические рекомендации. 2021. Доступно на: <https://mu-koviscidoz.org/doc/%D0%9A%D0%A0372.pdf> [Дата обращения: 20.05.23].
3. Косарева А.Р., Башкина О.А., Сергиенко Д.Ф. Опыт применения лумакафтора / ивакафтора у детей с муковисцидозом в Астраханской области. *Acta Biomedica Scientifica*. 2022; 7 (4): 101–108. DOI: 10.29413/ABS.2022-7.4.12.
4. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Усачева М.В., Крылова Н.А. Патогенетическое лечение муковисцидоза: первый клинический случай в России. *Пульмонология*. 2017; 27 (2): 298–301. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-298-301.
5. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Шумкова Г.Л., Крылова Н.А. Таргетная терапия муковисцидоза при генотипе F508del/F508del. *Пульмонология*. 2019; 29 (6): 235–238. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238.
6. Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л., Чернуха М.Ю. и др. Обзор клинических рекомендаций «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2020). *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 135–146. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146.
7. Союз педиатров России и др. Таргетная терапия кистозного фиброза (муковисцидоза). Методические рекомендации. 2022. Доступно на: https://amg-genetics.ru/pdf/2022/kistozniy_fibroz_klin_rek_2022.pdf [Дата обращения: 20.05.23].
8. DailyMed. Trikafta-elexacaftor, tezacaftor, and ivacaftor kit. Available at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=f354423a-85c2-41c3-a9db-0f3aee135d8d> [Accessed: May 20, 2023].
9. Zaher A., ElSaghy J., ElSori D. et al. A review of trikafta: triple cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulator therapy. *Cureus*. 2021; 13 (7): e16144. DOI: 10.7759/cureus.16144.
10. National Library of Medicine. Tezacaftor. *PubChem* [Website]. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tezacaftor> [Accessed: May 20, 2023].
11. Middleton P.G., Mall M.A., Dřevínek P. et al. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N. Engl. J. Med*. 2019; 381 (19): 1809–1819. DOI: 10.1056/NEJMoa1908639.
12. Moliteo E., Sciacca M., Palmeri A. et al. Cystic fibrosis and oxidative stress: the role of CFTR. *Molecules*. 2022; 27 (16): 5324. DOI: 10.3390/molecules27165324.
13. Choong E., Sauty A., Koutsokera A. et al. Therapeutic drug monitoring of ivacaftor, lumacaftor, tezacaftor, and elexacaftor in cystic fibrosis: where are we now? *Pharmaceutics*. 2022; 14 (8): 1674. DOI: 10.3390/pharmaceutics14081674.
14. Giallongo A., Parisi G.F., Papale M. et al. Effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on cardiorespiratory polygraphy parameters and respiratory muscle strength in cystic fibrosis patients with severe lung disease. *Genes (Basel)*. 2023; 14 (2): 449. DOI: 10.3390/genes14020449.
15. Tsai A., Wu S.P., Haseltine E. et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling of CFTR modulation in people with cystic fibrosis transitioning from mono or dual regimens to triple-combination elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. *Pulm. Ther*. 2020; 6 (2): 275–286. DOI: 10.1007/s41030-020-00124-7.
16. Barry P.J., Mall M.A., Álvarez A. et al. Triple therapy for cystic fibrosis phe508del-gating and -residual function genotypes. *N. Engl. J. Med*. 2021; 385 (9): 815–825. DOI: 10.1056/NEJMoa2100665.

17. King J.A., Nichols A.L., Bentley S. et al. An update on CFTR modulators as new therapies for cystic fibrosis. *Paediatr. Drugs*. 2022; 24 (4): 321–333. DOI: 10.1007/s40272-022-00509-y.

Поступила: 26.06.23
Принята к печати: 11.01.24

References

1. Chuchalin A.G., ed. [Pulmonology. National leadership]. Moscow: GEOTAR-Media; 2018 (in Russian).
2. Union of Pediatricians of Russia. [Cystic fibrosis. Clinical guidelines]. 2021. Available at: <https://mukoviscidoz.org/doc/%D0%9A%D0%A0372.pdf> [Accessed: May 20, 2023] (in Russian).
3. Kosareva A.R., Bashkina O.A., Sergienko D.F. [Experience of using lumacaftor/ivacaftor in children with cystic fibrosis in the Astrakhan region]. *Acta Biomedica Scientifica*. 2022; 7 (4): 101–108. DOI: 10.29413/ABS.2022-7.4.12 (in Russian).
4. Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Usacheva M.V., Krylova N.A. [Pathogenic treatment of cystic fibrosis: the first clinical case in Russia]. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (2): 298–301. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-298-301 (in Russian).
5. Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Shumkova G.L., Krylova N.A. [Targeted therapy for CF patients with F508del/F508del genotype]. *Pul'monologiya*. 2019; 29 (6): 235–238. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238 (in Russian).
6. Kondratyeva E.L., Amelina E.L., Chernukha M.Yu. et al. [Review of clinical guidelines “Cystic fibrosis” (2020)]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 135–146. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146 (in Russian).
7. Union of pediatricians of Russia. [Targeted therapy of cystic fibrosis (cystic fibrosis). Guidelines]. 2022. Available at: https://amg-genetics.ru/pdf/2022/kistozniy_fibroz_klin_rek_2022.pdf [Accessed: May 20, 2023] (in Russian).
8. DailyMed. Trikafta-elexacaftor, tezacaftor, and ivacaftor kit. Available at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=f354423a-85c2-41c3-a9db-0f3aee135d8d> [Accessed: May 20, 2023].
9. Zaher A., ElSaygh J., ElSori D. et al. A review of trikafta: triple cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulator therapy. *Cureus*. 2021; 13 (7): e16144. DOI: 10.7759/cureus.16144.
10. National Library of Medicine. Tezacaftor. *PubChem* [Website]. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tezacaftor> [Accessed: May 20, 2023].
11. Middleton P.G., Mall M.A., Dřevínek P. et al. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (19): 1809–1819. DOI: 10.1056/NEJMoa1908639.
12. Moliteo E., Sciacca M., Palmeri A. et al. Cystic fibrosis and oxidative stress: the role of CFTR. *Molecules*. 2022; 27 (16): 5324. DOI: 10.3390/molecules27165324.
13. Choong E., Sauty A., Koutsokera A. et al. Therapeutic drug monitoring of ivacaftor, lumacaftor, tezacaftor, and elexacaftor in cystic fibrosis: where are we now? *Pharmaceutics*. 2022; 14 (8): 1674. DOI: 10.3390/pharmaceutics14081674.
14. Giallongo A., Parisi G.F., Papale M. et al. Effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on cardiorespiratory polygraphy parameters and respiratory muscle strength in cystic fibrosis patients with severe lung disease. *Genes (Basel)*. 2023; 14 (2): 449. DOI: 10.3390/genes14020449.
15. Tsai A., Wu S.P., Haseltine E. et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling of CFTR modulation in people with cystic fibrosis transitioning from mono or dual regimens to triple-combination elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. *Pulm. Ther.* 2020; 6 (2): 275–286. DOI: 10.1007/s41030-020-00124-7.
16. Barry P.J., Mall M.A., Álvarez A. et al. Triple therapy for cystic fibrosis phe508del-gating and -residual function genotypes. *N. Engl. J. Med.* 2021; 385 (9): 815–825. DOI: 10.1056/NEJMoa2100665.
17. King J.A., Nichols A.L., Bentley S. et al. An update on CFTR modulators as new therapies for cystic fibrosis. *Paediatr. Drugs*. 2022; 24 (4): 321–333. DOI: 10.1007/s40272-022-00509-y.

Received: June 26, 2023

Accepted for publication: January 11, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Овсянников Николай Викторович — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3812) 73-33-37; e-mail: niklajovs@rambler.ru (SPIN-код: 4362-9800; Scopus Author ID: 36164474700; Author ID: 635834; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9945-7881>)

Nikolay V. Ovsyannikov, Doctor of Medicine, Associate Professor, Head of Department of Internal Diseases Propedeutics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Omsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3812) 73-33-37; e-mail: niklajovs@rambler.ru (SPIN-code: 4362-9800; Scopus Author ID: 36164474700; Author ID: 635834; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9945-7881>)

Билевич Ольга Анатольевна — к. м. н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3812) 73-33-37; e-mail: bilewich@mail.ru (SPIN-код: 8290-0245; Author ID: 665766; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2583-5648>)

Olga A. Bilevich, Candidate of Medicine, Assistant Professor, Associate Professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Omsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3812) 73-33-37; e-mail: bilewich@mail.ru (SPIN-code: 8290-0245; Author ID: 665766; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2583-5648>)

Бережной Вадим Григорьевич — к. м. н., главный врач Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический медико-хирургический центр Министерства здравоохранения Омской области»; тел.: (3812) 25-55-55; e-mail: neva2555@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8159-2471>)

Vadim G. Berezhnoy, Candidate of Medicine, Chief medical officer, Budgetary Healthcare Institution of the Omsk region “Clinical Medical and Surgical Center of the Ministry of Health of Omsk Region”; tel.: (3812) 25-55-55; e-mail: neva2555@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8159-2471>)

Романовская Елена Викторовна — заместитель главного врача по терапии и реабилитации Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический медико-хирургический центр Министерства здравоохранения Омской области»; тел.: (3812) 25-45-75; e-mail: roma.kmh@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7250-6874>)

Elena V. Romanovskaya, deputy Chief Physician, Budgetary Healthcare Institution of the Omsk region “Clinical Medical and Surgical Center of the Ministry of Health of Omsk Region”; tel.: (3812) 25-45-75; e-mail: roma.kmh@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7250-6874>)

Минькович Ольга Павловна — врач-пульмонолог терапевтического отделения Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический медико-хирургический центр Министерства здравоохранения Омской области»; тел.: (3812) 25-55-26; e-mail: o.minkovich@clinica-omsk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4223-8183>)

Olga P. Minkovich, pulmonologist of therapeutic department Budgetary Healthcare Institution of the Omsk region “Clinical Medical and Surgical Center of the Ministry of Health of Omsk Region”; tel.: (3812) 25-55-26; e-mail: o.minkovich@clinica-omsk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4223-8183>)

Барabanова Елена Игоревна — врач-терапевт терапевтического отделения Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический медико-хирургический центр Министерства здравоохранения Омской области»; тел.: (3812) 25-55-26; e-mail: e.barabanova@clinica-omsk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9061-9005>)

Elena I. Barabanova, therapist of therapeutic department Budgetary Healthcare Institution of the Omsk region “Clinical Medical and Surgical Center of the Ministry of Health of Omsk Region”; tel.: (3812) 25-55-26; e-mail: e.barabanova@clinica-omsk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9061-9005>)

Каримов Марсель Наильевич — врач-терапевт терапевтического отделения Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический медико-хирургический центр Министерства здравоохранения Омской области»; тел.: (3812) 25-55-26; e-mail: m.karimov@clinica-omsk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9312-7849>)

Marsel N. Karimov, therapist of therapeutic department Budgetary Healthcare Institution of the Omsk region “Clinical Medical and Surgical Center of

the Ministry of Health of Omsk Region”; tel.: (3812) 25-55-26; e-mail: m.karimov@clinica-omsk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9312-7849>)

Участие авторов

Овсянников Н.В. — концепция и дизайн исследования, обследование пациентов, установление диагноза, обработка материала, написание текста, редактирование

Билевич О.А. — обследование пациентов, установление диагноза, обработка материала, написание текста, доработка статьи

Бережной В.Г. — обследование пациентов, установление диагноза, обработка материала

Романовская Е.В. — обследование пациентов, установление диагноза, обработка материала

Минькович О.П. — обследование пациентов, установление диагноза, обработка материала

Барabanова Е.И. — обследование пациентов, установление диагноза, обработка материала

Каримов М.Н. — обследование пациентов, установление диагноза, обработка материала

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Ovsyannikov N.V. — concept and design of the study, patient examination, diagnosis, material processing, text writing, editing

Bilevich O.A. — patient examination, diagnosis, processing of the material, writing the text, revision of the article

Berezhnoy V.G. — patient examination, diagnosis, processing of the material

Romanovskaya E.V. — patient examination, diagnosis, processing of the material

Minkovich O.P. — patient examination, diagnosis, processing of the material

Barabanova E.I. — patient examination, diagnosis, processing of the material

Karimov M.N. — patient examination, diagnosis, processing of the material

All authors have made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.