

Опыт применения генерического препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор у пациентов с муковисцидозом в условиях рутинной клинической практики

С.А.Красовский^{1,2} ✉, Р.У.Кагазежев¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

Резюме

Муковисцидоз (МВ) — системная экзокринопатия с прогрессирующим течением. Кроме симптоматической терапии в последние годы на первый план выступает таргетное (патогенетическое) лечение, направленное на коррекцию функции хлорного канала. Наибольшая эффективность продемонстрирована при применении тройной комбинации элексакафтор (ELX) / тезакафтор (TEZ) / ивакафтор (IVA) + IVA (препарат Трикафта® (Вертекс Фармасьютикалс, США), международное непатентованное наименование (МНН) — ELX / TEZ / IVA + IVA), который стал «золотым стандартом» таргетной терапии. В настоящее время практически отсутствует информация об эффективности и безопасности генерических форм данного препарата. **Целью** исследования явилась оценка эффективности и безопасности генерического препарата Трилекса® (Тьютор С.А.С.И.Ф.И.А., Буэнос-Айрес, Аргентина) (МНН — ELX / TEZ / IVA + IVA), применяемого у взрослых пациентов с МВ в реальной клинической практике. **Материалы и методы.** В 6-месячное исследование включены пациенты ($n = 11$) в возрасте от 18 до 46 лет с диагнозом МВ, которым назначено лечение генерическим препаратом патогенетической терапии ELX / TEZ / IVA + IVA. Анализировались показатели функции внешнего дыхания (форсированная жизненная емкость легких, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду), проводимость электролитов потовой жидкости (потовый тест), антропометрические и другие клинико-функциональные данные. **Результаты.** По результатам исследования установлены выраженные положительные эффекты в отношении показателей дыхательной функции, потового теста, нутритивного статуса. Генерический лекарственный препарат ELX / TEZ / IVA + IVA хорошо переносится, отмечается клиническое улучшение в виде уменьшения интенсивности кашля, объема мокроты, улучшения переносимости ежедневной физической нагрузки, увеличения массы тела. Серьезных нежелательных явлений (НЯ) не зарегистрировано, так же, как и случаев прерывания лечения из-за развития НЯ. **Заключение.** В течение 6 мес. терапии комбинацией ELX / TEZ / IVA + IVA продемонстрированы положительная динамика и клинико-функциональная безопасность генерического препарата.

Ключевые слова: муковисцидоз, ген *CFTR*, таргетная терапия, потовый тест, функция внешнего дыхания.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Статья опубликована при поддержке компании ООО Медицинская исследовательская компания «МИК».

Этическая экспертиза. Клиническое исследование PRCS/1022-1 «Ведение пациентов, получающих патогенетическую терапию препаратом Трилекса® в условиях рутинной клинической практики» на базе ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России одобрено Комитетом по этике ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России (протокол заседания № 01-23 от 20.02.23).

© Красовский С.А., Кагазежев Р.У., 2023

Для цитирования: Красовский С.А., Кагазежев Р.У. Опыт применения генерического препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор у пациентов с муковисцидозом в условиях рутинной клинической практики. *Пульмонология*. 2023; 33 (6): 781–791. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-781-791

Using generic drug elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor+ivacaftor in patients with cystic fibrosis in routine clinical practice

Stanislav A. Krasovskiy^{1,2} ✉, Rezuan U. Kagazetchev¹

¹ Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

² Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Cystic fibrosis (CF) is a multisystem disease of exocrine glands with a progressive course. In recent years, targeted (pathogenetic) treatment aimed at correcting the function of the chloride channel has come to the fore in addition to the symptomatic therapy. The greatest effectiveness was demonstrated with the use of the triple combination of the drug elexacaftor (ELX) / tezacaftor (TEZ) / ivacaftor (IVA) + IVA — Trikafta® (Vertex Pharmaceuticals, USA) that has become the “gold standard” of targeted therapy. Currently, there is virtually no information about the effectiveness and safety of the generic products. **The aim** of the study was to evaluate the efficacy and safety of the generic drug ELX/TEZ/IVA+IVA (Trilexa®) (Tutor S.A.S.I.F.I.A., Buenos Aires, Argentina) in adult patients with CF in real clinical practice. **Methods.** The 6-month study included patients ($n = 11$) aged 18 to 46 years with a diagnosis of CF who were prescribed pathogenetic treatment with ELX/TEZ/IVA+IVA. Their external

respiration function (forced vital capacity, forced expiratory volume in 1 second), conductivity of sweat fluid electrolytes (sweat test), anthropometric and other clinical and functional data were analyzed. **Results.** This study demonstrated pronounced positive effects in relation to indicators of respiratory function, sweat test, and nutritional status. The ELX/TEZ/IVA+IVA treatment was well tolerated, with clinical improvement in the form of a decrease in cough intensity, sputum volume, improvement in daily exercise tolerance, height, and body weight. No serious adverse events were recorded and none of the patients discontinued treatment due to adverse reactions. **Conclusion.** Obvious clinical and functional positive dynamics and safety over 6 months were demonstrated with ELX/TEZ/IVA+IVA combination.

Key words: cystic fibrosis, *CFTR* gene, targeted therapy, sweat test, respiratory function.

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

Funding. The authors declare that they did not receive any external funding for the study and preparation of the publication. The article was published with the support of the Medical Research Company "MIK" LLC.

Ethical expertise. The clinical trial PRCS/1022-1 "Management of patients receiving pathogenetic therapy with Trilexa® in routine clinical practice" on the basis of the Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation was approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation (minutes of meeting No.01-23 from 02.20.23).

© Krasovskiy S.A., Kagazezhev R.U., 2023

For citation: Krasovskiy S.A., Kagazezhev R.U. Using generic drug elhexacaftor/tezacaftor/ivacaftor+ivacaftor in patients with cystic fibrosis in routine clinical practice. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (6): 781–791 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-781-791

Муковисцидоз (МВ) (кистозный фиброз, *cystic fibrosis*) — системная патология, возникающая в результате мутации гена *CFTR* — трансмембранного регулятора (*transmembrane conductance regulator*) МВ. МВ наследуется по аутосомно-рецессивному типу и является прогрессирующим заболеванием. МВ страдают > 100 000 детей и взрослых во всем мире [1].

Название белка *CFTR* напрямую отражает его основную функцию: белок кодирует ионный канал, ответственный за транспортировку ионов бикарбоната и хлорида через клеточную мембрану. Первичный генетический дефект гена *CFTR* приводит к снижению количества белка, отсутствию или снижению его активности [2].

Отсутствие нормально функционирующего белка *CFTR* препятствует выделению хлорида и бикарбоната в секрецию дыхательных путей, что приводит к сгущению выделений, вследствие чего добавляются персистирующие или рецидивирующие респираторные бактериальные инфекции [3].

Основной причиной смерти пациентов с МВ остается дыхательная недостаточность, вызванная хроническим воспалением слизистых оболочек и условно-патогенной микробной инфекцией [3]. Благодаря сходному механизму течения заболевания у пациентов зачастую развивается экзокринная недостаточность поджелудочной железы и заболевания репродуктивной системы, приводящие к таким осложнениям, как мальабсорбция жира и бесплодие соответственно [4].

В потовых железах работа хлорного канала у пациентов с МВ организована иначе: *CFTR* опосредует реабсорбцию хлорид-ионов при движении пота вдоль протоков. Таким образом, характерным патогномическим признаком МВ является повышенная концентрация хлоридов в потовой жидкости в отсутствие явных патологических изменений в самих железах [5].

В настоящее время описаны 719 вариантов гена *CFTR*, которые могут вызвать заболевание МВ [6]. Каждый из них влияет на белок *CFTR* с точки зрения его функции и выработки. Условно выделяются как минимум 6 различных классов патогенных вариантов, которые отличаются патогенетическим механизмом нарушения активности *CFTR*, ассоциированного с данным вариантом [7].

Наиболее распространенным патогенным вариантом гена *CFTR* является потеря 3 нуклеотидов, определяющих делецию аминокислоты фенилаланина (*Phe*) в 508-й позиции белка *CFTR*. Частота встречаемости делеции *F508del* в мире колеблется в пределах 30–80 % [8–10].

Традиционные методы терапии МВ направлены в основном на симптоматическое лечение. Панкреатическая недостаточность хорошо компенсируется заместительной терапией ферментами и соблюдением специализированной высококалорийной диеты [11]. Для терапии бронхолегочного процесса используются антибактериальные, в т. ч. ингаляционные методы кинезитерапии для улучшения дренажа секрета в дистальных воздухоносных путях, муколитические препараты, ингаляционные бронходилататоры, в некоторых случаях — гормональная терапия глюкокортикостероидами [12].

Открытие молекул, модулирующих деятельность *CFTR*, ознаменовало новую эру в лечении МВ, поскольку это первый вариант терапевтического воздействия на дефектный белок *CFTR*, а не лечение осложнений, вызванных отсутствием или снижением функции *CFTR* [13]. Разрабатываемые и уже внедренные в практику современные подходы к таргетной терапии МВ включают в себя применение нескольких классов малых молекул, действующих на различных уровнях молекулярных патогенетических процессов, связанных с циклом *CFTR*, среди которых различаются стабилизаторы и амплификаторы, наибольшее распространение получили препараты-потенциаторы и корректоры [14], которые позволяют значительно повысить эффективность терапии. Так, восстановить работу белка *CFTR* при дефекте, обусловленном генотипом *F508del/F508del*, можно при сочетанном применении модуляторов 2 типов — потенциаторов и корректоров.

Корректоры обеспечивают доставку мутантного белка *CFTR* к апикальной мембране и гарантируют его правильную локализацию в клетке. Потенциаторы восстанавливают нарушенную функцию ионного канала, расположенного на апикальной мембране клетки, повышая вероятность открытой конформации канала [7].

Первый одобренный в качестве патогенетической терапии потенциатор содержит в качестве действующей

щего вещества ивакафтор (IVA). Первым комбинированным препаратом патогенетического лечения для пациентов с МВ стал препарат, содержащий как потенциатор IVA, так и корректор люмакафтор (LUM).

После препарата IVA, комбинаций IVA / LUM и IVA / тезакафтор (TEZ), тройная комбинация препаратов элексакафтор (ELX) + TEZ / IVA является новым шагом в обеспечении эффективного лечения пациентов с МВ. Тройная комбинация потенциатора IVA и 2 корректоров — ELX и TEZ — стала доступной для лечения более чем 90 % пациентов с МВ, у которых присутствует по крайней мере 1 аллель *CFTR*, чувствительный к этому препарату [13, 15]. Благодаря значительному улучшению антропометрических данных, функции легких и качества жизни, уменьшению легочных обострений, которые стали достижимы при тройной терапии, фиксированная комбинация ELX / TEZ / IVA в настоящее время признана стандартом лечения МВ [16]. На основе индивидуального моделирования человека как биологической системы с применением метода микросимуляции была рассчитана медиана (*Me*) продолжительности жизни гомозиготных пациентов с МВ по *F508del* в условиях получения таргетной терапии ELX / TEZ / IVA и наилучшей поддерживающей терапии, которая составила 71,6 года [17].

По данным проводимых в последние годы клинических исследований продемонстрированы эффективность и высокий уровень безопасности терапии с применением тройной комбинации модуляторов. При этом отмечены беспрецедентные положительные эффекты по влиянию тройной комбинированной терапии на респираторную функцию, частоту обострений, необходимость в проведении вынужденной антибактериальной терапии, массу тела (МТ), изменение микробного профиля респираторного тракта и снижение показателей хлоридов пота при проведении потового теста. Кульминацией достижения такой формы терапии явилось существенное снижение необходимости в трансплантации легких [2].

Наибольшая эффективность продемонстрирована при применении тройной комбинации препарата Трикафта® (Вертекс Фармасьютикалс, США) (международное непатентованное наименование (МНН) — элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор), который стал «золотым стандартом» таргетной терапии. В настоящее время практически отсутствует информация об эффективности и безопасности генерических форм препарата ELX / TEZ / IVA + IVA неамериканского производства. Одним из таких препаратов является генерический препарат Трилекс® (Тютор С.А.С.И.Ф.И.А., Буэнос-Айрес, Аргентина)* (МНН — элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор), содержащий тройную фиксированную комбинацию доз, полностью аналогичную оригинальному препарату Трикафта® (Вертекс Фармасьютикалс, США).

В статье отражены результаты проспективного открытого несравнительного наблюдательного пи-

лотного исследования эффективности указанного генерического препарата у больных МВ.

Целью исследования являлась оценка эффективности и безопасности генерического препарата ELX / TEZ / IVA + IVA у взрослых пациентов с МВ в реальной клинической практике.

Материалы и методы

В научно-исследовательскую работу (НИР) были включены пациенты с МВ ($n = 11$).

Критерии включения в исследование:

- наличие подписанного и датированного информированного согласия на участие в НИР и сбор информации медицинского характера;
- возраст от 18 лет;
- документированный диагноз МВ и документальное подтверждение наличия в генотипе хотя бы одной мутации *F508del* или хотя бы одной из патогенных вариантов гена *CFTR*, который реагирует на лечение препаратом ELX / TEZ / IVA + IVA.

Критерии не включения в исследование:

- отсутствие подписанного информированного согласия на участие в НИР, сбор и обработку персональных данных и информации медицинского характера;
- возраст до 18 лет;
- любое другое сопутствующее заболевание или состояние, которое, на взгляд исследователя, может воспрепятствовать участию пациента в НИР или повлиять на результаты исследования.

Критерии исключения из исследования:

- развитие у пациента серьезных нежелательных явлений (НЯ), связанных или не связанных с применением препарата;
- появление в ходе исследования любых заболеваний или состояний, при которых ухудшается прогноз пациента, или которые делают невозможным дальнейшее участие больного в исследовании;
- нарушения протокола исследования, такие как ошибочное включение пациента, не соответствующего критериям включения / не включения или другие нарушения протокола, которые, по мнению исследователя, являются значительными;
- нежелание пациента продолжать участие в исследовании, выраженное в запросе об исключении его из исследования на основании отзыва информированного согласия, полученное от пациента, его законного представителя или лечащего врача;
- другие административные причины.

При организации исследования подразумевались 5 плановых визитов: до старта терапии (визиты 0–1), через 1 мес. (визит 2), 3 мес. (визит 3) и 6 мес. (визит 4) от ее начала соответственно.

В ходе визита 0–1 (до старта терапии) проводились следующие мероприятия:

* Препарат не зарегистрирован в РФ. Назначение препарата осуществлялось в соответствии с ч. 15 ст. 37 ФЗ от 21.11.11 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ», п. 6 Порядка назначения лекарственных препаратов (утв. приказом Минздрава России от 14.01.19 № 4н), приказом Минздравсоцразвития РФ от 09.08.05 № 494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям», ст. 47 и 48 ФЗ от 12.04.10 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», Правилами ввоза лекарственных средств для медицинского применения на территории РФ», утвержденными Постановлением Правительства РФ от 29.09.10 № 771 (ред. от 28.12.16), п. 11.

- подписание пациентом информационного листка и формы информированного согласия;
- сбор демографических данных, анамнеза и жалоб, антропометрическое исследование (рост, МТ);
- физикальное исследование (визуальное исследование, пальпация, перкуссия, аускультация);
- измерение показателей жизненно важных функций (термометрия, частота сердечных сокращений, частота дыхания, артериальное давление); пульсоксиметрия (насыщение артериальной крови кислородом — SpO_2);
- оценка результатов лабораторных исследований (общеклинический анализ крови, анализ мочи, микробиологическое исследование мокроты, биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, креатинин, общий билирубин, свободный и связанный билирубин);
- потовый тест (аппарат Нанодакт);
- спирометрия, по результатам которой оценивались объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), соотношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ (индекс Тиффно);
- оценка результатов инструментальных исследований при их наличии (рентгенография легких, компьютерная томография грудной клетки и др. в соответствии с клиническими рекомендациями) (допускается использование данных, полученных за последний месяц);

Объем мокроты оценивался в миллилитрах, тяжесть одышки — по шкале модифицированного опросника Британского медицинского совета (*modified Medical Research Council Dyspnea Questionnaire* — mMRC) [18], учитывалось количество обострений между визитами и необходимой системной антибактериальной терапией.

На момент включения в исследование пациентам назначалась таргетная терапия тройной фиксированной комбинацией в дозировке 100 мг ELX + 50 мг TEZ 75 мг + IVA (по 2 таблетки утром) и IVA 150 мг по 1 таблетке вечером.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью прикладной программы *Statistica 10.0*. Данные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение и *Me* (интерквартильный размах), оценка динамики показателей осуществлялась с помощью критерия Уилкоксона. Абсолютные изменения показателя ОФВ₁ рассчитывались как вычитание должных величин соответствующих визитов. Различия значений визита 0—1 и визита 4 считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика пациентов до начала лечения. В НИР были включены пациенты с диагнозом МВ, установленным в условиях рутинной клинической практики в соответствии с клиническими рекомендациями, у которых в генотипе выявлен вариант *F508del* или хотя бы одного из патогенных вариантов гена *CFTR*, который внесен в список вариантов, отвечающих на применение препарата, содержащего тройную

фиксированную комбинацию ELX / TEZ / IVA + IVA. Всем пациентам таргетная терапия исследуемым генерическим лекарственным препаратом назначена по решению врачебной комиссии согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации № 880н (п. 2.4.2). Полностью завершили исследование пациенты ($n = 8$), выполнившие все 5 визитов в соответствии с протоколом, 3 пациента исключены из исследования на разных этапах по административным причинам (переход на терапию другим таргетным препаратом). При статистической обработке были учтены данные только для проведенных визитов.

Среди 11 пациентов, включенных в исследование, 5 были с генотипом *F508del/F508del* и 4 пациента, гетерозиготных по *F508del: F508del/D579Y*, *F508del/3849+10kbC>T*, *F508del/574delA*, *F508del/4025delG*; 2 — с другими патогенными генетическими вариантами, не содержащими *F508del: E92K/R1066C*, *394delTT/W1282R*, отвечающими на применение генерического препарата ELX / TEZ / IVA + IVA. Микробиологический профиль дыхательных путей у 6 пациентов с хронической инфекцией был представлен *Pseudomonas aeruginosa* (у 4 из них — совместно с *Staphylococcus aureus*, у 1 — *Achromobacter spp.*), у 3 пациентов доминировала *Burkholderia cepacia complex*; 2 пациента были инфицированы *S. aureus*.

Возраст пациентов, включенных в НИР, составлял 18—46 лет (средний возраст — $27,6 \pm 8,7$ года; *Me* возраста — 26,0 (15,0) лет).

Рост пациентов составлял 159—178 см (в среднем 168 ± 7 см); средняя МТ — $52,1 \pm 11,6$ кг. МТ пациентов на момент включения в НИР различалась от 40 до 84 кг; индекс МТ (ИМТ) — от 15,6 до 26,5 кг / м² (в среднем — $18,3 \pm 2,9$ кг / м²; *Me* — 17,8 (2,1) кг / м²).

Значения потового теста до старта терапии колебались от 104 до 165 ммоль / л (в среднем — 122 ± 17 ммоль / л; *Me* — 121 (13) ммоль / л).

Объем откашливаемой мокроты до старта терапии различался довольно значительно — от 20 до 150 мл (*Me* — 54,5 $\pm$ 44,1 мл).

Уровень SpO_2 колебался от 90 до 96 % (*Me* — 94,0 (1,0)). Оценка одышки по MRC также различалась и до старта лечения колебалась от 1 до 4 баллов.

Показатели респираторной функции до начала лечения характеризовались снижением объемных и скоростных показателей. Минимальные показатели ОФВ₁ составили 23 %_{долж.}, максимальные — 83,0 %_{долж.} (*Me* — $46,2 \pm 23,6$ %_{долж.}). Показатели ФЖЕЛ также различались от 35,8 до 100,0 % (в среднем — $72,4 (21,7)$ %_{долж.}). Индекс Тиффно (ОФВ₁ / ЖЕЛ, %) колебался, составив 26—72,7 % (в среднем — $53,2 \pm 17,3$ %; *Me* — 56,0 (34,4) %).

Количество курсов антибактериальной терапии в связи с развитием обострений у пациентов в течение 6 мес. до начала терапии составляло от 2 до 4 (*Me* — 2,7 (2)).

Динамика основных клинико-функциональных показателей на фоне лечения. Динамика клинико-функциональных показателей по ходу лечения исследуемым генерическим препаратом оценивалась в 3 контрольных точках (суммарно отслеживались показатели по 4 визитам).

Так, на фоне проводимого лечения был отмечен прирост массы тела по сравнению с исходными показателями. На визите 2 средняя масса тела составляла $54,3 \pm 12,5$ кг, при этом прирост по сравнению с визитом 0–1 составил $2,2 \pm 1,8$ кг, соответствующие показатели ИМТ на визите 2 составляли $19,1 \pm 3,2$ кг/м², $Me - 18,5$ (1,5) кг/м², а прирост по сравнению с визитом 0–1 – $4,3 \pm 3,4$ %_{исх.}, $Me - 2,2$ (4,3) %, абсолютный прирост – $0,8 \pm 0,6$ кг/м², $Me - 0,4$ (0,7) кг/м².

Увеличение массы тела по сравнению с исходными показателями на визите 3 достигло среднего значения $56,5 \pm 13,9$ кг, прирост по сравнению с визитом 0–1 составил $4,5 \pm 3,5$ кг. Показатели ИМТ на визите 3 составляли $19,9 \pm 3,6$ кг/м², $Me - 19,0$ (1,2) кг/м², его относительный прирост по сравнению с начальным визитом – $8,4 \pm 5,7$ %_{исх.}, $Me - 8,2$ (7,1) %, абсолютный прирост – $1,57 \pm 1,17$ кг/м², $Me - 1,4$ (1,3) кг/м².

На визите 4 увеличение массы тела по сравнению с исходными данными составляло до $56,7 \pm 14,0$ кг, прирост массы тела по сравнению с визитом 0–1 – $4,6 \pm 3,8$ кг. Средний показатель ИМТ на визите 4 составлял $20,0 \pm 3,7$ кг/м², $Me - 19,2$ (1,1) кг/м², относительный прирост по сравнению с визитом 0–1 составлял $8,7 \pm 6,7$ %, $Me - 7,1$ (7,1) %, абсолютный прирост – $1,6 \pm 1,3$ кг/м², $Me - 1,2$ (0) кг/м² %_{исх.} (рис. 1).

Динамика показателей потового теста представлена следующим образом:

- средние показатели потового теста на визите 2 – $82,2 \pm 19,1$ ммоль/л, $Me - 80,0$ (24,0) ммоль/л;
- абсолютное снижение по сравнению с визитом 0–1 – $40,2 \pm 21,5$ ммоль/л, $Me - 41$ (37) ммоль/л;
- относительное снижение – $32,4 \pm 15,3$ %, $Me - 36,0$ (23,0) %.

Аналогичные показатели потового теста на визите 3 составляли $82,9 \pm 17,7$ ммоль/л, $Me - 85,0$ (21) ммоль/л. Абсолютное снижение по сравнению с визитом 0–1 составило $39,5 \pm 22,9$ ммоль/л, $Me - 41$ (33) ммоль/л, а относительное снижение по сравне-

нию с исходными данными до старта лечения в среднем – $31,5 \pm 15,7$ %, $Me - 32,5$ (30,8) %.

Средние показатели потового теста на визите 4 составляли $81,6 \pm 15,7$ ммоль/л, $Me - 83$ (20) ммоль/л, причем абсолютное снижение по сравнению с визитом 0–1 составило $40,7 \pm 25,3$ ммоль/л, $Me - 35$ (32) ммоль/л, в то время как относительное снижение составило $32,1 \pm 15,3$ %, $Me - 28,4$ (23) % (рис. 2).

Результаты спирометрии, полученные в ходе лечения, представлены на рис. 3. Динамика показателей спирометрии распределена следующим образом:

- средние значения показателя ОФВ₁ на визите 2 – $57,4 \pm 24,9$ %_{долж.}, $Me - 46,0$ (49,9) %_{долж.};
- относительное увеличение показателя по сравнению с данными визита 0–1 до старта терапии – $30,2 \pm 27,9$ %_{долж.} ($Me - 27,4$ (17,0));
- абсолютное увеличение ОФВ₁ на визите 2 по сравнению с визитом 0–1 – $11,1 \pm 7,4$ %, $Me - 8,4$ (12,8) %.

Средние значения показателя ОФВ₁ на визите 3 составляли $59,2 \pm 24,3$ %_{долж.}, $Me - 24,3$ (46,5) %_{долж.}, относительное увеличение показателя по сравнению с данными визита 0–1 до старта терапии – $35,5 \pm 27,3$ %_{долж.} ($Me - 46,7$ (46,5) %_{долж.}). Абсолютное увеличение ОФВ₁ на визите 3 по сравнению с визитом 0–1 – $12,9 \pm 8,1$ %, $Me - 11,2$ (11,2) %.

Средние значения показателя ОФВ₁ на визите 4 составляли $58,5 \pm 23,3$ %_{долж.}, $Me - 47,4$ (11,4) %_{долж.}, относительное увеличение показателя по сравнению с данными визита 0–1 до старта терапии – $34,7 \pm 28,4$ %_{долж.} ($Me - 31,5$ (7,1) %_{долж.}). Абсолютное увеличение ОФВ₁ на визите 4 по сравнению с визитом 0–1 – $12,2 \pm 7,6$ %, $Me - 11,6$ (4,8) %.

Средние значения показателя ФЖЕЛ на визите 2 составляли $88,2 \pm 20,4$ %_{долж.}, относительное увеличение ФЖЕЛ по сравнению с данными до старта терапии – $15,8 \pm 10,2$ %.

На визитах 3 и 4 средние значения показателя ФЖЕЛ составляли $89,6 \pm 17,8$ и $88,7 \pm 15,9$ % соответ-

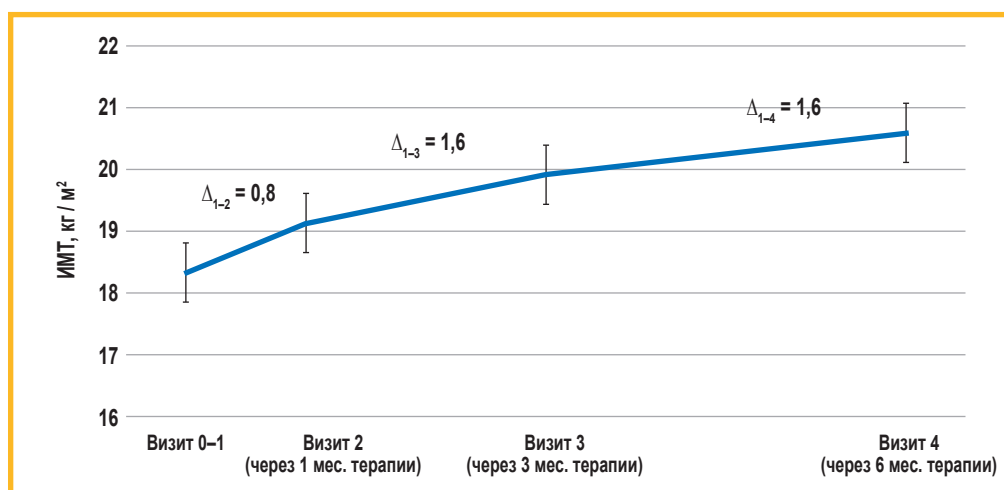


Рис. 1. Динамика индекса массы тела на фоне таргетной терапии генерическим препаратом элексафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор: показатели индекса массы тела на визите 4 значительно отличались от полученных на визите 0–1 ($p = 0,003$)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; Δ – разница между усредненным значением индекса массы тела между последующим и предыдущим визитами.

Figure 1. Changes in the body mass index during targeted therapy with a generic drug elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor+ivacaftor: the visit 4 values were significantly different from those at visits 0–1 ($p = 0,003$)

Note: Δ , difference between the average body mass index at the subsequent and previous visits.

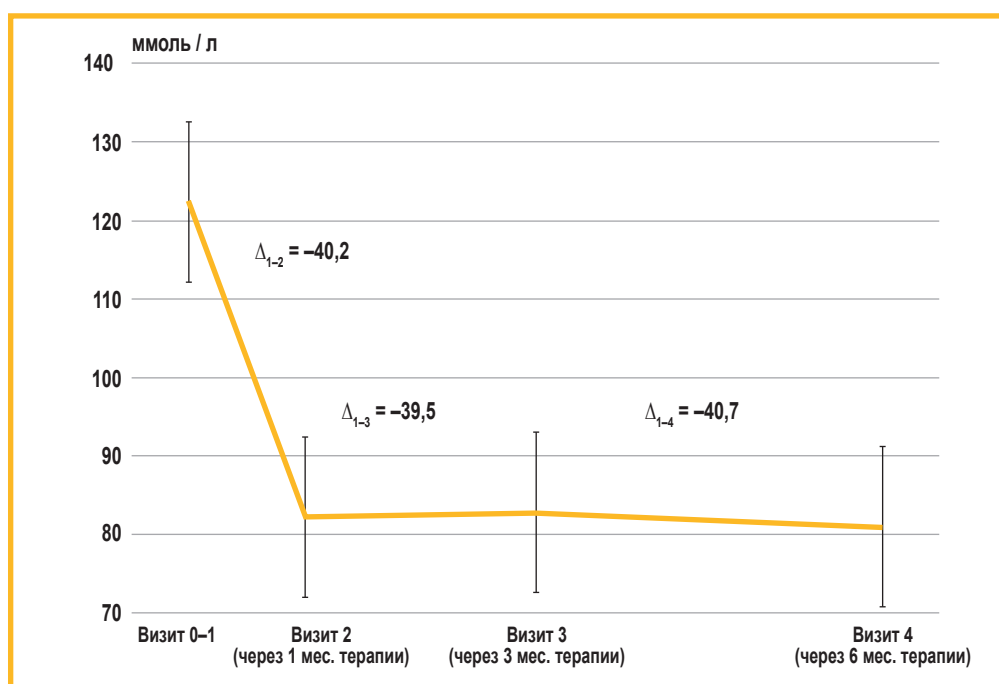


Рис. 2. Динамика показателя потового теста (ммоль / л) на фоне таргетной терапии генерическим препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор: показатели на визите 4 значительно отличаются от полученных на визите 0–1 ($p = 0,003$)
Примечание: Δ – разница между усредненным показателем потового теста между последующим и предыдущим визитами.

Figure 2. Changes in the sweat test results (mmol/l) during targeted therapy with a generic drug elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor+ivacaftor: sweat test results at visit 4 were significantly different from sweat test results at visit 0 – 1 ($p = 0,003$)

Note: Δ , the difference between the average sweat test score at the subsequent and previous visits.

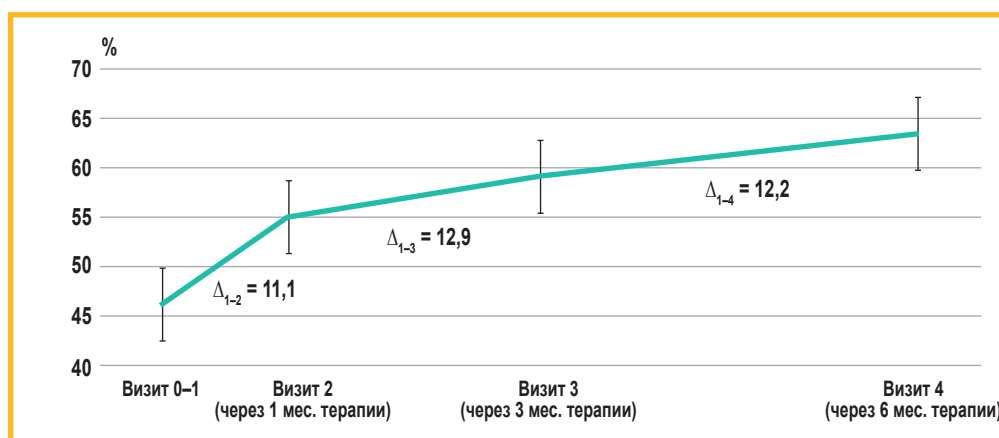


Рис. 3. Динамика усредненного показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду на фоне таргетной терапии генерическим препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор: показатели на визите 4 значительно отличались от полученных на визите 0–1 ($p = 0,004$)

Примечание: Δ – разница между усредненным показателем объема форсированного выдоха за 1-ю секунду между последующим и предыдущим визитами, полученная арифметическим вычитанием.

Figure 3. Dynamics of the average forced expiratory volume in 1 second indicator during target therapy with the generic drug elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor+ivacaftor (forced expiratory volume in 1 second indicators at visit 4 were significantly different from forced expiratory volume in 1 second indicators obtained at visit 0 – 1 ($p = 0,004$))

Note: Δ , the difference between the average forced expiratory volume in 1 second between the subsequent and previous visits.

ственно, при этом относительное увеличение ФЖЕЛ на визите 3 относительно стартовых данных составило $17,2 \pm 10,9$ %_{долж.}, а на визите 4 – $16,3 \pm 10,0$ %.

Средние значения чувствительного показателя к наличию или отсутствию ухудшения проходимости дыхательных путей пациента – индекса Тиффно – на визите 2 составляли $58,1 \pm 17,3$ %, относительное увеличение показателя по сравнению с данными визита 0–1 – $3,9 \pm 10,4$ %.

Средние значения индекса Тиффно на визите 3 составляли $59,9 \pm 17,7$ %, относительное увеличение по сравнению с визитом 0–1 – $7,5 \pm 10,9$ %.

На визите 4 средние значения индекса Тиффно составляли $59,4 \pm 16,5$ %, а относительное увеличение показателя по сравнению с данными до начала терапии – $7,4 \pm 12,5$ %.

Положительная динамика показателей спирометрии сопровождалась и уменьшением количества

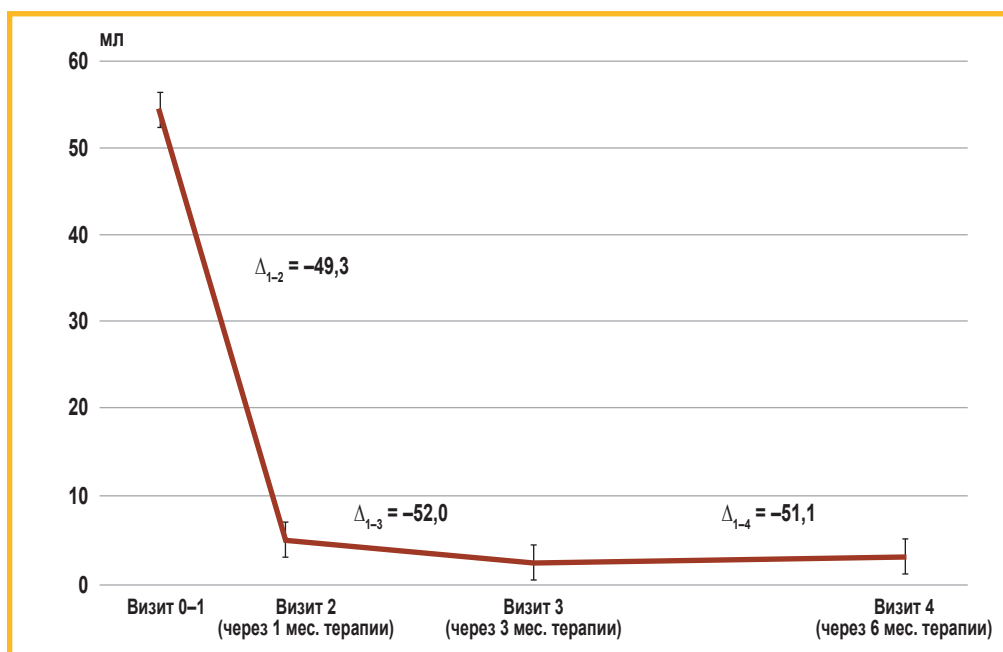


Рис. 4. Динамика усредненного показателя объема мокроты (мл) на фоне таргетной терапии генерическим препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор: показатели на визите 4 значимо отличались от полученных на визите 0–1 ($p = 0,003$)
Примечание: Δ – разница между усредненными показателями объема мокроты на последующем и предыдущем визитах.

Figure 4. Changes in the average sputum volume (ml) during targeted therapy with a generic drug elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor+ivacaftor: values at visit 4 were significantly different from those at visit 0 – 1 ($p = 0,003$)

Note: Δ , the difference between the average sputum volume between the subsequent and previous visits.

отделяемой мокроты. Изменения в оценке объема отделяемой мокроты на фоне таргетной терапии представлены на рис. 4.

Наблюдался общий тренд к снижению и стабилизации объема мокроты в течение терапии, при этом наиболее значимая разница наблюдалась спустя 1 мес. после начала терапии.

Так, средние значения показателя объема мокроты на визите 2 составляли $5,2 \pm 5,3$ мл, $Me = 5,0$ (10) мл, относительное снижение количества мокроты по сравнению с данными визита 0–1 (до старта терапии) –

$85,2 \pm 18,8 \%$, $Me = 93,3$ (25), абсолютное снижение – $49,3 \pm 44,6$ мл, $Me = 30,0$ (40,5) мл.

Средние значения показателя объема мокроты на визите 3 составляли $2,5 \pm 2,5$ мл, $Me = 3,0$ (10,0) мл, относительное снижение количества мокроты по сравнению с данными визита 0–1 (до старта терапии) – $93,5 \pm 8,4 \%$, $Me = 96,7$ (12,5) %, абсолютное снижение – $52,0 \pm 43,9$ мл, $Me = 35,0$ (30,0) мл.

Средние значения показателя объема мокроты на визите 4 составляли $3,5 \pm 3,9$ мл, $Me = 3,0$ (5) мл, относительное снижение количества мокроты по сравнению с данными визита 0–1 (до старта терапии) –

Таблица
Динамика антропометрических, лабораторных и инструментальных показателей у пациентов с муковисцидозом при терапии тройной фиксированной комбинацией элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор от визита 0–1 (старт) до визита 4 (6 мес. терапии)

Table
Anthropomorphic, laboratory and instrumental indicators of patients with cystic fibrosis at the start (visit 0 – 1) and at 6 months (visit 4) of fixed triple combination of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor+ivacaftor

Показатель	Визит	n	M	SD	Me	IQR	Абсолютное изменение	Относительное изменение, %	p
ИМТ, кг / м ²	0–1	11	18,30	2,90	17,80	2,10	$1,6 \pm 1,3$	$8,7 \pm 6,7$	< 0,01
	4 (через 6 мес. терапии)	8	20,0	3,7	19,2	1,1			
ОФВ ₁ , % долж.	0–1	11	46,2	23,6	36,0	42,0	$12,2 \pm 7,6$	$34,7 \pm 28,4$	< 0,01
	4 (через 6 мес. терапии)	8	58,5	23,3	47,4	11,4			
Потовый тест, ммоль / л	0–1	11	122,4	16,7	121,0	13,0	$40,7 \pm 25,3$	$32,1 \pm 15,3$	< 0,01
	4 (через 6 мес. терапии)	8	81,6	15,7	83,0	20,0			
Объем откашливаемой мокроты, мл	0–1	11	54,5	44,1	40,0	30,0	$51,1 \pm 44,7$	$90,2 \pm 12,7$	< 0,01
	4 (через 6 мес. терапии)	8	3,5	3,9	3,0	5,0			

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; p – критерий Уилкоксона.

Note: p, Wilcoxon test.

нению с данными визита 0–1 (до старта терапии) – $90,2 \pm 12,7 \%$, $Me - 96,7 (12,5) \%$, абсолютное снижение – $51,1 \pm 44,7$ мл, $Me - 30,0 (30,7)$ мл.

$Me SpO_2$ на визитах 2, 3 и 4 составила 96 (2), 97 (2), 98 (2), а показатели одышки по шкале MRC – 0 (1), 0 (0), 0 (1) соответственно. Бронхолегочные обострения практически не наблюдались: Me частоты бронхолегочных обострений за весь период терапии составила 0 (1).

Как следует из представленных данных, на фоне таргетной терапии генерическим препаратом ELX / TEZ / IVA + IVA отмечалось значимое улучшение не только показателей спирометрии ($O_{ФВ_1}$, ФЖЕЛ, индекса Тиффно) и потового теста, но и оценки одышки по шкале MRC (в баллах), SpO_2 и количества отделяемой мокроты.

Обсуждение

Положительная динамика ИМТ у пациентов, получающих таргетную терапию генерическим препаратом тройной фиксированной комбинации ELX / TEZ / IVA + IVA, согласуется с данными литературы. По данным проведенных ранее клинических исследований III фазы продемонстрировано значительное увеличение ИМТ во время терапии ELX / TEZ / IVA + IVA [13].

Эти улучшения также подтверждаются результатами, полученными в условиях реальной клинической практики. Так, отмечался значительный прирост всех параметров, связанных с усвоением питательных веществ, – МТ, ИМТ, уровня холестерина и альбумина, а липидный профиль улучшался независимо от состава рациона питания [19, 20]. Отмечено положительное влияние тройной фиксированной комбинации ELX / TEZ / IVA + IVA на ИМТ, что также соотносится с данными отечественного исследования [21].

Выявленная положительная динамика показателей потового теста также находит подтверждение в научных публикациях. По данным российского наблюдения за пациентами ($n = 158$) в возрасте 6–18 лет, получавшими генерический препарат ELX / TEZ / IVA + IVA, через 6 мес. показано достоверное снижение показателей потовой пробы со 119 до 75,7 ммоль / л [21].

Полученные в рамках настоящего исследования данные спирометрии согласуются с таковыми, представленными в публикации, в которой освещаются результаты клинического исследования III фазы с участием пациентов с МВ в возрасте 12 лет и старше с субнормальным показателем $O_{ФВ_1}$ по спирометрии – $40–90 \%$ долж.. По результатам настоящего исследования установлено, что при терапии генерическим препаратом ELX / TEZ / IVA + IVA повысились все показатели, которыми характеризуется респираторная функция [13].

Даже при лечении в течение 1 мес. тройной фиксированной комбинацией ELX / TEZ / IVA + IVA у пациентов с МВ с прогрессирующим ухудшением функции легких показатель $O_{ФВ_1}$ улучшился на 11–13 % [22, 23], что привело в итоге к выраженному снижению (на 55–83 %) числа трансплантаций легких, связанных с МВ, в центрах МВ в США, Франции

и Германии [24]. Как следствие, значительно снизилась потребность во внутривенном введении антибактериальных препаратов, кислородотерапии и неинвазивной вентиляции легких [23].

Сообщалось о среднем абсолютном увеличении $O_{ФВ_1}$ на 14 пунктов после 24 нед. терапии генерическим препаратом ELX / TEZ / IVA + IVA у пациентов с МВ с одним аллелем *F508del* и $O_{ФВ_1}$ на 40–90 % на исходном уровне [13]. Аналогичное абсолютное увеличение $O_{ФВ_1}$ на 15 % наблюдалось у пациентов с МВ во Франции, Нидерландах и Бельгии на поздних стадиях заболевания легких ($O_{ФВ_1} < 40 \%$ исх.) [24].

В условиях реальной клинической практики таргетная терапия также оказывала влияние на анатомо-физиологические параметры дыхательной системы, в частности, индекс легочного клиренса, качество вентиляции и перфузии, при этом отмечено улучшение данных показателей, а также уменьшение степени закупорки дыхательных путей слизи и толщины стенок бронхов [25]. По данным функциональной магнитно-резонансной томографии показано улучшение вентиляции и перфузии [26, 27]. Описано также уменьшение частоты эпизодов десатурации кислородом, апноэ и гипопноэ у взрослых пациентов с МВ во время сна на фоне таргетной терапии указанным генерическим препаратом [28].

Полученные в настоящем исследовании данные согласуются с таковыми, представленными в отечественном исследовании, по результатам которого отмечено улучшение показателей спирометрии через 6 мес. таргетной терапии по сравнению с исходными до ее старта. При анализе показателей $O_{ФВ_1}$ отмечено достоверное повышение Me в группе пациентов, получавших ELX / TEZ / IVA + IVA (с 73 до 95 %, прирост $Me - 9 \%$) [21].

Необходимо отметить, что в настоящем исследовании рост показателей $O_{ФВ_1}$ был чуть менее выраженным по сравнению с результатами исследований III фазы, в которых принимали участие пациенты более молодого возраста с умеренным нарушением функции легких ($O_{ФВ_1} > 40 \%$) [29].

По данным исследования фазы III показано, что у пациентов, получавших ELX / TEZ / IVA + IVA, через 4 нед. улучшились показатели $O_{ФВ_1}$ с устойчивым улучшением через 24 нед. Частота легочных обострений снизилась на 63 %, а концентрация хлоридов пота – на 41,8 ммоль / л по сравнению с таковыми показателями на старте терапии, при этом отмечены безопасность и приемлемый профиль побочных эффектов. У большинства пациентов НЯ были легкими или умеренными (кожная сыпь, повышение уровня трансаминаз, умеренное повышение артериального давления). НЯ, которые привели к прекращению режима исследования, выявлены у 1 % пациентов в группе получавших ELX / TEZ / IVA + IVA (прекратили лечение 2 больных: из-за сыпи у 1 пациента и портальной гипертензии у 1 пациента с ранее существовавшим циррозом печени) [2, 30].

В рамках настоящего исследования таргетная терапия генерическим препаратом ELX / TEZ / IVA + IVA хорошо переносилась пациентами, на фоне лечения

серьезных НЯ не отмечено. Пациентов, прекративших лечение по причине развития НЯ, не выявлено.

Через 3 мес. лечения часть пациентов ($n = 3$) переведены на другую таргетную терапию по административным причинам, не связанным с безопасностью лечения.

У 5 пациентов выявлена преходящая умеренная билирубинемия, у двух из них — в сочетании с транзиторным повышением печеночных ферментов с последующей нормализацией указанных параметров. У 1 пациента с билирубинемией в ходе исследования диагностирован генетически детерминированный синдром Жильбера. Указанные явления не расценены как клинически значимые, при этом не потребовалось отмены или снижения дозы препарата таргетной терапии или дополнительной фармакологической поддержки.

У 3 пациентов в начале лечения отмечалась кожная сыпь, у одного из них — также кратковременное расстройство стула. Сыпь купирована приемом антигистаминных препаратов, отмены или снижения дозы таргетного препарата не потребовалось. Нарушения стула регрессировали без какой-либо фармакологической поддержки. У 1 пациента отмечалась эозинофилия до 8,4 %, еще у 1 пациента — сухость глаз, купированные самостоятельно и не расцененные как клинически значимые, при которых отмены или снижения дозы препарата таргетной терапии и назначения дополнительной терапии для их купирования не потребовалось.

Полученные в рамках настоящего исследования данные по безопасности согласуются литературными. Опубликованные данные по безопасности CFTR-модуляторов подтверждают хорошую переносимость таргетной терапии. По результатам клинических исследований III фазы по применению генерического препарата ELX / TEZ / IVA + IVA сообщалось о частоте появления сыпи в 4–10,9 % случаев. В реальной клинической практике наблюдались многочисленные побочные кожные реакции в виде сыпи, медикаментозных угрей, эруптивных меланоцитарных невусов и токсического эпидермального некролиза [31].

Лекарственное повреждение печени известно как потенциальный побочный эффект модуляторов CFTR [32], а желчные колики могут возникать вскоре после начала приема тройной комбинации ELX / TEZ / IVA + IVA. После начала терапии CFTR-модуляторами через 3 мес. отмечено незначительное повышение в сыворотке крови уровней билирубина и печеночных трансаминаз; данный эффект сохранялся, но не нарастал в дальнейшем у большинства пациентов с МВ, хотя по данным обсервационного исследования отмечено негативное влияние тройной комбинации ELX / TEZ / IVA + IVA на структуру печени (по данным эластометрии) и изменение метаболизма желчных кислот у детей и подростков [33].

Ограничения исследования. Ограничения настоящего исследования обусловлены малой выборкой пациентов, что могло оказать влияние на статистические результаты, и отсутствием группы сравнения, состоящей из пациентов, получающих оригиналь-

ный препарат Трикафта® (Вертекс Фармасьютикалс, США). Для более убедительного подтверждения эффективности и безопасности применения генерического препарата Трилекс® (Тюттор С.А.С.И.Ф.И.А., Буэнос-Айрес, Аргентина) требуются дополнительные исследования с участием более многочисленной когорты пациентов.

Заключение

Впервые в России в рамках рутинной клинической практики выполнено исследование по оценке эффективности и безопасности влияния таргетной терапии с использованием фиксированной тройной комбинации потенциатора и корректоров CFTR — генерического препарата ELX / TEZ / IVA + IVA на состояние клинко-функциональных показателей у пациентов с документированным МВ, подтвержденным результатами генетического анализа.

Продемонстрированы выраженные положительные эффекты в отношении показателей дыхательной функции, потового теста, нутритивного статуса. Лекарственный препарат хорошо переносится, отмечается клиническое улучшение в виде уменьшения интенсивности кашля, объема мокроты, улучшения ежедневной переносимости физической нагрузки, увеличения МТ.

Уже к окончанию 1-го месяца патогенетической терапии генерическим препаратом ELX / TEZ / IVA + IVA показатель ОФВ₁ увеличился в среднем на 11,1 %^{дож.}, среднее снижение показателей потового теста составило 40,2 ммоль / л, МТ пациентов увеличилась в среднем на 2,2 кг, что согласуется с данными многочисленных зарубежных исследований, по результатам которых продемонстрировано увеличение антропометрических показателей, улучшение показателей дыхательной функции и потового теста уже через 4 нед. от начала таргетной терапии [2, 30].

К окончанию 6-го месяца таргетной терапии препаратом ELX / TEZ / IVA + IVA также продемонстрировано значимое улучшение показателей ФЖЕЛ, ОФВ₁, индекса Тиффно, уменьшение степени выраженности одышки, оцениваемой по mMRC, уменьшение количества отделяемой мокроты, улучшение SpO₂, значимое снижение показателей потового теста по сравнению с таковыми до начала таргетной терапии.

Таким образом, по результатам НИР на небольшой выборке взрослых пациентов с МВ продемонстрированы клинко-функциональная эффективность и безопасность в течение 6 мес. терапии генерическим препаратом ELX / TEZ / IVA + IVA (Трилекс®).

Литература

1. Shteinberg M., Haq I.J., Polineni D., Davies J.C. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2021; 397 (10290): 2195–2211. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32542-3.
2. Taylor-Cousar J.L., Mall M.A., Ramsey B.W. et al. Clinical development of triple-combination CFTR modulators for cystic fibrosis patients with one or two F508del alleles. *ERJ Open Res*. 2019; 5 (2): 00082–02019. DOI: 10.1183/23120541.00082-2019.
3. Turcios N. L. Cystic fibrosis lung disease: an overview. *Respir. Care*. 2020; 65 (2): 233–251. DOI: 10.4187/respcare.06697.

4. Zaher A., ElSaygh J., Elsoni 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.
5. Гембицкая Т.Е., Черменский А.Г. Патофизиологические дефекты ионного транспорта эпителия дыхательных путей у больных муковисцидозом и пути их коррекции. *Атмосфера. Пульмонология и аллергия*. 2011; (4): 35–39. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/patofiziologicheskie-defekty-ionnogo-transporta-epiteliya-dyhatelnyh-putey-u-bolnyh-mukovistsidozom-i-puti-ih-korreksii/viewer>
6. Clinical and functional translation of CFTR (CFTR2). Available at: https://cfr2.org/mutations_history
7. Veit G., Avramescu R.G., Chiang A.N. et al. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations. *Mol. Biol. Cell*. 2016; 27 (3): 424–433. DOI: 10.1091/mbc.e14-04-0935.
8. Cystic fibrosis mutation database. Available at: <https://out.easycounter.com/external/genet.sickkids.on.ca>
9. De Boeck K., Zolin A., Cuppens H. et al. The relative frequency of CFTR mutation classes in European patients with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros*. 2014; 13 (4): 403–409. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.12.003.
10. Чагай Н.Б., Хайт Г.Я., Вдовина Т.М., Шафорост А.А. Муковисцидоз как полиэндокринное заболевание (обзор литературы). *Проблемы эндокринологии*. 2021; 67 (2): 28–39. DOI: 10.14341/probl12694.
11. Куцев С.И., Ижевская В.Л., Кондратьева Е.И. Таргетная терапия при муковисцидозе. *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 226–236. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236.
12. Rosenstein B.J. Cystic fibrosis. In: MSD manual. 2021. Available at: <https://www.msdmanuals.com/professional/pediatrics/cystic-fibrosis-cf/cystic-fibrosis>
13. 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.
14. Patel S.D., Bono T.R., Rowe S. M., Solomon G.M. CFTR targeted therapies: recent advances in cystic fibrosis and possibilities in other diseases of the airways. *Eur. Respir. Rev*. 2020; 29 (156): 190068. DOI: 10.1183/16000617.0068-2019.
15. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Шумкова Г.Л., Крылова Н.А. Таргетная терапия муковисцидоза при генотипе F508del/F508del. *Пульмонология*. 2019; 29 (2): 235–238. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238.
16. Bell S.C., Mall M.A., Gutierrez H. et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir. Med*. 2020; 8 (1): 65–124. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6.
17. Lopez A., Daly C., Vega-Hernandez G. et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor projected survival and long-term health outcomes in people with cystic fibrosis homozygous for F508del. *J. Cyst. Fibros*. 2023; 22 (4): 607–614. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.02.004.
18. Bestall J.C., Paul E.A., Garrod R. et al. Usefulness of the medical research council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999; 54 (7): 581–586. DOI: 10.1136/thx.54.7.581.
19. Carnovale V., Scialò F., Gelzo M. et al. Cystic fibrosis patients with F508del/minimal function genotype: laboratory and nutritional evaluations after one year of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor treatment. *J. Clin. Med*. 2022; 11 (23): 6900. DOI: 10.3390/jcm11236900.
20. Petersen M.C., Begnel L., Wallendorf M., Litvin M. Effect of elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor on body weight and metabolic parameters in adults with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros*. 2022; 21 (2): 265–271. DOI: 10.1016/j.jcf.2021.11.012.
21. Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Жекайте Е.К. и др. Эффективность модуляторов CFTR в клинической практике (6-месячное наблюдение). *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 189–197. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-189-197.
22. Carnovale V., Iacotucci P., Terlizzi V. et al. Effectiveness and safety of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease with the Phe508del/minimal function genotype. *Respir. Med*. 2021; 189: 106646. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106646.
23. Martin C., Reynaud-Gaubert M., Hamidfar R. et al. Sustained effectiveness of elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor in lung transplant candidates with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros*. 2022; 21 (3): 489–496. DOI: 10.1016/j.jcf.2022.01.012.
24. Burgel P.R., Durieu I., Chiron R. et al. Rapid Improvement after starting elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2021; 204 (1): 64–73. DOI: 10.1164/rccm.202011-4153OC.
25. Bec R., Reynaud-Gaubert M., Arnaud F. et al. Chest computed tomography improvement in patients with cystic fibrosis treated with elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor: early report. *Eur. J. Radiol*. 2022; 154: 110421. DOI: 10.1016/j.ejrad.2022.110421.
26. Graeber S.Y., Renz D.M., Stahl M. et al. Effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy on lung clearance index and magnetic resonance imaging in patients with cystic fibrosis and one or two F508del alleles. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2022; 206 (3): 311–320. DOI: 10.1164/rccm.202201-0219OC.
27. Streibel C., Willers C.C., Pusterla O. et al. Effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy in children with cystic fibrosis – a comprehensive assessment using lung clearance index, spirometry, and functional and structural lung MRI. *J. Cyst. Fibros*. 2023; 22 (4): 615–622. DOI: 10.1016/j.jcf.2022.12.012.
28. Welsner M., Dietz-Terjung S., Stehling F. et al. Obstructive sleep apnea and nocturnal hypoxemia in adult patients with cystic fibrosis. *BMC Pulm. Med*. 2022; 22 (1): 446. DOI: 10.1186/s12890-022-02243-0.
29. Aalbers B.L., Mohamed Hoessein F.A.A., Hofland R.W. et al. Radiological and long-term clinical response to elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis with advanced lung disease. *Pediatr. Pulmonol*. 2023; 58 (8): 2317–2322. DOI: 10.1002/ppul.26486.
30. Heijerman H.G.M., McKone E.F., Downey D.G. et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 394 (10212): 1940–1948. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32597-8.
31. Okroglic L., Sohler P., Martin C. et al. Acneiform eruption following elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis. *JAMA Dermatol*. 2023; 159 (1): 68–72. DOI: 10.1001/jama-dermatol.2022.5208.
32. Tewkesbury D.H., Athwal V., Bright-Thomas R.J. et al. Longitudinal effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on liver tests at a large single adult cystic fibrosis centre. *J. Cyst. Fibros*. 2023; 22 (2): 256–262. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.01.007.
33. Schnell A., Jüngert J., Klett D. et al. Increase of liver stiffness and altered bile acid metabolism after triple CFTR modulator initiation in children and young adults with cystic fibrosis. *Liver Int*. 2023; 43 (4): 878–887. DOI: 10.1111/liv.15544.

Поступила: 06.10.23
Принята к печати: 22.11.23

References

1. Shteinberg M., Haq I.J., Polineni D., Davies J.C. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2021; 397 (10290): 2195–2211. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32542-3.
2. Taylor-Cousar J.L., Mall M.A., Ramsey B.W. et al. Clinical development of triple-combination CFTR modulators for cystic fibrosis patients with one or two F508del alleles. *ERJ Open Res*. 2019; 5 (2): 00082–02019. DOI: 10.1183/23120541.00082-2019.
3. Turcios N. L. Cystic fibrosis lung disease: an overview. *Respir. Care*. 2020; 65 (2): 233–251. DOI: 10.4187/respcare.06697.
4. Zaher A., ElSaygh J., Elsoni 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.
5. Gembitskaya T.E., Chermenskiy A.G. [Pathophysiological defects in ion transport of the respiratory tract epithelium in patients with cystic fibrosis and ways of their correction]. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergiya*. 2011; (4): 35–39. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/patofiziologicheskie-defekty-ionnogo-transporta-epiteliya-dyhatelnyh-putey-u-bolnyh-mukovistsidozom-i-puti-ih-korreksii/viewer> (in Russian).
6. Clinical and functional translation of CFTR (CFTR2). Available at: https://cfr2.org/mutations_history
7. Veit G., Avramescu R.G., Chiang A.N. et al. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations. *Mol. Biol. Cell*. 2016; 27 (3): 424–433. DOI: 10.1091/mbc.e14-04-0935.
8. Cystic fibrosis mutation database. Available at: <https://out.easycounter.com/external/genet.sickkids.on.ca>
9. De Boeck K., Zolin A., Cuppens H. et al. The relative frequency of CFTR mutation classes in European patients with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros*. 2014; 13 (4): 403–409. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.12.003.
10. Chagay N.B., Khayt G.Y., Vdovina T.M., Shafarost A.A. [Cystic fibrosis being a polyendocrine disease (review)]. *Problemy endokrinologii*. 2021; 67 (2): 28–39. DOI: 10.14341/probl12694 (in Russian).

11. Kutsev S.I., Izhevskaya V.L., Kondratyeva E.I. [Targeted therapy for cystic fibrosis]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 226–236. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236 (in Russian).
12. Rosenstein B.J. Cystic fibrosis. In: MSD manual. 2021. Available at: <https://www.msdmanuals.com/professional/pediatrics/cystic-fibrosis-cf/cystic-fibrosis>
13. 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.
14. Patel S.D., Bono T.R., Rowe S. M., Solomon G.M. CFTR targeted therapies: recent advances in cystic fibrosis and possibilities in other diseases of the airways. *Eur. Respir. Rev.* 2020; 29 (156): 190068. DOI: 10.1183/16000617.0068-2019.
15. 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 (2): 235–238. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238 (in Russian).
16. Bell S.C., Mall M.A., Gutierrez H. et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (1): 65–124. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6.
17. Lopez A., Daly C., Vega-Hernandez G. et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor projected survival and long-term health outcomes in people with cystic fibrosis homozygous for F508del. *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22 (4): 607–614. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.02.004.
18. Bestall J.C., Paul E.A., Garrod R. et al. Usefulness of the medical research council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999; 54 (7): 581–586. DOI: 10.1136/thx.54.7.581.
19. Carnovale V., Scialò F., Gelzo M. et al. Cystic fibrosis patients with F508del/minimal function genotype: laboratory and nutritional evaluations after one year of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor treatment. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (23): 6900. DOI: 10.3390/jcm11236900.
20. Petersen M.C., Begnel L., Wallendorf M., Litvin M. Effect of elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor on body weight and metabolic parameters in adults with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2022; 21 (2): 265–271. DOI: 10.1016/j.jcf.2021.11.012.
21. Kondratyeva E.I., Odinaeva N.D., Zhekaite E.K. et al. [Efficacy of CFTR modulators in clinical practice (6-month follow-up)]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 189–197. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-189-197 (in Russian).
22. Carnovale V., Iacotucci P., Terlizzi V. et al. Effectiveness and safety of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease with the Phe508del/minimal function genotype. *Respir. Med.* 2021; 189: 106646. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106646.
23. Martin C., Reynaud-Gaubert M., Hamidfar R. et al. Sustained effectiveness of elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor in lung transplant candidates with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2022; 21 (3): 489–496. DOI: 10.1016/j.jcf.2022.01.012.
24. Burgel P.R., Durieu I., Chiron R. et al. Rapid Improvement after starting elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 204 (1): 64–73. DOI: 10.1164/rccm.202011-4153OC.
25. Bec R., Reynaud-Gaubert M., Arnaud F. et al. Chest computed tomography improvement in patients with cystic fibrosis treated with elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor: early report. *Eur. J. Radiol.* 2022; 154: 110421. DOI: 10.1016/j.ejrad.2022.110421.
26. Graeber S.Y., Renz D.M., Stahl M. et al. Effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy on lung clearance index and magnetic resonance imaging in patients with cystic fibrosis and one or two F508del alleles. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 206 (3): 311–320. DOI: 10.1164/rccm.202201-0219OC.
27. Streibel C., Willers C.C., Pusterla O. et al. Effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy in children with cystic fibrosis – a comprehensive assessment using lung clearance index, spirometry, and functional and structural lung MRI. *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22 (4): 615–622. DOI: 10.1016/j.jcf.2022.12.012.
28. Welsner M., Dietz-Terjung S., Stehling F. et al. Obstructive sleep apnea and nocturnal hypoxemia in adult patients with cystic fibrosis. *BMC Pulm. Med.* 2022; 22 (1): 446. DOI: 10.1186/s12890-022-02243-0.
29. Aalbers B.L., Mohamed Hoesein F.A.A., Hofland R.W. et al. Radiological and long-term clinical response to elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis with advanced lung disease. *Pediatr. Pulmonol.* 2023; 58 (8): 2317–2322. DOI: 10.1002/ppul.26486.
30. Heijerman H.G.M., McKone E.F., Downey D.G. et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 394 (10212): 1940–1948. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32597-8.
31. Okroglic L., Sohler P., Martin C. et al. Acneiform eruption following elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis. *JAMA Dermatol.* 2023; 159 (1): 68–72. DOI: 10.1001/jama-dermatol.2022.5208.
32. Tewkesbury D.H., Athwal V., Bright-Thomas R.J. et al. Longitudinal effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on liver tests at a large single adult cystic fibrosis centre. *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22 (2): 256–262. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.01.007.
33. Schnell A., Jüngert J., Klett D. et al. Increase of liver stiffness and altered bile acid metabolism after triple CFTR modulator initiation in children and young adults with cystic fibrosis. *Liver Int.* 2023; 43 (4): 878–887. DOI: 10.1111/liv.15544.

Received: October 06, 2023

Accepted for publication: November 22, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Красовский Станислав Александрович — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел: (495) 111-03-03; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN-код: 3385-6489; Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Stanislav A. Krasovskiy, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Cystic Fibrosis Laboratory, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Leading Researcher, Scientific and Clinical Department, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research

Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN: 3385-6489; Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Кагазезев Резуан Уматиевич — аспирант лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел. (495) 965-23-24; e-mail: kagazezhevru.64@gmail.com (ORCID <https://orcid.org/0009-0009-2500-663X>)

Rezuan U. Kagazezhev, Postgraduate student, Cystic Fibrosis Laboratory, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel. (495) 965-23-24; e-mail: kagazezhevru.64@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/000900092500663X>)

Участие авторов

Красовский С.А. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, подготовка, написание и редактирование текста, статистическая обработка

Кагазезев Р.У. — сбор и обработка материала

Оба автора 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

Krasovskiy S.A. — the concept and the design of study, collection and processing of clinical material, writing and editing the text, statistical analysis

Kagazezhev U.K. — collection and processing of clinical material

Both authors 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.