

Нежелательные реакции при длительном применении двух целевых препаратов у пациентов детского возраста с муковисцидозом в Российской Федерации

А.Ю.Воронкова^{1,2} ✉, Е.К.Жекайте^{1,2}, И.Р.Фатхуллина^{1,2}, О.И.Голубцова³, Е.А.Енина^{4,5}, И.П.Каримова⁶, М.В.Ерзутова⁷, А.В.Орлов^{8,9}, М.Г.Рыбалкина¹⁰, Т.И.Сафонова¹¹, Д.Ф.Сергиенко¹², И.П.Шуляк¹³, Е.И.Кондратьева^{1,2}

- ¹ 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
- ² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»: 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, 62
- ³ Бюджетное учреждение Чувашской Республики «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Чувашской Республики: 428020, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Федора Гладкова, 27
- ⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Краевая детская клиническая больница»: 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, 3
- ⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, 310
- ⁶ Государственное автономное учреждение здравоохранения «Челябинская областная детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Челябинской области: 454087, Россия, Челябинск, ул. Блюхера, 42А
- ⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10 / 1
- ⁸ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41
- ⁹ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская больница святой Ольги»: 194156, Санкт-Петербург, ул. Земледельческая, 2
- ¹⁰ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 460000, Россия, Оренбург, ул. Советская 6
- ¹¹ Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Областная детская клиническая больница»: 644001, Россия, Омск, ул. Куйбышева, 77
- ¹² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121
- ¹³ Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Областная детская клиническая больница»: 620149, Россия, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 32

Резюме

В Российской Федерации пациенты с муковисцидозом (МВ) в возрасте до 19 лет получают целевую терапию 2 комбинированными препаратами – лумакафтор / ивакафтор и элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор. В настоящее время накопилось много информации, касающейся возможных нежелательных реакций (НР) при длительном применении целевой терапии у детей с МВ. **Целью** исследования являлось изучение динамики НР при длительном применении CFTR-модуляторов у детей с МВ. **Материалы и методы.** Проанализированы данные о применении таргетной терапии у пациентов с МВ, включенных в российский регистр больных МВ (2021–2024). На старте терапии препаратом лумакафтор / ивакафтор анализировались результаты 392 пациентов, через 1 год – 196, через 2 года – 36 больных; при применении препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор – данные 220 пациентов на старте, через 1 год – 214, через 2 года – 43 больных. Ранние НР оценивались в течение 30 дней от старта терапии. Динамика НР оценивалась через 360 и 720 дней. **Результаты.** Число НР у пациентов, получающих лумакафтор / ивакафтор, за 1 мес. составило 51,27 %, к концу 1-го года ($p_{1-2} < 0,001$) снизилось более чем в 2 раза (20,4 %) за счет уменьшения числа пациентов с кашлем, одышкой, повышением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) / аспаратаминотрансферазы (АСТ), диареей. Через 2 года НР составили 55,5 % ($p_{2-3} < 0,001$), увеличилось число пациентов с субфебрильной температурой тела / лихорадкой ($p_{2-3} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$), чувством усталости до 11,1 % ($p_{2-3} = 0,029$), нарушением сна (с 0,25 % – на старте до 11,1 % – через 2 года терапии; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$). Среднее число НР на 1 пациента при применении препарата лумакафтор / ивакафтор составило $2,27 \pm 0,45$. Общее число НР при приеме препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор на старте составило 48,2 %, через 1 год – 19,6 % ($p_{1-2} < 0,001$), через 2 года оно увеличилось до 41,9 % ($p_{2-3} < 0,001$) за счет пациентов с субфебрильной температурой тела / лихорадкой – с 1,9 до 6,9 % ($p_{1-3} = 0,032$), головной болью – с 2,3 до 11,6 % ($p_{1-3} = 0,003$), усталостью – до 13,9 % ($p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} = 0,002$). Среднее число НР на 1 пациента при применении препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор составило $2,56 \pm 0,71$. Часте НР отмечались на старте терапии препаратом лумакафтор / ивакафтор по сравнению с препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор ($p = 0,019$). Частота увеличения уровня АЛТ / АСТ на старте терапии препаратом лумакафтор / ивакафтор по сравнению с таковой при терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор была выше ($p = 0,02$).

Сыпь чаще наблюдалась на старте терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор ($p < 0,001$), усталость – при применении препарата лумакафтор / ивакафтор на старте ($p = 0,011$). Через 2 года терапии различия в НР не выявлено. **Заключение.** Большее число НР выявлено при применении препарата лумакафтор / ивакафтор по сравнению с таковым при использовании препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор. С течением времени основные НР, связанные с респираторными и гастроинтестинальными симптомами, купируются, однако увеличивается число больных, предъявляющих жалобы на усталость, нарушение сна, головные боли, субфебрилитет и лихорадку, при которых требуются динамическое наблюдение и коррекция терапии при необходимости.

Ключевые слова: муковисцидоз, нежелательные реакции, таргетная терапия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов не заявлен.

Финансирование. Исследование проведено в рамках государственного задания Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации «Комплексный анализ гено-фенотипических корреляций при муковисцидозе и первичной цилиарной дискинезии № 122032300396-1».

Этическая экспертиза. Исследование одобрено этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации 19.04.21. Пациенты с муковисцидозом и / или их представители подписывали информированное согласие. Новая форма информированного согласия одобрена этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации 21.02.21 (протокол № 1 / 2).

Благодарности. Авторы выражают благодарность всем участникам проекта «Регистр пациентов с муковисцидозом Российской Федерации» за оказанную помощь и участие в работе.

© Воронкова А.Ю. и соавт., 2025

Для цитирования: Воронкова А.Ю., Жекайте Е.К., Фатхуллина И.Р., Голубцова О.И., Енина Е.А., Каримова И.П., Ерзутова М.В., Орлов А.В., Рыбалкина М.Г., Сафонова Т.И., Сергиенко Д.Ф., Шуляк И.П., Кондратьева Е.И. Нежелательные реакции при длительном применении двух таргетных препаратов у пациентов детского возраста с муковисцидозом в Российской Федерации. *Пульмонология*. 2025; 35 (2): 202–212. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-202-212

Adverse drug reactions during long-term use of two targeted drugs in pediatric patients with cystic fibrosis in the Russian Federation

Anna Yu. Voronkova^{1,2} ✉, Elena K. Zhekaite^{1,2}, Irina R. Fatkhullina^{1,2}, Olga I. Golubtsova³, Elena A. Enina^{4,5}, Irina P. Karimova⁶, Marina V. Erzutova⁷, Alexander V. Orlov^{8,9}, Marina G. Rybalkina¹⁰, Tat'yana I. Safonova¹¹, Diana F. Sergienko¹², Irina P. Shulyak¹³, Elena I. Kondratyeva^{1,2}

¹ 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

² State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region: ul. Bol'shaya Serpukhovskaya 62, Moscow, 115093, Russia

³ Budgetary institution of the Chuvash Republic “Republican Children’s Clinical Hospital” of the Ministry of Health of the Chuvash Republic: ul. Fedora Gladkova 27, Cheboksary, 428020, Chuvash Republic, Russia

⁴ State Budgetary Healthcare Institution of the Stavropol Territory “Regional Children’s Clinical Hospital”: ul. Semashko 3, Stavropol, 355029, Russia

⁵ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Stavropol State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Mira 310, Stavropol, 355017, Russia

⁶ State Autonomous Institution of Healthcare “Chelyabinsk Regional Children’s Clinical Hospital” of the Ministry of Healthcare of the Chelyabinsk Region: ul. Blyukhera 42A, Chelyabinsk, 454087, Russia

⁷ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Privolzhsky Research Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation: pl. Minina i Pozharskogo 10/1, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

⁸ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov”, Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Kirochnaya 41, Saint Petersburg, 191015, Russia

⁹ Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution “Children’s City Hospital of St. Olga”: ul. Zemledel'cheskaya 2, Saint Petersburg, 194156, Russia

¹⁰ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Orenburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Sovetskaya 6, Orenburg, 460000, Russia

¹¹ Budgetary Healthcare Institution of the Omsk region “Regional Children’s Clinical Hospital”: ul. Kulibysheva 77, Omsk, 644001, Russia

¹² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Astrakhan State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Bakinskaya 121, Astrakhan, 414000, Russia

¹³ State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region “Regional Children’s Clinical Hospital”: ul. Serafimy Deryabinoy 34, Ekaterinburg, 620149, Russia

Abstract

In the Russian Federation, patients with cystic fibrosis (CF) under 19 years of age receive targeted therapy with two drugs: lumacaftor/ivacaftor and elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. Currently, a large volume of information has accumulated regarding possible adverse drug reactions (ADRs) during long-term targeted therapy in children with CF. **The aim** of the study was to investigate the ADR profile associated with long-term use of CFTR modulators in children with CF. **Methods.** Data on the targeted therapy were taken from the Russian registry of CF patients (2021 – 2024). The data of 392 patients at the start of therapy with lumacaftor/ivacaftor, 196 patients after 1 year, and 36 patients after 2 years were analyzed. The data of 220 patients at the start of therapy with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, 214 patients after 1 year, and 43 patients after 2 years were analyzed. Early adverse reactions were assessed within 30 days from the start of therapy. Change in the adverse reaction profile was assessed after 360 and 720 days. **Results.** The number of adverse reactions in patients receiving lumacaftor/ivacaftor was 51.27% for 1 month. It decreased more than 2-fold (20.4%) by the end of the 1st year ($p_{1-2} < 0.001$) due to a decrease in the number of patients with cough, shortness of breath, elevated alanine aminotransferase (ALT) / aspartate aminotransferase (AST) levels, and diarrhea. After 2 years, the incidence of adverse reactions was 55.5% ($p_{2-3} < 0.001$), the number of patients with subfebrile body temperature/fever increased ($p_{2-3} < 0.001$; $p_{1-3} < 0.001$), the rate of fatigue increased to 11.1% ($p_{2-3} = 0.029$), and the rate of sleep disturbance increased (from 0.25% at the start to 11.1% after 2 years of therapy; $p_{1-3} < 0.001$; $p_{2-3} < 0.001$). The average incidence of adverse reactions per patient was 2.27 ± 0.45 for lumacaftor/ivacaftor. The total incidence of ADRs with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor combination therapy was 48.2% at the start, 19.6% after 1 year ($p_{1-2} < 0.001$), and increased to 41.9% after 2 years ($p_{2-3} < 0.001$) due to subfebrile body temperature/fever – from 1.9 to 6.9% ($p_{1-3} = 0.032$), headache – from 2.3 to 11.6% ($p_{1-3} = 0.003$), and fatigue – up to 13.9% ($p_{1-3} < 0.001$; $p_{2-3} = 0.002$). The average incidence of ADRs per patient was 2.56 ± 0.71 with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor combination therapy. More ADRs were observed at the start of therapy with lumacaftor/ivacaftor compared to elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor ($p = 0.019$). The frequency of elevated ALT/AST levels at the start of therapy with lumacaftor/ivacaftor was higher than for elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor ($p = 0.02$). Rash was observed more often at the start of therapy with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor ($p < 0.001$), fatigue – at the start of lumacaftor/ivacaftor ($p = 0.011$). No difference in the ADR profile was found after 2 years of therapy. **Conclusion.** A higher number of ADRs was associated with lumacaftor/ivacaftor compared to elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. Over time, the main adverse drug reactions associated with respiratory and gastrointestinal symptoms resolve, but the number of patients complaining of fatigue, sleep disturbances, headaches, subfebrile temperature and fever increases, requiring active follow-up and adjustment of the therapy if necessary.

Key words: cystic fibrosis; adverse drug reactions; targeted therapy.

Conflict of interests. The authors did not declare any conflicts of interests.

Funding. The research was performed within the state assignment “Comprehensive analysis of genophenotypic correlations in cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia”, no. 122032300396-1 by Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics” of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Ethical review. The study was approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics” of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation on 19.04.21. Patients with cystic fibrosis and/or their representatives signed informed consent. The new informed consent form was approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics” of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation on 21.02.21, protocol No.1/2.

Acknowledgements. The authors express their gratitude to all participants of the project “Registry of Patients with Cystic Fibrosis of the Russian Federation” for the assistance and participation in the project.

© Voronkova A.Yu. et al., 2025

For citation: Voronkova A.Yu., Zhekaite E.K., Fatkhullina I.R., Golubtsova O.I., Enina E.A., Karimova I.P., Erzutova M.V., Orlov A.V., Rybalkina M.G., Safonova T.I., Sergienko D.F., Shulyak I.P., Kondratyeva E.I. Adverse drug reactions during long-term use of two targeted drugs in pediatric patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (2): 202–212 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-202-212

Белок CFTR — это аденозинтрифосфат (АТФ)-управляемый анионный канал, который регулирует транспорт электролитов. Постоянный контролируемый поток ионов хлора через мембрану необходим для нормального функционирования эпителия легких, кишечника, протоков поджелудочной железы, яичников, потовых желез. Следствием патогенных вариантов гена *CFTR* является нарушение ионной проводимости. В экзокринных железах образуется густая слизь, которая забивает протоки и мешает нормальной работе органов. Снижение концентрации ионов хлора в околоклеточном пространстве вызывает активацию эпителиального натриевого канала ENaC, который начинает «закачивать» натрий в клетку. Уменьшение концентрации NaCl возле поверхности клеточки вызывает снижение осмотической силы и, следовательно, количества воды, поступающей к клетке.

В настоящее время описано > 2 000 генетических вариантов гена *CFTR*. По состоянию на 25.09.24 на веб-сайте международного проекта CFTR2* представлено 1 085 клинически значимых генетических ва-

риантов гена *CFTR*. Они препятствуют синтезу белка CFTR, его транспорту к апикальной мембране клетки или нарушают его функцию в качестве канала анионов хлора. В зависимости от влияния на функцию белка CFTR они подразделяются на 7 основных классов [1], однако иногда один и тот же генетический вариант может вызвать несколько видов нарушения работы белка, а класс определен не для всех генетических вариантов. В таких случаях отмечается, что класс генетического варианта «не определен» [2].

Следствием понимания последствий патогенных мутаций для структуры и функции белка CFTR явилось создание и одобрение 5 лекарственных препаратов, которые способны связываться с дефектными белками CFTR и частично восстанавливать их функцию.

CFTR-модуляторы представляют собой класс лекарственных средств, которые действуют путем улучшения производства, внутриклеточного процессинга и / или функции дефектного белка CFTR. Это низкомолекулярные терапевтические средства, предназна-

* <https://www.cftr2.org/>

ченные для устранения последствий генетического дефекта гена *CFTR*. *CFTR*-корректоры, такие как лумакафтор, элексакафтор и тезакафтор и ванзакафтор улучшают процессинг *CFTR* и его транспортировку к эпителиальным поверхностям, тогда как *CFTR*-потенциаторы, такие как ивакафтор и новый потенциатор деутикафтор, активируют *CFTR* канал, увеличивая частоту открытия каналов *CFTR* [3].

Показано, что эти молекулы частично восстанавливают транспорт ионов в эпителии, что приводит к клиническим преимуществам [4]. В настоящее время пациентам с муковисцидозом (МВ) доступны 5 модуляторов белка *CFTR*: с 2012 г. – потенциатор ивакафтор в настоящее время предназначен для пациентов с 1-го месяца жизни, с 2015 г. для пациентов-гомозигот F508del доступна комбинация потенциатора и модулятора лумакафтор / ивакафтор, в настоящее время доступен для пациентов в возрасте 1 года, с 2018 г. – тезакафтор / ивакафтор для пациентов в возрасте 6 лет, гомозиготных по F508del и пациентов с одной копией F508del и одним из 153 вариантов из списка чувствительных к препарату тезакафтор / ивакафтор, с 2019 г. – для пациентов хотя бы с одной копией F508del в генотипе или хотя бы с одним патогенным вариантом из списка 197 мутаций гена *CFTR*, чувствительных к тройной таргетной терапии, – элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор.

В Российской Федерации пациенты с МВ в возрасте до 19 лет обеспечиваются 2 таргетными препаратами: лумакафтор / ивакафтор (с 2021 г.) (в возрасте 2 лет – с 2022 г.) и элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор (с 2022 г.) (в возрасте 2 лет – с 2025 г.) через фонд поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в т. ч. редкими (орфанными), – «Круг добра».

В настоящее время накопилось много наблюдений, касающихся возможных нежелательных реакций (НР) при применении таргетной терапии у детей с МВ в Российской Федерации.

Целью исследования являлось изучение и анализ динамики НР, зарегистрированных при длительном (2 года) применении комбинированных препаратов лумакафтор / ивакафтор и элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор.

Материалы и методы

Проанализированы внесенные в регистр пациентов с МВ Российской Федерации данные по таргетной терапии за 2021–2024 гг. Проект «Регистр больных МВ Российской Федерации» одобрен 20.12.12 этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ФГБНУ «МГНЦ»).

Многоцентровое проспективное нерандомизированное исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «МГНЦ» 19.04.21.

Пациенты с МВ и / или их представители подписали информированное согласие. Новая форма ин-

формированного согласия одобрена этическим комитетом ФГБНУ «МГНЦ» 21.02.21 (протокол № 1 / 2) после перехода на использование программы сбора информации и защиты персональных данных, разработанной АО «Астон Консалтинг». АО «Астон Консалтинг» является сертифицированным оператором персональных данных (запись № 77-14-002874 в реестре Федеральной службы по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций), имеет аттестат соответствия требованиям обеспечения информационной безопасности объекта информатизации подсистемы «Универсальный программный комплекс для сбора, обработки и управления территориально распределенным и клинико-эпидемиологическими данными в режиме удаленного доступа *Quinta*®» (№ 11 / 20-021АТТ). Шифрование данных проводится в соответствии с ГОСТ Р 34.10-2021, 256 бит, установлен TLS-шлюз.

Проанализированы данные, полученные в 38 центрах МВ. При применении препарата лумакафтор / ивакафтор анализировались данные пациентов в возрасте 2–18 лет на старте терапии ($n = 392$), через 1 год ($n = 196$) и через 2 года ($n = 36$). При назначении препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор больным в возрасте 6–18 лет анализировались данные пациентов на старте терапии ($n = 220$), через 1 год терапии ($n = 214$), через 2 года ($n = 43$) – из стартовавших.

Ранние НР оценивались в течение 30 дней от старта терапии. Включены все НР, которые наблюдались у пациентов с 1-го по 30-й день. В динамике НР оценивалась через 360 ± 180 и 720 ± 180 дней. В исследование включены НР, описанные в инструкции к препаратам [5, 6].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS *Statistics* 26. Статистическая обработка проводилась с использованием критерия χ^2 , точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Изучались основные НР при применении обоих препаратов у пациентов детского возраста на старте терапии – оценивались все НР за период с 1-го по 30-й день приема терапии, через 1 год и через 2 года терапии.

При оценке динамики основных НР при применении препарата лумакафтор / ивакафтор выявлена значимая разница между числом случаев стеснения в груди / одышки на старте и через 1 год ($p_{1-2} = 0,011$), через 2 года данной НР не выявлено. Также через 1 год терапии препаратом лумакафтор / ивакафтор отмечено меньше случаев увеличения продукции мокроты и кашля ($p_{1-2} < 0,001$), а через 2 года терапии пациенты не жаловались на кашель и мокроту. Выявлено увеличение числа случаев субфебрилитета / лихорадки через 2 года по сравнению с таковыми на старте и через 1 год терапии ($p_{2-3} = 0,0004$; $p_{1-3} = 0,0002$).

Повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) / аспартатаминотрансферазы (АСТ) выше верхней границы нормы выявлено за 1-й месяц при-

ема препарата в 10,45 % случаев, через 1 год терапии отмечено снижение числа случаев увеличения печеночных проб до 0,51 % ($p_{1-2} = 0,0001$), через 2 года – до 2,5 % ($p_{1-3} = 0,138$).

Боли в животе на старте терапии отмечались у 8,41 % пациентов, через 1 год терапии число пациентов с данной патологией снизилось до 3,5 % ($p_{1-2} = 0,0298$). Значимо увеличились изменения со стороны ментального статуса. Через 2 года наблюдения чувство усталости по сравнению с показателем через 1 год (2,55 %) терапии увеличилось до 11,1 % ($p_{2-3} = 0,029$), число пациентов с нарушением сна – с 0,25 % в 1-й месяц терапии и 1,21 % – через 1 год; через 2 года терапии препаратом лумакафтор / ивака-

фтор увеличилось до 11,1 % ($p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$). Динамика основных НР при применении препарата лумакафтор / ивакафтор представлена в табл. 1.

Катаракта через 1 год терапии выявлена у 2 пациентов, однако по причинам, не связанным с выявлением катаракты, препарат был отменен, пациенты переведены на тройную таргетную терапию. Через 2 года у 1 пациента зафиксировано помутнение хрусталика, причем данная НР была впервые обнаружена через 3 мес. после начала терапии. Однако через 6, 9 и 12 мес. помутнение хрусталика не подтвердилось. Данная НР вновь была обнаружена при осмотре офтальмологом через 2 года терапии. Пациент – подросток 15 лет – продолжает получать препарат, отмены не потребовалось.

Таблица 1

Динамика основных нежелательных реакций при применении препарата лумакафтор / ивакафтор в динамике в течение 2 лет наблюдения; n (%)

Table 1

Profile of the main adverse drug reactions associated with lumacaftor / ivacaftor use over 2 years of observation; n (%)

Показатель	Старт (0–30 дней)	12 мес. (360 ± 180 дней)	24 мес. (720 ± 180 дней)	p
Группа	1-я	2-я	3-я	
n	392	196	36	
Нежелательные реакции				
Чувство стеснения в груди / одышка	17 (4,33)	1 (0,51)	0	$p_{1-2} = 0,011$
Бронхоспазм	8 (2,04)	2 (1,02)	0	$p_{1-2} = 0,367$
Увеличение кашля / мокроты	40 (10,2)	1 (0,51)	0	$p_{1-2} < 0,001$
Субфебрилитет / лихорадка	6 (1,5)	2 (1,02)	4 (11,11)	$p_{1-2} = 0,615$
				$p_{2-3} < 0,001$
				$p_{1-3} < 0,001$
Кровохарканье	2 (0,51)	1 (0,51)	0	$p_{1-2} = 0,986$
Пневмоторакс	0	0	0	
Повышение АЛТ, АСТ	41 (10,45)	1 (0,51)	1 (2,7)	$p_{1-3} = 0,138$
				$p_{2-3} = 0,176$
				$p_{1-2} < 0,001$
Боли в животе	33 (8,41)	7 (3,50)	2 (5,5)	$p_{1-3} = 0,52$
				$p_{1-2} = 0,029$
				$p_{2-3} = 0,57$
Диарея	16 (4,08)	6 (3,06)	3 (8,3)	$p_{1-3} = 0,236$
				$p_{2-3} = 0,132$
				$p_{1-2} = 0,538$
Запор	0	1 (0,51)	0	
Усталость	9 (2,29)	5 (2,55)	4 (11,1)	$p_{1-3} = 0,003$
				$p_{1-2} = 0,848$
				$p_{2-3} = 0,029$
Нарушение сна	1 (0,25)	2 (1,02)	4 (11,1)	$p_{1-3} < 0,001$
				$p_{2-3} < 0,001$
				$p_{1-2} = 0,219$
Головная боль	7 (1,78)	3 (3,06)	2 (5,5)	$p_{1-3} = 0,821$
				$p_{1-2} = 0,476$
				$p_{2-3} = 0,126$

Начало. Окончание табл. 1 см. на стр. 207

Окончание табл. 1. Начало см. на стр. 206

Депрессия	2 (0,51)	1 (0,51)	0	$p_{1-2} = 0,986$
Тахикардия	1 (0,25)	1 (0,51)	0	$p_{1-2} = 0,606$
Катаракта	0	2 (1,02)	1 (2,7)	$p_{2-3} = 0,398$
Сыпь*	8 (2,04)	5 (2,55)	0	$p_{1-2} = 0,664$
Итого**	201 (51,27)	40 (20,4)	20 (55,5)	$p_{1-2} < 0,001$
				$p_{1-3} = 0,623$
				$p_{2-3} < 0,001$

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; применялся критерий χ^2 ($p < 0,05$); * – включались любые проявления сыпи: генерализованная сыпь, сыпь эритематозная, сыпь макулярная, сыпь зудящая; ** – нежелательные реакции рассчитывались к общему числу пациентов.

Note: The χ^2 criterion ($p < 0.05$) was used for alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase elevations; *, all manifestations of rash were included: generalized rash, erythematous rash, macular rash, itchy rash; **, the adverse reaction rates were calculated for the total number of patients.

Общее число НР, выявленных за 1-й месяц терапии, в группе пациентов, получающих лумакафтор / ивакафтор, составило 51,27 % от общего числа лиц, включенных в группу, и снизилось больше чем в 2 раза (20,4 %) к концу 1-го года ($p_{1-2} < 0,001$), однако через 2 года терапии по сравнению с результатами 1-го года лечения вновь значительно увеличилось – до 55,5 % ($p_{2-3} < 0,001$).

У некоторых пациентов регистрировалось от 2 до 6 НР. Среднее число НР на 1 пациента при применении препарата лумакафтор / ивакафтор составило $2,27 \pm 0,45$.

Аналогично проведена оценка частоты НР при применении препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор у детей в возрасте с 6 до 18 лет (табл. 2).

Таблица 2
Динамика основных нежелательных реакций при применении препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор в динамике в течение 2 лет наблюдения у пациентов в возрасте 6–18 лет; n (%)

Table 2

Profile of the main adverse reactions associated with the use of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor over 2 years of observation in patients aged 6 – 18 years; n (%)

Показатель	Старт (0–30 дней)	12 мес. (360 ± 180 дней)	24 мес. (720 ± 180 дней)	p
	1-я	2-я	3-я	
Группа	220	214	43	
<i>n</i>				
Нежелательные реакции				
Чувство стеснения в груди / одышка	2 (0,9)	0	0	–
Бронхоспазм	6 (2,8)	0	0	–
Увеличение кашля / мокроты	23 (10,7)	1 (0,5)	0	$p_{1-2} < 0,001$
Субфебрилитет / лихорадка	4 (1,9)	6 (2,8)	3 (6,9)	$p_{1-2} = 0,54$
				$p_{1-3} = 0,032$
				$p_{2-3} = 0,73$
Кровохарканье	0	1 (0,5)	0	–
Пневмоторакс	0	0	0	–
Повышение АЛТ, АСТ	11 (5,1)	3 (1,4)	1 (2,3)	$p_{1-2} = 0,033$
				$p_{1-3} = 0,44$
				$p_{2-3} = 0,54$
Боли в животе	16 (7,5)	0	2 (4,6)	$p_{1-3} = 0,126$
Диарея	8 (3,7)	2 (0,9)	0	$p_{1-2} = 0,06$
Запор	0	3 (1,4)	0	
Усталость	4 (1,86)	8 (3,7)	6 (13,9)	$p_{1-2} = 0,220$
				$p_{1-3} < 0,001$
				$p_{2-3} = 0,002$
Нарушение сна	1 (0,5)	1 (0,5)	0	$p_{1-2} = 0,984$
Головная боль	5 (2,3)	8 (3,6)	5 (11,6)	$p_{1-2} = 0,370$
				$p_{1-3} = 0,003$

Начало. Окончание табл. 2 см. на стр. 208

Окончание табл. 2. Начало см. на стр. 207

Депрессия	1 (0,5)	2 (0,9)	0	$p_{1-2} = 0,546$
				$p_{1-2} = 0,167$
Тахикардия	1 (0,5)	4 (1,9)	1 (2,3)	$p_{1-3} = 0,142$
				$p_{2-3} = 0,710$
Катаракта	0	0	0	
Сыпь*	23 (10,3)	3 (1,4)	0	$p_{1-2} < 0,001$
				$p_{1-2} < 0,001$
Итого**	105 (48,2)	42 (19,6)	18 (41,9)	$p_{1-3} = 0,800$
				$p_{2-3} < 0,001$

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; применялся критерий χ^2 ($p < 0,05$); * – включались любые проявления сыпи: генерализованная сыпь, сыпь эритематозная, сыпь макулярная, сыпь зудящая; ** – нежелательные реакции рассчитывались к общему числу пациентов.

Note: the χ^2 criterion was used ($p < 0.05$) for the alanine aminotransferase / aspartate aminotransferase elevations; *, all manifestations of rash were included: generalized rash, erythematous rash, macular rash, pruritic rash; **, the adverse reaction rates were calculated for the total number of patients.

При анализе основных НР выявлено значимое снижение числа пациентов, у которых наблюдалось усиление кашля и увеличение продукции мокроты, которые были зафиксированы в течение 1-го месяца терапии, – с 10,7 до 0,5 % по сравнению с концом 1-го года терапии ($p_{1-2} < 0,001$). Через 2 года терапии таких НР не зарегистрировано. Отмечено незначительное число жалоб на бронхоспазм и одышку. Показано увеличение числа пациентов с НР в виде субфебрилитета / лихорадки через 2 года терапии – с 1,9 до 6,9 % ($p_{1-3} = 0,032$).

Число пациентов, у которых уровень АЛТ и АСТ был повышен, значимо снизилось с 5,1 % на старте до 1,4 % через 1 год терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор ($p_{1-2} = 0,033$). Случаи диареи, которые возникали на старте тройной терапии в 3,7 % случаев, через 1 год снизились до 0,9 % ($p_{1-2} = 0,06$). Через 2 года НР в виде диареи не выявлено.

Усталость в течение 1 мес. после старта терапии отмечалась у 1,86 % пациентов, однако через 2 года число данных НР увеличилось до 13,9 %, что значительно отличалось от НР на старте и через 1 год терапии ($p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} = 0,002$). Через 2 года терапии число эпизодов головной боли увеличилось с 2,3 до 11,6 % ($p_{1-3} = 0,003$).

Усталость и головная боль через 2 года наблюдались у 5 пациентов из 6, причем через 1 год терапии данные НР отмечались только у 2 из них, остальные начали чувствовать данные нарушения на 2-м году приема препарата.

Появление кореподобной сыпи на старте терапии было частым явлением у 10,3 % пациентов, однако она быстро проходила на фоне адекватной терапии. Через 1 год сыпь была зарегистрирована лишь у 3 (1,4 %) пациентов. При этом только у 1 из них отмечен рецидивирующий характер сыпи с 1-го месяца терапии; у 1 больного отмечена сыпь через 1 год терапии с рецидивами в течение 2-го года наблюдения, у другого – через 2 года (до этого сыпи не наблюдалось). Случаев катаракты при приеме тройной целевой терапии в регистр не внесено.

Общее число НР при приеме тройной терапии на старте составило 48,2 %, снизилось до 19,6 % через 1 год терапии ($p_{1-2} < 0,001$), однако на 2-м году при-

менения препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор увеличилось до 41,9 % ($p_{2-3} < 0,001$) в основном за счет пациентов, у которых наблюдались субфебрилитет / лихорадка (до 6,9 %) ($p_{1-3} = 0,032$), головная боль (до 11,6 %) ($p_{1-3} = 0,003$), чувство усталости (до 13,9 %) ($p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} = 0,002$).

Временная отмена препарата потребовалась 1 пациенту, который предъявлял жалобы на лихорадку и 2 пациентам при повышении уровня АЛТ, АСТ: 1 пациенту потребовалось временное снижение дозировки в 2 раза, 1 пациенту препарат был отменен без повторного назначения.

У некоторых пациентов регистрировалось от 2 до 5 НР. Среднее число НР на 1 пациента при применении препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор составило $2,56 \pm 0,71$.

При сравнении основных НР, возникающих у пациентов при применении обоих препаратов, выявлена разница в частоте возникновения НР (табл. 3).

При сравнении основных НР при применении 2 целевых препаратов выявлены различия в числе пациентов, у которых отмечалось чувство стеснения в груди / одышка: большее число НР отмечалось у пациентов на старте терапии препаратом лумакафтор / ивакафтор по сравнению с пациентами, получающими элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор ($p = 0,019$). Частота случаев повышения уровня печеночных ферментов на старте терапии при применении препарата лумакафтор / ивакафтор по сравнению с препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор была выше ($p = 0,02$). Сыпь чаще наблюдалась на старте терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор ($p < 0,001$). Усталость чаще наблюдалась при применении препарата лумакафтор / ивакафтор в 1-й месяц терапии ($p = 0,011$).

Обсуждение

Необходимость систематического комплексного подхода к мониторингу НР у пациентов, принимающих CFTR-модуляторы, стала очевидна еще при проведении клинических исследований [7]. Очень важно, чтобы центры МВ делились и публиковали свой реальный

Таблица 3
Сравнение основных нежелательных реакций, возникающих на старте и через 2 года терапии препаратами лумакафтор / ивакафтор и элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор; %

Table 3
Comparison of the main adverse reactions at the start and after 2 years of therapy with lumacaftor/ivacaftor vs elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; %

Нежелательные реакции	Период терапии	Препарат		p
		элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор	лумакафтор / ивакафтор	
Чувство стеснения в груди / одышка	Старт	0,9	4,33	0,019
	1 год*	0	0,51	–
Бронхоспазм	Старт	2,8	2,04	0,579
	2 года	0	0	
Увеличение числа мокроты / кашель	Старт	10,7	10,2	0,920
	1 год*	0,5	0,51	0,950
Субфебрилитет / лихорадка	Старт	1,9	1,5	0,787
	2 года	6,9	11,1	0,519
Боли в животе	Старт	7,5	8,41	0,510
	2 года	4,6	5,5	0,580
Диарея	Старт	3,7	4,08	0,794
	2 года	0	8,3	–
Повышение печеночных ферментов	Старт	5,1	10,45	0,020
	2 года	2,3	2,7	0,890
Сыпь**	Старт	10,3	2,04	< 0,001
	2 года	0	0	–
Головная боль	Старт	2,3	1,78	0,102
	2 года	11,6	5,5	0,344
Усталость	Старт	1,86	2,29	0,011
	2 года	13,9	11,1	0,100

Примечание: * – через 2 года терапии данных нежелательных реакций не выявлено, сравнение проведено с данными через 1 год терапии; ** – включались любые проявления сыпи: генерализованная, эритематозная, макулярная, зудящая.

Note: *, no adverse reactions were detected after 2 years of therapy; the comparison was made with data after one year of therapy; **, all manifestations of rash were included: generalized rash, erythematous rash, macular rash, itchy rash.

опыт работы с пациентами, чтобы не только лучше понимать потенциальные краткосрочные и долгосрочные НР при приеме таргетной терапии при МВ, но и описывать характеристики пациентов, которые могут быть связаны с более высоким риском НР.

В настоящее время уже появились сообщения и исследования, по результатам которых показано, что частота НР и прекращения лечения из-за некоторых из них может быть выше таковой при проведении клинических исследований [7].

Установление исходных параметров у пациентов, таких как функция внешнего дыхания при спирометрии, показатели трансаминаз, билирубина, клинического статуса, состояния хрусталика, сопутствующих заболеваний и осложнений МВ, имеет большое значение для мониторинга НР после начала применения CFTR-модуляторов.

У большинства пациентов таргетная терапия МВ переносится хорошо. Процент НР достаточно высок, достигает 40–60 % на старте терапии, но в основном не приводит к отмене препаратов. Серьезные НР, которые приводят к временному прекращению тера-

пии или полной отмене препарата без возобновления лечения, составляют около 4 % случаев. Наиболее часто на старте терапии наблюдаются респираторные, гастроинтестинальные симптомы, сыпь. Что касается респираторных эпизодов, то по данным литературы, пациентами хуже переносятся препарат лумакафтор / ивакафтор [8]. Отмечены различия в отношении чувства стеснения в груди / одышки при приеме препарата лумакафтор / ивакафтор по сравнению с тройной комбинацией за 1-й месяц лечения ($p = 0,019$), однако с течением времени эта разница нивелировалась и через 2 года терапии этих симптомов не зарегистрировано при использовании обоих препаратов. Различий в отношении бронхоспазма, кровохарканья, пневмоторакса, усиления кашля и увеличения мокроты не выявлено, хотя по данным литературы указывается на большее число случаев бронхоспазма при приеме препарата лумакафтор / ивакафтор [8, 9].

С течением времени самостоятельно или при использовании терапии купировались гастроинтестинальные симптомы – диарея, боли в животе, запоры, однако значимой статистической разницы

в отношении обоих таргетных препаратов на старте и через 2 года терапии не выявлено. Повышение АЛТ, АСТ на старте терапии чаще регистрировалось при назначении препарата лумакафтор / ивакафтор ($p = 0,021$), но с течением времени число таких НР значительно уменьшилось в обеих группах уже через 1 год терапии. Число НР в виде сыпи на старте терапии оказалось больше в группе пациентов, получавших элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор, по сравнению с получавшими лумакафтор / ивакафтор ($p < 0,001$).

Количество НР за 1-й месяц терапии препаратами лумакафтор / ивакафтор и элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор в исследовании было сопоставимо с результатами, полученными по данным клинического исследования III фазы в отношении респираторных эпизодов, сыпи. Реже при использовании обоих препаратов отмечались боли в животе, диарея. По данным литературы, эти НР составляли $\geq 10\%$, в проведенном исследовании частота болей в животе и диареи составляла 7–8%. Повышение АЛТ / АСТ при терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор — 5,1% vs 9% согласно данным клинических исследований III фазы, а при терапии препаратом лумакафтор / ивакафтор — 10,5% случаев, что соответствовало исследованиям III фазы, — 11% [10–12].

Следует отметить, что за время 2-летнего наблюдения зарегистрировано увеличение числа случаев нарушения сна, чувства усталости, головной боли при применении обоих препаратов, что диктует необходимость тестирования пациентов на определение уровня тревожности и депрессии, т. к. есть вероятность, что эти симптомы связаны с формированием тяжелых депрессивных состояний и суицидальных действий. Ранее сообщалось о 2 пациентах с МВ с неблагоприятными последствиями для психического здоровья вскоре после начала приема препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор. При получении подобных отчетов растет беспокойство о том, что причиной таких событий может быть терапия препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор. Регулярный скрининг психического здоровья перед началом терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор и мониторинг признаков и симптомов психических заболеваний после этого должны стать рутинной частью наблюдения, учитывая серьезность последствий [13, 14]: в Российской Федерации имеются данные о 3 случаях завершеного суицида во время приема препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор. Полученные данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований.

С учетом увеличения числа случаев субфебрилитета / лихорадки при назначении обоих препаратов требуется дополнительное обследование данной группы пациентов для выяснения причин такого рода НР. По данным литературы, НР в виде субфебрилитета / лихорадки отмечались только на старте терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор у 2% пациентов с обострением [10]. Указания на субфебрилитет / лихорадку при длительном применении таргетных препаратов в литературе не отражены, требуется дальнейшее изучение.

Заключение

Большее число НР выявлено при применении препарата лумакафтор / ивакафтор по сравнению с препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор. С течением времени основные НР, связанные с респираторными и гастроинтестинальными симптомами, купируются, однако возрастает число пациентов, предъявляющих жалобы на усталость, нарушение сна, головные боли, субфебрилитет и лихорадку, при которых требуются динамическое наблюдение и коррекция при необходимости.

Литература

- De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: a disease with a new face. *Acta Paediatr.* 2020; 109 (5): 893–899. DOI: 10.1111/apa.15155.
- Marson F.A.L., Bertuzzo C.S., Ribeiro J.D. Classification of CFTR mutation classes. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (8): e37–38. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30188-6.
- 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.
- Wainwright C.E., Elborn J.S., Ramsey B.W. et al. Lumacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (3): 220–231. DOI: 10.1056/nejmc1510466.
- Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению лекарственного препарата «Трикафта». Доступно на: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routing-Guid=bf582a60-1e93-441e-9062-e4bffc15d4d1
- Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению лекарственного препарата «Оркамби». Доступно на: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routing-Guid=ff37d270-1afb-45ca-bbc7-521ff7e0ac41
- Dagenais R.V.E., Su V.C.H., Quon B.S. Real-World safety of CFTR modulators in the treatment of cystic fibrosis: a systematic review. *J. Clin. Med.* 2020; 10 (1): 23. DOI: 10.3390/jcm10010023.
- Labaste A., Ohlmann C., Mainguy C. et al. Real-life acute lung function changes after Lumacaftor/Ivacaftor first administration in pediatric patients with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2017; 16 (6): 709–712. DOI: 10.1016/j.jcf.2017.05.002.
- Wark P.A.B., Cookson K., Thiruchelvam T. et al. Lumacaftor/Ivacaftor improves exercise tolerance in patients with cystic fibrosis and severe airflow obstruction. *BMC Pulm. Med.* 2019; 19 (1): 106. DOI: 10.1186/s12890-019-0866-y.
- Heijerman H.G., 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 [published correction appears in *Lancet.* 2020; 395 (10238):1694]. *Lancet.* 2019; 394 (10212): 1940–1948. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32597-8.
- Milla C.E., Ratjen F., Marigowda G. et al. Lumacaftor/Ivacaftor in patients aged 6–11 years with cystic fibrosis and Homozygous for F508del-CFTR. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (7): 912–920. DOI: 10.1164/rccm.201608-1754OC.
- McNamara J.J., McColley S.A., Marigowda G. et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of Lumacaftor and Ivacaftor combination therapy in children aged 2–5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: an open-label phase 3 study. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7 (4): 325–35. DOI: 10.1016/s2213-2600(18)30460-0.
- Arslan M., Chalmers S., Rentfrow K. et al. Suicide attempts in adolescents with cystic fibrosis on Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor therapy. *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22 (3): 427–430. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.01.015.
- Sakon C., Vogt H., Brown C.D., Tillman E.M. A survey assessing the impact of COVID-19 and Elexacaftor/Tezacaftor/Ifavacaftor on both physical and mental health in adults with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2023; 58 (3): 662–664. DOI: 10.1002/ppul.26260.

Поступила: 27.01.25

Принята к печати: 02.03.25

References

- De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: a disease with a new face. *Acta Paediatr.* 2020; 109 (5): 893–899. DOI: 10.1111/apa.15155.
- Marson F.A.L., Bertuzzo C.S., Ribeiro J.D. Classification of CFTR mutation classes. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (8): e37–38. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30188-6.
- 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.
- Wainwright C.E., Elborn J.S., Ramsey B.W. et al. Lumacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (3): 220–231. DOI: 10.1056/nejmc1510466.
- The State Register of Medicines. [Instructions for use of the medicinal product “Трифта”]. Available at: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bf582a60-1e93-441e-9062-e4bffc15d4d1 (in Russian).
- The State Register of Medicines. [Instructions for use of the medicinal product “Orkambi”]. Available at: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ff37d270-1afb-45ca-bbc7-521ff7e0ac41 (in Russian).
- Dagenais R.V.E., Su V.C.H., Quon B.S. Real-World safety of CFTR modulators in the treatment of cystic fibrosis: a systematic review. *J. Clin. Med.* 2020; 10 (1): 23. DOI: 10.3390/jcm10010023.
- Labaste A., Ohlmann C., Mainguy C. et al. Real-life acute lung function changes after Lumacaftor/Ivacaftor first administration in pediatric patients with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2017; 16 (6): 709–712. DOI: 10.1016/j.jcf.2017.05.002.
- Wark P.A.B., Cookson K., Thiruchelvam T. et al. Lumacaftor/Ivacaftor improves exercise tolerance in patients with cystic fibrosis and severe airflow obstruction. *BMC Pulm. Med.* 2019; 19 (1): 106. DOI: 10.1186/s12890-019-0866-y.
- Heijerman H.G., 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 [published correction appears in *Lancet.* 2020; 395 (10238):1694]. *Lancet.* 2019; 394 (10212): 1940–1948. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32597-8.
- Milla C.E., Ratjen F., Marigowda G. et al. Lumacaftor/Ivacaftor in patients aged 6–11 years with cystic fibrosis and Homozygous for F508del-CFTR. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (7): 912–920. DOI: 10.1164/rccm.201608-1754OC.
- McNamara J.J., McColley S.A., Marigowda G. et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of Lumacaftor and Ivacaftor combination therapy in children aged 2–5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: an open-label phase 3 study. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7 (4): 325–35. DOI: 10.1016/s2213-2600(18)30460-0.
- Arslan M., Chalmers S., Rentfrow K. et al. Suicide attempts in adolescents with cystic fibrosis on Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor therapy. *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22 (3): 427–430. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.01.015.
- Sakon C., Vogt H., Brown C.D., Tillman E.M. A survey assessing the impact of COVID-19 and Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on both physical and mental health in adults with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2023; 58 (3): 662–664. DOI: 10.1002/ppul.26260.

Received: January 27, 2025

Accepted for publication: March 02, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Воронкова Анна Юрьевна – к. м. н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; врач-педиатр отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: voronkova111@yandex.ru (SPIN-код: 2294-6675; Scopus Author ID: 57189352251; Web of Science Researcher ID: M-7191–2014; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

Anna Yu. Voronkova, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Pediatrician, Department of Cystic Fibrosis, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: voronkova111@yandex.ru (SPIN-code: 2294-6675; Scopus Author ID: 57189352251; Web of Science Researcher ID: M-7191–2014; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

Жекайте Елена Кястутиевна – к. м. н., старший научный сотрудник отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; врач-педиатр отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (499) 324-15-01; e-mail: Elena_zhekayte@mail.ru (SPIN-код: 2978-5075; Scopus ID: 57216849405; Web of Science Researcher ID: K-2207-2018; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

Elena K. Zhekayte, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Pediatrician, Department of Cystic Fibrosis, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region; tel.: (499) 324-15-01; e-mail: Elena_zhekayte@mail.ru (SPIN-code: 2978-5075; Scopus ID: 57216849405; Web of Science Researcher ID: K-2207-2018; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

Фатхуллина Ирина Ринатовна – заведующая отделением муковисцидоза, врач-педиатр, научный сотрудник отдела наследственных и метаболических заболеваний Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»;

научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза 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: irina_hatmulina@mail.ru (SPIN-код: 9696-0770; Author ID: 1124891; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8005-5121>)

Irina R. Fatkhullina, Head of the Cystic Fibrosis Department, pediatrician, research fellow in the Department of Hereditary and Metabolic Diseases, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region; Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, 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: irina_hatmulina@mail.ru (SPIN-code: 9696-0770; Author ID: 1124891; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8005-5121>)

Голубцова Ольга Игоревна – к. м. н., врач-пульмонолог, заведующая отделением пульмонологии и аллергологии Бюджетного учреждения Чувашской Республики «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Чувашской Республики; тел.: (8352) 55-01-26; e-mail: vakcina2007@mail.ru (SPIN-код: 6468-4903; Author ID: 657012; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0748-0938>)

Olga I. Golubtsova, Candidate of Medicine, Head of the Department of Pulmonology and Allergology, Budgetary institution of the Chuvash Republic “Republican Children’s Clinical Hospital”, Healthcare Ministry of the Chuvash Republic; tel.: (8352) 55-01-26; e-mail: vakcina2007@mail.ru (SPIN-code: 6468-4903; Author ID: 657012; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0748-0938>)

Енина Елена Александровна – к. м. н., заведующая пульмонологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Краевая детская клиническая больница»; доцент кафедры госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8652) 35-73-38; e-mail: enina_ea@rambler.ru (SPIN-код: 7777-3150; Author ID: 1227060)

Elena A. Enina, Candidate of Medicine, Head of the Department of Pulmonology, State budgetary healthcare institution of the Stavropol Territory “Regional Children’s Clinical Hospital”; Associate Professor, Hospital Pediatrics Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Stavropol State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (8652) 35-73-38; e-mail: enina_ea@rambler.ru (SPIN-код: 7777-3150; Author ID: 1227060)

Каримова Ирина Петровна – к. м. н., заведующая пульмонологическим отделением Государственного автономного учреждения здравоохранения

«Челябинская областная детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Челябинской области; тел.: (351) 232-80-80; e-mail: info_odkb74@mail.ru (SPIN-код: 4362-8850; Author ID: 981615; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4795-750X>)

Irina P. Karimova, Candidate of Medicine, Head of the Pulmonology Department, State Autonomous Institution of Healthcare "Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital" of the Ministry of Healthcare of the Chelyabinsk Region; тел.: (351) 232-80-80; e-mail: info_odkb74@mail.ru (SPIN-код: 4362-8850; Author ID: 981615; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4795-750X>)

Ерзутова Марина Валерьевна — к. м. н., научный сотрудник гастроэнтерологического отделения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (831) 422-20-00; e-mail: ermariva@mail.ru (SPIN-код: 6832-3340; Author ID: 562065; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3658-2412>)

Marina V. Erzutova, Candidate of Medicine, Researcher, Gastroenterology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhskiy Research Medical University", Ministry of Healthcare of the Russian Federation; тел.: (831) 422-20-00; e-mail: ermariva@mail.ru (SPIN-код: 6832-3340; Author ID: 562065; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3658-2412>)

Орлов Александр Владимирович — к. м. н., врач-инфекционист, врач-пульмонолог, доцент кафедры педиатрии и неонатологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий инфекционным (боксерованным) отделением № 3 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская городская больница святой Ольги»; тел.: (812) 246-09-24; e-mail: orlovcf@yandex.ru (SPIN-код: 8287-1405; Author ID: 721638; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2069-7111>)

Alexander V. Orlov, Candidate of Medicine, Infectious Disease Doctor, Pulmonologist, Associate Professor, Department of Pediatrics and Neonatology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov", Ministry of Health of the Russian Federation; Head of Infectious Diseases (Boxed) Department No.3, Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "Children's City Hospital of St. Olga"; тел.: (812) 246-09-24; e-mail: orlovcf@yandex.ru (SPIN-код: 8287-1405; Author ID: 721638; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2069-7111>)

Рыбалкина Марина Георгиевна — к. м. н., доцент кафедры педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3532) 50-06-06 (доб. 814); e-mail: rybalkina_marina80@mail.ru (SPIN-код: 4320-5460; Author ID: 582162; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3336-2369>)

Marina G. Rybalkina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Orenburg State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; тел.: (3532) 50-06-06 (edd. 814); e-mail:

rybalkina_marina80@mail.ru (SPIN-код: 4320-5460; Author ID: 582162; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3336-2369>)

Сафонова Татьяна Ивановна — заведующая пульмонологическим отделением Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Областная детская клиническая больница»; тел.: (3812) 36-16-36; e-mail: oodkb_mail@minzdrav.omskportal.ru (Author ID: 1274697; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0280-0226>)

Tat'yana I. Safonova, Head of Pulmonary Department, Budgetary Healthcare Institution of the Omsk region "Regional Children's Clinical Hospital"; тел.: (3812) 36-16-36; e-mail: oodkb_mail@minzdrav.omskportal.ru (Author ID: 1274697; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0280-0226>)

Сергиенко Диана Фикретовна — д. м. н., профессор, профессор кафедры факультетской педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (512) 52-41-43; e-mail: gazken@rambler.ru (SPIN-код: 9391-2900; Author ID: 433729; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0875-6780>)

Diana F. Sergienko, Doctor of Medicine, Professor, Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Astrakhan State Medical University", Ministry of Healthcare of the Russian Federation; тел.: (512) 52-41-43; e-mail: gazken@rambler.ru (SPIN-код: 9391-2900; Author ID: 433729; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0875-6780>)

Шуляк Ирина Павловна — врач-пульмонолог Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Областная детская клиническая больница»; тел.: (343) 240-57-80; e-mail: odkb-public@mis66.ru

Irina P. Shulyak, Pulmonologist, State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region "Regional Children's Clinical Hospital"; тел.: (343) 240-57-80; e-mail: odkb-public@mis66.ru

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, заместитель директора Центра муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: elenafpk@mail.ru (SPIN-код: 9535-9331; Scopus ID: 35196167800; Web of Science Researcher ID: ABB-9783-2021; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Elena I. Kondratyeva, Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region "Research Clinical Institute of Childhood", Healthcare Ministry of Moscow Region; Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of the Department of Genetics of Diseases of the Respiratory System Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: elenafpk@mail.ru (SPIN-код: 9535-9331; Scopus ID: 35196167800; Web of Science Researcher ID: ABB-9783-2021; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Участие авторов

Воронкова А.Ю. — существенный вклад в получение и внесение данных в регистр, анализ данных и интерпретацию результатов, сбор материала, написание статьи, коррекция текста, внесение правок, одобрение финальной версии рукописи

Жекайте Е.К., Фатхуллина И.Р., Енина Е.А., Каримова И.П., Ерзутова М.В., Орлов А.В., Рыбалкина М.Г., Сафонова Т.И., Сергиенко Д.Ф., Шуляк И.П. — существенный вклад в получение и внесение данных в регистр

Голубцова О.И. — существенный вклад в получение, анализ данных

Кондратьева Е.И. — концепция и дизайн исследования, идея статьи, формализация задачи, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors Contribution

Voronkova A.Yu. — significant contribution to data collection, data entry, data analysis and interpreting the results, collecting the material, writing the article, correcting the text, making edits, approving the final version of the manuscript

Zhekaite E.K., Fatkhullina I.R., Enina E.A., Karimova I.P., Erzutova M.V., Orlov A.V., Rybalkina M.G., Safonova T.I., Sergienko D.F., Shulyak I.P. — significant contribution to data collection and data entry in the register

Golubtsova O.I. — significant contribution to obtaining and analyzing the data

Kondratyeva E.I. — concept and design of the study, the idea of the article, formalizing the problem, making significant (important) edits to the manuscript in order to increase the scientific value of the article, approving the final version of the manuscript

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be accountable for all aspects of the work, including ensuring that any questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.