

Методические рекомендации

Таргетная терапия кистозного фиброза (муковисцидоза)

Кодирование по Международной E84
статистической классификации
болезней и проблем, связанных со
здоровьем:

Возрастная группа: Дети/взрослые

Год утверждения: 2025

Разработчик методических рекомендаций:

- **Союз педиатров России**
- **Ассоциация медицинских генетиков**
- **Ассоциация детских врачей Московской области**

Оглавление

1.Список сокращений	4
2.Термины и определения	4
3. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ 10)	4
4. Этиология и патогенез муковисцидоза (кистозного фиброза)	5
5. Стратегия молекулярно-генетической диагностики МВ	6
6. CFTR МОДУЛЯТОРЫ	8
Дополнительные критерии по назначению препаратов ивакафтор+лумакафтор или ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор при муковисцидозе:	10
Условия старта таргетной терапии	10
7.1 Зарегистрированные в Российской Федерации препараты для патогенетической (таргетной) терапии муковисцидоза	11
ИВАКАФТОР+ЛУМАКАФТОР	11
Показания для применения	11
Формы выпуска и дозирование	11
Противопоказания	13
С осторожностью	13
Применение у пациентов с выраженной бронхиальной обструкцией.	13
Применение у пациентов с почечной недостаточностью.	13
Применение у пациентов с печеночной недостаточностью	14
Взаимодействие с другими лекарственными средствами.	14
Нежелательные реакции (НР)	15
Контролируемые параметры во время приема препарата ивакафтор+лумакафтор	17
Показания к временному прекращению терапии ивакафтор+лумакафтор	17
Эффективность применения ивакафтора	17
Мероприятия при отсутствии эффекта	18
Показания к прекращению терапии ивакафтор+лумакафтор	18
Оценка эффективности применения ивакафтор+лумакафтор	18
7.2 ИВАКАФТОР + ТЕЗАКАФТОР+ ЭЛЕКСАКАФТОР И ИВАКАФТОР	19
Показания для применения	19
Дополнительные критерии по назначению препарата ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор при муковисцидозе	19
Форма выпуска и дозирование	21
Противопоказания для применения	22
С осторожностью	22
Применение ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор у пациентов с почечной недостаточностью	23
Применение ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор у пациентов с печеночной недостаточностью	23
Взаимодействие с другими лекарственными препаратами	26
Нежелательные реакции (НР)	28
Контролируемые параметры во время приема препарата ивакафтор+лумакафтор	29
Критерии эффективности и отмены ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор	30
Показания для временного прекращения таргетной терапии (при нормализации - возобновление терапии)	30
Показания для прекращения терапии	30
Смена препарата в рамках единого МНН	31
8. НЕЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ В РФ ТАРГЕТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ.	31
8.1. ИВАКАФТОР	31

Показания для применения.....	32
Формы выпуска и дозирование	32
Противопоказания	33
С осторожностью.....	33
Взаимодействие с другими лекарственными препаратами.	34
Нежелательные реакции (НР).....	34
Эффективность применения ивакафтора	35
Мероприятия при отсутствии эффекта.....	35
8.2. ТЕЗАКАФТОР+ИВАКАФТОР; ИВАКАФТОР	36
Показания для применения.....	36
Форма выпуска и дозирование	36
Противопоказания для применения.....	37
С осторожностью.....	37
Применение тезакафтор+ивакафтор; ивакафтор у пациентов с почечной недостаточностью.....	37
Применение тезакафтор+ивакафтор; ивакафтор у пациентов с печеночной недостаточностью ..	38
Взаимодействие с другими лекарственными препаратами	38
Нежелательные реакции	39
Оценка эффективности применения препарата тезакафтор+ивакафтор; ивакафтор.....	39
Мероприятия при отсутствии эффекта.....	40
Показания для прекращения терапии.....	40
8.3. ВАНЗАКАФТОР+ТЕЗАКАФТОР+ДЕЙТИВАКАФТОР	40
Показания для применения.....	40
Форма выпуска и дозирование	41
Противопоказания для применения.....	42
С осторожностью.....	43
Применение ванзакафтор+тезакафтор+дейтивакафтор у пациентов с почечной недостаточностью	43
Применение ванзакафтор+тезакафтор+дейтивакафтор у пациентов с печеночной недостаточностью	43
Взаимодействие с другими лекарственными препаратами	44
Нежелательные реакции (НР).....	46
Критерии перевода пациентов с препарата ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор на ванзакафтор+тезакафтор+дейтивакафтор	47
8. Стратегия оказания медицинской помощи при возможных НР на фоне таргетной терапии представлена в Приложении 8.....	47
Тактика при выявлении катаракты	48
9. Внелегочные эффекты модуляторов CFTR и проблемы применения в будущем	48
10. Течение беременности и здоровье новорожденных на фоне назначения женщинам с MB CFTR-модуляторов	52
10.1. Таргетная терапия и беременность	52
10.2. Течение беременности и здоровье новорожденных на фоне назначения женщинам с MB CFTR-модуляторов.	53
Приложение 1. Состав рабочей группы по разработке методических рекомендаций	59
Приложение 2. Методология разработки методических рекомендаций.....	62
Приложение 3. Распределение генетических вариантов по классам и фармакологическое моделирование ионного транспорта	66
Приложение 4. Список патогенных вариантов гена CFTR, чувствительных к таргетным препаратам	69
Приложение 5. Торговые наименования и фирмы - производители препаратов таргетной терапии для муковисцидоза	78

Приложение 6. Установленное или другое потенциально значимое лекарственное взаимодействие при применении комбинации ивакафтор+лумакафтор.....	85
Приложение 7. Критерии оценки эффективности и безопасности таргетной терапии	91
Приложение 8. Стратегия оказания медицинской помощи при возможных НР на фоне таргетной терапии и при смене препарата в рамках единого МНН	96
Список литературы.....	100

1.Список сокращений

АБТ – антибактериальная терапия

АЛТ - активность аланинаминотрансферазы

АСТ – активность аспартатаминотрансферазы

ВГН - верхняя граница нормы

ГВНП CFTR - Генетические варианты нуклеотидной последовательности гена CFTR

ЖНВЛП - Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов

(Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12.10.2019 № 2406-р, ред. от 24 декабря 2022 г. № 4173-р)

ИМТ – индекс массы тела

ИПП – ингибиторы протонной помпы

КР – клинические рекомендации

КТ – компьютерная томография

МВ – муковисцидоз

МВТР – муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости (CFTR – Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator)

НР – нежелательные реакции

ОРКП – определение разности кишечных потенциалов

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ФВД – функция внешнего дыхания

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СДИО – синдром дистальной интестинальной обструкции

2.Термины и определения

Е84.0 - Кистозный фиброз с лёгочными проявлениями (МКБ 10 - Е84.0) или классический муковисцидоз с ненарушенной функцией поджелудочной железы (PS) - случаи с нормальной экзокринной функцией поджелудочной железы, подтвержденной результатами лабораторного исследования (отсутствие нейтрального жира в копрограмме, уровень панкреатической эластазы-1 в кале не ниже 200 мкг/г кала). При генетическом исследовании выявляются мутации, при которых функция поджелудочной железы остается относительно сохранной.

3. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем,

связанных со здоровьем (МКБ 10)

E84.0 – Кистозный фиброз с лёгочными проявлениями.

4. Этиология и патогенез муковисцидоза (кистозного фиброза)

Ген *CFTR* (МВТР - трансмембранный регулятор проводимости муковисцидоза) был идентифицирован в 1989 г. Ген расположен в середине длинного плеча 7 аутосомы, содержит 27 экзонов и охватывает 250 000 пар нуклеотидов. Он контролирует структуру и функцию одноимённого белка. Последние исследования показали, что МВТР является собственно хлоридным каналом.

Белок МВТР локализуется в апикальной части мембраны эпителиальных клеток, выстилающих выводные протоки желез внешней секреции (потовых, слюнных, желез в бронхах, поджелудочной железе, кишечнике, урогенитальном тракте), он регулирует транспорт электролитов (главным образом хлора) между этими клетками и межклеточной жидкостью. В базе HGMD (The Human GeneMutation Database; <https://my.qiagen.digitalinsights.com/bbp/view/hgmd/pro/all.php>) описано около 2 000 мутаций гена- *CFTR*). По состоянию на 25 сентября 2024 года на веб-сайте международного проекта CFTR2 (<https://cftr2.org>) представлены всего 1167 генетических вариантов нуклеотидной последовательности гена CFTR (ГВНП CFTR), из них 1085 клинически значимых (патогенных). 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 все варианты нуклеотидной последовательности гена CFTR подразделяют на 7 основных классов [1,2]. Известно, что один и тот же вариант может вызвать несколько видов нарушения структуры или функции белка, и не для всех вариантов нуклеотидной последовательности гена CFTR определен класс.

Согласно данным национального регистра, наиболее часто встречаются следующие мутации: *F508del* (51,4%), *CFTRdele2,3* (6,1%), *E92K* (3,7%), *1677delTA* (2,5%), *3849+10kbC>T* (2,24%), *2143delT* (1,99%), *2184insA* (1,93%), *W1282X* (1,73%), *L138ins* (1,71%), *N1303K* (1,62%), *G542X* (1,47%), [3].

Мутации гена *CFTR* (МВТР) приводят к изменениям в белковом продукте гена, которые могут нарушать не только транспорт, но и секрецию ионов хлора. При затруднении ионного транспорта через клеточную мембрану увеличивается реабсорбция натрия железистыми клетками, нарушается электрический потенциал просвета, что вызывает изменение электролитного состава и дегидратацию секрета желез внешней секреции. В результате выделяемый секрет становится чрезмерно густым и вязким. При этом страдают легкие, желудочно-кишечный тракт, печень, поджелудочная железа, мочеполовая система (табл.1) [4].

Таблица 1. Патогенез МВ

Органы и системы	Патологические процессы	Конечный результат
Легкие	Бронхообструкция, снижение толерантности к инфекции, колонизация дыхательных путей <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (<i>P. aeruginosa</i>) и другими патологическими микроорганизмами, хроническое воспаление дыхательных путей, бронхоэктазы, деструкция паренхимы легких.	Дыхательная недостаточность, легочная гипертензия, сердечная недостаточность.
Поджелудочная железа	Обструкция протоков железы, появление кист, недостаточность поджелудочной железы (внутренне - и внешнесекреторная), кишечная мальабсорбция.	Мекониевый илеус Нарушение стула (частый, жирный, зловонный, обильный), снижение нутритивного статуса (у детей – отставание в развитии), авитаминозы, выпадения прямой кишки, сахарный диабет.
Печень	Холестаз, холелитиаз.	Цирроз печени, синдром портальной гипертензии, гиперспленизм, печеночная недостаточность, желчнокаменная болезнь (ЖКБ)
Кишечник	Увеличение вязкости/адгезивности каловых масс	Кишечная непроходимость, СДИО, выпадения прямой кишки,
Околоносовые пазухи	Обструкция соустьев околоносовых пазух, застой слизи в пазухах, колонизация слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух патологической микрофлорой (в том числе <i>P. aeruginosa</i>), формирование полипов в околоносовых пазухах с распространением в полость носа.	Хронический риносинусит, полипы в околоносовых пазухах и полости носа.
Электролитный баланс	Гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, алкалоз	Синдром псевдо-Барттера – синдром потери солей
Репродуктивная система (у мужчин)	Обструкция и последующая атрезия выносящих протоков яичек. Азооспермия	Бесплодие

5. Стратегия молекулярно-генетической диагностики МВ

Молекулярно-генетическая диагностика может МВ включать несколько этапов.

На первом этапе проводится поиск частых вариантов. При выборе системы диагностики необходимо учитывать популяционные особенности, так как в разных регионах и разных этносах спектр патогенных вариантов может существенно варьировать.

На втором этапе проводят исследование кодирующей последовательности гена *CFTR* и прилежащих интронных областей, в которых наиболее часто локализируются мутации. Учитывая размеры гена *CFTR* использование NGS панели предпочтительнее секвенирования по Сенгеру. Знание спектра редких повторяющихся вариантов в регуляторных областях позволяет повысить информативность секвенирования добавлением таких регионов гена в панель. Также допустимо проводить поиск редких вариантов в кодирующих областях гена *CFTR* с использованием экзомного секвенирования (NGS панель, включающая все кодирующие последовательности генома).

Третий этап. Для гена *CFTR* кроме малых вариантов характерны крупные перестройки: вариации числа копий (делеции и дупликации), захватывающие один или несколько экзонов гена. Для выявления вариаций числа копий *рекомендуется использовать следующие технологии: MLPA – мультиплексную лигазо-зависимую амплификацию зондов зондовую амплификацию* [5,**Ошибка! Источник ссылки не найден.**,6].

Комментарий: необходимо отметить, что метод полногеномного секвенирования позволяет одновременно проводить поиск как редких вариантов в кодирующих областях гена *CFTR*, так и вариантов в интронных областях и анализировать вариации числа копий. Поэтому при планировании исследования данным методом – анализ генома целесообразен после поиска частых патогенных вариантов, совмещая 2 и 3 этапа молекулярной диагностики муковисцидоза.

Необходимо помнить, что некоторые распространенные варианты нуклеотидной последовательности приводят к снижению или отсутствию эффекта от терапии *CFTR*-модуляторами. На сегодняшний день известно, что не менее 8% пациентов причиной муковисцидоза у которых является мутация c.1521_1523delCTT (F508del; p.Phe508del) имеют на той же хромосоме доброкачественный вариант c.1399C>T (L467F; p.Leu467Phe), что приводит к низкому ответу на таргетную терапию. В случае выявления у пациента варианта c.1521_1523delCTT (F508del; p.Phe508del) в гомозиготном состоянии либо в компаунд-гетерозиготном с вариантом 1 класса – необходимо проведение дополнительного исследования на комплексный аллель.

Комментарий: в случае, если генотип пробанда установлен методом секвенирования гена *CFTR* – в рамках данного исследования возможно сразу установить наличие комплексных аллелей.

Требования к лаборатории, проводящей анализы на патогенные варианты гена *CFTR*, изложены в Национальном консенсусе «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» [4].

Согласно данным Европейского консенсуса по МВ, проведение расширенного молекулярного исследования гена *CFTR* позволяет выявить патогенный вариант в 98%. Это может быть связано либо с тем, что использованные методы не позволили проанализировать регионы гена, где располагаются патогенные генетические варианты, либо с фенокопиями МВ [5].

6. CFTR МОДУЛЯТОРЫ

В настоящее время в мировой клинической практике используются 5 комбинаций CFTR модуляторов для таргетной терапии муковисцидоза, из них только 2 зарегистрированы в Российской Федерации (по состоянию на апрель 2025 года). Полный перечень препаратов и статус их регистрации, указан в таблице 2.

Таблица 2.
Патогенетические лекарственные препараты для МВ*

МНН	Торговое наименование	Регистрация РФ	Регистрация ЕС/США	Наличие в ЖНВЛП	Наличие в отечественных КР	Наличие в зарубежных КР
ивакафтор + лумакафтор	Оркамби	ДА с 2-х лет	ДА с 1 года	ДА	ДА	ДА
ивакафтор+ тезакафтор+ элексакафтор и ивакафтор	Трикафта/ Кафтрио/ Трилекса	ДА с 6 лет	ДА с 2 лет	НЕТ	ДА	ДА ¹
ивакафтор	Калидеко	НЕТ	ДА с 1 мес	НЕТ	НЕТ	ДА
ивакафтор + тезакафтор	Симдеко/Симкеви	НЕТ	ДА с 6 лет	НЕТ	НЕТ	ДА
ванзакафтор + тезакафтор + дейтивакафтор	Алифтрек	НЕТ	ДА с 6 лет	НЕТ	НЕТ	ДА

Примечание: общая информация по таргетным препаратам в Приложении 3 и Приложении 5.

¹ Canadian Clinical Consensus Guideline for Initiation, Monitoring and Discontinuation of CFTR Modulator Therapies for Patients with Cystic Fibrosis 2022([https://www.cysticfibrosis.ca/uploads/Consensus%20Guideline%20-%20CFTR%20Modulators%20June%202022%20\(004\)%20FINAL-ua.pdf](https://www.cysticfibrosis.ca/uploads/Consensus%20Guideline%20-%20CFTR%20Modulators%20June%202022%20(004)%20FINAL-ua.pdf))

* сведения на 1 мая 2025

7. Методы подбора и рутинного мониторинга эффективности и безопасности таргетной терапии.

Подбор таргетной терапии

Подбор таргетной терапии, должен строиться на основании формализованного диагноза муковисцидоз, исходя из данных лабораторного и генетического исследования, результатом которого служит статус пациента, включающий идентифицированные патогенные варианты гена *CFTR*. Полный перечень вариантов патогенных мутаций *CFTR*, чувствительных к таргетной терапии описан в инструкции по применению лекарственных препаратов.

- При назначении препарата ивакафтор+лумакафтор рекомендуется иметь данные о гетерозиготном носительстве обоими родителями мутации F508del (согласно инструкции). При отсутствии такой информации рекомендуется провести молекулярно-генетическую диагностику с целью выяснения гетерозиготного носительства родителями варианта F508del. Если родители (или хотя бы один из родителей) по каким-либо причинам не доступны для проведения данного исследования, то рекомендуется пациенту дополнительно провести анализ с целью исключения наличия протяженной делеции в области мутации F508del, то есть для исключения гемизиготности по данной мутации. Рекомендуется также исключить носительство варианта *L467F* гена *CFTR* (NM_000492.3:c.1399C>T; NP_000483.3:p.(Leu467Phe)) в составе комплексного аллеля с мутацией F508del, доказанно приводящего к резистентности к терапии [7,8,9,10,11,12,13,14,15,16]

(УУР – С УДД – 4).

- Рекомендуется применение форсколинового теста на кишечных органоидах, полученных от пациента в результате биопсии прямой кишки с целью определения показаний к таргетной терапии:
 - При редких мутациях гена *CFTR* с целью оценки возможности проведения патогенетической терапии;
 - При отсутствии эффекта от (согласно инструкции) через 6 месяцев с начала терапии ивакафтор+лумакафтор и 12 месяцев после терапии ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор;
 - Всем пациентам – носителям впервые выявленных комплексных аллелей для выяснения чувствительности к таргетным препаратам при отсутствии эффекта

Дополнительные критерии по назначению препаратов ивакафтор+лумакафтор или ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор при муковисцидозе:

1. Наличие в генотипе пациента патогенных вариантов гена *CFTR*, не указанных в инструкции по применению препарата, при получении положительного результата форсколинового теста на кишечных органоидах или при положительном эффекте от применения таргетного препарата, подтвержденном в динамике результатами потовой пробы и/или теста определения разности кишечных потенциалов на биоптатах прямой кишки пациента. В этом случае возможность назначения таргетной терапии распространяется на всех пациентов с таким же генотипом. Примером являются варианты E92K и L138ins для препарата **ивакафтор+лумакафтор**, вариант 3272-16T>A для препарата **ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор** [17,18].

2. При отсутствии полного генетического диагноза выявление одного патогенного варианта гена *CFTR*, перечисленного в инструкции по применению препарата **ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор**, после полного секвенирования гена *CFTR* и поиска крупных делеций методом MLPA, при наличии типичной клинической картины муковисцидоза, дважды положительного результата потовой пробы, типичных изменений по данным КТ органов грудной клетки и околоносовых пазух.

***Комментарии:** при получении культур органоидов и выполнении форсколинового теста должны использоваться протоколы, разработанные под руководством Д. Бекмана [19,20,21,22] и описанные в отечественных работах [23,24].*

Условия старта таргетной терапии

Начало таргетной терапии проводится под врачебным наблюдением амбулаторно/в условиях дневного стационара/круглосуточного стационара (для нестабильных больных с тяжелым течением заболевания). Необходимо соблюдать правила профилактики перекрестной инфекции согласно действующим Клиническим рекомендациям «.

Перед непосредственным началом терапии, необходимо провести комплексный анализ диагностических параметров, характеризующих тяжесть течения заболевания и стратифицировать пациента по группам прогноза возникновения НР. К таким параметрам относятся:

- ОФВ1 <40 %
- Цирроз печени
- Наличие трансплантированных органов
- Муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет

Наличие одного и более параметра может свидетельствовать о повышенном риске возникновения НР на фоне приема таргетной терапии. Для данной подгруппы пациентов рекомендуется более частый анализ параметров безопасности, чем приведен в таблице 2 Приложения 7 и дополнительный контроль со стороны лечащего врача (старт-2 недели-месяц-1,5 месяца и т.д.)

7.1 Зарегистрированные в Российской Федерации препараты для патогенетической (таргетной) терапии муковисцидоза

ИВАКАФТОР+ЛУМАКАФТОР

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой - № ЛП-006652 от 02.12.2020 г., гранулы - № ЛП-007000 от 12.05.2021 г.

Показания для применения

- **Рекомендуется** применение комбинации ивакафтор+лумакафтор (ивакафтор (потенциатор белка CFTR) + лумакафтор (корректор белка CFTR)) у пациентов с муковисцидозом гомозиготных по мутации *F508del* в гене CFTR в возрасте 1 года и старше с целью патогенетического лечения, повышения количества активного белка CFTR на поверхности клеток экзокринных желёз, повышения лёгочной функции, снижения частоты лёгочных обострений и замедления прогрессирования заболевания [8,9].

(УУР – А, УДД – 1)

Комментарии: Комбинация ивакафтор+лумакафтор показана для лечения муковисцидоза у пациентов в возрасте 1 года и старше (в РФ препарат зарегистрирован для детей с 2-х лет), гомозиготных по мутации *F508del* в гене CFTR. Эффективность и безопасность комбинации ивакафтор+лумакафтор установлена только у пациентов с муковисцидозом, гомозиготных по мутации *F508del* в гене CFTR. При отсутствии данных о гетерозиготном носительстве мутации *F508del* у родителей, рекомендуется дополнительное обследование (см. Методы подбора патогенетической терапии).

Формы выпуска и дозирование

Формы выпуска:

1. Саше с гранулами ивакафтор+лумакафтор 94мг/75мг
2. Саше с гранулами ивакафтор+лумакафтор 125мг/100мг
3. Саше с гранулами ивакафтор+лумакафтор 188мг/150мг
4. Таблетки ивакафтор+лумакафтор 125мг/100мг

5. Таблетки ивакафтор+лумакафтор 125мг/200мг

Дозировки препарата в зависимости от возраста и веса представлены в таблице 4

Таблица 3.

Рекомендуемые дозы препарата ивакафтор+лумакафтор для пациентов в возрасте 1 года и старше.

<i>Возраст</i>	<i>Доза</i>	<i>Общая суточная доза</i>
<i>1-2 года и масса тела от 7 до 9 кг*</i>	<i>одно саше, содержащее ивакафтор 94 мг/ лумакафтор 75 мг в гранулах для приема внутрь каждые 12 часов</i>	<i>ивакафтор 188 мг/ лумакафтор 150 мг</i>
<i>1-2 года и масса тела от 9 до 14 кг*</i>	<i>одно саше, содержащее ивакафтор 125 мг/ лумакафтор 100 мг в гранулах для приема внутрь каждые 12 часов</i>	<i>ивакафтор 250 мг/ лумакафтор 200 мг</i>
<i>2-5 лет и масса тела менее 14 кг</i>		
<i>2-5 лет и масса тела 14 кг и более</i>	<i>одно саше, содержащее ивакафтор 188 мг/ лумакафтор 150 мг в гранулах для приема внутрь каждые 12 часов</i>	<i>ивакафтор 376 мг/ лумакафтор 300 мг</i>
<i>6-11 лет</i>	<i>2 таблетки, каждая из которых содержит ивакафтор 125мг/ лумакафтор 100 мг каждые 12 ч</i>	<i>ивакафтор 500 мг/ лумакафтор 400 мг</i>
<i>12 лет и старше</i>	<i>2 таблетки, каждая из которых содержит ивакафтор 125 мг/ лумакафтор 200 мг каждые 12 ч</i>	<i>ивакафтор 500 мг/ лумакафтор 800 мг</i>

*Примечание: * -данные формы не зарегистрированы в РФ*

Препарат следует принимать с жиросодержащей пищей, избегать употребления продуктов из грейпфрута в течение первой недели после начала лечения

Режим приема.

Все содержимое каждого саше с гранулами следует смешать с одной чайной ложкой (5 мл) соответствующей возрасту мягкой пищи или жидкости, и всю смесь следует принять внутрь.

Примерами мягкой пищи являются пюре из фруктов, ароматизированный йогурт или пудинг, а также молоко или сок. Пища должна быть комнатной температуры или холоднее. Каждое саше предназначено только для однократного применения. После смешивания препарат стабилен в течение одного часа, поэтому его следует принимать в течение этого периода.

Таблетки принимаются внутрь, целиком, не разжевывая, не раскусывая и не растворяя их.

Начало приема препарата возможно в любой день недели.

Необходимо употреблять жиросодержащую пищу непосредственно перед или сразу после приема препарата. Пища, рекомендованная при муковисцидозе, а также в соответствии со стандартами здорового питания в целом, содержит достаточное количество жира. Примерами жиросодержащей пищи являются блюда, приготовленные с использованием сливочного или оливкового масла, яйца, сыры, орехи, цельное молоко или мясо.

Прием каждые 12 часов помогает поддерживать достаточное количество препарата в организме.

Пропуск приема.

Если пропущена доза ивакафтора+лумакафтора и прошло менее 6 часов от срока приема – следует принять пропущенную дозу. Если пропущено время приема и прошло более 6 часов, то следующая доза принимается в стандартной дозировке в обычное время. Прием двойной дозы недопустим.

Противопоказания

Детский возраст до 1 года для лекарственной формы в гранулах;

Детский возраст до 6 лет для лекарственной формы в таблетках.

С осторожностью

- тяжелая почечная недостаточность или терминальная стадия заболевания почек,
- прогрессирующие заболевания печени,
- тяжелая печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлд-Пью)
- пациенты после трансплантации органов
- период грудного вскармливания,
- беременность,
- пациенты с муковисцидозом, гетерозиготные по мутации F508del в гене *CFTR*
- пациенты с муковисцидозом, имеющие мутации класса III в гене *CFTR*

Применение у пациентов с выраженной бронхиальной обструкцией.

В случаях выраженной бронхиальной обструкции (ОФВ₁ менее 40% от должного) рекомендуется в течение первых 1–2 недель назначать половинную дозу препарата. Отмечено, что в этом случае имеет место уменьшение числа НР или сокращение их длительности [32].

Применение у пациентов с почечной недостаточностью.

При легкой и средней степени почечной недостаточности коррекции дозы не требуется;

При тяжелой почечной недостаточности ($КК \leq 30$ мл/мин) или терминальной стадии заболевания почек рекомендуется применять препарат с осторожностью.

Применение у пациентов с печеночной недостаточностью
(таблица 4).

Таблица 4.

Рекомендации по применению ивакафтор+лумакафтор у пациентов с печеночной недостаточностью

Степень печеночной недостаточности	Коррекция дозы
Печеночная недостаточность легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью)	Коррекция дозы не требуется
Печеночная недостаточность средней степени (класс В по классификации Чайлд-Пью)	2 таблетки утром и 1 таблетка вечером (с интервалом 12 ч) для пациентов в возрасте 6 лет и старше 1 саше утром каждый день и 1 саше вечером через день для пациентов в возрасте от 1 до 5 лет
Печеночная недостаточность тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью)	1 таблетка каждые 12 ч (или в уменьшенной суточной дозе) для пациентов в возрасте 6 лет и старше 1 саше утром или реже, не принимать вечером для пациентов в возрасте от 1 до 5 лет

Взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Применение лумакафтора-ивакафтора может снижать экспозицию субстратов изоферментов CYP2C19 (ингибиторов протонной помпы (ИПП)), индометацина, которые являются ингибиторами CYP2C19 вследствие индукции лумакафтором изоферментов CYP3A/2C19), ибупрофена вследствие индукции лумакафтором изоферментов CYP3A/2C8/2C9.

Рекомендовано продолжить прием ИПП в минимально эффективной дозе, и увеличивать дозу ИПП только в том случае, если у пациентов наблюдаются увеличение симптомов изжоги/ГЭРБ [25]. Для антацидных препаратов на основе карбоната кальция корректировка дозы не требуется

Пациентам, принимающим препараты – мощные **индукторы** изофермента цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) ивакафтор+Лумакафтор не назначается, так как снижается экспозиция ивакафтора, тем самым его терапевтический эффект [26].

К ним относятся:

1. Противомикробные препараты рифампин или рифабутин
2. Противосудорожные препараты, такие как фенобарбитал, карбамазепин или фенитоин

3. Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*)
4. Иммунодепрессанты: циклоспорин, эверолимус, сиролимус, такролимус.

Применение комбинации ивакафтор+лумакафтор у пациентов с муковисцидозом, перенесших трансплантацию органов, не рекомендуется.

Требуется коррекция дозы при назначении ивакафтор+лумакафтор пациентам, уже принимающим следующие ингибиторы СYP3A:

1. противогрибковые препараты, такие как кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол, флуконазол
2. противомикробные препараты, такие как телитромицин, кларитромицин, эритромицин
3. продукты, содержащие грейпфрут или севи́льские апельсины.

Коррекция дозы проводится следующим образом:

- Для таблеток: в течение первой недели принимается 1 таблетка рекомендованной дозировки ежедневно, начиная со второй недели принимается полная рекомендуемая суточная доза в соответствии с предписаниями врача;
- Для гранул: в течение первой недели принимается 1 саше с рекомендованной дозировкой через день, начиная со второй недели принимается полная рекомендуемая суточная доза в соответствии с предписаниями врача.

Пациентам, уже принимающим ивакафтор+лумакафтор, при назначении препаратов-ингибиторов СYP3A, коррекция дозы не требуется.

В **Приложении 6** представлено установленное или прогнозируемое влияние комбинации ивакафтор+лумакафтор на другие лекарственные средства или влияние других лекарственных средств на комбинацию ивакафтор+лумакафтор.

Основываясь на экспозиции и указанных дозах, профиль взаимодействия лекарственного средства считается одинаковым для всех доз и лекарственных форм.

Рекомендации, представленные в графе «Комментарий для клинического применения» в Приложении 6, основаны на исследованиях лекарственного взаимодействия, клинической значимости или прогнозируемых взаимодействиях с точки зрения путей элиминации. Лекарственные взаимодействия, которые имеют наибольшее клиническое значение, перечислены в первую очередь.

Нежелательные реакции (НР)

1. Серьезные нежелательные реакции (отмечены у $\leq 1\%$ пациентов):

- a. Гепатобилиарные нарушения, например, повышение активности «печеночных» трансаминаз (ферментов печени), холестатический гепатит и печеночная энцефалопатия.
- b. Со стороны органов дыхания: пневмония, кровохарканье, кашель
- c. Повышение уровня креатинфосфокиназы в сыворотке крови

2. Прочие нежелательные реакции

Наиболее частыми НР, которые встречались в III фазе клинических исследований, были одышка (14,0% по сравнению с 7,8% в группе плацебо), диарея (11,0% по сравнению с 8,4% в группе плацебо) и тошнота (10,2% по сравнению с 7,6% в группе плацебо).

Побочные реакции классифицируются по частотной классификации MedDRA: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $<1/100$); редко (от $\geq 1/10000$ до $<1/1000$); очень редко ($<1/10\ 000$); частота неизвестна (частота не может быть оценена с использованием имеющихся данных) (таблица 5).

Таблица 5.
Перечень нежелательных реакций при применении ивакафтор+лумакафтор

Системно-органный класс	Частота	НР
Инфекции и инвазии	Часто	Инфекции верхних дыхательных путей, ринит
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы	Нечасто	Артериальная гипертензия
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
	Нечасто	Печеночная энцефалопатия ¹
Нарушение со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения	Очень часто	Заложенность носа, одышка, влажный кашель, увеличение количества мокроты
	Часто	Нарушение дыхания, боль в ротоглотке, ринорея, бронхоспазм
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Диарея, тошнота, боль в верхней части живота
	Часто	Метеоризм, рвота
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Повышение активности «печеночных» трансаминаз
	Нечасто	Холестатический гепатит ²
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Кожная сыпь
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желёз	Часто	Нерегулярные менструации, дисменорея, метроррагия

	Нечасто	Меноррагия, аменорея, полименорея, олигоменорея
Лабораторные исследования	Часто	Повышение активности креатинфосфокиназы
	Нечасто	Повышенное артериальное давление

*Примечания: * - один пациент из 738; ** - 2 пациента из 738 (по результатам 24-недельных плацебо-контролируемых исследований III фазы)*

Контролируемые параметры во время приема препарата ивакафтор+лумакафтор

- Активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ), уровни общего, свободного и связанного билирубина в крови определяются перед началом лечения, далее через 14 дней или 1 мес. и каждые 3 месяца в течение первого года терапии, а затем один раз в год (Приложение 7 табл.2).

- Исходное и последующие обследования органа зрения на предмет катаракты (консультация врача-офтальмолога, офтальмоскопия, визометрия, биомикроскопия глаза).

У пациентов детского возраста, получавших монотерапию ивакафтором или комбинацию ивакафтор+лумакафтор, сообщалось о случаях приобретенного помутнения хрусталика без влияния на зрение. Несмотря на то, что в некоторых случаях присутствовали другие факторы риска (такие как применение кортикостероидов и облучение), возможный риск развития катаракты, связанный с применением ивакафтора, не может быть исключен. Всем детям, начинающим и получающим терапию комбинацией ивакафтор+лумакафтор, рекомендуется предварительный и периодический (1 раз в 6/12 мес.) офтальмологический осмотр в плановом режиме. (Приложение 7 табл. 2)

При возникновении НР прием препарата следует временно прекратить.

Прием должен быть прерван при стойком нарушении самочувствия и угрозе состояния и жизни.

После разрешения НР следует рассмотреть преимущества и риски возобновления приема.

Возобновить прием после купирования НР рекомендуется с половинной дозы

Показания к временному прекращению терапии ивакафтор+лумакафтор

1. При повышении активности АЛТ или АСТ >5 верхних границ нормы (ВГН) или при повышении активности АЛТ или АСТ >3 ВГН в сочетании с уровнем общего билирубина >2 ВГН.

Эффективность применения ивакафтора

Эффективность терапии следует оценивать через 6 месяцев (оцениваются результаты потовой пробы, показателей ФВД, ИМТ, количества обострений и числа дней внутривенной терапии). (Приложение 7)

Мероприятия при отсутствии эффекта

Через 6 месяцев терапии препаратом ивакафтор необходимо дополнительное обследование

1. Обследование на носительство комплексных аллелей - секвенирование всего гена *CFTR* для выявления носительства комплексных аллелей, которые могут обуславливать устойчивость к таргетной терапии (в тех случаях, когда секвенирование не было выполнено перед началом терапии).
2. Проведение форсколинового теста на кишечных органоидах пациента для определения таргетного препарата, к которому чувствителен генотип.

Показания к прекращению терапии ивакафтор+лумакафтор

1. Развитие тяжелых индивидуальных реакций, угрожающих здоровью и жизни
2. Отсутствие эффекта от терапии через 6 месяцев (комплексно оцениваются результаты функциональных тестов, показатели ФВД, ИМТ, число обострений, потребность в АБТ) (Приложение 7 табл.1)

Оценка эффективности применения ивакафтор+лумакафтор

проводится через 6 месяцев по снижению числа обострений, потребности в АБТ, функциональным тестам (потовая проба, метод ОРКП – при отсутствии снижения показателей потовой пробы), показателям спирометрии, ИМТ (Приложение 7 табл. 1). [7].

При отсутствии эффекта через 6 месяцев терапии препаратом ивакафтор+лумакафтор необходимо дополнительное обследование - секвенирование всего гена *CFTR* для выявления носительства комплексных аллелей, которые могут обуславливать устойчивость к таргетной терапии (в тех случаях, когда секвенирование не было выполнено перед началом терапии). При этом минимальным необходимым объемом исследования в данном случае будет анализ варианта *L467F* (*NM_000492.3:c.1399C>T; NP_000483.3:p.(Leu467Phe)*), доказанно приводящего к резистентности к терапии [12].

В случае доказанного отсутствия терапевтического эффекта, на основании комплексной оценки ответа на терапию в течении 6 месяцев и/или на фоне повторяющихся НР, возникающих в следствии приема лекарственного препарата, наличия комплексных аллелей, влияющих на эффективность терапии перевести пациента на терапию препаратом ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор.

7.2 ИВАКАФТОР + ТЕЗАКАФТОР+ ЭЛЕКСАКАФТОР И ИВАКАФТОР

Зарегистрирован в РФ, таблетки, покрытые пленочной оболочкой - ЛП-№(002512)-(РГ-RU) от 13.06.2023 г.

Ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор, представляет собой комбинированный препарат, применяемый у взрослых и детей с муковисцидозом старше 2 лет, имеющих в генотипе хотя бы один вариант F508del или хотя бы один из патогенных вариантов гена CFTR, реагирующий на лечение препаратом. Комбинированное влияние на функцию мутантного белка CFTR при применении тройной таргетной терапии обусловлено с одной стороны увеличением транспорта хлоридов за счет действия селективного усилителя CFTR – **ивакафтора**, а с другой стороны за счет влияния на конфигурацию белка CFTR и его экспрессию на поверхности клетки двух корректоров, - **элексакафтора и тезакафтора** [26]. При этом **элексакафтор** ведет себя и как корректор и как потенцирующий агент [27]. Таким образом, происходит увеличение количества, нормально функционирующего CFTR белка на поверхности клеток, что может быть измерено как по CFTR-опосредованному транспорту хлоридов *in vitro*, так и по концентрации хлоридов в потовой жидкости у пациентов с МВ. Сочетание повышенного содержания белка CFTR в правильном положении на клеточной поверхности с потенцированием открытия хлоридных каналов приводит к усилению транспорта хлоридов и разжижению секрета экзокринных желез [28].

Показания для применения

1. Наличие в генотипе хотя бы одной мутации F508del или хотя бы одного из 271 патогенных вариантов гена CFTR, который реагирует на лечение препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор; ивакафтор (Приложение 4) (<https://www.cff.org/sites/default/files/2022-02/Trikafta-Approved-Mutations.pdf>).

2. Возраст 2 года и старше в соответствующей возрасту и весу дозировке (таблица 6)

Дополнительные критерии по назначению препарата **ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор** при муковисцидозе

- В случае выявления одного патогенного варианта гена *CFTR*, перечисленного в инструкции по применению препарата, после полного секвенирования гена *CFTR* и поиска крупных делеций гена *CFTR* методом MLPA при наличии типичной клинической картины муковисцидоза, дважды положительного результата потовой пробы, типичных изменений по данным КТ органов грудной клетки и околоносовых пазух.

- В случае обнаружения в генотипе пациентов двух патогенных вариантов гена *CFTR*, не указанных в инструкции по применению препарата, при наличии положительного результата форсколинового теста на кишечных органоидах, при положительном эффекте от применения таргетного препарата, подтвержденном в динамике результатами потовой пробы и/или теста определения разности кишечных потенциалов на биоптатах прямой кишки пациента. В этом случае возможность назначения таргетной терапии распространяется на всех пациентов с таким же генотипом [29].

Форма выпуска и дозирование

Форма выпуска

1. Саше с гранулами ивакафтор+тезакафтор+ элексакафтор (80 мг+40 мг+60 мг) + ивакафтор 59,5 мг;
2. Саше с гранулами ивакафтор+тезакафтор+ элексакафтор (100 мг+50 мг+750 мг) + ивакафтор 75 мг;
3. Таблетки ивакафтор+тезакафтор+ элексакафтор (50мг+25 мг+37,5 мг) + ивакафтор 75 мг;
4. Таблетки ивакафтор+тезакафтор+ элексакафтор (100мг+50мг+75мг) + ивакафтор 150 мг

Дозировки препарата в зависимости от возраста и веса представлены в таблице 6

Таблица 6.

Рекомендуемые дозы препарата ивакафтор+тезакафтор+ элексакафтор; ивакафтор для пациентов в возрасте 2 лет и старше.

Возраст	Утренняя доза	Вечерняя доза
2-6 лет и масса тела менее 14 кг*	Одно саше, содержащее ивакафтор 60 мг+ тезакафтор 40 мг+ элексакафтор 80 мг в гранулах для приема внутрь	Одно саше, содержащее 59,5 мг ивакафтора в гранулах для приема внутрь
2-6 лет и масса тела 14 кг и более*	Одно саше, содержащее ивакафтор 75 мг+ тезакафтор 50 мг+элексакафтор 100 мг в гранулах для приема внутрь	Одно саше, содержащее 75 мг ивакафтора в гранулах для приема внутрь
6 - 12 лет и масса тела менее 30 кг	Две таблетки, каждая из которых содержит 37,5 мг ивакафтора+ 25 мг тезакафтора+ 50 мг элексакафтора	Одна таблетка, содержащая 75 мг ивакафтора
6 - 12 лет и масса тела 30 кг и более	Две таблетки, каждая из которых содержит 75 мг ивакафтора +50 мг тезакафтора+100 мг элексакафтора	Одна таблетка, содержащая 150 мг ивакафтора
12 лет и старше	Две таблетки, каждая из которых содержит 75 мг ивакафтора+50 мг тезакафтора+100 мг элексакафтора	Одна таблетка, содержащая 150 мг ивакафтора

Примечание: * -данные формы не зарегистрированы в РФ

Препарат следует принимать с жиросодержащей пищей, избегать употребления продуктов из грейпфрута

Сравнительная характеристика таргетных препаратов по торговым наименованиям (Трикафта, Кафтрио и Трилекса) представлена в Приложение 5, таблица 4.

Режим приема.

Все содержимое каждого **саше с гранулами** следует смешать с одной чайной ложкой (5 мл) соответствующей возрасту мягкой пищи или жидкости, и всю смесь следует принять внутрь.

Примерами мягкой пищи являются пюре из фруктов, ароматизированный йогурт или пудинг, а также молоко или сок. Пища должна быть комнатной температуры или холоднее. Каждое саше предназначено только для однократного применения. После смешивания препарат стабилен в течение одного часа, поэтому его следует принимать в течение этого периода.

Таблетки принимаются внутрь, целиком, не разжевывая, не раскусывая и не растворяя их.

Начало приема препарата возможно в любой день недели.

Необходимо употреблять жиросодержащую пищу непосредственно перед или сразу после приема препарата. Пища, рекомендованная при муковисцидозе, а также в соответствии со стандартами здорового питания в целом, содержит достаточное количество жира. Примерами жиросодержащей пищи являются блюда, приготовленные с использованием сливочного или оливкового масла, яйца, сыры, орехи, цельное молоко или мясо.

Прием каждые 12 часов помогает поддерживать достаточное количество препаратов в организме.

Пропуск приема.

Если пропущена утренняя доза препарата и прошло менее 6 часов от срока приема – следует принять пропущенную дозу как можно быстрее. Вечернюю дозу принять вовремя. Если пропущено время приема утренней дозы и прошло более 6 часов, то принять всю дозу сразу же, а вечернюю дозу не принимать. На следующий день препарат принимается в стандартной дозировке в обычное время. Прием двойной дозы недопустим.

Если пропущена вечерняя доза: прошло менее 6 часов от срока приема – следует принять пропущенную дозу как можно быстрее. Если прошло более 6 часов, то вечернюю дозу не принимать. Утренняя доза принимается в обычное время.

Противопоказания для применения

- Гиперчувствительность к действующим веществам (ивакафтору, тезакафтору, элексакафтору) или к любому из вспомогательных веществ
- Нарушения функции печени тяжелой степени (класс C по классификации Чайлд-Пью)
- Детский возраст до 2 лет
- Прием сильных индукторов изофермента цитохрома P450 3A4 (CYP3A4)

С осторожностью

- тяжелая почечная недостаточность или терминальная стадия заболевания почек;
- прогрессирующие заболевания печени;
- тяжелая печеночная недостаточность (класс C по классификации Чайлд-Пью);

- после трансплантации органов;
- период грудного вскармливания;
- беременность;
- выраженная бронхиальная обструкция (ОФВ₁ менее 40%должн.);
- при вождении автомобиля, использовании различных механизмов, инструментов, так как прием ивакафтора может вызвать головокружение;
- при применении ингибиторов СYP3A (см. раздел «Взаимодействие с другими препаратами») потребуется коррекция дозы для получения эффекта

В случаях сниженной легочной функции (ОФВ₁ менее 40%) следует в первые дни начать со сниженной дозы для оценки переносимости и снижения интенсивности «очищения» бронхолегочной системы. Предлагается начать с приема одной таблетки ивакафтора+тезакафтора+элексакафтора утром и 1 таблетки ивакафтора вечером в течение первой недели [30].

Отмечено, что в этом случае имеет место уменьшение числа нежелательных реакций (НР) или сокращение их длительности [30].

Применение ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор у пациентов с почечной недостаточностью

У пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации от 60 до <90 мл/мин/1,73 м²) или умеренная (от 30 до 60 мл/мин/1,73 м²) коррекции дозы не требуется;

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации менее или равен 30 мл/мин) или терминальной стадией заболевания почек рекомендуется ивакафтор использовать с осторожностью

Применение ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор у пациентов с печеночной недостаточностью.

Класс А по шкале Чайлд-Пью - для пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени коррекции дозы ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор не требуется.

Класс В по шкале Чайлд-Пью - пациентам с умеренной печеночной недостаточностью не рекомендуется использование ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор, если выгода не превышает риск. Если принято решение использовать ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и

ивакафтор у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью препарат следует использовать с осторожностью и в уменьшенной дозе (таблица 7).

Класс С по шкале Чайлд-Пью - пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью не рекомендуется принимать ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор

Таблица 7.

Рекомендованные дозы препарата ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор у пациентов с нарушением функции печени:

<i>Легкая степень (класс А по классификации Чайлд-Пью)</i>	<i>Нарушения средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью)</i>	<i>Тяжелая степень (класс С по классификации Чайлд-Пью)</i>
<i>Коррекция дозы не проводится</i>	<i>Применение препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор; ивакафтор целесообразно, только если существует явная медицинская необходимость, а ожидаемая польза превышает риски.</i> <i>При назначении препарат ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор; ивакафтор следует принимать с осторожностью в уменьшенной дозе следующим образом:</i> <i>• День 1: необходимо принять две таблетки, содержащие ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор утром</i> <i>• День 2: необходимо принять одну таблетку, содержащую ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор утром</i> <i>• Следует продолжать чередовать схему приема в день 1 и день 2.</i> <i>• Не следует принимать вечернюю дозу таблетки, содержащую ивакафтор.</i>	<i>Применение противопоказано</i>

В случае неоднократного повышения АЛТ, АСТ >2 ВГН, но <5 ВГН рекомендуется снижение дозы: временная отмена вечерней дозы, а при необходимости снижение утренней. Рекомендуется при возможности, определение генотипа - медленного метаболизатора лекарственных средств с помощью молекулярно-генетической диагностики в генах ферментов биотрансформации ксенобиотиков (CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4)

В случае повышения уровня общего билирубина за счет непрямой фракции проводится молекулярно-генетического исследования в гене UGT1A1 для исключения синдрома Жильбера

Применение ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор; ивакафтор у пациентов, перенесших трансплантации органов.

- Рекомендуется персонализированный подход для применения таргетной терапии пациентам с МВ после проведения трансплантации солидных органов с лечебной целью с учетом текущего статуса пациента. [33,34,35,36].

(УУР – С, УДД – 4)

- Рекомендуется пациентам с МВ, получающим таргетную терапию ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор; ивакафтор и такролимус после трансплантации органов проведение:

- контроля определения активности в крови АСТ, АЛТ, гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы чаще, чем в декретированные сроки (по потребности),

- частого контроля (по потребности) концентрации такролимуса с коррекцией дозы такролимуса для достижения его целевого диапазона

[33,34].

(УУР – С, УДД – 4)

Комментарии: прием ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор может увеличить системную экспозицию такролимуса, который является чувствительным субстратом Р-гликопротеина, что может усилить или увеличить продолжительность его терапевтического эффекта и возникновение нежелательных реакций.

*Такролимус** активно метаболизируется в печени, главным образом, при участии изофермента CYP3A4.*

- При токсическом воздействии такролимуса рекомендуется:
 - снижение дозы ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафторили
 - временная отмена ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор и возобновление приема после временной отмены со сниженной дозы с целью нивелирования токсических эффектов такролимуса [33,34].

(УУР – С, УДД – 4)

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

1. Одновременное применение с индукторами CYP3A не рекомендуется

Воздействие ивакафтора значительно снижается, и ожидается, что воздействие элексакафтора и тезакафтора уменьшится при одновременном применении сильных индукторов CYP3A, что может снизить терапевтическую эффективность элексакафтора, тезакафтора и ивакафтора. Таким образом, совместное применение с сильными индукторами CYP3A, такими как рифампин или рифабутин, зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), противосудорожные препараты (фенобарбитал, карбамазепин или фенитоин) не показано.

2. Одновременное применение с ингибиторами CYP3A с осторожностью

Воздействие ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор увеличивается при совместном применении с сильными или умеренными ингибиторами CYP3A. Поэтому дозу элексакафтора, тезакафтора и ивакафтора следует уменьшить при одновременном применении с умеренными или сильными ингибиторами CYP3A.

А. При совместном применении с **сильными ингибиторами CYP3A**, такими как кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол, телитромицин и кларитромицин рекомендуется снижение дозы до двух таблеток или одного саше ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор два раза в неделю с интервалом примерно 3–4 дня. Рекомендуется не принимать вечернюю дозу ивакафтора (таблица 8).

В. При совместном применении с **умеренными ингибиторами CYP3A**, такими как флуконазол, эритромицин, рекомендуется снижение дозы до двух таблеток или одного саше ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и одной таблетки или одного саше ивакафтора, принимаемых через день. Рекомендуется не принимать вечернюю дозу ивакафтора (таблица 8)

Таблица 8.

Изменение дозировки при одновременном использовании ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор с умеренными и сильными ингибиторами CYP3A

Умеренные ингибиторы CYP3A				
	День 1	День 2	День 3	День 4 *

Утренн яя доза	Две таблетки ивакафтор+тезакафтор+ элексакафтор	Одна таблетка ивакафтор	Две таблетки ивакафтор+тезакафтор+ элексакафтор	Одна таблетка ивакафтор
	Одно саше ивакафтор+тезакафтор+ элексакафтор	Одно саше ивакафтор	Одно саше ивакафтор+тезакафтор+ элексакафтор	Одно саше ивакафтор
Вечерн яя доза ^	Нет приема вечерней дозы ивакафтора			
* Продолжайте альтернирующую схему приема ^ Вечерняя доза ивакафтора не должна приниматься.				
Сильные ингибиторы CYP3A				
	День 1	День 2	День 3	День 4 #
Утренняя доза	Две таблетки или одно саше ивакафтор+тезакафтор +элексакафтор	Нет приема	Нет приема	Две таблетки или одно саше ивакафтор+тезакафтор+ элексакафтор
# Продолжайте дозировку с двумя таблетки ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор два раза в неделю, примерно через 3 до 4 дня ^ Вечерняя доза ивакафтора в таблетках или саше не должна приниматься.				

Совместное применение ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор с соком грейпфрута, который содержит один или несколько компонентов, умеренно ингибирующих CYP3A, может повышать экспозицию ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор. Следует избегать приёма пищи или напитков, содержащих грейпфрут во время лечения препаратом ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор.

Ципрофлоксацин не оказывал клинически значимого влияния на экспозицию тезакафтора или ивакафтора и, как ожидается, не влияет на экспозицию элексакафтора. Таким образом, нет

необходимости корректировать дозу при одновременном приёме ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор с ципрофлоксацином.

3. Влияние ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор на субстраты CYP2C9

Ивакафтор может ингибировать CYP2C9, рекомендуется проводить мониторинг уровня международного нормализованного отношения (МНО) во время совместного приёма препарата ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор с варфарином.

4. Влияние ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор на белки-транспортёры

Совместный приём ивакафтора или тезакафтора с дигоксином, субстратом P-*gp*, увеличивало AUC дигоксина в 1,3 раза. Приём препарата ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор может повышать экспозицию лекарственных средств, которые являются субстратами P-*gp*.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с дигоксином или другими субстратами P-*gp* с узким терапевтическим индексом, такими как циклоспорин, эверолимус, сиролимус и такролимус (см. Применение у пациентов, перенесших трансплантацию органов).

Элексакафтор ингибируют OATP1B1 и OATP1B3 *in vitro*. Совместный приём препарата ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор может увеличивать экспозицию лекарственных препаратов, являющихся субстратами этих переносчиков, таких как статины, натеглинид и репаглинид. Билирубин также является субстратом OATP1B1 и OATP1B3.

Следует соблюдать осторожность при одновременном приёме с субстратами OATP1B1 или OATP1B3 [37,38].

Нежелательные реакции (НР).

1. Серьезные нежелательные реакции.

а. При применении ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор возможно повышение трансаминаз (АЛТ, АСТ). Уровень трансаминаз должен быть оценен до начала приема и контролироваться каждый месяц первые 6 месяцев терапии, затем 1 раз в 3 месяца в течение первого года лечения, а затем ежегодно. У больных с повышенным уровнем трансаминаз в анамнезе необходим более частый мониторинг функции печени. Пациенты, у которых в ходе лечения отмечено повышение уровня трансаминаз, должны тщательно контролироваться пока аномалия не будет устранена. Прием должен быть прерван у больных с показателями АЛТ или АСТ в 5 раз превышающими ВГН. После разрешения НР в виде повышения уровня трансаминаз следует рассмотреть преимущества и риски возобновления приема

Повреждение печени и ухудшение функции печени у людей с тяжелым заболеванием печени могут быть серьезными и могут потребовать трансплантации.

Повреждение печени может наблюдаться у людей без заболеваний печени. Признаки повреждения печени - боль или дискомфорт в верхней правой части желудка (брюшной области), желтушность кожных покровов и склер, потеря аппетита тошнота или рвота моча темного, янтарного цвета

в. Катаракта: у детей, получавших ивакафтор, были зарегистрированы неврожденные помутнения хрусталика / катаракта. Рекомендуется осмотр врачом-офтальмологом до начала терапии элексакафтор/тезакафтор/ивакафтора, ивакафтора и последующие осмотры педиатрических пациентов 1 раз в 6-12мес.

2. Наиболее распространенными НР, поражающими более 5% пациентов, являются головная боль, инфекция верхних дыхательных путей, боль в животе, диарея, сыпь, заложенность носа, повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, ринорея, ринит, грипп, синусит [39].

Могут возникать некоторые НР, которые обычно не требуют медицинской помощи. Они могут исчезнуть с течением времени без отмены препарата. Чаще это - боли в теле, озноб, кашель, диарея, затрудненное дыхание, заложенность уха, высокая температура, зуд кожи или сыпь, потеря голоса, чихание, болезненное горло, заложенность носа или насморк.

3. Реже бывают боль в мочевом пузыре, затрудненное, болезненное мочеиспускание, частые позывы к мочеиспусканию, гематурия или мутная моча, сыпь пятнистая, прыщи, покраснение кожи, ухудшение зрения (затуманенное), сухие или зудящие глаза, боль, отек глаза, века или внутренней оболочки века, чрезмерное слезотечение, холодный пот, кома, бледная кожа, судороги, депрессия, головокружение, повышенное газообразование, сердцебиение, кровотечение, чувство голода, боль в пояснице или боку, беспокойство, нервозность, кошмары, припадки, дрожь, невнятная речь.

4. Накапливаются данные о том, что таргетная терапия, вероятно, повышает всасываемость и биодоступность жирорастворимых витаминов, увеличивая вероятность более частых проявлений токсического эффекта. Отмечается повышение концентрации витаминов А и D через 1 и более месяцев от старта таргетной терапии, уровень витамина Е не менялся. [40]. Особую настороженность вызывают случаи гипервитаминоза витамина А [41].

Прием препарата должен быть прерван при стойком нарушении самочувствия и угрозе состояния и жизни. После разрешения НР следует рассмотреть преимущества и риски возобновления приема. Возобновить прием после купирования НР рекомендуется с половинной дозы.

Контролируемые параметры во время приема препарата ивакафтор+лумакафтор

○ Активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), уровни общего, свободного и связанного билирубина в крови определяются перед началом лечения, далее через 14 дней или 1 мес. и каждые 3 месяца в течение первого года терапии, а затем один раз в год (Приложение 7 табл.2).

- Исходное и последующие обследования органа зрения на предмет катаракты (консультация врача-офтальмолога, офтальмоскопия, визометрия, биомикроскопия глаза) (Приложение 7 табл. 2)

При возникновении НР прием препарата следует временно прекратить.

Прием должен быть прерван при стойком нарушении самочувствия и угрозе состояния и жизни.

После разрешения НР следует рассмотреть преимущества и риски возобновления приема.

Возобновить прием после купирования НР рекомендуется с половинной дозы

Критерии эффективности и отмены ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор

Эффективность терапии

следует оценивать через 12 месяцев по снижению числа обострений, потребности в АБТ, функциональным тестам (потовая проба, метод ОРКП – при отсутствии снижения показателей потовой пробы), показателям спирометрии, ИМТ (Приложение 7, табл. 1). [7]

При отсутствии эффекта через 12 месяцев терапии препаратом ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор необходимо:

1.Дополнительное обследование на носительство комплексного аллеля - секвенирование всего гена CFTR для выявления носительства комплексных аллелей, которые могут обуславливать устойчивость к таргетной терапии (в тех случаях, когда секвенирование не было выполнено перед началом терапии). При этом минимальным необходимым объемом исследования в данном случае будет анализ варианта L467F (NM_000492.3:c.1399C>T; NP_000483.3:p.(Leu467Phe)), доказано приводящего к резистентности к терапии [12, 42].

2. Проведение ОРКП или форсколинового теста на кишечных органоидах.

Показания для временного прекращения таргетной терапии (при нормализации - возобновление терапии)

1. Повышение активности АЛТ или АСТ >5 ВГН или при повышении активности АЛТ или АСТ >3 ВГН в сочетании с уровнем общего билирубина >2 ВГН
2. Другие выраженные НР, усугубляющие состояние пациента.

Показания для прекращения терапии

Решение об отмене таргетного препарата ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор

при неэффективности терапии и отсутствии возможности замены на другой препарат принимается консилиумом специалистов через 12 мес. от начала терапии, учитывая динамику числа обострений хронического бронхолегочного процесса, потребности в АБТ, функциональных тестов (потовая

проба, метод ОРКП – при отсутствии снижения показателей потовой пробы), показателей спирометрии, ИМТ (табл. 1 Приложение 7) [7].

Основанием для отмены препарата являются:

1. Отсутствие положительной динамики клинических, лабораторных и инструментальных показателей, включая потовую пробу
2. Наличие комплексных аллелей, обнаруженных в результате дополнительного молекулярно – генетического обследования:
 - [S466X;R1070Q] (0,46% в регистре 2022 г.);
 - [L467F;508del] в гетерозиготном состоянии с мутациями I класса;
 - [L467F;F508del]/ [S466X;R1070Q]
3. Отрицательный результат форсколинового теста на кишечных органоидах
4. Отрицательный результат восстановления функции CFTR канала по данным метода ОРКП
5. Стойкое повышение активности АЛТ или АСТ >5 ВГН или при повышении активности АЛТ или АСТ >3 ВГН в сочетании с уровнем общего билирубина >2 ВГН.
6. НР, угрожающие жизни пациента или его социальной адаптации

Смена препарата в рамках единого МНН

С учетом достигнутого эффекта на препарате ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор; ивакафтор и высоких показателей спирометрии риск развития НР при переводе в рамках единого МНН – низкий.

Появление мокроты/увеличение количества мокроты, появление кашля/усиление кашля может свидетельствовать об увеличении эффективности терапии по сравнению с предыдущим препаратом. НР при терапии препаратом ивакафтор+элексакафтор+тезакафтор; ивакафтор наблюдались у 50% детей и подростков [44,45].

Оценка состояния пациента при смене препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор; ивакафтор в рамках единого МНН для детей в возрасте 2-18 лет представлена в Приложении 7.

Стратегия оказания медицинской помощи при возможных НР при смене таргетного препарат в рамках единого МНН представлена в Приложении 8 (согласно письму Минздрава России от 30.01.2025 № 15-1/4/2-1467).

8. НЕЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ В РФ ТАРГЕТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ.

8.1. ИВАКАФТОР

Ивакафтор представляет собой потенциатор белка CFTR, применяемый у пациентов в возрасте от 1 месяца и старше, у которых в генотипе есть по крайней мере один патогенный вариант гена CFTR, на который воздействует препарат. Ивакафтор облегчает перенос хлора, повышая способность открытия канала (или гейтинг) белка CFTR на поверхности клетки.

Показания для применения

1. Патогенные варианты гена *CFTR*, реагирующие на потенцирование ивакафтором (Приложение 4, таблица 1).
2. Возраст пациента 1 мес. и старше (в соответствующей возрасту и весу дозировке) (таблица 5).

Формы выпуска и дозирование

Форма выпуска

1. Саше с гранулами ивакафтор 5,8 мг
2. Саше с гранулами ивакафтор 13,4 мг
3. Саше с гранулами ивакафтор 25 мг
4. Саше с гранулами ивакафтор 50 мг
5. Саше с гранулами ивакафтор 75 мг
6. Таблетки ивакафтор 150 мг

Дозировки препарата в зависимости от возраста и веса представлены в таблице 9

Таблица 9.

Формы выпуска Ивакафтор (гранулы, таблетки)

Дозировка пероральных гранул ивакафтор по массе тела у педиатрических пациентов в возрасте от 1 месяца до 6 лет			
Доступны в 5 дозировках (пакеты по 5,8, 13,4, 25, 50 и 75 мг)			
Возраст	Масса тела (кг)	Дозировка ивакафтор	Общая суточная доза
от 1 месяца ¹ до менее 2 месяцев	3 кг или больше	Один пакетик по 5,8 мг каждые 12 часов	11,6 мг
от 2 месяцев до менее 4 месяцев	3 кг или больше	Один пакетик по 13,4 мг каждые 12 часов	26,8 мг
от 4 месяцев до менее 6 месяцев ²	5 кг или больше	Один пакетик по 25 мг каждые 12 часов	50 мг
6 месяцев или старше	От 5 кг до менее 7 кг	Один пакетик по 25 мг каждые 12 часов	50 мг
	От 7 кг до менее 14 кг	Один пакет 50 мг каждые 12 часов	100 мг

Дозировка пероральных гранул ивакафтор по массе тела у педиатрических пациентов в возрасте от 1 месяца до 6 лет			
Доступны в 5 дозировках (пакеты по 5,8, 13,4, 25, 50 и 75 мг)			
Возраст	Масса тела (кг)	Дозировка ивакафтор	Общая суточная доза
	14 кг или больше	Один пакет 75 мг каждые 12 часов	150 мг

Примечание

¹ивакафтор не рекомендуется применять у детей младше 1 месяца.

²ивакафтор не рекомендуется применять у детей в возрасте от 1 до 6 месяцев с печеночной недостаточностью и/или одновременно принимающих умеренные или сильные ингибиторы CYP3A.

Все содержимое каждого саше с гранулами следует смешать с одной чайной ложкой (5 мл)

грудного молока, или детской смеси, или пюре из фруктов или овощей, йогурта, воды, молока, сока.

Прием во время еды, содержащей жиросодержащую пищу.

Каждая коробка гранул ивакафтора для перорального применения содержит 4 упаковки по 14 доз в каждой. Одна упаковка рассчитана на неделю приема препарата дважды в день. Общее количество пакетов с разовой дозой в одной коробке 56 пакетов, рассчитано на 28 дней.

Таблетки 150 мг

Дети от 6 лет и старше, взрослые независимо от веса 150мг x 2 раза в день.

Каждая коробка содержит 4 отдельных блистера. В каждом блистере содержится 14 таблеток — 7 утренних и 7 вечерних доз. Общее количество блистеров рассчитано на 28 дней.

Прием ивакафтора каждые 12 часов помогает поддерживать достаточное количество лекарств в организме.

Если пропущена доза приема ивакафтора и прошло менее 6 часов от срока приема – следует принять пропущенную дозу. Если пропущено время приема и прошло более 6 часов, то следующая доза принимается в стандартной дозировке в обычное время. Прием двойной дозы недопустим.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующим веществам или к любому компоненту препарата;
- Детский возраст до 1 мес.
- Детский возраст до 6 лет для лекарственной формы в таблетках.
- Прием сильных индукторов изофермента цитохрома P450 3A4 (CYP3A4)

С осторожностью

- тяжелая почечная недостаточность клиренс креатинина или терминальная стадия заболевания почек;

- прогрессирующие заболевания печени;
- тяжелая печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлд-Пью);
- период грудного вскармливания;
- беременность;

В случаях выраженной бронхиальной обструкции (ОФВ₁ менее 40%должн.) рекомендуется в течение первых 1 – 2 недель назначать половинную дозу препарата. Отмечено, что в этом случае имеет место уменьшение числа НР или сокращение их длительности [32].

Прием ивакафтора может вызвать головокружение. Требуется осторожность при вождении машины, использовании различных механизмов, инструментов.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами.

Препарат не назначается при приеме мощных индукторов изофермента цитохрома Р450 3А4 (СУР3А4), так как снижается экспозиция ивакафтора и тем самым его терапевтический эффект [46].

К мощным индукторам относятся

1. Противомикробные препараты рифампин или рифабутин
2. Противосудорожные препараты, такие как фенobarбитал, карбамазепин или фенитоин
3. Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*)

С осторожностью

Требуется коррекция дозы для получения эффекта препарата ивакафтор при применении следующих препаратов - ингибиторов СУР3А, так как при совместном применении воздействие таргетной терапии увеличивается.

Сильными ингибиторами СУР3А4 являются

1. Противогрибковые препараты, такие как кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол, флуконазол
2. Противомикробные препараты, такие как телитромицин, кларитромицин

Умеренными ингибиторами СУР3А являются

1. флуконазол
2. эритромицин
3. верапамил
4. продукты, содержащие грейпфрут или севи́льские апельсины

Нежелательные реакции (НР)

2. Серьезные НР

а. При применении ивакафтора возможно повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ). Уровень активности трансаминаз должен быть оценен до начала приема ивакафтора и контролироваться каждые 3 месяца в течение первого года лечения, а затем ежегодно. У пациентов с повышенным уровнем трансаминаз в анамнезе необходим более частый мониторинг функции печени. Пациенты, у которых в ходе лечения отмечено повышение уровня трансаминаз, должны тщательно контролироваться пока нарушение не будет устранено. Прием должен быть прерван у больных с показателями АЛТ или АСТ в 5 раз превышающими ВГН. После разрешения НР в виде повышения уровня трансаминаз следует рассмотреть преимущества и риски возобновления приема

б. Катаракта: у детей, получавших ивакафтор, были зарегистрированы неврожденные помутнения хрусталика/катаракта. Рекомендуется осмотр офтальмологом до начала терапии ивакафтором и последующие осмотры 1 раз в 6/12 мес.

3. Наиболее распространенные НР, связанные с приемом ивакафтора, наблюдающиеся у $\geq 8\%$ пациентов с муковисцидозом:

- Головная боль
- Инфекция верхних дыхательных путей, включая боль в горле, заложенность носа или придаточных пазух носа, насморк
- Боли в животе
- Диарея
- Сыпь
- Тошнота
- Головокружение

Эффективность применения ивакафтора

Эффективность терапии следует оценивать через 6 месяцев (оцениваются результаты потовой пробы, показателей ФВД, ИМТ, количества обострений и числа дней внутривенной терапии). (Приложение 7)

Мероприятия при отсутствии эффекта

Через 6 месяцев терапии препаратом ивакафтор необходимо дополнительное обследование:

1. Обследование на носительство комплексных аллелей - секвенирование всего гена *CFTR* для выявления носительства комплексных аллелей, которые могут обуславливать устойчивость к таргетной терапии (в тех случаях, когда секвенирование не было выполнено перед началом терапии).
2. Проведение форсколинового теста на кишечных органоидах пациента для определения таргетного препарата, к которому чувствителен генотип.

8.2. ТЕЗАКАФТОР+ИВАКАФТОР; ИВАКАФТОР

Тезакафтор+ивакафтор; ивакафтор – комбинированный препарат для лечения муковисцидоза (МВ) у пациентов в возрасте от 6 лет и старше, которые являются гомозиготными носителями F508del мутации или у которых есть по крайней мере одна мутация в гене CFTR, которая реагирует на tezacaftor/ivacaftor.

Тезакафтор усиливает процессинг нормальных и некоторых мутантных форм гена *CFTR*, увеличивая количество зрелого белка CFTR на поверхности клеток.

Ивакафтор потенцирует способность белка CFTR, образовавшегося на клеточной поверхности в том числе благодаря тезакафтору, открывать соответствующие клеточные каналы. Для того чтобы ивакафтор оказал свое действие, CFTR должен находиться на поверхности клеток.

Комбинированное действие ивакафтора и тезакафтора повышает количество и функциональную способность белка CFTR, усиливая транспорт ионов хлора.

Показания для применения

1. Наличие мутации F508del в гомозиготном состоянии или хотя бы одной мутации в гене CFTR, которая реагирует на комбинацию тезакафтор/ивакафтор. (Приложение 4, таблица 2)
2. Возраст пациента: 6 лет и старше (в соответствующей возрасту и весу дозировке. (см. таблицы 7, 8).

Форма выпуска и дозирование

Форма выпуска

таблетки

тезакафтор+ивакафтор (50 мг+75 мг) + ивакафтор 75 мг;

тезакафтор+ивакафтор (100 мг+150 мг) + ивакафтор 150 мг

Дозировки препарата в зависимости от возраста и веса представлены в таблице 10

Таблица 10.

Рекомендуемая дозировка тезакафтор /ивакафтор+ивакафтор для пациентов в возрасте 6 лет и старше

возраст	Утро (одна таблетка)	Вечер (одна таблетка)
6-12 лет с массой тела <30 кг	тезакафтор 50 мг+ивакафтор 75 мг	ивакафтор 75 мг
6-12 лет с массой тела ≥30	тезакафтор 100 мг+ивакафтор 150	ивакафтор 150 мг

возраст	Утро (одна таблетка)	Вечер (одна таблетка)
кг	мг	
≥12 лет	тезакафтор 100 мг+ивакафтор 150	ивакафтор 150 мг

Сравнительную характеристику препаратов, содержащих тезакафтор и ивакафтор см. Приложение 5, таблица 3

Препарат всегда следует принимать с жиросодержащей пищей для обеспечения адекватной абсорбции. Примерами блюд или закусок, содержащих жир, являются блюда, приготовленные с добавлением масла, или содержащие яйца, сыры, орехи, цельное молоко или мясо.

Во время лечения препаратом тезакафтор/ивакафтор следует избегать приема пищи или напитков, содержащих грейпфрут.

Противопоказания для применения

- Повышенная чувствительность к действующим веществам или к любому компоненту препарата;
- Детский возраст до 6 лет
- Прием сильных индукторов изофермента цитохрома P450 3A4 (CYP3A4)

С осторожностью

- тяжелая почечная недостаточность клиренс креатинина (КК) $\leq$ 30 мл/мин или терминальная стадия заболевания почек;
- прогрессирующие заболевания печени;
- тяжелая печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлд-Пью);
- период грудного вскармливания;
- беременность;
- В случаях выраженной бронхиальной обструкции (ОФВ₁ менее 40%должн.) рекомендуется в течение первых 1 – 2 недель назначать половинную дозу препарата. Отмечено, что в этом случае имеет место уменьшение числа НР или сокращение их длительности [31].
- Прием ивакафтора может вызвать головокружение. Требуется осторожность при вождении машины, использовании различных механизмов, инструментов.
- Потребуется коррекция дозы для получения эффекта - при применении следующих препаратов - ингибиторов CYP3A (см. раздел «Взаимодействие с другими препаратами»)

Применение тезакафтор+ивакафтор; ивакафтор у пациентов с почечной недостаточностью

Пациентам с легкой или умеренной почечной недостаточностью коррекция дозы не рекомендуется.

Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью или терминальной стадией заболевания почек рекомендуется соблюдать осторожность

Применение тезакафтор+ивакафтор; ивакафтор у пациентов с печеночной недостаточностью

Нет опыта применения тезакафтор+ивакафтор и ивакафтор у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью); поэтому его применение не рекомендуется, если только польза не перевешивает риски. В таких случаях препарат следует применять в уменьшенной дозе. Пациентам с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по Чайлд-Пью) коррекция дозы препарата не требуется.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Препарат не назначается при приеме препаратов – мощных индукторов изофермента цитохрома Р450 3А4 (CYP3A4), так как снижается экспозиция ивакафтора и его терапевтический эффект

К ним относятся

1. Противомикробные препараты: рифампин или рифабутин
2. Противосудорожные препараты, такие как фенobarбитал, карбамазепин или фенитоин
3. Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*)

Потребуется коррекция дозы для получения эффекта - при применении следующих препаратов - ингибиторов CYP3A

1. Противогрибковые препараты, такие как кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол, флуконазол
2. Противомикробные препараты, такие как телитромицин, кларитромицин, эритромицин

При одновременном применении с умеренными ингибиторами CYP3A (например, флуконазолом, эритромицином, верапамилом)

или сильными ингибиторами CYP3A (например, кетоконазолом, итраконазолом, позаконазолом, вориконазолом, телитромицином и кларитромицином) дозу следует уменьшить в соответствии с таблицей 11.

Таблица 11.

Коррекция дозы тезакафтор+ивакафтор при сочетанном назначении с ингибиторами CYP3A

Рекомендации по дозировке для одновременного применения с умеренными или сильными ингибиторами CYP3A		
	Умеренные ингибиторы CYP3A	Сильные ингибиторы CYP3A
6-12 лет	Чередовать каждое утро: - одна таблетка тезакафтор	Одна утренняя таблетка

<30 кг	50 мг+ивакафтор 75 мг один раз в день в первый день; - одна таблетка ивакафтора 75 мг на следующий день. Без вечерней дозы.	тезакафтор 50 мг+ивакафтор 75 мг два раза в неделю с интервалом примерно 3-4 дня. Без вечерней дозы.
6-12 лет ≥30 кг и ≥ 12 лет	Чередовать каждое утро: - одна таблетка тезакафтор 100 мг+ивакафтор 150 мг один раз в день в первый день; - одна таблетка ивакафтора 150 мг на следующий день. Без вечерней дозы.	Одна утренняя таблетка тезакафтор 100 мг+ивакафтор 150 мг два раза в неделю с интервалом примерно 3-4 дня. Без вечерней дозы.

Нежелательные реакции

(+ см. раздел Ивакафтор)

Частые

- головная боль
- тошнота,
- заложенность носовых пазух
- головокружение
- диарея
- сыпь
- тошнота, рвота
- потеря аппетита
- головокружение

Реже

- пожелтение кожи или склер
- повышение трансаминаз, билирубина

Очень редко

- аномалии хрусталика глаза (катаракта)

Оценка эффективности применения препарата тезакафтор+ивакафтор; ивакафтор

проводится через 6 месяцев (оцениваются результаты потовой пробы, показателей ФВД, ИМТ, количества обострений и числа дней внутривенной терапии) (Приложение 7)

Мероприятия при отсутствии эффекта

через 6 месяцев терапии препаратом тезакафтор+ивакафтор; ивакафтор необходимо:

дополнительное обследование на носительство комплексных аллелей - секвенирование всего гена CFTR для выявления носительства комплексных аллелей, которые могут обуславливать устойчивость к таргетной терапии (в тех случаях, когда секвенирование не было выполнено перед началом терапии). При этом минимальным необходимым объемом исследования в данном случае будет анализ варианта L467F (NM_000492.3:c.1399C>T; NP_000483.3:p.(Leu467Phe)), доказано приводящего к резистентности к терапии [12].

Показания для прекращения терапии

- 1. При повышении активности АЛТ или АСТ >5 верхних границ нормы (ВНГ) или при повышении активности АЛТ или АСТ >3 ВГН в сочетании с уровнем общего билирубина >2 ВГН.*
- 2. При выявлении катаракты.*

8.3. ВАНЗАКАФТОР+ТЕЗАКАФТОР+ДЕЙТИВАКАФТОР

Ванзакафтор+тезакафтор+дейтивакафтор, представляет собой следующий в своем классе трехкомпонентный модулятор CFTR, назначаемый один раз в день для лечения муковисцидоза у пациентов в возрасте 6 лет и старше, у которых есть по крайней мере одна мутация F508del или другая мутация в гене CFTR, чувствительная к препарату (<https://www.cff.org/news/2024-12/fda-approves-new-cftr-modulator>) (критерии FDA) или имеется по крайней мере одна мутация не I класса в гене CFTR (критерии ЕМА) (Приложение 4, таблица 4).

Препарат является комбинацией двух классов модуляторов с комплементарными механизмами действия. Ванзакафтор и тезакафтор – это корректоры, которые связываются с различными участками белка CFTR и оказывают аддитивное действие, облегчая клеточную обработку и транспортировку отдельных мутантных форм CFTR (включая F508del-CFTR) для увеличения количества белка CFTR на поверхности клетки. Дейтивакафтор потенцирует открытие канала (или гейтирование) CFTR на поверхности клетки.

Показания для применения

Препарат ванзакафтор+тезакафтор+дейтивакафтор применяется с целью патогенетического лечения, повышения количества активного белка CFTR на поверхности клеток экзокринных желёз, нормализации значений потовой пробы, повышения лёгочной функции, снижения частоты лёгочных обострений и стабилизация заболевания у пациентов с муковисцидозом при наличии показаний [45].

Новая комбинация позволяет большему числу людей с МВ достичь пограничных (уровни хлоридов пота менее 60 ммоль/л) и нормальных (менее 30 ммоль/л) показателей потового теста по сравнению с ивакафтор+ тезакафтор+элексакафтор; ивакафтор и обладает большим потенциалом для предотвращения развития и/или прогрессирования проявлений заболевания муковисцидоза, особенно в раннем возрасте [47,48,49].

Следующее поколение CFTR модуляторов затрагивает оставшиеся возможности для дальнейшего улучшения клинических результатов и для еще большего улучшения долгосрочных результатов за счет восстановления нормальной функции CFTR канала у большего количества пациентов с МВ, что ставит результаты потовой пробы в основной критерий для оценки эффективности терапии [45,50,51,52,53].

Препарат показан в следующих случаях:

а. Наличие в генотипе хотя бы одной мутации F508del или другой мутации в гене CFTR, чувствительной к препарату (<https://www.cff.org/news/2024-12/fda-approves-new-cftr-modulator>) (критерии FDA) или по крайней мере одной мутации не I класса в гене CFTR (критерии ЕМА) (Приложение 4, табл. 4) после полного секвенирования гена CFTR и поиска крупных делеций гена CFTR методом MLPA при наличии типичной клинической картины муковисцидоза, дважды положительного результата потовой пробы, типичных изменений по данным КТ органов грудной полости и околоносовых пазух.

б. Возраст 6 лет и старше в соответствующей возрасту и весу дозировке (таблица 12) [28, 54, 55,45,56,57].

(УУР – А, УДД – 2)

Комментарии: Ванзакафтор и тезакафтор связываются с разными участками белка CFTR и оказывают аддитивный эффект, улучшая клеточный процессинг и миграцию отдельных мутантных форм CFTR (включая F508del-CFTR), тем самым увеличивая количество белка CFTR, доставляемого на поверхность клетки, по сравнению с любой из молекул в отдельности. Дейтивакафтор повышает вероятность открытия канала (или гейтинг) белка CFTR на поверхности клеток.

Комбинированный эффект ванзакафтора, тезакафтора и дейтивакафтора проявляется в увеличении количества и повышении функции белка CFTR на поверхности клеток, что приводит к повышению активности CFTR, измеряемой как по CFTR-опосредованному транспорту хлоридов *in vitro*, так и по концентрации хлоридов пота у пациентов с МВ.

Форма выпуска и дозирование

Форма выпуска

1. Таблетки ванзакафтор+тезакафтор+дейтивакафтор (4мг+20 мг+50 мг);
2. Таблетки ванзакафтор+тезакафтор+дейтивакафтор (10мг+50 мг+125 мг);

Дозировки препарата в зависимости от возраста и веса представлены в таблице 12.

Таблица 12. Рекомендуемые дозы Ванзакафтор/тезакафтор/дейтивакафтор для пациентов в возрасте 6 лет и старше.

Возраст	Суточная доза, принимаемая однократно внутрь
6 - 12 лет и масса тела менее 40 кг	Три таблетки, каждая из которых содержит 4 мг ванзакафтора+20 мг тезакафтора+50 мг дейтивакафтора
6 - 12 лет и масса тела 30 кг и более	Две таблетки, каждая из которых содержит 10 мг ванзакафтора+50 мг тезакафтора+125 мг дейтивакафтора
12 лет и старше	Две таблетки, каждая из которых содержит 10 мг ванзакафтора+50 мг тезакафтора+125 мг дейтивакафтора

Препарат следует принимать с жиросодержащей пищей

Перед началом приема препарата ванзакафтор+тезакафтор+дейтивакафтор необходимо провести анализ функции печени (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза и билирубин).

В течение первых 6 месяцев лечения необходимо ежемесячно контролировать уровень трансаминаз, билирубина и ЩФ, затем каждые 3 месяца в течение следующих 12 месяцев, а затем не реже одного раза в год. Пациентов с заболеваниями печени в анамнезе, повышенным уровнем печеночных ферментов в начале лечения или повышенным уровнем печеночных ферментов в анамнезе при приеме ивакафтор+ тезакафтор+элексакафторнуждаются в более частом мониторинге.

Режим приема.

Таблетки принимаются внутрь, примерно в одно и то же время, целиком, не разжевывая, не раскусывая и не растворяя их.

Начало приема препарата возможно в любой день недели.

Необходимо употреблять жиросодержащую пищу непосредственно перед или сразу после приема препарата. Пища, рекомендованная при муковисцидозе, а также в соответствии со стандартами здорового питания в целом, содержит достаточное количество жира. Примерами жиросодержащей пищи являются блюда, приготовленные с использованием сливочного или оливкового масла, яйца, сыры, орехи, цельное молоко или мясо.

Пропуск приема.

Прием ванзакафтор+тезакафтор+дейтивакафтор каждые 24 часа помогает поддерживать достаточное количество препарата в организме.

Если пропущена доза препарата и прошло менее 6 часов от срока приема – следует как можно быстрее принять пропущенную дозу. Если прошло более 6 часов, то следующая доза принимается в обычное время.

Противопоказания для применения

- Гиперчувствительность к действующим веществам (ванзакафтору, тезакафтору, дейтивакафтору) или к любому из вспомогательных веществ;
- Возраст до 6 лет;
- Нарушения функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью)

С осторожностью

- тяжелая почечная недостаточность или терминальная стадия заболевания почек;
- прогрессирующие заболевания печени;
- тяжелая печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлд-Пью);
- после трансплантации органов;
- период грудного вскармливания;
- беременность;
- при вождении автомобиля, использовании различных механизмов, инструментов, так как прием ивакафтора может вызвать головокружение; требуется осторожность при вождении машины, использовании различных механизмов, инструментов.
- при применении ингибиторов СYP3A (см. раздел «Взаимодействие с другими препаратами») потребуются коррекция дозы для получения эффекта;
- **пациенты, которые прекратили или прервали прием препаратов, содержащих элекасафтор, тезакафтор или ивакафтор, из-за НР**

Применение ванзакафтор+тезакафтор+дейтивакафтор у пациентов с почечной недостаточностью

Доза препарата ванзакафтор+тезакафтор+дейтивакафтор, рекомендуемая для пациентов с МВ с нарушением функции почек легкой и умеренной степени тяжести (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) от 30 до < 90 мл/мин/1,73 м²), такая же, как для пациентов с МВ с нормальной функцией почек. Применение препарата ванзакафтор+тезакафтор+дейтивакафтор у пациентов с МВ с тяжелым нарушением функции почек (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²) или терминальной стадии почечной недостаточности рекомендуется только в том случае, если ожидается, что польза от применения препарата будет перевешивать риски.

Применение ванзакафтор+тезакафтор+дейтивакафтор у пациентов с печеночной недостаточностью

Нарушение функции печени тяжелой степени тяжести (класс С по классификации Чайлд — Пью): препарат ванзакафтор+тезакафтор+дейтивакафтор не следует применять у пациентов с нарушением функции печени (НФП) тяжелой степени тяжести (класс С по классификации Чайлд — Пью).

Нарушение функции печени умеренной степени тяжести (класс В по классификации Чайлд — Пью): применение препарата ванзакафтор+тезакафтор+дейтивакафтор у пациентов с НФП умеренной степени тяжести (класс В по классификации Чайлд — Пью) не рекомендуется. Применение препарата ванзакафтор+тезакафтор+дейтивакафтор у пациентов с НФП умеренной степени тяжести следует рассматривать только в тех случаях, когда в этом есть явная медицинская потребность и польза от лечения превышает риск. В случае назначения рекомендуемая доза для пациентов с НФП умеренной степени тяжести такая же, как и для пациентов с нормальной функцией печени. Следует тщательно контролировать показатели функциональных печеночных проб.

Нарушение функции печени легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд — Пью): рекомендуемая доза препарата ванзакафтор+тезакафтор+дейтивакафтор для пациентов с НФП легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд — Пью) такая же, как и для пациентов с нормальной функцией печени. Следует тщательно контролировать показатели функциональных печеночных проб.

Критерии мониторинга безопасности представлены в Приложении 7, таблице 2

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Одновременное применение с индукторами CYP3A не рекомендуется

При одновременном применении с сильными или умеренными индукторами CYP3A концентрация ванзакафтора, тезакафтора и дейтивакафтора снижается, что может привести к снижению эффективности препарата. Таким образом, совместное применение с сильными индукторами CYP3A, такими как рифампин или рифабутин, зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), противосудорожные препараты (фенобарбитал, карбамазепин или фенитоин) не показано.

Одновременное применение с ингибиторами CYP3A с осторожностью

При одновременном применении с сильными или умеренными ингибиторами CYP3A концентрация ванзакафтора, тезакафтора и дейтивакафтора увеличивается, что может повысить риск нежелательных реакций, связанных с применением препарата. Поэтому дозу ванзакафтор/тезакафтор/дейтивакафтор следует уменьшить при одновременном применении с умеренными или сильными ингибиторами CYP3A.

Таблица 13. Изменение дозировки при одновременном использовании ванзакафтор/тезакафтор/дейтивакафтор с умеренными и сильными ингибиторами CYP3A

Возраст	Вес	Умеренные ингибиторы	Сильные ингибиторы CYP3A
---------	-----	----------------------	--------------------------

		СУР3А	
6-12 лет	<40 кг	Две таблетки, каждая из которых содержит 4 мг ванзакафтора+20 мг тезакафтора+50 мг дейтивакафтора через день	Две таблетки, каждая из которых содержит 4 мг ванзакафтора+20 мг тезакафтора+50 мг дейтивакафтора один раз в неделю
	≥40 кг	Одна таблетка, содержащая 10 мг ванзакафтора+50 мг тезакафтора/125 мг дейтивакафтора через день	Одна таблетка, содержащая 10 мг ванзакафтора+50 мг тезакафтора+125 мг дейтивакафтора один раз в неделю
12 лет и старше		Одна таблетка, содержащая 10 мг ванзакафтора+50 мг тезакафтора+125 мг дейтивакафтора через день	Одна таблетка, содержащая 10 мг ванзакафтора+50 мг тезакафтора+125 мг дейтивакафтора один раз в неделю

Совместное применение ванзакафтор+тезакафтор+дейтивакафтор с соком грейпфрута, который содержит один или несколько компонентов, которые умеренно ингибируют СУР3А, может повышать экспозицию ванзакафтор+тезакафтор+дейтивакафтор. Следует избегать приём пищи или напитков, содержащих грейпфрут во время лечения препаратом.

Ципрофлоксацин не оказывал клинически значимого влияния на экспозицию тезакафтора. Таким образом, нет необходимости корректировать дозу при одновременном приёме ванзакафтор+тезакафтор+дейтивакафтор с ципрофлоксацином.

Влияние ванзакафтор+тезакафтор+дейтивакафтор на Субстраты СУР2С9

Дейтивакафтор может ингибировать СУР2С9, рекомендуется чаще проводить мониторинг уровня международного нормализованного отношения (МНО) во время совместного приёма препарата ванзакафтор/тезакафтор/деутивакафтор с варфарином.

Влияние ванзакафтор+тезакафтор+дейтивакафтор на субстраты P-gr

Тезакафтор и дейтивакафтор являются ингибиторами P-gr. При одновременном применении ванзакафтор+тезакафтор+дейтивакафтор с субстратами P-gr, где минимальные изменения концентрации могут привести к серьезным побочным реакциям, связанным с субстратами P-gr, необходимо более часто контролировать нежелательные реакции.

Нежелательные реакции (НР).

Серьезные нежелательные реакции:

1. При применении ванзакафтор+тезакафтор+дейтивакафтор возможно повышение трансаминаз (определение активности аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы в крови) должно быть проведено до начала приема ванзакафтор+тезакафтор+дейтивакафтор и контролироваться каждые 3 месяца в течение первого года лечения, а затем ежегодно. У больных с повышенной активностью аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы в крови в анамнезе необходим более частый мониторинг функции печени. Пациенты, у которых в ходе лечения отмечено повышение уровня трансаминаз, должны тщательно контролироваться пока аномалия не будет устранена. Прием должен быть прерван у больных с показателями АЛТ или АСТ в 5 раз превышающими верхний предел нормы, либо АЛТ и АСТ выше 3х границ нормы в сочетании с повышением билирубина выше 2х границ нормы согласно инструкции

После разрешения НР в виде повышения уровня трансаминаз следует рассмотреть преимущества и риски возобновления приема

Повреждение печени и ухудшение функции печени у людей с тяжелым заболеванием печени, которые могут быть серьезными и могут потребовать трансплантации. Повреждение печени также случалось у людей без заболеваний печени. Признаки повреждения печени - боль или дискомфорт в верхней правой части желудка (брюшной области), желтушность кожных покровов и склер, потеря аппетита тошнота или рвота моча темного, янтарного цвета

2. Катаракта: у детей, получавших лечение препаратами, содержащими ивакафтор (который аналогичен действующему веществу в препарате дейтивакафтор), были зарегистрированы случаи не врожденного помутнения хрусталика. Хотя в некоторых случаях присутствовали другие факторы риска (такие, как применение кортикостероидов, воздействие радиации), нельзя исключить возможный риск, связанный с лечением ивакафтором. Пациентам детского возраста, получающим лечение препаратом ванзакафтор+тезакафтор+дейтивакафтор, рекомендуется проведение начального и последующих офтальмологических обследований

3. Наиболее распространенными побочными эффектами, поражающими более 5% пациентов, являются кашель, назофарингит, инфекция верхних дыхательных путей, головная боль, боль в

ротоглотке, грипп, утомляемость, повышение уровня АЛТ, сыпь, повышение уровня АСТ, заложенность придаточных пазух.

Прием должен быть прерван при стойком нарушении самочувствия и угрозе состояния и жизни.

После разрешения НР следует рассмотреть преимущества и риски возобновления приема.

Возобновить прием после купирования НР рекомендуется с половинной дозы.

Могут возникать некоторые НР, которые обычно не требуют медицинской помощи. Они могут исчезнуть с течением времени без отмены препарата. Чаще это - боли в теле, озноб, кашель, диарея, затрудненное дыхание, заложенность уха, высокая температура, зуд кожи или сыпь, потеря голоса, чихание, больное горло, заложенность носа или насморк.

Прием должен быть прерван при стойком нарушении самочувствия и угрозе состояния и жизни.

После разрешения НР следует рассмотреть преимущества и риски возобновления приема.

Пациенты, которые прекратили или прервали прием препаратов, содержащих элексакафтор, тезакафтор или ивакафтор, из-за побочных реакций.

Нет доступных данных о безопасности применения препарата ванзакафтор+тезакафтор+дейтивакафтор у пациентов, которые ранее прекратили или прервали прием препаратов, содержащих элексакафтор, тезакафтор или ивакафтор, из-за побочных реакций. Перед применением препарата ванзакафтор+тезакафтор+дейтивакафтор у таких пациентов следует оценить пользу и риски. Если препарат ванзакафтор+тезакафтор+дейтивакафтор используется у таких пациентов, нужен особый контроль за НР.

Критерии перевода пациентов с препарата ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор на ванзакафтор+тезакафтор+дейтивакафтор

1. Проводимость пота выше 80 ммоль/л NaCl или концентрация хлоридов выше 60 ммоль/л по результатам более половины потовых тестов, проведенных в течение 12 месяцев и более, наряду с недостаточной динамикой других клинико-функциональных, инструментальных и лабораторных показателей на фоне терапии ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор;
2. Жизнеугрожающие НР или НР, требующие снижения дозы в течение 6 мес. и более на фоне терапии ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор;
3. Положительный результат форсколинового теста на кишечных органоидах при использовании CFTR-корректоров тезакафтор+ванзакафтор при отсутствии аналогичного эффекта на тезакафтор+элексакафтор.

8. Стратегия оказания медицинской помощи при возможных НР на фоне таргетной терапии представлена в Приложении 8.

Тактика при выявлении катаракты

Распространенность диагностированной катаракты среди пациентов с МВ, включенных в программу на 31 августа 2012 года, составила 4,8% против 2,8% у людей без МВ. Частота в когорте МВ была выше, чем в группе людей без хронических заболеваний, и увеличивалась с возрастом в обеих когортах. Скорректированный IRR при сравнении когорт CF и GP составил 1,5 (95% ДИ: 1,2-1,8). Выводы: Исследование предполагает, что риск развития катаракты был выше среди пациентов с МВ, чем среди пациентов без МВ [58].

Основными стратегиями лечения нежелательных эффектов этих препаратов на глаза являются коррекция рефракции, лечение амблиопии и хирургия катаракты. Офтальмологическое обследование детей, принимающих таргетные препараты муковисцидоза, должно включать проверку остроты зрения в соответствии с возрастом, биомикроскопию (стандартная или портативная щелевая лампа) и полное обследование сетчатки. Могут наблюдаться катаракты диаметром менее 3 мм или частичной плотности. У детей старшего возраста врачи-офтальмологи должны рассмотреть возможность хирургического лечения катаракты при любом помутнении, приводящем к снижению качества жизни. После операции по удалению катаракты офтальмологи должны начать оптическую реабилитацию и лечение амблиопии [59,60,61].

Основными стратегиями лечения нежелательных реакций на фоне приема CFTR модуляторов со стороны органа зрения являются коррекция рефракции, лечение амблиопии и хирургия катаракты. Офтальмологическое обследование детей, получающих таргетную терапию, должно включать проверку остроты зрения в соответствии с возрастом, биомикроскопию (стандартная или портативная щелевая лампа) и полное обследование сетчатки (офтальмоскопия, биомикроскопия глаза, визометрия (с и без коррекции)). Могут наблюдаться катаракты диаметром менее 3 мм или частичной плотности. У детей старшего возраста врачи-офтальмологи должны рассмотреть возможность хирургического лечения катаракты при любом помутнении, приводящем к снижению качества жизни. После операции по удалению катаракты (Дисцизия, экстракция вторичной катаракты) врачи-офтальмологи должны начать оптическую реабилитацию и лечение амблиопии [59,60,61].

9. Внелегочные эффекты модуляторов CFTR и проблемы применения в будущем

Внелегочные эффекты модуляторов CFTR привлекают внимание исследователей в связи с полиорганностью поражения при МВ.

1. Обсуждаются внелегочные эффекты влияния ивакафтора, в том числе на уровень эластазы 1 и на исчезновение хронической панкреатической недостаточности в единичных клинических случаях [62, 63]. До применения модуляторной терапии МВ экзокринная недостаточность поджелудочной железы при МВ считалась необратимой. Улучшение экзокринной функции поджелудочной железы при терапии ивакафтором было зарегистрировано в открытых исследованиях у пациентов в возрасте 1-5 лет [64,65]. Механизм, с помощью которого ивакафтор может улучшать экзокринную функцию поджелудочной железы, неясен.

2. Хотя влияние ивакафтора на функцию поджелудочной железы может быть более значительным у детей младшего возраста, накапливаются доказательства того, что у детей старшего возраста все еще может быть восстановление функции при длительной терапии. Gould M. с соавторами (2022) [66] описала серию из пяти пациентов в возрасте до 18 лет (диапазон 8-16 лет) с панкреатической недостаточностью при МВ, у которых после начала терапии CFTR-модуляторами развился фенотип, соответствующий острому панкреатиту. Это произошло в среднем через 30 месяцев после начала приема таргетной терапии. У 3/5 этих пациентов также восстановилась функция поджелудочной железы или, по крайней мере, сформировался промежуточный статус ее функционирования, о чем свидетельствовали 100 мкг/г показатели Эластазы 1. Эта серия примеров подчеркивает в основном нераспознанный потенциальный побочный эффект этой терапии, а также потенциал терапии CFTR-модуляторами для улучшения экзокринной функции поджелудочной железы даже у пациентов подросткового возраста [66,67]. Сообщается об умеренном улучшении клинических симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта через 6 месяцев от начала приема ивакафтор+ тезакафтор+ элексакафтор; ивакафтор у пациентов старше 12 лет, а также о снижении уровня фекальных маркеров воспаления (преимущественно фекального кальпротектина). При этом экзокринная функция поджелудочной железы в этой группе пациентов не улучшилась [68].

3. Изучение влияния лечения ивакафтором+лумакафтором на нарушения углеводного обмена в виде нарушения теста толерантности к глюкозе у 40 пациентов гомозигот по *F508del* было проведено в течение 1 года [69]. Результаты исследования показали, что 78% пациентов имели непереносимость глюкозы и 22%- диабет в начале исследования. После одного года лечения 50% пациентов имели нормальную толерантность к глюкозе, 40% непереносимость глюкозы и 10% диабет ($p < 0,001$). Однако для всесторонней оценки необходимы более масштабные исследования.

4. Крупное когортное исследование с использованием данных регистра, включавшем 13929 пациентов с МВ, Фонда МВ США показало, что ивакафтор+лумакафтор и ивакафтор ассоциировались с более высоким средним уровнем гемоглобина в крови, причем у мужчин этот эффект был более выражен [70]. Хотя CFTR экспрессируется в эритроцитах, неясно, опосредовано ли повышение гемоглобина прямым воздействием CFTR модуляторов на эритропоэз, на

высвобождение запасов железа или уменьшение воспаления, что приводит к обращению вспять анемии хронического заболевания.

5 В систематическом обзоре литературы были изучены антропометрические показатели (рост, вес и индекс массы тела) при терапии CFTR модуляторами [71]. Литературный поиск по базам данных Medline (Ovid), Embase и CINAHL (EBSCO) был проведен для рандомизированных контролируемых испытаний, посвященных изучению влияния модуляции CFTR на антропометрические параметры и параметры состава тела, опубликованных в рецензируемых журналах с января 2002 года по май 2018 года. Сделан вывод, что влияние терапии CFTR модуляторами на антропометрические параметры зависит от генетической мутации и типа используемой терапии. Необходимы дополнительные исследования, чтобы понять долгосрочное клиническое влияние этих препаратов на состояние питания, включая состав тела и роль рациона питания. Положительное влияние ивакафтор+лумакафтор на ИМТ было отмечено во всех группах пациентов не зависимо от исходного состояния функции легких [71].

6. Накапливаются данные, свидетельствующие о том, что CFTR модуляторы повышают всасывание и биодоступность жирорастворимых витаминов, что может приводить к токсическим эффектам. Известно о случаях повышения концентрации витаминов А и Е в плазме крови у 41 пациента, гомозиготного по F508del на фоне приема ивакафтор+лумакафтор [72]. Описано несколько случаев развития внутричерепной гипертензии у девочек-подростков на фоне гипервитаминоза А, получавших терапию ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор. Исследователи указывают на необходимость более частого мониторинга уровня ретинола в сыворотке крови в сочетании с продуманной корректировкой приёма витаминов и дозировки ферментов поджелудочной железы у молодых пациентов с муковисцидозом после начала приёма CFTR модуляторов. [41,73].

7. Отмечено положительное влияние ивакафтора на минеральную плотность костной ткани, что подтверждает связь между CFTR и физиологией костной ткани [74].

8. Изучается появление новых НР на фоне таргетной терапии, таких как ожирение и сердечно-сосудистые заболевания [75,76].

9. Ивакафтор+лумакафтор улучшает метаболизм холестерина в печени, но не способствует повышению концентрации холестерина в сыворотке крови у пациентов с муковисцидозом. [77],

12 При увеличении продолжительности жизни можно ожидать увеличение числа онкологических заболеваний, к которым предрасположены пациенты с МВ [78]. Повышенный риск хорошо изучен в отношении желудочно-кишечного тракта. Несколько исследований показали, что уровень белка CFTR снижен во многих опухолях и это снижение связано с развитием опухолей. Известно, что

снижение экспрессии происходит в желудочно-кишечном тракте, лёгких, мочевом пузыре и/или при раке предстательной железы [79].

13. О появлении/ухудшении симптомов депрессии и тревоги, включая суицидальные мысли и попытки самоубийства, требующие госпитализации, сообщали некоторые пациенты с МВ, начавшие принимать CFTR-модуляторы. Сигналы о психических и нейрокогнитивных нежелательных явлениях были зарегистрированы при использовании всех доступных в настоящее время CFTR-модуляторов, включая также сообщения о "затуманенности сознания" [29].

Таблица 14. Фенотипические особенности МВ на фоне терапии CFTR-модуляторами и задачи для дальнейших исследований [80]

	Состояние на фоне таргетной терапии	Пробелы в знаниях об эффектах CFTR-модуляторов/будущие задачи
Респираторный синдром	Выраженное уменьшение респираторных симптомов Быстрое улучшение легочной функции	Долгосрочное влияние на функцию легких Наилучшие методы и частота мониторинга
Микробиология и легочные обострения	Более низкая частота легочных обострений Уменьшение, но сохранение воспаления дыхательных путей	Долгосрочное влияние на патогенные микроорганизмы в дыхательных путях. Долгосрочное воздействие на воспаление дыхательных путей Предотвращение или отсрочка колонизации дыхательных путей Наилучшие методы отбора образцов. Актуальность текущих руководящих принципов
Экзокринная недостаточность поджелудочной железы	Возможное устранение недостаточности поджелудочной железы у детей раннего возраста	Долгосрочное влияние на экзокринную функцию поджелудочной железы
Желудочно-кишечные проявления и питание	Отсутствие значимых изменений в абдоминальных симптомах Взросло количество пациентов с избыточным весом Не влияет на установленные осложнения со стороны желчевыводящих путей	Оптимальная диета и показатели питания Профилактика или отсрочка развития осложнений со стороны желчевыводящих путей
МВ-ассоциированный сахарный диабет	Возможное снижение потребности в инсулине Улучшенный контроль над диабетом	Надежные отдаленные результаты (продольные) для оценки улучшений Профилактика или отсрочка развития сахарного диабета, связанного с МВ
Фертильность	Отсутствие восстановления фертильности у мужчин	Влияние на мужскую фертильность при очень

	Улучшение фертильности у женщин Отсутствие отклонений в развитии плода	раннем лечении CFTR модуляторами Подробные данные о состоянии матерей и младенцев при использовании CFTR модуляторов во время беременности и лактации
Хронический риносинусит	Улучшение симптомов и результатов КТ	Влияние раннего лечения на развитие полипоза носа
Заболевание костей	Возможное улучшение минеральной плотности костной ткани	Надежные продольные данные для оценки улучшения

10. Течение беременности и здоровье новорожденных на фоне назначения женщинам с МВ CFTR-модуляторов

10.1. Таргетная терапия и беременность

В последние годы число беременностей у женщин с МВ значительно возросло, что привело к росту числа новорожденных, подвергшихся как пренатальному воздействию модуляторов CFTR, так и постнатально при грудном вскармливании. Исследования на животных подтвердили проникновение молекул модуляторов CFTR через плацентарный барьер. При этом в нормальных человеческих дозировках ни один из одобренных модуляторов не оказывал отрицательного влияния на органогенез. [81,82].

Данных для консенсусных рекомендаций о назначении таргетной терапии при беременности пациенток с МВ пока недостаточно, поскольку беременные женщины были исключены из клинических исследований CFTR модуляторов. Однако, за последние годы накопилось немало сообщений о пациентках, продолжающих таргетную терапию во время беременности, так как прекращение приема этих препаратов связано со значительным ухудшением здоровья матери [83,84].

Международный клинический опыт связан с применением следующих CFTR модуляторов:

1. Ивакафтор
2. Лумакафтор+Ивакафтор
3. Тезакафтор+Ивакафтор
4. Элексакафтор+Тезакафтор+Ивакафтор
5. Ванзакафтор+тезакафтор+дейтивакафтор – нет данных

Результаты наблюдений за беременными и новорожденными, матери которых получают перечисленные модуляторы CFTR указывает на то, что их применение не связано с повышением риска серьезных врожденных дефектов у новорожденных или других серьезных НР [85,86].

Накопленный клинический опыт позволяет сформулировать ряд рекомендаций для врачей, консультирующих женщин с МВ [87,88]:

I. Планирование семьи

- a. Необходимо рассмотреть возможность активного обсуждения с женщинами детородного возраста вопросов повышения фертильности при применении модуляторов CFTR, вариантов контрацепции и планирования беременности.
- b. При необходимости направить на консультацию к гинекологу.
- c. Оценить риск развития муковисцидоза у новорожденного:
- d. Обследовать отца на возможность носительства патогенного варианта гена CFTR, и рассмотреть возможность направления к консультанту- генетику.

II. Беременность

- a. Рассмотреть возможность пренатальной диагностики с помощью амниоцентеза/биопсией ворсин хориона во время беременности, если отец является известным/возможным носителем.

10.2. Течение беременности и здоровье новорожденных на фоне назначения женщинам с МВ CFTR-модуляторов.

III. Наблюдение за младенцами

- a. Учитывать риск ложноотрицательного результата скрининга новорожденных - иммунореактивный трипсиноген (ИРТ) может быть в пределах нормы при приеме матерью CFTR модуляторов во время беременности; показано генотипирование и/или проведение потового теста новорожденному, если не проводилось исследование амниотической жидкости /ворсин хориона во время беременности.
- b. Проявления муковисцидоза у новорожденного могут быть отсрочены из-за продолжающегося воздействия CFTR модуляторов через материнское молоко, если мать принимает модуляторы. Это может иметь терапевтический эффект, но может также задержать постановку диагноза МВ; возможно проведение повторного потового теста младенцу после завершения грудного вскармливания.
- c. Младенцы, рожденные от матерей, получавших модуляторы CFTR, нуждаются в особом наблюдении, включая мониторинг печеночной функции и офтальмологическое обследование. Рекомендуется проводить печеночные пробы (АСТ, АЛТ, ГГТ, билирубин) при рождении, затем через месяц, через три и двенадцать месяцев после рождения, если мать кормит грудью. Также рекомендуется провести офтальмологическое обследование в течение первых двух

месяцев после родов в связи с небольшим риском развития катаракты - риск развития катаракты при применении препаратов, содержащих ивакафтор, основан на данных, полученных на животных моделях.

Таблица 15. Предлагаемый алгоритм наблюдения за детьми, рожденными от матерей, получавших CFTR модуляторы [88].

	1-я неделя жизни	В случае кормления грудью	3 месяца жизни	12 месяцев жизни	24 месяца жизни
КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА					
Оценка продолжительности воздействия CFTR модуляторами (беременность, кормление грудью), оценка других патологических факторов	x	x		x	x
Масса тела, длина тела, окружность головы, цвет кожи (желтуха), аускультация легких, неврологическое обследование	x	x		x	x
Оценка хрусталика (макроскопически)	x				
Оценка физического и нервно-психического развития, качество сна, фебрильные судороги				x	x
ПАРАКЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА					
Печеночные пробы	x	x*			
Витамин А, протромбиновое время	x				
Поиск вариантов гена <i>CFTR</i> , если генетический статус отца или плода были неизвестны	x				
Биомикроскопия (осмотр на щелевой			x**	x***	x**

лампе) с расширением зрачка (оценка хрусталика)					или х***
---	--	--	--	--	-------------

х*: см. [рис. 1](#); оценка между 15 и 30 днями после начала грудного вскармливания.

При нормальных показателях (уровень печеночных ферментов АСТ/АЛТ < 2 норм и общий билирубин ниже 95-го перцентиля) мониторинг не проводится.

В остальных случаях: исключить другие причины поражения печени, прекратить кормление грудью при повышенном уровне печеночных ферментов АСТ/АЛТ > 5 норм, или сократить объем грудного молока на 75%. Контроль печеночных проб до нормализации показателей.

х**: биомикроскопия (осмотр на щелевой лампе) с расширением зрачка (оценка хрусталика), выполняемая офтальмологом портативным прибором, как можно раньше в 3 месяца (особенно при грудном вскармливании) и ежегодный мониторинг при отклонениях от нормы (х***).

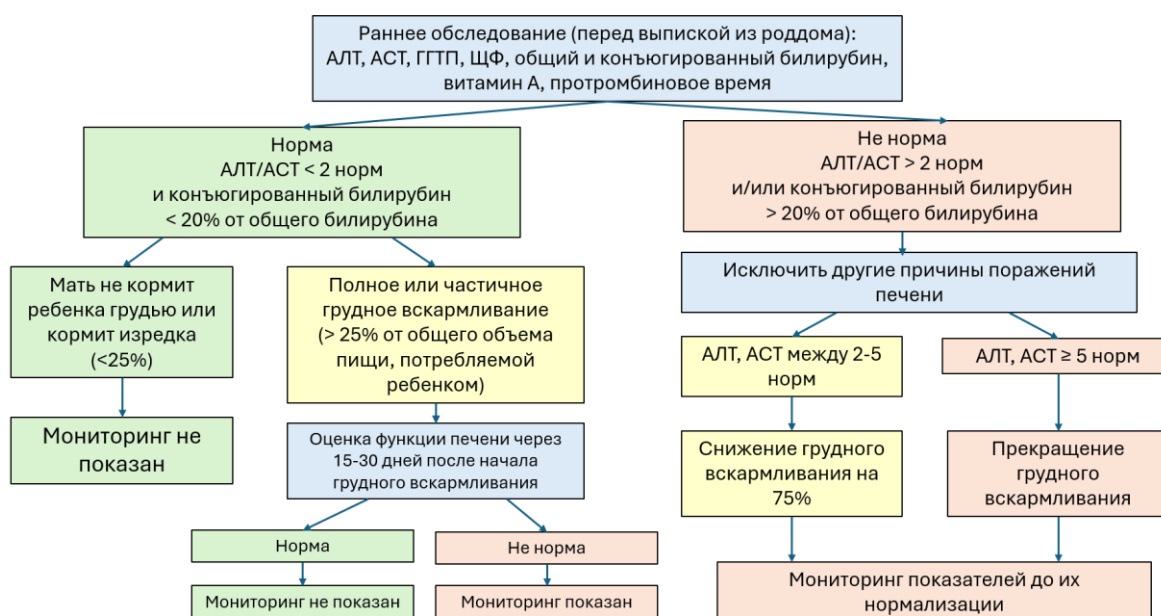


Рис 1. Алгоритм принятия решения о грудном вскармливании [87].

Лабораторные исследования

Рекомендуется проводить исследование печеночных проб печени как можно раньше во время пребывания ребенка в родильном отделении (рис. 3). Результаты этих тестов помогут принять обоснованные решения в отношении грудного вскармливания. Кроме того, анализ на витамин А рекомендуется из-за риска развития внутричерепной гипертензии на фоне гипервитаминоза А у

детей с МВ, получающих CFTR модуляторы [41, 73,]. Измерение уровня протромбина также может иметь важное значение для оценки риска кровотечения [89].

Изменения печеночных проб

Повышение уровня печеночных ферментов (АСТ или АЛТ) и гипербилирубинемия, являются хорошо известными нежелательными реакциями CFTR модуляторов и требуют специфического мониторинга [90]. У некоторых новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, могут наблюдаться изменения функции печени, если их матери в период кормления принимают CFTR модуляторы. В некоторых случаях, сокращение грудного вскармливания с применением молочных детских смесей или перевод на полное искусственное вскармливание было связано с улучшением показателей функциональных проб печени [91.]. Однако важно отметить, что часто повышенный уровень печеночных ферментов и гипербилирубинемия могут возникать у новорожденных и из-за других факторов, например, таких как инфекции.

Офтальмологическое обследование

Офтальмологическое обследование, проводимое с помощью щелевой лампы врачом, имеющим опыт работы с маленькими детьми, позволяет провести тщательный анализ структур глаза, в том числе хрусталика. Это обследование проводится после расширения зрачков с использованием антихолинергических средств. Из-за сложностей, связанных с этой процедурой, она, как правило, не подходит для младенцев младше 3 месяцев. Кроме того, все кристаллические помутнения, о которых сообщается на сегодняшний день, имеют размер примерно в один миллиметр, что делает их легко «пропущенными» без тщательного изучения.

Проведение грудного вскармливания

Грудное вскармливание будет возможно в подавляющем большинстве случаев, учитывая низкий уровень поступления компонентов CFTR модуляторов в грудное молоко. Матерей, желающих кормить грудью, следует поощрять и поддерживать в их решении.

Тем не менее, две ситуации могут потребовать пересмотра грудного вскармливания:

1. наличие нарушений функции печени: если АЛТ/АСТ в 2-5 раз превышает нормальный уровень, может потребоваться сокращение грудного вскармливания; если АЛТ/АСТ превышает нормальный уровень в 5 раз, может потребоваться полное прекращение грудного вскармливания.
2. обнаружение катаракты при первичном офтальмологическом осмотре ребенка.

Если грудное вскармливание прекращено, оно может быть возобновлено после улучшения показателей печеночных проб и/или офтальмологических показателей.

Риск ложноотрицательного результата теста на муковисцидоз у младенцев при скрининге новорожденных

Лечение модуляторами CFTR во время беременности может помочь предотвратить или замедлить прогрессирование повреждения поджелудочной железы у плодов с МВ, в таких случаях показатели иммунореактивного трипсиногена могут иметь ложноотрицательные результаты [92]. Кроме того, если потовый тест проводится слишком рано, он также может дать ложные низкие результаты [87].

Анализ гена CFTR у новорожденного

Неонатальный скрининг на муковисцидоз проводится для всех детей, в том числе рожденных от матерей, получавших модуляторы CFTR. Помимо риска ложноотрицательных результатов неонатального скрининга из-за низкой концентрации иммунореактивного трипсиногена или хлоридов пота, возникает реальная проблема отсутствия своевременного установления диагноза МВ.

Детям, рожденным от матерей, получавших во время беременности модуляторы CFTR, настоятельно рекомендуется проходить тестирование в следующих ситуациях:

Если пренатальный диагноз не был поставлен, но известно, что отец является носителем варианта CFTR, риск развития ребенка МВ составляет 50% и анализ гена *CFTR* должен быть проведен с учетом известных вариантов гена CFTR родителей. Если статус носителя муковисцидоза у отца неизвестен, ребенку следует провести полный анализ гена *CFTR*.

Рекомендуется в научно-клинический отдел муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», сообщать о любых ложноотрицательных результатах скрининговых тестов новорожденных на МВ.

Необходимость организации наблюдения детей в возрасте от 2 до 10 лет

После первых двух лет жизни необходимо постоянное наблюдение за детьми, рожденными от матерей, находящихся под воздействием CFTR модуляторов в течение беременности, учитывая неопределенность, связанную с потенциальными долгосрочными эффектами.

Детям показан мониторинг нервно-психического развития. Кроме того, если у этих детей наблюдаются рецидивирующие респираторные симптомы, следует провести комплексное клиническое, функциональное и рентгенологическое обследования для выявления любой патологии дыхательных путей.

Заключение

Улучшение состояния здоровья женщин с МВ привело к желанию и возможности иметь детей. В связи с тем, что из года в год увеличивается число женщин, получающих модуляторы CFTR в течение беременности. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что эти препараты не являются тератогенными и, по-видимому, не увеличивают риск пороков развития, однако наблюдение детей требует бдительности.

Грудное вскармливание будет возможным для большинства детей при условии, что их первоначальные печеночные пробы не покажут существенных отклонений. Офтальмологическое обследование с использованием щелевой лампы должно быть проведено как можно раньше, в идеале в возрасте 3 месяцев, для выявления помутнений хрусталика, что может потребовать ограничения или приостановки грудного вскармливания.

Долгосрочное наблюдение за здоровыми детьми, подвергшимися воздействию модуляторов *CFTR* внутриутробно, имеет важное значение и должно быть для них организовано. Кроме того, анализ гена *CFTR* должен быть проведен, когда диагноз муковисцидоза не был подтвержден у плода с помощью пренатального анализа, или если риск МВ остается высоким из-за того, что статус носителя отца не был четко определен полным анализом гена *CFTR* [88].

Приложение 1. Состав рабочей группы по разработке методических рекомендаций

Состав рабочей группы:

Куцев С.И. - академик. РАН, профессор, д.м.н., Президент Ассоциации медицинских генетиков (АМГ), директор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России, главный внештатный специалист по медицинской генетике Минздрава России

Авдеев С. Н. — д.м.н., проф., академик РАН, заведующий кафедрой пульмонологии Института Клинической Медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); руководитель клинического отдела ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства», главный внештатный специалист пульмонолог Минздрава России

Баранов А. А. - акад. РАН, профессор, д.м.н., .м.н.; почетный президент Союза педиатров России, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), главный внештатный специалист педиатр Минздрава России

Намазова-Баранова Л.С. - акад. РАН, профессор, д.м.н., президент Союза педиатров России; паст-президент ЕРА/UNEPSA; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», заведующая кафедрой факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России

Одинаева Н.Д. - профессор, д.м.н., директор ГБУЗ МЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», главный педиатр Московской области

Кондратьева Е.И. - д.м.н, проф., руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России, заместитель директора по научной работе и руководитель центра Наследственных заболеваний

легких ГБУЗ МЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», заведующая кафедрой Генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ "МГНЦ, эксперт комитета по диагностике и регистру Европейского общества по муковисцидозу (ECFS)

Шерман В.Д. - к.м.н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России, член рабочей группы экспертов по неонатальному скринингу Европейского общества по муковисцидозу (ECFS)

Воронкова А.Ю. - к.м.н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России

Жекайте Е.К - к.м.н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России

Амелина Е.Л. - к.м.н. , ведущий научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ НИИ Пульмонологии ФМБА России, доцент кафедры Генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ "МГНЦ.

Красовский С.А. - к.м.н., старший научный сотрудник и исполняющий обязанности заведующего лаборатории муковисцидоза ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, доцент кафедры Генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России, заведующий центром диагностики и лечения муковисцидоза у взрослого населения Московской области.

Каширская Н.Ю.- д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ "Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова"; профессор кафедры педиатрии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им М. Ф. Владимирского" Минздрава Московской области, Москва

Селимзянова Л.Р. - к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 (ЦКБ РАН) ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), доцент кафедры факультетской педиатрии ИМД ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет)

Вишнёва Е.А. -д.м.н., профессор РАН, заместитель руководителя по науке НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», профессор кафедры

факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет) Минздрава России, член Союза педиатров России

Симонова О.И. - д.м.н., заведующая пульмонологическим отделением ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); руководитель кабинета муковисцидоза Морозовской ДГКБ №1

Горина Ю.В. - к.м.н., ведущий научный сотрудник ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Гольдштейн Д.В. - д.б.н., профессор, заведующий Лабораторией генетики стволовых клеток; ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России.

Ефремова А.С. - к.б.н., старший научный сотрудник Лаборатории генетики стволовых клеток; ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России.

Щагина

Щагина О. А. - доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики, заведующая лабораторией молекулярно-генетической диагностики, врач-лабораторный генетик лаборатории молекулярно-генетической диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова».

Шадрина В. В. – к.м.н., доцент, заведующий отделом наследственных и метаболических заболеваний ГБУЗ Московской области «НИКИ детства Минздрава Московской области», ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

Приложение 2. Методология разработки методических рекомендаций

Целевая аудитория данных методических рекомендаций:

- Врачи-пульмонологи
- Врачи-педиатры
- Врачи -терапевты
- Врачи общей врачебной практики (семейные врачи)
- Врачи-генетики
- Студенты медицинских ВУЗов
- Обучающиеся в ординатуре и аспирантуре

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.
- Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов

диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1.	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2.	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3.	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4.	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5.	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1.	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2.	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3.	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4.	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование "случай-контроль"
5.	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что, в свою очередь, влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались

уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств:

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

Консенсус экспертов.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Приложение 3. Распределение генетических вариантов по классам и фармакологическое моделирование ионного транспорта

В настоящее время полная замена мутантного гена *CFTR* нормальной копией невозможна, но идентифицированы малые молекулы, способные модифицировать мутантный белок CFTR таким образом, что его функция становится близкой к нормальной. Поиск молекул, способных стимулировать синтез, транспорт или функции неполноценного белка CFTR представляется более перспективным. Возможность терапевтических мероприятий определяется классом мутации (рис 1) [93,94,95].

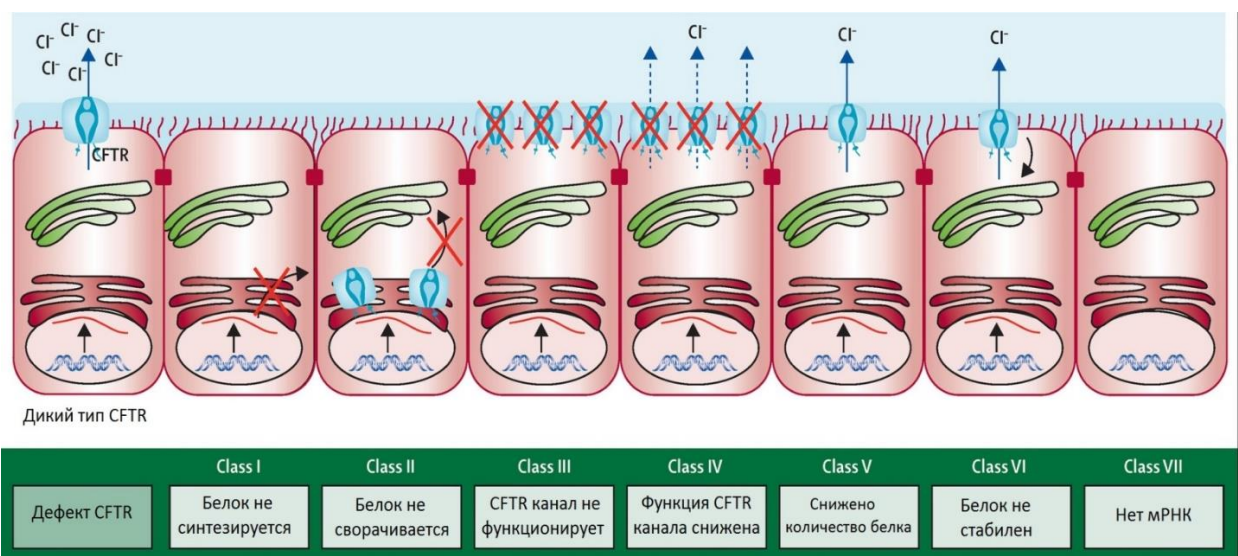


Рис .1 распределение генетических вариантов по классам. [11]
Рисунок заимствован De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. ActaPaediatr. 2020; 109: 893– 899. DOI: 10.1111/apa.15155 с изменениями

Препараты, действие которых направлено на восстановление функции белка CFTR, называются CFTR – модуляторами. Оценка эффективности модуляторов основана на определении способности молекул увеличивать количество белка CFTR на поверхности эпителиальной клетки и/или усиливать его функцию.

Направления развития CFTR модуляторов включают разработку препаратов для I класса мутаций, для II класса и наиболее часто встречающегося генетического варианта F508del (по новой номенклатуре- с.1521_1523delCTT (p.Phe508del, F508del), препараты для «мягких» мутаций и модуляторы, работающие при всех классах мутаций.

Различают: потенциаторы, корректоры, амплификаторы (усилители), стабилизаторы (рис.2).



Рис.2 CFTR - модуляторы [35].

Потенциаторы усиливают функцию CFTR за счет увеличения вероятности открытия ионного канала, корректоры улучшают сворачивание и транспортировку мутантного CFTR к плазматической мембране. Кроме того, новые экспериментальные методы лечения, включая амплификаторы, стабилизаторы, считывающие агенты и методы лечения на основе генов и РНК, продемонстрировали значительный потенциал в устранении основных дефектов CFTR. Несмотря на этот прогресс, в лечении муковисцидоза остаются значительные проблемы, особенно у пациентов с мутациями, которые не реагируют на одобренные в настоящее время модуляторы CFTR, оставляя их без терапевтических решений.

Модуляторы CFTR первого поколения

Первый одобренный к применению потенциатор **ивакафтор (VX-770) - Калидеко (Kalydeco)** был разработан американской биотехнологической компании Вертекс (VertexPharmaceuticals) и одобрен FDA в 2012 году. (Приложение 5). Препарат не зарегистрирован в РФ.

Вторым CFTR модулятором и первым модулятором для пациентов-гомозигот по *F508del* в гене *CFTR* стал препарат **Оркамби (Orkambi, VX-809 лумакафтор и VX-770 ивакафтор)** [96]. Лекарственное средство предназначено для лечения пациентов старше 1 года. В состав препарата (таблетки и гранулы) входят: лумакафтор и ивакафтор, принимается в необходимой дозировке 2 раза

в день с интервалом 12 часов. Препарат Оркамби был также разработан компанией Вертекс (VertexPharmaceuticals) и одобрен FDA в июне 2015 г. Препарат оказывает двойное действие: лумакафтор улучшает конформационную стабильность F508del-CFTR, в результате чего улучшаются процессинг и миграция зрелого белка к поверхности клеток, а ивакафтор является активатором CFTR канала, который облегчает транспорт ионов хлора за счет улучшения способности белка CFTR к открытию каналов (или формированию ворот) на клеточной поверхности (рис 2). Препарат зарегистрирован в РФ в декабре 2020 года.

3-й модулятор CFTR 1-го поколения Симдеко (Симкеви) (*Тезакафтор/ивакафтор +ивакафтор*) показал более высокую эффективность в клинической практике и безопасность [97]. В состав препарата Симдеко (Symdeko) входит тезакафтор (VX-661) и ивакафтор (VX-770), показан пациентам старше 6 лет, у которых есть две копии мутации F508del или хотя бы одна мутация в гене CFTR, которая поддается лечению препаратом Симдеко. В Европе препарат называется Симкеви (Symkevi). Препарат не зарегистрирован в РФ.

Модуляторы CFTR второго поколения

Препараты первого поколения показали свою умеренную эффективность у пациентов с двумя мутациями F508del (около 50 процентов людей с муковисцидозом). Поскольку почти 90 процентов больных муковисцидозом имеют одну или две мутации F508del, модуляторы следующего поколения должны быть использоваться у значительно большего числа людей с муковисцидозом. Первым модулятором второго поколения стала тройная комбинация модуляторов – ***Трикафта (Trikafta)/(Кафтрио (Kaftrio)/Трилекска (Trileksa) (ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор)*** для лечения пациентов в возрасте с 2 лет с мутациями, встречающимися в 90% случаев. Появление нового корректора элексакафтора (VX-445) значительно повысило эффективность терапии и позволило улучшить профиль безопасности [98,99]. В настоящее время данная комбинация одобрена для носителей 271 варианта (ранее - для людей с хотя бы одной мутацией *F508del*) [37,39], Симдеко одобрен для 154 мутаций; Калидеко - для 97 мутаций. (Приложение 4)

В 2024 году FDA одобрило новый тройной модулятор Алифтрек (Alyftrek) (ванзакафтор+тезакафтор+дейтивакафтор) для людей с муковисцидозом в возрасте от 6 лет и старше, у которых есть мутация, подходящая для лечения препаратом ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор, или одна из 31 редкой мутации, для которой ранее не был одобрен модулятор. Результаты клинических испытаний ванзакафтор+тезакафтор+дейтивакафтор показали улучшение функции лёгких, сопоставимое с тем, что наблюдалось при приёме ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор, а также более значительное снижение уровня хлоридов в поте, по сравнению с приёмом ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор. Ванзакафтор+тезакафтор+дейтивакафтор

предлагает еще один вариант для пациентов с МВ, в том числе для тех, кто не переносит ивакафтор+элексакафтор+тезакафтор и ивакафтор. Кроме того, ванзакафтор+тезакафтор+дейтивакафтор необходимо принимать только один раз в день — по сравнению с другими модуляторами дважды в день, что потенциально упрощает режим дозирования. Ванзакафтор+тезакафтор+дейтивакафтор имеет выделенное предупреждение о риске повреждения печени и печеночной недостаточности в рамке (Black box warning). Предупреждения и меры предосторожности включают в себя серьезные и потенциально смертельные лекарственные поражения печени, печеночную недостаточность, а также реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию; лекарственное взаимодействие с индукторами и ингибиторами CYP3A; и катаракту. Препарат не следует использовать при тяжёлых нарушениях функции печени (класс С по классификации Child-Pugh), а при умеренных нарушениях (класс В) его применение не рекомендуется

Приложение 4. Список патогенных вариантов гена *CFTR*, чувствительных к таргетным препаратам

Таблица 1 Патогенные варианты гена *CFTR*, чувствительные к препарату ивакафтор.

<i>711+3A→G</i> *	<i>F311del</i>	<i>I148T</i>	<i>R75Q</i>	<i>S589N</i>
<i>2789+5G→A</i> *	<i>F311L</i>	<i>I175V</i>	<i>R117C</i> *	<i>S737F</i>
<i>3272-26A→G</i> *	<i>F508C</i>	<i>I807M</i>	<i>R117G</i>	<i>S945L</i> *
<i>3849+10kbC→T</i> *	<i>F508C;S1251N</i> ‡	<i>I1027T</i>	<i>R117H</i> *	<i>S977F</i> *
<i>A120T</i>	<i>F1052V</i>	<i>I1139V</i>	<i>R117L</i>	<i>S1159F</i>
<i>A234D</i>	<i>F1074L</i>	<i>K1060T</i>	<i>R117P</i>	<i>S1159P</i>
<i>A349V</i>	<i>G178E</i>	<i>L206W</i> *	<i>R170H</i>	<i>S1251N</i> *
<i>A455E</i> *	<i>G178R</i> *	<i>L320V</i>	<i>R347H</i> *	<i>S1255P</i> *
<i>A1067T</i>	<i>G194R</i>	<i>L967S</i>	<i>R347L</i>	<i>T338I</i>
<i>D110E</i>	<i>G314E</i>	<i>L997F</i>	<i>R352Q</i> *	<i>T1053I</i>
<i>D110H</i>	<i>G551D</i> *	<i>L1480P</i>	<i>R553Q</i>	<i>V232D</i>
<i>D192G</i>	<i>G551S</i> *	<i>M152V</i>	<i>R668C</i>	<i>V562I</i>
<i>D579G</i> *	<i>G576A</i>	<i>M952I</i>	<i>R792G</i>	<i>V754M</i>

<i>D924N</i>	<i>G970D</i>	<i>M952T</i>	<i>R933G</i>	<i>V1293G</i>
<i>D1152H</i> *	<i>G1069R</i>	<i>P67L</i> *	<i>R1070Q</i>	<i>W1282R</i>
<i>D1270N</i>	<i>G1244E</i> *	<i>Q237E</i>	<i>R1070W</i> *	<i>Y1014C</i>
<i>E56K</i>	<i>G1249R</i>	<i>Q237H</i>	<i>R1162L</i>	<i>Y1032C</i>
<i>E193K</i>	<i>G1349D</i> *	<i>Q359R</i>	<i>R1283M</i>	
<i>E822K</i>	<i>H939R</i>	<i>Q1291R</i>	<i>S549N</i> *	
<i>E831X</i> *	<i>H1375P</i>	<i>R74W</i>	<i>S549R</i> *	

*Для этих мутаций существуют клинические данные

† Сложные/комплексные мутации, когда один аллель гена *CFTR* имеет несколько мутаций; они существуют независимо от наличия мутаций на другом аллеле

Таблица 2. Патогенные варианты гена *CFTR*, чувствительные к препарату тезакафтор+ивакафтор

<i>546insCTA</i>	<i>E92K</i>	<i>G576A</i>	<i>L346P</i>	<i>R117G</i>	<i>S589N</i>
<i>711+3A→G</i> *	<i>E116K</i>	<i>G576A;R668C</i> ‡	<i>L967S</i>	<i>R117H</i>	<i>S737F</i>
<i>2789+5G→A</i> *	<i>E193K</i>	<i>G622D</i>	<i>L997F</i>	<i>R117L</i>	<i>S912L</i>
<i>3272-26A→G</i> *	<i>E403D</i>	<i>G970D</i>	<i>L1324P</i>	<i>R117P</i>	<i>S945L</i> *
<i>3849+10kbC→T</i> *	<i>E588V</i>	<i>G1069R</i>	<i>L1335P</i>	<i>R170H</i>	<i>S977F</i> *
<i>A120T</i>	<i>E822K</i>	<i>G1244E</i>	<i>L1480P</i>	<i>R258G</i>	<i>S1159F</i>
<i>A234D</i>	<i>E831X</i>	<i>G1249R</i>	<i>M152V</i>	<i>R334L</i>	<i>S1159P</i>
<i>A349V</i>	<i>F191V</i>	<i>G1349D</i>	<i>M265R</i>	<i>R334Q</i>	<i>S1251N</i>
<i>A455E</i> *	<i>F311del</i>	<i>H939R</i>	<i>M952I</i>	<i>R347H</i> *	<i>S1255P</i>
<i>A554E</i>	<i>F311L</i>	<i>H1054D</i>	<i>M952T</i>	<i>R347L</i>	<i>T338I</i>
<i>A1006E</i>	<i>F508C</i>	<i>H1375P</i>	<i>P5L</i>	<i>R347P</i>	<i>T1036N</i>
<i>A1067T</i>	<i>F508C;S1251N</i> ‡	<i>I148T</i>	<i>P67L</i> *	<i>R352Q</i> *	<i>T1053I</i>
<i>D110E</i>	<i>F508del</i> ‡	<i>I175V</i>	<i>P205S</i>	<i>R352W</i>	<i>V201M</i>
<i>D110H</i> *	<i>F575Y</i>	<i>I336K</i>	<i>Q98R</i>	<i>R553Q</i>	<i>V232D</i>
<i>D192G</i>	<i>F1016S</i>	<i>I601F</i>	<i>Q237E</i>	<i>R668C</i>	<i>V562I</i>
<i>D443Y</i>	<i>F1052V</i>	<i>I618T</i>	<i>Q237H</i>	<i>R751L</i>	<i>V754M</i>
<i>D443Y;G576A;R668C</i> ‡	<i>F1074L</i>	<i>I807M</i>	<i>Q359R</i>	<i>R792G</i>	<i>V1153E</i>
<i>D579G</i> *	<i>F1099L</i>	<i>I980K</i>	<i>Q1291R</i>	<i>R933G</i>	<i>V1240G</i>
<i>D614G</i>	<i>G126D</i>	<i>I1027T</i>	<i>R31L</i>	<i>R1066H</i>	<i>V1293G</i>
<i>D836Y</i>	<i>G178E</i>	<i>I1139V</i>	<i>R74Q</i>	<i>R1070Q</i>	<i>W1282R</i>

<i>D924N</i>	<i>G178R</i>	<i>I1269N</i>	<i>R74W</i>	<i>R1070W</i> *	<i>Y109N</i>
<i>D979V</i>	<i>G194R</i>	<i>I1366N</i>	<i>R74W;D1270N</i> ‡	<i>R1162L</i>	<i>Y161S</i>
<i>D1152H</i> *	<i>G194V</i>	<i>K1060T</i>	<i>R74W;V201M</i> ‡	<i>R1283M</i>	<i>Y1014C</i>
<i>D1270N</i>	<i>G314E</i>	<i>L15P</i>	<i>R74W;V201M;D1270N</i> ‡	<i>R1283S</i>	<i>Y1032C</i>
<i>E56K</i>	<i>G551D</i>	<i>L206W</i> *	<i>R75Q</i>	<i>S549N</i>	
<i>E60K</i>	<i>G551S</i>	<i>L320V</i>	<i>R117C</i> *	<i>S549R</i>	

*Клинические данные для этих мутаций, полученные в исследованиях

† Комплексные аллели, когда один аллель гена CFTR имеет несколько мутаций; они существуют независимо от наличия мутаций на другом аллеле.

‡ У пациента должно быть две копии мутации F508del или по крайней мере одна копия отвечающей мутации.

Таблица 3. Патогенные варианты гена *CFTR*, чувствительные к препарату ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор

Согласно клиническим данным *				
<i>2789+5G→A</i>	<i>D1152H</i> †	<i>L206W</i> †	<i>R1066H</i> †	<i>S945L</i> †
<i>3272-26A→G</i>	<i>F508del</i> †	<i>L997F</i> †	<i>R117C</i> †	<i>T338I</i> †
<i>3849+10kbC→T</i>	<i>G85E</i> †	<i>M1101K</i> †	<i>R347H</i> †	<i>V232D</i> †
<i>A455E</i> †	<i>L1077P</i> †	<i>P5L</i> †	<i>R347P</i> †	
Согласно данным in vitro†				
<i>N1303K</i>	<i>F200I</i>	<i>I1139V</i>	<i>P574H</i>	<i>S1045Y</i>
<i>1507_1515del9</i>	<i>F311del</i>	<i>I125T</i>	<i>P67L</i>	<i>S108F</i>
<i>2183A→G</i>	<i>F311L</i>	<i>I1269N</i>	<i>P750L</i>	<i>S1118F</i>
<i>3141del9</i>	<i>F508C</i>	<i>I1366N</i>	<i>Q1291R</i>	<i>S1159F</i>
<i>546insCTA</i>	<i>F508C;S1251N</i>	<i>I148N</i>	<i>Q1313K</i>	<i>S1159P</i>
<i>A1006E</i>	<i>F575Y</i>	<i>I148T</i>	<i>Q237E</i>	<i>S1235R</i>
<i>A1067P</i>	<i>F587I</i>	<i>I175V</i>	<i>Q237H</i>	<i>S1251N</i>
<i>A1067T</i>	<i>G1047R</i>	<i>I331N</i>	<i>Q359R</i>	<i>S1255P</i>
<i>A107G</i>	<i>G1061R</i>	<i>I336K</i>	<i>Q372H</i>	<i>S13F</i>
<i>A120T</i>	<i>G1069R</i>	<i>I502T</i>	<i>Q493R</i>	<i>S341P</i>
<i>A234D</i>	<i>G1123R</i>	<i>I506L</i>	<i>Q552P</i>	<i>S364P</i>
<i>A309D</i>	<i>G1244E</i>	<i>I556V</i>	<i>Q98R</i>	<i>S492F</i>
<i>A349V</i>	<i>G1247R</i>	<i>I601F</i>	<i>R1048G</i>	<i>S549I</i>

A46D	G1249R	I618T	R1070Q	S549N
A554E	G126D	I807M	R1070W	S549R
A62P	G1349D	I980K	R1162L	S589N
C491R	G178E	K1060T	R117C;G576A;R668C	S737F
D110E	G178R	K162E	R117G	S912L
D110H	G194R	K464E	R117H	S977F
D1270N	G194V	L1011S	R117L	T1036N
D1445N	G27E	L1324P	R117P	T1053I
D192G	G27R	L1335P	R1283M	T1086I
D443Y	G314E	L137P	R1283S	T1246I
D443Y;G576A;R668C	G424S	L1480P	R170H	T1299I
D565G	G463V	L15P	R258G	T351I
D579G	G480C	L165S	R297Q	V1153E
D614G	G480S	L320V	R31C	V1240G
D836Y	G551A	L333F	R31L	V1293G
D924N	G551D	L333H	R334L	V201M
D979V	G551S	L346P	R334Q	V392G
D993Y	G576A	L441P	R347L	V456A
E116K	G576A;R668C	L453S	R352Q	V456F
E116Q	G622D	L619S	R352W	V562I
E193K	G628R	L967S	R516S	V603F
E292K	G970D	M1137V	R553Q	V754M
E403D	G970S	M150K	R555G	W1098C
E474K	H1054D	M152V	R668C	W1282R
E56K	H1085P	M265R	R709Q	W361R
E588V	H1085R	M952I	R74Q	Y1014C
E60K	H1375P	M952T	R74W	Y1032C
E822K	H139R	N1088D	R74W;D1270N	Y109N
E92K	H199Y	N1303I	R74W;V201M	Y161D
F1016S	H620P	N186K	R74W;V201M;D1270N	Y161S
F1052V	H620Q	N187K	R751L	Y301C
F1074L	H939R	N418S	R75L	Y563N
F1099L	H939R;H949L	P140S	R75Q	
F1107L	I1027T	P205S	R792G	
F191V	I105N	P499A	R933G	
На основе экстраполяции данных, полученных в клинических исследованиях[§]				
4005+2T→C	2789+2insA	3849+40A→G	5T;TG13	
1341G→A	296+28A→G	3849+4A→G	621+3A→G	
1898+3A→G	3041-15T→G	3850-3T→G	711+3A→G	
2752-26A→G	3600G→A	5T;TG12	E831X	

* Клинические данные, полученные в ходе исследований .

† Эта мутация также считается чувствительной к FRT-анализу.

‡ Мутация N1303K считается чувствительной к НВЕ-анализу. Все остальные мутации, которые считаются чувствительными к данным in vitro, подтверждаются FRT-анализом.

§ Эффективность экстраполируется из результатов исследования на неканонические мутации сплайсинга, поскольку клинические исследования всех мутаций этой подгруппы невозможны, а эти мутации не поддаются анализу с помощью системы FRT.

Таблица 4. Патогенные варианты гена *CFTR*, чувствительные к препарату Ванзакафтор+тезакафтор+дейтивакафтор.

Согласно клиническим данным *						
<i>A455E</i>	<i>G551D</i>	<i>L1077P</i> [†]	<i>R352Q</i>	<i>S549N</i>	<i>V754M</i>	
<i>D1152H</i>	<i>G85E</i> [†]	<i>L206W</i>	<i>R75Q</i>	<i>S549R</i>	<i>W1098C</i> [†]	
<i>F508del</i> [†]	<i>H1054D</i>	<i>M1101K</i> [†]	<i>S1159F</i>	<i>S945L</i>	<i>W1282R</i>	
<i>G1244E</i>	<i>I336K</i>	<i>R1066H</i>	<i>S1251N</i>	<i>V562I</i>	<i>Y563N</i> [†]	
Согласно данным in vitro [‡]						
<i>1507_1515del9</i>	<i>E116Q</i>	<i>G424S</i>	<i>I556V</i>	<i>P140S</i>	<i>R334L</i>	<i>T1053I</i>
<i>2183A→G</i>	<i>E193K</i>	<i>G463V</i>	<i>I601F</i>	<i>P205S</i>	<i>R334Q</i>	<i>T1086I</i>
<i>3141del9</i>	<i>E292K</i>	<i>G480C</i>	<i>I618T</i>	<i>P499A</i>	<i>R347H</i>	<i>T1246I</i>
<i>3195del6</i>	<i>E403D</i>	<i>G480S</i>	<i>I807M</i>	<i>P5L</i>	<i>R347L</i>	<i>T1299I</i>
<i>3199del6</i>	<i>E474K</i>	<i>G551A</i>	<i>I980K</i>	<i>P574H</i>	<i>R347P</i>	<i>T338I</i>
<i>546insCTA</i>	<i>E56K</i>	<i>G551S</i>	<i>K1060T</i>	<i>P67L</i>	<i>R352W</i>	<i>T351I</i>
<i>A1006E</i>	<i>E588V</i>	<i>G576A</i>	<i>K162E</i>	<i>P750L</i>	<i>R516G</i>	<i>T604I</i>
<i>A1067P</i>	<i>E60K</i>	<i>G576A;R668C</i> [§]	<i>K464E</i>	<i>P99L</i>	<i>R516S</i>	<i>V1153E</i>
<i>A1067T</i>	<i>E822K</i>	<i>G622D</i>	<i>L1011S</i>	<i>Q1100P</i>	<i>R553Q</i>	<i>V1240G</i>
<i>A107G</i>	<i>E92K</i>	<i>G628R</i>	<i>L102R</i>	<i>Q1291R</i>	<i>R555G</i>	<i>V1293G</i>
<i>A120T</i>	<i>F1016S</i>	<i>G91R</i>	<i>L1065P</i>	<i>Q1313K</i>	<i>R560S</i>	<i>V201M</i>
<i>A234D</i>	<i>F1052V</i>	<i>G970D</i>	<i>L1324P</i>	<i>Q237E</i>	<i>R560T</i>	<i>V232D</i>
<i>A309D</i>	<i>F1074L</i>	<i>G970S</i>	<i>L1335P</i>	<i>Q237H</i>	<i>R668C</i>	<i>V392G</i>
<i>A349V</i>	<i>F1099L</i>	<i>H1085P</i>	<i>L137P</i>	<i>Q359R</i>	<i>R709Q</i>	<i>V456A</i>
<i>A46D</i>	<i>F1107L</i>	<i>H1085R</i>	<i>L1480P</i>	<i>Q372H</i>	<i>R74Q</i>	<i>V456F</i>
<i>A554E</i>	<i>F191V</i>	<i>H1375P</i>	<i>L15P</i>	<i>Q452P</i>	<i>R74W</i>	<i>V520F</i>
<i>A559T</i>	<i>F200I</i>	<i>H139R</i>	<i>L165S</i>	<i>Q493R</i>	<i>R74W;D1270N</i> [§]	<i>V603F</i>
<i>A559V</i>	<i>F311del</i>	<i>H199R</i>	<i>L320V</i>	<i>Q552P</i>	<i>R74W;V201M</i> [§]	<i>W361R</i>
<i>A561E</i>	<i>F311L</i>	<i>H199Y</i>	<i>L333F</i>	<i>Q98R</i>	<i>R74W;V201M;D1270N</i> [§]	<i>Y1014C</i>
<i>A613T</i>	<i>F508C</i>	<i>H609R</i>	<i>L333H</i>	<i>R1048G</i>	<i>R75L</i>	<i>Y1032C</i>
<i>A62P</i>	<i>F508C;S1251N</i> [§]	<i>H620P</i>	<i>L346P</i>	<i>R1066C</i>	<i>R751L</i>	<i>Y109N</i>
<i>A72D</i>	<i>F575Y</i>	<i>H620Q</i>	<i>L441P</i>	<i>R1066L</i>	<i>R792G</i>	<i>Y161D</i>
<i>C491R</i>	<i>F587I</i>	<i>H939R</i>	<i>L453S</i>	<i>R1066M</i>	<i>R933G</i>	<i>Y161S</i>
<i>D110E</i>	<i>G1047R</i>	<i>H939R;H949L</i>	<i>L619S</i>	<i>R1070Q</i>	<i>S1045Y</i>	<i>Y301C</i>
<i>D110H</i>	<i>G1061R</i>	<i>I1027T</i>	<i>L967S</i>	<i>R1070W</i>	<i>S108F</i>	<i>Y569C</i>
<i>D1270N</i>	<i>G1069R</i>	<i>I105N</i>	<i>L997F</i>	<i>R1162L</i>	<i>S1118F</i>	<i>Y913C</i>

<i>D1445N</i>	<i>G1123R</i>	<i>I1139V</i>	<i>M1101R</i>	<i>R117C</i>	<i>S1159P</i>	
<i>D192G</i>	<i>G1247R</i>	<i>I1234Vdel6aa</i>	<i>M1137V</i>	<i>R117C;G576A;R668C</i>	<i>S1235R</i>	
<i>D443Y</i>	<i>G1249R</i>	<i>I125T</i>	<i>M150K</i>	<i>R117G</i>	<i>S1255P</i>	
<i>D443Y;G576A;R668C[§]</i>	<i>G126D</i>	<i>I1269N</i>	<i>M152V</i>	<i>R117H</i>	<i>S13F</i>	
<i>D513G</i>	<i>G1349D</i>	<i>I331N</i>	<i>M265R</i>	<i>R117L</i>	<i>S341P</i>	
<i>D565G</i>	<i>G149R</i>	<i>I1366N</i>	<i>M952I</i>	<i>R117P</i>	<i>S364P</i>	
<i>D579G</i>	<i>G178E</i>	<i>I1398S</i>	<i>M952T</i>	<i>R1283M</i>	<i>S492F</i>	
<i>D614G</i>	<i>G178R</i>	<i>I148N</i>	<i>N1088D</i>	<i>R1283S</i>	<i>S549I</i>	
<i>D836Y</i>	<i>G194R</i>	<i>I148T</i>	<i>N1303I</i>	<i>R170H</i>	<i>S589N</i>	
<i>D924N</i>	<i>G194V</i>	<i>I175V</i>	<i>N1303K[‡]</i>	<i>R258G</i>	<i>S737F</i>	
<i>D979V</i>	<i>G27E</i>	<i>I502T</i>	<i>N186K</i>	<i>R297Q</i>	<i>S912L</i>	
<i>D993Y</i>	<i>G27R</i>	<i>I506L</i>	<i>N187K</i>	<i>R31C</i>	<i>S977F</i>	
<i>E116K</i>	<i>G314E</i>	<i>I506T</i>	<i>N418S</i>	<i>R31L</i>	<i>T1036N</i>	

На основе экстраполяции данных[¶]

<i>1341G→A</i>	<i>2789+2insA</i>	<i>3041-15T→G</i>	<i>3849+10kbC→T</i>	<i>3850-3T→G</i>	<i>5T;TG13</i>	<i>711+3A→G</i>
<i>1898+3A→G</i>	<i>2789+5G→A</i>	<i>3272-26A→G</i>	<i>3849+4A→G</i>	<i>4005+2T→C</i>	<i>621+3A→G</i>	<i>E831X</i>
<i>2752-26A→G</i>	<i>296+28A→G</i>	<i>3600G→A</i>	<i>3849+40A→G</i>	<i>5T;TG12</i>		

* Clinical data is obtained from Trials 1 and 2.

† This mutation is also predicted to be responsive by FRT assay with ALYFTREK.

‡ The *N1303K* mutation is predicted to be responsive only by HBE assay. All other mutations predicted to be responsive with in vitro data are supported by FRT assay.

§ Complex/compound mutations where a single allele of the *CFTR* gene has multiple mutations; these exist independent of the presence of mutations on the other allele.

¶ Efficacy is extrapolated to certain non-canonical splice mutations because clinical trials in all mutations in this subgroup are infeasible and these mutations are not amenable to interrogation by FRT system.

Клинические данные получены в ходе исследований.

† Прогнозируется, что эта мутация будет иметь положительный эффект в анализе FRT с ALYFTREK.

‡ Прогнозируется, что мутация *N1303K* будет иметь положительный эффект только в анализе HBE. Все остальные мутации, для которых прогнозируется положительный эффект in vitro, подтверждены анализом FRT.

§ Комплексные аллели, при которых один аллель гена *CFTR* имеет несколько мутаций; они существуют независимо от наличия мутаций в другом аллеле.

¶ Эффективность экстраполируется на некоторые неканонические мутации сплайсинга, поскольку клинические испытания для всех мутаций в этой подгруппе невозможны, и эти мутации не поддаются анализу системой FRT.

Таблица 5. Патогенные варианты, не внесенные в инструкцию к препаратам, но имеющие чувствительность к ним, по результатам исследования эффективности на кишечных органоидах или в клинических наблюдениях и исследованиях.

Патогенный вариант	Препарат	Возраст	Примечания
E92K ¹ c.274G>A p.Glu92Lys	ивакафтор+лумакафтор	С 2 лет	
L138ins ² c.411_412insCTA p.Leu138dup	ивакафтор+лумакафтор	С 2 лет	
[E217G, G509D] ³	ивакафтор+лумакафтор	С 2 лет	
c.1584+18672A>G (c.1585-9412A>G) ⁴	ивакафтор+лумакафтор	С 2 лет	
R334W [#] c.1000C>T p.(Arg334Trp) ⁵	ивакафтор+лумакафтор	С 2 лет	
2789+5G>A ⁶	ивакафтор+лумакафтор	С 2 лет	
T1036N	ивакафтор+лумакафтор	С 2 лет	
3849+10kbC>T	ивакафтор+лумакафтор	С 2 лет	
V392G	ивакафтор+лумакафтор	С 2 лет	
[R153I;E217G] ⁷	ивакафтор+лумакафтор	С 2 лет	
3272-16T>A ⁸	ивакафтор+лумакафтор	С 2 лет	
[E217G, G509D] ⁹	ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор	С 2 лет	
3272-16T>A ⁸ c.3140 -16T>A No protein name	ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор	С 2 лет	Кроме генотипов: 3272-16T>A\ 1 класс

G1047S c.3139G>A p.(Gly1047Ser)	ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор	С 2 лет	
G461E ¹⁰ c.1382G>A p.(Gly461Glu)	ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор	С 2 лет	
R334W# c.1000C>T p.(Arg334Trp) ¹¹	ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор	С 2 лет	

¹ Kondratyeva, E.; Melyanovskaya, Y.; Bulatenko, N.; Davydenko, K.; Filatova, A.; Efremova, A.; Skoblov, M.; Bukharova, T.; Sherman, V.; Voronkova, A.; Zhekaite, E.; Krasovskiy, S.; Amelina, E.; Petrova, N.; Polyakov, A.; Adyan, T.; Starinova, M.; Krasnova, M.; Vasilyev, A.; Makhnach, O.; Zinchenko, R.; Kutsev, S.; Gokdemir, Y.; Karadag, B.; Goldshtein, D. Clinical and Functional Characteristics of the E92K *CFTR* Gene Variant in the Russian and Turkish Population of People with Cystic Fibrosis. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 6351. <https://doi.org/10.3390/ijms24076351>

² Мельяновская Ю. Л., Красовский С. А., Ефремова А. С., Булатенко Н. В., Макарова М. А. Течение заболевания с оценкой функции хлорного канала и подбор таргетной терапии in vitro у взрослого пациента с муковисцидозом с генотипом 2184insA/L138ins. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020;15(2):170-174. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15041>

³ Kondratyeva E, Melyanovskaya Y, Efremova A, Krasnova M, Mokrousova D, Bulatenko N, Petrova N, Polyakov A, Adyan T, Kovalskaia V, Bukharova T, Marakhonov A, Zinchenko R, Zhekaite E, Buhonin A, Goldshtein D. Clinical and Genetic Characteristics of a Patient with Cystic Fibrosis with a Complex Allele [E217G;G509D] and Functional Evaluation of the CFTR Channel. *Genes (Basel)*. 2023 Aug 28;14(9):1705. doi: 10.3390/genes14091705

⁴ Ефремова А.С., Мельяновская Ю.Л., Булатенко Н.В., Одинаева Н.Д., Орлов А.В., Пашкевич А.А., Адян Т.А., Кондратьева Е.И. Описание редких аллелей гена CFTR при муковисцидозе с помощью функциональных тестов и форсколинового теста на ректальных органоидах. *Пульмонология*. 2021;31(2):178-188. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-178-188>

⁵ Амелина Е.Л., Ефремова А.С., Мельяновская Ю.Л., Булатенко Н.В., Бухарова Т.Б., Каширская Н.Ю., Красовский С.А., Гольдштейн Д.В. Использование функциональных тестов для оценки остаточной активности канала CFTR и индивидуального подбора эффективных CFTR-модуляторов для лечения пациентов с муковисцидозом с «мягким» и «тяжелым» генетическими вариантами. *Пульмонология*. 2021;31(2):167-177. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-167-177>

⁶ Краснова М.Г., Ефремова А.С., Мельяновская Ю.Л., Красовский С.А., Мокроусова Д.О., Бухарова Т.Б., Булатенко Н.В., Кондратьева Е.И., Гольдштейн Д.В. Оценка действия CFTR-модуляторов при наличии в генотипе пациентов с муковисцидозом варианта сплайсинга 2789+5G>A. *Пульмонология*. 2024;34(6):857-868. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-6-857-868>

⁷ Kondratyeva, E.; Melyanovskaya, Y.; Efremova, A.; Krasnova, M.; Mokrousova, D.; Bulatenko, N.; Petrova, N.; Polyakov, A.; Adyan, T.; Kovalskaia, V.; et al. Clinical and Genetic Characteristics of a Patient with Cystic Fibrosis with a Complex Allele [E217G;G509D] and Functional Evaluation of the CFTR Channel. *Genes* **2023**, *14*, 1705. <https://doi.org/10.3390/genes14091705>

⁸ Kondratyeva, E.; Bukharova, T.; Efremova, A.; Melyanovskaya, Y.; Bulatenko, N.; Davydenko, K.; Filatova, A.; Skoblov, M.; Krasovsky, S.; Petrova, N.; et al. Health Characteristics of Patients with Cystic Fibrosis whose Genotype Includes a Variant of the Nucleotide Sequence c.3140-16T>A and Functional Analysis of this Variant. *Genes* **2021**, *12*, 837. <https://doi.org/10.3390/genes12060837>

⁹ Kondratyeva, E.; Melyanovskaya, Y.; Efremova, A.; Krasnova, M.; Mokrousova, D.; Bulatenko, N.; Petrova, N.; Polyakov, A.; Adyan, T.; Kovalskaia, V.; et al. Clinical and Genetic Characteristics of a Patient with Cystic Fibrosis with a Complex Allele [E217G;G509D] and Functional Evaluation of the CFTR Channel. *Genes* **2023**, *14*, 1705. <https://doi.org/10.3390/genes14091705>

¹⁰ Efremova A, Kashirskaya N, Krasovskiy S, Melyanovskaya Y, Krasnova M, Mokrousova D, Bulatenko N, Kondratyeva E, Makhnach O, Bukharova T, Zinchenko R, Kutsev S, Goldshtein D. Comprehensive Assessment of *CFTR* Modulators' Therapeutic Efficiency for N1303K Variant. *Int J Mol Sci.* 2024 Feb 27;25(5):2770. doi: 10.3390/ijms25052770. PMID: 38474016; PMCID: PMC10931982.

¹¹ Kondratyeva, E.; Bukharova, T.; Efremova, A.; Melyanovskaya, Y.; Bulatenko, N.; Davydenko, K.; Filatova, A.; Skoblov, M.; Krasovsky, S.; Petrova, N.; Polyakov, A.; Adyan, T.; Amelina, E.; Shadrina, V.; Zhekaite, E.; Zodbina, A.; Chernyak, A.; Zinchenko, R.; Kutsev, S.; Goldshtein, D. Health Characteristics of Patients with Cystic Fibrosis whose Genotype Includes a Variant of the Nucleotide Sequence c.3140-16T>A and Functional Analysis of this Variant. *Genes* **2021**, *12*, 837. <https://doi.org/10.3390/genes12060837>

- Клинические преимущества показали наблюдения в отношении пациентов с прогрессирующим легочных изменений и не одобренные для терапии ETI и не указанные в инструкции по применению, в том числе для пациентов R334W, 2789+5G>A:

- https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/217660s000lbl.pdf

- <https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-treatment-with-cftr-modulators/print>

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-epar-public-assessment-report-variation_en.pdf

- <https://trialfinder.cysticfibrosis.ca/studies/evaluation-of-efficacy-and-safety-of-elexacaftor-t>

.....

Приложение 5. Торговые наименования и фирмы - производители препаратов таргетной терапии для муковисцидоза

Таблица 1 Торговые наименования препаратов таргетной терапии, зарегистрированных в США (FDA) и Европе (EMA)

МНН	ивакафтор	ивакафтор+лумакафтор	Ивакафтор+тезакафтор; ивакафтор	Ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор	Ванзакафтор+тезакафтор+дейтивакафтор
Производитель	Vertex Pharmaceuticals Incorporated.	Vertex Pharmaceuticals Incorporated.	Vertex Pharmaceuticals Incorporated\Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited	Vertex Pharmaceuticals Incorporated\Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited	Vertex Pharmaceuticals Incorporated.
Страна происхождения	США	США	США/ЕС	США/ЕС/Аргентина	США
Торговое наименование	Калидеко (Kalydeco)	Оркамби (Orkambi)	Симдеко/Симкеви (Symdeko/Symkevi)	Трикафта/Кафтрио/Трилекса Trikafta/Kaftrio/Trileksa	Алифтрек (Aliftrek)
Дозировки	гранулы 25 мг 50 мг 75 мг таблетки 150 мг	гранулы 100 мг/125 мг 150 мг/188 мг таблетки 100 мг/125 мг 200 мг/125 мг	Таблетки США 50 мг/75 мг + 75 мг 100 мг/150 мг + 150 мг ЕС (без ивакафтора) 50 мг/75 мг и 100 мг/150 мг	Таблетки США/Аргентина 50 мг/25 мг/37,5 мг мгмг + 75мг 100 мг/50 мг/75мг+150мг ЕС (без ивакафтора) 50 мг/25 мг/37,5 мг мгмг 100 мг/50 мг/75 мгмг	Таблетки 4мг/20 мг/50 мг 10мг/50 мг/125 мг
Содержимое 1 упаковки	56 саше с гранулами и 56 таблеток	112 саше с гранулами и 112 табл. покрытых оболочкой	56 таблеток 28 тезакафтор+ивакафтор и 28 ивакафтор	56 табл. Ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и 28 табл. ивакафтора	84 таблетки Ванзакафтор+тезакафтор+дейтивакафтор
Кол-во таб в упаковке всего	56 табл. 56 саше	112 табл. 112 саше	56 табл.	США - 84 табл. Аргентина (РФ) – 72 табл.	84 таблетки
Возраст	с 4 мес	С 1 года (в РФ зарегистрирован для	с 6 лет	США/ЕС с 2 лет В РФ с 6 лет	С 6 лет

		пациентов с 2 лет)			
--	--	-----------------------	--	--	--

Таблица 3 Сравнительная характеристика препаратов Симдеко и Симкеви*

Характеристик и	Симдеко/Simdeko	Симкеви/Symkevi (необходим дополнительный прием ивакафтора вечером, не входит в состав упаковки)
Ссылка на инструкцию	https://www.symdeko.com [17]	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/symkevi [100]
Лекарственные формы	Таблетки, покрытые оболочкой Тезакафтор 100 мг, Ивакафтор 150 мг; Ивакафтор 150 мг для детей старше 12 лет, весом более 30кг. Тезакафтор 50 мг, Ивакафтор 75 мг; Ивакафтор 75 мг – для детей 6-11 лет, весом менее 30кг	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой Тезакафтор 100 мг, Ивакафтор 150 мг; для детей старше 12 лет, весом более 30кг. Тезакафтор 50 мг, Ивакафтор 75 мг; для детей 6 - 11 лет весом менее 30 кг
Дозирование	Дети от 12 лет и старше и взрослые: Утренняя доза: одна таблетка тезакафтора 100 мг/ивакафтора 150 мг тезакафтор100 мг/ивакафтор 150 mg перорально каждое утро Вечерняя доза: Одна таблетка ивакафтора 150 мг перорально каждый вечер Дозы следует принимать с интервалом примерно в 12 часов Дети от 6 до 11 лет (весом 30 кг и более): Утренняя доза: одна	Дети от 12 лет и старше и взрослые: Утренняя доза: одна таблетка тезакафтора 100 мг/ивакафтора 150 мг тезакафтор100 mg/ивакафтор 150 мг перорально каждое утро Необходимо применение ивакафтор 150мг (ивакафтор 150мг) (не входит в состав упаковки симкеви) (дети старше 6 лет и весом более 30кг и взрослые) вечером Вечерняя доза: одна таблетка ивакафтора 150 мг перорально каждый вечер – Дозы следует принимать с интервалом примерно в 12 часов Дети от 6 до 11 лет (весом 30 кг и более): Утренняя доза: одна таблетка тезакафтора 100 мг/ивакафтора 150 мг перорально каждое утро Необходимо применение ивакафтор/ ивакафтор 150 мг (не входит в состав упаковки симкеви) вечером Вечерняя доза: одна таблетка ивакафтора 150 мг перорально каждый вечер – Дозы следует принимать с интервалом примерно в 12 часов

	таблетка тезакафтора 100 мг/ивакафтора 150 мг перорально каждое утро Вечерняя доза: одна таблетка ивакафтора 150 мг перорально каждый вечер – Дозы следует принимать с интервалом примерно в 12 часов Дети от 6 до 11 лет (весом менее 30 кг): Утренняя доза: одна таблетка тезакафтора 50 мг/ивакафтора 75 мг перорально каждое утро Вечерняя доза: одна таблетка ивакафтора 75 мг перорально каждый вечер – Дозы следует принимать с интервалом примерно в 12 часов	
Показание	Показан для лечения муковисцидоза у пациентов в возрасте 6 лет и старше, у которых есть в гене регулятора трансмембранной проводимости муковисцидоза (<i>CFTR</i>) мутация <i>F508del</i> унаследованная от обоих родителей или есть по крайней мере одна мутация в гене CF, отвечающая на лечение с помощью симдеко. (Приложение 4, таблица 2)	Показан для лечения муковисцидоза у пациентов в возрасте 6 лет и старше, у которых есть в гене регулятора трансмембранной проводимости муковисцидоза (<i>CFTR</i>) мутация <i>F508del</i> унаследованная от обоих родителей или есть по крайней мере одна мутация в гене CF, отвечающая на лечение с помощью Symkevi. (Приложение 4, таблица 2) Показан в комбинации с таблетками ивакафтор по 150 мг для детей от 6 лет и старше весом более 30кг и взрослых Показан в комбинации с таблетками ивакафтор 75 мг для детей от 6 до 11 лет весом менее 30 кг.
Действующее вещество	100 мг тезакафтор +150 мг ивакафтор +150 мг ивакафтор	100 мг тезакафтор +150 мг ивакафтор 50 мг тезакафтор+75 мг ивакафтор

	50 мг тезакафтор+75 мг ивакафтор +75 мг ивакафтор	
Дата выдачи разрешения	12.02.2018 Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов https://www.fda.gov [101]	31.10.2018 Европейский комитет по регистрации лекарственных средств https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/symkevi [53]

Таблица 4 Сравнительная характеристика препаратов Трикафта, Трилекса и Кафтрио

Характеристики	Трикафта (Trikafta®)	Трилекса (Trileksa®)	Кафтрио (Kaftrio®) (необходим дополнительный прием ивакафтора вечером, не входит в состав упаковки)
Ссылка на инструкцию	https://www.trikafta.com [98]	https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9b472c9a-31ed-471a-90f9-d14d6de4eee8 инструкция по медицинскому применению (ивакафтор+элексакафтор+тезакафтор / ивакафтор №ЛП-№(007693)-(ПГ-RU) от 15.11.2024 (ТН - Трилекса)	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio [102]
Лекарственные формы	Саше с гранулами ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор (80 мг+40 мг+60 мг) + ивакафтор 59,5 мг для детей 2-6 лет и массой тела менее 14 кг; Саше с гранулами ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор (100 мг+50 мг+750 мг) + ивакафтор 75 мг для детей 2-6 лет и массой тела более 14 кг		

	Таблетки, покрытые оболочкой Ивакафтор 75 мг, Тезакафтор 50 мг, Элексакафтор 100 мг; Ивакафтор 150 мг для детей старше 12 лет, для детей 6-11 лет весом более 30кг. Ивакафтор 37,5 мг, Тезакафтор 25 мг, Элексакафтор 50 мг; Ивакафтор 75 мг – для детей 6-11 лет, весом меньше 30кг	Таблетки, покрытые оболочкой Ивакафтор 75 мг, Тезакафтор 50 мг, Элексакафтор 100 мг для детей старше 12 лет и взрослых Ивакафтор 37,5 мг, Тезакафтор 25 мг, Элексакафтор 50 мг
Дозирование	12 лет и старше: Утренняя доза: Две таблетки ивакафтора 75 мг+ тезакафтора 50 мг+элексакафтора 100 мг перорально каждое утро Вечерняя доза: Одна таблетка ивакафтора 150 мг перорально каждый вечер – Дозы следует принимать с интервалом примерно в 12 часов 6-11 лет (вес 30 кг и более): Утренняя доза: Две таблетки ивакафтора 75 мг+ тезакафтора 50 мг+элексакафтора 100 мг перорально каждое утро Вечерняя доза: Одна таблетка ивакафтора 150 мг перорально каждый вечер – Дозы следует принимать с интервалом примерно в 12 часов 6-11 лет (вес менее 30 кг): Утренняя доза: Две таблетки ивакафтора 37,5 мг+ тезакафтора 25 мг+элексакафтора 50 мг перорально каждое утро Вечерняя доза: Одна таблетка ивакафтора 75 мг перорально каждый вечер –	12 лет и старше: Утренняя доза: Две таблетки ивакафтора 75 мг+ тезакафтора 50 мг+элексакафтора 100 мг перорально каждое утро Необходимо применение ивакафтор 150мг (не входит в состав упаковки Kaftrio) Вечерняя доза: одна таблетка ивакафтора 150 мг перорально каждый вечер – Дозы следует принимать с интервалом примерно в 12 часов от 6 до 11 лет (вес 30 кг и более): Утренняя доза: Две таблетки ивакафтора 75 мг+ тезакафтора 50 мг+элексакафтора 100 мг перорально каждое утро Необходимо применение ивакафтор 150мг (не входит в состав упаковки Kaftrio) Вечерняя доза: одна таблетка ивакафтора 150 мг перорально каждый вечер – Дозы следует принимать с интервалом примерно в 12 часов от 6 до 11 лет (вес менее 30 кг): Утренняя доза: две таблетки ивакафтора 37,5 мг+ тезакафтора 25 мг+элексакафтора 50 мг перорально каждое утро Необходимо применение ивакафтор 75мг (не входит в состав упаковки Kaftrio)

			Вечерняя доза: одна таблетка ивакафтор 75мг перорально каждый вечер Дозы следует принимать с интервалом примерно в 12 часов
	2-6 лет (вес менее 14 кг) Утренняя доза: Одно саше, содержащее ивакафтор 60 мг+ тезакафтора 40 мг+элексакафтора 80 мг перорально Вечерняя доза: Одно саше, содержащее 59,5 мг ивакафтора Дозы следует принимать с интервалом примерно в 12 часов 2-6 лет (вес более 14 кг) Утренняя доза: одно саше, содержащее ивакафтор 75 мг+ тезакафтора 50 мг+элексакафтора 100 мг Вечерняя доза: одно саше, содержащее 75 мг Ивакафтора Дозы следует принимать с интервалом примерно в 12 часов		
Показание	Показан для лечения муковисцидоза у пациентов в возрасте 2 лет и старше, по крайней мере с одной копией мутации F508del в гене регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR) или другой мутации, которая поддается лечению препаратом	Показан для лечения муковисцидоза у пациентов в возрасте 6 лет и старше, по крайней мере с одной копией мутации F508del в гене регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR) или другой мутации, которая поддается лечению препаратом	Показан в комбинации с таблетками ивакафтор по 150 мг для лечения муковисцидоза у пациентов в возрасте 12 лет и старше, у которых есть по крайней мере одна мутация F508del в гене регулятора трансмембранной проводимости муковисцидоза (CFTR) или другая мутация, которая поддается лечению препаратом Показан в комбинации с таблетками ивакафтор 75мг для лечения муковисцидоза у пациентов в возрасте от 6 до 11 лет весом менее 30 кг, у которых есть по крайней мере одна мутация F508del в гене регулятора трансмембранной проводимости муковисцидоза (CFTR) или другая мутация, которая

			поддается лечению препаратом.
Действующее вещество	75 мг ивакафтор+50 мг тезакафтор+ 100 мг элексакафтор;150 мг ивакафтор 37,5 мг ивакафтор+25 мг тезакафтор+50 мг элексакафтор; 75 мг ивакафтор 60 мг ивакафтор+40 мг тезакафтор+80 мг элексакафтор/59,5 мг ивакафтор (гранулы) 75 мг ивакафтор+50 мг тезакафтор+100 мг элексакафтор/ 75 мг ивакафтор (гранулы)	75 мг ивакафтор+ 100 мг элексакафтор+50 мг тезакафтор;150 мг ивакафтор 37,5 мг ивакафтор+25 мг тезакафтор+50 мг элексакафтор;75 мг ивакафтор	75 мг ивакафтор+ 100 мг элексакафтор+50 мг тезакафтор;150 мг ивакафтор 37,5 мг ивакафтор+25 мг тезакафтор+50 мг элексакафтор;75 мг ивакафтор
Дата выдачи разрешения	21.10.2019 Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/opa/detailedIndex.cfm?cfgridkey=647618 [99]	Регистрация в РФ 15.11.2024	21.08.2020 Европейский комитет по регистрации лекарственных средств https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio [102]

Приложение 6. Установленное или другое потенциально значимое лекарственное взаимодействие при применении комбинации ивакафтор+лумакафтор

Класс/название одновременно применяемого лекарственного средства	Эффект	Комментарий для клинического применения
<i>Лекарственные средства, взаимодействие с которыми имеет наибольшее клиническое значение</i>		
- противоаллергические лекарственные средства: - монтелукаст	↔ лумакафтор, ивакафтор	Коррекция дозы комбинации ивакафтор + лумакафтор не требуется.
	↓ монтелукаста вследствие индукции лумакафтором изоферментов CYP3A/2C8/2C9	Коррекция дозы монтелукаста не требуется. В соответствующих случаях требуется клинический мониторинг, поскольку применение комбинации ивакафтор + лумакафтор снижает экспозицию монтелукаста, что может снизить его эффективность.
фексофенадин	↔ лумакафтор, ивакафтор ↑ или ↓ фексофенадина вследствие потенциальной индукции или ингибирования Р-гликопротеина	Для получения желаемого клинического эффекта может потребоваться корректировка дозы фексофенадина. Комбинация ивакафтор + лумакафтор может изменять экспозицию фексофенадина.
- Противомикробные препараты: - кларитромицин; - телитромицин	↔ лумакафтор ↑ ивакафтора вследствие ингибирования изофермента CYP3A кларитромицином и телитромицином	Коррекции дозы комбинации ивакафтор + лумакафтор не требуется, если кларитромицин или телитромицин начинают применяться у пациентов, в настоящее время уже принимающих комбинацию ивакафтор + лумакафтор.
	↓ кларитромицина, телитромицина вследствие индукции лумакафтором изофермента CYP3A	Доза комбинации ивакафтор + лумакафтор должна быть снижена до 1 таблетки в день в течение 1-й недели терапии, в случае если лечение начато у пациентов, в настоящее время принимающих кларитромицин или телитромицин. В качестве альтернативы данным противомикробным препаратам может рассматриваться азитромицин. Комбинация ивакафтор + лумакафтор может снижать

		экспозицию кларитромицина и телитромицин, что может снижать их эффективность.
- эритромицин	↔ лумакафтор ↑ ивакафтора вследствие ингибирования изофермента CYP3A эритромицином	Коррекции дозы комбинации ивакафтор + лумакафтор не требуется при одновременном применении с эритромицином.
	↓ эритромицина вследствие индукции лумакафтором изофермента CYP3A	В качестве альтернативы эритромицину может рассматриваться азитромицин. Комбинация ивакафтор + лумакафтор может снижать экспозицию эритромицина, что может снижать его эффективность.
• <i>противоэпилептические лекарственные средства:</i> - карбамазепин; - фенobarбитал; - фенитоин	↔ лумакафтор ↓ ивакафтора вследствие индукции изофермента CYP3A противоэпилептическими средствами	Применение комбинации ивакафтор + лумакафтор одновременно с данными противосудорожными средствами не рекомендуется. Экспозиция ивакафтора и противоэпилептических средств может быть значительно снижена, что может снизить эффективность как ивакафтора, так и противоэпилептических средств.
	↓ карбамазепина, фенobarбитала, фенитоина вследствие индукции лумакафтором изофермента CYP3A	
• <i>противогрибковые лекарственные средства:</i> - итраконазол; - кетоконазол; - позаконазол; - вориконазол	↔ лумакафтор ↑ ивакафтора вследствие ингибирования изофермента CYP3A противогрибковыми средствами	Коррекции дозы комбинации ивакафтор + лумакафтор не требуется, если противогрибковые средства начинают применяться у пациентов, в настоящее время уже принимающих комбинацию ивакафтор+лумакафтор.
	↓ итраконазола, кетоконазола, позаконазола, вориконазола вследствие индукции лумакафтором изофермента CYP3A	Доза комбинации ивакафтор + лумакафтор должна быть снижена до 1 таблетки в день в течение 1-й недели терапии, в случае если лечение начато у пациентов, в настоящее время принимающих данные противогрибковые средства.
	↓ позаконазола, вследствие индукции лумакафтором уридиндифосфат глюкоуринозилтрансферазы (УДФ-глюкоуридилтрансфераза)	Применение комбинации ивакафтор + лумакафтор одновременно с данным противогрибковым средством не рекомендуется. Пациентов следует тщательно мониторировать на предмет прорывных грибковых

		инфекций, в случае если применение таких препаратов необходимо. Комбинация ивакафтор + лумакафтор может снижать экспозицию противогрибковых средств, что может снижать их эффективность.
- флуконазол	↔ лумакафтор ↑ ивакафтора вследствие ингибирования изофермента CYP3A флуконазолом	Коррекции дозы комбинации ивакафтор + лумакафтор не требуется при одновременном применении с флуконазолом.
	↓ флуконазола вследствие индукции лумакафтором; флуконазол выводится в основном путем почечной экскреции в неизменном виде; тем не менее небольшое снижение экспозиции флуконазола наблюдается при одновременном применении с мощными индукторами	Для получения желаемого клинического эффекта может потребоваться более высокая доза флуконазола. Комбинация ивакафтор + лумакафтор может снижать экспозицию флуконазола, что может снижать его эффективность.
• <i>противовоспалительные лекарственные средства:</i> - ибупрофен	↔ лумакафтор, ивакафтор ↓ ибупрофена вследствие индукции лумакафтором изоферментов CYP3A/2C8/2C9	Для получения желаемого клинического эффекта может потребоваться более высокая доза ибупрофена. Комбинация ивакафтор + лумакафтор может снижать экспозицию ибупрофена, что может снижать его эффективность.
• <i>противотуберкулезные лекарственные средства:</i> - рифабутин; - рифампицин*; - рифапентин	↔ лумакафтор ↓ ивакафтора вследствие индукции изофермента CYP3A противотуберкулезными средствами	Применение комбинации ивакафтор + лумакафтор одновременно с данными противотуберкулезными средствами не рекомендуется. Экспозиция ивакафтора может быть снижена, что может снижать эффективность комбинации ивакафтор + лумакафтор. Для получения желаемого клинического эффекта может потребоваться более высокая доза рифабутина. Комбинация ивакафтор + лумакафтор может снижать экспозицию рифабутина, что может снижать его эффективность.
	↓ рифабутина вследствие индукции лумакафтором изофермента CYP3A	
	↔ рифампицин, рифапентин	
• <i>бензодиазепины:</i> - мидазолам, триазолам	↔ лумакафтор, ивакафтор ↓ мидазолама, триазолама вследствие индукции лумакафтором изофермента CYP3A	Применение комбинации ивакафтор + лумакафтор одновременно с данными бензодиазепинами не рекомендуется. Комбинация ивакафтор + лумакафтор

		может снижать экспозицию мидазолама, триазолама, что может снижать их эффективность.
• <i>гормональные контрацептивы:</i> - этинилэстрадиол; - норэтистерон; - другие прогестероны	↓ этинилэстрадиола, норэтистерона, др. прогестеронов вследствие индукции лумакафтором изофермента CYP3A/УДФ-глюкуронилтрансферазы	Гормональные контрацептивы, в т.ч. пероральные, инъекционные, трансдермальные и имплантируемые не следует рассматривать в качестве эффективного метода контрацепции при одновременном приеме с комбинацией ивакафтор + лумакафтор. Комбинация лумакафтор+ ивакафтор может снижать экспозицию гормональных контрацептивов, что может снижать их эффективность.
• <i>иммунодепрессанты:</i> - циклоспорин; - эверолимус; - сиролимус; - такролимус (применяемые после трансплантации органов)	↔ лумакафтор, ивакафтор ↓ циклоспорина, эверолимуса, сиролимуса, такролимуса вследствие индукции лумакафтором изофермента CYP3A	Применение комбинации ивакафтор + лумакафтор одновременно с данными иммунодепрессантами не рекомендуется. Комбинация ивакафтор + лумакафтор может снижать экспозицию данных иммунодепрессантов, что может снижать их эффективность. Применение комбинации ивакафтор + лумакафтор у пациентов с пересадкой органов не изучено.
• <i>ингибиторы протонного насоса:</i> - эзомепразол; - лансопразол; - омепразол	↔ лумакафтор, ивакафтор ↓ эзомепразола, лансопразола, омепразола вследствие индукции лумакафтором изофермента CYP3A/2C19	Для получения желаемого клинического эффекта могут потребоваться более высокие дозы указанных ингибиторов протонного насоса. Комбинация ивакафтор + лумакафтор может снижать экспозицию данных ингибиторов протонного насоса, что может снижать их эффективность.
• <i>растительные препараты:</i> - зверобой продырявленный (<i>Hypericum perforatum</i>)	↔ лумакафтор ↓ ивакафтора вследствие индукции изофермента CYP3A Зверобоем продырявленным	Одновременное применение комбинации ивакафтор + лумакафтор со зверобоем продырявленным не рекомендуется. Экспозиция ивакафтора может быть снижена, что может снижать эффективность комбинации ивакафтор + лумакафтор.
Другие клинически значимые взаимодействия		

• <i>Противоаритмические лекарственные средства:</i> - дигоксин	↔ лумакафтор, ивакафтор ↑ или ↓ дигоксина вследствие потенциальной индукции или ингибирования Р-гликопротеина	Необходимо мониторировать концентрацию дигоксина в сыворотке крови с титрацией дозы для получения желаемого клинического эффекта. Комбинация ивакафтор + лумакафтор может изменять экспозицию дигоксина.
• <i>антикоагулянты:</i> - дабигатран	↔ лумакафтор, ивакафтор ↑ или ↓ дабигатрана вследствие потенциальной индукции или ингибирования Р-гликопротеина	При совместном применении с комбинацией ивакафтор + лумакафтор следует проводить соответствующий клинический мониторинг. Для получения желаемого клинического эффекта может потребоваться корректировка дозы дабигатрана. Комбинация ивакафтор + лумакафтор может изменять экспозицию дабигатрана.
- варфарин	↔ лумакафтор, ивакафтор ↑ или ↓ варфарина вследствие потенциальной индукции или ингибирования лумакафтором изофермента CYP2C9	Международное нормализованное отношение (МНО) должно мониторироваться при одновременном применении варфарина и комбинации ивакафтор + лумакафтор. Комбинация ивакафтор + лумакафтор может изменять экспозицию варфарина.
<i>Лекарственные средства, взаимодействие с которыми имеет наибольшее клиническое значение</i>		
• <i>антидепрессанты:</i> - циталопрам; - эсциталопрам; - сертралин	↔ лумакафтор, ивакафтор ↓ циталопрама, эсциталопрама, сертралина вследствие индукции лумакафтором изофермента CYP3A/2C19	Для получения желаемого клинического эффекта могут потребоваться более высокие дозы указанных антидепрессантов. Комбинация ивакафтор + лумакафтор может снижать экспозицию данных антидепрессантов, что может снижать их эффективность.
- бупропион	↔ лумакафтор, ивакафтор ↓ бупропиона вследствие индукции лумакафтором изофермента CYP2B6	Для получения желаемого клинического эффекта может потребоваться более высокая доза бупропиона. Комбинация ивакафтор + лумакафтор может снизить экспозицию бупропиона, что может снизить его эффективность.
• <i>системные глюкокортикостероиды</i> - метилпреднизолон;	↔ лумакафтор, ивакафтор ↓ метилпреднизолон, преднизон вследствие индукции	Для получения желаемого клинического эффекта могут потребоваться более высокие

- преднизон	лумакафтором изофермента CYP3A	дозы указанных глюкокортикостероидов. Комбинация ивакафтор + лумакафтор может снижать экспозицию метилпреднизолона, преднизона, что может снижать их эффективность.
• блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов: - ранитидин	↔ лумакафтор, ивакафтор ↑ или ↓ ранитидина вследствие потенциальной индукции или ингибирования Р-гликопротеина	Для получения желаемого клинического эффекта может потребоваться коррекция дозы ранитидина. Комбинация ивакафтор + лумакафтор может изменять экспозицию ранитидина.
• пероральные гипогликемические средства - репаглинид	↔ лумакафтор, ивакафтор ↓ репаглинида вследствие индукции лумакафтором изофермента CYP3A/2C8	Для получения желаемого клинического эффекта может потребоваться более высокая доза репаглинида. Комбинация ивакафтор + лумакафтор может снизить экспозицию репаглинида, что может снижать его эффективность.
↑ – повышение, ↓ – снижение, ↔ – не изменяется; * на основании клинических исследований взаимодействия. Все другие указанные взаимодействия предполагаются.		

Приложение 7. Критерии оценки эффективности и безопасности таргетной терапии

Таблица 1. Критерии мониторинга эффективности терапии

Название критерия	Единицы измерения	Частота (сроки) измерения	Пороговые значения*
Изменения потребности в антибактериальной внутривенной терапии за год (по сравнению с годом до начала лечения) <i>У детей от 1 года</i>	дни	Через 12 месяцев после старта терапии, далее ежегодно	Снижение количества дней
Снижение потового теста (по сравнению с исходным уровнем)	ммоль\л	<i>14 дней или 1 месяц</i> 12 месяцев Далее 1 раз в год для оценки комплаентности пациента и эффективности терапии	Должен снижаться на ≥ 20 ммоль\л
Изменение ОФВ1** (по сравнению с исходным уровнем) <i>У детей с 6 лет</i>	% от должного	<i>14 дней или 1 месяц</i> 3 месяца 6 месяцев 9 месяцев 12 месяцев Далее 1 раз в 3 месяца	Ивакафтор+лумакафтор: $\geq 5\%$ Ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор: $\geq 10\%$
Изменение ИМТ (по сравнению с исходным уровнем)	кг/м ²	14 дней 1 месяц 3 месяца 6 месяцев 12 месяцев Далее 1 раз в 3 месяца	≥ 0
Уровень панкреатической эластазы-1 кала (по сравнению с исходным уровнем) <i>У детей до 6 лет включительно с панкреатической недостаточностью</i>	мкг/г	6 месяцев 12 месяцев Далее 1 раз в год	Увеличивается

Примечание: *пороговые значения – значения, при несоответствии которым терапия будет считаться недостаточно эффективной и пациенту требуется дополнительное наблюдение

**критерий применяется только для тех пациентов, у которых ОФВ₁ составляет менее 80% от должного

Таблица 2. Критерии мониторинга безопасности терапии

Показатель	Единицы измерения	Частота	Пороговое значение
Определение активности аланинаминотрансферазы в крови (АЛТ)	Ед/л	Через 14 дней или 1 мес., затем 1 раз в первые 6 мес. для тройной терапии и 1 раз в 3 мес. для двойной 9 месяцев 12 месяцев Далее каждые 3 месяца	≤ 5 ВГН или ≤ 3 ВГН при одновременном повышении билирубина ≤ 2 ВГН
Определение активности аспартатаминотрансферазы в крови (АСТ)	Ед/л	Через 14 дней или 1 мес., затем 1 раз в первые 6 мес. для тройной терапии и 1 раз в 3 мес. для двойной 9 месяцев 12 месяцев Далее каждые 3 месяца	≤ 5 ВГН или ≤ 3 ВГН при одновременном повышении билирубина ≤ 2 ВГН
Исследование уровня общего билирубина в крови (билирубин общий)	мкмоль/л	Через 14 дней или 1 мес., затем 1 раз в первые 6 мес. для тройной терапии и 1 раз в 3 мес. для двойной 9 месяцев	≤ 2 ВГН при одновременном повышении АЛТ, АСТ ≤ 3 ВГН

		12 месяцев Далее каждые 3 месяца	
Наличие катаракты (прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный/повторные)	Да/нет	6 месяцев 12 месяцев Далее 1 раз в год	Нет
Уровень артериального давления на периферических артериях. <i>Для детей старше 12 лет</i>	мм рт. ст.	<i>Через 14 дней или</i> <i>1 месяц</i> 3 месяца 6 месяцев 9 месяцев 12 месяцев Далее каждые 3 месяца	Превышение возрастных значений
Серьезные нежелательные реакции	Да/нет	<i>Через 14 дней или</i> <i>1 месяц</i> 3 месяца 6 месяцев 9 месяцев 12 месяцев Далее каждые 3 месяца	Нет
Состояние психоэмоциональной сферы: опросник по состоянию здоровья (приложение Г..), оценка уровня тревоги. По результатам – всем - Прием (тестирование консультация) медицинского психолога	Оценить тревогу и депрессию	1 месяц 3 месяца, затем по показаниям	

первичный и повторный/ Прием (осмотр, консультация) врача- психиатра первичный и повторный – до и после начала таргетной терапии*			
--	--	--	--

Примечания: * M. Arslan, S. Chalmers, K. Rentfrow et al., Suicide attempts in adolescents with cystic fibrosis on Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor therapy, Journal of Cystic Fibrosis, <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2023.01.015>

Таблица 3. Оценка состояния при смене препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор; ивакафтор в рамках единого МНН для детей в возрасте 2-18 лет (согласно письму Минздрава России от 30.01.2025 № 15-1/4/2-1467)

Критерий	Сроки оценки состояния здоровья					
	Старт (до начала терапии)	14 дней или 1 месяц	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев
Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков (ОФВ ₁ (л,%) [‡])	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков (ФЖЕЛ (л,%) [‡])	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Измерение массы тела (Масса тела, кг)	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Измерение роста (Рост, см)	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ИМТ кг/м ²	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Потовая проба		✓		✓ ^{†††}		✓
Определение активности панкреатической эластазы-1 в кале (Панкреатическая эластаза 1 кала, мкг/г ^{††})				✓		✓

Количество госпитализаций	√ Оценка за год до старта терапии					√ Оценка за год терапии
Количество дней внутривенной антибактериальной терапии	√ Оценка за год до старта терапии					√ Оценка за год терапии
Количество дней пероральной антибактериальной терапии	√ Оценка за год до старта терапии					√ Оценка за год терапии

Примечание:

‡- для детей старше 5 лет

‡‡ -для детей до 10 лет

‡‡‡- при необходимости

Таблица 2. Критерии оценки безопасности таргетной терапии при смене препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор; ивакафтор в рамках единого МНН для детей в возрасте 2-18 лет (согласно письму Минздрава России от 30.01.2025 № 15-1/4/2-1467)

	Сроки оценки критериев безопасности терапии					
критерий	Старт (до начала)	14 дней или 1 месяц	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев
Артериальное давление (старше 12 лет)	√		√			√
Осмотр офтальмолога катаракта: не должна формироваться катаракта	√			√		√
Биохимия крови (не должен повышаться)						
АЛТ	√	√	√	√	√	√
АСТ	√	√	√	√	√	√
Билирубин	√	√	√	√	√	√

Примечание: √ - обязательно к измерению

Приложение 8. Стратегия оказания медицинской помощи при возможных НР на фоне таргетной терапии и при смене препарата в рамках единого МНН

(согласно письму Минздрава России от 30.01.2025 № 15-1/4/2-1467)

Этап оказания медицинской помощи	На амбулаторном этапе	На госпитальном этапе	ТМК федеральные центры*
Условия оказания медицинской помощи на разных этапах	Участковый врач, пульмонолог	При неэффективности терапии на амбулаторном этапе	При некупирующемся НР на госпитальном этапе
НР			
Лихорадка	Жаропонижающая терапия	Госпитализация в специализированную медицинскую организацию по месту жительства – обследование для выявления возможных причин лихорадки При продолжающейся НР – временная отмена препарата	По показаниям - телемедицинская консультация в федеральном центре
Увеличение количества мокроты/усиление кашля	1. Усилить кинезитерапию 2. Бронхолитическая терапия 3. Снижение кратности применения гипертонического раствора натрия хлорида вплоть до временной отмены	Госпитализация в специализированное учреждение по месту жительства для круглосуточного мониторинга состояния, консультации кинезитерапевта При продолжающейся НР – временная отмена	По показаниям - телемедицинская консультация в федеральном центре
Одышка/боль в грудной клетке	1. Бронхолитическая терапия	Госпитализация для исключения	По показаниям - телемедицинская

	2. Жаропонижающая терапия	пневмоторакса, других причин одышки - лучевые методы диагностики При продолжающемся НР – временная отмена	консультация в федеральном центре
Бронхиальная обструкция	Согласно клиническим рекомендациям «Бронхиальная астма»	Госпитализация в специализированное учреждение по месту жительства для круглосуточного мониторинга состояния При продолжающейся НР – временная отмена	По показаниям - телемедицинская консультация в федеральном центре
Сыпь кореподобная обильная	Антигистаминные препараты системного действия	При тяжелой обильной нарастающей сливной зудящей некупирующейся сыпи – госпитализация в специализированное учреждение по месту жительства для круглосуточного мониторинга состояния При продолжающемся НР – временная отмена препарата	По показаниям - телемедицинская консультация в федеральном центре
Боли в животе	1. Спазмолитическая терапия 2. При сохраняющихся болях – вызов скорой медицинской помощи	Госпитализация для исключения возможных причин болей в животе (панкреатит, желчнокаменная болезнь, СДИО, аппендицит), прием (осмотр, консультация) врача-хирурга/врача-детского хирурга При продолжающейся НР при исключении других причин болей в	По показаниям - телемедицинская консультация в федеральном центре

		животе – временная отмена	
Диарея стойкая	1. Сорбенты 2. Назначение или увеличение дозы эзомепразола 3. При сохраняющейся диарее – вызов скорой медицинской помощи	Госпитализация для исключения возможных причин диареи При продолжающейся НР – временная отмена	По показаниям - телемедицинская консультация в федеральном центре
Запор (более 3 дней)	1. Лактулоза 2. Снижение дозы панкреатина 3. Контроль определения активности панкреатической эластазы-1 в кале	Госпитализация для исключения возможных причин задержки стула, прием (осмотр) консультация врача-хирурга/врача-детского хирурга, исключить СДИО с кишечной непроходимостью	По показаниям - телемедицинская консультация в федеральном центре
Повышение АЛТ, АСТ более 5 верхних границ нормы (ВГН)	Временная отмена препарата (14 дней)	При значительном повышении АЛТ, АСТ, общего билирубина ухудшении общего состояния и самочувствия - госпитализация в специализированное учреждение по месту жительства для круглосуточного мониторинга состояния, инфузионной терапии, исключения других возможных причин повышения трансаминаз	По показаниям - телемедицинская консультация в федеральном центре или госпитализация после ТМК в федеральный центр
Повышение общего билирубина более 3 ВГН	Временная отмена препарата (14 дней) с контролем через 7 и 14 дней после отмены, исключение возможных причин повышения	При значительном повышении общего билирубина, появлении желтухи, зуда, ухудшении общего состояния и самочувствия -	По показаниям - телемедицинская консультация в федеральном центре

	общего билирубина	госпитализация в специализированное учреждение по месту жительства для круглосуточного мониторинга состояния, инфузионной терапии, исключения других возможных причин повышения билирубина	
--	-------------------	--	--

*ТМК в федеральных центрах Телемедицинская система дистанционных консультаций федерального и регионального уровней tmk.minzdrav.gov.ru (согласно письму Минздрава России от 30.01.2025 № 15-1/4/2-1467)

Список литературы

1. De Boeck, K. Cystic fibrosis in the year 2020: disease with a new face / K. De Boeck. – DOI: 10.1111/apa.15155 // *Acta paediatrica*. – 2020. – Vol. 109, № 5. – P. 893–899.
2. Lopes-Pacheco, M. CFTR modulators: Shedding light on precision medicine for cystic fibrosis / M. Lopes-Pacheco. – DOI: 10.3389/fphar.2016.00275 // *Frontiers in pharmacology*. – 2016. – Vol. 7. – P. 275.
3. Муковисцидоз. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2023 год / под ред. Е.Л. Амелиной, Н. Ю. Каширской, Е. И. Кондратьевой, С. А. Красовского [и др.]. – Москва: МЕДПРАКТИКА-М, 2025. – 70 с.
4. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» (2-й выпуск) [Проект] / Под редакцией Е. И. Кондратьевой, Н. Ю. Каширской, Н. И. Капранова; Российское общество медицинских генетиков, Российское респираторное общество, Союз педиатров России. – Москва: Компания БОРГЕС, 2019. – 356 с.
5. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision / C. Castellani, A. J. A. Duff, S. C. Bell [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006 // *Journal of cystic fibrosis*. – 2018. – Vol. 17, № 2. – P. 153–178.
6. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology / S. Richards, N. Aziz, S. Bale [et al.]. – DOI: 10.1038/gim.2015.30 // *Genetics in medicine*. – 2015. – Vol. 17, № 5. – P. 405–424.
7. Southern KW, Patel S, Sinha IP, Nevitt SJ. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Aug 2;8(8):CD010966
8. Wu HX, Zhu M, Xiong XF, Wei J, Zhuo KQ, Cheng DY. Efficacy and Safety of CFTR Corrector and Potentiator Combination Therapy in Patients with Cystic Fibrosis for the F508del-CFTR Homozygous Mutation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Adv Ther*. 2019 Feb;36(2):451-461. doi: 10.1007/s12325-018-0860-4,
9. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, Colombo C, Davies JC, De Boeck K, Flume PA, Konstan MW, McColley SA, McCoy K, McKone EF, Munck A, Ratjen F, Rowe SM, Waltz D, Boyle MP; TRAFFIC Study Group; TRANSPORT Study Group. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16;373(3):220-31. doi: 10.1056/NEJMoa1409547
10. Baatallah N, Bitam S, Martin N, Serval N, Costes B, Mekki C, Chevalier B, Pranke I, Simonin J, Girodon E, Hoffmann B, Mornon JP, Callebaut I, Sermet-Gaudelus I, Fanen P, Edelman A, Hinzpeter A.

- Cis variants identified in F508del complex alleles modulate CFTR channel rescue by small molecules. *Hum Mutat.* 2018 Apr;39(4):506-514. doi: 10.1002/humu.23389. Epub 2018 Jan 16. PMID: 29271547
11. Landsverk ML, Douglas GV, Tang S, Zhang VW, Wang GL, Wang J, Wong LJ. Diagnostic approaches to apparent homozygosity. *Genet Med.* 2012 Oct;14(10):877-82. doi: 10.1038/gim.2012.58. Epub 2012 May 17. PMID: 22595940
 12. Hantash FM, Rebuyon A, Peng M, Redman JB, Sun W, Strom CM . Apparent homozygosity of a novel frame shift mutation in the CFTR gene because of a large deletion. *J Mol Diagn* 2009;11:253–256
 13. RRechitsky S, Strom C, Verlinsky O, Amet T, Ivakhnenko V, Kukharensko V, Kuliev A, Verlinsky Y. Allele dropout in polar bodies and blastomeres. *J Assist Reprod Genet.* 1998 May;15(5):253-7. doi: 10.1023/a:1022532108472. PMID: 9604756; PMCID: PMC3454764
 14. Hantash FM, Redman JB, Goos D, Kammesheidt A, McGinniss MJ, Sun W, Strom CM. Characterization of a recurrent novel large duplication in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *J Mol Diagn.* 2007 Sep;9(4):556-60. doi: 10.2353/jmoldx.2007.060141. Epub 2007 Aug 9. PMID: 17690208; PMCID: PMC1975096
 15. Hantash FM, Redman JB, Starn K, Anderson B, Buller A, McGinniss MJ, Quan F, Peng M, Sun W, Strom CM. Novel and recurrent rearrangements in the CFTR gene: clinical and laboratory implications for cystic fibrosis screening. *Hum Genet.* 2006 Mar;119(1-2):126-36. doi: 10.1007/s00439-005-0082-0. Epub 2005 Dec 17. Erratum in: *Hum Genet.* 2006 Apr;119(3):352. PMID: 16362824
 16. Kondratyeva, E.; Bulatenko, N.; Melyanovskaya, Y.; Efremova, A.; Zhekaite, E.; Sherman, V.; Voronkova, A.; Asherova, I.; Polyakov, A.; Adyan, T.; et al. Personalized Selection of a CFTR Modulator for a Patient with a Complex Allele [L467F;F508del]. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2022, 44, 5126–5138
 17. Ramalho AS, Fürstová E, Vonk AM, Ferrante M, Verfaillie C, Dupont L, Boon M, Proesmans M, Beekman JM, Sarouk I, Vazquez Cordero C, Vermeulen F, De Boeck K; Belgian Organoid Project. Correction of CFTR function in intestinal organoids to guide treatment of cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2021 Jan 5;57(1):1902426. doi: 10.1183/13993003.02426-2019. PMID: 32747394.
 18. Ensink M, De Keersmaecker L, Heylen L, Ramalho AS, Gijssbers R, Farré R, De Boeck K, Christ F, Debyser Z, Carlon MS. Phenotyping of Rare CFTR Mutations Reveals Distinct Trafficking and Functional Defects. *Cells.* 2020 Mar 19;9(3):754. doi: 10.3390/cells9030754. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7140603/Symdeko>: [website]. – URL: <https://www.symdeko.com> (date of access: 21.03.2023). – Text : electronic.
 19. Dekkers, J. F. Novel opportunities for CFTR-targeting drug development using organoids / J. F. Dekkers, C. K. van der Ent, J. M. Beekman. – DOI: 10.4161/rdis.27112 // Rare diseases. – 2013. – Vol. 1. – P. e27112.

20. Forskolin-induced swelling in intestinal organoids: an in vitro assay for assessing drug response in cystic fibrosis patients / S. F. Boj, A. M. Vonk, M. Statia [et al.]. – DOI: 10.3791/55159 // Journal of visualized experiments. – 2017. – Vol. 120. – P. 55159.
21. Dekkers J.F. Berkers G., Kruisselbrink E., Vonk A., de Jonge H.R., Janssens H.M., Bronsveld I., van de Graaf E.A., Nieuwenhuis E.E.S., Houwen R.H.J., Vleggaar F.P., Escher J.C., de Rijke Y.B., Majoor C.J., Heijerman H.G.M., de Winter-de Groot K.M., Clevers H., van der Ent C.K., Beekman J.M. Characterizing responses to CFTR-modulating drugs using rectal organoids derived from subjects with cystic fibrosis. *Sci Transl Med.* 2016; 8(344):344ra384. DOI: 10.1126/SCITRANSLMED.AAD8278
22. Vonk A.M., van Mourik P., Ramalho A.S., Silva I.A.L., Statia M., Kruisselbrink E., Suen S.W.F., Dekkers J.F., Vleggaar F.P., Houwen R.H.J., Mullenders J., Boj S.F., Vries R., Amaral M.D., de Boeck K., van der Ent C.K., Beekman J.M. Protocol for Application, Standardization and Validation of the Forskolin-Induced Swelling Assay in Cystic Fibrosis Human Colon Organoids. *STAR Protoc.* 2020 Jun 19; 1(1): 100019. DOI: 10.1016/J.XPRO.2020.10001
23. Кондратьева ЕИ, Мельяновская ЮЛ, Ефремова АС, Булатенко НВ, Бухарова ТБ, Гольдштейн ДВ, Зодьбинова АЭ, Никонова ВС, Жекайте ЕК, Каширская НЮ, Мелконян ГГ, Одинаева НД, Куцев СИ. Опыт применения методов оценки функциональности анионного канала CFTR у пациентов с установленным и предполагаемым диагнозом муковисцидоза. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-60-69 *Сибирское медицинское обозрение.* 2019;(2):60-69.
24. Krasnova, M.; Efremova, A.; Mokrousova, D.; Bukharova, T.; Kashirskaya, N.; Kutsev, S.; Kondratyeva, E.; Goldshtein, D. Advances in the Study of Common and Rare CFTR Complex Alleles Using Intestinal Organoids. *J. Pers. Med.* 2024, 14, 129. <https://doi.org/10.3390/jpm14020129>
25. Roth, K.; Novak, K.J. Retrospective review of proton pump inhibitor use in cystic fibrosis patients initiating lumacaftor-ivacaftor (Orkambi) treatment. In *Proceedings of the 31st Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Indianapolis, IN, USA, 2–4 November 2017*; p. 624
26. Fohner AE, McDonagh EM, Clancy JP, Whirl Carrillo M, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: ivacaftor pathway, pharmacokinetics/pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics.* 2017 Jan;27(1):39-42. doi: 10.1097/FPC.0000000000000246. PMID: 27636560; PMCID: PMC5140711
27. Laselva O., Bartlett C., Gunawardena T.N.A., Ouyang H., Eckford P.D.W., Moraes T.J., Bear C.E., Gonska T. Rescue of multiple class II CFTR mutations by elexacaftor+tezacaftor+ivacaftor mediated in part by the dual activities of elexacaftor as both corrector and potentiator. *Eur. Respir. J.* 2021;57:2002774. doi: 10.1183/13993003.02774-2020
28. FDA Approves Expansion of Modulators for People With Certain Rare Mutations // Cystic Fibrosis Foundation : [website]. – URL: <https://www.cff.org/news/2020-12/fda-approves-expansion-modulators-people-certain-rare-mutations> (date of access: 08.04.2022). – Text : electronic.

29. Southern K.W., Castellani C., Lammertyn E., Smyth A., Van Devanter D., van Koningsbruggen-Rietschel S., Barben J., Bevan A., Brokaar E., Collins S., Connett G. J., Daniels T.W.V., Davies J., Declercq D., Gartner S., Gramegna A., Hamilton N., Hauser J., Kashirskaya N., Kessler L., Lowdon J., Makukh H., C  mence M., Morrison L., Nazareth d., Noordhoek J., O'Neill C., Owen E., Oxley H., Raraigh K. S., Raynal C., Robinson K., Roehmel J., Schwarz C., Sermet I., Shteinberg M., Sinha I., Takawira C., van Mourik P., Verkleij M., Waller M. D., Duff A. Standards of care for CFTR variant-specific therapy (including modulators) for people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2023;22(1):17-30, <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.10.002>
30. Dagenais RVE, Su VC, Quon BS. Correction: Dagenais et al. Real-World Safety of CFTR Modulators in the Treatment of Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 23. *J Clin Med.* 2022 Jan 10;11(2):318. doi: 10.3390/jcm11020318.].
31. Popowicz N, Wood J, Tai A, et al. Immediate effects of lumacaftor/ivacaftor administration on lung function in patients with severe cystic fibrosis lung disease. *J Cyst Fibros.* 2017;16(3):392-394. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.02.009>
32. Lumacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease homozygous for F508del-CFTR / J. L. Taylor-Cousar, M. Jain, T. Lynn [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jcf.2017.09.012 // *Journal of cystic fibrosis.* – 2018. – Vol. 17, № 2. – P. 228–235.
33. Safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with Cystic Fibrosis following liver transplantation: A systematic review Ilaria Testa Giuseppe Indolfi Rossa Brugha Henkjan J Verkade Vito Terlizzi DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jcf.2024.04.006>
34. Renske van der Meer Erik B Wilms Margot N Eggermont Matthijs van Luin Richard C J M van Rossen Harry G M Heijerman Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in liver or kidney transplanted people with cystic fibrosis using tacrolimus, a drug-drug interaction study *Cystic fibrosis Journal* January 29, 2024 S1569-1993(24)00007-9/abstract DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jcf.2024.01.008>
35. Kapnadak SG, Ramos KJ. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor use after solid organ transplant. *Curr Opin Pulm Med.* 2024 Nov 1;30(6):660-666. doi: 10.1097/MCP.0000000000001110. Epub 2024 Jul 31. PMID: 39082904; PMCID: PMC11611685
36. Ramos KJ, Guimbellot JS, Valapour M, Bartlett LE, Wai TH, Goss CH, Pilewski JM, Faro A, Diamond JM; CFLTC Study Group. Use of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor among cystic fibrosis lung transplant recipients. *J Cyst Fibros.* 2022 Sep;21(5):745-752. doi: 10.1016/j.jcf.2022.04.009. Epub 2022 Apr 23. PMID: 35474016; PMCID: PMC9509406
37. Элексафактор + Тезакафтор + Ивакафтор // Medum.ru : [сайт]. – URL: <https://medum.ru/ehleksafaktor-tezakaftor-ivakaftor> (дата обращения: 28.03.2022). – Текст : электронный.
38. Connett, G. J. Lumacaftor-ivacaftor in the treatment of cystic fibrosis: design, development and place in therapy / G. J. Connett. – DOI: 10.2147/DDDT.S153719 // *Drug design, development and therapy.* – 2019. – Vol. 13. – P. 2405–2412.
39. Trikafta Side Effects // *Drugs.com* : [website]. – URL: <https://www.drugs.com/sfx/trikafta-side-effects.html> (date of access: 03.10.2021). – Text : electronic.

40. Kam CW Patel T, McBennett K, Sankararaman S, et al. Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on lipid and fat-soluble vitamin levels and association with body mass index. *Pediatr Pulmonol*. 2024;59(3):734-742. doi:10.1002/ppul.26823
41. Wisniewski BL, Aylward SC, Jordan CO, Kopp BT, Paul GR. Hypervitaminosis A with fulminant secondary intracranial hypertension following personalized medicine-based Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor initiation in a preadolescent with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2022;21(3):e217-e220. doi:10.1016/j.jcf.2022.01.010
42. Sondo, E.; Cresta, F.; Pastorino, C.; Tomati, V.; Capurro, V.; Pesce, E.; Lena, M.; Iacomino, M.; Baffico, A.M.; Coviello, D.; et al. The L467F-F508del Complex Allele Hampers Pharmacological Rescue of Mutant CFTR by Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Patients: The Value of the Ex Vivo Nasal Epithelial Model to Address Non-Responders to CFTR-Modulating Drugs. *Int. J. Mol. Sci*. 2022, 23, 3175. <https://doi.org/10.3390/ijms23063175>
43. 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. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2025-35-2-202-212>,
44. Е. И. Кондратьева, Е. К. Жекайте, А. Ю. Воронкова [и др.] Возрастные особенности эффективности и переносимости CFTR-модулятора элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор у детей с муковисцидозом // Вопросы практической педиатрии. – 2024. – Т. 19, № 6. – С. 78-84. – DOI 10.20953/1817-7646-2024-6-78-84
45. Zemanick ET, Ramsey B, Sands D, McKone EF, Fajac I, Taylor-Cousar JL, Mall MA, Konstan MW, Nair N, Zhu J, Arteaga-Solis E, Van Goor F, McGarry L, Prieto-Centurion V, Sosnay PR, Bozic C, Waltz D, Mayer-Hamblett N. Sweat chloride reflects CFTR function and correlates with clinical outcomes following CFTR modulator treatment. *J Cyst Fibros*. 2025 Mar;24(2):246-254. doi: 10.1016/j.jcf.2024.12.006. Epub 2025 Jan 3. PMID: 39755444
46. Pharmacokinetic interactions between ivacaftor and cytochrome P450 3A4 inhibitors in people with cystic fibrosis and healthy controls / R. van der Meer, E. B. Wilms, R. Sturm, H. G. M. Heijerman. – DOI: 10.1016/j.jcf.2021.04.005 // *Journal of cystic fibrosis*. – 2021. – Vol. 20, № 5. – P. E72–E76.
47. Lopez A, Daly C, Vega-Hernandez G, MacGregor G, Rubin JL. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor projected survival and long-term health outcomes in people with cystic fibrosis homozygous for F508del. *J Cyst Fibros*. 2023 Jul;22(4):607-614. doi: 10.1016/j.jcf.2023.02.004. Epub 2023 Feb 26. PMID: 36849331].

48. Keating C, Yonker LM, Vermeulen F, Prais D, Linnemann RW, Trimble A, Kotsimbos T, Mermis J, Braun AT, O'Carroll M, Sutharsan S, Ramsey B, Mall MA, Taylor-Cousar JL, McKone EF, Tullis E, Floreth T, Michelson P, Sosnay PR, Nair N, Zahigian R, Martin H, Ahluwalia N, Lam A, Horsley A. Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor versus elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years and older (SKYLINE Trials VX20-121-102 and VX20-121-103): results from two randomised, active-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2024 Dec 20:S2213-2600(24)00411-9. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00411-9. Epub ahead of print. PMID: 39756424.
49. Zemanick ET, Konstan MW, VanDevanter DR, Rowe SM, Clancy JP, Odem-Davis K, Skalland M, Mayer-Hamblett N. Measuring the impact of CFTR modulation on sweat chloride in cystic fibrosis: Rationale and design of the CHEC-SC study. *J Cyst Fibros*. 2021 Nov;20(6):965-971. doi: 10.1016/j.jcf.2021.01.011. Epub 2021 Feb 8. PMID: 33573995; PMCID: PMC8349375
50. Mattar, Ana & Gomes, Eduardo & Adde, Fabíola & Leone, Claudio & Rodrigues, Joaquim. (2010). Comparison between classic Gibson and Cooke technique and sweat conductivity test in patients with and without cystic fibrosis. *Jornal de pediatria*. 86. 109-14. 10.2223/JPED.1979.
51. SHWACHMAN H, DUNHAM R, PHILLIPS WR. Electrical conductivity of sweat: a simple diagnostic test in children. *Pediatrics*. 1963 Jul;32:85-8. PMID: 13988837.
52. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016 Nov 19;388(10059):2519-2531. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00576-6. Epub 2016 Apr 29. PMID: 27140670.
53. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, Howenstine M, McColley SA, Rock M, Rosenfeld M, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Marshall BC, Sosnay PR. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr*. 2017 Feb;181S:S4-S15.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.09.064. Erratum in: *J Pediatr*. 2017 May;184:243. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.02.028. PMID: 28129811
54. Zaher A, ElSaygh J, ElSORI D, ElSaygh H, Sanni A. A Review of Trikafta: Triple Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Modulator Therapy – DOI: 10.7759/cureus.16144 // Cureus. – 2021. – Vol. 13, № 7. – P. e16144.
55. Kapouni N, Moustaki M, Douros K, Loukou I. Efficacy and Safety of Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in the Treatment of Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *Children (Basel)*. 2023 Mar 15;10(3):554
56. Hoppe, Jordana E., et al. "Vanzacaftor–tezacaftor–deutivacaftor for children aged 6–11 years with cystic fibrosis (RIDGELINE Trial VX21-121-105): an analysis from a single-arm, phase 3 trial." *The Lancet Respiratory Medicine* (2025).
57. Keating, Claire, et al. "Vanzacaftor–tezacaftor–deutivacaftor versus elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years and older (SKYLINE Trials VX20-121-102 and VX20-121-103): results from two randomised, active-controlled, phase 3 trials." *The Lancet Respiratory Medicine* (2025).

58. Everage NJ, Bai Y, Loop B, Volkova N, Liu N, Enger C. Diagnosed cataracts in patients with cystic fibrosis in a United States administrative database. *Ophthalmic Genet.* 2017 Dec;38(6):527-532
59. Systemic Drugs and Ocular Toxicity: A Review By Sawyer Vaclaw, BS, and Tammy L. Yanovitch <https://www.reviewofophthalmology.com/article/systemic-drugs-and-ocular-toxicity-a-review>
60. Talamo Guevara M, McColley SA. The safety of lumacaftor and ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16:11:1305-1311
61. Taylor-Cousar JL. CFTR modulators: Impact on fertility, pregnancy, and lactation in women with cystic fibrosis. *J Clin Med* 2020;9:2706
62. Effects of ivacaftor in three pediatric siblings with cystic fibrosis carrying the mutations G551D and F508del / J. G. Mainz, C. Arnold, J. Hentschel, H. Tabori. – DOI: 10.1016/j.arbres.2017.09.012 // *Archivos de bronconeumologia.* – 2018. – Vol. 54, № 4. – P. 232–234.
63. Time for a gut check: Pancreatic sufficiency resulting from CFTR modulator use / R. Megalaa, V. Gopalareddy, E. Champion, J. L. Goralski. – DOI: 10.1002/ppul.24353 // *Pediatric pulmonology.* – 2019. – Vol. 54, № 8. – P. e16–e18.
64. Restoration of exocrine pancreatic function in older children with cystic fibrosis on ivacaftor / A. L. Nichols, J. C. Davies, D. Jones, S. B. Carr. – DOI: 10.1016/j.prrv.2020.04.003 // *Paediatric respiratory reviews.* – 2020. – Vol. 35. – P. 99–102
65. Ivacaftor treatment of cystic fibrosis in children aged 12 to <24 months and with a CFTR gating mutation (ARRIVAL): a phase 3 single-arm study. Rosenfeld, Margaret Rosenfeld, Margaret et al. *The Lancet Respiratory Medicine*, Volume 6, Issue 7, 2018, 545 – 553
66. Gould M. J., Smith H., Rayment J. H., Machida H., Gonska T., Galante G. J. (2022). CFTR modulators increase risk of acute pancreatitis in pancreatic insufficient patients with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 21(4), 600–602. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2021.09.010>
67. Sadras I, Cohen-Cymberknoh M, Kerem E, Koplewitz BZ, Simanovsky N, Wilschanski M, et al. Acute pancreatitis in pancreatic-insufficient cystic fibrosis patients treated with CFTR modulators. *J Cyst Fibros.* 2023;22(4):777-779. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2023.02.013>
68. Schwarzenberg SJ, Vu PT, Skalland M, Hoffman LR, Pope C, Gelfond D, Narkewicz MR, Nichols DP, Heltshe SL, Donaldson SH, Frederick CA, Kelly A, Pittman JE, Ratjen F, Rosenfeld M, Sagel SD, Solomon GM, Stalvey MS, Clancy JP, Rowe SM, Freedman SD; Promise Study Group. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor and gastrointestinal outcomes in cystic fibrosis: Report of promise-GI. *J Cyst Fibros.* 2023 Mar;22(2):282-289. doi: 10.1016/j.jcf.2022.10.003. Epub 2022 Oct 21. PMID: 36280527; PMCID: PMC10144072

69. Effect of one-year lumacaftor–ivacaftor treatment on glucose tolerance abnormalities in cystic fibrosis patients / B. Misgault, E. Chatron, Q. Reynaud [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jcf.2020.03.002 // Journal of cystic fibrosis. – 2020. – Vol. 19, № 5. – P. 712–716.
70. Gifford AH, Heltshe SL, Goss CH. CFTR modulator use is associated with higher hemoglobin levels in individuals with cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2019;16:331–340.
71. Effect of CFTR modulators on anthropometric parameters in individuals with cystic fibrosis: an evidence analysis center systematic review / J. Bailey, M. Rozga, C. M. McDonald [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jand.2020.03.014 // Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics. – 2021. – Vol. 121, № 7. – P. 1364.e2–1378.e2.
72. Sommerburg O, Hämmerling S, Schneider SP, Okun J, Langhans CD, Leutz-Schmidt P, Wielpütz MO, Siems W, Gräber SY, Mall MA, Stahl M. CFTR Modulator Therapy with Lumacaftor/Ivacaftor Alters Plasma Concentrations of Lipid-Soluble Vitamins A and E in Patients with Cystic Fibrosis. *Antioxidants* (Basel). 2021 Mar 19;10(3):483. doi: 10.3390/antiox10030483. PMID: 33808590; PMCID: PMC8003491
73. Miller MJ, Foroozan R. Papilledema and hypervitaminosis A after elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor for cystic fibrosis. *Can J Ophthalmol*. 2022 Feb;57(1):e6-e10. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2021.04.018>
74. Sermet-Gaudelus I, Delion M, Durieu I, Hubert D, Chiron R, Dominique S, et al. Bone demineralization is improved by ivacaftor in patients with cystic fibrosis carrying the p.Gly551Asp mutation. *J Cyst Fibros*. 2016;15(6):e67-e69. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.09.003>].
75. Clayton LJ, Shepherd AI, Corbett J, et al. Cardiovascular function in people with cystic fibrosis on elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor: a cross-sectional, observational, single-centre study. *J Cyst Fibros*. 2025;24(4):801-808. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2025.02.001>;
76. Montiel AF, Alvarez Fernandez A, Traversi L, Polverino E. The ageing of cystic fibrosis patients with new modulators: current gaps and challenges. *Expert Rev Respir Med*. 2023;17(12):1091-1094. <https://doi.org/10.1080/17476348.2024.2311109>
77. Gelzo M, Iacotucci P, Caputo M, Comegna M, Carnovale V, Amato F, et al. Lumacaftor/ivacaftor improves liver cholesterol metabolism but does not influence hypocholesterolemia in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2021;20(1):e1-e6. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.06.015>],
78. Hadjiliadis D, Khoruts A, Zauber AG, et al. Cystic fibrosis colorectal cancer screening consensus recommendations. *Gastroenterology*. 2018;154(3):736-745.e14. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.12.012>
79. Indra R, Cerna V. The relationship between cancer risk and cystic fibrosis: the role of CFTR in cell growth and cancer development. *RSC Med Chem*. Published online May 27, 2025. <https://doi.org/10.1039/d5md00203f>

80. New drugs, new challenges in cystic fibrosis care Isabelle Fajac, Pierre-Régis Burgel, Clémence Martin. *European Respiratory Review* 2024 33(173): 240045; DOI: <https://doi.org/10.1183/16000617.00452024>
81. Jain, R.; Taylor-Cousar, J.L. Fertility, Pregnancy and Lactation Considerations for Women with CF in the CFTR Modulator Era. *J. Pers. Med.* 2021, 11, 418. <https://doi.org/10.3390/jpm11050418>
82. Амелина Е.Л., Шугинин И.О. Муковисцидоз и беременность. Респираторная медицина: руководство: 3-е изд., доп. и перераб. Т. 4. руководство в 5 томах. Москва, 2024. С. 69-75 DOI: 10.18093/978-5-6052509-1-3-2024-4-69-75].
83. Vekaria, S.; Popowicz, N.; White, S.W.; Mulrennan, S. To be or not to be on CFTR modulators during pregnancy: Risks to be considered. *J. Cyst. Fibros.* 2019. doi:10.1016/j.jcf.2019.12.004
84. Кенжебаева Ы.Ж., Мукатова И.Ю., Амелина Е.Л., Рапильбекова Г.К., Иванова-Разумова Т.В., Тулеутаев Е.Т. Беременность и роды у пациентки с муковисцидозом на фоне воспроизведенного CFTR-модулятора: первый клинический случай в Республике Казахстан. *Пульмонология.* 2025; 35 (4): 561–567. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-561-567
85. Trimble, A.; McKinzie, C.; Terrell, M.; Stringer, E.; Esther, C.R., Jr. Measured fetal and neonatal exposure to Lumacaftor and Ivacaftor during pregnancy and while breastfeeding. *J. Cyst. Fibros.* 2018, 17, 779–782
86. Collins B, Fortner C, Cotey A, Jr CRE, Trimble A. Drug exposure to infants born to mothers taking Elexacaftor, Tezacaftor, and Ivacaftor. *J Cyst Fibros.* 2021 Dec 22;S1569-1993(21)02161-5. doi:10.1016/j.jcf.2021.12.004].
87. Fortner CN, Seguin JM, Kay DM. Normal pancreatic function and false-negative CF newborn screen in a child born to a mother taking CFTR modulator therapy during pregnancy. *J Cyst Fibros.* 2021 Sep;20(5):835-836. doi: 10.1016/j.jcf.2021.03.018
88. P. Reix, C, Audousset, E. Girodon, I. Sermet Gaudelus, S, Gautier Preliminary proposals for the follow-up of infants born to mothers with cystic fibrosis treated with CFTR modulators during the first two years of life *Archives de Pédiatrie* V 32(5), Jul 2025 :344-350 <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2025.03.005>
89. Nuytten A. et al. Pulmonary hemorrhage in a neonate born to a woman with cystic fibrosis treated with targeted cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulator elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor during pregnancy // *Thérapie.* – 2022. – Т. 77. – №. 6. – С. 743-745
90. Lowry S., Mogayzel P. J., Oshima K., Karnsakul W., Drug-induced liver injury from elexacaftor/ivacaftor/tezacaftor, *Journal of Cystic Fibrosis*, Volume 21, Issue 2, 2022, Pages e99-e101, ISSN 1569-1993, <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2021.07.001>

91. Bergeron S., Audousset C., Gautier S. P056 Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor and breastfeeding: 3 cases of liver enzymes abnormalities in breastfeed children // *Journal of Cystic Fibrosis*. – 2024. – T. 23. – С. S83-S84.
92. De Wachter E, Davies JC, Simmonds NJ, Castellani C, de Winter-de Groot KM, Munck A, Proesmans M, Southern KW, Barben J. Letter to the editor: Risk of false newborn screening after intra-uterine exposure to ETI. *J Cyst Fibros*. 2024 Jan;23(1):176-177. doi: 10.1016/j.jcf.2023.07.003. Epub 2023 Jul 24. PMID: 37495469.
93. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report / P. M. Farrell, B. J. Rosenstein, T. B. White [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jpeds.2008.05.005 // *The Journal of pediatrics*. – 2008. – Vol. 153, № 2. – P. S4–S14.
94. Амелина, Е. Л. Муковисцидоз и беременность: клинико-генетические, функциональные и микробиологические характеристики пациенток / Е. Л. Амелина, С. А. Красовский, И. О. Шугинин // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. – 2014. – Т. 93, № 4. – С. 38–43.
95. Reduced bone density in cystic fibrosis: DeltaF508 mutation is an independent risk factor / S. L. King, D. J. Topliss, T. Kotsimbos [et al.]. – DOI: 10.1183/09031936.04.00050204 // *The European respiratory journal*. – 2005. – Vol. 25, № 1. – С. 54–61.
96. Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770 / F. Van Goor, S. Hadida, P. D. Grootenhuis [et al.]. – DOI: 10.1073/pnas.0904709106 // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2009. – Vol. 106, № 44. – P. 18825–18830
97. Tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del / J. L. Taylor-Cousar, A. Munck, E. F. McKone [et al.]. – DOI: 10.1056/NEJMoa1709846 // *The New England journal of medicine*. – 2017. – Vol. 377, № 21. – P. 2013–2023.
98. Trikafta : [website]. – URL: <https://www.trikafta.com/study-information> (date of access: 08.04.2022). – Text : electronic.
99. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele / P. G. Middleton, M. A. Mall, P. Dřevínek [et al.]. – DOI: 10.1056/NEJMoa1908639 // *The New England journal of medicine*. – 2019. – Vol. 381, № 19. – P. 1809–1819.
100. Symkevi // European medical agency: [website]. – URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/symkevi> (date of access: 21.03.2023). – Text : electronic.
101. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ood/detailedIndex.cfm?cfgridkey=647618>
102. Kaftrio // European medical agency: [website]. – URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio> (date of access: 21.03.2023). – Text : electronic.