

УТВЕРЖДАЮ

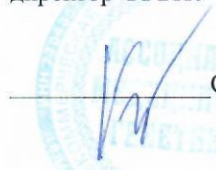
Президент Союза педиатров
России
академик РАН, д.м.н., заведующая
кафедрой факультетской
педиатрии ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава
России


Л.С.Намазова-Баранова



УТВЕРЖДАЮ

Президент Ассоциации
медицинских генетиков
академик. РАН, д.м.н.,
директор ФГБНУ «МГНЦ»


С.И.Куцев



та УТВЕРЖДАЮ

Председатель Ассоциации
детских врачей Московской
области,
директор ГБУЗ Московской
области «НИКИ детства
Минздрава Московской области»
д.м.н., профессор


Н.Д.Одинаева



Методические рекомендации

Таргетная терапия кистозного фиброза (муковисцидоза)

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

Возрастная группа: Дети/ взрослые

Год утверждения: **2023**

Разработчик клинической рекомендации:

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

Оглавление

Оглавление	1
1.Список сокращений.....	3
2.Термины и определения.....	3
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).....	4
5. Стратегия молекулярно-генетической диагностики МВ.....	5
6. CFTR МОДУЛЯТОРЫ.....	6
7. Методы подбора патогенетической терапии	7
Дополнительные рекомендации по назначению таргетной терапии	9
Дополнительные критерии по назначению препарата элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор +ивакафтор при муковисцидозе	9
Дополнительные критерии по назначению препаратов ивакафтор/лумакафтор или элексакафтор/ивакафтор/тезакафтор+ивакафтор при муковисцидозе	9
7.1 Зарегистрированный в Российской Федерации таргетный препарат для патогенетической терапии муковисцидоза	10
ИВАКАФТОР+ЛУМАКАФТОР.....	10
Патогенетическая терапия зарегистрированным препаратом ивакафтор+лумакафтор.....	11
Показания для применения	11
Противопоказания	12
С осторожностью.....	12
Формы выпуска и дозирование	12
Общие рекомендации.....	13
Применение у пациентов с почечной недостаточностью.....	14
Применение у пациентов с печеночной недостаточностью.....	15
Взаимодействие с другими лекарственными средствами	15
Нежелательные побочные реакции	16
Контролируемые параметры во время приема препарата ивакафтор+лумакафтор	18
Показания к временному прекращению терапии ивакафтор+лумакафтор	18
Показания к прекращению терапии ивакафтор+лумакафтор	18
Эффективность применения ивакафтор+лумакафтор	18
7.2 Незарегистрированные в РФ таргетные препараты в патогенетической терапии муковисцидоза	20
ИВАКАФТОР	20
Показания для применения	20
Противопоказания.....	20
С осторожностью	20
Формы выпуска и дозирование.....	21
Взаимодействие с другими лекарственными препаратами.	22
С осторожностью	22
Нежелательные побочные реакции	23
Эффективность применения ивакафтора.....	23
Мероприятия при отсутствии эффекта	23
ТЕЗАКАФТОР/ИВАКАФТОР+ИВАКАФТОР	24
Показания для применения	24
Противопоказания для применения	24
С осторожностью	24
Форма выпуска и дозирование.....	25
Взаимодействие с другими лекарственными препаратами	26

Применение тезакафтор/ивакафтор+ивакафтор у пациентов с печеночной недостаточностью	27
Применение тезакафтор/ивакафтор+ивакафтор у пациентов с почечной недостаточностью ..	27
Нежелательные побочные реакции	27
Эффективность применения препарата тезакафтор/ивакафтор + ивакафтор	28
Мероприятия при отсутствии эффекта	28
Показания для прекращения терапии.....	28
ЭЛЕКСАКАФТОР/ТЕЗАКАФТОР/ИВАКАФТОР+ИВАКАФТОР	28
Показания для применения	29
Противопоказания для применения	29
С осторожностью	29
Форма выпуска и дозирование.....	30
Применение элексакафтор/тезакафтор/ивакафтора+ивакафтор у пациентов с печеночной недостаточностью	31
Применение элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор+ивакафтор у пациентов с почечной недостаточностью	31
Взаимодействие с другими лекарственными препаратами	32
Критерии эффективности и отмены элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор+ивакафтор	35
Показания для прекращения терапии.....	36
Дополнительные критерии по назначению препарата элексакафтор/ивакафтор/тезакафтор+ивакафтор при муковисцидозе	37
Дополнительные критерии по назначению препаратов ивакафтор/лумакафтор или элексакафтор/ивакафтор/тезакафтор при муковисцидозе	37
Критерии эффективности (неэффективности) и прекращения таргетной терапии	37
Мониторинг тревоги и депрессии на фоне таргетной терапии.....	41
Приложение 1. Состав рабочей группы по разработке методических рекомендаций	44
Приложение 2. Методология разработки методических рекомендаций.....	48
Приложение 3. Распределение генетических вариантов по классам и фармакологическое моделирование ионного транспорта.....	52
Приложение 4. Список патогенных вариантов гена <i>CFTR</i> , чувствительных к таргетным препаратам	57
Приложение 5. Торговые наименования и фирмы - производители препаратов таргетной терапии для муковисцидоза.....	61
Приложение 6. Установленное или другое потенциально значимое лекарственное взаимодействие при применении комбинации ивакафтор+лумакафтор	67
Приложение 7. Критерии оценки эффективности и безопасности таргетной терапии.....	73
Приложение 8 Образец оформления консилиума для назначения/продолжения таргетной терапии (на примере элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор+ивакафтор)	75
Приложение 9 Образец оформления протокола врачебной комиссии медицинской организации для назначения/продолжения терапии препаратом ивакафтор+лумакафтор	78
Приложение 10 Опросник по состоянию здоровья-9 (PHQ-9)	81
Приложение 11 Шкала уровня тревожности GAD-7	82
Список литературы.....	83

1.Список сокращений

АЛТ - активность аланинаминотрансферазы

АСТ – активность аспартатаминотрансферазы

ВГН - верхняя граница нормы

ЕС - Евросоюз

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

КР – клинические рекомендации

КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки

КТ ОНП – компьютерная томография околоносовых пазух

МВ – муковисцидоз

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

МНО – международное нормализованное отношение

НПР – нежелательные побочные реакции

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду

США – Соединенные штаты Америки

ФВД – функция внешнего дыхания

ПЦР – полимеразная цепная реакция

УДД – уровень достоверности доказательств

УУР – уровень убедительности рекомендаций

AUC - площадь под фармакокинетической кривой (изменение концентрации активного вещества в плазме или сыворотке крови во времени)

EMA - The European Medicines Agency (Европейское медицинское агентство)

FDA - Food and Drug Administration (Управление по контролю пищевых продуктов и медикаментов США)

2.Термины и определения

Е84.0 - Кистозный фиброз с лёгочными проявлениями (МКБ 10 - E84.0) 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.

E84.8 Кистозный фиброз с другими проявлениями (МКБ 10 - E84.8) или классический муковисцидоз с нарушенной функцией поджелудочной железы (PI) - случаи с недостаточной экзокринной функцией поджелудочной железы, подтвержденной результатами лабораторного исследования (уровень панкреатической эластазы-1 в кале ниже 200 мкг/г кала).

E84.9 Кистозный фиброз неуточненный (МКБ 10 - E84.9) Неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз. «CFTR-зависимый метаболический синдром»

3. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ 10)

E84 – Кистозный фиброз

E84.0 – Кистозный фиброз с лёгочными проявлениями.

E84.8 – Кистозный фиброз с другими проявлениями

E84.9 – Кистозный фиброз неуточненный

Применяется у детей с положительным иммунореактивным трипсиногеном (ИРТ) без клинических проявлений заболевания. Выделяют две группы пациентов со следующими характеристиками:

- А – нормальные хлориды пота (<30 ммоль/л) и две мутации в гене CFTR, из которых по крайней мере одна имеет неясные фенотипические последствия, в случаях когда ДНК-диагностика проведена до потовой пробы;
- В – пограничные значения хлоридов пота и одна или ни одной мутации в гене CFTR.

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 7 апреля 2023 года на веб-сайте международного проекта CFTR2 (<https://cfr2.org>) представлено 719 патогенных вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR*. Они препятствуют синтезу белка CFTR, его транспорту к апикальной мембране клетки или нарушают его функцию в качестве канала анионов хлора. В зависимости от влияния на функцию белка CFTR 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* (52,8%), *CFTRdele2,3* (6,21%), *E92K* (3%), *2143delT* (2,15%), *3849+10kbC>T* (2,02%), *W1282X* (1,9%), *2184insA* (1,85%), *1677delTA* (1,81%), *N1303K* (1,54%), *G542X* (1,35%), *L138ins* (1,24%) [3].

Мутации гена *CFTR* (МВТР) нарушают не только транспорт, но и секрецию ионов хлора. При затруднении их прохождения 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].

5. Стратегия молекулярно-генетической диагностики МВ

Молекулярно-генетическая диагностика МВ включает несколько этапов.

На первом этапе проводится поиск вариантов, наиболее частых в популяции, к которой принадлежит обследуемый.

На втором этапе проводят расширенный поиск более редких вариантов, используя секвенирование по Сэнгеру или высокопроизводительное секвенирование генома (MPS/NGS). Анализ включает исследование всей кодирующей последовательности гена CFTR (27 экзонов), областей экзон-интронных соединений, 5'- и 3'- некодирующих областей (до 200-300 нуклеотидов), а также, желательно, глубоких интронных областей, где расположены варианты с доказанной патогенностью.

Примечание: применение данного метода необходимо при назначении CFTR-модуляторов с целью исключения комплексных аллелей, влияющих на эффективность терапии.

Третий этап. Обычными сканирующими методами, в том числе секвенированием, можно выявить нарушения последовательности гена, незначительные по протяженности: нуклеотидные замены, небольшие делеции/инсерции. Перестройки, охватывающие несколько экзонов/интронов, такими методами не выявляются.

Рекомендуется использовать следующие технологии: MLPA – мультиплексную лигазную зондовую амплификацию либо QFMP – количественную флуоресцентную мультиплексную ПЦР [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

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 явлением однородительской дисомии, либо с фенокопиями МВ [5].

6. CFTR МОДУЛЯТОРЫ

В настоящее время в мире в клинической практике используются 4 таргетных препарата (CFTR модуляторы) для терапии муковисцидоза, из них только ивакафтор+лумакафтор зарегистрирован в Российской Федерации. Полный перечень препаратов и статус их регистрации, указан в таблице 1.

Таблица 1.
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

Элексакафто р/ ивакафтор/ тезакафтор+ ивакафтор	Трикафта/ Кафтрио/	НЕТ (планируется в 2023 с 6 лет)	ДА С 2 лет	НЕТ	НЕТ	ДА ¹
Ивакафтор	Калидеко	НЕТ	ДА С 4 мес	НЕТ	НЕТ	ДА
Ивакафтор + тезакафтор	Симдеко/ Симкеви	НЕТ	ДА С 6 лет	НЕТ	НЕТ	ДА

Примечание: общая информация по таргетным препаратам в Приложении 3, в Приложении 5, таблицы 1, 2,3,4,5.

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 2023

7. Методы подбора патогенетической терапии

Подбор таргетной терапии

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

Методология выбора таргетной терапии на основании вариантов гена *CFTR*

- В случае выявления одного патогенного варианта гена *CFTR*, перечисленного в инструкции по применению препарата, после полного секвенирования гена *CFTR* и поиска крупных перестроек гена *CFTR* методом MLPA при наличии типичной клинической картины муковисцидоза, дважды положительной потовой пробы, типичных изменений по данным КТ органов грудной клетки и околоносовых пазух.
- В случае наличия в генотипе пациента двух патогенных вариантов гена *CFTR*, не указанных в инструкции по применению препарата, при положительном эффекте применения таргетного препарата, подтвержденном в динамике результатами потовой пробы и/или теста определения разности кишечных потенциалов на биоптатах прямой кишки пациента.
- Альтернативным методом определения чувствительности патогенных вариантов гена *CFTR*, следует рассматривать возможность определения чувствительности при наличии положительного результата форсколинового теста на кишечных органоидах.

В этом случае возможность назначения таргетной терапии распространяется на всех пациентов с таким же генотипом. (Приложение 4, таблица 4)

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 Клиническим рекомендациям 2021 г.

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

- ФВД: ОФВ₁ <40 %
- Муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет
- Цирроз печени
- Состояние после трансплантации печени

В случаях снижения легочной функции (ОФВ₁ менее 40%) и наличия других факторов риска следует в первые дни начать с половинной дозы или ниже по решению лечащего врача для оценки переносимости

Наличие одного и более параметра может свидетельствовать о повышенном риске возникновения нежелательных побочных реакций (НПР) на фоне приема таргетной терапии. Для данной подгруппы пациентов рекомендуется более частый анализ параметров безопасности, чем приведен в таблице 8 и дополнительный контроль со стороны лечащего врача (старт-2 недели-месяц-1,5 месяца и т.д.)

Методы подбора патогенетической терапии

- 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

(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 3- 6 месяцев с начала терапии ивакафтор+лумакафтор и 12 месяцев после терапии элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор+ивакафтор

- Всем пациентам - носителям комплексного аллеля для выяснения чувствительности к ивакафтору и лумакафтору

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии:

При получении культур органоидов и выполнении форсколинового теста должны использоваться протоколы, разработанные под руководством Д. Бекмана и описанные в отечественной работе.

Дополнительные рекомендации по назначению таргетной терапии

Дополнительные критерии по назначению препарата элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор +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 методом MLPA, при наличии типичной клинической картины муковисцидоза, дважды положительного результата потовой пробы, типичных изменений по данным КТ органов грудной клетки и околоносовых пазух пациенту назначается таргетная терапия в соответствии с выявленным у него патогенным вариантом.

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

1. В случае обнаружения в генотипе пациентов патогенных вариантов гена *CFTR*, не указанных в инструкции по применению препарата, при наличии положительного результата форсколинового теста на кишечных органоидах. В этом случае возможность назначения таргетной терапии распространяется на всех пациентов с генотипом, включающим для препарата ивакафтор/лумакафтор мутаций E92K и L138ins, для препарата элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор+ивакафтор - 3272-16T>A. [52, 53] (Приложение 4, таблица 4.)

2. В случае наличия в генотипе пациента двух патогенных вариантов гена *CFTR*, не указанных в инструкции по применению препарата, при положительном эффекте применения таргетного препарата, подтвержденном в динамике результатами потовой пробы и/или теста определения разности кишечных потенциалов на биоптатах прямой кишки пациента.

7.1 Зарегистрированный в Российской Федерации таргетный препарат для патогенетической терапии муковисцидоза

ИВАКАФТОР+ЛУМАКАФТОР

Зарегистрирован в РФ, таблетки, покрытые пленочной оболочкой - № ЛП-006652 от 02.12.2020, гранулы - № ЛП-007000 от 12.05.2021г

- 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* доказано приводящего к резистентности к терапии [8,9,10,11,12,13,14].

(УУР – СУДД – 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*, не указанных в инструкции к препаратам, с целью оценки возможности проведения патогенетической терапии [15,16,17,18];
- при отсутствии эффекта от препарата элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор + ивакафтор через 12 месяцев от начала терапии;
- всем пациентам - носителям комплексных аллелей для выяснения чувствительности к *CFTR* модуляторам [19,20,21].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии:

При получении культур органоидов и выполнении форсколинового теста должны использоваться протоколы, разработанные под руководством Д. Бекмана [15,16,17,18] и описанные в отечественной литературе [22]

**Патогенетическая терапия зарегистрированным препаратом
ивакафтор+лумакафтор**

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* 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 [21,23,24]

(УУР – А, УДД – 1)

Комментарии:

*Комбинация ивакафтор+лумакафтор показана для лечения муковисцидоза у пациентов в возрасте 1 года и старше (в РФ, согласно официальной инструкции, препарат разрешен с 2 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 [8].*

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующим веществам или к любому компоненту препарата;
- Детский возраст до 2 лет для лекарственной формы в гранулах;
- 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 (КК) ≤ 30 мл/мин или терминальная стадия заболевания почек;
- прогрессирующие заболевания печени;
- тяжелая печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлд-Пью, 10-15 баллов);
- период грудного вскармливания;
- беременность;
- пациенты с муковисцидозом, гетерозиготные по мутации F508del в гене *CFTR*;
- пациенты с муковисцидозом, имеющие мутации класса III в гене *CFTR*.

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 НПП или сокращение их длительности [25].

Формы выпуска и дозирование

Формы выпуска:

1. Саше с гранулами ивакафтор+лумакафтор 94 мг/ 75 мг
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 2

Таблица 2.

Рекомендуемая дозировка препарата ивакафтор+лумакафтор пациентов в возрасте 1 года и старше.

Возраст	Доза	Общая суточная доза
<i>детский возраст 1-2 года и масса тела от 7 до 9 кг</i>	<i>одно саше ивакафтор 94 мг/ лумакафтор 75 мг каждые 12 часов</i>	<i>ивакафтор 188 мг/ лумакафтор 150 мг</i>
<i>детский возраст 1-2 года и масса тела от 9 до 14 кг</i>	<i>одно саше ивакафтор 125 мг/ лумакафтор 100 мг каждые 12 часов</i>	<i>ивакафтор 250 мг/ лумакафтор 200 мг</i>
<i>детский возраст 2-5 лет и масса тела менее 14 кг</i>	<i>одно саше ивакафтор 188 мг/ лумакафтор 150 мг каждые 12 часов</i>	<i>ивакафтор 376 мг/ лумакафтор 300 мг</i>
<i>детский возраст 6-11 лет</i>	<i>2 таблетки ивакафтор 125мг/ лумакафтор 100 мг каждые 12 ч</i>	<i>ивакафтор 500 мг/ лумакафтор 400 мг</i>
<i>детский возраст с 12 лет и старше, а также взрослые пациенты</i>	<i>2 таблетки ивакафтор 125 мг/ лумакафтор 200 мг каждые 12 ч</i>	<i>ивакафтор 500 мг/ лумакафтор 800 мг</i>

Препарат следует принимать с жиросодержащей пищей

Общие рекомендации

Перед началом приема препарата в случае, если генотип пациента неизвестен, следует подтвердить наличие мутации *F508del* на обоих аллелях гена *CFTR* надежным и проверенным методом генотипирования.

Таблетки для детей от 6 до 12 лет содержат *125мг ивакафтора и 100мг лумакафтора*, принимаются по 2 таблетки 2 раза в день, таблетки для детей старше 12 лет и взрослых содержат *125мг ивакафтора и 200мг лумакафтора*, принимаются по 2 таблетки 2 раза в день. Таблетки упакованы в коробки.

Каждая коробка содержит 4 отдельных блистера. В каждом блистере содержится 28 таблеток — 14 утренних и 14 вечерних доз. Общее количество блистеров рассчитано на 28 дней. Общее количество таблеток в упаковке 112.

Принимаются внутрь, целиком, не разжевывая, не раскусывая и не растворяя таблетки.

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 блюд жиросодержащей пищи являются блюда, приготовленные с использованием сливочного или оливкового масла, яйца, сыры, орехи, цельное молоко или мясо.

Гранулы для детей от 2 до 5 лет содержат

ивакафтор 125 мг/ лумакафтор 100 мг для детей весом менее 14 кг,

ивакафтор 188 мг/ лумакафтор 150 мг для детей более 14 кг

Препарат предназначен для приема внутрь.

Гранулы для детей от 1 до 2 лет содержат

ивакафтор 94 мг/ лумакафтор 75 мг для детей весом от 7 до 9 кг,

ивакафтор 125 мг/ лумакафтор 100 мг для детей от 9 до 14 кг

Препарат предназначен для приема внутрь.

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.

Начало приема препарата возможно в любой день недели.

Необходимо употреблять жиросодержащую пищу непосредственно перед или сразу после приема препарата.

Некоторые примеры мягкой пищи включают 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. Было показано, что после смешивания препарат стабилен в течение одного часа, поэтому его следует принимать в течение этого периода.

Каждая коробочка гранул ивакафтор+лумакафтор 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 коробочке 56 пакетов, рассчитано на 28 дней.

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

Если пропущена доза приема 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.

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 3

Рекомендации по применению ивакафтор+лумакафтор у пациентов с печеночной недостаточностью

Степень печеночной недостаточности	Коррекция дозы	Общая суточная доза
Печеночная недостаточность легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью)	Коррекция дозы не требуется	<ul style="list-style-type: none"> детский возраст 6-11 лет: ивакафтор 500 мг + лумакафтор 400 мг детский возраст с 12 лет и старше, взрослые пациенты: ивакафтор 500 мг + лумакафтор 800 мг
Печеночная недостаточность средней степени (класс В по классификации Чайлд-Пью)	2 таблетки утром и 1 таблетка вечером (с интервалом 12 ч)	<ul style="list-style-type: none"> детский возраст 6-11 лет: ивакафтор 375 мг + лумакафтор 300 мг детский возраст с 12 лет и старше: ивакафтор 375 мг + лумакафтор 600 мг
печеночная недостаточность тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью)	1 таблетка каждые 12 ч (или в уменьшенной суточной дозе)	<ul style="list-style-type: none"> детский возраст 6-11 лет: ивакафтор 250 мг + лумакафтор 200 мг (или в уменьшенной суточной дозе) детский возраст с 12 лет и старше: ивакафтор 250 мг + лумакафтор 400 мг (или в уменьшенной суточной дозе)

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Ивакафтор+Лумакафтор не назначается при приеме препаратов – мощных индукторов изофермента цитохрома Р450 3А4 (СУР3А4), 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.

С осторожностью

Требуется коррекция дозы для получения эффекта ивакафтор+лумакафтор (а) при применении следующих препаратов - ингибиторов СYP3A:

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

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

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 побочные реакции

НПР представлены в таблице 4.

1. Серьезные нежелательные явления

a. Гепатобилиарные нарушения, например, повышение активности «печеночных» трансаминаз (ферментов печени), холестатический гепатит и печеночная энцефалопатия.

b. Катаракта – 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 терапию комбинацией ивакафтор+лумакафтор, рекомендуется предварительный и периодический офтальмологический осмотр в плановом режиме.

2. Прочие нежелательные побочные реакции

Наиболее частыми НПР, 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 4).

Таблица 4.

Перечень нежелательных побочных реакций при применении ивакафтор+лумакафтор

Системно-органный класс	Частота	Побочные реакции
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

¹ - один пациент из 738

² - 2 пациента из 738

Контролируемые параметры во время приема препарата ивакафтор+лумакафтор

- Активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови и исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови перед началом лечения, затем каждые 3 месяца (таблица 10).
- При назначении ивакафтор+лумакафтор необходимо проводить исходное и последующие обследования органа зрения на предмет катаракты (консультация врача-офтальмолога, офтальмоскопия, визометрия, биомикроскопия глаза) (Приложение 7)

При возникновении НПР следует временно прекратить.

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

После разрешения НПР следует рассмотреть преимущества и риски возобновления приема. Возобновить прием после купирования НПР 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.

Показания к прекращению терапии ивакафтор+лумакафтор

1. Развитие тяжелых индивидуальных реакций, угрожающих здоровью и жизни
2. При выявлении катаракты
3. При отсутствии эффекта через 3-6 месяцев (оцениваются в комплексе результаты потовой пробы, показателей ФВД, ИМТ, количества дней внутривенной антибактериальной терапии)

Эффективность применения ивакафтор+лумакафтор

Следует оценивать через 3-6 месяцев (оцениваются результаты потовой пробы, показателей ФВД, ИМТ, количества обострений и числа дней внутривенной терапии) [21]. (Приложение 7)

При отсутствии эффекта через 3 - 6 месяцев терапии препаратом ивакафтор+лумакафтор 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)*), доказанно приводящего к резистентности к терапии [11].

В случае доказанного отсутствия терапевтического эффекта, на основании комплексной оценки ответа на терапии в течении 3-6 месяцев и/или на фоне повторяющихся НПР, возникающих в следствии приема лекарственного препарата, наличия комплексных аллелей, влияющих на эффективность терапии перевести на терапию препаратом **элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор+ивакафтор.**

7.2 Незарегистрированные в РФ таргетные препараты в патогенетической терапии муковисцидоза

ИВАКАФТОР

Ивакафтор представляет собой потенциатор белка CFTR, 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 4 мес. и старше (в соответствующей возрасту и весу дозировке) (таблица 5).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующим веществам или к любому компоненту препарата;
- Детский возраст до 4 мес.
- Детский возраст от 4 мес. до 6 лет для лекарственной формы в таблетках.
- Прием сильных индукторов изофермента цитохрома P450 3A4 (CYP3A4)

С осторожностью

- тяжелая почечная недостаточность клиренс креатинина (КК) ≤ 30 мл/мин или терминальная стадия заболевания почек;
- прогрессирующие заболевания печени;
- тяжелая печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлд-Пью, 10-15 баллов);
- 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 НПР или сокращение их длительности [25].

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

Формы выпуска и дозирование

Форма выпуска

1. Саше с гранулами ивакафтор 25 мг
2. Саше с гранулами ивакафтор 50 мг
3. Саше с гранулами ивакафтор 75 мг
4. Таблетки ивакафтор 150 мг

Дозировки препарата в зависимости от возраста и веса представлены в таблице 5

Таблица 5.
Формы выпуска Ивакафтор (гранулы, таблетки)

Дозировка пероральных гранул ивакафтор по массе тела у педиатрических пациентов в возрасте от 4 месяцев до 6 лет			
Доступны в трех дозировках (пакеты по 25, 50 и 75 мг)			
Возраст	Масса тела (кг)	Дозировка ивакафтор	Общая суточная доза
от 4 месяцев ¹ до менее 6 месяцев ²	5 кг или больше	Один пакетик по 25 мг каждые 12 часов	50 мг/день
6 месяцев или старше	От 5 кг до менее 7 кг	Один пакетик по 25 мг каждые 12 часов	50 мг/день
	От 7 кг до менее 14 кг	Один пакет 50 мг каждые 12 часов	100 мг/день
	14 кг или больше	Один пакет 75 мг каждые 12 часов	150 мг/день

Примечание

¹ивакафтор не рекомендуется применять у детей младше 4 месяцев.

²ивакафтор не рекомендуется применять у детей в возрасте от 4 до 6 месяцев с печеночной недостаточностью и/или одновременно принимающих умеренные или сильные ингибиторы СУР3А.

Гранулы разводятся грудным молоком, или детской смесью, или пюре из фруктов или овощей, йогуртом, яблочным пюре, водой, молоком, соком.

Прием во время еды, содержащей жирную 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 х 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.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами.

Препарат не назначается при приеме препаратов – мощных индукторов изофермента цитохрома P450 3A4 (CYP3A4), 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*)

С осторожностью

Требуется коррекция дозы для получения эффекта препарата ивакафтор при применении следующих препаратов - ингибиторов CYP3A, так как при совместном применении воздействие таргетной терапии увеличивается

Сильными ингибиторами CYP3A4 являются

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

Умеренными ингибиторами CYP3A являются

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

Нежелательные побочные реакции

1. Серьезные нежелательные явления

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 аномалия не будет устранена. Прием должен быть прерван у больных с показателями АЛТ или АСТ в 5 раз превышающими верхний предел нормы. После разрешения НПР в виде повышения уровня трансаминаз следует рассмотреть преимущества и риски возобновления приема

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

2. Наиболее распространенные побочные действия ивакафтора, наблюдающиеся у $\geq 8\%$ пациентов с муковисцидозом

- Головная боль
- Инфекция верхних дыхательных путей (простуда), 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 3 - 6 месяцев (оцениваются результаты потовой пробы, показателей ФВД, ИМТ, количества обострений и числа дней внутривенной терапии). (Приложение 7)

Мероприятия при отсутствии эффекта

Через 3- 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.

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. таблицу 7, 8)

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) ≤ 30 мл/мин или терминальная стадия заболевания почек;
- прогрессирующие заболевания печени;
- тяжелая печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлд-Пью, 10-15 баллов);
- период грудного вскармливания;
- беременность;
- В случаях выраженной бронхиальной обструкции (ОФВ₁ менее 40%должн.) рекомендуется в течение первых 1 – 2 недель назначать половинную дозу препарата (прием суточной дозы через день). Отмечено, что в этом случае имеет место уменьшение числа НПР или сокращение их длительности [25].
- 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 СYP3A (см. раздел «Взаимодействие с другими препаратами»)

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 6

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

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

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Препарат не назначается при приеме препаратов – мощных индукторов изофермента цитохрома P450 3A4 (CYP3A4), так как снижается экспозиция ивакафтора и его терапевтический эффект

К ним относятся

1. Противомикробные препараты: рифампин или рифабутин
2. Противосудорожные препараты, такие как фенобарбитал, 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 7.

Таблица 7.

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 тезакафтор 50 мг/ивакафтор

<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.	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.

Применение тезакафтор/ивакафтор+ивакафтор у пациентов с печеночной недостаточностью

Нет опыта применения тезакафтор/ивакафтора+ивакафтора 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 печеночной недостаточностью (класс А по Чайлд-Пью) коррекция дозы препарата не требуется.

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

Нежелательные побочные 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)

Эффективность применения препарата тезакафтор/ивакафтор + ивакафтор

следует оценивать через 3 - 6 месяцев (оцениваются результаты потовой пробы, показателей ФВД, ИМТ, количества обострений и числа дней внутривенной терапии)

(Приложение 7)

Мероприятия при отсутствии эффекта

через 3- 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 [11].

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.

ЭЛЕКСАКАФТОР/ТЕЗАКАФТОР/ИВАКАФТОР+ИВАКАФТОР

Элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор+ивакафтор, представляет собой комбинированный препарат с фиксированной дозой, применяемый у взрослых и детей старше 6 лет, страдающих муковисцидозом с мутацией *F508del* или другими мутациями.

Комбинация элексакафтора, тезакафтора и ивакафтора увеличивает количество и функцию белка регулятора трансмембранной проводимости муковисцидоза (CFTR) на

клеточной поверхности, что приводит к повышению активности CFTR, что измеряется с помощью CFTR-опосредованного транспорта хлоридов [27].

Элексакафтор и тезакафтор действуют как корректоры CFTR, восстанавливая процессинг *F508del*, связываясь с белком CFTR, чтобы увеличить доступность белка CFTR на клеточной поверхности [28]. Они работают, изменяя форму белка CFTR для его расположения на поверхности клетки [29]. Сочетание повышенного содержания белка CFTR в правильном положении на клеточной поверхности с потенцированием **ивакафтором** открытия хлоридных каналов приводит к усилению транспорта хлоридов и разжижению секрета слизи [30].

Показания для применения

1. Наличие в генотипе хотя бы одной мутации *F508del* или хотя бы одного из 177 патогенных вариантов гена *CFTR*, который реагирует на лечение препаратом элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор+ивакафтор (Приложение 4, таблица 3)
2. Возраст 6 лет и старше в соответствующей возрасту и весу дозировке (таблица 8)

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) ≤ 30 мл/мин или терминальная стадия заболевания почек;
- прогрессирующие заболевания печени;
- тяжелая печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлд-Пью, 10-15 баллов);
- 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 нежелательных побочных

реакций (НПР) или сокращение их длительности [25].

- 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 СYP3A (см. раздел «Взаимодействие с другими препаратами»)

Форма выпуска и дозирование

Форма выпуска

Саше с гранулами элексакафтор 80 мг/тезакафтор 40 мг/ивакафтор 60 мг+ ивакафтор 59,5 мг

Таблетки

Элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор (50мг/25 мг/37,5 мг) + ивакафтор 75 мг;

Элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор (100мг/50мг/75мг) + ивакафтор 150 мг

Дозировки препарата в зависимости от возраста и веса представлены в таблице 8

Таблица 8.

Рекомендованная доза элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор+ивакафтор для взрослых пациентов и детей в возрасте от 6 лет и старше

Возраст	Утренняя доза	Вечерняя доза
От 2 до 5 лет , при массе менее 14 кг	Один пакетик, содержащий элексакафтор 80 мг/тезакафтор 40 мг/ивакафтор 60 мг пероральные гранулы.	Один пакетик, содержащий ивакафтор 59,5 мг пероральных гранул
От 2 до 5 лет , при массе 14 кг и более	Один пакетик, содержащий элексакафтор 100 мг/тезакафтор 50 мг/ивакафтор 75 мг пероральные гранулы.	Один пакетик, содержащий ивакафтор 75 мг пероральных гранул
От 6 до 12 лет и при массе тела менее 30 кг	Две таблетки, каждая из которых содержит 50 мг элексакафтора/25 мг тезакафтора/37,5 мг ивакафтора	Одна таблетка, содержащая 75 мг ивакафтора
От 6 до 12 лет и при массе тела более 30 кг	Две таблетки, каждая из которых содержит 100 мг элексакафтора/50 мг тезакафтора/75 мг ивакафтора	Одна таблетка, содержащая 150 мг ивакафтора
12 лет и старше	Две таблетки, каждая из которых содержит 100 мг элексакафтора/50 мг тезакафтора/75 мг ивакафтора	Одна таблетка, содержащая 150 мг ивакафтора

Сравнительная характеристика целевых препаратов по торговым наименованиям Трикафта и Кафтрио представлена в Приложение 5, таблица 4.

В случаях сниженной легочной функции (менее $ОФВ_1$ 40%) следует в первые дни начать с половинной дозы для оценки переносимости.

Рекомендуется прием во время еды, содержащей жирную пищу.

Прием элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор+ивакафтор каждые 12 часов помогает поддерживать достаточное количество препарата в организме.

Если пропущена доза приема препарата 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.

Применение элексакафтор/тезакафтор/ивакафтора+ивакафтор у пациентов с печеночной недостаточностью

Класс А по шкале Чайлд-Пью (оценка 5-6) - для пациентов с небольшой печеночной недостаточностью коррекции дозы элексакафтор/тезакафтор/ивакафтора+ивакафтора не требуется.

Класс В по шкале Чайлд-Пью - пациентам с умеренной печеночной недостаточностью не рекомендуется использование элексакафтор/тезакафтор/ивакафтора+ивакафтора, если выгода не превышает риск. Если принято решение использовать элексакафтор/тезакафтор/ивакафтора+ивакафтора у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью элексакафтор/тезакафтор/ивакафтора+ивакафтора следует использовать с осторожностью и в уменьшенной дозе.

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

Применение элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор+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; для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации менее или равен 30 мл/мин) или терминальной стадией заболевания почек рекомендуется ивакафтор использовать с осторожностью

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

1. Одновременное применение с индукторами СYP3A не рекомендуется

Воздействие ивакафтора значительно снижается, и ожидается, что воздействие элексакафтора и тезакафтора уменьшится при одновременном применении сильных индукторов СYP3A, что может снизить терапевтическую эффективность элексакафтора, тезакафтора и ивакафтора. Таким образом, совместное применение с сильными индукторами СYP3A не рекомендуется. Например, применение элексакафтора/тезакафтора/ивакафтора+ивакафтора с сильными индукторами СYP3A (например, рифампин или рифабутин, зверобоем продырявленным (*Hypericum perforatum*), противосудорожными препаратами (фенобарбитал, карбамазепин или фенитоин) не показано.

2. Одновременное применение с ингибиторами СYP3A с осторожностью

Воздействие элексакафтора/тезакафтора/ивакафтора+ивакафтора увеличивается при совместном применении с сильными или умеренными ингибиторами СYP3A. Поэтому дозу элексакафтора, тезакафтора и ивакафтора следует уменьшить при одновременном применении с умеренными или сильными ингибиторами СYP3A.

А. При совместном применении с умеренными ингибиторами СYP3A, такими как флуконазол, эритромицин, рекомендуется снижение дозы до двух таблеток элексакафтора/тезакафтора/ивакафтора и одной таблетки ивакафтора, принимаемых через день. Рекомендовано не принимать вечернюю дозу ивакафтора

В. При совместном применении с сильными ингибиторами СYP3A, такими как кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол, телитромицин и кларитромицин рекомендуется снижение дозы до двух таблеток элексакафтора/тезакафтора/ивакафтора два раза в неделю с интервалом примерно 3–4 дня. Рекомендуется не принимать вечернюю дозу ивакафтора. (таблица 9).

Таблица 9

Изменение дозировки при одновременном использовании элексакафтора/тезакафтора/ивакафтора + ивакафтор с умеренными и сильными ингибиторами СYP3A

А. Умеренные ингибиторы СYP3A

	День 1	День 2	День 3	День 4 *
Утренняя доза	Две таблетки элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор+ивакафтор	Одна таблетка ивакафтора	Две таблетки элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор+ивакафтор	Одна таблетка ивакафтора
Вечерняя доза ^	Нет дозы			
* Продолжайте дозировку с двумя таблетками элексакафтора/тезакафтора/ивакафтора и одной таблеткой ивакафтора в течение альтернативных дней. ^ Вечерняя доза ивакафтора не должна приниматься.				
В. Сильные ингибиторы СYP3A				
	День 1	День 2	День 3	День 4 #
Утренняя доза	Две таблетки элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор+ивакафтор	Нет дозы	Нет дозы	Две таблетки элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор+ивакафтор
Вечерняя доза ^	Нет дозы			
# Продолжайте дозировку с двумя таблетками элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор два раза в неделю, примерно через 3 до 4 дня ^ Вечерняя доза таблетки ивакафтора не должна приниматься.				

Совместное применение элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор+ивакафтор с соком грейпфрута, который содержит один или несколько компонентов, которые умеренно ингибируют СYP3A, может повышать экспозицию элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор+ивакафтор. Следует избегать приёма пищи или напитков, содержащих грейпфрут во время лечения препаратом элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор+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 элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор+ивакафтор с ципрофлоксацином.

3. Влияние элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор+ивакафтор на другие лекарственные средства

А. Субстраты СYP2C9

Ивакафтор может ингибировать СYP2C9, рекомендуется проводить мониторинг уровня международного нормализованного отношения (МНО) во время совместного приёма препарата элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор+ивакафтор с варфарином.

Экспозиция глимепирида и глипизид может повышаться на фоне приёма препарата элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор+ивакафтор. Глимепирид и глипизид следует использовать с осторожностью.

Белки-транспортёры

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

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор+ивакафтор с дигоксином или другими субстратами P-гр с узким терапевтическим индексом, такими как циклоспорин, эверолимус, сиролимус и такролимус.

Элексакафтор M23-ELX ингибируют OATP1B1 и OATP1B3 *in vitro*. Совместный приём препарата элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор+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 элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор+ивакафтор с субстратами OATP1B1 или OATP1B3 [31, 19].

Нежелательные побочные реакции

1. Серьезные нежелательные явления

а. При применении элексакафтора/ивакафтора/тезакафтора+ивакафтор возможно повышение трансаминаз (АЛТ, АСТ: уровень трансаминаз должен быть оценен до начала приема элексакафтор/тезакафтор/ивакафтора, ивакафтор и контролироваться каждые 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 верхний предел нормы. После разрешения НПП 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

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

2. Наиболее распространенными побочными эффектами, 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 [32].

Могут возникать некоторые побочные эффекты, которые обычно не требуют медицинской помощи. Эти побочные эффекты 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.

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

После разрешения НПП следует рассмотреть преимущества и риски возобновления приема. Возобновить прием после купирования НПП рекомендуется с половинной дозы.

Критерии эффективности и отмены элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор+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. [21] (**Приложение 7**)

При отсутствии эффекта через 12 месяцев терапии препаратом элексакафтора/ивакафтора/тезакафтора, 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 [11]
2. Проведение форсколинового теста на кишечных органоидах [8].

Показания для прекращения терапии

Решение об отмене таргетного препарата элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор при неэффективности терапии и отсутствии возможности замены на другой препарат принимается консилиумом специалистов через 12 мес. от начала терапии.

Основанием для отмены препарата являются:

1. Наличие комплексных аллелей в результате дополнительного молекулярно – генетического обследования
2. Отрицательный результат форсколинового теста на кишечных органоидах
3. Выявлении катаракты
4. Стойкое повышение 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.

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

1. Повышение 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. Другие выраженные НПР, усугубляющие состояние пациента.

Дополнительные критерии по назначению препарата элексакафтор/ивакафтор/тезакафтор+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.

Дополнительные критерии по назначению препаратов ивакафтор/лумакафтор или элексакафтор/ивакафтор/тезакафтор при муковисцидозе

1. 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. В этом случае возможность назначения таргетной терапии распространяется на всех пациентов с таким же генотипом. (Приложение 4, таблица 4)

2. В случае наличия в генотипе пациента двух патогенных вариантов гена *CFTR*, не указанных в инструкции по применению препарата, при положительном эффекте применения таргетного препарата, подтвержденном в динамике результатами потовой пробы и/или теста определения разности кишечных потенциалов на биоптатах прямой кишки пациента.

Критерии эффективности (неэффективности) и прекращения таргетной терапии

Эффективность терапии препаратом ивакафтор+лумакафтор следует оценивать через 3-6 месяцев

Критерии неэффективности:

- *Отсутствие снижения числа обострений, потребовавших госпитализацию*
- *Отсутствие снижения числа дней внутривенной антибактериальной терапии*
- *Отсутствие изменений показателей функциональных тестов: снижения показателя потовой пробы (обязательно) и \или восстановления функции хлорного канала при проведении метода ОРКП*
- *Отсутствие повышения показателей спирометрии (ОФВ₁, ФЖЕЛ) при значении ОФВ₁ менее 80% на старте терапии для детей старше 6 лет или отрицательная*

динамика.

- *Отсутствие повышения ИМТ, массы тела или роста при их дефиците на старте терапии или отрицательная динамика.*

Заключение о неэффективности препарата и переводе на терапию другим препаратом, подходящим по генотипу для препаратов ивакафтор, ивакафтор/лумакафтор, тезакафтор/ивакафтор+ивакафтор, решает консилиум специалистов через 3-6 мес. от начала терапии.

Решение об отмене препарата элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор+ивакафтор при неэффективности терапии и отсутствии возможности замены на другой таргетный препарат принимается консилиумом специалистов через 12 мес от начала терапии при проведении всех методов исследования (поиск комплексных аллелей, форсколиновый тест на кишечных органоидах).

Методология рутинного мониторинга эффективности и безопасности таргетной терапии

Перед непосредственным началом терапии необходимо провести комплексный сбор диагностических параметров, характеризующих тяжесть течения заболевания и стратифицировать пациента по группам прогноза возникновения НПР. К таким параметрам относятся [Burgel P. R. et al. Real-life safety and effectiveness of lumacaftor–ivacaftor in patients with cystic fibrosis //American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2020. – Т. 201. – №. 2. – С. 188-197]:

- ОФВ₁ <40 %
- Взрослый возраст
- Муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет
- Планируемое начало терапии в низких дозах

Наличие одного и более параметра, может свидетельствовать о повышенном риске возникновения НПР на фоне приема таргетной терапии. Для данной подгруппы пациентов рекомендуется более частый анализ параметров безопасности, чем приведен в таблице 10 «Критерии мониторинга безопасности терапии» и дополнительный контроль со стороны лечащего врача. Критерии мониторинга эффективности таргетной терапии представлены в таблице 11.

Таблица 10.

Критерии мониторинга безопасности терапии таргетной терапии

Показатель	Единицы измерения	Частота	Пороговое значение

АЛТ	Ед/л	14 дней или 1 месяц 3 месяца 6 месяцев 9 месяцев 12 месяцев Далее каждые 3 месяца	≤ 5 ВГН или ≤ 3 ВГН при одновременном повышении билирубина ≤ 2 ВГН
АСТ	Ед/л	14 дней или 1 месяц 3 месяца 6 месяцев 9 месяцев 12 месяцев Далее каждые 3 месяца	≤ 5 ВГН или ≤ 3 ВГН при одновременном повышении билирубина ≤ 2 ВГН
Билирубин	мкмоль/л	14 дней или 1 месяц 3 месяца 6 месяцев 9 месяцев 12 месяцев Далее каждые 3 месяца	≤ 2 ВГН при одновременном повышении АЛТ, АСТ \leq 3 ВГН
Наличие катаракты (осмотр офтальмолога)	Да/нет	6 месяцев 12 месяцев Далее 1 раз в год	Нет
Оценка артериального давления <i>Для детей старше</i>	мм рт. ст.	14 дней или 1 месяц 3 месяца	Повышение выше значений для возраста и роста

12 лет		6 месяцев 9 месяцев 12 месяцев Далее каждые 3 месяца	
Серьезные нежелательные реакции	Да/нет	14 дней или 1 месяц 3 месяца 6 месяцев 9 месяцев 12 месяцев Далее каждые 3 месяца	Нет
Осмотр психолога/психиатра – до и после начала*	Оценить тревогу и депрессию	1 месяц 3 месяца, затем по показаниям	

Примечания:

* K.W. Southern, C. Castellani, E. Lammertyn et al., Standards of care for CFTR variant-specific therapy (including modulators) for people with cystic fibrosis, Journal of Cystic Fibrosis, <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.10.002>

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 11.

Критерии мониторинга эффективности таргетной 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	14 дней или 1 месяц 3 месяца 6 месяцев	Должен снижаться на ≥ 20 ммоль\л

		12 месяцев Далее 1 раз в год для оценки комплаентности пациента и эффективности терапии	
Изменение ОФВ ₁ ** (по сравнению с исходным уровнем) <i>У детей с 6 лет</i>	% от должного	14 дней или 1 месяц 3 месяца 6 месяцев 9 месяцев 12 месяцев Далее 1 раз в 3 месяца	Ивакафтор+лумакафтор: ≥ 5% Элексакафтор/тезакафтор/ ивакафтор+ивакафтор: ≥ 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

Мониторинг тревоги и депрессии на фоне таргетной терапии

Пациенты с муковисцидозом и лица, осуществляющие уход, подвержены высокому риску развития депрессии и тревоги, которые значительно влияют на приверженность лечению, уменьшают продолжительность жизни и снижают ее качество. Новые методы лечения муковисцидоза (CFTR-модуляторы) открывают большие перспективы для улучшения физического здоровья, но есть вероятность их влияния на психическое здоровье пациентов и развития депрессии и тревоги.[57] Раннее выявление депрессии и тревоги способствует своевременной терапии указанных состояний и предотвращает их

неблагоприятное влияние на эффективность лечения и качество жизни пациентов и лиц, осуществляющих уход.

- Рекомендован скрининг на депрессию и тревогу для всех лиц с МВ, начиная с 12-летнего возраста, с использованием шкал PHQ-9 (Приложение 10) и GAD-7 (Приложение 11), при инициации таргетной терапии и динамическом наблюдении с целью своевременного выявления и лечения данных состояний [58,59,60,61].

Комментарий: *скрининг должен проводиться перед началом/сменой таргетной терапии и при выявлении жалоб/симптомов депрессии, но не позже 3 мес от начала таргетной терапии, далее – в среднем, не реже 1 раза в год, при необходимости - чаще. В научных исследованиях указывается, что изменение психического состояния на фоне лечения CFTR-модуляторами развивается, как правило, в течение первых трех месяцев от начала терапии [62].*

На анкетирование с использованием указанных шкал отдельного информированного согласия не требуется.

- Рекомендована консультация врача-психиатра пациентам с МВ с повышенными баллами по результатам скрининга на депрессию и тревогу с целью уточнения диагноза и терапии [63,64].
- Рекомендована консультация врача-психиатра для пациентов с муковисцидозом при инициации/смене таргетной терапии и при динамическом наблюдении с целью своевременной диагностики депрессии и/или тревоги в случае, если лицо, осуществляющее уход, и/или пациент, и/или медицинский специалист сообщают о возможных симптомах депрессии или тревоги [62].

Комментарий: *инструменты скрининга (опросники), позволяют определить риск развития депрессии и тревоги, однако в части случаев для назначения консультации психиатра необходимо ориентироваться на информацию об изменении поведения, характерного для нарушений настроения, от пациента или окружающих его лиц: осуществляющих уход и медицинских специалистов. Рекомендация применима также в отношении пациентов до 12 лет, для которых отсутствуют эффективные инструменты скрининга депрессии и тревоги в силу объективных психофизиологических и когнитивных возрастных особенностей. Для своевременного выявления депрессии и тревоги важно принимать во внимание информацию, поступившую непосредственно от ребенка и лиц, осуществляющих уход или медицинских специалистов, об изменении психологического состояния, настроения, поведения, психосоматических проявлениях (нарушения сна, аппетита и др.), а также о*

других симптомов, характерных для депрессии и тревоги у детей, в целях своевременного назначения консультации врача-психиатра.

- Рекомендовано для пациентов с МВ на таргетной терапии с диагностированной депрессией и/или тревогой, с целью лечения депрессии и/или тревоги, динамическое наблюдение врача-психиатра и терапия диагностированных состояний в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению пациентов с депрессией/тревогой [58, 65,66].

Комментарий: *решение о коррекции таргетной терапии на фоне лечения в рамках психиатрической помощи, принимается совместно лечащим врачом и врачом-психиатром*

Приложение 1. Состав рабочей группы по разработке методических рекомендаций

Состав рабочей группы:

Куцев С.И. - чл.-корр. 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., член-корреспондент 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., почетный Президент Союза педиатров России, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», 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 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 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, Руководитель центра муковисцидоза «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, доцент кафедры Генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования 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. заведующая лабораторией 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 лаборатории муковисцидоза ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России, доцент кафедры Генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ "МГНЦ.

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., зав. отделом НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

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 педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Ильенкова Н.А. - д.м.н., проф., заведующая кафедрой детских болезней с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Ашерова И.К. - д.м.н., заведующая отделением пульмонологии ГБУЗ ЯО «ЦГБ»

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

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

Поляков А.В. - чл.-корр. РАН, профессор, д.б.н., зав. лаб. ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ, главный научный сотрудник лаб. ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ, заведующий кафедрой молекулярной генетики и биоинформатики ИВиДПО ФГБНУ МГНЦ, советник.

Адян Т.А. - к.м.н., старший научный сотрудник лаб. ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ, врач-лабораторный генетики лаб. молекулярно-генетической диагностики №1 ФГБНУ МГНЦ, доцент кафедры молекулярной генетики и биоинформатики ИВиДПО ФГБНУ МГНЦ, доцент кафедры общей и медицинской генетики МБФ РНИМУ им.Н.И.Пирогова.

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.

Мельяновская Ю.Л. - научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России

Устинова Н.В. - д.м.н., врач-психиатр, организатор здравоохранения, заведующий отделом социальной педиатрии и организации мультидисциплинарного сопровождения детей, НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ № 2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад.Б.В. Петровского», ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой ДЗМ».

Мартынихин И.А. – к.м.н., врач-психиатр, психотерапевт, главный врач медико-психологического центра «Решение», доцент кафедры психиатрии и наркологии 1СПбГМУ им. академика И.П.Павлова

Безменов П.В. — к.м.н., Главный внештатный детский специалист психиатр ДЗМ, Директор ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков имени Г. Е. Сухаревой ДЗМ»

Басова А.Я. — к.м.н., заместитель директора по науке ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой» ДЗМ, доцент кафедры психиатрии и медицинской психологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ.

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
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	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)
С	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) [6,33,34].

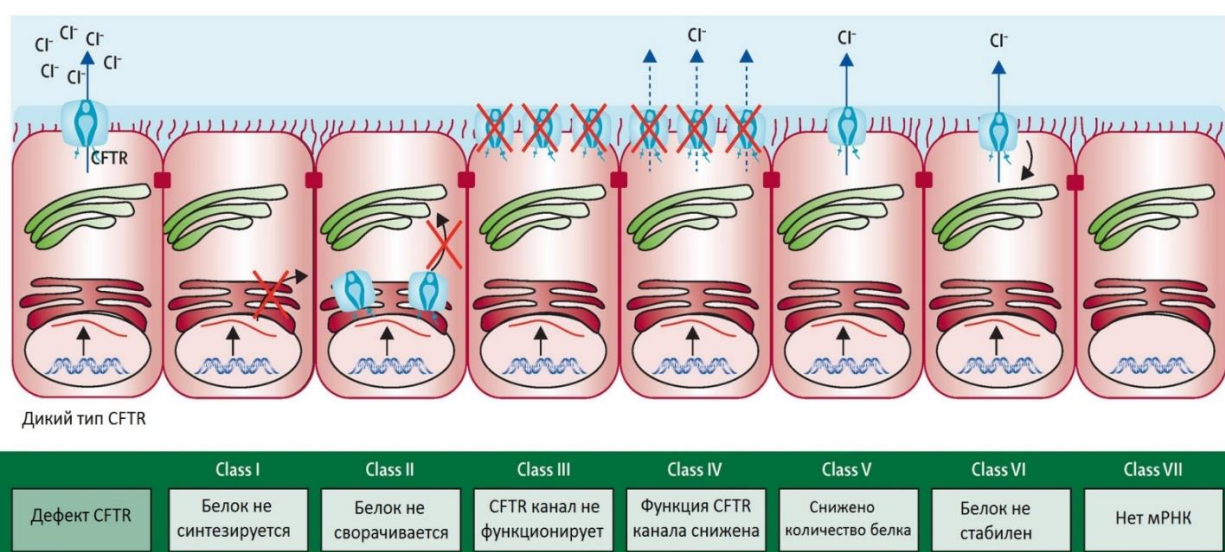


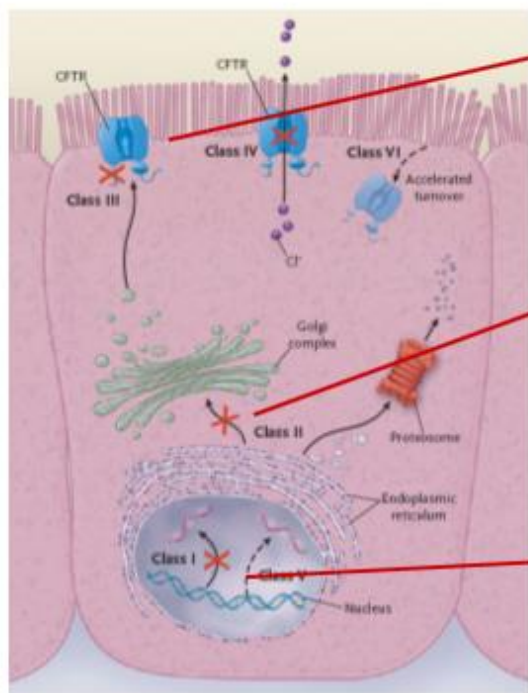
Рис .1 распределение генетических вариантов по классам. [1]

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 CFTR основана на определении способности молекул увеличивать количество белка CFTR на поверхности эпителиальной клетки и/или усиливать его функцию.

Направления развития модуляторов CFTR включают разработку препаратов для 1 класса мутаций, для 2 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).



Rowe SM et al., *New Engl J Med* 2005

Потенциаторы – мишенью данных препаратов являются молекулы мутантного белка CFTR, располагающиеся в апикальной мембране. Действие потенциаторов направлено на восстановление (активацию) функции ионного канала, образованного мутантным белком CFTR (мутации III-IV классов)

Корректоры – лекарственные средства, позволяющие мутантному белку CFTR пройти через систему внутриклеточного качественного контроля и занять правильное расположение на апикальной мембране (мутации II класса)

Вещества, способствующие «прочтыванию» стоп-кодонов в CFTR-mRNA и предотвращению преждевременной терминации синтеза молекулы белка, используются при лечении пациентов, имеющих нонсенс-мутации (мутации I класса).

Рис.2 CFTR - модуляторы [35].

В клинической практике фармакологическое модулирование ионного транспорта возможно в настоящее время только с использованием CFTR модуляторов: корректоров и потенциаторов [36,37,38].

Корректоры - лекарственные вещества, позволяющие мутантному белку CFTR пройти через систему внутриклеточного качественного контроля и занять правильное расположение на апикальной мембране

Мишенью для **потенциаторов** являются молекулы мутантного белка CFTR, располагающиеся в апикальной мембране. Действие потенциаторов направлено на восстановление (активацию) функции ионного канала, образованного мутантным белком CFTR (мутации III-IV классов). [39,40].

Модуляторы CFTR первого поколения

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

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)** [36]. В состав препарата (таблетки) входят: лумакафтор – 200 мг и ивакафтор – 125 мг, принимается по 2 таблетки 2 раза в день с интервалом 12 часов. Препарат Оркамби был

также разработан компанией Вертекс (VertexPharmaceuticals) и одобрен FDA в июне 2015 г. Лекарственное средство предназначено для лечения пациентов старше 2 лет. Для детей 2-5 лет используют гранулы. 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 [41]. Препарат Симдеко (Symdeko, таблетки по 100 мг тезакафтора и 150 мг ивакафтора) показан пациентам старше 6 лет со следующими мутациями: гомозиготы F508del/ F508del и гетерозиготы: F508del / другая мутация. В Европе препарат называется Симкеви (Symkevi).

Модуляторы CFTR второго поколения

Препараты первого поколения могут помочь людям с двумя мутациями F508del, или 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/(Кафтрио) (элексакафтор /ивакафтор /тезакафтор+ивакафтор)** для лечения пациентов в возрасте с 6 лет и старше с мутациями, встречающимися в 90% случаев. Появление нового корректора элексакафтора (VX-445) значительно повысило эффективность терапии и позволило улучшить профиль безопасности [42,43].

В настоящее время Трикафта одобрена для 177 дополнительных мутаций (ранее - для людей с хотя бы одной мутацией *F508del*) [31, 32], Симдеко одобрен для 154 мутаций; Калидеко - для 97 мутаций. (Приложение 4)

Внелегочные эффекты модуляторов CFTR

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

1. Обсуждаются внелегочные эффекты влияние ивакафтора, в том числе на уровень эластазы 1 и на исчезновение хронической панкреатической недостаточности в единичных клинических случаях [44,45]. До применения модуляторной терапии муковисцидоза (МВ) экзокринная недостаточность поджелудочной железы при МВ считалась

необратимой. Улучшение экзокринной функции поджелудочной железы при терапии ивакафтором было зарегистрировано в открытых исследованиях в возрасте 1-5 лет [46]. 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) 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 [47].

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 [48]. 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 модуляторов трансмембранного регулятора проводимости необходимы более масштабные исследования. 3. 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 [49]. Хотя CFTR экспрессируется в эритроцитах, неясно, опосредовано ли повышение гемоглобина прямым воздействием модуляторов CFTR на эритропоэз, на высвобождение запасов железа или уменьшение воспаления, что приводит к обращению вспять анемии хронического заболевания.

4 В систематическом обзоре литературы были изучены антропометрические показатели (рост, вес и индекс массы тела [ИМТ; рассчитывается как кг/м^2]) при терапии CFTR модуляторами [50]. 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 [50].

5. 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 четырех доступных в настоящее время CFTR-модуляторов, включая также сообщения о «затуманенности сознания» [51].

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

Таблица 1 Патогенные варианты гена *CFTR*, реагирующие на потенцирование ивакафтором.

<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, которые реагируют на 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 в клинических исследованиях

‡ Сложные/составные мутации, когда один аллель гена CFTR имеет несколько мутаций; они существуют независимо от наличия мутаций на другом аллеле.

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

Таблица 3. Патогенные варианты гена *CFTR*, чувствительные к препарату элексафтор/тезафтор/ивакафтор+ивакафтор

<i>3141del9</i>	<i>E822K</i>	<i>G1069R</i>	<i>L967S</i>	<i>R117L</i>	<i>S912L</i>
<i>546insCTA</i>	<i>F191V</i>	<i>G1244E</i>	<i>L997F</i>	<i>R117P</i>	<i>S945L</i>
<i>A46D</i>	<i>F311del</i>	<i>G1249R</i>	<i>L1077P</i>	<i>R170H</i>	<i>S977F</i>
<i>A120T</i>	<i>F311L</i>	<i>G1349D</i>	<i>L1324P</i>	<i>R258G</i>	<i>S1159F</i>
<i>A234D</i>	<i>F508C</i>	<i>H139R</i>	<i>L1335P</i>	<i>R334L</i>	<i>S1159P</i>
<i>A349V</i>	<i>F508C;S1251N</i> †	<i>H199Y</i>	<i>L1480P</i>	<i>R334Q</i>	<i>S1251N</i>
<i>A455E</i>	<i>F508del</i>	<i>H939R</i>	<i>M152V</i>	<i>R347H</i>	<i>S1255P</i>
<i>A554E</i>	<i>F575Y</i>	<i>H1054D</i>	<i>M265R</i>	<i>R347L</i>	<i>T338I</i>
<i>A1006E</i>	<i>F1016S</i>	<i>H1085P</i>	<i>M952I</i>	<i>R347P</i>	<i>T1036N</i>
<i>A1067T</i>	<i>F1052V</i>	<i>H1085R</i>	<i>M952T</i>	<i>R352Q</i>	<i>T1053I</i>
<i>D110E</i>	<i>F1074L</i>	<i>H1375P</i>	<i>M1101K</i>	<i>R352W</i>	<i>V201M</i>
<i>D110H</i>	<i>F1099L</i>	<i>I148T</i>	<i>P5L</i>	<i>R553Q</i>	<i>V232D</i>
<i>D192G</i>	<i>G27R</i>	<i>I175V</i>	<i>P67L</i>	<i>R668C</i>	<i>V456A</i>
<i>D443Y</i>	<i>G85E</i>	<i>I336K</i>	<i>P205S</i>	<i>R751L</i>	<i>V456F</i>
<i>D443Y;G576A;R668C</i> †	<i>G126D</i>	<i>I502T</i>	<i>P574H</i>	<i>R792G</i>	<i>V562I</i>
<i>D579G</i>	<i>G178E</i>	<i>I601F</i>	<i>Q98R</i>	<i>R933G</i>	<i>V754M</i>
<i>D614G</i>	<i>G178R</i>	<i>I618T</i>	<i>Q237E</i>	<i>R1066H</i>	<i>V1153E</i>
<i>D836Y</i>	<i>G194R</i>	<i>I807M</i>	<i>Q237H</i>	<i>R1070Q</i>	<i>V1240G</i>
<i>D924N</i>	<i>G194V</i>	<i>I980K</i>	<i>Q359R</i>	<i>R1070W</i>	<i>V1293G</i>
<i>D979V</i>	<i>G314E</i>	<i>I1027T</i>	<i>Q1291R</i>	<i>R1162L</i>	<i>W361R</i>
<i>D1152H</i>	<i>G463V</i>	<i>I1139V</i>	<i>R31L</i>	<i>R1283M</i>	<i>W1098C</i>
<i>D1270N</i>	<i>G480C</i>	<i>I1269N</i>	<i>R74Q</i>	<i>R1283S</i>	<i>W1282R</i>
<i>E56K</i>	<i>G551D</i>	<i>I1366N</i>	<i>R74W</i>	<i>S13F</i>	<i>Y109N</i>
<i>E60K</i>	<i>G551S</i>	<i>K1060T</i>	<i>R74W;D1270N</i> †	<i>S341P</i>	<i>Y161D</i>
<i>E92K</i>	<i>G576A</i>	<i>L15P</i>	<i>R74W;V201M</i> †	<i>S364P</i>	<i>Y161S</i>
<i>E116K</i>	<i>G576A;R668C</i> †	<i>L165S</i>	<i>R74W;V201M;D1270N</i> †	<i>S492F</i>	<i>Y563N</i>
<i>E193K</i>	<i>G622D</i>	<i>L206W</i>	<i>R75Q</i>	<i>S549N</i>	<i>Y1014C</i>
<i>E403D</i>	<i>G628R</i>	<i>L320V</i>	<i>R117C</i>	<i>S549R</i>	<i>Y1032C</i>

<i>E474K</i>	<i>G970D</i>	<i>L346P</i>	<i>R117G</i>	<i>S589N</i>	
<i>E588V</i>	<i>G1061R</i>	<i>L453S</i>	<i>R117H</i>	<i>S737F</i>	

* F508del является чувствительной мутацией CFTR на основании клинических данных, а также данных, полученных в условиях in vitro

† Сложные/комбинированные мутации, когда один аллель гена CFTR имеет несколько мутаций; они могут присутствовать независимо от мутаций в другом аллеле.

Таблица 4

Патогенные варианты в генотипе пациента, не внесенные в инструкцию к препаратам, но имеются данные по результатам исследования эффективности на кишечных органоидах –

Патогенный вариант	Препарат	Возраст	Примечания
E 92 K * с.274G>A p.Glu92Lys	Лумакафтор/ивакафтор	С 2 до 6 лет	С 6 лет показан элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор
L138ins ** с.411_412insCTA p.Leu138dup	Лумакафтор/ивакафтор	С 2 до 6 лет	С 6 лет показан элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор
3272-16T>A *** с.3140 -16T>A No protein name	элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор	С 6 лет	-
N1303K **** с.3909C>G p.(Asn1303Lys)	элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор	С 6 лет	-
G1047S с.3139G>A p.(Gly1047Ser)	элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор	С 6 лет	

* 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>

** 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>

***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.; Zodbinova, 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>

****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>

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

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

МНН	ивакафтор	ивакафтор+ лумакафтор	тезакафтор/ ивакафтор и ивакафтор	элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор +ивакафтор
Производитель	Vertex Pharmaceuticals Incorporated.	Vertex Pharmaceuticals Incorporated.	Vertex Pharmaceuticals Incorporated\Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited	Vertex Pharmaceuticals Incorporated\Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
Страна происхождения	США	США	США/ЕС	США/ЕС
Торговое наименование	Калидеко	Оркамби	Симдеко/ Симкеви	Трикафта/Кафтрио
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	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	США 50 мг/25 мг/37,5 мгмг + 75мг 100 мг/50 мг/75мг+150мг ЕС (без ивакафтора) 50 мг/25 мг/37,5 мгмг 100 мг/50 мг/75 мгмг
Содержимое 1 упаковки	56 саше с гранулами 56 таблеток	112 саше с гранулами 112 табл. покрытых оболочкой	56 таблеток 28 тезакафтор\ивакафтор и 28 ивакафтор	56 табл. элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор и 28 табл. ивакафтора
Кол-во таб в упаковке всего	56 табл. 56 саше	112 табл. 112 саше	56 табл.	84 табл.
Возраст	с 4 мес	С 1 года (в РФ зарегистрирован для пациентов с 2 лет)	с 6 лет	с 6 лет

Официальные агентства по безопасности лекарственных средств США - FDA <https://www.fda.gov/> и Европы-EMA <https://www.ema.europa.eu/en>

Таблица 3 Сравнительная характеристика препаратов Симдеко и Симкеви*

Характеристики	Симдеко/Simdeko	Симкеви/Symkevi (необходим дополнительный прием ивакафтора вечером, не входит в состав упаковки)
Ссылка на инструкцию	https://www.symdeko.com [52]	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/symkevi [53]

<p>Лекарственные формы</p>	<p>Таблетки, покрытые оболочкой Тезакафтор 100 мг, Ивакафтор 150 мг; Ивакафтор 150 мг для детей старше 12 лет, весом более 30кг.</p> <p>Тезакафтор 50 мг, Ивакафтор 75 мг; Ивакафтор 75 мг – для детей 6-11 лет, весом менее 30кг</p>	<p>Таблетки, покрытые пленочной оболочкой Тезакафтор 100 мг, Ивакафтор 150 мг; для детей старше 12 лет, весом более 30кг.</p> <p>Тезакафтор 50 мг, Ивакафтор 75 мг; для детей 6 - 11 лет весом менее 30 кг</p>
<p>Дозирование</p>	<p>Дети от 12 лет и старше и взрослые: Утренняя доза: одна таблетка тезакафтора 100 мг/ивакафтора 150 мг перорально каждое утро Вечерняя доза: Одна таблетка ивакафтора 150 мг перорально каждый вечер</p> <p>Дозы следует принимать с интервалом примерно в 12 часов</p> <p>Дети от 6 до 11 лет (весом 30 кг и более): Утренняя доза: одна 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</p>	<p>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</p> <p>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</p>

	<p>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</p>	
Показание	<p>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)</p>	<p>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 75mg для детей от 6 до 11 лет весом менее 30 кг.</p>
Действующее вещество	<p>100 мг тезакафтор /150 мг ивакафтор +150 мг ивакафтор 50 мг тезакафтор /75 мг ивакафтор +75 мг ивакафтор</p>	<p>100 мг тезакафтор /150 мг ивакафтор 50 мг тезакафтор /75 мг ивакафтор</p>
Дата выдачи разрешения	<p>12.02.2018 Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов</p>	<p>31.10.2018 Европейский комитет по регистрации лекарственных средств https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/symkevi [53]</p>

	https://www.fda.gov [54]	
--	---	--

Таблица 4

Сравнительная характеристика препаратов Трикафта и Кафтрио*

Характеристики	Трикафта	Кафтрио (необходим дополнительный прием ивакафтора вечером, не входит в состав упаковки)
Ссылка на инструкцию	https://www.trikafta.com [42]	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio [55]
Лекарственные формы	<p>Таблетки, покрытые оболочкой</p> <p>Элексакафтор 100 мг, Тезакафтор 50 мг, Ивакафтор 75 мг; Ивакафтор 150 мг для детей старше 12 лет, для детей 6-11 лет весом более 30кг.</p> <p>Элексакафтор 50 мг, Тезакафтор 25 мг, Ивакафтор 37,5 мг; Ивакафтор 75 мг – для детей 6-11 лет, весом меньше 30кг</p>	<p>Таблетки, покрытые оболочкой</p> <p>Элексакафтор 100 мг, Тезакафтор 50 мг, Ивакафтор 75 мг; для детей старше 12 лет и взрослых</p> <p>Элексакафтор 50 мг, Тезакафтор 25 мг, Ивакафтор 37,5 мг;</p>
Дозирование	<p>12 лет и старше:</p> <p>Утренняя доза: Две таблетки элексакафтора 100 мг/тезакафтора 50 мг/ивакафтора 75 мг перорально каждое утро</p> <p>Вечерняя доза: Одна таблетка ивакафтора 150 мг перорально каждый вечер –</p> <p>Дозы следует принимать с интервалом примерно в 12 часов от 6 до 11 лет (весом 30 кг и более):</p> <p>Утренняя доза: Две таблетки элексакафтора 100 мг/тезакафтора 50 мг/ивакафтора 75 мг</p>	<p>12 лет и старше:</p> <p>Утренняя доза: Две таблетки элексакафтора 100 мг/тезакафтора 50 мг/ивакафтора 75 мг перорально каждое утро</p> <p>Необходимо применение ивакафтор 150мг (не входит в состав упаковки Kaftrio)</p> <p>Вечерняя доза: одна таблетка ивакафтора 150 мг перорально каждый вечер –</p> <p>Дозы следует принимать с интервалом примерно в 12 часов</p> <p>Дети от 6 до 11 лет (весом 30 кг и более):</p> <p>Утренняя доза: Две таблетки элексакафтора 100 мг/тезакафтора 50 мг/ивакафтора 75 мг перорально каждое утро</p> <p>Необходимо применение ивакафтор 150мг (ivacaftor 150mg) (не входит в состав упаковки Kaftrio)</p> <p>Вечерняя доза: одна таблетка ивакафтора 150 мг перорально каждый вечер –</p>

	<p>перорально каждое утро Вечерняя доза: Одна таблетка ивакафтора 150 мг перорально каждый вечер – Дозы следует принимать с интервалом примерно в 12 часов от 6 до 11 лет (весом менее 30 кг): Утренняя доза: Две таблетки элексакафтора 50 мг/тезакафтора 25 мг/ивакафтора 37,5 мг перорально каждое утро Вечерняя доза: Одна таблетка ивакафтора 75 мг перорально каждый вечер –</p>	<p>Дозы следует принимать с интервалом примерно в 12 часов</p> <p>Дети от 6 до 11 лет (весом менее 30 кг): Утренняя доза: Две таблетки элексакафтора 50 мг/тезакафтора 25 мг/ивакафтора 37,5 мг перорально каждое утро</p> <p>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</p>
Показание	<p>Показан для лечения муковисцидоза у пациентов в возрасте 6 лет и старше, у которых есть по крайней мере одна мутация <i>F508del</i> в гене регулятора трансмембранной проводимости муковисцидоза (<i>CFTR</i>)</p>	<p>Показан в комбинации с таблетками ivacaftor по 150 мг для лечения муковисцидоза у пациентов в возрасте 12 лет и старше, у которых есть по крайней мере одна мутация <i>F508del</i> в гене регулятора трансмембранной проводимости муковисцидоза (<i>CFTR</i>)</p> <p>Показан в комбинации с таблетками ивакафтор (ivacaftor) 75mg для лечения муковисцидоза у пациентов в возрасте от 6 до 11 лет весом менее 30 кг, у которых есть по крайней мере одна мутация <i>F508del</i> в гене регулятора трансмембранной проводимости муковисцидоза (<i>CFTR</i>).</p>
Действующее вещество	<p>100 мг элексакафтор/ 75 мг ивакафтор/ 50 мг тезакафтор +150 мг ивакафтор</p> <p>50 мг элексакафтор/ 37,5 мг ивакафтор / 25 мг тезакафтор +75 мг ивакафтор</p>	<p>100 мг элексакафтор/75 мг ивакафтор / 150 мг ивакафтор</p> <p>50 мг элексакафтор/ 37,5 мг ивакафтор / 25 мг тезакафтор</p>

Дата выдачи разрешения	21.10.2019 Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов https://www.fda.gov [54]	21.08.2020 Европейский комитет по регистрации лекарственных средств https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio [55]
------------------------	--	--

Таблица 5

Торговые наименования и фирмы-производители препаратов таргетной терапии для пациентов с кистозным фиброзом (муковисцидозом), производимых в Аргентине (не получали одобрения FDA и EMA)

МНН	ивакафтор	ивакафтор/ лумакафтор	тезакафтор/ивакафтор и ивакафтор	элексакафтор/ тезакафтор/ивакафтор +ивакафтор
Производитель	<ul style="list-style-type: none"> Лаборатория Тютор С.А.С.И.Ф.И.А Gador S.A. 	<ul style="list-style-type: none"> Лаборатория Тютор С.А.С.И.Ф.И.А Gador S.A. 	<ul style="list-style-type: none"> Gador S.A. 	<ul style="list-style-type: none"> Лаборатория Тютор С.А.С.И.Ф.И.А Gador S.A.
Страна происхождения	Аргентина	Аргентина	Аргентина	Аргентина
Торговое наименование	Ивадеко/Ивакар	Люмива/ Лукафтор	Тезакар	Трилекса/Триксакар
Дозировка 1	150 мг	200 мг/125 мг 100 мг/125 мг	100 мг / 150 мг и 150 мг	100 мг/50 мг/75 мг и 150 мг/50 мг/25 мг/37,5 мг и 75 мг*
Содержимое 1 упаковки	60 табл. покрытых оболочкой	120 табл. покрытых оболочкой	Набор из 30 блистеров по 2 таблетки всего 60 табл.	60 табл. элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор и 30 табл. ивакафтора
Кол-во таб в упаковке всего	60 табл.	120 табл.	60 табл.	90 табл.
Возраст	с 6 лет и старше с массой тела ≥ 25 кг	с 6 лет	с 6 лет и массой тела 30 кг и более	с 6 лет массой тела 30 кг и более С 6–1 кг*

*Детская форма только для Триксакар

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>		
<ul style="list-style-type: none"> • <i>противоаллергические лекарственные средства:</i> - 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.
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Противомикробные препараты:</i> - 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 СУР3А эритромицином	Коррекции дозы комбинации ивакафтор + лумакафтор не требуется при одновременном применении с эритромицином.
	↓ эритромицина вследствие индукции лумакафтором изофермента СУР3А	В качестве альтернативы эритромицину может рассматриваться азитромицин. Комбинация ивакафтор + лумакафтор может снижать экспозицию эритромицина, что может снижать его эффективность.
<ul style="list-style-type: none"> • <i>противоэпилептические лекарственные средства:</i> - карбамазепин; - фенобарбитал; - фенитоин 	↔ лумакафтор ↓ ивакафтора вследствие индукции изофермента СУР3А 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, фенобарбитала, фенитоина вследствие индукции лумакафтором изофермента СУР3А	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>противогрибковые лекарственные средства:</i> - итраконазол; - кетоконазол; - позаконазол; - вориконазол 	↔ лумакафтор ↑ ивакафтора вследствие ингибирования изофермента СУР3А 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 СУР3А	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 глюкоуронозилтрансферазы (УДФ-глюкуронилтрансфераза)	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	Гормональные контрацептивы, в т.ч. пероральные, инъекционные, трансдермальные и имплантируемые не следует

	изофермента CYP3A/УДФ-глюкуронилтрансферазы	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.
<ul style="list-style-type: none"> • <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.
<ul style="list-style-type: none"> • <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.
<ul style="list-style-type: none"> • <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.
<i>Другие клинически значимые взаимодействия</i>		
<ul style="list-style-type: none"> • <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.
<ul style="list-style-type: none"> • <i>антикоагулянты:</i> - дабигатран 	↔ лумакафтор, ивакафтор ↑ или ↓ дабигатрана вследствие	При совместном применении с комбинацией ивакафтор +

	потенциальной индукции или ингибирования Р-гликопротеина	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>		
<ul style="list-style-type: none"> • антидепрессанты: - 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.
<ul style="list-style-type: none"> • системные глюкокортикостероиды - метилпреднизолон; - преднизон 	↔ лумакафтор, ивакафтор ↓ метилпреднизолона, преднизона вследствие индукции лумакафтором изофермента CYP3A	Для получения желаемого клинического эффекта могут потребоваться более высокие дозы указанных глюкокортикостероидов. Комбинация ивакафтор + лумакафтор может снижать экспозицию метилпреднизолона, преднизона, что может снижать их эффективность.
<ul style="list-style-type: none"> • блокаторы H₂-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.

<ul style="list-style-type: none"> • <i>пероральные гипогликемические средства</i> - репаглинид 	<p>↔ лумакафтор, ивакафтор ↓ репаглинида вследствие индукции лумакафтором изофермента CYP3A/2C8</p>	<p>Для получения желаемого клинического эффекта может потребоваться более высокая доза репаглинида. Комбинация ивакафтор + лумакафтор может снизить экспозицию репаглинида, что может снижать его эффективность.</p>
<p>↑ – повышение, ↓ – снижение, ↔ – не изменяется; * на основании клинических исследований взаимодействия. Все другие указанные взаимодействия предполагаются.</p>		

Приложение 7. Критерии оценки эффективности и безопасности таргетной терапии

Таблица 1 Критерии оценки эффективности таргетной терапии

критерий	Сроки оценки критериев эффективности					
	Старт (до начала терапии)	14 дней или 1 месяц	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев
Потовый тест	√	√	√	√		√
ОФВ ₁ (л,%)**	√	√	√	√	√	√
ФЖЕЛ (л,%)**	√	√	√	√	√	√
Масса тела, кг	√	√	√	√	√	√
Рост, см	√	√	√	√	√	√
ИМТ	√	√	√	√	√	√
Фекальная панкреатическая эластаза, мкг/г *				√		√
Количество госпитализаций#						
Количество дней внутривенной антибактериальной терапии#						

Примечание: √ - обязательно к измерению, * - для детей до 10 лет, # - указать за 12 мес. до старта терапии, ** для детей старше 5- 6 лет

Таблица 2 Критерии оценки безопасности таргетной терапии

критерий	Сроки оценки критериев безопасности терапии					
	Старт (до начала)	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев
Артериальное давление (старше 12 лет)	√		√			√
Осмотр офтальмолога катаракта: не должна формироваться катаракта	√			√		√
Консультация психолога/психиатра (тестирование, скрытая депрессия)	√	√	√	Далее по показаниям		

Не должно быть депрессии						
Биохимия крови (не должен повышаться)						
АЛТ	√	√	√	√	√	√
АСТ	√	√	√	√	√	√
Билирубин	√	√	√	√	√	√

Примечание: √ - обязательно к измерению

Приложение 8 Образец оформления консилиума для назначения/продолжения таргетной терапии (на примере элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор+ивакафтор)

Наименование медицинской организации

№ _____

Протокол заседания врачебной подкомиссии № _____ от _____

Врачебная комиссия, созданная на основании приказа № _____ от _____, в составе:

- 1.
- 2.
- 3.
- 4....

организована для решения вопроса о наличии медицинских показаний для обеспечения незарегистрированного в Российской Федерации лекарственного препарата элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор, ивакафтор) для предоставления решения в Фонд поддержки детей с жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями «Круг добра», экспертным и попечительским советом которого было одобрено обеспечение детей, страдающих заболеванием муковисцидоз (Информационное письмо исх.126 от 31.05.2021), и необходимости его ввоза.

Сведения о пациенте:

ФИО _____

Дата рождения _____

Адрес:

Диагноз: Муковисцидоз, смешанная форма, E84.8, генотип _____

Анамнез заболевания:

Объективно (дата) _____ Возраст _____ . Вес _____ рост _____ ИМТ _____
ЧСС _____ ЧДД _____ Sat O2 _____
Жалобы _____

Состояние _____

При обследовании

1. ДНК диагностика, дата, результат
2. Потовая проба
3. ФВД
4. КТ ОГК
5. КТ ОНП
6. Посев мокроты на флору
7. ...

Отразить динамику состояния пациента на фоне проведения таргетной терапии (если пациент уже получает таргетную терапию) согласно требованиям к динамическому наблюдению.

Постановили:

учитывая генотип ребенка _____,
который входит в показания к назначению препарата согласно инструкции по применению препарата элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор), ребенку показано проведение этиопатогенетической терапии по жизненным показаниям препаратом эллексакафтор/тезакафтор/ивакафтор,

в дозе – **ВЫБРАТЬ в зависимости от возраста и веса!**

младше 12 лет меньше 30 кг

Суточная доза - 2 таблетки элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор 50/25/37,5 мг утром + 1 таблетка ивакафтор 75мг вечером

6-12 более 30кг и старше 12 лет

Суточная доза - 2 таблетки элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор 100/50/75 мг утром + 1 таблетка ивакафтор 150мг вечером

Упаковка на 28 или 30 дней = 84 или 90 таблеток = 56 или 60 таблеток элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор100/50/75 + 28 или 30 таблеток ивакафтора 150 мг.

(Или элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор 50/25/37,5 утром + 1 таблетка ивакафтор 75мг вечером)

**В соответствии с разделом II пункта 5 Стандартной Операционной процедурой «Расчет потребности лекарственного препарата», утвержденной Правлением Фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями «Круг добра» с датой вступления в силу 18.05.2021, для пересчета потребности во флаконах необходимо учитывать увеличение в большую сторону. Также, необходимо учитывать данные о форме выпуска лекарственного препарата для определения количества упаковок. Кроме того, это объясняется невозможностью планирования закупочных процедур для группы пациентов с нечетным количеством.*

Таким образом, потребность на период с _____ по _____ года = _____ дней
составляет _____ упаковок

Дата « » _____ 2023

Время проведения: « » часов «00» минут (_____ (регионального) времени).

Подписи председателя и членов врачебной комиссии с должностями и регалиями.

**Приложение 9 Образец оформления протокола врачебной комиссии
медицинской организации для назначения/продолжения терапии
препаратом ивакафтор+лумакафтор**

Наименование медицинской организации

№ _____

УТВЕРЖДАЮ

**Директор (Главный
врач) _____**

Протокол Врачебной комиссии

**о назначении пациенту лекарственного препарата для оказания ему медицинской
помощи по жизненным показаниям**

организована для решения вопроса о наличии медицинских показаний для обеспечения препаратом Ивакафтор+Лумакафтор и для предоставления решения в Фонд поддержки детей с жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями «Круг добра», экспертным и попечительским советом которого было одобрено обеспечение детей, страдающих заболеванием муковисцидоз (Информационное письмо исх.126 от 31.05.2021),

Сведения о пациенте:

ФИО _____

Дата рождения _____

Адрес:

Диагноз: Муковисцидоз, смешанная форма, E84.8, генотип F508del/F508del

Анамнез заболевания:

Объективно (дата) _____ Возраст _____ . Вес _____ рост _____ ИМТ _____

ЧСС _____ ЧДД _____ Sat O2 _____

Жалобы

Состояние

При обследовании

1. ДНК _____ диагностика, _____ дата, результат _____

2. Проведена ДНК диагностика для исключения гемизиготности, подтверждения генотипа F508del/F508del и исключения носительства варианта L467F гена CFTR (NM_000492.3:c.1399C>T; NP_000483.3:p.(Leu467Phe)) в составе комплексного аллеля с мутацией F508del – комплексный аллель Leu467Phe в составе с мутацией F508del не обнаружен. Протяженные делеции/дупликации не обнаружены, гомозиготность подтверждена.

Отразить динамику состояния пациента на фоне проведения таргетной терапии (если пациент уже получает таргетную терапию) согласно требованиям к динамическому наблюдению.

Постановили:

учитывая генотип ребенка (F508del/F508del), согласно инструкции по применению препарата Ивакафтор+Лумакафтор, ребенку показано проведение этиопатогенетической терапии по жизненным показаниям препаратом Ивакафтор+Лумакафтор в дозе – **ВЫБРАТЬ в зависимости от возраста и веса!**

2 таблетки ивакафтор 125 мг + лумакафтор 200 х 2 раза в день (для детей от 12 лет)
или

2 таблетки ивакафтор 125 мг + лумакафтор 100 х 2 раза в день (для детей от 6 до 11 лет)
или

Гранулы 1 пакетик лумакафтор 150 мг/ивакафтор 188 мг х 2 раза в день (для детей от 2 до 5 лет с весом 14 кг и более)

или

Гранулы 1 пакетик лумакафтор 100 мг/ивакафтор 125 мг х 2 раза в день (для детей от 2 до 5 лет с весом менее 14 кг веса)

Потребность в месяц (ВЫБРАТЬ!)

Потребность в месяц таблетки 30 дней – 120 таблеток, 31 день – 124 таблетки.

или

Потребность в месяц упаковки с гранулами: 30 дней 60 упаковок, 31 день 62 упаковки

Потребность на квартал: (ВЫБРАТЬ!):

92 дня по 4 таблетки = 368 таблеток, 4 упаковки* (без округл. 3,14) по 112 таблеток.

или

92 дня по 2 пакетика с гранулами = 184 пакетика с гранулами в квартал.

Потребность на год: (ВЫБРАТЬ!):

365 дней по 4 таблетки = 1460 таблеток, 13 упаковок* (без округл. 13,03) по 112 таблеток.

или

365 дней по 2 пакетика с гранулами = 730 пакетиков с гранулами в год.

**В соответствии с разделом II пункта 5 Стандартной Операционной процедурой «Расчет потребности лекарственного препарата», утвержденной Правлением Фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями «Круг добра» с датой вступления в силу 18.05.2021, для пересчета потребности во флаконах необходимо учитывать увеличение в большую сторону. Также, необходимо учитывать данные о форме выпуска лекарственного препарата для определения количества упаковок. Кроме того, это объясняется невозможностью планирования закупочных процедур для группы пациентов с нечетным количеством.*

Таким образом, потребность на период с _____ по _____ года = _____ дней составляет _____ упаковок

Дата « » _____ 2023

Время проведения: « » часов «00» минут (_____ (регионального) времени).

Подписи председателя и членов врачебной комиссии с должностями и регалиями.

- 1.
- 2.
- 3.

Приложение 10 Опросник по состоянию здоровья-9 (PHQ-9)

ОПРОСНИК ПО СОСТОЯНИЮ ЗДОРОВЬЯ-9 (PHQ-9)

Как часто за последние 2 недели Вас беспокоили следующие проблемы?

(Ставьте "✓", чтобы указать свой ответ)

	Ни разу	Несколько ко дней	Более недели	Почти каждый день
1. Вам не хотелось ничего делать	0	1	2	3
2. У Вас было плохое настроение, Вы были подавлены или испытывали чувство безысходности	0	1	2	3
3. Вам было трудно заснуть, у Вас был прерывистый сон, или Вы слишком много спали	0	1	2	3
4. Вы были утомлены, или у Вас было мало сил	0	1	2	3
5. У Вас был плохой аппетит, или Вы переедали	0	1	2	3
6. Вы плохо о себе думали: считали себя неудачником (неудачницей), или были в себе разочарованы, или считали, что подвели свою семью	0	1	2	3
7. Вам было трудно сосредоточиться (например, на чтении газеты или на просмотре телепередач)	0	1	2	3
8. Вы двигались или говорили настолько медленно, что окружающие это замечали? Или, наоборот, Вы были настолько суетливы или взбудоражены, что двигались гораздо больше обычного	0	1	2	3
9. Вас посещали мысли о том, что Вам лучше было бы умереть, или о том, чтобы причинить себе какой-нибудь вред	0	1	2	3

FOR OFFICE CODING 0 + _____ + _____ + _____
=Total Score: _____

Если Вы положительно ответили на какие-нибудь пункты, то оцените, насколько трудно Вам было работать, заниматься домашними делами или общаться с людьми из-за этих проблем?

Совсем не
трудно

Немного
трудно

Очень
трудно

Чрезвычайно
трудно

Разработано докторами Робертом Л. Шпицем (Robert L. Spitzer), Джанет Б.У. Уилльямс (Janet B.W. Williams), Куртом Кронке (Kurt Kroenke) и их коллегами в рамках образовательного гранта компании Pfizer Inc. Воспроизведение, перевод, показ и распространение разрешены.

Интерпретация результатов (по общей сумме баллов):

1-4 Отсутствие или минимальный уровень депрессии

5-9 Легкая депрессия

10-14 Умеренная депрессия

15—19 Тяжелая депрессия

20-27 Крайне тяжелая депрессия, необходима срочная консультация психиатра

<https://www.phqscreeners.com/select-screener>

Приложение 11 Шкала уровня тревожности GAD-7

GAD-7				
Как часто Вас за последние <u>14 дней</u> беспокоили следующие проблемы? <i>(Ставьте "✓", чтобы указать свой ответ)</i>	Ни разу	Несколько дней	Более недели	Почти каждый день
1. Вы нервничали, тревожились или испытывали сильный стресс	0	1	2	3
2. Вы были неспособны успокоиться или контролировать свое волнение	0	1	2	3
3. Вы слишком сильно волновались по различным поводам	0	1	2	3
4. Вам было трудно расслабиться	0	1	2	3
5. Вы были настолько суетливы, что Вам было тяжело усидеть на месте	0	1	2	3
6. Вы легко злились или раздражались	0	1	2	3
7. Вы испытывали страх, словно должно произойти нечто ужасное	0	1	2	3

Интерпретация данных:

0-4 балла. Минимальный уровень тревожности.

5-9 баллов. Умеренный уровень тревожности.

10-14 баллов. Средний уровень тревожности.

15-21 балл. Высокий уровень тревожности.

<https://www.phqscreener.com/select-screener>

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. 2019 год / под ред. Н. Ю. Каширской, Е. И. Кондратьевой, С. А. Красовского [и др.]. – Москва : МЕДПРАКТИКА-М, 2021. – 68 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. 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.
7. 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.
8. Клинические рекомендации. Кистозный фиброз (муковисцидоз). 2021. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/372_2 (дата обращения: 20.02.2022). – Текст: электронный.
9. Cis variants identified in F508del complex alleles modulate CFTR channel rescue by small molecules / N. Baatallah, S. Bitam, N. Martin [et al.]. – DOI: 10.1002/humu.23389 // *Human mutation*. – 2018. – Vol. 39, № 4. – P. 506–514.
10. Diagnostic approaches to apparent homozygosity / M. L. Landsverk, G. V. Douglas, S. Tang [et al.]. – DOI: 10.1038/gim.2012.58 // *Genetics in medicine*. – 2012. – Vol. 14, № 10. – P. 877–882.

11. Apparent homozygosity of a novel frame shift mutation in the CFTR gene because of a large deletion / F. M. Hantash, A. Rebuyon, M. Peng [et al.]. – DOI: 10.2353/jmoldx.2009.080117 // The Journal of molecular diagnostics. – 2009. – Vol. 11, № 3. – P. 253–256.
12. Allele dropout in polar bodies and blastomeres / S. Rechitsky, C. Strom, O. Verlinsky [et al.]. – DOI: 10.1023/a:1022532108472 // Journal of assisted reproduction and genetics. – 1998. – Vol. 15, № 5. – P. 253–257.
13. Characterization of a recurrent novel large duplication in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene / F. M. Hantash, J. B. Redman, D. Goos [et al.]. – DOI: 10.2353/jmoldx.2007.060141 // The Journal of molecular diagnostics. – 2007. – Vol. 9, № 4. – P. 556–560.
14. Novel and recurrent rearrangements in the CFTR gene: clinical and laboratory implications for cystic fibrosis screening / F. M. Hantash, J. B. Redman, K. Starn [et al.]. – DOI: 10.1007/s00439-005-0082-0 // Human genetics. – 2006. – Vol. 119, № 1-2. – P. 126–136.
15. 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.
16. 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.
17. Characterizing responses to CFTR-modulating drugs using rectal organoids derived from subjects with cystic fibrosis / J. F. Dekkers, G. Berkers, E. Kruisselbrink [et al.]. – DOI: 10.1126/scitranslmed.aad8278 // Science translational medicine. – 2016. – Vol. 8, № 344. – P. 344ra384.
18. Protocol for Application, Standardization and Validation of the Forskolin-Induced Swelling Assay in Cystic Fibrosis Human Colon Organoids / A. M. Vonk, P. van Mourik, A. S. Ramalho [et al.]. – DOI: 10.1016/j.xpro.2020.100019 // STARProtocols. – 2020. – Vol. 1, № 1. – P. 100019.
19. 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.
20. Rectal Organoids Enable Personalized Treatment of Cystic Fibrosis / G. Berkers, P. van Mourik, A. M. Vonk [et al.]. – DOI: 10.1016/j.celrep.2019.01.068 // Cell reports. – 2019. – Vol. 26, № 7. – P. 1701.e3–1708.e3.

21. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis / K. W. Southern, S. Patel, I. P. Sinha, S. J. Nevitt. – DOI: 10.1002/14651858.CD010966.pub2 // Cochrane database of systematic reviews. – 2018. – Vol. 8, № 8. – CD010966.
22. 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.
23. 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 / H. X. Wu, M. Zhu, X. F. Xiong [et al.]. – DOI: 10.1007/s12325-018-0860-4 // Advances in therapy. – 2019. – Vol. 36, № 2. – P. 451–461.
24. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR / C. E. Wainwright, J. S. Elborn, B. W. Ramsey [et al.]. – DOI: 10.1056/NEJMoa1409547 // The New England journal of medicine. – 2015. – Vol. 373, № 3. – P. 220–231.
25. 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.
26. 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.
27. Trikafta- elexacaftor, tezacaftor, and ivacaftor kit // Daily Med : [website]. – URL: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=f354423a-85c2-41c3-a9db-0f3aee135d8d> (date of access: 08.04.2022). – Text : electronic.
28. A Review of Trikafta: Triple Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Modulator Therapy / A. Zaher, J. ElSaygh, D. Elsori [et al.]. – DOI: 10.7759/cureus.16144 // Cureus. – 2021. – Vol. 13, № 7. – P. e16144.
29. Tezacaftor // PubChem : [website]. – URL: pubchem.ncbi.nlm.nih.gov (date of access: 08.04.2022). – Text : electronic.
30. 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.

31. Элексафактор + Тезакафтор + Ивакафтор // Medum.ru : [сайт]. – URL: <https://medum.ru/ehleksafaktor-tezakafator-ivakaftor> (дата обращения: 28.03.2022). – Текст : электронный.

32. Trikafta Side Effects // Drugs.com : [website]. – URL: <https://www.drugs.com/sfx/trikafta-side-effects.html> (date of access: 03.10.2021). – Text : electronic.

33. 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.

34. 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.

35. Rowe, S. M. Cystic fibrosis / S. M. Rowe, S. Miller, E. J. Sorscher. – DOI: 10.1056/NEJMra043184 // The New England journal of medicine. – 2005. – Vol. 352, № 19. – P. 1992–2001.

36. Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770 / F. Van Goor, S. Hadida, P. D. Grootenhuys [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.

37. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation / B. W. Ramsey, J. Davies, N. G. McElvaney [et al.]. – DOI: 10.1056/NEJMoa1105185 // The New England journal of medicine. – 2011. – Vol. 365, № 18. – P. 1663–1672.

38. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) potentiator VX-770 (ivacaftor) opens the defective channel gate of mutant CFTR in a phosphorylation-dependent but ATP-independent manner / P. D. Eckford, C. Li, M. Ramjeesingh [et al.]. – DOI: 10.1074/jbc.M112.393637 // The Journal of biological chemistry. – 2012. – Vol. 287, № 44. – P. 36639–36649.

39. Rowe, S. M. Cystic fibrosis transmembrane regulator correctors and potentiators / S. M. Rowe, A. S. Verkman. – DOI: 10.1101/cshperspect.a009761 // Cold Spring Harbor perspectives in medicine. – 2013. – Vol. 3, № 7. – P. a009761.

40. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation / F. J. Accurso, S. M. Rowe, J. P. Clancy [et al.]. – DOI: 10.1056/NEJMoa0909825 // The New England journal of medicine. – 2010. – Vol. 363, № 21. – P. 1991–2003.
41. 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.
42. Trikafta : [website]. – URL: <https://www.trikafta.com/study-information> (date of access: 08.04.2022). – Text : electronic.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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>
48. 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.
49. 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.
50. 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.

51. 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 emence 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>
52. Ramalho AS, F urstova 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.
53. Ensink M, De Keersmaecker L, Heylen L, Ramalho AS, Gijbbers R, Farre 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.
54. Symkevi // European medical agency: [website]. – URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/symkevi> (date of access: 21.03.2023). – Text : electronic.
55. FDA : [website]. – URL: <https://www.fda.gov> (date of access: 08.04.2022). – Text : electronic.
56. Kaftrio // European medical agency: [website]. – URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio> (date of access: 21.03.2023). – Text: electronic.
57. Guta MT, Tekalign T, Awoke N, Fite RO, Dendir G, Lenjebo TL. Global Burden of Anxiety and Depression among Cystic Fibrosis Patient: Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Chronic Dis.* 2021 Jul 7;2021:6708865. doi: 10.1155/2021/6708865. PMID: 34307644; PMCID: PMC8282398
58. Dagenais RVE, Su VCH, Quon BS. Real-World Safety of CFTR Modulators in the Treatment of Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2020 Dec 23;10(1):23. doi: 10.3390/jcm10010023. Erratum in: *J Clin Med.* 2022 Jan 10;11(2)

59. Tümmler B. Post-approval studies with the CFTR modulators Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor. *Front Pharmacol.* 2023 Mar 21;14:1158207. doi: 10.3389/fphar.2023.1158207
60. Arslan M, Chalmers S, Rentfrow K, Olson JM, Dean V, Wylam ME, Demirel N. Suicide attempts in adolescents with cystic fibrosis on Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor therapy. *J Cyst Fibros.* 2023 Feb 7:S1569-1993(23)00023-1
61. Zhang L, Albon D, Jones M, Bruschiwein H. Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on depression and anxiety in cystic fibrosis. *Ther Adv Respir Dis.* 2022 Jan-Dec;16:17534666221144211
62. Southern KW, Castellani C, Lammertyn E, Smyth A, VanDevanter D, van Koningsbruggen-Rietschel S, Barben J, Bevan A, Brokaar E, Collins S, Connett GJ, Daniels TWV, Davies J, Declercq D, Gartner S, Gramegna A, Hamilton N, Hauser J, Kashirskaya N, Kessler L, Lowdon J, Makukh H, Martin C, Morrison L, Nazareth D, Noordhoek J, O'Neill C, Owen E, Oxley H, Raraigh KS, Raynal C, Robinson K, Roehmel J, Schwarz C, Sermet I, Shteinberg M, Sinha I, Takawira C, van Mourik P, Verkleij M, Waller MD, Duff A. Standards of care for CFTR variant-specific therapy (including modulators) for people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2023 Jan;22(1):17-30
63. Quittner AL, Abbott J, Georgiopoulos AM, et al. International Committee on Mental Health in Cystic Fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus statements for screening and treating depression and anxiety. *Thorax.* 2016 Jan;71(1):26-34. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207488. Epub 2015 Oct 9
64. Garcia G, Snell C, Sawicki G, Simons LE. Mental health screening of medically-admitted patients with cystic fibrosis. *Psychosomatics.* 2018 Mar - Apr;59(2):158-168. doi: 10.1016/j.psym.2017.08.010. Epub 2017 Aug 30
65. McKinzie CJ, Goralski JL, Noah TL, Retsch-Bogart GZ, Prieur MB. Worsening anxiety and depression after initiation of lumacaftor/ivacaftor combination therapy in adolescent females with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2017 Jul;16(4):525-527. doi: 10.1016/j.jcf.2017.05.008. Epub 2017 Jun 8
66. Talwalkar JS, Koff JL, Hochang BL, Britto CJ, Muleños AM, Georgiopoulos AM. Cystic fibrosis transmembrane regulator modulators: Implications for the management of depression and anxiety in cystic fibrosis. *Psychosomatics.* 2017 Jul - Aug;58(4):343-354. doi: 10.1016/j.psym.2017.04.001. Epub 2017 Apr 5