

Эффективность применения лумакафтора / ивакафтора у взрослых пациентов с муковисцидозом на протяжении года лечения

С.А. Красовский^{1,2}, sa_krasovsky@mail.ru, Р.У. Кагазеев¹, О.Г. Зоненко³, Д.Ф. Сергиенко⁴, Н.С. Бутюгина⁵, М.Ю. Гушчин⁶

¹ Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

² Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115522, Москва, ул. Москворечье, д. 1

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁴ Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

⁵ Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина; 109472, Россия, Москва, ул. Академика Скрябина, д. 23

⁶ Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского; 117418, Россия, Москва, ул. Цурюпы, д. 3

Резюме

Введение. Муковисцидоз – тяжелая системная полиорганная экзокринопатия, тяжесть состояния в 95% случаев обусловлена глубиной поражения органов дыхания. Разрабатываемые на протяжении более чем 50 лет средства симптоматического контроля позволили улучшить выживаемость, однако средняя продолжительность жизни при муковисцидозе (МВ) продолжает быть значительно ниже общепопуляционной. Наиболее многообещающей является таргетная терапия, в результате которой восстанавливается функция хлорного канала. Лумакафтор / ивакафтор – первый препарат таргетной терапии, зарегистрированный в России.

Цель. Оценить влияние терапии лумакафтором / ивакафтором на респираторную функцию, микробиологический профиль, нутритивный и кислородный статус, а также объем вынужденной антибактериальной терапии у взрослых больных МВ.

Материалы и методы. 39 взрослых пациентов с МВ принимали препарат лумакафтор / ивакафтор в течение года. Точками оценки эффективности терапии являлась динамика показателей функции внешнего дыхания: ОФВ₁, ФЖЕЛ, ОФВ₁/ФЖЕЛ, показателей потового теста, нутритивного и кислородного статуса, объема антибактериальной терапии. Оценивалась переносимость препарата. Медиана возраста пациентов 28,9 (11,3) года. 6 пациентов (15,4%) не смогли продолжить терапию в связи с развитием различных нежелательных побочных реакций.

Результаты. На фоне приема препарата лумакафтор / ивакафтор в течение 1–1,5 мес. медиана прироста ФЖЕЛ составила 2,9 (4,1)%, ОФВ₁ – 3,1 (4,1)%, снижение хлоридов пота на 21 (27) ммоль/л. Через 12 мес. лечения медиана прироста ФЖЕЛ составила 2,3 (3,6)%, ОФВ₁ – 2,4 (3,8)%, увеличение ИМТ на 0,6 (0,6) кг/м² и двукратное снижение частоты вынужденной антибактериальной терапии. Отмечено достоверное увеличение показателей ФЖЕЛ и ОФВ₁ и снижение хлоридов пота на 1-м мес. лечения и увеличение ОФВ₁, ИМТ и снижение необходимости в вынужденной антибактериальной терапии через 12 мес. лечения.

Заключение. Первый опыт длительного применения патогенетической терапии препаратом лумакафтор / ивакафтор взрослым пациентам с МВ в России продемонстрировал ожидаемый положительный эффект на респираторную функцию и изменение нутритивного статуса, снижение необходимости в вынужденной антибактериальной терапии и невысокую частоту побочных реакций.

Ключевые слова: муковисцидоз, лумакафтор /ивакафтор, респираторная функция, нутритивный статус, таргетная терапия, патогенетическое лечение

Для цитирования: Красовский С.А., Кагазеев Р.У., Зоненко О.Г., Сергиенко Д.Ф., Бутюгина Н.С., Гушчин М.Ю. Эффективность применения лумакафтора / ивакафтора у взрослых пациентов с муковисцидозом на протяжении года лечения. *Медицинский совет.* 2023;17(4):102–108. <https://doi.org/10.21518/ms2023-069>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effectiveness of lumacaftor/ivacaftor in 1-year therapy of cystic fibrosis in adult patients

Stanislav A. Krasovskiy^{1,2}, sa_krasovsky@mail.ru, Rezuan U. Kagazetchev¹, Oxana G. Zonenko³, Diana F. Sergienko⁴, Natalya S. Butyugina⁵, Mikhail Y. Gushchin⁶

¹ Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

² Research Centre for Medical Genetics; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

⁴ Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia

⁵ Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology – MVA named after K.I. Skryabin; 23, Akademik Skryabin St., Moscow, 109472, Russia

⁶ Russian Scientific Center for Surgery named after Academician B.V. Petrovsky; 3, Tsuryupa St., Moscow, 117418, Russia

Abstract

Introduction. Cystic fibrosis is a severe systemic multiorgan exocrinopathy, the severity of the condition in 95% cases is caused by the depth of respiratory organ damage. Symptom management drugs that were developed over more than 50 years allowed to improve survival, but average life expectancy in cystic fibrosis (CF) remains well below the general population average. Targeted therapy is the most promising treatment, which restores the chloride channel function. Lumacaftor/ivacaftor is the first targeted therapy drug authorized in Russia.

Aim. To evaluate the effect of lumacaftor/ivacaftor therapy on the respiratory function, microbiological profile, nutritional and oxygen status, as well as the rescue antibiotic therapy coverage in adult patients with CF.

Materials and methods. 39 adult patients with CF received lumacaftor/ivacaftor for one year. The therapy effectiveness endpoints included the changes in indices of the pulmonary function tests: FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, sweat test results, nutritional and oxygen status, antibiotic therapy coverage. The tolerability of the drug was assessed. The median age of patients was 28.9 (11.3) years. 6 patients (15.4%) discontinued therapy due to different adverse reactions.

Results. The median increase in FVC was 2.9 (4.1)%, in FEV₁ – 3.1 (4.1)%, sweat chloride decreased by 21 (27) mmol/l during 1–1.5-month lumacaftor/ivacaftor therapy. After 12-month therapy, the median increase in FVC was 2.3 (3.6)%, in FEV₁ – 2.4 (3.8)%, BMI increased by 0.6 (0.6) kg/m² and the frequency of rescue antibiotic therapy decreased by half. The patients showed a significant increase in FVC and FEV₁ indices and a decrease in sweat chloride after 1-month therapy and an increase in FEV₁ indices, BMI values as well as a reduced need for rescue antibiotic therapy after 12-month therapy.

Conclusion. The first experience with a long-term pathogenetic therapy with lumacaftor/ivacaftor in adult patients with CF in Russia demonstrated the expected positive effect on the respiratory function and changes in nutritional status, a reduced need for rescue antibiotic therapy, and low rates of adverse reactions.

Keywords: cystic fibrosis, lumacaftor/ivacaftor, respiratory function, nutritional status, targeted therapy, pathogenetic therapy

For citation: Krasovskiy S.A., Kagazev R.U., Zonenko O.G., Sergienko D.F., Butyugina N.S., Gushchin M.Y. Effectiveness of lumacaftor/ivacaftor in 1-year therapy of cystic fibrosis in adult patients. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(4):102–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-069>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ) – тяжелое системное генетическое заболевание, которое характеризуется полиорганностью и аутосомно-рецессивным типом наследования. Патологические процессы затрагивают респираторный тракт, лор-органы, систему пищеварения и печень, а также репродуктивную функцию. Формирующаяся дыхательная недостаточность и осложнения со стороны органов дыхания в основном определяют общую тяжесть течения заболевания и большую часть смертельных исходов при МВ [1, 2].

В патогенезе МВ ведущим является нарушение функционирования ответственного за ионный транспорт хлорного канала, синтез которого регулируется геном *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator* – регулятор проводимости белка муковисцидоза). Возникающие нарушения электролитного обмена приводят к обезвоживанию и тем самым к повышению вязкости секрета экзокринных желез и формированию различных патологических процессов в органах-мишенях. В легких это нарушение нормальной эвакуации бронхиального секрета, что вызывает задержку патогенных микроорганизмов и дальнейшее развитие гнойного бронхита и бронхоэктазов; в поджелудочной железе развивается расширение протоков, заполненных вязким содержимым, с уплощением эпителия и замещением ацинусов жировой или соединительной тканью; в печени закупорка

печеночных протоков ведет к воспалительной инфильтрации с разрастанием междольковой соединительной ткани и формированием мелкоузлового билиарного цирроза у части пациентов; двусторонняя атрофия или обструкция семявыводящих протоков у подавляющего большинства мужчин, больных МВ [1, 2].

В настоящее время описано более 2000 патологических вариантов гена *CFTR*, 401 из них является клинически значимыми, т. е. доказанно вызывает развитие заболевания¹. Условно патогенные варианты разделялись на 5 классов в зависимости от влияния на функционирование хлорного канала [3]. В последующем были выделены 6 и 7 классы. Разграничение продолжает быть условным, т. к. для многих вариантов описаны свойства разных классов [4].

Муковисцидоз описан в 1938 г. американским патологоанатомом Дороти Андерсен [1]. С тех пор лечение МВ продолжает быть трудоемким с точки зрения медикаментозной терапии и организационных мероприятий. Поэтапное внедрение в схему терапии панкреатических ферментов, антибиотиков (впоследствии и ингаляционных), отхаркивающих, бронхолитиков, противовоспалительного лечения, кислородотерапии, гипералиментации, кинезитерапии, трансплантации легких и печени привело к безусловным успехам в лечении этого тяжелого заболевания [1, 2, 4]. Результатом стало увеличение

¹ The Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2). Available at: <https://www.cftr2.org>.

выживаемости и качества жизни, а также значительное увеличение доли взрослых пациентов. Несмотря на эти успехи, к началу XXI столетия МВ представлял собой заболевание с все еще ограниченной продолжительностью жизни, значительно ниже общепопуляционной [5].

Принципиально новым и многообещающим направлением в лечении МВ является внедрение патогенетической (таргетной) терапии, основной задачей которой является восстановление функции хлорного канала на апикальной поверхности клеток экзокринных желез. Созданные препараты таргетной терапии условно разделены на корректоры: лумакафтор, тезакафтор, элексафтор и потенциатор – ивакафтор. Корректоры увеличивают количество полноценного белка *CFTR* на мембране экзокринной железы, а потенциатор улучшает открытие сформированного хлорного канала [6–9].

Широкое разнообразие выявленных патогенных вариантов гена *CFTR* определяет отсутствие универсального патогенного механизма на функцию хлорного канала, что в свою очередь диктует различные подходы к таргетной терапии. Так, для большого количества генетических вариантов III–IV класса, а также для некоторых вариантов II и V класса одобрен потенциатор ивакафтор, в настоящее время разрешенный к применению для 97 патогенных вариантов гена *CFTR* с 4-месячного возраста. Другие препараты представляют собой комбинации потенциатора ивакафтора с корректорами тезакафтором и тезакафтором и элексакафтором. Тезакафтор / ивакафтор применим у пациентов носителей хотя бы одного из 154 патогенных вариантов с 6-летнего возраста. Также данный препарат одобрен для гомозигот по варианту *F508del*. Элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор применим у пациентов носителей одного из 177 генетических вариантов, включая вариант *F508del*, разрешен с 6 лет. Эффективность и безопасность данных лекарств доказана многочисленными исследованиями [6–9]. До 2021 г. опыт применения таргетной терапии в нашей стране сводится к единичным опубликованным случаям [10–12]. Первым доступным препаратом патогенетического лечения в России стал лумакафтор / ивакафтор, зарегистрированный 17 декабря 2020 г. Лумакафтор / ивакафтор является первым по времени создания комбинированным препаратом, включающим сочетание корректора и потенциатора, одобрен FDA в 2015 г. В настоящее время лумакафтор / ивакафтор рекомендован для применения у пациентов с МВ с генотипом *F508del* / *F508del* старше 1 года. В дальнейшем выяснено, что наличие комплексного аллеля *L467F* в сочетании с вариантом *F508del* приводит к резистентности терапии лумакафтором / ивакафтором, поэтому в «Клинические рекомендации по диагностике и лечению муковисцидоза» внесен пункт о необходимости обследования всех пациентов, которым планируется данное лечение на комплексный аллель *L467F* [13].

Цель – оценить влияние терапии лумакафтором / ивакафтором на респираторную функцию, микробиологический профиль, нутритивный и кислородный статус, а также объем вынужденной антибактериальной терапии у взрослых больных муковисцидозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 39 взрослых пациентов (из них 24 женщины) с МВ в возрасте от 18,7 до 40,6 года, наблюдающихся в НИИ пульмонологии ФМБА России и ГКБ имени Д.Д. Плетнёва ДЗМ. Старт терапии большинства пациентов датируется ноябрем 2021 г., при этом 2 пациентки начали лечение в 2018 и 2020 гг. Всем больным до начала лечения было проведено исследование на наличие комплексного аллеля *L467F*, биохимическое исследование и клинический анализ крови. За 2 нед. до старта терапии отменена системная антибактериальная терапия. Условием начала лечения было клинически стабильное состояние пациентов. Все пациенты продолжали принимать базисное лечение согласно современным рекомендациям.

Ключевой точкой оценки эффективности терапии являлась динамика показателей функции внешнего дыхания: ОФВ₁ (объем форсированного выдоха за первую секунду), ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких), ОФВ₁/ФЖЕЛ, показателей потового теста, нутритивного статуса, объема антибактериальной терапии и микробного инфицирования респираторного тракта. Потовый тест проводился на аппарате «Нанодакт» по стандартной методике. Положительными считались показатели выше 80 ммоль/л, отрицательными – менее 30 ммоль/л, значения между 30 и 80 ммоль/л расценивались как пограничные. Также оценивалась динамика сатурации гемоглобина кислородом (SpO₂).

Прием препарата лумакафтор / ивакафтор осуществлялся согласно инструкции по 2 таблетки (200 мг/125 мг) 2 раза в день с жиросодержащей пищей. Для оценки переносимости первые несколько дней с пациентами поддерживалась ежедневная телефонная связь.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS22. Данные представлены как медиана (интерквартильный размах), оценка динамики показателей осуществлялась с помощью критерия Вилкоксона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Отдельно оценивалась динамика показателей через 1,0–1,5 мес. терапии (функция дыхания, нутритивный статус, потовый тест), а также динамические изменения к концу первого года лечения (респираторная функция, антропометрические данные, микробное инфицирование респираторного тракта, частота применения системных антибактериальных препаратов).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика группы до старта терапии

Медиана возраста пациентов – 28,9 (11,3) года, срока установления диагноза – 2,9 (6,3) года. Медиана ИМТ составила 19,7 (6,0) кг/м², ФЖЕЛ – 75,0 (54)% от должного, ОФВ₁ – 45,0 (36,0)% от должного, ОФВ₁/ФЖЕЛ 50,0 (21,5)%, SpO₂ 95 (4,5)%. У всех пациентов показатели потового теста находились в пределах «положительных» значений, медиана показателя потового теста составила 121 (12,0) ммоль/л. 4 пациента в связи с развитием гипоксемической

дыхательной недостаточности находились на кислородотерапии, 3 из них включены в лист ожидания на трансплантацию легких.

Дыхательные пути 2 пациентов (1,4%) были инфицированы *S.aureus*, у 26 больных доминирующим патогеном явилась *Paeruginosa*, а у 4 (2,9%) – *Achromobacter spp.* Дыхательные пути 6 больных (4,3%) были инфицированы *B.ceracia complex*. У одной пациентки выявлен микобактериоз легких, вызванный *M.abscessus*, наряду с наличием в респираторном тракте *Paeruginosa*.

Ни у одного пациента не выявлен комплексный аллель *L467F*, в показателях биохимического и общего анализа крови не обнаружено изменений, препятствующих началу лечения. Среди пациентов не было ни одного пациента, заболевание которого осложнилось циррозом печени. У 4 пациентов ранее диагностирован сахарный диабет, однако на фоне инсулинотерапии достигнута компенсация гликемии.

Объем проведения системной антибактериальной терапии на протяжении года до старта лечения составил в среднем 4 курса антибиотиков в год (межквартильный размах – 3), у 8 пациентов (20,5%) частота проведения антибиотиков составила 6 курсов в год и более.

6 пациентов от общего числа (15,4%) не смогли продолжать начатую терапию в связи с развитием побочных нежелательных реакций. Из них у 2 отмечено развитие схваткообразных болей в животе, в дальнейшем после отмены препарата и прекращения побочной реакции – рецидив болевого синдрома на фоне попытки возобновления приема препарата. У 2 пациентов развитие одышки на фоне повторяющихся эпизодов бронхоспазма, усиление бронхолитической терапии и попытки снизить дозу без должного эффекта. Также 2 пациента отказались от дальнейшего приема препарата на 3-м и 5-м месяце лечения в связи с развитием постепенного дыхательного дискомфорта на фоне продолжающегося бронхоспазма при сомнительных положительных клинических эффектах от лечения. Почти треть пациентов (12 человек) в первые дни приема лумакафтора / ивакафтора отмечала изменение реологических свойств мокроты, улучшение откашливания и увеличение ее объема.

Медиана продолжительности приема лумакафтора / ивакафтора составила 12 (6) мес., 20 пациентов принимали препарат продолжительностью не менее 12 мес.

1–1,5 месяца лечения

24 пациентам были оценены дыхательная функция и антропометрические данные через 1–1,5 мес. от старта терапии. Показатели респираторной функции составили: ФЖЕЛ 78,0 (53,3)% от должного, ОФВ₁ 47,9 (37,2)% от должного, ОФВ₁/ФЖЕЛ 51,8 (22,2)%, SpO₂ 96 (4,7)%. Среди 24 пациентов респираторная функция увеличилась у 19 (79,2%) больных. Медиана прироста ФЖЕЛ составила 2,9 (4,1)%, аналогичный прирост ОФВ₁ составил 3,1 (4,1)%. Отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ выросло в среднем на 1,5%, SpO₂ на 1%, а средние показатели ИМТ не изменились.

Показатели потового теста были оценены у 20 пациентов, медиана показателей через 1–1,5 мес. лечения составила 99 (25,5) ммоль/л.

Хлориды пота снизились у 17 из 20 пациентов, медиана снижения составила 21 (27,0) ммоль/л. У 8 пациентов потовый тест снизился более чем на 20 ммоль/л и из них у 3 – более чем на 30 ммоль/л. Только у одного пациента показатели потового теста снизились до пограничных.

Достоверные изменения отмечены для динамики хлоридов потового теста ($p = 0,017$), увеличения показателей ОФВ₁ ($p = 0,032$), ФЖЕЛ ($p = 0,043$) и SpO₂ ($p = 0,042$).

12 месяцев лечения

У 16 пациентов были оценены респираторная функция, нутритивный статус, микробиологический пейзаж респираторного тракта и объем проводимой терапии через 12 мес. от старта терапии.

Показатели респираторной функции составили: ФЖЕЛ 77,1 (52,3)% от должного, ОФВ₁ 47,3 (37,0)% от должного, ОФВ₁/ФЖЕЛ 50,8 (22,2)%, SpO₂ 96 (5,1)%. Среди 16 пациентов респираторная функция увеличилась по сравнению с началом терапии у 13 (81,3%) больных, при этом у 9 пациентов отмечались выше показатели ФЖЕЛ и ОФВ₁ на точке 1–1,5 мес. лечения по сравнению с точкой 12 мес. Медиана прироста ФЖЕЛ через 12 мес. лечения по сравнению со стартом терапии составила 2,3 (3,6)%, а ОФВ₁ – 2,4 (3,8)%. Отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ выросло в среднем на 1,5%, SpO₂ – на 1%. Ни у одного из пациентов не разрешилась гипоксемическая дыхательная недостаточность, в том числе среди этих пациентов один погиб вследствие выраженного обострения бронхолегочной инфекции на фоне инфекции *B.ceracia complex*.

ИМТ через 12 мес. лечения увеличился до 20,4 кг/м², прирост массы тела отмечен у 12 пациентов, а более чем на 3 кг – у 7 больных. Медиана прироста ИМТ составила 0,6 (0,6) кг/м².

Характер инфицирования респираторного тракта у большинства пациентов не претерпел существенных изменений, однако у одного пациента произошла эрадикация *Paeruginosa* при предшествующем хроническом инфицировании.

Частота вынужденных курсов антибактериальной терапии на протяжении 1 года лечения снизилась до 2 (1) курсов в год, что меньше чем до старта терапии ($p = 0,01$), также достоверной явилась динамика ОФВ₁ ($p = 0,046$) и ИМТ ($p = 0,03$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В 2021 г. в России стартовало патогенетическое лечение, которое является самым многообещающим и перспективным в терапии МВ, надеждой большинства пациентов теперь не только в мире, но и в России.

Настоящее проведенное исследование на достаточной группе пациентов является первой работой в России по оценке эффективности таргетной терапии у взрослых больных МВ.

Зарегистрированный FDA в июне 2015 г. препарат лумакафтор / ивакафтор открыл перспективы для патогенетической коррекции самого частого генотипа в мире – *F508del / F508del*, носителем которого являются несколько десятков тысяч человек во всем мире. Предварила

регистрацию серия рандомизированных исследований на больных группах пациентов, в результате которых продемонстрированы эффективность и безопасность данной комбинации корректора и потенциатора [8, 9, 14–24].

Самые масштабные плацебоконтролируемые исследования III фазы (TRANSPORT и TRAFFIC) были проведены у пациентов в возрасте ≥ 12 лет, с ОФВ₁ от 40 до 90% от должного на протяжении 24-недельного периода, в ходе которых общее количество участников, получивших активный препарат, составило 1108 пациентов (549 и 559 пациентов соответственно).

Было выявлено умеренное, но статистически значимое ($p < 0,001$) среднее абсолютное улучшение ОФВ₁ на 2,6–4,0% от должного по сравнению с плацебо через 24 нед., что соответствовало средней относительного прироста от 4,3 до 6,7% ($p < 0,001$) [15]. Показатели прироста респираторной функции сопоставимы с нашим исследованием.

У пациентов, получавших лумакафтор /ивакафтор, отмечалось статистически значимое улучшение ИМТ – от 0,24 до 0,28 кг/м² ($p < 0,001$) и снижение частоты легочных обострений на 30–39% по сравнению с плацебо. Частота госпитализаций ($p < 0,001$) или использование внутривенных антибиотиков ($p < 0,001$) также были ниже в группах лумакафтора /ивакафтора, чем в группе плацебо [14]. Отличительной чертой нашего исследования явился больший прирост ИМТ, что вероятно связано с более глубоким его исходным снижением и, возможно, соответственно, более лучшим ответом на патогенетическое лечение.

В тех же исследованиях продемонстрировано, что терапия лумакафтором /ивакафтором не отличалась от плацебо по профилю безопасности. Частота серьезных нежелательных явлений была сходной в группах плацебо и лумакафтора /ивакафтора. По данным объединенного анализа исследований TRAFFIC и TRANSPORT, серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 28,6% пациентов в группе плацебо и у 17,3–22,8% пациентов в группах лумакафтор /ивакафтор. Во всех группах инфекционное легочное обострение было наиболее частым серьезным нежелательным

явлением (встречалось у 24,1% пациентов в группе плацебо и у 13,0% пациентов в объединенной группе лумакафтор /ивакафтор) [14].

Необходимо отметить, что, несмотря на несоизмеримость численности выборки, результаты нашего исследования повторяют основные результаты протоколов TRAFFIC и TRANSPORT по влиянию на респираторную функцию, нутритивный статус, оценку переносимости и объема антибактериальной терапии. Динамика снижения хлоридов пота сопоставима с другими исследованиями, в которых оценивался этот показатель. Так, в исследовании F. Ratjen et al. отмечено снижение хлоридов пота по сравнению с группой плацебо на 20,8 ммоль/л (95% ДИ: от -23,4 до -18,2, $p < 0,0001$), а в работе S.Y. Graeber et al. уровень хлорида пота снизился в среднем на 17,8 ммоль/л после 8–16 нед. лечения [17, 18].

Отличительной особенностью больных в нашем исследовании является то, что почти половина пациентов имела ОФВ₁ менее 40% от должного. Именно 28,9% из аналогичной группы пациентов, по выводам работы P.R. Burgel, прекращали лечение в связи с развитием нежелательных побочных реакций, что значительно выше чем среди пациентов с ОФВ₁ 40–90% от должного и с ОФВ₁ более 90%, где эти доли составили 16,4 и 17,5% соответственно [20]. Так и в нашей работе отказались от дальнейшей терапии всего лишь 15,4% больных, несмотря на доминирование пациентов с выраженной бронхиальной обструкцией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первый опыт длительного применения патогенетической терапии препаратом лумакафтор /ивакафтор взрослым пациентам с МВ в России продемонстрировал ожидаемый эффект на респираторную функцию и изменение нутритивного статуса, снижение необходимости в вынужденной антибактериальной терапии и невысокую частоту побочных реакций.



Поступила / Received 28.01.2023

Поступила после рецензирования / Revised 17.02.2023

Принята в печать / Accepted 20.02.2023

Список литературы / References

1. Elborn J.S. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016;388(10059):2519–2531. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00576-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00576-6).
2. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. *Муковисцидоз*. М.: Медпрактика-М; 2014. 672 с. Режим доступа: <https://gamaleya.org/about/elektronnaya-biblioteka/otdelnye-izdaniya/1192/>. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. *Cystic fibrosis*. Moscow: Medpraktika-M; 2014. 672 p. (In Russ.) Available at: <https://gamaleya.org/about/elektronnaya-biblioteka/otdelnye-izdaniya/1192/>.
3. Dechecchi M.C., Tamanini A., Cabrini G. Molecular basis of cystic fibrosis: from bench to bedside. *Ann Transl Med*. 2018;6(17):334. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.06.48>.
4. De Boeck K., Amaral M.D. Progress in therapies for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2016;4(8):662–674. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)00023-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)00023-0).
5. Corribeau S., Sykes J., Stephenson A. Cystic fibrosis survival: the changing epidemiology. *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24(6):574–578. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000520>.
6. Derichs N. Targeting a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2013;22(127):58–65. <https://doi.org/10.1183/09059180.00008412>.
7. Middleton P.G., Mall M.A., Dřevínek P., Lands L.C., McKone E.F., Polineli D. et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 2019;381(19):1809–1819. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908639>.
8. Куцев С.И., Ижевская В.Л., Кондратьева Е.И. Таргетная терапия при муковисцидозе. *Пульмонология*. 2021;31(2):226–236. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236>.
9. Kutsev S.I., Izhevskaya V.L., Kondratyeva E.I. Targeted therapy for cystic fibrosis. *Pulmonologiya*. 2021;31(2):226–236. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236>.
9. Каширская Н.Ю., Петрова Н.В., Зинченко Р.А. Клиническая эффективность и безопасность комбинированного препарата ивакафтор/лумакафтор у пациентов с муковисцидозом: обзор международных исследований. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(6S):558–566. <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6S.2363>.
Kashirskaya N.Yu., Petrova N.V., Zinchenko R.A. Clinical Efficacy and Safety of Ivacaftor/Lumacaftor Combination in Patients with Cystic Fibrosis: International Studies Review. *Current Pediatrics*. 2021;20(6S):558–566. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6S.2363>.

10. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Усачева М.В., Крылова Н.А. Патогенетическое лечение муковисцидоза: первый клинический случай в России. *Пульмонология*. 2017;27(2):298–301. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-2-298-301>.
Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Usacheva M.V., Krylova N.A. Pathogenic treatment of cystic fibrosis: the first clinical case in Russia. *Pulmonologiya*. 2017;27(2):298–301 (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-2-298-301>.
11. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Шумкова Г.Л., Крылова Н.А. Таргетная терапия муковисцидоза при генотипе F508del/F508del. *Пульмонология*. 2019;29(2):235–238. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238>.
Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Shumkova G.L., Krylova N.A. Targeted therapy for CF patients with F508del/F508del genotype. *Pulmonologiya*. 2019;29(2):235–238 (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238>.
12. Косарева А.Р., Башкина О.А., Сергиенко Д.Ф. Опыт применения лумакафтора/ивакафтора у детей с муковисцидозом в Астраханской области. *Acta Biomedica Scientifica*. 2022;7(4):101–108. <https://doi.org/10.29413/ABS.2022-7.4.12>.
Kosareva A.R., Bashkina O.A., Sergienko D.F. Experience of using lumacaftor/ivacaftor in children with cystic fibrosis in the Astrakhan region. *Acta Biomedica Scientifica*. 2022;7(4):101–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.29413/ABS.2022-7.4.12>.
13. Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л., Чернуха М.Ю., Шерман В.Д., Красовский С.А., Каширская Н.Ю. и др. Обзор клинических рекомендаций «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2020). *Пульмонология*. 2021;31(2):135–146. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146>.
Kondratyeva E.I., Amelina E.L., Chernukha M.Yu., Sherman V.D., Krasovskiy S.A., Kashirskaya N.Yu. et al. Review of clinical guidelines "Cystic fibrosis" (2020). *Pulmonologiya*. 2021;31(2):135–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146>.
14. Wainwright C.E., Elborn J.S., Ramsey B.W., Marigowda G., Huang X., Cipolli M. et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 2015;373(3):220–231. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409547>.
15. Connett G.J. Lumacaftor-ivacaftor in the treatment of cystic fibrosis: design, development and place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:2405–2412. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S153719>.
16. Konstan M.W., McKone E.F., Moss R.B., Marigowda G., Tian S., Waltz D. et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. *Lancet Respir Med*. 2017;5(2):107–118. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30427-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30427-1).
17. Ratjen F., Hug C., Marigowda G., Tian S., Huang X., Stanojevic S. et al. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5(7):557–567. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30215-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30215-1).
18. Graeber S.Y., Dopfer C., Naehrlich L., Gyulumyan L., Scheuermann H., Hirtz S. et al. Effects of lumacaftor-ivacaftor therapy on cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function in Phe508del homozygous patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(11):1433–1442. <https://doi.org/10.1164/rccm.201710-1983OC>.
19. McNamara J.J., McColley S.A., Marigowda G., Liu F., Tian S., Owen C.A. et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lumacaftor and ivacaftor combination therapy in children aged 2–5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: an open-label phase 3 study. *Lancet Respir Med*. 2019;7(4):325–335. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30460-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30460-0).
20. Burgel P.R., Durieu I., Chiron R., Mely L., Prevotat A., Murris-Espin M. et al. Clinical response to lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis according to baseline lung function. *J Cyst Fibros*. 2021;20(2):220–227. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.06.012>.
21. Boyle M.P., Bell S.C., Konstan M.W., McColley S.A., Rowe S.M., Rietschel E. et al. A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2(7):527–538. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70132-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70132-8).
22. Chilvers M.A., Davies J.C., Milla C., Tian S., Han Z., Cornell A.G. et al. Long-term safety and efficacy of lumacaftor-ivacaftor therapy in children aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation: a phase 3, open-label, extension study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(7):721–732. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30517-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30517-8).
23. Southern K.W., Murphy J., Sinha I.P., Nevitt S.J. Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12(12):CD010966. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010966.pub3>.
24. Aalbers B.L., Hofland R.W., Bronsveld I., de Winter-de Groot K.M., Arets H.G.M., de Kiviet A.C. et al. Females with cystic fibrosis have a larger decrease in sweat chloride in response to lumacaftor/ivacaftor compared to males. *J Cyst Fibros*. 2021;20(1):e7–e11. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.05.004>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Красовский С.А.
 Концепция и дизайн исследования – Красовский С.А., Сергиенко Д.Ф.
 Написание текста – Красовский С.А., Кагазезев Р.У.
 Сбор и обработка материала – Гушин М.Ю., Зоненко О.Г., Кагазезев Р.У.
 Обзор литературы – Бутюгина Н.С.
 Анализ материала – Красовский С.А., Гушин М.Ю., Бутюгина Н.С.
 Статистическая обработка – Красовский С.А.
 Редактирование – Сергиенко Д.Ф., Зоненко О.Г.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Красовский С.А.

Contribution of authors:

Concept of the article – Stanislav A. Krasovskiy
 Study concept and design – Stanislav A. Krasovskiy, Diana F. Sergienko
 Text development – Stanislav A. Krasovskiy, Rezuan U. Kagazezhev
 Collection and processing of material – Mikhail Y. Gushchin, Rezuan U. Kagazezhev, Oxana G. Zonenko
 Literature review – Natalya S. Butyugina
 Material analysis – Stanislav A. Krasovskiy, Mikhail Y. Gushchin, Natalya S. Butyugina,
 Statistical processing – Stanislav A. Krasovskiy
 Editing – Diana F. Sergienko, Oxana G. Zonenko
 Approval of the final version of the article – Stanislav A. Krasovskiy

Информация об авторах:

Красовский Станислав Александрович, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115522, Москва, ул. Москворечье, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>; sa_krasovsky@mail.ru
Кагазезев Резуан Уматиевич, аспирант лаборатории муковисцидоза, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0009-0009-2500-663X>

Зоненко Оксана Григорьевна, ассистент кафедры госпитальной педиатрии имени академика В.А. Таболина, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9142-2318>; o.zonenko@mail.ru

Сергиенко Диана Фикретовна, д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; <https://orcid.org/0000-0002-0875-6780>; gazken@rambler.ru

Бутюгина Наталья Сергеевна, студент факультета биологии и экологии, Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина; 109472, Россия, Москва, ул. Академика Скрябина, д. 23; akimarochkamiroke@mail.ru

Гущин Михаил Юрьевич, старший научный сотрудник лаборатории клинической морфологии, Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского; 117418, Россия, Москва, ул. Цурюпы, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-1041-8561>; guschin.michail@yandex.ru

Information about the authors:

Stanislav A. Krasovskiy, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate of the Cystic Fibrosis Laboratory, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; Leading Research Associate of the Research Clinical Cystic Fibrosis Department, Research Centre for Medical Genetics; 1, Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>; sa_krasovsky@mail.ru

Rezuan U. Kagazezhev, Postgraduate Student of the Cystic Fibrosis Laboratory, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-2500-663X>

Oxana G. Zonenko, Teaching Assistant of the Academician V.A. Tabolin Hospital Paediatrics Department, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9142-2318>; o.zonenko@mail.ru

Diana F. Sergienko, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Intermediate Level Paediatrics, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0875-6780>; gazken@rambler.ru

Natalya S. Butyugina, Student of the Department of Biology and Ecology, Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology – MVA named after K.I. Skryabin; 23, Akademik Skryabin St., Moscow, 109472, Russia; akimarochkamiroke@mail.ru

Mikhail Y. Gushchin, Senior Research Associate of the Clinical Morphology Laboratory, Russian Scientific Center for Surgery named after Academician B.V. Petrovsky; 3, Tsuryupa St., Moscow, 117418, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1041-8561>; guschin.michail@yandex.ru