



Прорывные технологии стали доступными пациентам с муковисцидозом

Ежегодно в России рождается около 150–200 больных муковисцидозом¹ – тяжелым жизнеугрожающим заболеванием, поражающим почти все органы человека. Но медицина не стоит на месте, позволяя пациентам повышать качество и продолжительность жизни. Самый большой скачок был сделан с появлением таргетной терапии, внесшей огромный вклад в улучшение клинических исходов. Ее роль и появление новых, эффективных, безопасных и более доступных препаратов для лечения этой группы больных обсудили ведущие российские врачи, принявшие участие в симпозиуме «Таргетная терапия муковисцидоза», который состоялся в рамках XXXV Национального конгресса по болезням органов дыхания.

Breakthrough technologies have become available to patients with cystic fibrosis

In Russia, approximately 150–200 people are born every day with cystic fibrosis¹, a severe, life-threatening disease that causes damage to almost every human organ. But the field of medicine is constantly evolving, which as a result allows patients to raise their quality of life and life expectancy. The advent of targeted therapy presented an opportunity for the greatest advances, which have made a significant contribution to improving clinical outcomes. Its role and the emergence of new, effective, safe, and more affordable drugs for the treatment of this group of patients were discussed by the leading Russian doctors who participated in the symposium “Targeted Therapy for Cystic Fibrosis”, which was held as part of the XXXV National Congress on Respiratory Diseases.

Тройная схема таргетной терапии – революция в лечении муковисцидоза

Открыл симпозиум **Сергей Николаевич Авдеев**, директор клиники пульмонологии и респираторной медицины Сеченовского университета, главный внештатный пульмонолог Минздрава России, академик РАН, выступивший

с докладом «Современная генерация CFTR-модуляторов при муковисцидозе». Он сообщил, что сегодня Россия находится на 9-м месте в мире по количеству зарегистрированных пациентов с муковисцидозом. Более 4 300 россиян страдают этим заболеванием, самым тяжелым

¹ <https://mukoviscidoz.org/mukovistsidoz-v-rossii.html>

проявлением которого как у детей, так и, особенно, у взрослых является поражение легких. Виной тому – нарушение функции CFTR-канала, или т. н. хлорного канала. При муковисцидозе эта функция может быть полностью нарушена либо снижена. В результате нарушается функция экзокринных желез, образуется густая вязкая слизь. В дальнейшем начинается механическая обтурация, например, просвета дыхательных путей, воспаление, колонизация микроорганизмами и повреждается структура тканей.

На сегодняшний день выделено 6 основных классов генетических вариантов поломки трансмембранного регулятора муковисцидоза (CFTR) в зависимости от влияния на функцию белка. К примеру, белок не доставляется к поверхностным мембранам, канал не функционирует и т. д. В зависимости от класса осуществляется подбор терапии.

Наиболее сложной задачей является лечение пациентов с мутацией 1-го класса. «У нас на сегодня пока нет препаратов, которые позволяют корректировать CFTR-белок именно у пациентов этого класса», – сообщил ученый.

Между тем медицинская наука развивается и на сегодняшний день достигнуты серьезные позитивные результаты в борьбе с муковисцидозом. Академик С.Н. Авдеев подробно остановился на достижениях медикаментозной терапии, отметив, что в этой области был проделан большой путь, начиная с появления ферментов поджелудочной железы в 1872 г. Последним достижением в борьбе с муковисцидозом является терапия модуляторами, введенная в клиническую практику в 2012 г.

Модуляторы – новый класс препаратов для лечения муковисцидоза. Они подразделяются на потенциаторы и корректоры и могут быть одно-двух-трехкомпонентными.

Модуляторы CFTR нацелены на основной дефект белка. В норме CFTR присутствует на поверхности эпителиальных клеток, где он транспортирует ионы хлорида. При муковисцидозе происходит снижение количества и/или функции белка CFTR на поверхности клеток (например, мутация F508del CFTR), что приводит к потере транспорта хлоридов и, как следствие, к развитию муковисцидоза. Потенциаторы CFTR усиливают функцию CFTR на поверхности клетки, тогда как корректоры доставляют больше CFTR к поверхности эпителиальных клеток.

По словам Сергея Николаевича Авдеева, в настоящее время в мире зарегистрировано и применяются 5 препаратов этого класса, в РФ зарегистрировано 2 модулятора. Первая успешная терапия модуляторами – это терапия ивакафтором, который лечит основную причину муковисцидоза у пациентов в возрасте от 1 мес. с гейтинг-мутациями, остаточной функцией и мутациями R117H в гене CFTR. Мутации R117H, как и G551D, являются наиболее распространенными гейтинговыми мутациями CFTR. Как отметил ученый, наличия гейтинговых мутаций CFTR на поверхности достаточно, чтобы ивакафтор



Сергей Николаевич Авдеев

мог действовать самостоятельно. Его эффективность подтвердило проведенное в 2011 г. клиническое исследование с участием 167 пациентов, которые получали препарат в течение года. Отмечалось существенное улучшение их состояния по многим параметрам. Улучшилась функция дыхания, стало меньше обострений, повысилось качество жизни, наблюдалось улучшение питательного статуса, т. е. повышение веса больных. Таким образом, был получен значительный положительный эффект, однако, как оказалось, только очень небольшой доле пациентов показана данная терапия. Далее были проведены исследования двухкомпонентных модуляторов,

эффективность которых оказалась невысокой. По этой причине они не особо востребованы в клинической практике.

Настоящим прорывом стало появление трехкомпонентного препарата – ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор, который на сегодняшний день имеет самое большое значение в мире для использования у пациентов с муковисцидозом. Данная трехкомпонентная терапия эффективна у значительной доли пациентов (до 90%). Трехкомпонентный модулятор лечит основную причину муковисцидоза у пациентов с 2 лет, имеющих хотя бы одну мутацию F508del. «Впервые около 6 000 пациентов с одной мутацией минимальной функции и одной мутацией F508del получили лекарство для лечения основной причины их заболевания», – отметил академик С.Н. Авдеев.

Согласно данным российского регистра, F508del – самая частая мутация в РФ. Но ситуация по регионам очень разнится. Так, самый большой показатель (56,1%) отмечен в Северо-Западном федеральном округе, тогда как, например, в Северо-Кавказском ФО насчитывается только 21,4% таких больных. То есть почти 80% больных имеют другие мутации. Поэтому далеко не все пациенты с муковисцидозом являются кандидатами на терапию модуляторами или на т. н. таргетную терапию. Но тем не менее большинство могут получать препарат ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор.

Ученый назвал беспрецедентными результаты исследования на когорте из 400 пациентов, с которого началась эпоха назначения данного препарата. Была продемонстрирована небывало высокая эффективность терапии у пациентов с муковисцидозом. Быстро улучшалась функция дыхания (объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) увеличивался более чем на 10%, в среднем на 14–15%), количество обострений уменьшилось более чем на 50%, а концентрация хлоридов пота снизилась приблизительно на 45 ммоль/л. При этом у части пациентов происходила практически полная нормализация показателей потового теста (достигнута концентрация хлоридов пота около 30 ммоль/л). Кроме того, сегодня есть данные, свидетельствующие об очень стойком эффекте этого препарата. Об этом говорят результаты расширенного наблюдения за более чем 500 пациентами на протяжении 192 нед.

Исследование показало, что снижение концентрации хлоридов пота быстро достигалось в первые дни после применения препарата и сохранялось в течение всего этого времени. Аналогичная ситуация наблюдалась и с улучшением функции дыхания. После быстрого улучшения показатель ОФВ1 оставался стабильно высоким на протяжении всего времени приема препарата. Были проведены и другие исследования, показавшие, что терапия модуляторами позволяет изменить буквально все жизненные функции у пациента с муковисцидозом. В частности, она оказывает положительное влияние на инфекцию дыхательных путей. «Конечно, модулятор – это не антибактериальный препарат и не следует ожидать полной эрадикации микроорганизмов, – уточнил Сергей Николаевич Авдеев. – Тем не менее выявлено достоверное уменьшение бактериальной нагрузки (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*), а у некоторых пациентов даже произошла практически полная эрадикация возбудителей».

Кроме того, улучшаются т. н. сигнальные события или мероприятия, усложняющие жизнь пациентов с муковисцидозом: назначение длительной кислородотерапии, неинвазивной вентиляции легких, энтерального питания. Применение модуляторов позволяет на порядок снизить необходимость назначения данных процедур. Был отмечен еще один замечательный эффект, касающийся потребности в трансплантации легких. Так, согласно регистру США, начиная с 2020 г. происходит значимое сокращение числа трансплантаций. И если на протяжении многих лет показатели потребности трансплантации среди больных с муковисцидозом составляли от 12 до 10%, то после 2020 г. наблюдается снижение в 10 раз – до 2–1%. Ну и наконец, отмечены позитивные структурные изменения в легких больных, а у ряда пациентов бронхоэктазы исчезают полностью. В частности, согласно результатам когортного исследования с участием 50 пациентов, которые получали модуляторы в течение одного года, 36% цилиндрических бронхоэктазов подверглись обратному развитию, что стало неожиданностью для пульмонологов. И конечно, большой прогресс отмечен в ожидаемой продолжительности жизни у больных, получающих терапию модуляторами. Так, согласно американскому прогнозу, сегодня этот показатель превышает 60 лет. Некоторые другие исследования говорят об ожидаемой продолжительности жизни больше 80 лет, что является поразительным результатом.

Академик Сергей Николаевич Авдеев отдельно остановился на доступности современной терапии модуляторами для российских больных. Эту доступность обеспечил препарат Трилекс, содержащий ивакафтор, тезакафтор и элексакафтор. Он является полным аналогом оригинального препарата Трикафта и уже довольно широко применяется в РФ и Казахстане. Терапия воспроизведенным препаратом не только намного дешевле лечения оригинальным модулятором, но и по своей эффективности от него не отличается. В обоих случаях

достигается уменьшение количества хлоридов пота приблизительно на 40 ммоль/л, а улучшение функции дыхания – на 12%.

Ученый также сообщил о первом клиническом случае, касающемся протекания беременности и родов у пациентки с муковисцидозом на фоне применения воспроизведенного CFTR-модулятора. По его словам, этот опыт был успешен: ОФВ1 даже чуть подрос после родов. «По крайней мере, мы можем точно говорить, что данная терапия является эффективной и безопасной для пациентов с муковисцидозом, – подчеркнул академик С.Н. Авдеев. – И если говорить о реальной перспективе будущей терапии больных, то, конечно, она представляется весьма обнадеживающей».

Переход на генерик эффективен и безопасен

Высоко оценила препарат ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и **Елена Ивановна Кондратьева**, заведующая отделом муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», которая подробно остановилась на механизме действия модуляторов CFTR. Она уточнила, что ивакафтор является потенциатором, который усиливает работу хлорного канала CFTR и ионную проводимость, тогда как тезакафтор и элексакафтор – корректоры, улучшающие сворачивание белка, его транспортировку и стабильность на клеточной поверхности.

Совместный эффект элексакафтора, тезакафтора и ивакафтора заключается в увеличении количества белка CFTR и его функции на клеточной поверхности как ионного канала.

И ивакафтор, и тройная комбинация элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор обеспечивают высокий уровень восстановления функции CFTR, отражением которого является значительное снижение концентрации хлоридов пота, а также быстрое и значительное клиническое улучшение состояния пациента, включая нормализацию функции легких, снижение частоты респираторных обострений, набор веса. Препарат назначается по диагнозу и по генотипу пациента. При этом важно отметить, что в последнее время постоянно расширяется количество генетических вариантов или мутаций гена CFTR, занесенных в инструкции. В настоящее время список мутаций в гене CFTR, отвечающих на введение препарата элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор и ивакафтор, расширен до 241. Но в подавляющем числе случаев у пациентов встречается мутация F508del. «Кроме того, постоянно идет расширение возрастных критериев, и мы ожидаем, что к 2027 г. возрастная планка в инструкции понизится до двух лет», – отметила профессор Е.И. Кондратьева.

Она сообщила об опыте применения препарата Трилекс у детей в возрасте 6–18 лет с муковисцидозом. В исследование, длившееся 3 мес., был включен 151 пациент из разных регионов страны. Участников разделили на 2 возрастные группы: 6–12 лет – 55 человек,



Елена Ивановна Кондратьева

12–18 лет – 96 подростков. Лечение стартовало в последний день приема оригинального препарата Трикафта.

Проведенный анализ продемонстрировал, что оба препарата, оригинальный и воспроизведенный, сопоставимы и по эффективности, и по безопасности. Была отмечена положительная динамика показателей функций внешнего дыхания. В более старшей группе ОФВ1 увеличился с 93 до 97%, в младшей – с 97 до 99,9%. Аналогичную динамику продемонстрировали показатели форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ).

Что касается индекса массы тела (ИМТ), то он сохранился на прежнем уровне в младшей группе и увеличился в старшей группе, в которой заболевание протекало тяжелее и носило прогрессирующий характер и где этот показатель был изначально более низким.

Анализ потовой пробы показал, что в группе участников от 6 до 12 лет содержание хлоридов натрия в поте несколько увеличилось, но осталось в пределах пограничных значений. Во второй, более старшей группе отмечено некоторое снижение также в пограничных значениях пробы.

Еще один важный вопрос – безопасность препарата. Согласно результатам исследования, в младшей возрастной группе такие показатели, как артериальное давление, уровень трансаминазы и билирубина в крови, или не изменились, или, изменившись, остались в рамках референсных значений, начиная со старта приема препарата и до его окончания через 90 дней. В старшей возрастной группе никаких отличий по сравнению с оригинальным препаратом выявлено не было.

В исследовании также было показано, что при назначении воспроизведенной тройной комбинации не только не происходит нарастания количества наиболее часто встречающихся нежелательных реакций, но и снижается. Исследователи объяснили это тем, что перед началом приема генерика пациенты больше одного года получали оригинальный препарат и имели хорошие показатели нутритивного статуса и функции легких. Но даже у тех, у кого первая точка старта приема воспроизведенной тройной комбинации попала не на последний день приема Трикафты, а прошел месяц и более, была продемонстрирована положительная тенденция.

Убедительные результаты на фоне терапии показала компьютерная томография. «Мы увидели, как у наших пациентов меняются структурные нарушения в легких, исчезают слизистые пробки, нормализуется толщина стенок бронхов, также восстанавливаются околоносовые пазухи и носовое дыхание, – сообщила профессор Е.И. Кондратьева. – Отметив и оценив эти действительно удивительные эффекты, мы отменяем вторую ингаляцию Дорназы альфа в околоносовые пазухи».

Она сообщила еще об одном исследовании, проведенном на основе регистра пациентов с муковисцидозом. В него были включены небольшие группы пациентов: 28 человек (12 мальчиков и 16 девочек, возраст которых в среднем составлял 10,4 года), впервые стартовавших с препарата Трилекса, и 34 человека (14 мальчиков и 20 девочек, возраст которых в среднем составлял 13,3 года), впервые стартовавших с препарата Трикафта.

То есть пациенты находились в одинаковых условиях, поскольку никогда ранее не получали таргетную трехкомпонентную терапию. Наблюдение продолжалось 90 дней.

Поскольку пациенты, получавшие Трикафту, были несколько более тяжелыми, это отразилось на потовой пробе. У этих больных концентрация хлоридов натрия в поте изначально была выше, чем в группе сравнения, и понизилась со 125 до 75 ммоль/л, тогда как у пациентов, получавших Трилексу, – со 108 до 43 ммоль/л. Но если взять медианные значения изменения потового теста, то можно увидеть, что снижение пробы в обоих случаях было не только значительным, но и практически одинаковым.

Одинаковая тенденция наблюдалась и в части нарастания ИМТ. Поскольку группа на Трикафте более возрастная, данный показатель в момент старта и через 30 дней приема препарата был несколько ниже, чем в группе сравнения. Через 90 дней испытаний показатели сравнялись, достигнув 17,9 кг/м² в группе с Трикафтой и 17,8 кг/м² в группе с Трилексой. Положительную динамику в обеих группах также показали спирометрии: ОФВ1 и ФЖЕЛ.

Что касается гепатотоксичности препаратов с единым МНН, то они не превышали критические, референсные значения (выше 5 верхних границ трансаминаз). Некоторые значимые различия были отмечены в отношении артериального давления, но они не выходили за пределы нормы. Кореподобная сыпь наблюдалась только у пациентов, принимавших оригинальный препарат, и не наблюдалась у тех, кто был на генерическом препарате. Также отмечалось, что основные и частые нежелательные реакции в обеих группах встречались в единичных случаях и были сопоставимы.

Большой практический интерес представлял анализ нежелательных реакций в первые 6 мес. приема препарата Трикафта и препарата Трилекса, проведенный по данным российского регистра. В исследование были включены 118 пациентов из 14 регионов страны, которые не имели полных данных, но их нежелательные реакции были внесены в регистр. Анализ показал, что у пациентов, принимавших препарат Трилекса, отмечалось несколько меньшее количество нежелательных явлений, что объясняется переходом с одного препарата на другой. «По своему спектру нежелательные реакции совпадали, – отметила профессор Е.И. Кондратьева. – И если мы рассмотрим их более подробно, то увидим, что они появлялись при назначении обоих препаратов. Ряд из них, такие как диарея, запор, повышение уровня трансаминаз, рвота и метеоризм, реже встречались при переходе на другой препарат. Были редкими жалобы на кожную сыпь. Сохранялась и появлялась у некоторых пациентов головная боль, причем показатели у двух групп были сопоставимы. То же самое касалось усталости и нарушений сна». По ее словам, результаты анализа позволяют сделать вывод о том, что с учетом достигнутого эффекта на препарате ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор и высокой функции внешнего дыхания риск развития нежелательных реакций при переходе в рамках МНН низкий, а достигнутый результат в отношении функции легких и нутритивного статуса сохраняется. Появление мокроты/

увеличение количества мокроты, появление кашля/усиление кашля может свидетельствовать об эффективности терапии по сравнению с предыдущим препаратом или быть результатом перерыва в терапии. Нежелательные реакции при лечении препаратом ивакафтор + элексакафтор + тезакафтор и ивакафтор наблюдались у 50% детей и подростков и были опубликованы ранее различными группами врачей.

«Таким образом, мы можем говорить, что данный переход безболезненный, эффективность препарата сохраняется, а нежелательные реакции сопоставимы, – подчеркнула профессор Е.И. Кондратьева. – Этот переход, как и наблюдение за пациентами, описан в клинических рекомендациях 2025 г. На данном этапе терапии можно сказать, что переход на генерик не приводит к увеличению нежелательных реакций и к ухудшению состояния пациента. В то же время отмечено, что нежелательные реакции встречаются. Но они купируются согласно имеющимся клиническим рекомендациям. После их купирования можно продолжать использовать данный препарат».

Широкий спектр исследований подтверждает преимущества трехкомпонентной таргетной терапии

Станислав Александрович Красовский, старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России и доцент кафедры генетики болезней дыхательной системы ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», представил одно из самых больших исследований в мире, которое с научной точки зрения показало эффективность таргетной терапии в лечении муковисцидоза. Речь идет об анализе данных регистра США, охватившего более 16 тыс. пациентов. В ходе этой работы был проанализирован массив клиничко-функциональных данных за три года до старта таргетной терапии и через два года после него. Средняя продолжительность наблюдения составила 20,4 мес. У пациентов, а это были в основном взрослые люди, отмечались существенные изменения основных показателей, характеризующих муковисцидоз, прежде всего частоты обострений, требующих госпитализации.

Согласно регистру снижение ОФВ1 происходило ежегодно в течение трех лет до старта таргетной терапии: на 1–3%. А в течение 2 лет на трехкомпонентной терапии отмечен резкий скачок примерно на 8–10%. Одновременно наблюдалось существенное снижение уровня обсеменения синегнойной палочкой и золотистым стафилококком и в несколько раз плесневыми грибами. Это свидетельствует о том, что именно таргетная терапия за счет улучшения реологических свойств мокроты очищает легкие от плесневых грибов.

Подобная работа была проведена в прошлом году и в нашей стране. В российском национальном регистре тогда насчитывалось больше 1 000 пациентов



Станислав Александрович Красовский

с муковисцидозом, в анализ включили 703 человека. Полученные результаты продемонстрировали улучшение функции дыхания и прирост ИМТ. Также было показано, что инфекция бронхолегочного дерева сохраняется в том же или в чуть меньшем объеме. С.А. Красовский сообщил о целом ряде клинических исследований, продемонстрировавших легочные и внелегочные эффекты CFTR-модуляторов. К примеру, исследование D. Nichols, S. Morgan et al., опубликованное в Журнале клинических исследований в 2023 г., показало, что комбинация элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор снижает бактериальную нагрузку, но не обеспе-

чивает элиминацию возбудителя. Об этом свидетельствуют и другие работы. В частности, в них говорится о том, что с учетом разного индивидуального ответа пациентов на лечение синегнойная инфекция в целом продолжает персистировать в дыхательных путях.

Наблюдательное исследование, проведенное L. Schaupp (Европейский респираторный журнал, 2023 г.), ставило своей целью оценить свойства мокроты, легочной инфекции, микробиома и воспаления на фоне терапии трехкомпонентным препаратом. В нем участвовало 79 взрослых пациентов (критерий включения – наличие мутации F508del) и группа контроля. Было показано, что на фоне терапии трехкомпонентным модулятором эластичность мокроты и ее вязкость постепенно приближаются к норме, но не достигают уровня здоровых людей. Микробиом на фоне таргетной терапии у больных муковисцидозом старается приблизиться к микробиому здорового человека. У пациентов снижаются показатели интерлейкина-1 бета, интерлейкина-6, интерлейкина-8, фактора некроза опухоли, нейтрофильной эластазы, стараясь приблизиться к нормальным значениям.

Патогены в верхних дыхательных путях были изучены в работе Y. Hilliam et al. (Microbiology Spectrum, 2024 г.). В исследовании, продолжавшемся 42 мес., участвовали 38 взрослых пациентов, у которых оценивалось отделяемое среднего носового хода. По результатам этой работы было сделано заключение о том, что общая бактериальная нагрузка не уменьшилась, но существенно снизилась синегнойная инфекция и вместо синегнойной палочки стал доминировать золотистый стафилококк.

Улучшение индекса очищения легких КТ-картины на фоне терапии препаратом элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор продемонстрировало исследование P. McNally et al., опубликованное в Американском журнале респираторной медицины в 2023 г. В нем приняли участие 117 пациентов, которые были разделены на гомозиготы по F508del и гетерозиготы F508del с мутацией с минимальной функцией. Средний возраст участников составлял 15 лет. В работе оценивались клиничко-функциональные данные, включая потовый тест, индекс легочного очищения, а также данные компьютерной

томографии – исходные и через 12 мес. после начала терапии. Исследование подтвердило положительные клиничко-функциональные эффекты, характерные для данного ответа, и достоверное улучшение индекса легочного очищения. Компьютерная томография также выявила позитивные изменения через 12 мес. лечения. Авторы отметили, что согласно результатам потового теста пациенты – гомозиготы с мутациями F508del/F508del лучше ответили на лечение по сравнению с пациентами – гетерозиготой, у которых всего лишь одна мутация F508del подвержена действию таргетного препарата. Этот вывод был затем подтвержден в некоторых других научно-практических работах.

«Что касается наших данных, то они свидетельствуют о полном очищении легких через 9 мес. проведения таргетной терапии без назначения какого-либо другого лечения», – сообщил С.А. Красовский, комментируя КТ-картины пациентки, у которой на фоне вышеобозначенной терапии произошла ликвидация множественных мицетом.

Еще одно исследование, опубликованное A.J. Causer et al. в *Pediatric Pulmonology* в 2022 г., показало улучшение толерантности к физической нагрузке на фоне терапии препаратом элексафтор + тезакафтор + ивакафтор. Исследование проводилось с участием 3 подростков 13,1, 13,3 и 15,7 лет. Оценивались клиничко-функциональные данные и результаты кардиопульмонального теста, полученные исходно и через 6 нед. лечения трехкомпонентным препаратом. Было отмечено увеличение уровня пикового потребления кислорода (VO₂ peak), соответственно, на 17,6, 52,4 и 32,9%. Наибольший прирост наблюдался у самого тяжелого пациента с самым глубоким снижением легочной функции.

Гастроэнтерологические исходы на фоне терапии трехкомпонентным модулятором были исследованы в 56 клинических центрах с участием 438 пациентов старше 12 лет с мутацией F508del. В этой работе, опубликованной S. Schwarzenberg et al. в *Journal of Cystic Fibrosis* в 2023 г., оценивались клиничко-функциональные данные, а также уровень кальпротектина, стеатокрита и эластазы 1 до и через 6 мес. после старта лечения. В ходе исследования использовались 3 специальных опросника для выявления гастроэнтерологических жалоб у пациентов. Исследование показало улучшение показателей, направленное на купирование жалоб. Кроме того, достоверно снижался уровень кальпротектина, но отсутствовали изменения эластазы 1 и стеатокрита.

Применение трехкомпонентного модулятора при поражениях синусов носа изучали в исследовании S. Sheikh et al., представленном в журнале *JAMA*, «Отоларингология и хирургия головы и шеи» в 2023 г. В исследование было включено 64 пациента, средний возраст которых составил 18,5 лет. В ходе работы оценивались клиничко-функциональные данные и данные КТ по шкалам Lund-Mackay и Sheikh-Lind до и через 12 мес. после старта терапии. Было показано, что нос и синусы носа очень хорошо отвечают на терапию препаратом элексафтор + тезакафтор + ивакафтор. Отмечалось улучшение балльной оценки Lund-Mackay с 5,8 [5,0–7,0] до 3,3 [2,6–4,2] и Sheikh-Lind

с 3,8 [3,0–5,0] до 2,2 [2,0–2,5], а также уменьшение высева *P. aeruginosa* и *S. aureus* из зева.

Еще одна работа касалась лечения пациентов с тяжелым поражением печени. В исследовании, проведенном и опубликованном H. Protich et al. в *Journal of Cystic Fibrosis* в 2024 г., участвовали 11 тяжелых пациентов, у 6 из них лечение стартовало с меньшей дозы препарата. Отмечалось отсутствие отмены терапии, более того, 4 пациентам была проведена дополнительная редукция дозы. На фоне терапии у некоторых больных снизился уровень аминотрансферазы. У других наблюдалось небольшое повышение уровня аланинаминотрансферазы в крови, снижение уровня фермента аспартатаминотрансферазы и незначительное повышение уровня билирубина. Вывод был сделан следующий: врачи должны очень тщательно и ограниченно подходить к назначению таргетной терапии у пациентов с тяжелым поражением печени. Но в целом лечение трехкомпонентным модулятором может быть полезно и применяться у таких больных.

Докладчик обратил внимание на проблему, актуальную в т. ч. в России и связанную с отменой лечения препаратом элексафтор + тезакафтор + ивакафтор у пациентов после трансплантации печени в связи с токсическими явлениями. В работе I. Testa et al., опубликованной в *Journal of Cystic Fibrosis* в 2024 г., была исследована переносимость трехкомпонентного модулятора у 20 пациентов, которые были после трансплантации печени и проходили лечение в разных медицинских центрах. Временная отмена или редукция дозы из-за цитолиза состоялись в пяти случаях. В трех случаях терапия была возобновлена в меньшей дозе, а в одном случае – в полной дозе. В одном случае отменили лечение в связи с токсическими явлениями со стороны такролимуса. В 14 случаях на фоне трехкомпонентной таргетной терапии была изменена доза такролимуса. Одновременно было отмечено увеличение ОФВ₁ в среднем на 17%. Таким образом, исследование показало в целом хорошую переносимость терапии трехкомпонентным модулятором пациентами после трансплантации печени, но при условии необходимости контролировать токсичность такролимуса.

Еще одна интересная с научно-практической точки зрения работа была связана с бодикомпозицией на фоне терапии препаратом элексафтор + тезакафтор + ивакафтор. В исследовании D. Westholter et al. (*Scientific Reports*, 2024 г.) участвовали 65 взрослых пациентов с исходным ИМТ 19,5 кг/м². В работе оценивались клиничко-функциональные данные, а также бодикомпозиция с помощью КТ всего тела. В ходе исследования отмечен существенный (+46%) прирост жировой ткани, причем в большей степени у тех пациентов, у кого изначально был ее больший дефицит. Также выяснилось, что мышечная ткань практически никак не реагирует на таргетную терапию в отличие от жировой ткани. Ее прирост составил +1,63%.

Следующая работа – исследование S. Reasoner et al. (*MBio*, 2024 г.) кишечного микробиома у детей на фоне терапии препаратом элексафтор + тезакафтор + ивакафтор. Участвовали 39 детей, средний возраст которых составил около 10 лет, с ИМТ 19,5 кг/м². Исследователями

было отмечено увеличение разнообразия кишечного микробиома, снижение инфицирования золотистым стафилококком, а также уменьшение числа генов резистентности, выявленное при проведении биологического анализа.

С применением трехкомпонентной таргетной терапии у больных муковисцидозом также связаны несколько узконаправленных работ, например, исследование функции макрофагов на фоне данного лечения, выполненное и опубликованное S. Zhang et al. в Европейском респираторном журнале в 2023 г. В исследовании участвовали 56 пациентов с муковисцидозом и группа контроля в количестве 92 человек. Оценивались клинико-функциональные данные, включая потовый тест, через 3, 6, 9, 12 мес. приема препарата элексафтор + тезакафтор + ивакафтор. В исследовании было показано частичное восстановление функции макрофагов: фагоцитоза, внутриклеточного удаления патогенов и эффероцитоза. Выявлена корреляция с уровнем хлоридов пота, но больше с клиническим ответом. В заключение авторы отметили, что трехкомпонентная таргетная терапия связана с уникальными изменениями врожденного иммунитета.

Влияние трехкомпонентного модулятора на гликемию у взрослых больных было изучено в работе K. Scully et al. (Journal of Cystic Fibrosis, 2022 г.). В исследовании участвовали 34 взрослых пациента, средний возраст которых составил 30 лет, с мутацией F508del. Критерий включения – панкреатическая недостаточность. Половина участников – люди, страдающие сахарным диабетом. Система непрерывного мониторинга глюкозы устанавливалась на 14 дней перед стартом таргетной терапии и повторно через 3–12 мес.. Как показало исследование, терапия препаратом элексафтор + тезакафтор + ивакафтор оказывает влияние на снижение гипергликемии, особенно у пациентов с муковисцидоз-зависимым сахарным диабетом, не влияя на гипогликемию.

В поле зрения ученых находился и вопрос влияния трехкомпонентной таргетной терапии на развитие артериальной гипертензии. A. Gramegna et al. рассмотрели и опубликовали в Journal of Cystic Fibrosis в 2022 г. 4 случая артериальной гипертензии (у 3 женщин и 1 мужчины) из 79, начавших лечение препаратом элексафтор + тезакафтор + ивакафтор. Авторами отмечен серьезный рост артериального давления: 175/95 мм рт. ст. (10 дней), 180/90 мм рт. ст. (6 дней), 145/100 (30 дней), 190/100 мм рт. ст. (20 дней). M. Petersen et al. также изучали влияние трехкомпонентной таргетной терапии на развитие артериальной гипертензии, опубликовав результаты в Journal of Cystic Fibrosis в 2022 г. Был проведен ретроспективный анализ лечения 134 взрослых пациентов, наблюдение за которыми продолжалось немногим более года и продемонстрировавший статистически значимый рост артериального давления. Анализ показал не только значимый рост показателей общего холестерина, но и снижение уровней глюкозы и гликированного гемоглобина.

Влияние терапии трехкомпонентной таргетной терапии на метаболический синдром изучено G. Ratti et al. и опубликовано в Journal of Cystic Fibrosis в 2024 г. В исследование было включено 152 пациента старше 18 лет,

принимавших препарат элексафтор + тезакафтор + ивакафтор, и 34 участника, находившихся в группе сравнения. Отмечено увеличение числа пациентов с метаболическим синдромом с 13 до 30 в группе элексафтор + тезакафтор + ивакафтор, а также увеличение числа пациентов с мягкой артериальной гипертензией, что свидетельствует об определенных кардиоваскулярных рисках у взрослых, больных муковисцидозом, на фоне старта данной терапии. В группе контроля новых случаев развития метаболического синдрома не отмечалось.

Учеными K. Lonabaugh et al. описано одноцентровое исследование влияния трехкомпонентной таргетной терапии на липидный профиль (Pharmacotherapy, 2024 г.). В исследовании участвовали 128 взрослых пациентов с муковисцидозом. Авторы отметили повышение уровня холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов без динамики на фоне принимаемого лечения.

Выявлены и другие, связанные с терапией трехкомпонентным препаратом проявления и осложнения: боль в яичках, индуцированное акне, острые холециститы, а также нервно-психические и различного рода суицидальные проблемы. И про это надо помнить. «Но все-таки необходимо сказать, что, несмотря на некоторые, наверное, небольшие проблемы, связанные с побочными явлениями, данный трехкомпонентный препарат существенным образом продлевает жизнь больному муковисцидозом, – резюмировал на позитивной ноте эксперт. – Расчетные данные врачей из Великобритании говорят о том, что они приближаются к общей популяционной продолжительности жизни». По его словам, сейчас пришло время, когда пациенты с муковисцидозом перестали умирать или их умирает очень мало. «В этом году умер только один пациент, которому мы могли бы назначить препарат трехкомпонентной терапии, – заключил докладчик. – Еще 6 из 7 смертей ассоциированы с подготовкой или последствиями трансплантации легких. Я надеюсь, дальше цифры будут все меньше и меньше».

Доказано практикой

Замира Магомедовна Мержоева, заведующая отделением пульмонологии УКБ №4 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, сообщила о результатах клинического наблюдения пациента, который неоднократно находился на стационарном лечении в ГКБ №4. Речь идет о молодом мужчине в возрасте 25 лет с жалобами на повышенную температуру тела (до 39 °C), одышку при небольшой физической нагрузке и в покое, а также на отсутствие аппетита, снижение массы тела на 5 кг в течение последних 2 нед. и повышенную дневную сонливость. В анамнезе больного – панкреатическая недостаточность с первых дней жизни и частые бронхиты с полутора лет. В 2006 г. пациенту была проведена потовая проба, показавшая уровень хлоридов 121 ммоль/л, выявлена инфицированность *P. aeruginosa* и определена генетически гомозигота у F508del. В 2011 г. диагноз муковисцидоза подтвердился. Тогда же была выявлена новая инфекция – *Burkholderia cenocepacia* complex. В декабре 2022 г. пациенту начали проводить таргетную терапию Оркамби, затем состоялся переход на

препарат Трикафта. В июне 2023 г. больной в связи с обострением был госпитализирован в ГКБ им. Д.Д. Плетнева. Он начал получать массивную антибактериальную терапию меропенемом – 6 г/сут и цефтазидимом – 9 г/сут. На момент госпитализации ОФВ1 пациента составлял 18%, ФЖЕЛ – 33%, ОФВ1/ФЖЕЛ – 44%. На фоне назначенной таргетной терапии обострений не было с июня 2023 г.

Ухудшение наступило в октябре 2025 г.: лихорадка до 39 °С, нарастающая одышка, снижение сатурации до 70%, в связи с чем пациента госпитализировали в пульмонологическое отделение ГКБ №4. Был диагностирован муковисцидоз F508del, отмечено его тяжелое течение и обострение. У пациента также выявили хронический гнойно-обструктивный бронхит, генерализованные бронхоэктазы, хроническое инфицирование дыхательных путей, хронический панкреатит, панкреатическую недостаточность и белково-энергетическую недостаточность, дефицит массы тела (ИМТ 15,7 кг/м²). У пациента появились осложнения: острая дыхательная гиперкапническая недостаточность на фоне хронической дыхательной недостаточности и легочная гипертензия, ассоциированная с гипоксемией, функциональный класс ВОЗ – ФК III. Объективный осмотр подтвердил тяжелое состояние пациента, показал цианоз носогубного треугольника, изменение фаланг по типу барабанных палочек и ногтевых пластин по типу часовых стекол. Частота дыхательных движений составила 28–30 в минуту, сатурация в покое – 75%. Кроме того, у пациента была выявлена тахикардия. Лабораторный анализ показал повышение острофазовых маркеров: лейкоцитоз $16,3 \times 10^9/\text{л}$, уровень С-реактивного белка (СРБ) 354,8 мг/л, Burkholderia cepacia complex 1×10^5 КОЕ/мл. Пациенту начали проводить антибактериальную терапию меропенемом, цефтазидимом и ко-тримоксазолом 3 раза в день. Исследование функции внешнего дыхания выявило у больного тяжелые обструктивные нарушения: ФЖЕЛ 40%, ОФВ1 13% и выраженное снижение диффузионной способности легких до 20%. Согласно данным ЭхоКГ, систолическое давление в легочной артерии составило 45 мм рт. ст., выявлена гипертрофия передней стенки правого желудочка. КТ показала двухсторонние бронхоэктазы с гнойным содержимым.

Пациенту провели таргетную терапию препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор. В связи с тяжестью состояния была усилена антибактериальная терапия: на 4-е сут. увеличена доза меропенема до 3 г 3 раза в день, цефтазидима – 5 г 3 раза в день. Продолжился прием ко-тримоксазола. Кроме того, была проведена противовоспалительная, массивная ингаляционная, ферментная и гепатопротекторная, муколитическая и дренажная терапия.

Спустя 2 ч после начала неинвазивной вентиляции легких у пациента начали улучшаться показатели, стали



Замира Магомедовна Мержоева

разрешительными гипоксемия и гиперкапния. На вторые и третьи сутки была отмечена положительная динамика по острофазовым маркерам воспаления: уровень СРБ снизился до 15,3 мг/л, уровень лейкоцитов в крови – до 12×10^9 мг/л. На восьмые сутки госпитализации все показатели уже были в пределах нормы.

Пациенту была рекомендована следующая лекарственная терапия на амбулаторном этапе: переход с марта 2025 г. на генерический препарат Трилекса (ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор), прием по схеме «150 + 100 + 50 мг (2 капс. утром + 1 капс. вечером, перорально)»; проведение антибактериальной

терапии курсами 2 раза в год с дальнейшим приемом бисептола; респираторная поддержка, неинвазивная вентиляция легких в домашних условиях, кислородная терапия с использованием стационарного и переносного при нагрузке кислородного концентратора, а также ингаляционная терапия беродуалом, ферментная и гепатопротекторная терапия, муколитическая, дренажная и витаминотерапия.

В августе 2025 г. пациент был повторно госпитализирован с жалобами на одышку при интенсивной физической нагрузке и кашель с желтой мокротой. Побочные эффекты при смене таргетной терапии больной не отмечал. Объективный осмотр показал увеличение ИМТ до 19,8 кг/м², отсутствие отеков и цианоза. Сохраняются изменения фаланг по типу барабанных палочек и ногтевых пластин по типу часовых стекол. Сатурация в покое составила 95% и до 92% при нагрузке. «По динамике показателей мы видим, что все они в пределах нормы», – констатировала Замира Магомедовна Мержоева. Она отметила, что у пациента отсутствует лейкоцитоз, не нарастает гиперкапния, в пределах нормы находятся парциальное насыщение кислородом, уровень СРБ, печеночные ферменты. Положительную динамику демонстрирует ОФВ1, который увеличился до 22% по сравнению с показателем февраля, составляющим 15%. С 20 до 25% в указанный период увеличилась диффузионная способность. С одной стороны, это невысокие показатели, а с другой – у пациента отмечается положительная динамика.

О положительной динамике также свидетельствуют эхокардиография, показавшая снижение давления в легочной артерии с 45 до 35 мм рт. ст., и результаты КТ.

Эксперт обратила внимание участников на исследование коллег – С.А. Красовского и Р.У. Кагазежева, в котором доказаны эффективность и безопасность использования тройной фиксированной терапии. «Мы видим, что улучшаются показатели функций внешнего дыхания: ОФВ1 увеличился практически на 9%, – отметила З.М. Мержоева. – Количество госпитализаций уменьшается более чем на 70%, легочные обострения снижаются более чем на 79%, ИМТ повышается, и, соответственно, увеличивается выживаемость наших пациентов».

Врачи и пациенты получили волшебную таблетку

Своим видением проблемы лечения муковисцидоза и опытом проведения таргетной терапии в РДКБ поделился **Сергей Юрьевич Семькин**, заведующий педиатрическим отделением РДКБ, филиал ФГАОУ ВО им. Н.И. Пирогова.

Он подчеркнул, что муковисцидоз обрекает пациентов на изнурительное ежедневное лечение. Для того чтобы продлить себе жизнь, больные вынуждены принимать огромное количество лекарственных препаратов (панкреатические ферменты, ингаляционные и пероральные муколитики, бронхолитики, желчегонные средства, витамины А, Д, Е, К, ингаляционные, пероральные и внутривенные антибиотики), использовать небулайзеры и дыхательные тренажеры.

«В этой ситуации мы мечтали о волшебной таблетке, и, наконец, она появилась на нашем рынке в виде препаратов таргетной терапии Трикафта и Трилекса», – отметил эксперт.

Он напомнил, что американский препарат Трикафта (элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор/ивакафтор) был зарегистрирован в РФ 13 июня 2023 г. Аналогичный по составу воспроизведенный препарат Трилекса (Аргентина) – 15 ноября 2024 г.

Сергей Юрьевич Семькин поделился опытом лечения препаратом Трикафта 12-летней девочки, обреченной, по его словам, на скорую гибель. К началу трехкомпонентной таргетной терапии у нее постоянно повторялись обострения бронхолегочного процесса, а ОФВ1 был меньше 30%.

В течение трех лет лечения отмечена очень хорошая динамика очищения дыхательных путей. Пациентка остается кислородозависимой, но в полостях, а они тонкостенные, практически нигде нет гноя. Сегодня девочка продолжает находиться на трехкомпонентной таргетной терапии оригинальным препаратом, спасающим ее жизнь. Другой пример из врачебной практики – пациент с муковисцидозом. На фоне лечения препаратом Трикафта в течение года у него почти полностью нивелируется мукостаз, проходит обострение и очищаются пазухи. Еще у одной пациентки произошло полное очищение гайморовых пазух после терапии препаратом Трикафта, что показали КТ и МРТ.

Эксперт сообщил, что 10 лет назад для лечения обострения бронхолегочного процесса в педиатрическом отделении РДКБ использовались оригинальные препараты Фортум, Меронем, Ципробай, ингаляционные антибиотики и т. д. При этом бактериальная обсемененность пациентов (синегнойная палочка, золотистый стафилококк, *Burkholderia cepacia* и *Achromobacter*) оставалась достаточно высокой. Спустя 10 лет, всего лишь за 3 года приема таргетных препаратов, количество выделенных микроорганизмов значительно уменьшилось. В 2022 г. только у 22% пациентов не было роста на старте таргетной терапии. Через год его не стало у 77% пациентов, и еще через год – у 72% больных муковисцидозом.



Сергей Юрьевич Семькин

Остается скудный высеv стафилококка и синегнойной палочки, практически не осталось *Burkholderia cepacia*. «Количество стафилококка, синегнойной палочки и *Burkholderia cepacia* с *Achromobacter* уменьшается», – констатировал С.Ю. Семькин. По его словам, если в 2022 г. (на старте приема препарата Трикафта) спектр микробных патогенов у больных муковисцидозом педиатрического отделения РДКБ включал 297 штаммов от 383 пациентов, то в 2023 г. (через год приема Трикафты) – 137 штаммов от 413 пациентов.

Докладчик также затронул вопрос фармакоэкономики, отметил, что с появлением таргетной терапии снизилось

количество препаратов, назначаемых больным муковисцидозом. И если общие затраты отделения в 2020 г. составляли 4 млн руб. (закупка антибиотиков – ингаляционных, пероральных, внутривенных), то к 2024 г. отделение тратит только 2 млн руб. на приобретение антибиотиков, которые используются в основном для лечения больных, не получающих таргетную терапию. «Всего лишь 900 тыс. руб. мы потратили в прошлом году на закупку Меронема и 222 тыс. руб. – на закупку Цефтазидима», – сообщил эксперт – Это колоссальная экономия просто на антимикробных препаратах». В 2021 году отделение потратило более 12 млн руб на антибиотики (внутривенные, ингаляционные и пероральные). В 2024 году – всего 2,5 млн рублей, т.е. в 6 раз меньше.

И конечно, есть ощутимая разница в стоимости двух таргетных препаратов. Упаковка препарата Трикафта стоит 1,9 млн руб., Трилекса – 1,2 млн руб.

Он также напомнил, что воспроизведенный препарат Трилекса оказался на российском фармрынке в полном соответствии с законодательством. Между тем родители больных детей опасались, что переход с оригинального препарата на генерик приведет к появлению негативных побочных эффектов. Более того, была поднята волна протеста против замены оригинального препарата. Чтобы успокоить людей, дать им справиться с беспокойством, пациентов пригласили на старт терапии. В результате 60 больных муковисцидозом (мальчики и девочки в возрасте от 6 до 17 лет) в период с января по август 2025 г. прошли через отделение, из них 40 – повторно через полгода. Анализ пота, проведенный у 41 пациента, показал нормальный уровень хлоридов (≤ 40 ммоль/л по методу Гибсона – Кука) у 19 человек. У 11 больных уровень хлоридов в поте был сомнительным (41–60 ммоль/л), а у 10 человек – повышенным (61–80 ммоль/л). Функции внешнего дыхания оба препарата нормализовали примерно одинаково.

Представляет большой интерес результат лечения пациента, у которого три года назад, на старте терапии препаратом Трикафта, ОФВ1 был меньше 30%. Спустя полгода приема препарата Трилекса этот показатель составил 55%, как это было на фоне лечения препаратом Трикафта.

«Это, пожалуй, самый достоверный результат, подтверждающий, что Трикафта и Трилекса – препараты совершенно одинакового действия и одинаковой эффективности», – констатировал эксперт.

Что касается микробного спектра больных, то на фоне лечения препаратом Трилекса у 31 пациента не было высеваания микроорганизмов. Отмечено незначительное количество золотистого стафилококка и синегнойной палочки.

Также важно отметить, что на фоне таргетной терапии достигнуты хорошие результаты очищения гайморовых пазух. «Всего лишь за 2 недели приема препарата Трилекса начинают очищаться лобные пазухи, решетки и гайморовы пазухи, – отметил С.Ю. Семыкин. – Естественно, что через год эти пазухи окажутся чистыми».

Отдельный вопрос связан с появлением негативных побочных эффектов. На них жаловалась часть пациентов, принимавших препарат Трилекса, в частности 6 человек – на сухой кашель. При обследовании у 4 пациентов была выявлена острая микоплазменная инфекция, у 2 – острая хламидийная инфекция. После курса лечения макролидами, продолжавшегося 2–3 нед., кашель исчез. Еще 3 подростка (1 мальчик и 2 девочки) жаловались на кашель и одышку. Как оказалось, причина была в том, что они курили вейпы. После проведения разъяснительной работы подростки перестали курить и спустя несколько месяцев уже не кашляли.

Другой случай связан с очень мнительной мамой, которая связывала небольшое повышение артериального давления, слабость и головную боль у сына с приемом

препарата Трилекса. Сам подросток дома провел суточный мониторинг артериального давления, которое показало абсолютную норму. У врачей результат был таким же. Но мама на 7 дней данную терапию отменила под наблюдением медиков. При этом давление у подростка все равно периодически повышалось, видимо из-за чрезмерного материнского внимания. Поэтому терапию препаратом Трилекса возобновили, и больше жалоб не поступало.

Еще у одного подростка с жалобой на влажный кашель по утрам был выявлен гастроэзофагеальный рефлюкс, а у 3 пациентов причиной стали ингаляции солевых растворов бронхитом и колистином, на фоне которых проходило лечение Трилексой. После отмены ингаляций жалобы прекратились. Но самый интересный случай связан с появлением жалоб на кашель, одышку и хрипы у 15-летней девочки-подростка, освоившей профессию маникюрши. Жалобы появились, когда она еще получала терапию препаратом Трикафта, а на Трилексе это продолжилось. Как оказалось, причина была в химических реактивах, которыми во время работы пользовалась пациентка. Их длительное вдыхание привело к поражению легких. В феврале врачи убедили пациентку срочно прекратить заниматься данной деятельностью, и уже в августе она пришла на прием без единого хрипа в легких.

«Переход с Трикафты на Трилексу у наших пациентов проходит гладко, без осложнений, – подчеркнул С.Ю. Семыкин. – Данные о перечисленных неблагоприятных реакциях мы в Фармаконадзор не подавали, поскольку все они оказались ложными».



Назначение препаратов по требованию для лечения бронхиальной астмы – смена парадигмы?

Н.В. Трушенко^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0685-4133>, trushenko.natalia@yandex.ru

Ю.А. Левина¹, <https://orcid.org/0000-0002-0928-2900>, yu1999levina@gmail.com

А.А. Бахарева¹, <https://orcid.org/0009-0006-0738-8724>, b.adelheid@yandex.ru

Д.Н. Абророва¹, <https://orcid.org/0009-0008-6177-1032>, hotel-2002@mail.ru

С.Н. Авдеев^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>, serg_avdeev@list.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

Резюме

Современная стратегия терапии бронхиальной астмы (БА) по требованию претерпела кардинальный пересмотр в связи с накоплением данных о рисках, связанных с чрезмерным применением короткодействующих β₂-агонистов (КДБА). На смену монотерапии КДБА пришла парадигма облегчения симптомов с использованием препаратов с противовоспалительным действием – фиксированных комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и бронходилататоров. В данном обзоре систематизированы данные, подтверждающие эффективность и безопасность двух ключевых подходов: режима единого ингалятора (MART) с ИГКС-формотеролом и применения комбинации «ИГКС-КДБА» (будесонид-сальбутамол) исключительно для купирования симптомов. Анализ результатов исследований демонстрирует, что оба подхода значительно улучшают контроль БА и снижают риск обострений и потребность в системных глюкокортикостероидах по сравнению с монотерапией КДБА. Данный подход обеспечивает усиление противовоспалительной терапии непосредственно в период усиления симптоматики, что особенно эффективно для предотвращения обострений. На текущий момент международные эксперты считают стратегию использования комбинированных препаратов с ИГКС для купирования приступов БА предпочтительной. Так, согласно последней версии рекомендаций Глобальной инициативы по БА (Global Initiative for Asthma – GINA), терапия по требованию ИГКС-формотеролом является предпочтительной на Ступенях 1–2, на Ступенях 3–5 применяется режим постоянной поддерживающей терапии и купирования симптомов MART. При этом комбинация «ИГКС-КДБА» является альтернативной опцией для купирования симптомов, начиная со Ступени 1. Таким образом, современная терапия по требованию предоставляет новые возможности для эффективного и безопасного контроля БА, позволяя минимизировать риски, связанные с применением КДБА, и улучшить долгосрочные исходы заболевания.

Ключевые слова: бронхиальная астма, приступы, терапия по требованию, режим единого ингалятора, ингаляционные глюкокортикостероиды – формотерол, короткодействующие β-агонисты

Для цитирования: Трушенко НВ, Левина ЮА, Бахарева АА, Абророва БН, Авдеев СН. Назначение препаратов по требованию для лечения бронхиальной астмы – смена парадигмы? *Медицинский совет.* 2025;19(20):20–28.

<https://doi.org/10.21518/ms2025-503>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

As-Needed medication for asthma treatment: A paradigm shift?

Natalia V. Trushenko^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0685-4133>, trushenko.natalia@yandex.ru

Iuliia A. Levina¹, <https://orcid.org/0000-0002-0928-2900>, yu1999levina@gmail.com

Alina A. Bakhareva¹, <https://orcid.org/0009-0006-0738-8724>, b.adelheid@yandex.ru

Diana N. Abrorova¹, <https://orcid.org/0009-0008-6177-1032>, hotel-2002@mail.ru

Sergey N. Avdeev^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>, serg_avdeev@list.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

Abstract

The modern strategy for as-needed therapy in asthma has undergone a fundamental revision due to accumulating evidence of the risks associated with the overuse of short-acting β₂-agonists (SABA). The paradigm has shifted from SABA monotherapy to the use of anti-inflammatory agents for symptom relief, such as fixed-dose combinations of inhaled corticosteroids (ICS) and bronchodilators. This review summarises the evidence for the effectiveness and safety of two key approaches: the single-inhaler Maintenance and Reliever Therapy (MART) regimen with ICS-formoterol and the use of an ICS-SABA combination (budesonide-salbutamol) exclusively for symptom relief. Analysis of the results of clinical trials demonstrates that both approaches significantly improve asthma control, reducing the risk of exacerbations and the need for systemic glucocorticoids,