

Патогенетическое лечение муковисцидоза: расширение доступности препаратов

С. Н. Авдеев¹

З. М. Мержоева²

В. В. Гайнитдинова³✉

Е. Л. Амелина⁴

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия, Научно-исследовательский институт пульмонологии, Москва, Россия, serg_avdeev@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия, Университетская клиническая больница № 4 Сеченовского университета, Москва, Россия, merzhoeva_z_m@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия, ivv_08@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9928-926X>

⁴ Научно-исследовательский институт пульмонологии, Москва, Россия, eamelina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>

Резюме

Введение. Муковисцидоз — наследственное моногенное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора муковисцидоза (CFTR) и характеризующееся мультисистемным поражением желез внешней секреции, особенно выраженной патологией органов дыхания. До недавнего времени лечение муковисцидоза было преимущественно симптоматическим, революционный прорыв связан с появлением патогенетической терапии модуляторами CFTR, которые устраняют нарушения работы хлорного канала CFTR, лежащие в основе болезни. В статье подробно рассмотрена классификация мутаций CFTR и соответствующие им классы препаратов-модуляторов: потенциаторы (ивакафтор, дейтивакафтор), корректоры (элексакафтор, тезакафтор, лумакафтор, ванзакафтор). Особое внимание уделено высокоэффективной тройной комбинации элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор, которая стала золотым стандартом лечения муковисцидоза. Подчеркивается, что раннее начало терапии модуляторами может предотвратить развитие тяжелых проявлений заболевания. Отдельно рассматриваются эпидемиологические показатели муковисцидоза в России, где отмечается отставание по доле взрослых пациентов и доступности таргетной терапии по сравнению со странами Западной Европы и Северной Америки. В качестве решения проблемы доступности дорогостоящих препаратов представлены данные о генерических препаратах тройной терапии. Приводятся результаты российских исследований, демонстрирующие биоэквивалентность, сопоставимую эффективность и безопасность генерических таргетных препаратов для лечения муковисцидоза по сравнению с оригинальными препаратами. **Заключение.** Модуляторы CFTR предлагают персонализированный подход к лечению муковисцидоза. Широкое использование как оригинальных, так и генерических препаратов — модуляторов CFTR является ключевым фактором для повышения эффективности и доступности патогенетической терапии, что позволит улучшить выживаемость и качество жизни больных муковисцидозом.

Ключевые слова: муковисцидоз, таргетная терапия, модуляторы CFTR, элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор, генерические препараты

Для цитирования: Авдеев С. Н., Мержоева З. М., Гайнитдинова В. В., Амелина Е. Л. Обоснование назначения генерических таргетных препаратов пациентам с муковисцидозом. Лечащий Врач. 2025; 10 (28): 24-31. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.10.003>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Pathogenetic treatment of cystic fibrosis: expanding access to drugs

Sergey N. Avdeev¹

Zamira M. Merzhoeva²

Viliya V. Gaynitdinova³✉

Elena L. Amelina⁴

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, Scientific Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia, serg_avdeev@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, University Clinical Hospital No. 4 of Sechenov University, Moscow, Russia, merzhoeva_z_m@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>

³ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, ivv_08@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9928-926X>

⁴ Scientific Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia, eamelina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>

Abstract

Background. Cystic fibrosis is a hereditary monogenic disease inherited in an autosomal recessive pattern, caused by a mutation in the cystic fibrosis transmembrane regulator (*CFTR*) gene and characterized by multisystem involvement of exocrine glands, with particularly severe respiratory disorders. Until recently, the treatment of cystic fibrosis was mainly symptomatic. A revolutionary breakthrough in the treatment of the disease is associated with the emergence of pathogenetic therapy with *CFTR* modulators, which eliminate the disturbances in the functioning of the *CFTR* chloride channel that underlie the disease. The article provides a detailed review of the classification of *CFTR* mutations and the corresponding classes of modulator drugs: potentiators (ivakaftor, detivakaftor), correctors (elxacaftor, tezacaftor, lumacaftor, vanzacaftor). Particular attention is paid to the highly effective triple combination of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor, which has become the gold standard for the treatment of cystic fibrosis. It is emphasized that early initiation of modulator therapy can prevent the development of severe manifestations of the disease. The epidemiological indicators of cystic fibrosis in Russia are considered separately, where there is a lag in the proportion of adult patients and the availability of targeted therapy compared to Western Europe and North America. As a solution to the problem of the availability of expensive drugs, data on generic triple therapy drugs are presented. The results of Russian studies demonstrating the bioequivalence, comparable efficacy, and safety of generic targeted drugs for the treatment of cystic fibrosis compared to the original drugs are presented. **Conclusion.** *CFTR* modulators offer a personalized approach to the treatment of cystic fibrosis. The widespread use of both original and generic *CFTR* modulator drugs is a key factor in improving the effectiveness and accessibility of pathogenetic therapy, which will improve the survival and quality of life of patients with cystic fibrosis.

Keywords: cystic fibrosis, targeted therapy, *CFTR* modulators, elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor, generic drugs

For citation: Avdeev S. N., Merzhoeva Z. M., Gaynitdinova V. V., Amelina E. L. Pathogenetic treatment of cystic fibrosis: expanding access to drugs. *Lechaschi Vrach*. 2025; 10 (28): 24-31. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.10.003>

Conflict of interests. Not declared.

Мутации в гене трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза (*CFTR*) вызывают муковисцидоз (МВ) — опасное для жизни, наследственное аутомно-рецессивное заболевание, наиболее распространенное в европеоидных популяциях [1]. *CFTR* кодирует цАМФ-зависимый, активированный фосфорилированием анионный канал, который транспортирует ионы хлора через апикальную плазматическую мембрану (ПМ) эпителиальных клеток [2, 3]. Кроме того, *CFTR* модулирует активность других ионных каналов, таких как эпителиальный натриевый канал (ENaC) [3, 4]. Наиболее распространенным генетическим вариантом в гено типе *CFTR* пациентов с муковисцидозом является F508del, частота аллеля варьирует в разных популяциях. F508del составляет приблизительно две трети всех аллелей гена *CFTR* у пациентов с МВ, с уменьшением распространенности в Европе от Северо-Запада к Юго-Востоку, вызывает нестабильность и неправильное сворачивание белка *CFTR*, что приводит к ранней деградаци в эндоплазматическом ретикулуме [5]. Другими распространенными мутациями для Европы являются G542X, N1303K, G551D, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, W1282X, *CFTR*dele2,3, R117H ECFSPR для России — *CFTR*dele2,3, E92K, 1677delTA, 3849+10kbC->T, 2143delT, 2184insA, W1282X, L138ins, N1303K [6]. Отсутствие

или дисфункция белка *CFTR* в ПМ приводит к нарушению трансэпителиального баланса ионов и жидкости в эпителиальных клетках дыхательных путей, поджелудочной железы (ПЖ), желчевыводящих путей, выводных протоков потовых желез и семявыводящих протоков.

Муковисцидоз — мульти системное заболевание, но поражение легких является самой частой причиной смерти пациентов. Порочный круг накопления слизи в дыхательных путях, хронического воспаления и рецидивирующей инфекции вызывает повреждение эпителия, ремоделирование бронхиального дерева и прогрессирующее ухудшение функции легких, что в конечном итоге приводит к развитию дыхательной недостаточности (ДН) и летальному исходу [1].

В настоящее время в мире насчитывается более 100 000 пациентов с МВ. В нашей стране согласно программе «14 высокотратных нозологий» Минздрава России примерное число пациентов с МВ составляет 4 230 человек. По данным Российского регистра пациентов с МВ в течение 12 лет доля взрослых пациентов возросла с 25% (2011) до 31,4% (2023), при этом средний возраст пациентов увеличился с 11,5 ± 8,9 до 15,3 ± 9,8 года. Однако с учетом того, что по данным Европейского регистра число взрослых пациентов составляет 53,13%, Россия значительно отстает по этому показателю от большинства европейских стран [7].

Ранняя диагностика и более эффективные методы лечения увеличивают продолжительность жизни пациентов с МВ. В ряде стран средняя выживаемость при МВ выросла с раннего детского возраста в 1960-х годах до 40-50 лет, хотя в некоторых регионах мира она все еще невысока. Долгое время стратегия лечения МВ заключалась в назначении симптоматической терапии, сфокусированной на компенсации недостаточности ПЖ и кишечной мальабсорбции ферментами ПЖ, жирорастворимыми витаминами и активной нутритивной поддержкой, а также на замедлении ухудшения функции легких с помощью кинезио- и ингаляционной терапии для улучшения клиренса дыхательных путей (ДП), использования мукоактивных, противовоспалительных препаратов и активной антибиотикотерапии для контроля хронической мультирезистентной инфекции ДП [8-10]. На поздних стадиях заболевания трансплантация легких оставалась единственной возможностью сохранения жизни [11, 12], несмотря на риск отторжения трансплантата [13]. Кроме того, с возрастом пациентов растет число осложнений МВ, таких как муковисцидоз-зависимый сахарный диабет, вторичный остеопороз, а также некоторые виды рака [14].

В настоящее время в лечении МВ с успехом используются новые лекар-

ственные препараты – модуляторы CFTR, которые устраняют дефекты работы хлорного канала, вызванные определенными мутациями CFTR. В этом обзоре кратко изложены последние достижения в области терапии, направленной на лечение МВ, и освещены факторы, определяющие доступность персонализированной медицины для людей с МВ [15].

ПАТОГЕННЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ГЕНА CFTR И ПРОГРЕСС В ОБЛАСТИ ПРЕЦИЗИОННОЙ МЕДИЦИНЫ

CFTR – это ген, расположенный на длинном плече хромосомы 7, в частности в 7q31.2. Он состоит из 27 кодирующих экзонов, охватывающих приблизительно 190 кб геномной ДНК человека, которая транскрибируется в мРНК CFTR объемом 6,2 кб [16]. В базе данных мутаций МВ (CFTR1 Database) зарегистрировано более 2000 вариантов гена CFTR [17]. Многие из них могут представлять собой варианты в последовательности ДНК, не вызывающие ни дефектов в мРНК или белке CFTR, ни клинических симптомов. По состоянию на 25 сентября 2024 года на веб-сайте международного проекта CFTR2 (cftr2.org) представлено 1167 генетических вариантов нуклеотидной последовательности гена CFTR, из них 1085 клинически значимых (патогенных), 55 вариантов с неопределенной клинической значимостью [17]. Многие варианты до сих пор не изучены, и инструменты *in silico* могут быть полезны для прогнозирования клеточных и молекулярных последствий этих изменений [18]. Некоторые варианты также могут быть патогенными, если две или более мутаций находятся в цис-положении, то есть представляют собой сложный аллель, что приводит к новым клиническим фенотипам [19-21] и меняет чувствительность к терапии модуляторами CFTR.

Патогенные генетические варианты CFTR могут ухудшить экспрессию мРНК и белка CFTR, его функцию, стабильность или их комбинацию, они были стратифицированы на различные классы в соответствии с первичным молекулярным дефектом. Классификация исторически развивалась в соответствии с получаемыми знаниями [16, 22-25], и текущая схема состоит из шести классов, недавно было предложено выделить седьмой класс мутаций – рассмотреть отдельно крупные делеции, которые могут нарушить производство мРНК CFTR (рис.) [26-28]. Хотя ограничения в системе классификации очевидны,

она полезна для понимания клеточных и молекулярных дефектов вследствие различных мутаций CFTR, а также в разработке фармакотерапии для конкретных генетических вариантов.

Мутации в классах I, II и III обычно связаны с классическим и более тяжелым течением заболевания, в то время как мутации в классах IV, V и VI – с более легкими (или мягкими) фенотипами. Тем не менее у людей с МВ две мутации CFTR расположены в двух разных аллелях, что приводит к тысячам возможных комбинаций генотипов МВ. Примечательно, что мутации CFTR могут по-разному реагировать на одно и то же вмешательство *in vitro* (например, коррекцию низкой температурой или химическими соединениями), даже для тех генетических вариантов, которые относятся к одному классу дефектов [29-35]. Ответ на таргетную терапию также может различаться у людей с одинаковыми генотипами МВ [36-39]. На самом деле на тяжесть заболевания влияют не только мутации CFTR, но и другие факторы, такие как модификаторы генов и эпигенетические факторы, социальный и экономический статус, образ жизни пациента и соблюдение режима лечения [40, 41].

Препараты – модуляторы CFTR усиливают или даже восстанавливают экспрессию, функцию и стабильность дефектного белка CFTR, и они были классифицированы в зависимости от их влияния на мутации CFTR: потенциаторы, корректоры, стабилизаторы [1]. На сегодняшний день на рынке представлено пять препаратов – модуляторов CFTR для лечения пациентов с МВ, у которых есть соответствующие мутации CFTR [42-48].

ПОТЕНЦИАТОРЫ: ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПРОХОДИМОСТИ ХЛОРНОГО КАНАЛА CFTR (ИВАКАФТОР, ДЕУТИВАКАФТОР)

Около 5% мутаций, вызывающих МВ, приводят к нарушению открытия или проводимости канала CFTR в качестве первичных дефектов (классы III и IV). Мутации R117H, R334W, R347P и G551D являются одними из наиболее распространенных из вызывающих такие нарушения, встречаясь в 1,3%, 0,3%, 0,4% и 2,1% аллелей МВ соответственно (база данных CFTR2). Потенциаторы – это соединения, которые восстанавливают или повышают вероятность открытия канала, тем самым обеспечивая анионную проводимость, зависящую от CFTR [1].

КОРРЕКТОРЫ: УЛУЧШАЮТ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЙ ПРОЦЕССИНГ И ДОСТАВКУ МУТАНТНОГО БЕЛКА CFTR К АПИКАЛЬНОЙ МЕМБРАНЕ КЛЕТКИ (ЛУМАКАФТОР, ЭЛЕКСАКАФТОР, ТЕЗАКАФТОР, ВАНЗАКАФТОР)

У пациентов с МВ имеет место нарушение функции CFTR, при этом F508del является наиболее распространенной мутацией, вызывающей МВ (класс II), отвечающей воздействию корректоров. Корректоры – это соединения, которые восстанавливают процесс сворачивания, обработки и транспортировки мутантного белка CFTR к мембране [1].

Модуляторы CFTR нацелены на основную причину МВ – дефект белка CFTR, улучшая функцию CFTR системно, в том числе в легких, желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и потовых железах. Тройная комбинация CFTR-модулято-

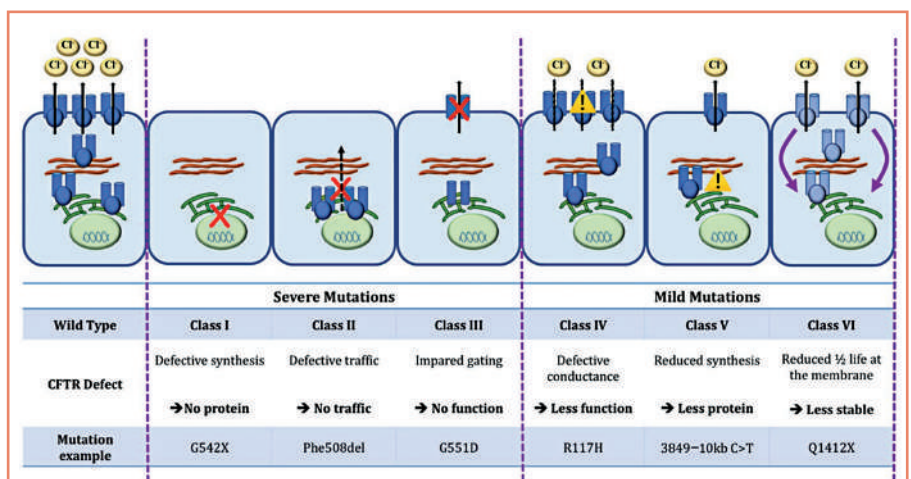


Рис. Распределение генетических вариантов CFTR по классам [из открытых источников сети Интернет] / Distribution of CFTR genetic variants by class [from open sources on the Internet]

ров – элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор – текущий стандарт терапии, одобренный для пациентов с МВ в возрасте от 2 лет и старше, улучшает функцию легких (измеряется как объем форсированного выдоха за 1 секунду – $ОФВ_1$ %должн., так и индексом клиренса легких [LCI]), респираторные симптомы и функцию CFTR (положительная динамика показателей потового теста) [43, 44, 49–52]. Данные пациентов, в условиях реальной клинической практики получающих ивакафтор/тезакафтор/элексакафтор, показали, что эта комбинация препаратов изменяет течение заболевания, улучшает выживаемость и значительно снижает частоту трансплантации легких у больных МВ [43, 53–55].

Тройная комбинация ивакафтор/тезакафтор/элексакафтор может быть применена у 90% больных МВ, что значительно выше аналогичного показателя CFTR-модуляторов предыдущего поколения, что было продемонстрировано в рандомизированных испытаниях по сравнению с плацебо и двойной терапией предыдущего поколения [56]. Недавно было одобрено использование ивакафтора/тезакафтора/элексакафтора при генотипе *CFTR*, включающем хотя бы одну из 117 редких мутаций и F508del [56], проводятся дальнейшие генетические и эпидемиологические исследования для более точного определения списка отвечающих мутаций во всем мире.

Лечение модуляторами CFTR в раннем возрасте имеет потенциал для профилактики осложнений МВ. Наблюдательные и регистрационные исследования показали, что дети и подростки, которые получают лечение модулятором CFTR в раннем возрасте (например, до 6 лет), имеют более высокий прогнозируемый средний $ОФВ_1$ и более низкие показатели госпитализации, трансплантации легких и летальности [57].

В декабре 2024 года Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration of the United States, FDA) одобрило новый таргетный препарат ванзакафтор/тезакафтор/дейтивакафтор – новое поколение CFTR-модуляторов для пациентов с МВ в возрасте ≥ 6 лет с хотя бы одним вариантом F508del в генотипе или пациентов, имеющих хотя бы один из вариантов, чувствительных к комбинации ивакафтор/тезакафтор/элексакафтор (включая дополнительно 94 варианта), или 1 из 31 патогенного варианта, чувствительного только к комбинации ванзакафтор/тезакафтор/дейтивакафтор [57]. Именно

эти пациенты – носители одной или двух мутаций из указанной 31-й – являются группой больных, в первую очередь нуждающихся в назначении нового трехкомпонентного CFTR-модулятора [58]. Роль комбинации ванзакафтор/тезакафтор/дейтивакафтор в лечении пациентов, уже получающих терапию первым трехкомпонентным модулятором CFTR – ивакафтор/тезакафтор/элексакафтор с хорошим клиническим результатом, не столь очевидна. Исследования продемонстрировали, что ванзакафтор/тезакафтор/дейтивакафтор достоверно превосходит элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор только по показателю потового теста, демонстрируя большее снижение уровня хлоридов пота. При этом в обоих исследованиях SKYLINE через 52 недели терапии не было продемонстрировано преимущество препарата ванзакафтор/тезакафтор/дейтивакафтор по воздействию на респираторную функцию пациентов и частоту легочных обострений по сравнению с препаратом элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор [59].

Проблемы переносимости остаются ключевыми факторами, ограничивающими назначение CFTR-модуляторов. У пациентов, принимавших ванзакафтор/тезакафтор/дейтивакафтор, профиль безопасности также не показал никаких преимуществ по сравнению с комбинацией элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор. Самые тяжелые и опасные нежелательные явления (НЯ) при описании препарата выделяются черной рамкой. Ванзакафтор/тезакафтор/дейтивакафтор сопровождается предупреждением в черной рамке о возможном повреждении печени и развитии печеночной недостаточности, приводящей к трансплантации и смерти.

С другой стороны, у препарата элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор известны побочные эффекты со стороны ЖКТ и также имеет место гепатотоксичность, особенно при одновременном приеме с другими препаратами [60]. Однократный прием препарата ванзакафтор/тезакафтор/дейтивакафтор по сравнению с двукратным приемом комбинации ивакафтор/тезакафтор/элексакафтор оценивается как фактор, который может значительно улучшить комплаенс пациентов. Однако исследования в условиях реальной клинической практики продемонстрировали, что приверженность пациентов существующему трехкомпонентному CFTR-модулятору элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор уже чрезвычайно высока ($< 95\%$), а это означает, что изменение режима приема пре-

парата с двух на один раз в сутки не сможет существенно увеличить этот показатель. Кроме того, двукратный прием ивакафтора/тезакафтора/элексакафтора предоставляет больше возможностей корректировать дозировку препарата в случае НЯ по сравнению с однократным приемом комбинации ванзакафтор/тезакафтор/дейтивакафтор [61].

Заключение об эффективности и безопасности нового трехкомпонентного CFTR-модулятора у детей с МВ от 6 до 11 лет, позволившее получить одобрение FDA для этой возрастной группы больных, сделано на основании несравнительного исследования RIDGELINE, включавшего всего 78 пациентов. По сравнению с исследованиями третьей фазы SKYLINE102 и SKYLINE103, включившими совокупно более 1000 больных 12 лет и старше, клиническое испытание RIDGELINE представляется крайне малочисленным и требует продолжения исследований для подтверждения полученных результатов [62]. Стоимость нового CFTR-модулятора значительно превышает стоимость уже известных препаратов этой группы. Дополнительная нагрузка на бюджеты здравоохранения может быть оправдана только при доказанном преимуществе по показателям эффективности затрат. Клиническая эффективность нового CFTR-модулятора пока что очевидна только для группы пациентов, имеющих в генотипе *CFTR* одну или две мутации из 31-го генетического варианта, не отвечающие на существующую патогенетическую терапию. Во всех остальных случаях целесообразность отмены успешно проводимого патогенетического лечения МВ и назначения нового CFTR-модулятора ванзакафтор/тезакафтор/дейтивакафтор требует дополнительных данных по результатам новых исследований [63].

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ И ПРОБЛЕМЫ ПРЕЦИЗИОННОЙ МЕДИЦИНЫ ДЛЯ ВСЕХ ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Мультисистемная патология при МВ требует сложных и трудоемких терапевтических схем, которые должны быть адаптированы к определенному клиническому типу и стадии заболевания. Кроме того, больные МВ несут значительное клиническое, психосоциальное и экономическое бремя терапии, которое создает проблемы для достижения оптимальной приверженности лечению на протяжении всей жизни пациента. Приверженность в значительной степе-

ни зависит от типа лечения, пути и продолжительности введения, количества назначенных лекарств, а также от возраста и социально-экономического статуса пациента [64–66]. Плохая приверженность также связана с более высокими расходами на здравоохранение, более частыми госпитализациями, а также с ухудшением качества жизни и растущей тяжестью клинических проявлений [64].

Как упоминалось выше, модуляторы CFTR стали принципиально новым терапевтическим подходом к лечению многих пациентов с МВ. Несмотря на значительный научный прогресс в изучении эффективности этой группы препаратов при МВ, необходимы дальнейшие исследования для оптимизации терапии и поиска новых модуляторов для пациентов с редкими, ультраредкими или даже уникальными мутациями CFTR, которые по-прежнему нуждаются в эффективных корректирующих методах лечения [67, 68].

Согласно данным Российского регистра пациентов с МВ, отмечено увеличение числа пациентов, получающих таргетную терапию (эти данные вносятся в регистр с 2021 г.). За 4 года доля пациентов, получающих различные патогенетические препараты, прогрессивно увеличивается и составила 35,6% в 2023 г.). В РФ в целом таргетная терапия стартовала на одно десятилетие позднее, чем в экономически развитых странах Европы и Северной Америки [7].

Однако есть препятствия, которые существенно затрудняют доступ к этим методам терапии, в том числе их высокая стоимость и проблемы с регулированием на национальном уровне. Совместная работа, объединяющая академических исследователей, медицинских работников, организаторов здравоохранения и представителей пациентов, может сыграть решающую роль в разработке и внедрении более эффективных и доступных методов лечения МВ.

МЕСТО ГЕНЕРИКОВ В ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ МУКОВИСЦИДОЗА В МИРЕ И В РОССИИ

В ряде стран мира были проведены масштабные реформы системы здравоохранения, направленные на сокращение расходов. Одно из направлений работы — экономия средств на лекарственное обеспечение за счет использования генериков. На основании регуляторных правил и единого подхода к оценке воспроизведенных лекарственных препаратов (FDA, EMA, ВОЗ) подтверждения биоэквивалентности достаточно для признания воспроизведенного препарата терапевтиче-

ски эквивалентным оригинальному при подтверждении требуемых качественных характеристик. Генерики снижают длительность монополии на производство и предоставляют выбор вариантов лечения врачам и пациентам. Наличие генериков на рынке снижает цену на препараты и повышает их доступность; уменьшает издержки системы здравоохранения. По данным исследования «Ассоциация производителей генериков» в США, за 10 лет (1999–2008) использование генериков в здравоохранении США привело к экономии 760 млрд долларов США. Сохраненные средства могут расходоваться на медицинское страхование, покупки других медикаментов и оснащение лечебных учреждений [69, 70].

На территории Российской Федерации зарегистрировано два препарата трехкомпонентной таргетной терапии элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор, ивакафтор — оригинальный препарат Трикафта® и генерический препарат Трилекска®.

По данным проведенного исследования показана сопоставимая биоэквивалентность генерической молекулы ивакафтора, тезакафтора и элексакафтора (Трилекска) и оригинального препарата ивакафтор/тезакафтор/элексакафтор в пределах, установленных для биоэквивалентности (80–125%) [71].

Также проведен анализ данных пациентов с МВ, получающих патогенетическую терапию в РФ за период с января по август 2025 года для оценки эффективности и безопасности терапии препаратом ивакафтор/тезакафтор/элексакафтор + ивакафтор в двух возрастных группах при смене препарата в рамках одного МНН. Контроль показателей эффективности и безопасности проводился на старте терапии (последний день приема оригинального препарата), через 30 и 90 дней приема генерического препарата Трилекска®. Среднее время приема препарата составило 18,4 месяца. Результаты исследований показали, что генерический препарат трехкомпонентной таргетной терапии элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор + ивакафтор Трилекска® эффективен, безопасен у пациентов детского возраста с МВ. При сравнении с оригинальным препаратом не выявлено значимых различий в отношении основных критериев эффективности в течение трех месяцев применения генерического препарата. Спектр зарегистрированных НЯ при применении Трилекска® сопоставим с таковым при применении оригинального препарата Трикафта®, отдельные НЯ купировались самостоятельно или при дополнительной

фармакологической поддержке и не требовали отмены препарата [72].

С 2023 г. в Республике Казахстан больные МВ начали получать патогенетическую терапию. Первым примененным трехкомпонентным CFTR-модулятором стал воспроизведенный препарат элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор (Трилекска®, Tuteur S.A.C.I.F.I.A., Аргентина). Использование препарата в лечении взрослых пациентов с МВ (n = 19) продемонстрировало значительную эффективность в виде достоверного снижения частоты легочных обострений, а также значительного улучшения результатов потового теста, функции легких (ОФВ₁ и ФЖЕЛ (форсированная жизненная ёмкость легких), индекса массы тела. Профиль безопасности также был удовлетворительным [73].

Т. В. Маршалкина и коллеги провели оценку эффективности и безопасности генерического таргетного препарата элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор — Трилекска® (Tuteur S.A.C.I.F.I.A., Аргентина) у детей и подростков с МВ в реальной клинической практике. Результаты исследования показали, что применение трехкомпонентной генерической таргетной терапии элексакафтором/тезакафтором/ивакафтором у детей с МВ позволило улучшить показатели дыхательной функции, нутритивного статуса, потового теста, также отмечено снижение частоты легочных обострений и курсов системных антибиотиков после 12 месяцев лечения. Профиль безопасности был удовлетворительным с минимальными НЯ [74].

Описан также первый случай наступления, вынашивания беременности и родов на фоне лечения МВ трехкомпонентным CFTR-модулятором в Республике Казахстан. Это также первый опубликованный случай применения воспроизведенного трехкомпонентного таргетного препарата элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор + ивакафтор Трилекска® (Tuteur S.A.C.I.F.I.A., Аргентина) у больной МВ во время беременности. Проводимая патогенетическая терапия значительно улучшила показатели респираторной функции, нутритивного статуса и качества жизни пациентки, что позволило благополучно выносить и родить здорового ребенка [75].

Эффективность и безопасность генерического препарата Трилекска® (МНН — элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор), применяемого у взрослых пациентов с МВ в течение 6 месяцев, изучена еще в одном российском исследовании. По результатам исследования уста-

новлены выраженные положительные эффекты в отношении показателей дыхательной функции, потового теста, нутритивного статуса. Генерический лекарственный препарат элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор хорошо переносился, отмечено клиническое улучшение в виде уменьшения интенсивности кашля, объема мокроты, улучшения показателей респираторной функции, улучшения переносимости ежедневной физической нагрузки, увеличения массы тела. Серьезных НЯ не зарегистрировано, как и случаев прерывания лечения из-за развития НЯ [76].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Модуляторы CFTR определяют принципиально новый этап в лечении МВ — проведение патогенетической терапии. В настоящее время трехкомпонентные CFTR-модуляторы, объединяющие два корректора и один потенциатор CFTR, продемонстрировали наибольшую клиническую эффективность в лечении МВ.

Использование генерических препаратов — CFTR-модуляторов — наряду с оригинальными позволит оптимизировать внедрение таргетной терапии и охватить новейшим лечением максимальное число пациентов с МВ. **ЛВ**

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

- Lopes-Pacheco M. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cell Mol Life Sci.* 2016; 73 (11): 2201-2214.
- Riordan J. R. CFTR function and prospects for therapy. *Annu Rev Biochem.* 2005; 74: 377-405.
- Saint-Criq V., Gray M. A. Role of CFTR in epithelial physiology. *Cell Mol Life Sci.* 2017; 74 (1): 93-115.
- Moore M. D., Tarran R. Beyond CFTR: New targets for cystic fibrosis drug development. *Expert Opin Ther Targets.* 2018; 22 (5): 423-435.
- Cheng S. H., Gregory R. J., Marshall J., et al. Defective intracellular transport and processing of CFTR is the molecular basis of most cystic fibrosis. *Cell.* 1990; 63 (4): 827-834.
- Annual Report 2023, Zolin A., Adamoli A., Bakkeheim E., 2025. https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report_2023_vs1.2_ECFSPR_20250721.pdf.
- Амелина Е. Л. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2023 год. Под ред. Е. Л. Амелиной, Н. Ю. Каширской, Е. И. Кондратьевой, С. А. Красовского, М. А. Стариновой, А. Ю. Воронковой, Е. К. Гинтера. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2025, 70 с. DOI: 10.61726/1981.2025.26.16.001, ISBN: 978-5-98803-469-8.
- Amelina E. L. Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2023. Edited by E. L. Amelina, N. Yu. Kashirskaya, E. I. Kondratyeva, S. A. Krasovsky, M. A. Starinova, A. Yu. Voronkova, E. K. Ginter. Moscow: MEDPRAKTIKA-M Publishing House, 2025, 70 p. DOI: 10.61726/1981.2025.26.16.001, ISBN: 978-5-98803-469-8. (In Russ.)
- Cohen-Cymberek M., Shoseyov D., Wilschanski M. Managing cystic fibrosis: strategies that increase life expectancy and improve quality of life. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183 (12): 1569-1580.
- Athanazio R. A., de Oliveira M. C., de Souza H. F., et al. Cystic fibrosis in Brazil: a review of recent studies. *J Bras Pneumol.* 2017; 43 (2): 142-150.
- Castellani C., Assael B. M. Cystic fibrosis: diagnosis and management. *Front Pediatr.* 2018; 6: 174.
- Stephenson A. L., Sykes J., Stanojevic S., et al. Lung transplantation for cystic fibrosis: outcomes in the modern era. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 196 (12): 1581-1589.
- Ramos K. J., Dellon E. P., Murray S., et al. Lung transplantation in cystic fibrosis: a review of current practices and outcomes. *Expert Rev Respir Med.* 2019; 13 (1): 25-34.
- Calabrese D. R., Golden J. A., Leard L. E., et al. Outcomes after lung transplantation for cystic fibrosis: a single-center experience. *J Heart Lung Transplant.* 2015; 34 (10): 1305-1312.
- Ronan N. J., Murphy P. J., Heaney L. G. Cystic fibrosis-related diabetes: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2017; 10: 313-322.
- Lopes-Pacheco M., Amaral M. D., Cutting G. R. Emerging therapies for cystic fibrosis: from precision medicine to gene editing. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2019; 24 (2): 109-123.
- Collins F. S. Cystic fibrosis: molecular biology and therapeutic implications. *Science.* 1992; 256 (5058): 774-779.
- CFTR1 Database. Cystic Fibrosis Mutation Database. <http://www.genet.sickkids.on.ca/Home.html>. (accessed Nov 09th, 2019).
- Pereira A. C., Veit G., Avolio J., et al. Computational prediction of CFTR variants pathogenicity using machine learning approaches. *Hum Mutat.* 2019; 40 (9): 1328-1339.
- Lucarelli M., Pelo E., Colombo C., et al. Complex alleles in CFTR: implications for diagnosis and therapy. *Eur J Hum Genet.* 2010; 18 (10): 1133-1139.
- Diana A., Tomaiuolo R., Castaldo G. Complex CFTR alleles: clinical relevance and therapeutic implications. *Clin Chem Lab Med.* 2016; 54 (10): 1565-1572.
- Pereira A. C., Veit G., Avolio J., et al. Complex CFTR alleles and their impact on modulator therapy response. *J Cyst Fibros.* 2019; 18 (6): 807-815.
- Welsh M. J., Smith A. E. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell.* 1993; 73 (7): 1251-1254.
- Wilschanski M., Famini H., Strauss-Liviatan N., et al. A pilot study of the effect of gentamicin on nasal potential difference measurements in cystic fibrosis patients carrying stop mutations. *Am J Hum Genet.* 1995; 56 (5): 1165-1175.
- Haardt M., Benharouga M., Lechardeur D., et al. Partial correction of the CFTR defect in cells from cystic fibrosis patients carrying the 3849+10kb C-T mutation by AONs. *Mol Ther.* 1999; 1 (4): 351-358.
- Rowe S. M., Miller S., Sorscher E. J. Cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 2005; 352 (19): 1992-2001.
- De Boeck K., Amaral M. D. Progress in therapies for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2016; 4 (8): 662-674.
- Marson F. A., Bertuzzo V. R., Ribeiro J. D. CFTR gene mutations in cystic fibrosis: a systematic review. *J Cyst Fibros.* 2016; 15 (5): 565-573.
- Veit G., Avramescu R. G., Chiang A. N., et al. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations. *Mol Biol Cell.* 2016; 27 (3): 424-433.
- Rapino D., Botelho H. M., Awatade N. T., et al. Rescue of class II CFTR mutants by small molecules: a systematic approach. *J Cyst Fibros.* 2015; 14 (6): 749-758.
- Dekkers J. F., Berkers G., Kruisselbrink E., et al. Characterizing responses to CFTR-modulating drugs using rectal organoids derived from subjects with cystic fibrosis. *Sci Transl Med.* 2016; 8 (344): 344ra84.
- Dekkers J. F., Wiegerinck C. L., de Jonge H. R., et al. A functional CFTR assay using primary cystic fibrosis intestinal organoids. *Nat Med.* 2016; 19 (7): 939-945.
- Lopes-Pacheco M., Veit G., Amaral M. D. CFTR modulators: the changing face of cystic fibrosis in the era of precision medicine. *Front Pharmacol.* 2016; 7: 511.
- Lopes-Pacheco M., Veit G., Amaral M. D. Rescue of F508del-CFTR by correctors: mechanisms and clinical implications. *J Cyst Fibros.* 2017; 16 (Suppl 1): S1-S8.
- Han S. T., Veit G., Ahmadi S., et al. Rescue of F508del-CFTR by novel correctors: structure-function insights. *Mol Pharmacol.* 2018; 94 (1): 712-722.
- Awatade N. T., Wong N., Rayner C. R., et al. Heterogeneity in CFTR functional rescue by modulators across genotypes. *J Cyst Fibros.* 2019; 18 (3): 385-394.
- Boyle M. P., Bell S. C., Konstan M. W., et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med.* 2014; 371 (10): 905-914.
- Donaldson S. H., Pilewski J. M., Griese M., et al. VX-659-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe508del alleles. *N Engl J Med.* 2018; 379 (17): 1599-1611.
- Keating D., Marigowda G., Burr L., et al. VX-445-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe508del alleles. *N Engl J Med.* 2018; 379 (17): 1599-1611.
- Matthes E., Billet A., Hanrahan J. W. Rescue of F508del-CFTR by novel correctors: functional and mechanistic insights. *J Cyst Fibros.* 2018; 17 (3): 319-327.
- Oates E. C., Schechter M. S. Modifiers of cystic fibrosis disease severity. *Pediatr Pulmonol.* 2016; 51 (S44): S28-S36.
- O'Neal W. K., Knowles M. R. Genetic modifiers of cystic fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2018; 58 (1): 24-31.

42. Ramsey B. W., Davies J., McElvaney N. G., et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med.* 2011; 365 (18): 1663-1672.
43. Куцев С. И., Ижевская В. Л., Кондратьева Е. И. Таргетная терапия при муковисцидозе. *Пульмонология.* 2021; 31 (2): 226-236. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236. Kutsev S. I., Izhevskaya V. L., Kondratyeva E. I. Target therapy for cystic fibrosis. *Pulmonologiya.* 2021; 31 (2): 226-236. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236. (In Russ.)
44. Wainwright C. E., Elborn J. S., Ramsey B. W., et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med.* 2015; 373 (3): 220-231.
45. Rowe S. M., Daines C., Ringshausen F. C., et al. Tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del. *N Engl J Med.* 2017; 377 (21): 2013-2023.
46. Taylor-Cousar J. L., Munck A., McKone E. F., et al. Tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis heterozygous for Phe508del. *N Engl J Med.* 2017; 377 (21): 2013-2023.
47. Hejerman H. G. M., McKone E. F., Downey D. G., et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 394: 1940-1948.
48. Middleton P. G., Mall M. A., Dřevínek P., et al. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N Engl J Med.* 2019; 381: 1809-1819.
49. Zemanick E. T., Taylor-Cousar J. L., Davies J., et al. A phase 3 open-label study of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children 6 through 11 years of age with cystic fibrosis and at least one F508del allele. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021; 203: 1522-1532.
50. Mall M. A., Brugh R., Garner S., et al. Efficacy and safety of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children 6 through 11 years of age with cystic fibrosis heterozygous for F508del and a minimal function mutation: a phase 3b, randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022; 206: 1361-1369.
51. Goralski J. L., Hoppe J. E., Mall M. A., et al. Phase 3 open-label clinical trial of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children aged 2-5 years with cystic fibrosis and at least one F508del allele. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023; 208: 59-67.
52. He R., Lin F., Deng Z., Yu B. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with Phe508del mutation: Evidence from randomized controlled trials. *SAGE Open Med.* 2024; 12: 20503121231225874.
53. Bower J. K., Volkova N., Ahluwalia N., et al. Real-world safety and effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis: Interim results of a long-term registry-based study. *J Cyst Fibros.* 2023; 22: 730-737.
54. Lopez A., Daly C., Vega-Hernandez G., MacGregor G., Rubin J. L. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor projected survival and long-term health outcomes in people with cystic fibrosis homozygous for F508del. *J Cyst Fibros.* 2023; 22: 607-614.
55. Hejerman H. G. M., McKone E. F., Downey D. G., et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 394: 1940-1948.
56. Guo J., Garratt A., Hill A. Worldwide rates of diagnosis and effective treatment for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2022; 21 (3): 456-462.
57. Кондратьева Е. И., Авдеев С. Н., Куцев С. И. Новые возможности таргетной терапии муковисцидоза. *Пульмонология.* 2025; 35 (2): 167-176. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-167-176. Kondratyeva E. I., Avdeev S. N., Kutsev S. I. New possibilities for targeted treatment of cystic fibrosis. *Pulmonology.* 2025; 35 (2): 167-176. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-167-176. (In Russ.)
58. Southern K. W. What does the expanding CFTR modulator programme mean for people with cystic fibrosis? *Lancet Respir Med.* 2025. PMID: 39805295. Published Online January 10, 2025. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(24\)00427-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(24)00427-2).
59. Keating C., Yonker L. M., Vermeulen F., et al. Vanzacaftor-tezacaftordeutivacaftor versus elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years and older (SKYLINE Trials VX20-121-102 and VX20-121-103): results from two randomised, active-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med.* 2025; published online Jan 2. [https://doi.org/10.1016/2213-2600\(24\)00411-9](https://doi.org/10.1016/2213-2600(24)00411-9).
60. Safety and efficacy of vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor in adults with cystic fibrosis: randomised, double-blind, controlled, phase 2 trials Uluer, Ahmet Zhorsley, Alexander Solomon, George M. et al. *The Lancet Respiratory Medicine*, Volume 11, Issue 6, 550-562.
61. 2025 Prescribing Information uspi_vanzacaftor_deutivacaftor.pdf.
62. De Vuyst R., Kam C., McKinzie C., et al. Medication Utilization and Lung Function Changes after Initiation of Treatment with Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. *Authorea.* April 05, 2024. DOI: 10.22541/au.171228099.99627720/v1.
63. Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor for children aged 6-11 years with cystic fibrosis RIDGELINE Trial VX21-121-105: an analysis from a single-arm, phase 3 trial Hoppe, Jordana McPhail, Gary et al. *The Lancet Respiratory Medicine.* Vol. 13, Issue 3, 244-255.
64. Bessonova L., Volkova N., Higgins M., et al. Data from the US and UK cystic fibrosis registries support disease modification by CFTR modulation with ivacaftor. *Thorax.* 2018; 73: 731-740.
65. Sawicki G. S., Sellers D. E., Robinson W. M. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. *J Cyst Fibros.* 2013; 12 (2): 91-96.
66. Angelis A., Tarran R., Tiddens H., et al. Adherence to treatment in cystic fibrosis: a systematic review. *Eur Respir Rev.* 2015; 24 (136): 219-228.
67. Quittner A. L., Abbott J., Georgiopoulos A. M., et al. International adherence recommendations for treating cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2016; 15 (4): 431-439.
68. Narayanan V., Sawicki G. S., Goss C. H. Adherence to chronic therapies in cystic fibrosis: a systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2017; 52 (10): 1283-1292.
69. Шварц Г. Я. Генерические и оригинальные лекарственные препараты: война и мир. Выступление на Конгрессе «Человек и лекарство», 2012. https://www.youtube.com/watch?v=_0zkX1a0H6w.
- Shvarts G. Ya. Generic and original drugs: war and peace. Speech at the Congress "Human and Medicine", 2012. https://www.youtube.com/watch?v=_0zkX1a0H6w. (In Russ.)
70. FDA. Facts about generic drugs. <https://www.fda.gov>.
71. Исследовательский центр «ДомингесЛаб С.Р.Л.». Биоэквивалентность генерического препарата Трилекса® по сравнению с оригинальным препаратом Трикафта®. DominguezLab S.R.L. Research Center. Bioequivalence of the generic drug Trilexa® compared to the original drug Trikafta®. (In Russ.)
72. Кондратьева Е. И. Анализ эффективности и безопасности при смене таргетной терапии в рамках одного МНН. Доклад на конференции «Владикавказ Достижения и перспективы диагностики и лечения заболеваний органов дыхания», 12.09.2025 г. <https://disk.yandex.ru/i/i12bzadyKpTQkWg>. Kondratyeva E. I. Analysis of efficacy and safety when changing target therapy within a single INN. Presentation at the conference "Vladikavkaz: Achievements and Prospects in the Diagnosis and Treatment of Respiratory Diseases", September 12, 2025. (In Russ.) <https://disk.yandex.ru/i/i12bzadyKpTQkWg>.
73. Mukatova I., Amelina E., Kim S., Serikova A. P066 the first experience of tripletargeted the rapyinadult patients with cysticfibrosisin Kazakhstan. *J. Cyst. Fibros.* 2025; 24 (Suppl. 1): S86. DOI: 10.1016/j.jcf.2025.03.084.
74. Кенжебаева Ы. Ж., Мукатова И. Ю., Амелина Е. Л., Рапильбекова Г. К., Иванова-Разумова Т. В., Тулеутаев Е. Т. Беременность и роды у пациентки с муковисцидозом на фоне воспроизведенного CFTR-модулятора: первый клинический случай в Республике Казахстан. *Пульмонология.* 2025; 35 (4): 561-567. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-561-567. Kenzhebaeva Y. Zh., Mukatova I. Yu., Amelina E. L., Rapilbekova G. K., Ivanova-Razumova T. V., Tuleutaev E. T. Pregnancy and childbirth in a patient with cystic fibrosis against the background of a reproduced CFTR modulator: the first clinical case in the Republic of Kazakhstan. *Pulmonologia.* 2025; 35 (4): 561-567. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-561-567. (In Russ.)
75. Маршалкина Т. В., Жанузакова Н. Т., Мукатова И. Ю., Ким С. С., Амелина Е. Л. Первый опыт применения таргетной терапии у детей с муковисцидозом в Казахстане. *Наука и Здравоохранение.* 2024; 26 (4): 7-14. DOI: 10.34689/SH.2024.26.4.001. Marshalina T. V., Zhanuzakova N. T., Mukatova I. Yu., Kim S. S., Amelina E. L. First experience of targeted therapy in children with cystic fibrosis in Kazakhstan. *Nauka i Zdravookhranenie.* 2024; 26 (4): 7-14. DOI: 10.34689/SH.2024.26.4.001. (In Russ.)
76. Красовский С. А., Кагазезев П. У. Опыт применения генерического препарата элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор + ивакафтор у пациентов с муковисцидозом в условиях рутинной клинической практики. *Пульмонология.* 2023; 33 (6): 781-791. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-781-791.

Krasovsky S. A., Kagazev R. U. Experience with the use of the generic drug elexacfort/tezacfort/ivacfort + ivacfort in patients with cystic fibrosis in routine clinical practice. Pulmonologiya. 2023; 33 (6): 781-791. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-781-791. (In Russ.)

Сведения об авторах:

Авдеев Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; руководитель клинического отдела, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; Россия, 115580, Москва, Ореховый бульвар, 28, стр. 10; serg_avdeev@list.ru

Мерзоева Замира Магомедовна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; заведующая пульмонологическим отделением, Университетская клиническая больница № 4 Сеченовского университета; 119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; merzhoeva_z_m@staff.sechenov.ru

Гайнитдинова Виля Вилевна, д.м.н., профессор кафедры пульмонологии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; ivv_08@mail.ru

Амелина Елена Львовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории муковисцидоза, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; Россия, 115580, Москва, Ореховый бульвар, 28, стр. 10; eamelina@mail.ru

Information about the authors:

Sergey N. Avdeev, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Pulmonology Department, N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow,

119991, Russia; Head of the Clinical Department, Federal State Budgetary Institution Scientific Research Institute of Pulmonology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; 28 bld 10 Orekhovy Boulevard, Moscow, 115580, Russia; serg_avdeev@list.ru

Zamira M. Merzhoeva, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Pulmonology Department, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; Head of the Pulmonology Department, University Clinical Hospital No. 4 of Sechenov University; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; merzhoeva_z_m@staff.sechenov.ru

Viliya V. Gaynitdinova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Pulmonology Department,

N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; ivv_08@mail.ru

Elena L. Amelina, Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher of the Cystic Fibrosis Laboratory, Federal State Budgetary Institution Scientific Research Institute of Pulmonology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; 28 bld 10 Orekhovy Boulevard, Moscow, 115580, Russia; eamelina@mail.ru

Поступила/Received 18.09.2025

Поступила после рецензирования/Revised 13.10.2025

Принята в печать/Accepted 16.10.2025