

УДК 615.036.8



Взаимосвязь фармакогенетики и фармакокинетики CFTR-модуляторов в популяции детей с муковисцидозом

С.К. Зырянов^{1,2}, Е.И. Кондратьева^{3,4}, Е.К. Жекайте^{3,4}, О.И. Бутранова¹, П.О. Бочков⁵

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», Россия, 127015, г. Москва, ул. Писцовая, д. 10

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Россия, 115522, Москва, ул. Москворечье, д. 1

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства министерства здравоохранения Московской области», Россия, 141009, г. Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24а, стр. 1

⁵ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр лабораторных исследований Департамента здравоохранения города Москвы», Россия, 115580, г. Москва, Ореховый б-р, д. 49, к. 1

E-mail: butranovaolga@mail.ru

Получена 16.03.2026

После рецензирования 02.06.2026

Принята к печати 20.06.2026

Тройная комбинация элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор является одним из ключевых инструментов таргетной фармакотерапии муковисцидоза. В педиатрической популяции ее применение может сопровождаться вариабельным терапевтическим ответом, в основе чего могут лежать возрастные особенности фармакокинетики, а также влияние генетического полиморфизма ферментов биотрансформации.

Цель. Проанализировать фармакокинетические параметры элексакафтора, тезакафтора ивакафтора и лумакафтора у пациентов с муковисцидозом, а также изучить влияние различных полиморфизмов генов цитохромов P450 (CYP2C6*4, CYP2C19*2, CYP2D6*4) и гена UGT1A1 на фармакокинетику.

Материалы и методы. В проспективное одноцентровое исследование включено 32 пациента с муковисцидозом в возрасте от 6 до 18 лет, из них 29 получали комбинацию элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор, 3 — двойную комбинацию ивакафтор/лумакафтор. Концентрации аналитов в плазме определяли методом ВЭЖХ-МС/МС в пяти временных точках в течение 12 ч после приёма препаратов. Молекулярно-генетический анализ проводили на тотальной ДНК, выделенной из лейкоцитов цельной крови с помощью метода фенол-хлороформной экстракции.

Результаты. Выявлена значительная межиндивидуальная вариабельность фармакокинетических параметров всех изученных CFTR-модуляторов. Нормированные максимальные концентрации элексакафтора и ивакафтора были значительно выше у пациентов в возрасте ≥ 12 лет ($p=0,027$ и $p=0,046$ соответственно). Носительство генотипа CYP2C9*4 (GG), ассоциированного с медленным метаболизмом, приводило к статистически значимому повышению системной экспозиции элексакафтора ($p=0,007$) и ивакафтора ($p=0,034$). Для генотипа CYP2D6*4 (AA) выявлено значимое повышение концентрации элексакафтора через 3 ч после приёма ($p=0,041$). Полиморфизм гена UGT1A1, включая генотипы, ассоциированные с синдромом Жильбера, не оказывал значимого влияния на суммарную экспозицию изученных препаратов, при этом отмечены более низкие концентрации тезакафтора и элексакафтора в отдельных точках у носителей аллеля *28.

Для цитирования: С.К. Зырянов, Е.И. Кондратьева, Е.К. Жекайте, О.И. Бутранова, П.О. Бочков. Взаимосвязь фармакогенетики и фармакокинетики CFTR-модуляторов в популяции детей с муковисцидозом. *Фармация и фармакология*. 2026;14(4):362-376. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-4-362-376

© С.К. Зырянов, Е.И. Кондратьева, Е.К. Жекайте, О.И. Бутранова, П.О. Бочков, 2026

For citation: S.K. Zyryanov, E.I. Kondratyeva, E.K. Zhekaite, O.I. Butranova, P.O. Bochkov. The relationship between the pharmacogenetics and pharmacokinetics of CFTR modulators in a population of children with cystic fibrosis. *Pharmacy & Pharmacology*. 2026;14(4):362-376. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-4-362-376

Заключение. Фармакокинетика CFTR-модуляторов у детей характеризуется высокой вариабельностью и зависит от возраста и полиморфизма генов, кодирующих изоферменты CYP2C9 и CYP2D6. Полученные данные обосновывают необходимость дальнейших исследований для оптимизации дозирования с учетом генетических и демографических факторов.

Ключевые слова: CFTR-модуляторы; фармакокинетика; фармакогенетика; полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков

Список сокращений: МВ — муковисцидоз; ОФВ1 — объём форсированного выдоха за первую секунду; ФК — фармакокинетика; ТЛМ — терапевтический лекарственный мониторинг.

The relationship between the pharmacogenetics and pharmacokinetics of CFTR modulators in a population of children with cystic fibrosis

S.K. Zyryanov^{1,2}, E.I. Kondratyeva^{3,4}, E.K. Zhekaite^{3,4}, O.I. Butranova¹, P.O. Bochkov⁵

¹ Peoples' Friendship University (RUDN University),

6 Miklukho-Maklaya Str., Moscow, Russia, 117198

² City Clinical Hospital No. 24,

10 Pistovaya Str., Moscow, Russia, 127015

³ Research Centre for Medical Genetics,

1 Moskvorechye Str., Moscow, Russia, 115522

⁴ Childhood Research Institute,

24a Komintern Str., Bldg. 1, Mytishchi, Russia, 141009

⁵ Moscow Scientific and Practical Center for Laboratory Research,

49/1 Orekhovy Blvd., Moscow, Russia, 1115580

E-mail: butranovaolga@mail.ru

Received 16 March 2026

After peer review 02 June 2026

Accepted 20 June 2026

The triple combination of elexacaftor / tezacaftor / ivacaftor is one of the key tools for targeted pharmacotherapy of cystic fibrosis. In the pediatric population, its use may be accompanied by a variable therapeutic response, which may be due to age-related pharmacokinetic features, as well as the influence of genetic polymorphism of biotransformation enzymes.

The aim. To analyze the pharmacokinetic parameters of elexacaftor, tezacaftor, ivacaftor, and lumacaftor in patients with cystic fibrosis, and to study the influence of various polymorphisms of cytochrome P450 genes (*CYP2C6*4*, *CYP2C19*2*, *CYP2D6*4*) and the *UGT1A1* gene on pharmacokinetics.

Materials and Methods. The prospective single-center study included 32 patients with cystic fibrosis aged 6 to 18 years, of whom 29 received the combination of elexacaftor / tezacaftor / ivacaftor, and 3 received the dual combination of ivacaftor / lumacaftor. Analyte concentrations in plasma were determined by HPLC-MS/MS at five time points within 12 hours after drug administration. Molecular genetic analysis was performed on total DNA isolated from whole blood leukocytes using the phenol-chloroform extraction method.

Results. Significant inter-individual variability in the pharmacokinetic parameters of all studied CFTR modulators was revealed. Normalized maximum concentrations of elexacaftor and ivacaftor were significantly higher in patients aged ≥ 12 years ($p = 0.027$ and $p = 0.046$, respectively). Carriage of the *CYP2C9*4* (GG) genotype, associated with slow metabolism, led to a statistically significant increase in the systemic exposure of elexacaftor ($p = 0.007$) and ivacaftor ($p = 0.034$). For the *CYP2D6*4* (AA) genotype, a significant increase in elexacaftor concentration 3 hours after administration was found ($p = 0.041$). Polymorphism of the *UGT1A1* gene, including genotypes associated with Gilbert's syndrome, did not have a significant effect on the total exposure of the studied drugs, while lower concentrations of tezacaftor and elexacaftor were noted at individual time points in carriers of the *28 allele.

Conclusion. The pharmacokinetics of CFTR modulators in children are characterized by high variability and depend on age and the polymorphism of genes encoding CYP2C9 and CYP2D6 isoenzymes. The obtained data justify the need for further research to optimize dosing, taking into account genetic and demographic factors.

Keywords: CFTR modulators; pharmacokinetics; pharmacogenetics; polymorphism of xenobiotic biotransformation genes

Abbreviations: CV — cystic fibrosis; FEV — forced expiratory volume in 1 second; PK — pharmacokinetics; TDM — therapeutic drug monitoring.

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ) — заболевание, вызванное мутациями в гене муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости

(CFTR). Белок CFTR выполняет функцию канала для ионов хлора и бикарбоната, поддерживая нормальный уровень эпителиальной секреции в дыхательной системе и других органах [1]. Наиболее

распространённой мутацией, приводящей к развитию МВ, является делеция фенилаланина в позиции 508 (F508del)¹. В России обнаружено 275 патогенных вариантов гена *CFTR*, 26 из которых не представлены в международных базах [2].

Длительное время терапия МВ ограничивалась симптоматическими подходами: физическими методами дренажа дыхательных путей, ферментозаместительной и антибактериальной терапией [3]. Эффективность этих подходов низкая, о чем свидетельствовала высокая потребность пациентов с МВ в трансплантации лёгкого [4]. Идентификация гена *CFTR* в 1989 году поспособствовала разработке таргетной терапии — модуляторов *CFTR*, малых молекул, восстанавливающих функцию дефектного белка [5].

Ивакафтор, потенциатор *CFTR*, увеличивает вероятность открытия канала и эффективен при мутациях, нарушающих его функцию (G551D и др.) [6]. Первоначально одобренный для пациентов ≥6 лет с мутацией G551D, сейчас он разрешён с возраста ≥1 месяца при наличии любой из 97 чувствительных мутаций [7]. Ключевой результат — снижение смертности на 78% и трансплантаций лёгких на 89% [8]. Комбинация ивакафтора с корректором лумакафтором, усиливающим транспорт белка *CFTR* к мембране, одобрена для гомозигот по F508del [3, 8]. Монотерапия лумакафтором показала незначительную эффективность, тогда как комбинация с ивакафтором — значительное улучшение у пациентов в возрасте от 2 лет и старше [9, 10].

Следующим этапом стало внедрение тезакафтора — корректора нового поколения с лучшим профилем безопасности и меньшим риском межлекарственных взаимодействий [11, 12]. Тройная комбинация элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор, одобренная в 2019 году для пациентов с минимум одной мутацией F508del, признана наиболее эффективной [3, 13]. Метаанализ 6 исследований ($n=1127$) подтвердил значимое увеличение объёма форсированного выдоха (ОФВ1) и снижение частоты лёгочных обострений на фоне удовлетворительной безопасности [14]. В 2023 году комбинация получила одобрение в США и Европе для детей от 2 до 5 лет [15].

Несмотря на возросшую эффективность, результаты тройной терапии демонстрируют высокую вариабельность, а данные в популяции младше 12 лет все еще представлены ограничено [14]. Ключевая причина — межиндивидуальные различия фармакокинетики (ФК).

Исследование S.E.M. Vonk и соавт. (2025) выявило значительный разброс величин площади

под ФК кривой (AUC) компонентов тройной комбинации между возрастными группами и внутри них: наибольшая экспозиция зафиксирована у детей 6–11 лет с массой тела ≥30 кг, что ставит вопрос об адекватности дозирования [16].

Все компоненты тройной комбинации метаболизируются CYP3A4/5, имеют T_{max} 3–6 часов, связывание с белками >99% и выводятся преимущественно с калом [13]. Систематический обзор 20 исследований, посвящённых ФК характеристикам модуляторов *CFTR*, выявил значительную вариабельность значений нормализованной по дозе площади под кривой (AUC_D). Для элексакафтора она варьировалась от 0,71 до 1,63 (мкг/мл·ч)/мг, при этом наибольшая вариабельность наблюдалась у детей младше 6 лет [17]. В исследованиях ФК ивакафтора у взрослых наблюдался диапазон нормализованных по дозе уровней минимальной концентрации (C_{min}-D) от 0,0039 до 0,0063 (мкг/мл)/мг, а в детской популяции — от 0,004 до 0,013 (мкг/мл)/мг. [17]. Тезакафтор продемонстрировал меньшую вариабельность AUC в исследованиях ФК у взрослых (значение варьировалось от 82,2 до 92,4 мкг/мл·ч) по сравнению с детьми (от 0,86 до 1,34 (мкг/мл·ч)/мг) [17]. В работах, посвящённых оценке ФК лумакафтора у детей, обнаружено, что большая вариабельность значений AUC₀₋₁₂ наблюдалась у пациентов от 2 до 5 лет с большим весом (<14 кг против ≥14 кг) и получавших большую дозу (100 мг против 150 мг) [18]. Близкие тенденции получены и в результатах открытого исследования III фазы, включавшего детей младше 2 лет с МВ, гомозигот по F508del-*CFTR* [19].

Подобные различия системной экспозиции создают риск передозировки или применения субтерапевтических концентраций. Одной из причин вариабельности показателей экспозиции может являться полиморфизм генов, кодирующих ферменты биотрансформации, прежде всего изоферменты цитохрома P450, возможной вклад также может вносить носительство мутаций *UGT1A1* (синдром Жильбера), ассоциированное с повышенным риском гепатотоксичности на фоне терапии *CFTR*-модуляторами [20, 21].

Оптимизация режимов дозирования *CFTR*-модуляторов в педиатрической популяции остаётся актуальной проблемой, для решения которой требуется проведение ФК исследований параллельно с изучением потенциальной роли генетических полиморфизмов, как предикторов изменений ФК.

ЦЕЛЬ. Проанализировать ФК-параметры элексакафтора, тезакафтора, ивакафтора и лумакафтора у пациентов с МВ и оценить влияние на них полиморфизмов генов *CYP2C9*3*, *CYP2C19*2*, *CYP2D6*4* и *UGT1A1*.

¹ Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2023 год. Под ред. Амелиной Е.Л., Каширской Н.Ю., Кондратьевой Е.И., Красовского С.А., Стариновой М.А., Воронковой А.Ю., Гинтера Е.К. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М»; 2025. DOI: 10.61726/1981.2025.26.16.001

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное, одноцентровое, наблюдательное исследование с интервенционной ФК выборкой. Период исследования — с 01.04.2024 по 23.09.2024. В исследование включено 32 пациента в возрасте от 6 до 18 лет.

Исследование одобрено Локальным комитетом по медицинской этике ФГБУН «Медико-генетический научный центр» (протокол № 1 от 18.03.2024). Информированное согласие (в письменной форме, включало согласие на участие в исследовании и на публикацию полученных данных без указания персональной информации участника исследования) получено от всех участников, их родителей или законных опекунов до проведения любых процедур, связанных с исследованием.

Критерии соответствия

Основные критерии включения: дети в возрасте до 18 лет с наличием как минимум одной мутации F508del или мутации, чувствительной к тройной комбинации элексафтор/тезафтор/ивакафтор и приёмом комбинации элексафтор/тезафтор/ивакафтор, либо ивакафтор/лумакафтор в соответствии со стандартными протоколами лечения. В результате 29 пациентов получали элексафтор/тезафтор/ивакафтор. У 24 пациентов применяли дозы 100/50/75 мг, у 4 пациентов — 50/25/37,5 мг, у 1 пациента — 25/12,5/18,75 мг. Три пациента получали комбинацию ивакафтор/лумакафтор (из них 2 в дозе 125/100 мг и 1 в дозе 125/200 мг).

Основные критерии не включения: сопутствующий приём препаратов, являющихся ингибиторами или индукторами ферментов CYP и/или UGT, в течение 14 дней до забора крови, приём CFTR-модуляторов менее 6 суток (период, указанный производителем для достижения оптимальной эффективной концентрации), а также отсутствие подписанного информированного согласия.

Определение концентраций исследуемых препаратов

Концентрации элексафтора, ивакафтора, лумакафтора и тезафтора определяли в образцах плазмы в 5 временных точках (до очередного приёма лекарственного препарата — 0 ч, через 3, 6, 9 и 12 ч после начала приёма). Для каждой точки получено по 5 аликвот плазмы крови объёмом не менее 300 мкл. Оценивали максимальную концентрацию ($C_{\max}$) за период 12 ч после приёма препарата; время достижения $C_{\max}$ в плазме ($T_{\max}$) за период 12 ч после приёма препарата; площадь под кривой «концентрация–время» (AUC_{0-12}) после приёма препарата до последнего измерения, превышающего предел количественного определения, в течение 12 ч наблюдения;

нормализованные по дозе $C_{\max}$ ($C_{\max}/D$) и AUC (AUC_{0-12}/D).

Ивакафтор, тезафтор, лумакафтор и элексафтор получены от Selleck Chemicals (14408 Sylvanfield Dr, Houston, TX 77014, США). Кислота хлористоводородная, метанол (метиловый спирт) и ацетонитрил предоставлены Thermo Fisher Scientific (168 Third Avenue, Waltham, Massachusetts, 02451, США), муравьиная кислота — Panreac Química SLU (Carrer del Garraf, 2, 08211 Castellar del Vallès, Барселона, Испания).

Программное обеспечение, использованное в работе: пакет программ Agilent Mass Hunter Workstation Software, версии Data Acquisition v. B.08.02, Qualitative Navigator v. B.08.00, Qualitative Workflow v. B.08.00

Концентрации тезафтора, ивакафтора и элексафтора в образцах плазмы определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с масс-спектрометрическим (МС) детектированием в одном образце плазмы. Данная методика разработана авторами и валидирована. Образцы анализировали на жидкостном хроматографе Agilent 1200 (включающем четырехканальный насос, дегазатор подвижной фазы и термостат хроматографической колонки). В исследовании использовалась колонка Agilent Polaris 3 C18-A (5,0×50 мм, 5 мкм). Разделение проводили при температуре колонки 40°C. Подвижная фаза состояла из двух компонентов: раствора «А» (1 мл концентрированной муравьиной кислоты разбавляли деионизированной водой до общего объёма 1 л) и раствора «Б» (1 мл концентрированной муравьиной кислоты разбавляли ацетонитрилом до общего объёма 1 л). Хроматографическое разделение проводили в режиме градиентного элюирования. Объём вводимой пробы составлял 5 мкл. Анализ проводили в течение 10 мин. В этих условиях время удерживания (RT) хроматографических пиков анализируемых соединений составило: RT(тезафтора)=1,9 мин; RT(лумакафтора)=4,4 мин; RT(ивакафтора)=4,4 мин; RT(элексафтора)=7,2 мин (Рис. 1).

Регистрацию масс-спектров тезафтора, ивакафтора, лумакафтора и элексафтора проводили в режиме мониторинга множественных молекулярных реакций (MRM) на масс-спектрометре Agilent TripleQuad LC/MS 6410 (тип тройной квадруполь) после положительной ионизации на электроспрее. Давление газораспылителя составляло 35 фунтов на кв. дюйм. Объёмный расход осушающего газа — 10 л/мин, температура источника ионов — 350°C. Значение напряжения фрагментации составило 135 В; значения напряжения на коллизионной ячейке составили: для элексафтора — 30 В, для ивакафтора —

35 В, для лумакафтора — 40 В, и для тезакафтора — 20 В. Аналитический диапазон определения концентраций целевых соединений составил 0,1–50 мкг/мл.

Пробоподготовку образцов плазмы крови проводили методом осаждения белков смесью метанола с 0,1% раствором кислоты хлористоводородной. Образцы плазмы размораживали при комнатной температуре. Затем 100 мкл плазмы переносили в пластиковые пробирки типа «Эппендорф», добавляли 250 мкл смеси метанола с 0,1% раствором кислоты хлористоводородной (в соотношении 9:1), перемешивали на встряхивателе Vortex и оставляли на 10 мин. Затем образцы снова перемешивали. Полученные образцы центрифугировали при 10 000 об/мин в течение 10 мин с использованием центрифуги Eppendorf MiniSpin (Германия). Надосадочную жидкость переносили в хроматографические флаконы и помещали в автосамплер хроматографа для анализа.

Валидация бионалитической методики

Бионалитическая методика валидирована в соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза², руководством M10 по валидации бионалитических методов Международного совета по гармонизации технических требований к фармацевтическим препаратам для человека³, и Руководством по валидации бионалитических методов для промышленности Управления по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами⁴, 2018 г.

Валидация охватывала следующие параметры: селективность, нижний предел количественного определения (НПКО), функцию отклика и аналитический диапазон, точность, прецизионность, эффект матрицы и стабильность. Концентрации тезакафтора, ивакафтора, лумакафтора и элексакафтора в плазме оценивали методом прямой калибровки. Предел чувствительности метода составил 0,01 мкг/мл, НПКО — 100 нг/мл, аналитический диапазон — от 0,1 до 50 мкг/мл. Для построения калибровочной кривой в рамках аналитических циклов анализа образцов плазмы пациентов использовали калибровочные растворы со следующими концентрациями: 0,1, 0,25, 0,5, 1,

2,5, 5, 10, 25 и 50 мкг/мл. Калибровочные растворы и растворы контроля качества готовили следующим образом: к 90 мкл плазмы, не содержащей аналитов, добавляли 10 мкл соответствующих рабочих растворов (разбавленных матрицей в 10 раз) с последующим вихревым перемешиванием.

Молекулярно-генетический анализ

Молекулярно-генетический анализ проводили на тотальной ДНК, выделенной из лейкоцитов цельной крови с помощью стандартного метода фенол-хлороформной экстракции (объем от 100 до 200 мкл цельногеномной ДНК). Для 9 пациентов проведено определение нуклеотидной последовательности методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру на приборе фирмы Applied Biosystems (США) согласно протоколу фирмы производителя. Анализ протяжённых перестроек гена *CFTR* проводили на этом же приборе методом количественной MLPA (мультиплексной лигазо-зависимой амплификации проб) [22]. Обработка данных секвенирования проведена с использованием стандартного автоматизированного алгоритма, предлагаемого ThermoFisher Scientific (Torrent Suite™), а также программного обеспечения Gene-Talk и NGSDData.

Анализ данных

На основании полученных данных о плазменных концентрациях тезакафтора, ивакафтора, элексакафтора и лумакафтора рассчитаны ФК параметры с использованием модельно-независимого метода (AUC_{0-12} ; AUC_{0-12-D} ; C_{max} ; C_{max-D} ; T_{max}). Для каждого ФК параметра рассчитаны минимальное (min) и максимальное значения (max), среднее значение (M) и медиана (Me), 25% и 75% квартили (Q1; Q3), коэффициент вариации (CV), стандартное отклонение (SD) и стандартная ошибка среднего (SE). Статистический анализ, визуализация данных и расчёт ФК параметров проводились с использованием языка программирования R версии 4.4.1 (R Core Team) в интегрированной среде разработки RStudio версии 2024.09.0 Build 375 (Posit PBC) с дополнительным использованием библиотеки tidyverse версии 2.0.0 [23], ggplot2 версии 3.5.1 [24] и PKNSA версии 0.11.0 [25]. Анализ наличия достоверных отличий между ФК параметрами исследуемых препаратов проводили в двух возрастных группах (<12 лет и ≥12 лет) с использованием *t*-критерия Уэлча (Welch *t*-test). Отличия признавались достоверными при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики исследуемой популяции

В исследование включено 32 пациента. Клинико-демографические характеристики исследуемой популяции представлены в таблице 1.

² Eurasian Economic Commission. Decision of the Eurasian Economic Commission Council No. 85. Rules for conducting bioequivalence studies of medical products within the framework of the Eurasian Economic Union. November 3, 2016.

³ ICH M10 on bioanalytical method validation – Scientific guideline. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-m10-bioanalytical-method-validation-scientific-guideline>. Accessed on 01.03.2025

⁴ Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/bioanalytical-method-validation-guidance-industry>

Генетическое исследование

На первом этапе проводили генетическое исследование. У 15,63% (5 из 32) пациентов установлен «мягкий» генотип, у 84,38% (27 из 32) — «тяжелый». Анализ позволил обнаружить, что 37,5% (12 из 32) пациентов являлись гомозиготами, из них вариант *F508del/F508del* наблюдался в 91,67%. Гетерозиготы определены в 62,5%, среди них доля *F508del/не F508del* составила 80% (16 из 20) (Табл. 2).

Следующий этап исследования включал определение концентраций CFTR-модуляторов в образцах плазмы, полученных от пациентов (общее количество проанализированных в исследовании образцов плазмы крови — 154). При расчёте ФК параметров доза каждого из препаратов рассчитывалась с учётом веса пациента (мг/кг). ФК параметры тезакафтора, рассчитанные по результатам анализа проб плазмы, полученных от 29 пациентов, представлены в таблице 3. Средний возраст популяции, включавшей 29 пациентов, составил $13,13 \pm 3,00$ (min=6,6; max=17,9) лет, средняя масса тела $45,55 \pm 13,45$ (min=19,5; max=80,0) кг. При анализе подгрупп пациентов <12 лет ($n=11$) и ≥ 12 лет ($n=18$) достоверные отличия выявлены лишь для дозы препарата (мг/кг), $p=0,012$.

Индивидуальные ФК кривые тезакафтора, построенные на основе данных о концентрациях в плазме пациентов, представлены на рисунке 2.

ФК параметры элексафтора представлены в таблице 4. Сравнение параметров в популяциях пациентов <12 лет ($n=11$) и ≥ 12 лет ($n=18$) позволило выявить достоверно более высокое значение $C_{\max-D}$ во второй группе ($p=0,027$) несмотря на то, что эти пациенты получали низкую дозу препарата (мг/кг) ($p=0,013$).

ФК параметры ивакафтора представлены в таблице 5. Данные собраны от 32 пациентов, получавших комбинацию элексафтор/тезакафтор/ивакафтор, и от 3 пациентов, получавших комбинацию ивакафтор/лумакафтор. Как и в случае с элексафтором, для ивакафтора мы обнаружили достоверно более высокое значение $C_{\max-D}$ ($p=0,046$) для пациентов ≥ 12 лет на фоне достоверно более низкой дозой (мг/кг) препарата ($p=0,041$).

Данные о ФК параметрах лумакафтора получены на основании образцов плазмы крови 3 пациентов (возраст: 14,3, 10,3 и 9,4 года) (табл. 6). Малое число пациентов ограничивает возможности анализа полученных данных.

Следующий этап работы посвящён оценке влияния различных генотипов на ФК параметры CFTR-модуляторов.

Значение AUC_{0-12-D} и $T_{\max}$ при разных генотипах полиморфного варианта *CYP2C6*4* гена *CYP2C6* ($M \pm SD$) представлены в таблице 7. Результаты свидетельствовали о том, что генотип GG (ассоциируемый с «медленным» метаболизмом) приводит к статистически значимому ($p < 0,05$)

повышению системной экспозиции двух из трех исследованных препаратов (элексафтор и ивакафтор).

Оценка количественного содержания тезакафтора (мкг/мл) в образцах плазмы крови пациентов с МВ при разных генотипах полиморфного варианта *CYP2C19*2* гена *CYP2C19* значимых отличий не обнаружила (табл. 8).

Результаты оценки влияния различных генотипов полиморфного варианта *CYP2D6*4* гена *CYP2D6* на содержание элексафтора (мкг/мл) в образцах плазмы крови пациентов с МВ представлены в таблице 9. Достоверно более высокая концентрация элексафтора отмечена в точке 3 часа в группе медленных метаболизаторов (генотип AA).

Оценка влияния генотипа (при синдроме Жильбера) позволила выявить ряд достоверных отличий в количественном содержании CFTR модуляторов (табл. 10).

Анализ ФК параметров (табл. 11) не обнаружил статистически значимого влияния полиморфизма гена *UGT1A1* (включая варианты, вызывающие синдром Жильбера) на системную экспозицию исследуемых препаратов (тезакафтора, элексафтора и ивакафтора).

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные результаты получены в популяции, включавшей 32 пациента с МВ в возрасте от 6,6 до 17,9 лет. Генетический анализ подтвердил преобладание «тяжелого» генотипа (84,4% пациентов носители мутации *F508del*), ассоциированного с классическим фенотипом заболевания. Доля гомозигот по мутации *F508del* составила 34,4% ($n=11$) от общей выборки. Вариант *F508del/не F508del* являлся преобладающим среди гетерозигот (80%). Согласно международным данным, мутация *F508del* доминирует среди прочих: частота для пациентов в США составляет 79%, в Европе — 59%, в Бразилии — 44% [26]. В исследовании А. Orenti и соавт. (2023) продемонстрировано, что для гетерозигот *F508del/не F508del* в сравнении с гомозиготами прогноз МВ менее благоприятен: начиная с детского возраста у них наблюдалось достоверно более быстрое ухудшение дыхательной функции, оценённое по величине снижения ОФВ1, большая частота инфицирования *Pseudomonas aeruginosa* и более высокие показатели летальности [27]. Вместе с тем важно отметить, что за 10-летний период (с 2011 по 2021 гг.) в общей популяции европейских пациентов с МВ наблюдался устойчивый тренд к улучшению показателей ОФВ1: среди детей % от прогнозируемой величины увеличился с 85 до 94,2%, среди взрослых — с 63,6 до 74,7% [28]. По данным авторов наибольшее улучшение зарегистрировано у носителей мутации *F508del* в 2021 году, что связано со

стартом активного применения комбинации элексафтор/тезакафтор/ивакафтор. По данным британского регистра пациентов с МВ, общая доля пациентов с МВ, которым не подходит указанная комбинация препаратов, составляет всего 8,6% (852 из 9887) — это пациенты с отсутствием мутации *F508del* [29]. Систематический обзор исследований, выполненных в различных странах с использованием национальных регистров пациентов с МВ (в анализ включено 57), установил, что комбинация элексафтор/тезакафтор/ивакафтор характеризовалась наиболее выраженным улучшением состояния лёгких, несмотря на некоторую вариабельность результатов [30]. Отмеченная вариабельность может быть следствием изменения ФК параметров CFTR модуляторов, что обосновывает важность проведения ФК исследований в различных популяциях пациентов.

Представленная нами комплексная оценка ФК параметров элексафтора, тезакафтора, ивакафтора и лумакафтора позволила выявить некоторое влияние возраста пациентов с МВ на ФК параметры исследуемых препаратов. Для элексафтора и ивакафтора выявлена однонаправленная тенденция: у пациентов в возрасте ≥ 12 лет зарегистрированы достоверно более высокие значения $C_{\max_D}$ ($p=0,027$ для элексафтора, $p=0,046$ для ивакафтора), что наблюдалось несмотря на то, что подростки получали достоверно более низкие весовые дозы (мг/кг) обоих препаратов по сравнению с группой <12 лет ($p=0,013$ и $p=0,041$ соответственно). Полученные данные свидетельствуют о существенных возрастных различиях в фармакокинетике данных CFTR-модуляторов, что, вероятно, связано с изменением активности метаболических ферментов и объёма распределения в процессе роста.

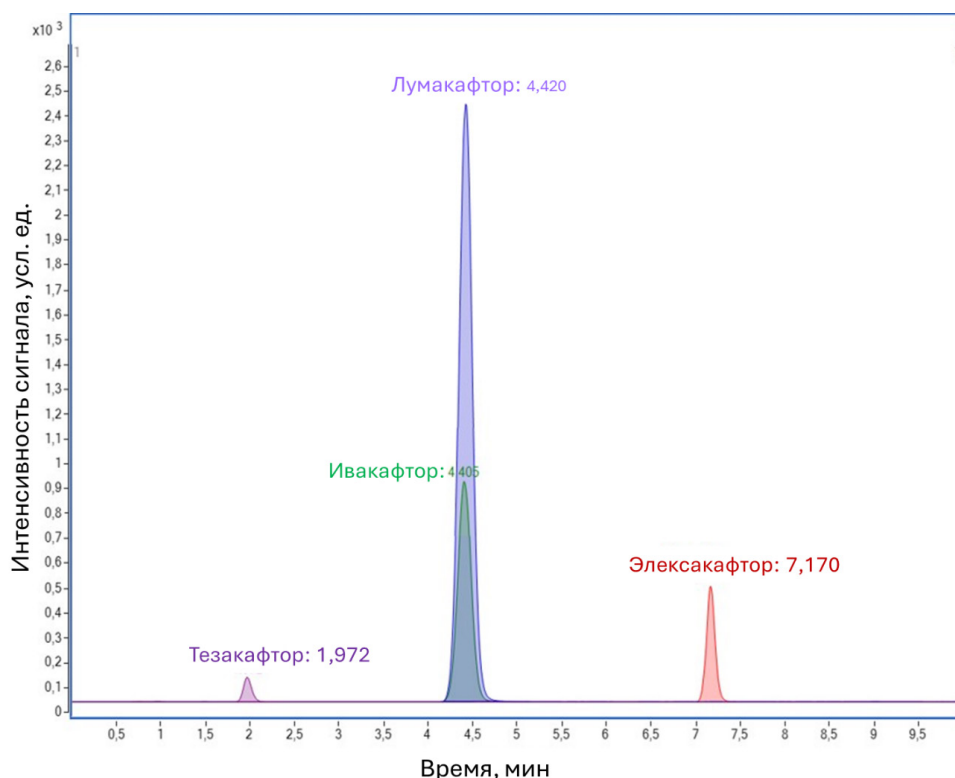


Рисунок 1 — Хромато-масс-спектрограмма стандартного образца плазмы, содержащего анализируемые соединения в концентрации 1 мкг/мл.

Таблица 1 — Клинико-демографические характеристики исследуемой популяции.

Параметр	Значение			
	M $\pm$ SD	min	max	n (%)
Возраст на момент участия в исследовании, лет	12,95 $\pm$ 2,97	6,60	17,90	—
Возраст первичной диагностики МВ, лет	1,33 $\pm$ 2,11	0	15,0	—
Пол	—	—	—	—
	женский			18(56,25)
	мужской			14 (43,75)
Вес, кг	44,07 $\pm$ 13,45	19,5	80,0	—

Примечание: МВ — муковисцидоз.

**Таблица 2 — Структура гомозигот и гетерозигот
 (F508del/F508del, F508del/не F508del, не F508del/не F508del)**

Гомозиготы (n=12)		Гетерозиготы, всего 20	
Тип	n (%)	Тип	n (%)
F508del/F508del	11 (91,67)	F508del/не F508del:	16 (80,00)
R1066C/R1066C	1 (8,33)	F508del/2184insA	1 (6,25)
		F508del/406-1G->A	1 (6,25)
		F508del/3849+10KbC->T	1 (6,25)
		F508del/CFTRdele2,3	5 (31,25)
		F508del/L1335P	1 (6,25)
		F508del/L138ins	1 (6,25)
		F508del/S466X;R1070Q	2 (12,5)
		F508del/p.Tyr84X	1 (6,25)
		F508del/R553X	1 (6,25)
		F508del/2143delT	1 (6,25)
		F508del/S1196X	1 (6,25)
		не F508del/не F508del	4 (20,00)
		3272-16T>A/CFTRdele9	1 (25)
		CFTRdele2,3/E92K	1 (25)
		CFTRdele2,3/4015	1 (25)
		G85E/CFTRdele2,3	1 (25)

**Таблица 3 — Фармакокинетические параметры тезакафтора
 в исследуемой педиатрической популяции (n=29)**

Параметр	Значение			
	M±SD	Me (Q1; Q3)	[min; max]	t-критерий Уэлча
AUC ₀₋₁₂ , ч×мкг/мл (общая популяция, n=29)	83,43±40,69	86,61 (54,41; 110,83)	[17,48; 208,11]	нп
AUC ₀₋₁₂ , ч×мкг/мл (популяция <12 лет, n=11)	90,70±50,25	90,73 (44,29; 116,1)	[27,9; 208,11]	t=0,68, df=15, p=0,51
AUC ₀₋₁₂ , ч×мкг/мл (популяция ≥12 лет, n=18)	78,99±34,44	81,26 (56,1; 95,9)	[17,48; 144,2]	
AUC ₀₋₁₂ —D, г×ч/мл (общая популяция, n=29)	80,65±42,79	81,28 (45,55; 104,3)	[22,32; 227,41]	нп
AUC ₀₋₁₂ —D, г×ч/мл (популяция <12 лет, n=11)	72,74±36,76	74,40 (40,40; 112,62)	[22,32; 129,03]	t=0,819, df=25, p=0,42
AUC ₀₋₁₂ —D, г×ч/мл (популяция ≥12 лет, n=18)	85,49±46,42	83,38 (49,74; 102,62)	[22,72; 227,41]	
C _{max} , мкг/мл (общая популяция, n=29)	10,0±4,78	10,21 (5,98; 12,56)	[1,83; 25,45]	нп
C _{max} , (популяция <12 лет, n=11)	11,27±5,79	11,38 (6,05; 13,92)	[4,78; 25,45]	t=1,025, df=15, p=0,32
C _{max} , (популяция ≥12 лет, n=18)	9,23±4,02	10,03 (5,90; 11,62)	[1,83; 15,64]	
C _{max} —D, г/мл (общая популяция, n=29)	9,64±5,15	9,44 (5,35; 12,13)	[2,38; 28,36]	нп
C _{max} —D, (популяция <12 лет, n=11)	8,95±4,04	7,56 (5,16; 12,44)	[4,06; 15,78]	t=0,605, df=26, p=0,55
C _{max} —D, (популяция ≥12 лет, n=18)	10,06±5,79	9,49 (7,14; 11,82)	[2,38; 28,36]	
T _{max} , ч (общая популяция, n=29)	3,62±1,24	3,0 (3,0; 3,0)	[3,0; 6,0]	нп
T _{max} , ч (популяция <12 лет, n=11)	4,09±1,51	3,0 (3,0; 6,0)	[3,0; 6,0]	t=1,484, df=15, p=0,16
T _{max} , ч (популяция ≥12 лет, n=18)	3,33±0,97	3,0 (3,0; 3,0)	[3,0; 6,0]	
Доза, мг/кг (общая популяция, n=29)	1,09±0,31	1,11 (0,83; 1,30)	[0,41; 1,67]	нп
Доза, мг/кг (популяция <12 лет, n=11)	1,26±0,25	1,25 (1,03; 1,52)	[0,93; 1,67]	t=2,69, df=25, p=0,012*
Доза, мг/кг (популяция ≥12 лет, n=18)	0,98±0,31	0,94 (0,76; 1,22)	[0,41; 1,47]	

Примечание: * — различия достоверны при p < 0,05; нп — не применимо.

**Таблица 4 — Фармакокинетические параметры элексакафтора
в исследуемой педиатрической популяции (n=29)**

Показатель	Значение			
	M±SD	Me (Q1; Q3)	[min; max]	t-критерий Уэлча
AUC _{0-12^h} ч×мкг/мл (общая популяция, n=29)	102,01±47,39	88,70 (68,70; 121,84)	[25,86; 228,34]	нп
AUC _{0-12^h} ч×мкг/мл (популяция <12 лет, n=11)	99,93±50,45	88,70 (71,59; 119,91)	[25,86; 228,34]	t=0,178, df=20, p=0,86
AUC _{0-12^h} ч×мкг/мл (популяция ≥12 лет, n=18)	103,28±46,88	89,60 (62,87; 121,98)	[43,13; 198,6]	
AUC _{0-12^h} D, г×ч/мл (общая популяция, n=29)	48,64±21,14	41,07 (35,02; 63,98)	[10,34; 100,75]	нп
AUC _{0-12^h} D, г×ч/мл (популяция <12 лет, n=11)	39,57±16,43	38,54 (29,16; 49,16)	[10,34; 70,78]	t=2,031, df=25, p=0,053
AUC _{0-12^h} D, г×ч/мл (популяция ≥12 лет, n=18)	54,19±22,17	47,93 (39,39; 68,12)	[25,06; 100,75]	
C _{max^h} мкг/мл (общая популяция, n=29)	10,26±4,06	8,74 (7,20; 12,12)	[4,25; 21,91]	нп
C _{max^h} (популяция <12 лет, n=11)	9,9±4,33	8,74 (6,91; 11,82)	[4,34; 20,95]	t=0,339, df=23, p=0,74
C _{max^h} (популяция ≥12 лет, n=18)	10,49±4,87	9,29 (7,48; 12,76)	[4,25; 21,91]	
C _{max^h} D, г/мл (общая популяция, n=29)	4,86±1,97	4,22 (3,57; 6,09)	[1,73; 9,57]	нп
C _{max^h} D, (популяция <12 лет, n=11)	3,93±1,39	3,73 (2,69; 4,85)	[1,73; 6,49]	t=2,342, df=26, p=0,027*
C _{max^h} D, (популяция ≥12 лет, n=18)	5,44±2,08	4,80 (3,82; 6,63)	[3,22; 9,57]	
T _{max^h} ч (общая популяция, n=29)	6,41±3,28	6,0 (4,5; 9,0)	[0; 12]	нп
T _{max^h} ч (популяция <12 лет, n=11)	6,55±2,25	6,0 (6,0; 6,0)	[3,0; 12,0]	t=0,188, df=26, p=0,85
T _{max^h} ч (популяция ≥12 лет, n=18)	6,33±3,83	6,0 (3,0; 9,0)	[0; 12,0]	
Доза, мг/кг (общая популяция, n=29)	2,18±0,63	2,22 (1,67; 2,60)	[0,82; 3,33]	нп
Доза, мг/кг (популяция <12 лет, n=11)	2,52±0,49	2,50 (2,06; 3,03)	[1,85; 3,33]	t=2,672, df=24, p=0,013*
Доза, мг/кг (популяция ≥12 лет, n=18)	1,97±0,62	1,88 (1,52; 2,44)	[0,82; 2,94]	

Примечание: * — различия достоверны при p < 0,05; нп — не применимо.

**Таблица 5 — Фармакокинетические параметры ивакафтора
в исследуемой педиатрической популяции (n=32)**

Показатель	Значение			
	M±SD	Me (Q1; Q3)	[min; max]	t-критерий Уэлча
AUC _{0-12^h} ч×мкг/мл (общая популяция, n=29)	31,51±23,80	25,31 (16,90; 36,83)	[3,33; 124,63]	нп
AUC _{0-12^h} ч×мкг/мл (популяция <12 лет, n=11)	29,94±30,82	20,27 (14,08; 36,32)	[3,33; 124,63]	t=0,276, df=17, p=0,780
AUC _{0-12^h} ч×мкг/мл (популяция ≥12 лет, n=18)	32,58±18,42	27,24 (22,85; 48,37)	[5,15; 76,60]	
AUC _{0-12^h} D, г×ч/мл (общая популяция, n=29)	19,55±12,80	19,98 (8,74; 26,62)	[0,73; 51,51]	нп
AUC _{0-12^h} D, г×ч/мл (популяция <12 лет, n=11)	14,97±13,56	9,37 (5,37; 22,33)	[0,73; 51,51]	t=1,677, df=23, p=0,107
AUC _{0-12^h} D, г×ч/мл (популяция ≥12 лет, n=18)	22,69±11,58	21,73 (13,89; 32,35)	[1,78; 45,96]	
C _{max^h} мкг/мл (общая популяция, n=29)	3,67±2,49	3,25 (2,37; 4,33)	[0,41; 12,23]	нп
C _{max^h} (популяция <12 лет, n=11)	3,37±2,93	2,76 (1,63; 3,95)	[0,41; 12,23]	t=0,533, df=20, p=0,600
C _{max^h} (популяция ≥12 лет, n=18)	3,88±2,20	3,44 (2,66; 5,23)	[0,67; 9,25]	
C _{max^h} D, г/мл (общая популяция, n=29)	2,28±1,46	2,12 (1,10; 3,17)	[0,09; 6,35]	нп
C _{max^h} D, (популяция <12 лет, n=11)	1,67±1,32	1,21 (0,85; 2,26)	[0,09; 5,06]	t=2,089, df=27, p=0,046*
C _{max^h} D, (популяция ≥12 лет, n=18)	2,70±1,44	2,55 (1,57; 3,43)	[0,25; 6,35]	
T _{max^h} ч (общая популяция, n=29)	5,34±2,82	6,0 (3,0; 6,0)	[0; 12,0]	нп
T _{max^h} ч (популяция <12 лет, n=11)	4,85±1,52	6,0 (3,0; 6,0)	[3,0; 6,0]	t=0,926, df=26, p=0,363
T _{max^h} ч (популяция ≥12 лет, n=18)	5,68±3,45	6,0 (3,0; 6,0)	[0; 12,0]	
Доза, мг/кг (общая популяция, n=29)	1,89±0,94	1,72 (1,29; 2,17)	[0,61; 5,10]	нп
Доза, мг/кг (популяция <12 лет, n=11)	2,35±1,16	1,88 (1,63; 2,46)	[1,39; 5,10]	t=2,217, df=16, p=0,041*
Доза, мг/кг (популяция ≥12 лет, n=18)	1,57±0,62	1,50 (1,14; 1,97)	[0,61; 3,33]	

Примечание: * — различия достоверны при p < 0,05; нп — не применимо.

**Таблица 6 — Фармакокинетические параметры лумакафтора
в исследуемой педиатрической популяции (n=3)**

Номер пациента	AUC ₀₋₁₂ , ч×мкг/мл	AUC ₀₋₁₂ —D, г×ч/мл	C _{max} , мкг/мл	C _{max} —D, г/мл	T _{max} , ч	Доза, мг/кг
3	393,90	107,54	40,38	11,02	6	3,63
4	499,46	93,65	51,53	9,66	0	5,33
7	194,62	47,68	24,48	6,0	3	4,08
M	362,66	82,95	38,8	8,9	3	4,35
SD	154,8	31,33	13,59	2,6	3	0,88

**Таблица 7 — Значение площади под фармакокинетической кривой в интервале 0–12 ч,
нормированное на дозу (AUC₀₋₁₂—D) и время достижения максимальной концентрации (T_{max})
при разных генотипах полиморфного варианта CYP2C6*4 гена CYP2C6, M±SD**

Показатель	Генотип			p-значение
	AA (1) медленный 1 (4,2%)	AG (2) 4 (16,7%)	GG (3) 19 (79,1%)	
Тезакафтор				
AUC ₀₋₁₂ —D	102,6	64,2±33,7	87,3±46,2	p ₂₋₃ =0,056
T _{max}	3	3,7±1,3	3,5±1,5	p ₂₋₃ =0,040*
Элексакафтор				
AUC ₀₋₁₂ —D	50,0	41,1±11,2	52,1±24,5	p ₂₋₃ =0,007*
T _{max}	3	6,7±2,9	6,5±3,5	p >0,05
Ивакафтор				
AUC ₀₋₁₂ —D	29,3	15,8±11,7	21,1±13,4	p ₂₋₃ =0,034*
T _{max}	3	4,4±2,1	6,0±3,1	p >0,05

Примечание: * — различия достоверны при p<0,05.

**Таблица 8 — Оценка количественного содержания тезакафтора (мкг/мл)
в образцах плазмы крови пациентов с муковисцидозом при разных генотипах
полиморфного варианта CYP2C19*2 гена CYP2C19, M±SD**

Время, ч	Генотип			p-значение
	AA (1) медленный 1 (4,2%)	AG (2) 4 (16,7%)	GG (3) 19 (79,1%)	
0	2,1	2,4±1,2	3,9±2,8	p>0,05
3	5,4	5,4±2,4	11,3±4,8	p ₂₋₃ =0,05
6	12,7	4,8±2,7	9,1±3,7	p>0,05
9	8,5	4,3±2,6	6,9±3,3	p>0,05
12	5,5	3,3±1,9	6,0±3,1	p>0,05

**Таблица 9 — Оценка количественного содержания элексакафтора (мкг/мл)
в образцах плазмы крови пациентов с муковисцидозом при разных генотипах полиморфного варианта
CYP2D6*4 гена CYP2D6, M±SD**

Время, ч	Генотип			p-значение
	AA (1) медленный 1 (4,2%)	AG (2) 7 (29,2%)	GG (3) 16 (66,6%)	
0	9,67	5,2±3,7	8,4±4,9	p>0,05
3	11,1	7,6±5,4	9,6±4,7	p ₂₋₃ =0,041*
6	10,5	8,1±4,9	10,7±3,8	p>0,05
9	10,1	7,7±3,9	9,9±4,2	p>0,05
12	8,4	6,8±3,2	9,2±4,0	p>0,05

Примечание: * — различия достоверны при p<0,05.

Таблица 10 — Оценка количественного содержания тезакафтора, элексакафтора, ивакафтора (мкг/мл) в образцах плазмы крови пациентов с муковисцидозом при разных генотипах гена *UGT1A1*, $M \pm SD$

Время, ч	Генотип		<i>p</i> -значение
	1*/28*, 28*/28* (синдром Жильбера) — 7 (29,2%)	1*/1* (3) — 16 (66,6%)	
Тезакафтор			
0	2,2±0,7	4,1±2,9	<i>p</i> >0,05
3	6,5±2,9	11,5±5,0	<i>p</i> =0,044*
6	6,3±3,5	9,5±3,7	<i>p</i> >0,05
9	4,4±2,2	8,1±2,2	<i>p</i> >0,05
12	3,2±1,7	6,5±3,0	<i>p</i> >0,05
Элексакафтор			
0	5,4±2,6	8,4±5,1	<i>p</i> >0,05
3	6,2±2,3	10,3±5,1	<i>p</i> >0,05
6	7,6±2,6	10,9±4,3	<i>p</i> =0,030*
9	6,4±1,7	10,5±4,2	<i>p</i> >0,05
12	5,8±1,6	10,2±4,1	<i>p</i> =0,043*
Ивакафтор			
0	1,2±0,9	3,1±2,2	<i>p</i> >0,05
3	4,4±0,4	4,4±2,7	<i>p</i> >0,05
6	2,3±1,0	4,1±2,2	<i>p</i> >0,05
9	1,4±0,6	3,3±2,0	<i>p</i> >0,05
12	1,0±0,5	3,0±2,1	<i>p</i> =0,032*

Примечание: * — различия достоверны при *p* < 0,05.**Таблица 11 — Значение площади под фармакокинетической кривой в интервале 0–12 ч, нормированное на дозу (AUC_{0-12-D}) и время достижения максимальной концентрации (T_{max}) при разных генотипах полиморфного варианта *UGT1A1*, $M \pm SD$**

Время, ч	Генотип		<i>p</i> -значение
	1*/28*, 28*/28* (синдром Жильбера) — 7 (29,2%)	1*/1* (3) — 16 (66,6%)	
Тезакафтор			
AUC _{0–12—} D	76,2±61,7	82,6±32,9	<i>p</i> >0,05
T _{max}	3,7±1,3	3,5±1,5	<i>p</i> >0,05
Элексакафтор			
AUC _{0–12—} D	45,5±23,2	49,6±20,7	<i>p</i> >0,05
T _{max}	5,7±3,2	6,8±3,4	<i>p</i> >0,05
Ивакафтор			
AUC _{0–12—} D	13,6±10,8	22,7±12,9	<i>p</i> >0,05
T _{max}	4,4±1,6	5,9±3,2	<i>p</i> >0,05

Проведённое нами исследование обнаружило высокую степень вариабельности ФК параметров CFTR-модуляторов. Так, для тезакафтора CV для показателя AUC_{0-12} составил 48,8%, для C_{max} — 47,8%. Индивидуальные значения AUC_{0-12} варьировали от 17,48 до 208,11 ч·мкг/мл (разброс более чем в 10 раз), а C_{max} — от 1,83 до 25,45 мкг/мл (разброс более чем в 13 раз). Возрастной анализ (<12 лет против ≥12 лет) не обнаружил отличий в показателях экспозиции тезакафтора (AUC_{0-12} , C_{max} , а также нормализованных по дозе параметрах), *p* > 0,05). Единственным достоверным различием стала более высокая весовая доза (мг/кг)

в группе пациентов младше 12 лет (1,26±0,25 против 0,98±0,31 мг/кг; *p* = 0,012). Соответственно, для тезакафтора определена высокая межиндивидуальная вариабельность экспозиции, не связанная напрямую с возрастным фактором. Отсутствие значимых различий для тезакафтора между возрастными группами согласуется с опубликованными данными, свидетельствующими о преимущественной линейности его ФК в исследованном диапазоне доз [15, 16].

Вариабельность экспозиции элексакафтора сопоставима с таковой для тезакафтора: CV% для AUC_{0-12} — 46,5%, для C_{max} — 39,6%. Диапазон значений AUC_{0-12} варьировал от 25,86 до

228,34 ч·мкг/мл (разброс в 8,8 раз). Анализ ФК параметров в группах <12 и ≥12 лет позволил выявить ряд отличий. Например, значение $C_{\max-D}$ было достоверно выше у детей ≥12 лет ($5,44 \pm 2,08$ г/мл против $3,93 \pm 1,39$, $p=0,027$). Для показателя AUC_{0-12-D} различия находились на границе статистической значимости ($54,19 \pm 22,17$ г·ч/мл против $39,57 \pm 16,43$, $p=0,053$), что подтверждает выявленную тенденцию. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что для пациентов в возрасте ≥12 лет характерна более высокая экспозиция элексакафтора в пересчёте на единицу дозы по сравнению группой <12 лет.

Ивакафтор продемонстрировал в нашем исследовании наиболее высокую межиндивидуальную вариабельность: CV% для AUC_{0-12} составил 75,5%. Диапазон значений AUC_{0-12} варьировал от 3,33 до $124,63$ ч·мкг/мл (разброс в 37 раз), $C_{\max}$ — от 0,41 до $12,23$ мкг/мл (разброс в 30 раз). Столь высокая вариабельность может быть обусловлена генетическим полиморфизмом гена *CYP3A4*, отвечающего за метаболизм ивакафтора, а также различиями в абсорбции. Как и для элексакафтора, для ивакафтора выявлены статистически значимые различия в величине $C_{\max-D}$ ($2,70 \pm 1,44$ г/мл у пациентов ≥12 лет против $1,67 \pm 1,32$ в группе <12 лет, $p=0,046$). Данное различие наблюдалось на фоне достоверно более низкой весовой дозы в старшей возрастной группе ($1,57 \pm 0,62$ против $2,35 \pm 1,16$ мг/кг, $p=0,041$). Анализ AUC_{0-12-D} в целом подтверждает наличие тенденции к более высоким значениям в группе ≥12 лет ($22,69 \pm 11,58$ против $14,97 \pm 13,56$ г·ч/мл), однако различия не достигли статистической значимости ($p=0,107$), что может быть связано с высокой вариабельностью показателя.

В отношении ФК параметров лумакафтора наше исследование ограничено лишь 3 пациентами, что не позволило сделать обоснованные выводы.

Таким образом, можно утверждать, что ФК параметры исследованных CFTR-модуляторов характеризуется крайне высокой межиндивидуальной вариабельностью экспозиции, что обосновывает целесообразность терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) для индивидуализации режима приёма препаратов [31]. Высокая межиндивидуальная вариабельность ФК параметров продемонстрирована в популяционном ФК анализе элексакафтора, тезакафтора и ивакафтора (2025 год, 96 детей в возрасте от 2 до 18 лет), осуществлённом с использованием однокамерных моделей. Авторы показали, что масса тела существенно влияла на кажущийся клиренс и объём распределения при аллометрическом масштабировании. У детей младше 12 лет массой тела 30–40 кг, получавших дозы, соответствующие взрослым (элексакафтор 200 мг, тезакафтор 100 мг,

ивакафтор 150 мг дважды в день), наблюдалась более высокая экспозиция (AUC , $C_{\max}$, $C_{\min}$) в сравнении со взрослыми пациентами с МВ [15]. Ещё одно популяционное ФК исследование также подтвердило, что масса тела является основной ковариатой, объясняющей вариабельность ФК параметров тезакафтора и ивакафтора в педиатрической популяции [32]. По данным систематического обзора 20 ФК исследований, применение CFTR-модуляторов у детей (ивакафтор, лумакафтор, тезакафтор, элексакафтор) характеризуется высокой межиндивидуальной и внутрииндивидуальной вариабельностью, которая, в первую очередь, связана с массой тела и степенью зрелости ферментов, метаболизирующих указанные препараты, а также с лекарственными взаимодействиями и функцией печени [17].

Выполненный нами фармакогенетический анализ позволил обнаружить пограничное, но с клинической точки зрения значимое различие в концентрации тезакафтора в точке 3 часа после приёма препарата между носителями генотипов AG и GG полиморфного варианта *CYP2C192* ($p=0,05$). У гомозигот GG («нормальные» метаболизаторы) концентрация в этой точке ($11,3 \pm 4,8$ мкг/мл) более чем вдвое превышала таковую у гетерозигот AG ($5,4 \pm 2,4$ мкг/мл). Это согласуется с достоверным различием по $T_{\max}$ для тезакафтора ($p=0,040$) и позволяет предположить, что генотип *CYP2C19* влияет преимущественно на процессы раннего этапа распределения тезакафтора. Полученные данные соотносятся с новым пониманием роли изофермента *CYP2C19* в метаболизме тезакафтора несмотря на то, что последний в большей степени считается субстратом *CYP3A4* [33]. Анализ влияния полиморфизма гена *CYP2D6* обнаружил ряд статистически значимых различий. Гомозиготный генотип GG, ассоциируемый с «медленным» метаболизмом, аффилирован с достоверно более высокой системной экспозицией (AUC_{0-12-D}) элексакафтора ($p=0,007$) и ивакафтора ($p=0,034$) по сравнению с гетерозиготами AG. Почасовой анализ концентраций элексакафтора подтвердил эту тенденцию — в точке 3 часа концентрация у гомозигот GG была значимо выше, чем у AG ($9,6 \pm 4,7$ против $7,6 \pm 5,4$ мкг/мл, $p=0,041$). Полученные нами данные подразумевают некоторое участие *CYP2D6* в метаболизме элексакафтора и ивакафтора, при этом опубликованные данные других исследователей свидетельствуют об отсутствии значимой роли *CYP2D6* в биотрансформации ивакафтора, который в основном метаболизируется ферментами *CYP3A* (*CYP3A4* и *CYP3A5*) [17, 34]. Аналогичная картина характерна для элексакафтора, который, согласно опубликованным данным, метаболизируется преимущественно под действием *CYP3A4/5* [35].

В ранее опубликованном исследовании, посвящённом изучению влияния различных генотипов ферментов биотрансформации фазы I на эффективность и безопасность модуляторов CFTR

у пациентов с МВ, выявлены некоторые значимые ассоциации [36]. Установлено, что у пациентов с генотипом АС полиморфного варианта *CYP2C9*3* 1 год лечения модуляторами CFTR приводил к улучшению показателей массы тела, роста и индекса массы тела по сравнению с носителями генотипа АА. Благоприятные эффекты, касающиеся увеличения массы тела у пациентов с МВ, зарегистрированы у носителей генотипа GG полиморфного варианта *CYP2D6*4*. При изучении профиля безопасности авторы выявили, что генотип GG полиморфизма *CYP2D6*4* и генотип АА полиморфизма *CYP2C19*2* ассоциированы с повышенной частотой побочных эффектов, особенно с повышенным уровнем сывороточных печеночных трансаминаз [36].

Вопреки ожиданиям, основанным на участии *UGT1A1* в фазе II метаболизма ксенобиотиков, наличие аллелей, ассоциированных с синдромом Жильбера (28^*28^* и 1^*28^*), не привело к снижению скорости метаболизма исследуемых препаратов. Напротив, в ряде временных точек (3 ч для тезакафтора, 6 и 12 ч для элексакафтора, 12 ч для ивакафтора) концентрации в группе «нормального» генотипа $1^*/1^*$ парадоксально выше ($p < 0,05$). Однако при анализе интегрального показателя AUC_{0-12h} эти различия нивелировались ($p > 0,05$). Можно предположить, что выявленные точечные различия обусловлены малым размером выборки и высокой вариабельностью (коэффициент вариации в группе с синдромом Жильбера для AUC тезакафтора достигал 81%), либо влиянием неучтенных факторов. Наши данные позволяют заключить, что полиморфизм *UGT1A1* не является ключевым предиктором изменения экспозиции тройной комбинации, что согласуется с опубликованными данными, свидетельствующими о преимущественном метаболизме этих препаратов через систему цитохрома P450. Несмотря на тот факт, что опубликованные данные не выявили значимой роли *UGT1A1* в метаболизме CFTR-модуляторов, наличие синдрома Жильбера обнаруживает ассоциацию с худшим профилем безопасности данной группы препаратов. В работе Е.К. Zhekaite и соавт. (2025) установлено, что частота развития нежелательных реакций, связанных с приемом CFTR-модуляторов, значительно выше у пациентов с МВ и синдромом Жильбера

(элексакафтор/тезакафтор/изакафтор — 30% против 10% у пациентов без синдрома Жильбера; ивакафтор/лумакафтор — 28% против 4%, $p < 0,05$ в обоих случаях) [37].

Ограничения исследования

При интерпретации результатов следует учитывать ряд ограничений. Небольшой объем выборки в подгруппах редких генотипов (в частности, гомозигот АА в случае полиморфного варианта *CYP2D6*4* гена *CYP2D6*), которые исключены из сравнительного анализа, ограничивает статистическую мощность и не позволяет сделать окончательные выводы для ультрамедленных или ультрабыстрых метаболизаторов. Авторы не оценивали концентрации метаболитов исследуемых препаратов, что, возможно, могло дать более полную картину потенциальных факторов, влияющих на биотрансформацию исследуемых препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное ФК исследование выявило выраженную межиндивидуальную вариабельность экспозиции CFTR-модуляторов у детей с МВ. Наименьшая вариабельность параметров зафиксирована для элексакафтора, наибольшая — для ивакафтора. Высокая вариабельность последнего обосновывает клиническую значимость проведения ТЛМ с целью оптимизации терапии и минимизации риска нежелательных явлений или недостаточной эффективности. Установлена возрастная зависимость экспозиции элексакафтора и ивакафтора, которая указывает на необходимость учета возраста как критического фактора при разработке персонализированных дозовых режимов тройной комбинации у детей и подростков с МВ. Влияние генетического полиморфизма ферментов биотрансформации на экспозицию ивакафтора и элексакафтора в педиатрической популяции обосновывает целесообразность проведения дальнейших исследований, направленных на разработку алгоритмов персонализированного дозирования CFTR-модуляторов на основе результатов фармакогенетического тестирования.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Зырянов С.К. — определение концепции, пересмотр и редактирование рукописи; Кондратьева Е.И. — проведение исследования, пересмотр и редактирование рукописи; Жекайте Е.К. — проведение исследования, анализ данных, пересмотр и редактирование рукописи; Бутранова О.И. — сбор и анализ данных, написание и редактирование рукописи; Бочков П.О. — проведение исследования, работа с данными. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Deletang K., Taulan-Cadars M. Splicing mutations in the *CFTR* gene as therapeutic targets // *Gene Ther.* – 2022. – Vol. 29, No. 7-8. – P. 399–406. DOI: 10.1038/s41434-022-00347-0
- Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: The Changing Face of Cystic Fibrosis in the Era of Precision Medicine // *Front Pharmacol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 1662. DOI: 10.3389/fphar.2019.01662
- Ramananda Y., Naren A.P., Arora K. Functional Consequences of CFTR Interactions in Cystic Fibrosis // *Int J Mol Sci.* – 2024. – Vol. 25, No. 6. – P. 3384. DOI: 10.3390/ijms25063384
- Huang W., Smith A.T., Korotun M., Iacono A., Wang J. Lung Transplantation in a New Era in the Field of Cystic Fibrosis // *Life (Basel).* – 2023. – Vol. 13, No. 7. – P. 1600. DOI: 10.3390/life13071600
- Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Жекайте Е.К., Паснова Е.В., Фатхуллина И.Р., Максимычева Т.Ю., Шерман В.Д., Куцев С.И. Эффективность CFTR-модуляторов в клинической практике (6-месячное наблюдение) // *Пульмонология.* – 2023. – Т. 33, № 2. – С. 189–197. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-189-197. EDN: PXAWOS
- Yu H., Burton B., Huang C.J., Worley J., Cao D., Johnson J.P.Jr., Urrutia A., Joubran J., Seepersaud S., Sussky K., Hoffman B.J., Van Goor F. Ivacaftor potentiation of multiple CFTR channels with gating mutations // *J Cyst Fibros.* – 2012. – Vol. 11, No. 3. – P. 237–245. DOI: 10.1016/j.jcf.2011.12.005
- Merlo C.A., Thorat T., DerSarkissian M., McGarry L.J., Nguyen C., Gu Y.M., Healy J., Rubin J.L., Brookhart M.A. Long-term impact of ivacaftor on mortality rate and health outcomes in people with cystic fibrosis // *Thorax.* – 2024. – Vol. 79, No. 10. – P. 925–933. DOI: 10.1136/thorax-2023-220558
- Connett G.J. Lumacaftor-ivacaftor in the treatment of cystic fibrosis: design, development and place in therapy // *Drug Des Devel Ther.* – 2019. – Vol. 13. – P. 2405–2412. DOI: 10.2147/DDDT.S153719
- Clancy J.P., Rowe S.M., Accurso F.J., Aitken M.L., Amin R.S., Ashlock M.A., Ballmann M., Boyle M.P., Bronsveld I., Campbell P.W., De Boeck K., Donaldson S.H., Dorkin H.L., Dunitz J.M., Durie P.R., Jain M., Leonard A., McCoy K.S., Moss R.B., Pilewski J.M., Rosenbluth D.B., Rubenstein R.C., Schechter M.S., Botfield M., Ordoñez C.L., Spencer-Green G.T., Vernillet L., Wisseh S., Yen K., Konstan M.W. Results of a phase IIa study of VX-809, an investigational CFTR corrector compound, in subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation // *Thorax.* – 2012. – Vol. 67, No. 1. – P. 12–18. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200393
- Stahl M., Roehmel J., Eichinger M., Doellinger F., Naehrlich L., Kopp M.V., Dittich A.M., Sommerburg O., Ray P., Maniktala A., Xu T., Conner S., Joshi A., Mascia M., Wielpütz M.O., Mall M.A. Long-Term Impact of Lumacaftor/Ivacaftor Treatment on Cystic Fibrosis Disease Progression in Children 2-5 Years of Age Homozygous for *F508del-CFTR*: A Phase 2, Open-Label Clinical Trial // *Ann Am Thorac Soc.* – 2024. – Vol. 21, No. 11. – P. 1550–1559. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202402-2010C
- Shiferaw D., Faruqi S. Profile of tezacaftor/ivacaftor combination and its potential in the treatment of cystic fibrosis // *Ther Clin Risk Manag.* – 2019. – Vol. 15:1029–1040. DOI: 10.2147/TCRM.S165027. Erratum in: *Ther Clin Risk Manag.* – 2019. – Vol. 15. – P. 1207. DOI: 10.2147/TCRM.S232419
- Guerra L., Favia M., Di Gioia S., Laselva O., Bisogno A., Casavola V., Colombo C., Conese M. The preclinical discovery and development of the combination of ivacaftor + tezacaftor used to treat cystic fibrosis // *Expert Opin Drug Discov.* – 2020. – Vol. 15, No. 8. – P. 873–891. DOI: 10.1080/17460441.2020.1750592
- Ridley K., Condren M. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: The First Triple-Combination Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulating Therapy // *J Pediatr Pharmacol Ther.* – 2020. – Vol. 25, No. 3. – P. 192–197. DOI: 10.5863/1551-6776-25.3.192
- Silva Filho L.V.R.F.D., Athanazio R.A., Tonon C.R., Ferreira J.C., Tanni S.E. Use of elexacaftor+tezacaftor+ivacaftor in individuals with cystic fibrosis and at least one F508del allele: a systematic review and meta-analysis // *J Bras Pneumol.* – 2024. – Vol. 49, No. 6. – P. e20230187. DOI: 10.36416/1806-3756/e20230187
- Truong N.H., Benaboud S., Bouazza N., Barboura M., Bardin E., Miralles M., Lui G., Froelicher-Bournaud L., Rouillon S., Bihouee T., Bui S., Reix P., Dalphin M.L., Laurans M., Languepin J., Corvol H., Troussier F., Weiss L., Cinthia R., Tatopoulos A., Deneuville E., Chiron R., Stremler N., Llerena C., Ramel S., Perisson C., Houdoin V., Mittaine M., Treluyer J.M., Sermet-Gaudelus I., Foissac F.; MODUL-CF study group. Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Population Pharmacokinetics in Pediatric Patients With Cystic Fibrosis // *Clin Transl Sci.* – 2025. – Vol. 18, No. 5. – P. e70245. DOI: 10.1111/cts.70245
- Vonk S.E.M., Terheggen-Lagro S.W.J., Haarman E.G., Hashimoto S., Maitland-van der Zee A.H., Mathôt R.A.A., Kemper E.M.; Amsterdam Mucociliary Clearance Disease (AMCD) research group. Real-world pharmacokinetics of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in children with cystic fibrosis: a prospective observational study // *J Cyst Fibros.* – 2025. – Vol. 24, No. 3. – P. 526–533. DOI: 10.1016/j.jcf.2025.03.008
- Elzinga F.A., Malik P.R.V., Akkerman O.W., Rottier B.L., van der Vaart H., Touw D.J., Koppelman G.H., Mian P. Pharmacokinetics of Ivacaftor, Tezacaftor, Elexacaftor, and Lumacaftor in Special Cystic Fibrosis Populations: A Systematic Review // *Clin Pharmacokinet.* – 2025. – Vol. 64, No. 7. – P. 999–1046. DOI: 10.1007/s40262-025-01507-2
- McNamara J.J., McColley S.A., Marigowda G., Liu F., Tian S., Owen C.A., Stiles D., Li C., Waltz D., Wang L.T., Sawicki G.S. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lumacaftor and ivacaftor combination therapy in children aged 2–5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: an open-label phase 3 study // *Lancet Respir Med.* – 2019. – Vol. 7, No. 4. – P. 325–335. DOI: 10.1016/S2213-2600, No. 18)30460-0
- Rayment J.H., Asfour F., Rosenfeld M., Higgins M., Liu L., Mascia M., Paz-Diaz H., Tian S., Zahigian R., McColley S.A. A Phase 3, Open-Label Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Children 1 to Less Than 2 Years of Age with Cystic Fibrosis Homozygous for F508del-CFTR // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2022. – Vol. 206, No. 10. – P. 1239–1247. DOI: 10.1164/rccm.202204-0734OC
- Dana J., Debray D., Beaufrère A., Hillaire S., Fabre M., Reinhold C., Baumert T.F., Berteloot L., Vilgrain V. Cystic fibrosis-related liver disease: clinical presentations, diagnostic and monitoring approaches in the era of CFTR modulator therapies // *J Hepatol.* – 2022. – Vol. 76, No. 2. – P. 420–434. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.09.042
- Weitzel J., Welsner M., Taube C., Ballmann M., Sutharsan S. Case Series: Hyperbilirubinemia under elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in the presence of Gilbert's syndrome // *BMC Pulm Med.* – 2024. – Vol. 24, No. 1. – P. 307. DOI: 10.1186/s12890-024-03114-6
- Schrijver I., Rappahahn K., Pique L., Kharrazi M., Wong L.J. Multiplex ligation-dependent probe amplification identification of whole exon and single nucleotide

- deletions in the CFTR gene of Hispanic individuals with cystic fibrosis // *J Mol Diagn.* – 2008. – Vol. 10, No. 4. – P. 368–375. DOI: 10.2353/jmol.2008.080004
23. Wickham H., Averick M., Bryan J., Chang W., McGowan L.D., François R., Grolemund G., Hayes A., Henry L., Hester J., Kuhn M., Pedersen T.L., Miller E., Bache S.M., Müller K., Ooms J., Robinson D., Seidel D.P., Spinu V., Takahashi K., Vaughan D., Wilke C., Woo K., Yutani H. Welcome to the tidyverse // *Journal of Open Source Software.* – 2019. – Vol. 4, No. 43. – P. 1686. DOI: 10.21105/joss.01686
 24. Wilkinson L. ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis by WICKHAM, H. // *Biometrics.* – 2011. – Vol. 67. – P. 678–679. DOI: 10.1111/j.1541-0420.2011.01616.x
 25. Denney W., Duvvuri S., Buckeridge C. Simple, Automatic Noncompartmental Analysis: The PKNCA R Package // *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* – 2015. – Vol. 42. – P. S65–S65.
 26. Cohen RWF., Costa PFBM., Marins KAC., Taulois MM., Barboza ND., Chaves C., Vasconcelos Z., Folescu TW. Beyond F508del: equity as the next frontier in cystic fibrosis // *Lancet Reg Health Am.* – 2025. – Vol. 53:101328. DOI: 10.1016/j.lana.2025.101328
 27. Orenti A., Pranke I., Faucon C., Varilh J., Hatton A., Golec A., Dehillotte C., Durieu I., Reix P., Burgel PR., Grenet D., Tasset C., Gachelin E., Perisson C., Lepissier A., Dreano E., Tondelier D., Chevalier B., Weiss L., Kiefer S., Laurans M., Chiron R., Lemonnier L., Marguet C., Jung A., Edelman A., Kerem BS., Girodon E., Taulan-Cadars M., Hinzpeter A., Kerem E., Naehrlich L., Sermet-Gaudelus I.; ECFSPR Steering group. Nonsense mutations accelerate lung disease and decrease survival of cystic fibrosis children // *J Cyst Fibros.* – 2023. – Vol. 22, No. 6. – P. 1070–1079. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.06.005
 28. Kerem E., Orenti A., Adamoli A., Hatziagorou E., Naehrlich L., Sermet-Gaudelus I.; and the ECFS Patient Registry Steering Group. Cystic fibrosis in Europe: improved lung function and longevity - reasons for cautious optimism, but challenges remain // *Eur Respir J.* – 2024. – Vol. 63, No. 3. – P. 2301241. DOI: 10.1183/13993003.01241-2023
 29. Desai M., Hine C., Whitehouse J.L., Brownlee K., Charman S.C., Nagakumar P. Who are the 10%? - Non eligibility of cystic fibrosis (CF) patients for highly effective modulator therapies // *Respir Med.* – 2022. – Vol. 199. – P. 106878. DOI: 10.1016/j.rmed.2022.106878
 30. Salvatore D., Pepe A. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulators in Cystic Fibrosis: A Review of Registry-Based Evidence // *J Clin Med.* – 2025. – Vol. 14, No. 11. – P. 3978. DOI: 10.3390/jcm14113978
 31. Christina S., Michael P., Katharina H., Oliver S.C., Magdalena B., Christiane B., Susanne N. Therapeutic drug monitoring of elxacaftor, tezacaftor, and ivacaftor before, during, and after pregnancy in women with cystic fibrosis: An observational study. *Respir Med.* – 2025. – Vol. 236. – P. 107868. DOI: 10.1016/j.rmed.2024.107868
 32. Vonk S.E.M., Terheggen-Lagro S.W.J., Haarman E.G., Janssens H.M., Maitland-van der Zee A.H., Kemper E.M., Mathôt R.A.A.; Amsterdam Mucociliary Clearance Disease (AMCD) research group. Real-world population pharmacokinetics of tezacaftor-ivacaftor in children with cystic fibrosis: The SYM-CF study // *Br J Clin Pharmacol.* – 2025. – Vol. 91, No. 10. – P. 2969–2978. DOI: 10.1002/bcp.70131
 33. Thiruchelvam T., Lim C.X., Munro C., Chan V., Jayasuria G., Coulthard K.P., Wark P.A.B., Suppiah V. Adverse Events and Drug Interactions Associated with Elxacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Treatment: A Descriptive Study Across Australian, Canadian, and American Adverse Event Databases // *Life (Basel).* – 2025. – Vol. 15, No. 8. – P. 1256. DOI: 10.3390/life15081256
 34. Fohner A.E., McDonagh E.M., Clancy J.P., Whirl Carrillo M., Altman R.B., Klein T.E. PharmGKB summary: ivacaftor pathway, pharmacokinetics/pharmacodynamics // *Pharmacogenet Genomics.* – 2017. – Vol. 27, No. 1. – P. 39–42. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000246
 35. Sinkey R.G., Garcia B., Fowler C.M., Krick S., Ryan K.J., Acosta E.P., Guimbellot J.S. Pharmacokinetic assessment of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor and their metabolites in maternal blood, cord blood, the neonate, and breastmilk of a cystic fibrosis carrier mother/affected fetus dyad // *J Cyst Fibros.* – 2026. – Vol. 25, No. 1. – P. 28–31. DOI: 10.1016/j.jcf.2025.11.013
 36. Жекайте Е.К., Мельяновская Ю.Л., Балинова Н.В., Лошкова Е.В., Воронкова А.Ю., Кондратьева Е.И. Влияние полиморфных вариантов генов I фазы биотрансформации ксенобиотиков на эффективность и безопасность терапии CFTR-модуляторами при муковисцидозе с учетом осложнений // *Пульмонология.* – 2025. – Т. 35, № 2. – С. 177–188. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-177-188. EDN: QBWSII
 37. Zhekaite E.K., Kondratyeva, E.I., Voronkova A.Yu. P279 Efficacy and safety of CFTR modulators therapy in patients with Gilbert syndrome based on 2-year follow-up // *Journal of Cystic Fibrosis.* – 2025. – Vol. 24, No. 1. – P. S155. DOI: 10.1016/j.jcf.2025.03.1165

АВТОРЫ

Зырянов Сергей Кенсаринович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН; врач-клинический фармаколог ГБУЗ ГКБ № 24 ДЗ г. Москвы. ORCID ID: 0000-0002-6348-6867. E-mail: zyryanov_sk@rudn.university

Кондратьева Елена Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы ФГБУН «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»; заместитель директора по научной работе ГБУЗ МО «НИКИ детства Минздрава Московской области». ORCID ID: 0000-0001-6395-0407. E-mail: elenafpk@mail.ru

Жекайте Елена Кястутисовна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник

научно-клинического отдела муковисцидоза, доцент кафедры генетики болезней дыхательной системы ФГБУН «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»; ведущий научный сотрудник отдела наследственных и метаболических болезней, врач-педиатр отделения муковисцидоза ГБУЗ МО «НИКИ детства Минздрава Московской области». ORCID ID: 0000-0001-5013-3360. E-mail: Elena_zhekaite@mail.ru

Бутранова Ольга Игоревна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. ORCID ID: 0000-0001-7729-2169. E-mail: butranova-oi@rudn.ru

Бочков Павел Олегович — кандидат медицинских наук, заместитель директора по научной работе ГБУЗ МНПЦЛИ ДЗМ. ORCID ID: 0000-0001-8555-5969. E-mail: bok-of@yandex.ru