

Диагностика муковисцидоза и инновационные методы терапии

Профессор Е.И.Кондратьева
ФБГУ МГНЦ Москва



Пятигорск
11 сентября 2015 г.

«Никогда не сдавайтесь. Никогда, никогда, никогда - и ни в чем, в великом или малом, большом или незначительном - из этого правила нет исключения...»

Уинстон Черчилль



**Фредерик
Шопен**



**Грегори
Лёмаршаль**



Толлер Крэнстон

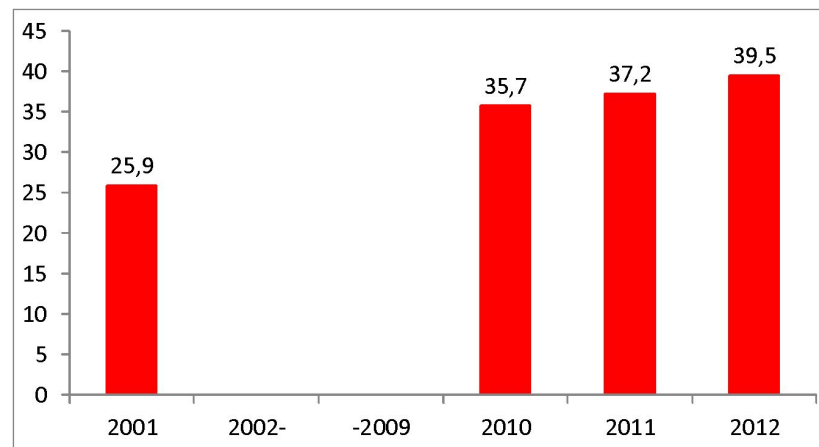
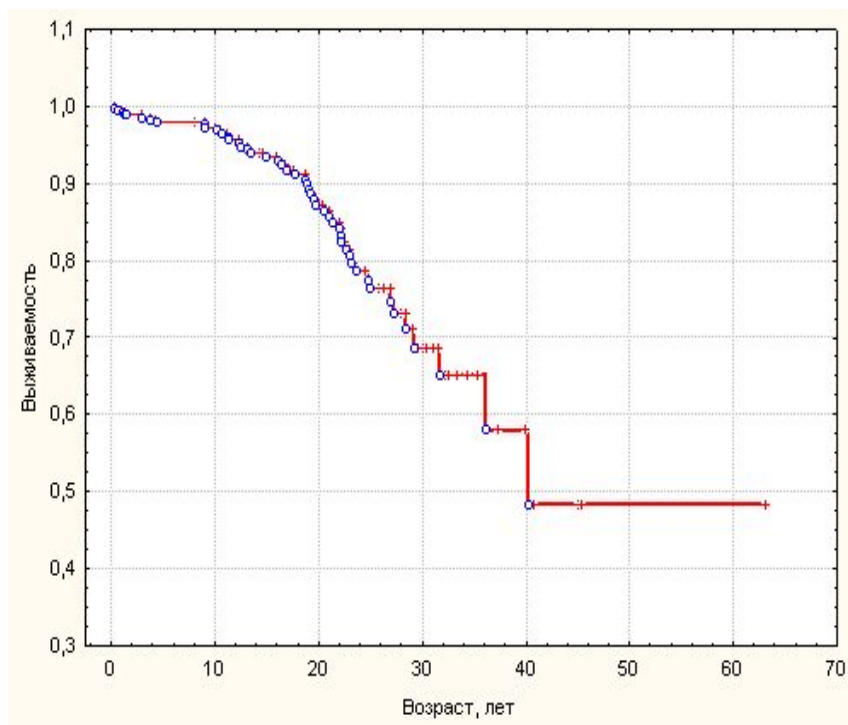
SHUTTERSTOCK - MIA 113-19028-0010
Foto: M. KREINSTEIN, 24. März 1974

Муковисцидоз как модель диагностики, терапии и реабилитации больных с орфанными заболеваниями

- Неонатальный скрининг – эпидемиология - 1:10296 новорожденных
- Расширение возможности ДНК диагностики
- Жизнеугрожающее заболевание с клиническим полиморфизмом
- Постоянно усовершенствуется терапия и растет продолжительность жизни
- Центры Муковисцидоза (в Европе отработанная модель)
- Пациентские организации



Данные Регистра больных муковисцидозом в Москве и Московской области за 2012 год и выживаемость за 2003-2012гг (совместно с НИИ пульмонологии ФМБА)



Выживаемость 2003-2012гг:

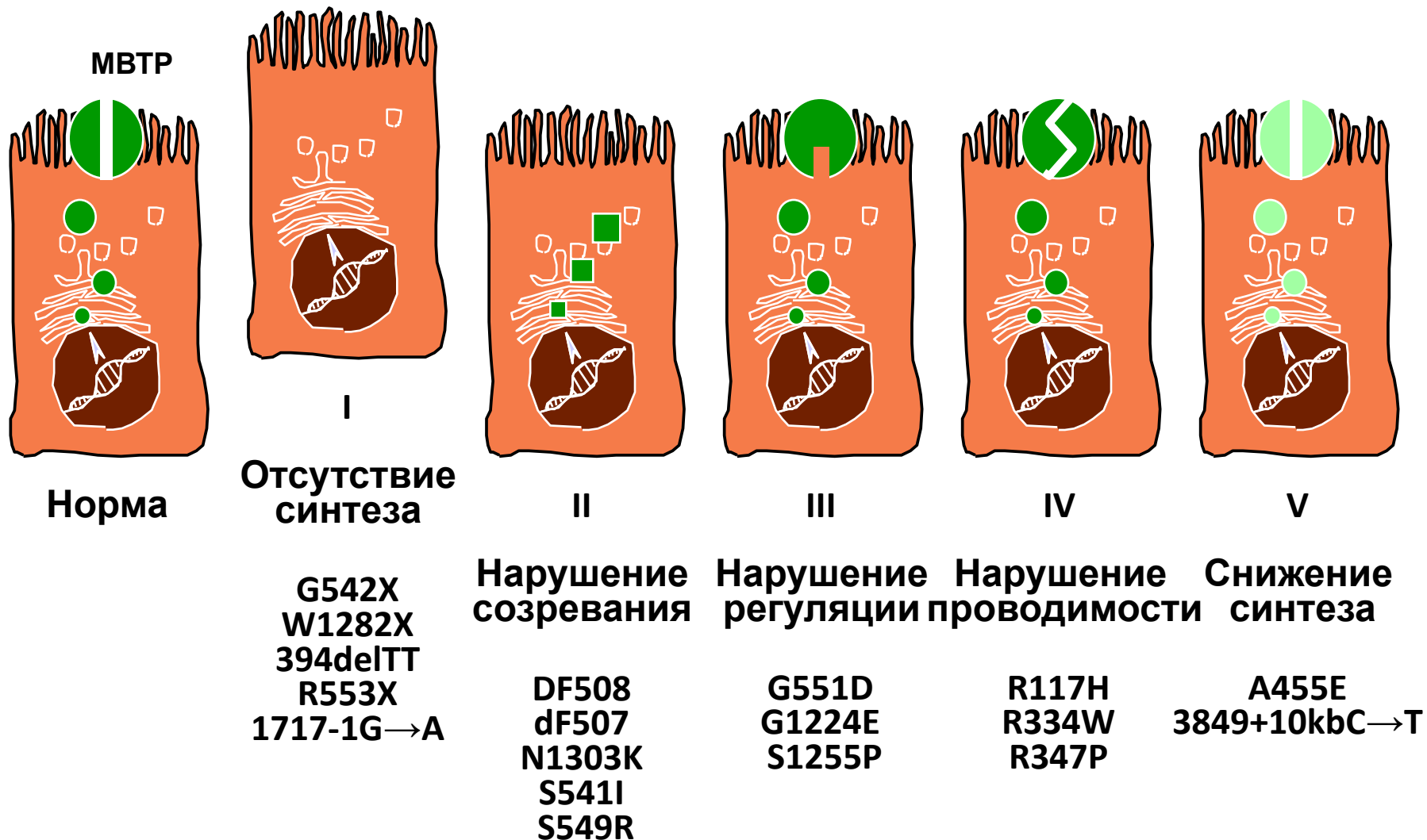
живые больные: 400 человек, средний возраст $13,3 \pm 10,1$ г

умершие больные: 48 человек, средний возраст смерти $17,0 \pm 9,5$ г

Медиана выживаемости: **39,5 лет**

Динамика выживаемости в М и МО:

Молекулярные последствия мутаций МВТР



Диагностика муковисцидоза



Больные МВ

Группы риска для
дифференциальной
диагностики:

Бронхо-легочные поражения

Повторные и рецидивирующие
пневмонии с затяжным течением,
особенно двусторонние
Бронхиальная астма, рефрактерная к
традиционной терапии
Рецидивирующие бронхиты,
бронхиолиты, особенно с высевом
Ps.aeruginosa
Двусторонние бронхоэктазы

Изменения ЖКТ

Синдром нарушенного
кишечного
всасывания неясного генеза
Мекониальный илеус и его
эквиваленты.
Желтуха обструктивного типа
у
новорожденных
с затяжным течением
Цирроз печени
Сахарный диабет
Гастроэзофагеальный
рефлюкс
Выпадение прямой кишки

Неонатальный
скрининг

Сибсы из семей,
в которых есть больные

Патология других органов[^]
Нарушение роста и развития
Задержка полового развития
Мужское бесплодие
Хронический синусит
Полипы носа
Электролитные нарушения

Критерии постановки диагноза

Вариант 1

- ◇ Положительный потовый тест
- ◇ Мутации гена MBTP

Вариант 2

- ◇ Как минимум дважды положительный потовый тест
- ◇ Характерные клинические проявления (бронхоэктазы, микробиология, панкреатическая недостаточность, электролитные нарушения, азооспермия)

Целью большинства программ неонатального скрининга на муковисцидоз является установка диагноза в возрасте до 4-х недель

✓ 90% новорожденных без клинических проявлений муковисцидоза диагноз может быть установлен на основании скрининга в возрасте до 6 недель

*Massie RJ, Olsen M, Glazner J, Robertson CF
Newborn screening for CF in Victoria: 10 years experience
Med J Aust 2000*

✓ в 5-10% случаев возникают трудности с диагностикой муковисцидоза

*Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry,
2005 Annual Data Report to the Center Directors. Bethesda,
MD:CFF*

ТЕСТ НА ИРТ – нерешенные проблемы

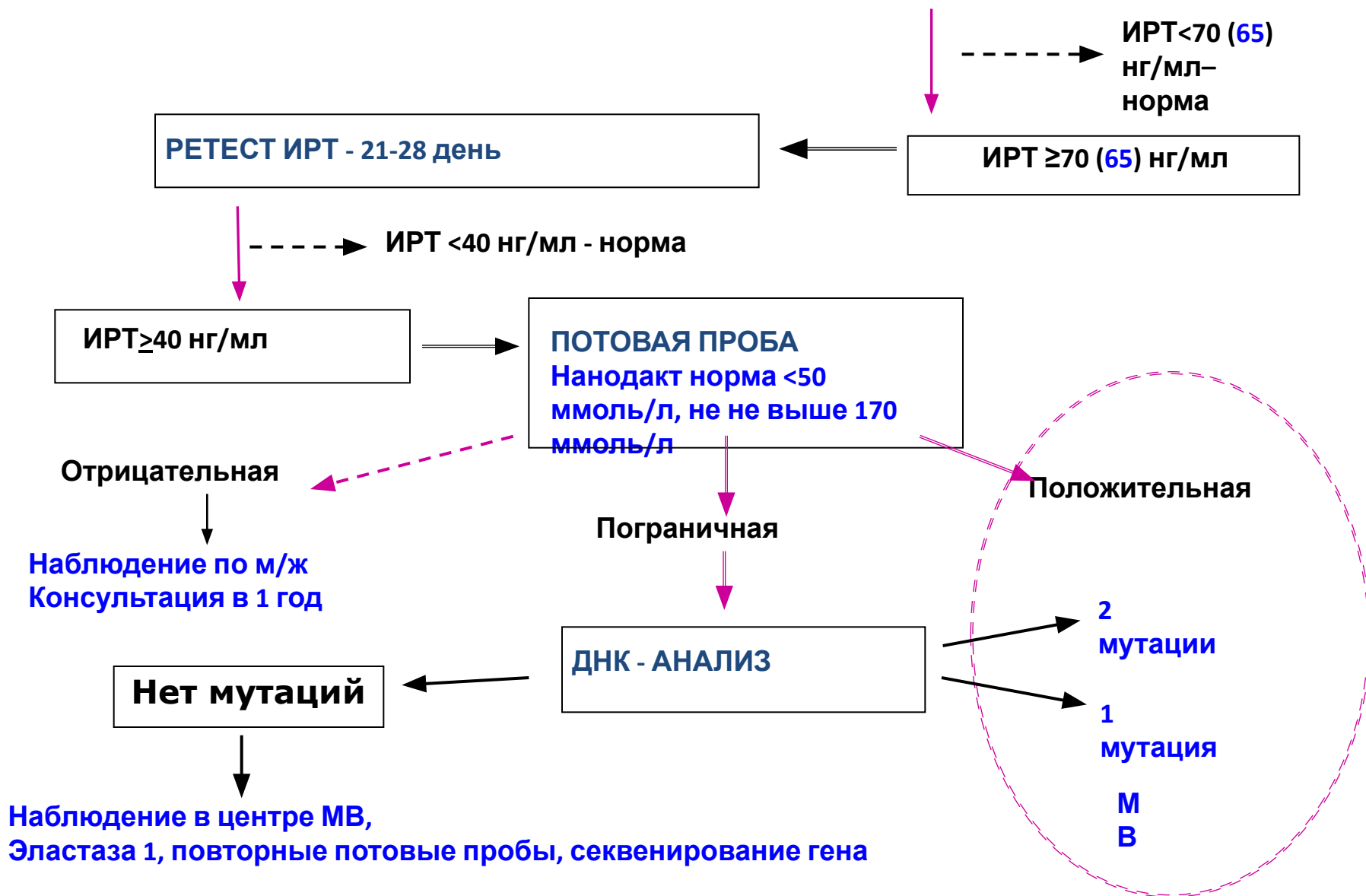
- ✓ У 5-10 новорожденных из 1000 – **неонатальная гипертрипсиногемия**
- ✓ Тест 4-5 день, Ретест проводится не позднее 8 недель (**оптимально 21-28 день жизни**)
- ✓ Несоблюдение сроков забора – **ошибки диагностики**
- ✓ ИРТ не стабилен в образцах крови при хранении (макс. 14 дней) -
- ✓ Мекониальный илеус, гиперэхогенный кишечник плода во II триместре **требуют обследования на МВ независимо от программы скрининга**
- ✓ ИРТ повышается у новорожденных не только при МВ (трисомия 13 и 18, почечная недостаточность, внутриутробная инфекция, атрезия кишечника, несахарный почечный диабет, новорожденные северо-африканского и афро-американского происхождения, гетерозиготные носители мутаций МВТР?)
- ✓ **Ложноотрицательный результат** при мекониальном илеусе, недоношенности, гемотрансфузиях, вирусной инфекции

Интерпретация результатов потового теста

Результат (ммоль/л)	Норма	Пограничный	Положительный
Классический метод (по Гибсону-Куку)	< 39	40-59	≥ 60 Но не выше 160 ммоль/л
Дети до 6 мес	≤ 29	30-59	≥ 60
Определение проводимости (Макродакт, Нанодакт)	< 60 <50	60-80 (50-80)	>80 Но не выше 170 ммоль/л

Оптимально сочетание классического и экспресс-метода!

АНАЛИЗ КРОВИ НА ИРТ
(доношенные – 4-5 день, недоношенные – 7-8 день)



Неонатальный скрининг

- Россия –ИРТ (1 определение – ретест) - потовый тест.
- В мире- ИРТ – ДНК диагностика

Проблемы в российской схеме:

- ИРИ негативные пациенты
- Некоторые мутации MBTP (3849+10 kb C>T) ассоциированы с нормальным или пограничным результатом потового теста
- потеря пациентов на этапе – род дом- генетическая консультация (потовый тест)
- Отсутствие ДНК диагностики

ДНК диагностика

- В России от 5 до 32 мутаций в разных регионах
- Появились возможности секвенирования при отрицательном предварительном определении мутаций

Проблемы

- Платные услуги, высокая стоимость
- Сложности интерпретации результатов секвенирования

Пограничный результат потовой пробы / одна мутация МВТР

- ✓ Наблюдение в центре муковисцидоза
- ✓ Расширенный ДНК анализ (секвенирование гена)
- ✓ Клиническое обследование:
 - фекальная эластаза
 - посев мокроты /мазок из зева
 - Лор осмотр
 - рентгенография грудной клетки, пазух носа
 - андролог
- ✓ *Подтверждение дефекта ионного транспорта (разность назальных потенциалов, биопсия кишки...)*

Симптомы, позволяющие предположить наличие муковисцидоза у детей первого года жизни

- Рецидивирующий или постоянный кашель или одышка.
- Рецидивирующая пневмония
- Отставание в физическом развитии.
- Неоформленный, обильный, маслянистый и зловонный стул.
- Хроническая диарея.
- Выпадение прямой кишки.
- Затяжная неонатальная желтуха.
- Солёный вкус кожи.
- Синдромом псевдо-Барттера
- Тепловой удар или дегидратация при жаркой погоде.
- Хроническая гипоелектролитемия.
- Гипопротеинемия.
- Отеки.

Симптомы, позволяющие предположить наличие муковисцидоза у детей дошкольного возраста

- Стойкий кашель, возможно с гнойной мокротой.
- Диагностически неясная рецидивирующая или постоянная одышка.
- Дефицит массы тела, отставание в росте.
- Выпадение прямой кишки, инвагинация кишки, хроническая диарея.
- Утолщение концевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек».
- Кристаллы соли на коже.
- Гипотоническая дегидратация.
- Гипоэлектролитемия и метаболический алкалоз.
- Гепатомегалия или диагностически неясное нарушение функции печени.
-

Симптомы, позволяющие предположить наличие муковисцидоза у детей школьного возраста

- [Хронические симптомы поражения нижних дыхательных путей неясной этиологии.](#)
- Хронический риносинусит.
- Полипоз носа.
- Бронхоэктазы.
- Утолщение концевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек».
- Хроническая диарея.
- Обструкция дистальных отделов тонкой кишки.
- [Панкреатит](#).
- Выпадение прямой кишки.
- Гепатомегалия.
- Заболевания печени неясной этиологии.
-

Симптомы, позволяющие предположить наличие муковисцидоза у подростков и взрослых

- Гнойные заболевания легких неясной этиологии.
- Утолщение концевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек».
- Панкреатит.
- Обструкция дистальных отделов тонкой кишки.
- Признаки цирроза печени и портальной гипертензии.
- Отставание в росте, задержка полового развития.
- Стерильность с азооспермией у мужчин (в 97% случаев).
- Снижение фертильности у женщин с муковисцидозом (менее чем в 50% случаев).

Список с характерных фенотипических проявлений муковисцидоза

1. Хронические бронхолегочные заболевания:

- хроническая колонизация или инфекция характерными для муковисцидоза патогенами: *Staphylococcus aureus*, нетипируемой *Haemophilus influenzae*, мукоидной и немуконидной формами *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia cepacia*;
- хронический кашель и отхождение мокроты;
- персистирующие рентгенологические изменения в легких (бронхоэктазы, ателектазы, инфильтрация, гиперинфляция);
- обструкция дыхательных путей, проявляющаяся «свистом» и «эмфиземой»;
- полипы носа, патология гайморовых пазух, выявляемая рентгенологически или с помощью КТ;
- симптом «часовых стекол» и «барабанных палочек».

2. Заболевания желудочнокишечного тракта и нарушения питания:

- кишечные: мекониевый илеус, синдром дистальной интестинальной обструкции, выпадение прямой кишки;
- панкреатические: недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы, рецидивирующий панкреатит;
- хроническая патология печени с клиническими или гистологическими признаками очагового билиарного цирроза или мультилобулярного цирроза;
- нарушения питания: дистрофия (белковокалорийная недостаточность), гипопроteinемия и отек, вторичные нарушения из-за дефицита жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К).

3. Синдром потери соли: острая солевая потеря с коллапсом, хроническим и метаболическим алкалозом.

4. Урогенитальная патология: у мужчин обструктивная азооспермия как следствие двустороннего отсутствия семявыносящих каналов.

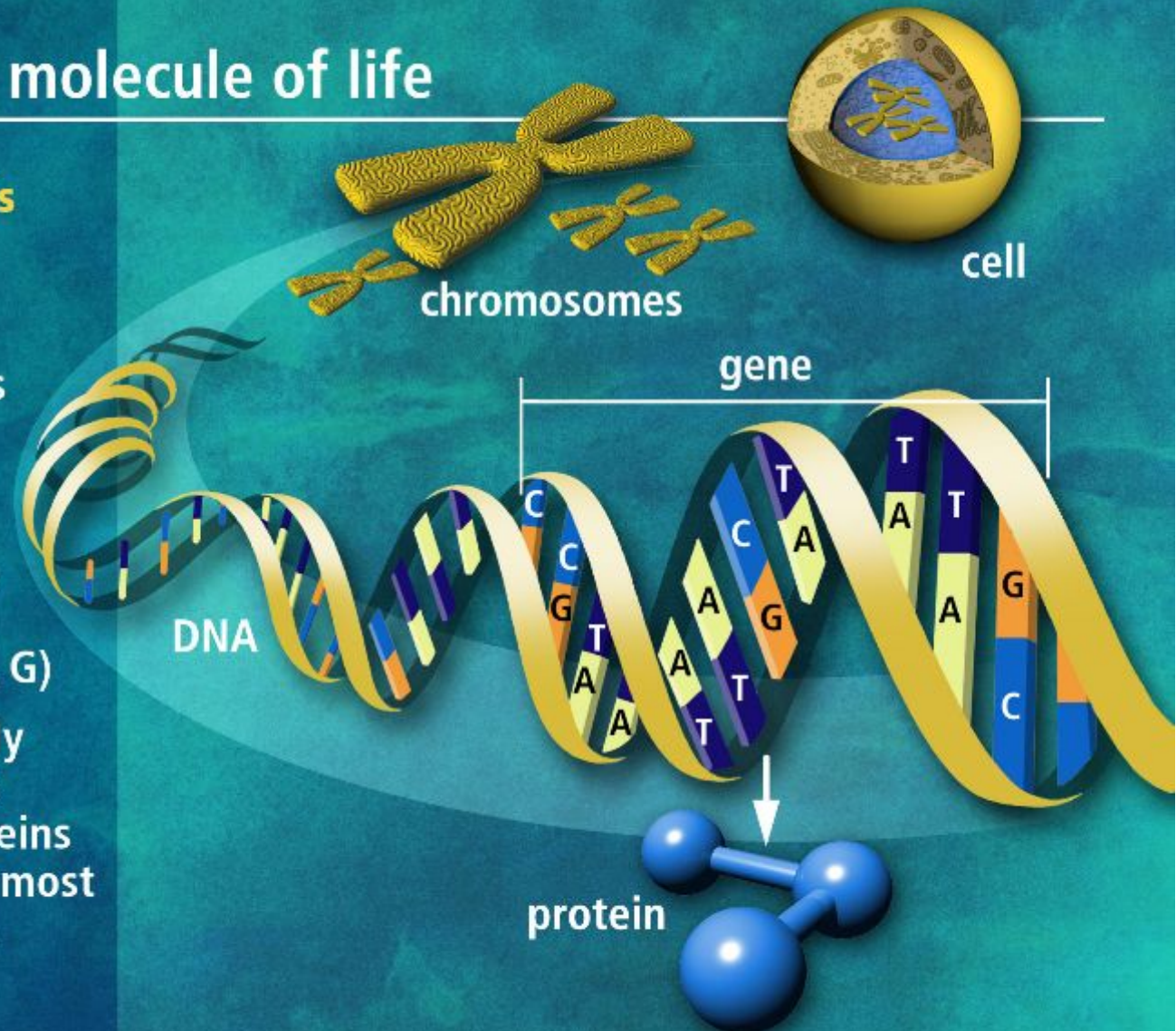
Инновационные методы терапии

DNA the molecule of life

Trillions of cells

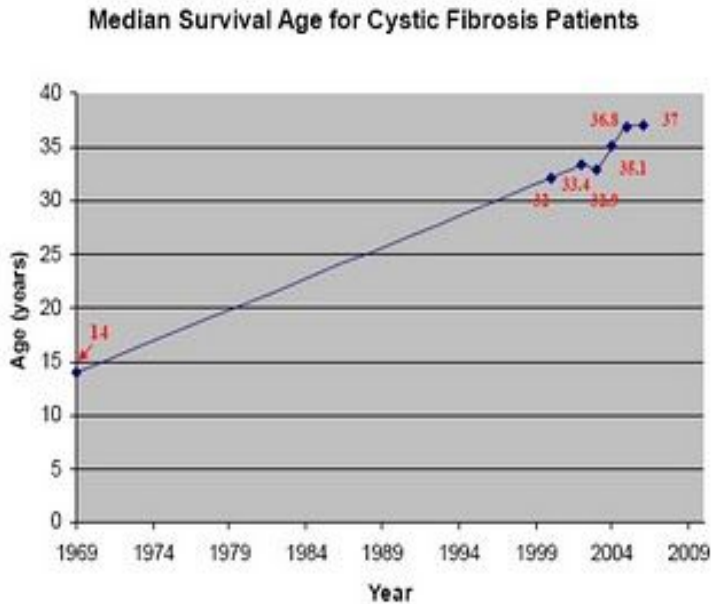
Each cell:

- 46 human chromosomes
- 2 meters of DNA
- 3 billion DNA subunits (the bases: A, T, C, G)
- Approximately 30,000 genes code for proteins that perform most life functions

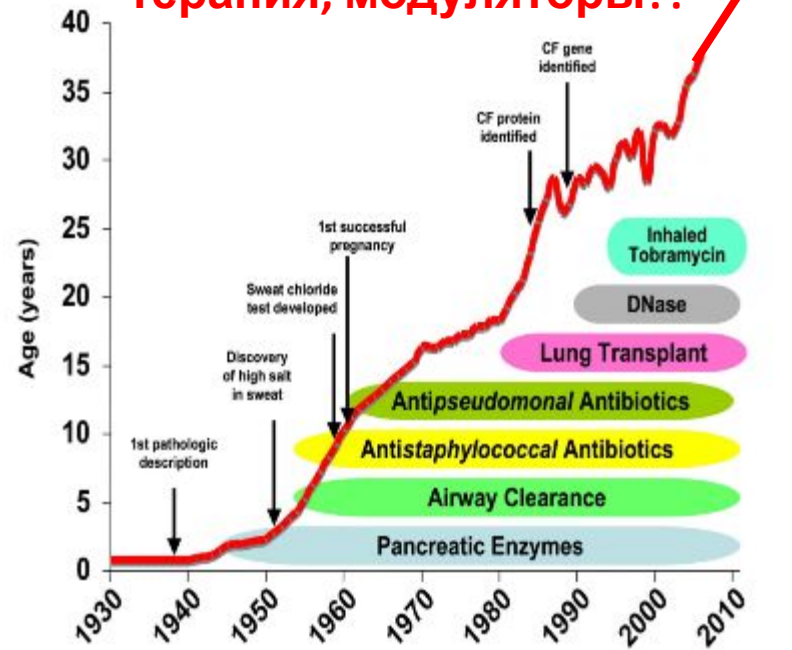


Выживаемость больных МВ растёт благодаря современным методам терапии

Медиана продолжительности жизни у больных МВ



Персонализированная терапия, модуляторы?!



Dr. Birgitta Strandvik, CF Center Director,
University Hospital, Göteborg, Sweden

Adapted From 2005 Annual Data Report to the Center Directors.

Cystic Fibrosis Patient Registry, Bethesda, MD

ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ПРЕПАРАТА КРЕОН®



1900



1958



1983



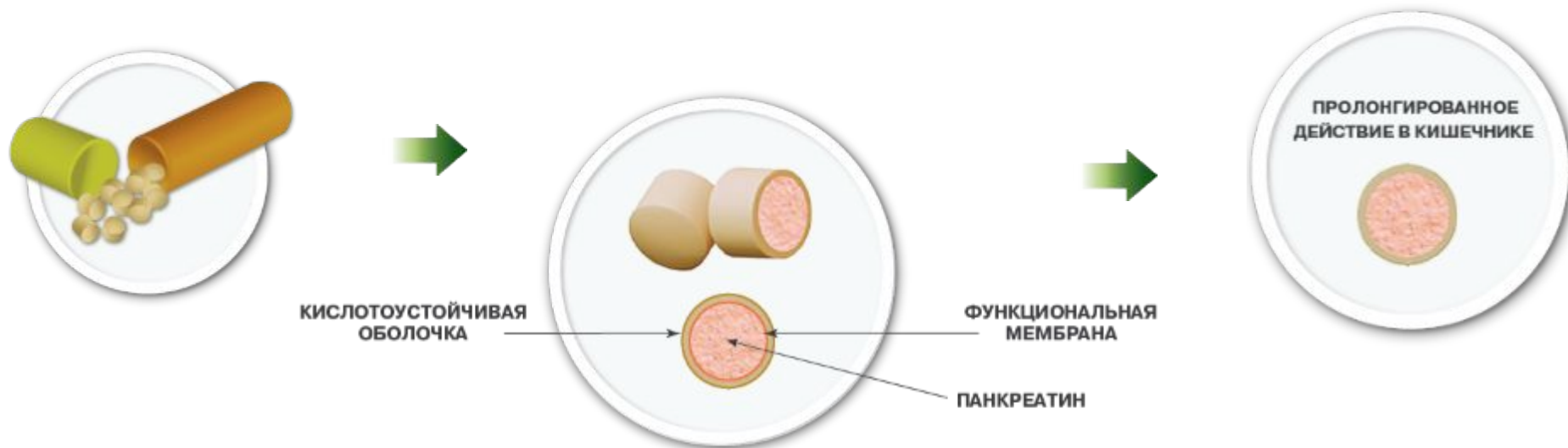
1991

Пангро

Минитаблетки Пангрол[®] произведены по инновационной технологии
«EURAND MINITABS[®] TECHNOLOGY»



- Минитаблетки имеют одинаковый размер 2 мм*2 мм
1 минитаблетка Пангрол[®] 10 000 / Пангрол[®] 25 000 ~ 500 ЕД липазы
- Минитаблетки покрыты инновационной функциональной мембраной



Доказательная

база исследований

авторы

результаты

R. Böhm соавторы: J. Kołowicz, W. Müller, 1995
Исследование in vitro по высвобождению липазы из препаратов панкреатина

Сравнительное исследование высвобождения липазы из препаратов панкреатина:
Пангрол 10 000 ,
Креон 10 000,
Панцитрат 10 000,
Котазим 10000.

✓ В течение двух часов при pH=5 ни у одного препарата не было замерено высвобождение фермента
✓ После изменения pH=6 через 30 минут препараты достигли следующей активности по липазе:
Минимикросферы- 62% из возможных 100% с постепенным снижением концентрации в течении часа до 60%
Минитаблетки -практически 100%-ое высвобождение с сохранением данного уровня в течение часа без снижения.
Через 3,75 ч активность липазы минитаблеток сохранялась на уровне 73%.

M. Braga, A. Zerbi, S. Dal Cin, R. De Franchis*, A. Malesci* and V. Di Carlo,1990
Открытое, неконтролируемое исследование по нормализации массы тела у больных после панкреатодуоденальной резекции

14 пациентов после панкреатодуоденальной резекции при сочетанной терапии капсулированными ферментными препаратами, содержащими минитаблетки, и диеты с низким содержанием жира
Период лечения: 6 месяцев
Возраст: 23 -77 лет
Пол:11-М,3-Ж

✓ Средний вес группы до лечения был 88,6% от обычного веса.
✓ На фоне терапии достигается достоверная нормализация массы тела у пациентов. Средний вес группы увеличился за 6 месяцев до 93,3% от обычного веса до лечения.
✓ Концентрация сывороточного альбумина достоверно повышается через 6 месяцев. Средний показатель в группе на 6 месяц- 43,5 г/л (N-34-54 г/л)

Доказательная база

авторы	обзор исследования	результаты
<p>Lankisch PG et al. Dtsch Med Wochenschr. 1988;113(1):15-74</p> <p>Открытое, контролируемое, рандомизированное, перекрестное исследование динамики стеатореи и объема стула</p>	<p>Дизайн: 5 - дневная терапия 9 больных хроническим панкреатитом Возраст: 33 -57 лет 1 группа: капсулы с мини-таблетками 20 000 ЕД липазы, 3 капсулы в день 2 группа: капсулы с минимикросферами 10 000 ЕД липазы, 6 капсул в день</p>	<p>✓ Стеаторея Капсулированный панкреатин с минитаблетками обеспечивает достоверное снижение стеатореи наравне с терапией другими капсулированными формами панкреатина Исходные показатели в группе до лечения: 55,1 г жира в фекалиях / день <u>Группа 1</u> (минитаблетки): на 5 день лечения 23,2 г жира в фекалиях / день <u>Группа 2</u> (минимикросферы): на 5 день лечения 22,7 г жира в фекалиях / день</p> <p>✓ Объем фекалий Капсулированный панкреатин с минитаблетками обеспечивает достоверное снижение объема фекалий наравне с терапией другими капсулированными формами панкреатина Исходные показатели в группе до лечения: 420 г фекалий / день <u>Группа 1</u> (минитаблетки): на 5 день лечения 297 г / день <u>Группа 2</u> (минимикросферы): на 5 день лечения 296 г / день</p>

Доказательная база

авторы	обзор исследования	результаты
<p>J. H. Meyer and R. Lake Pancreas. 1997 Оценка различий гастроинтестинального транзита частиц 1,2 и 2 мм</p>	<p>Исследование прохождения меченых минимикросфер 1,2 мм и минитаблеток 2 мм из желудка в 12-перстную кишку совместно с пищей.</p>	<p>Было произведено 3 замера эвакуации из желудка: через 60 -150-300 минут Отсутствует разница между минитаблетками и минимикросферами в отношении гастроинтестинального транзита.</p>
<p>CrisculiG et al. Biol.Med. 1994 Оценка различий гастроинтестинального транзита частиц 1,2 и 2 мм</p>	<p>Рентгеновское исследование желудочно-кишечного транзита частиц 1,2 мм и 2 мм путем пробного завтрака с предварительным 12-часовым голоданием. Схема: 1. Пробный завтрак-200 мл молока, через 20 минут 4 капсулы с водой (150 мл). 2. Через 150 минут повторно 4 капсулы с водой (150 мл)</p>	<p>Было произведено 3 замера эвакуации из желудка: через 60 -150-300 минут Отсутствует разница между минитаблетками и минимикросферами в отношении гастроинтестинального транзита.</p>
<p>K. Breuel, K.D..Wutzke "Pancreatin Scientific articles" №39 Sept. 1996. Сравнительное исследование.</p>	<p>6 мужчин и 8 женщин с диагнозом муковисцидоз</p>	<p>Эффективность лечения препаратом Креон и Пангрол больных муковисцидозом, не имеет статистически значимых различий</p>

Пульмозим – высокоэффективный муколитик нового поколения

- Пульмозим можно вводить джет-небулайзером/ компрессором многократного пользования типа
- Pari LL/ Inhalierboy
- Pari LC/ Inhalierboy
- Master, Aiolos/ 2 Aiolos, Side Stream/ CR50,
- Mobil Air
- Porta-Neb,
- ВОЗМОЖНО ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕШ-ИНГАЛЯТОРОВ (E-flow или I-Neb)

Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus ☆

*Harry Heijerman *, Elsbeth Westerman, Steven Conway, Daan Touw*

Received 31 January 2009; received in revised form 5 April 2009; accepted 8 April 2009

Available online 25 June 2009



Дорназа-альфа показания

- Муковисцидоз
- Бронхиальная астма у детей и взрослых
- Ателектазы
- Первичная цилиарная дискинезия
- Бронхоэктатическая болезнь
- Бронхиолит
- Пороки развития легких
- Иммунодефицитные состояния протекающие с поражением легких
- Синусит
- Плеврит
- **Возможно эндобронхиальное и эндоплевральное введение препарата в виде болюсных инстилляций - по 2,5 мг в 10 мл физиологического раствора**
- **Возможно введение препарата в придаточные пазухи носа в виде аэрозоля 2,5 мг через ПАРИ синус или инстилляций для лечения гнойного синусита**



Доказательная база безопасности

- База данных ERCF database состояла из 15 979 пациентов, наблюдаемых между 1994 и 2000 годами
- 3 486 из 14 362 больных, вошедших в исследование, были младше 5 лет на момент начала терапии
- Переносимость Дорназы альфа была не хуже, чем у более взрослых пациентов (около 30% больных в обеих группах имели те или иные побочные реакции)

*Данные из Эпидемиологического Регистра больных Муковисцидозом (ERCF)
S.G. McKenzie, S. Chowdhury, B. Strandvik, M.E. Hodson
Pediatric Pulmonology 42:928–937 (2007)*

Рекомендации терапии для поддержания функции легких с учетом уровня доказательности (Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines, 2007)

Лекарственные препараты для поддержания функции легких	Клинические исследования*	Общее число пациентов	Ранг рекомендаций
<p>Дорназа альфа</p> <ul style="list-style-type: none"> • Заболевания легких среднетяжелого и тяжелого течения • Заболевания легких легкого течения или асимптоматическое 	<p>10 РККИ, 3 КИ с перекрестным дизайном, 6 КИ без групп сравнения</p> <p>3 РККИ, 1 КИ с перекрестным дизайном</p>	<p>3140</p> <p>520</p>	<p>A</p> <p>B</p>

Flume P.A. et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. Chronic Medications for Maintenance of Lung Health. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 957-969.

Reduced Mortality in Cystic Fibrosis Patients Treated With Tobramycin Inhalation Solution

Gregory S. Sawicki, MD, MPH,^{1*} James E. Signorovitch, PhD,² Jie Zhang, PhD,³
Dominick Latremouille-Viau, MS,² Markus von Wartburg, PhD,²
Eric Q. Wu, PhD,² and Lizheng Shi, PhD⁴

Summary. Background: Though tobramycin inhalation solution has been used for over a decade to improve lung function and reduce exacerbations in patients with cystic fibrosis (CF), its effects on mortality have not been well-described. This study aimed to assess the association between use of tobramycin inhaled solution and mortality in patients with CF and chronic *Pseudomonas aeruginosa* (PA) infection. Methods: Longitudinal logistic regression was used to assess the association between current-year reported use of tobramycin inhalation solution and subsequent-year mortality of patients meeting recommended criteria for tobramycin inhalation solution use in the United States Cystic Fibrosis Foundation's Patient Registry (1996–2008). Results: Among 12,740 patients meeting inclusion criteria, 2,538 deaths were observed during a median follow-up of 6 years. After regression adjustment, use of tobramycin inhaled solution was associated with a 21% reduction in the odds of subsequent year mortality (odds ratio (95% CI): 0.79 (0.72–0.88), $P < 0.001$). In our model, use of domoic acid was also associated with a 15% reduction in the odds of subsequent year mortality (odds ratio (95% CI): 0.85 (0.76–0.95), $P = 0.005$). Underweight for age, CF-related diabetes, female gender, worse lung function and cultures positive for *Pseudomonas aeruginosa* or *Burkholderia cepacia* complex, among multiple other patient characteristics, were associated with significantly increased mortality. Adjusted mortality rates for patients reporting tobramycin inhalation solution use in all versus none of the follow-up years were 1.3% versus 2.1% at 2 years, 5.2% versus 8.0% at 5 years, and 9.9% versus 15.0% at 10 years. Conclusion: After adjustment for multiple patient characteristics and known risk factors, use of tobramycin inhalation solution was associated with significantly reduced mortality among patients with CF. *Pediatr Pulmonol.* 2012; 47:44–52. © 2011 Wiley Periodicals, Inc.

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*; anti-bacterial agents; survival; registries; medication therapy management

Funding source: Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ.

INTRODUCTION

Predicted survival among patients with cystic fibrosis (CF) has improved substantially during the past decade due in part to the introduction of new chronic

therapies.¹ However, lung function decrease associated with chronic lung infection and obstructive lung disease remains the primary cause of death,¹ and *Pseudomonas aeruginosa* (PA) remains the most common airway pathogen contributing to shortened survival in CF.^{2–4}

Additional supporting information may be found in the online version of this article.

¹Division of Respiratory Diseases, Children's Hospital Boston, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts.

²Analysis Group, Inc., Boston, Massachusetts.

³Evidence Based Medicine, Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey.

⁴Health Systems Management, Tulane University, New Orleans, Louisiana.

Publication of an abstract: Elements of this study were presented at the 24th North American Cystic Fibrosis Conference, October 21–23, 2010, Baltimore Convention Center, Baltimore, MD.

*Correspondence to: Gregory S. Sawicki, MD, MPH, Division of Respiratory Diseases, Children's Hospital Boston, 300 Longwood Ave, Boston, MA 02115. E-mail: gregory.sawicki@childrens.harvard.edu

Received 14 February 2011; Accepted 25 May 2011.

DOI 10.1002/ppul.21521

Published online 3 August 2011 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).

Из анализа данных 12 740 пациентов регистра США (1996–2006), 2 538 случаев смерти пациентов в течении 6 лет наблюдения сделаны выводы: **Ингаляции тобрамицина сокращают смертность на 21%** (odds ratio(95% CI): 0.79 (0.72–0.88), $P < 0.001$).

Терапия, направленная на восстановление функции белка CFTR

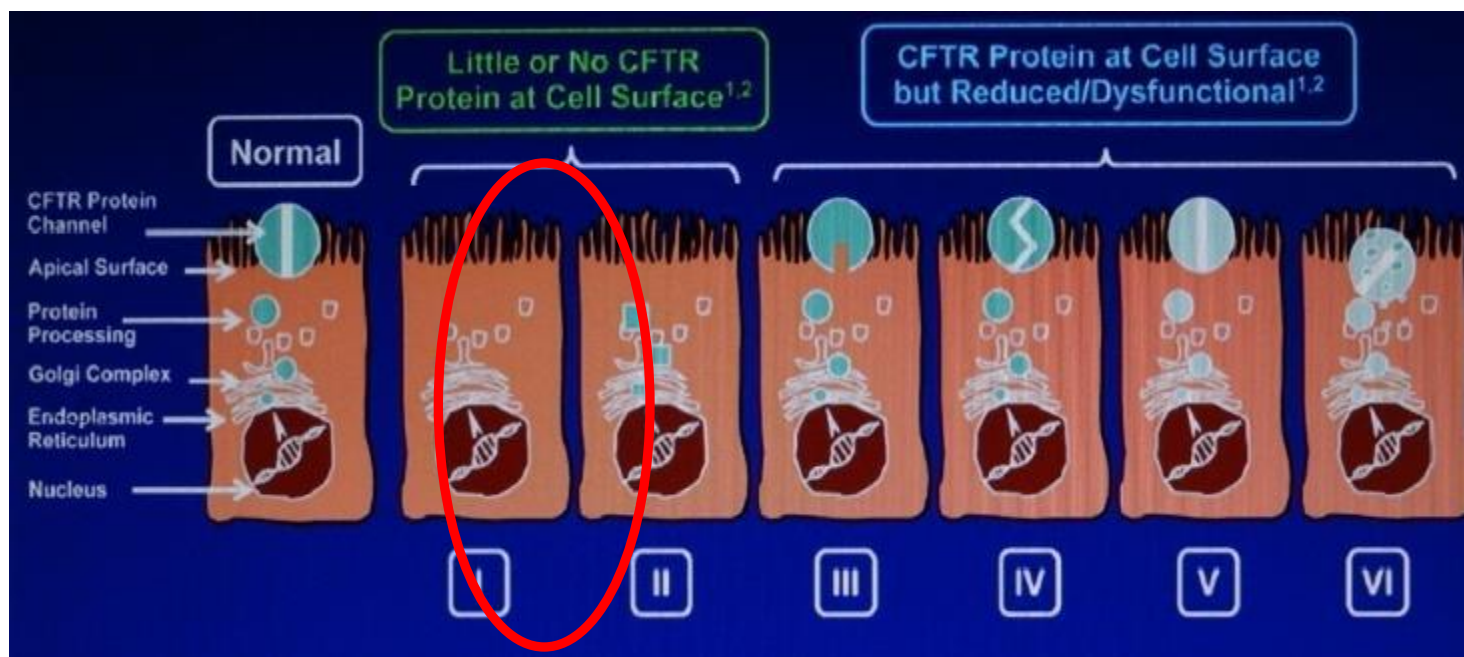
- ✓ **Генная терапия:** цель - восстановить функцию CFTR путём введения нормальной копии гена *CFTR* в клетки дыхательных путей реципиента посредством векторов
- ✓ **Корректоры CFTR:** цель – увеличить доставку и количество белка CFTR к поверхности клетки
- ✓ **Потенциаторы CFTR:** цель – увеличить активность ионного канала CFTR, расположенного на поверхности клетки

Терапия, направленная на другие патофизиологические механизмы заболевания

- ✓ **Воздействие на ионный транспорт:** цель - минуя CFTR канал воздействовать на эпителиальный натриевый канал для коррекции жидкостных и ионных нарушений
- ✓ **Осмотические средства:** цель – улучшить гидратацию поверхности дыхательных путей путём изменения осмотического градиента

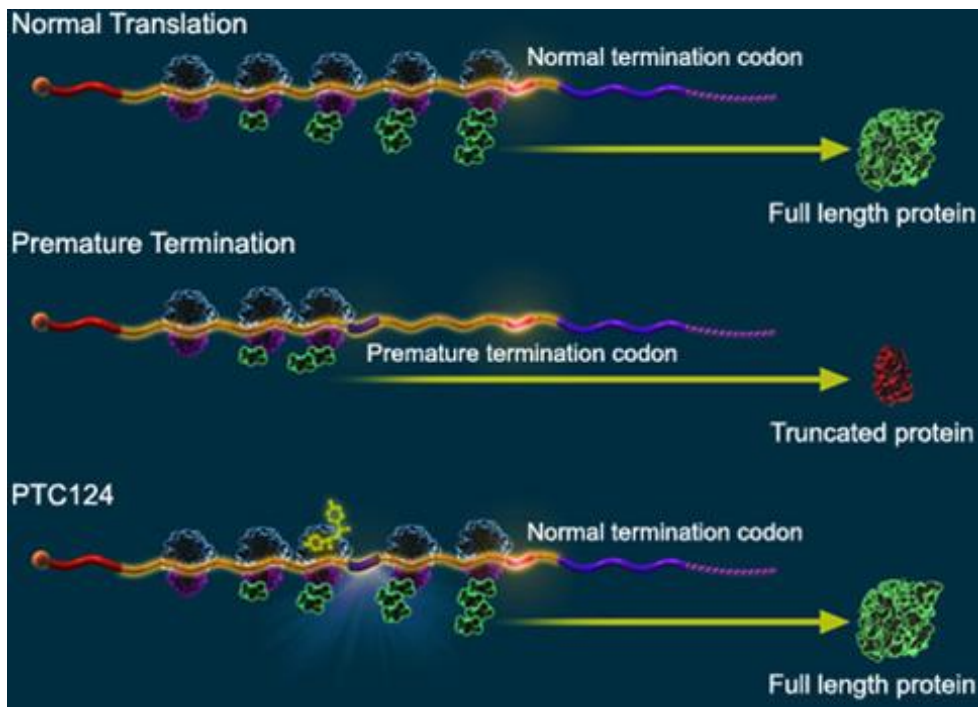
Ataluren (PTC124) PTC Therapeutics

- ✓ способствует считыванию преждевременно усеченных кодонов в CFTR РНК
- ✓ направлен на лечение пациентов с МВ, которые имеют "нонсенс-мутации" - G542X, W1282X, R553X, при которых на разных стадиях прерывается синтез CFTR-протеина



«Прочитывание» стоп-кодонов

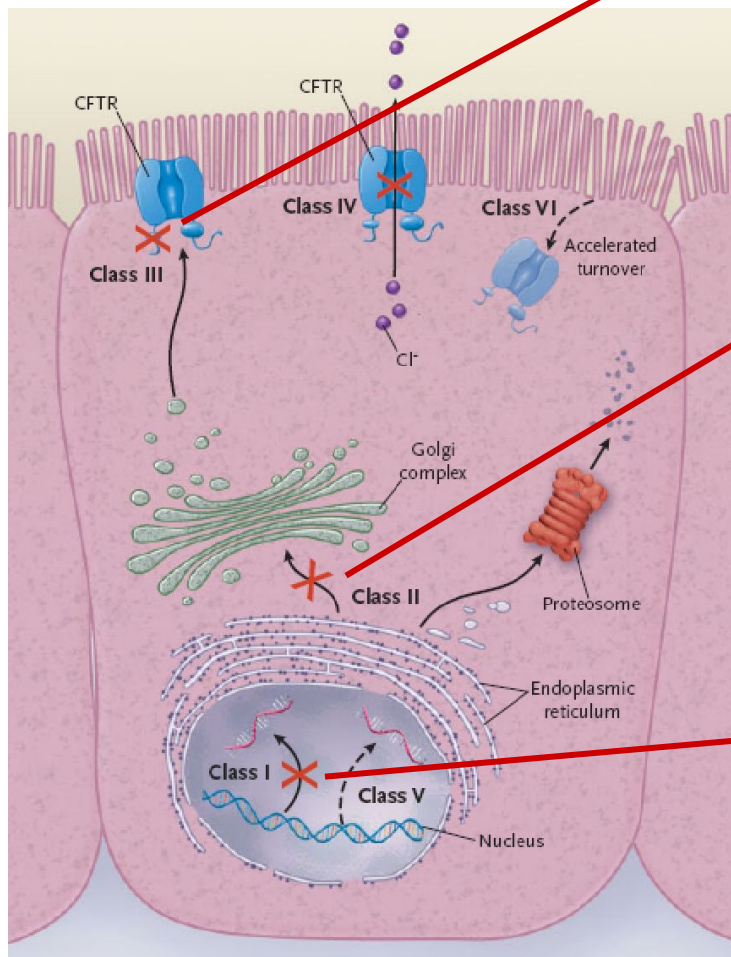
Аталурен (РТС124): РТС Therapeutics – новое низкомолекулярное вещество, используемое при лечении пациентов, имеющих нонсенс-мутации



- ✓ 8 июня 2012 года - компания РТС Therapeutics, Inc. объявила результаты 3 фазы клинических исследований Аталурена
- ✓ У пациентов, получавших Аталурен (48 недель), выявлено меньшее снижение легочной функции и меньшее число обострений, по сравнению с группой плацебо.
- ✓ Назначали 3 раза в день в низкой дозировке (4,4 и 8 мг/кг) или высокой (10,10 и 20 мг/кг)

M. Wilschanski, L.L. Miller, D. Shoseyov, H. Blau, J. Rivlin, M. Aviram, M. Cohen, S. Armoni, Y. Yaakov, T. Pugatch, M. Cohen-Cyberknoh, N.L. Miller, A. Reha, V.J. Northcutt, S. Hirawat, K. Donnelly, G.L. Elfring, T. Ajayi, E. Kerem
<http://erj.ersjournals.com/content/38/1/59.short>

CFTR - модуляторы



Rowe SM et al., New Engl J Med 2005

Потенциаторы – мишенью данных препаратов являются молекулы мутантного белка CFTR, располагающиеся в апикальной мембране. Действие потенциаторов направлено на восстановление (активацию) функции ионного канала, образованного мутантным белком CFTR (мутации III-IV классов) - **Генистин; Калидеко (VX-770)**.

Корректоры – лекарственные средства, позволяющие мутантному белку CFTR пройти через систему внутриклеточного качественного контроля и занять правильное расположение на апикальной мембране (мутации II класса) - **4-фенилбутират/генистин; аналог силденафила-КМ11060; куркумин; VX-809**.

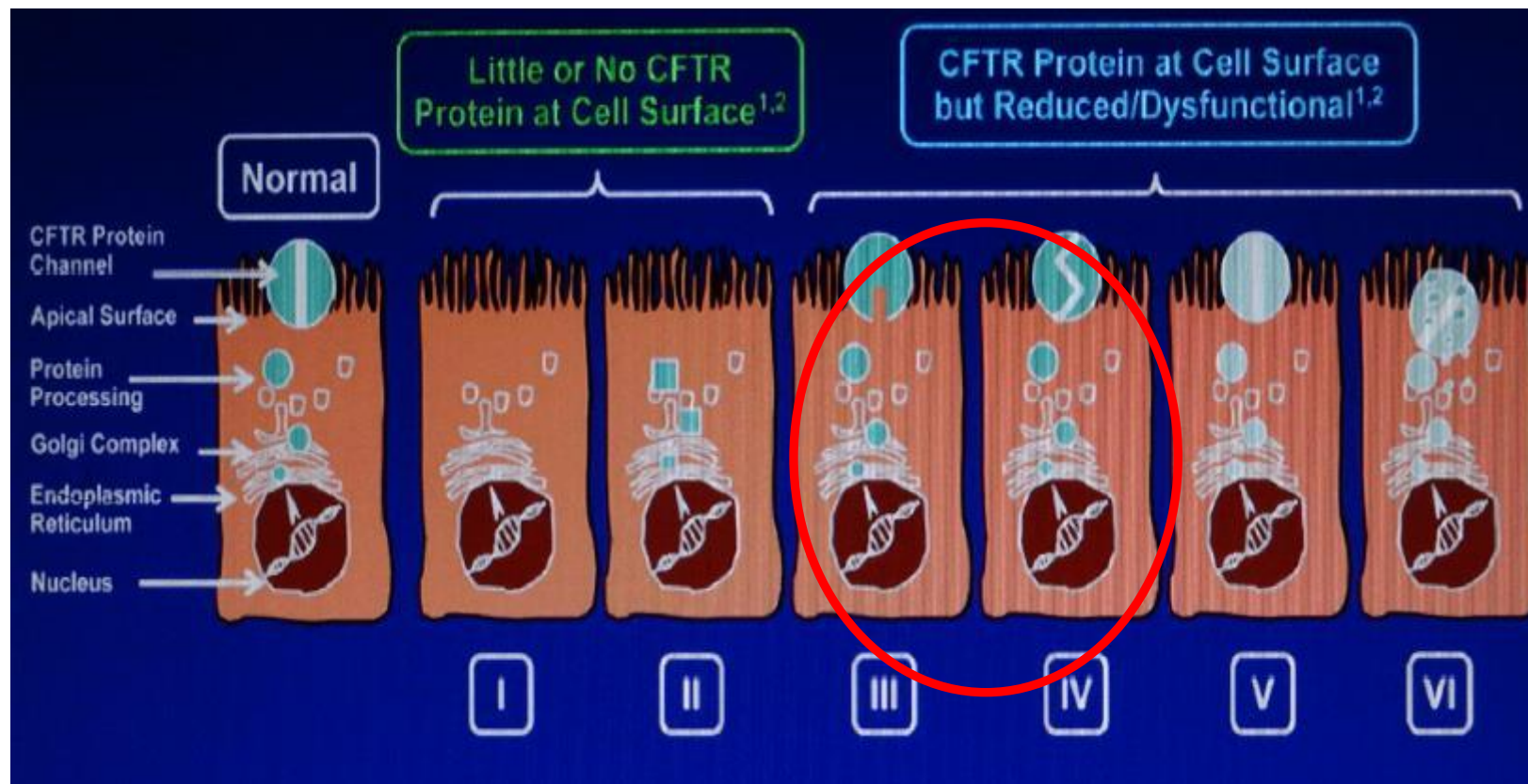
Вещества, способствующие **«прочитыванию» стоп-кодонов** в CFTR-mRNA и предотвращению преждевременной терминации синтеза молекулы белка, используются при лечении пациентов, имеющих нонсенс-мутации (мутации I класса). – **Аталурен (PTC124)**.

Разработка препаратов

- ✓ В рамках сотрудничества CFFT предоставил компании **Vertex** до 75 миллионов долларов США для поддержки научно-исследовательских работ. **Vertex** рассчитывает получать выплаты от CFFT в возмещение расходов на научно-исследовательскую работу в течение пяти лет, начиная с 2011 г. Компания **Vertex** начала клиническое испытание фазы 2 для **VX-661** с 2011 г.; в исследование включены больные с мутацией F508del.
- ✓ Кроме того, в рамках этого сотрудничества предполагается производить ускоренный поиск и ранние этапы исследований корректоров следующего поколения, направленных на лечение причины МВ у больных с мутацией F508del. По условиям сотрудничества CFFT имеет право на получение отчислений от выручки, полученной от будущих продаж корректоров, разработанных в ходе этого исследовательского сотрудничества.
- ✓ В рамках предыдущих программ сотрудничества CFFT имеет право на получение отчислений от выручки, полученной от будущих продаж **VX-770**, **VX-809** и **VX-661**. Права на препараты **VX-770**, **VX-809** и **VX-661** по всему миру сохраняются за **Vertex**.

Потенциаторы – препараты, направленные на восстановление (активацию) функции ионного канала, образованного мутантным белком CFTR (мутации III-IV классов)

Генистин, VX-770



Механизм действия потенциатора VX-770 (KALYDECO)

Potentiators:

Increase opening (gating) of CFTR channels at the cell surface



VX-770 increases CFTR chloride transport in tissue culture

Новые терапевтические средства, направленные на восстановление ионного транспорта при МВ

- ✓ **«Потенциатор» - VX-770:** (KALYDECO)
- ✓ Vertex Pharmaceuticals – VX-770 поддержан CFFT
- ✓ **1-ая фаза** испытания проведена на здоровых добровольцах и больных МВ
- ✓ **2-ая фаза** испытания на пациентах с МВ, имеющих по крайней мере одну мутацию G551D, продемонстрировала улучшение биологических показателей функции CFTR (разница назальных потенциалов, хлориды пота) и клинические показания функции легких (ОФВ1)
- ✓ Два исследования **3-ей фазы** (одно на пациентах детского возраста и одно на подростках и взрослых пациентах) начаты летом 2009
- ✓ 31 января 2012 г зарегистрирован FDA

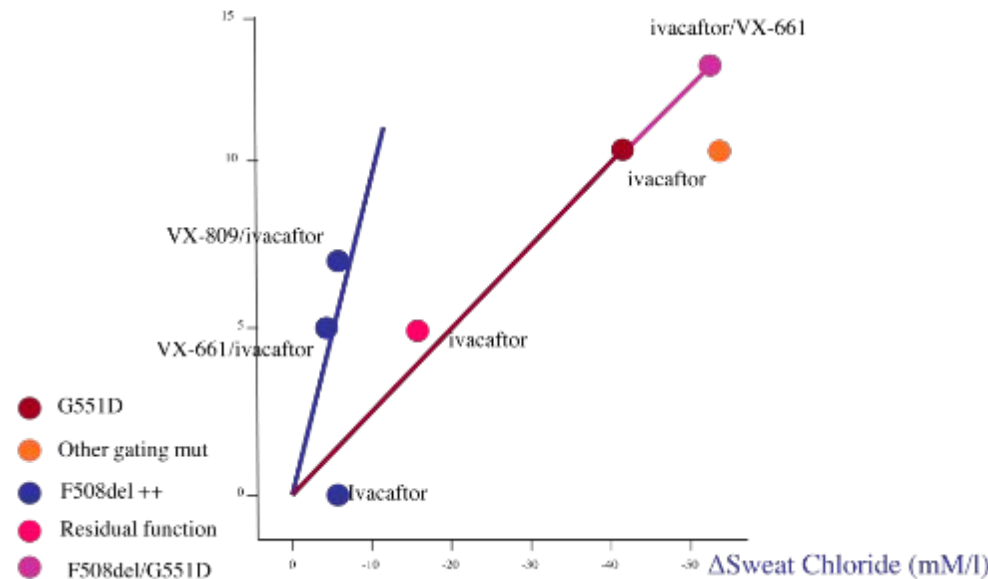
Будущее за фенотип-специфическим подбором лекарственных препаратов...

Isabelle Sermet, Paris, FR

- ✓ Фенотипический ответ, оцененный с помощью потового теста и измерения ОФВ₁, отражает модуляцию CFTR
- ✓ Носители мутации **G551D** или других мутаций этого класса при лечении Калидеко достигают наибольшей положительной динамики
- ✓ Пациенты с мутациями со сниженной функцией, также отвечают на терапию, хотя и в меньшей степени, чем **G551D**
- ✓ В случае мутации **F508del**, Калидеко не эффективен
- ✓ Использование корректоров (VX-809 или VX-661) действует эффективнее на ОФВ₁ (хотя в меньшей степени, чем при **G551D**)
- ✓ Совместное использование корректора и потенциатора при генотипе **F508del/G551D** увеличивает эффективность терапии

Mapping phenotypic response onto CFTR modulation

Absolute change in FEV₁%pred



Reproduced with permission from the presenter.

Эффект потенциатора CFTR (Калидеко) у пациентов с другими генотипами, связанными с нарушением проводимости (не G551D)...

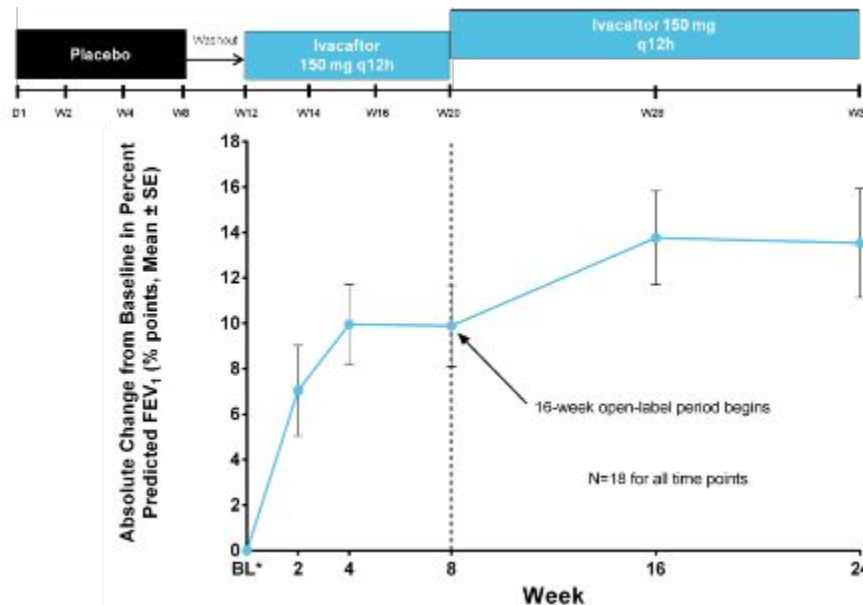
Kris De Boeck, Leuven, BE

□ **Часть 1:** 8 недель терапии Калидеко значительно улучшают функцию легких (FEV_1), ИМТ, снижают хлориды пота, улучшают самочувствие по данным опросника пациентов

□ **Часть 2:** Положительная динамика была отмечена и далее, в течение 24 недель по приросту функции легких ($ОФВ_1$) до 13% (n=18)

□ **Заключение:** у пациентов с не-G551D-CFTR gating-мутацией (G178R, G551S, S549N, S549R, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, and G1349D), терапия Калидеко приводит к значительному и устойчивому улучшению $ОФВ_1$

□ Результаты безопасности и переносимости на протяжении 24 недель соотносятся с результатами Части 1



Observed (raw) mean changes from baseline FEV_1 are plotted at each time point.

Reproduced with permission from the presenter and Vertex Pharmaceuticals Incorporated.

«Потенциатор» - Kalydeco™ (ранее VX-770): Vertex Pharmaceuticals



- ✓ Первый препарат, получивший одобрение FDA (**январь 2012**). Показан больным муковисцидозом, старше 6 лет, имеющим мутацию G551D
- ✓ **18 марта 2015** года компания Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Nasdaq : VRTX) объявила о получении одобрения от FDA по применению препарата Калидеко (Ivacaftor) для лечения детей, больных муковисцидозом, в возрасте от 2 до 5 лет, имеющих одну из 10 мутаций: **G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R или R117H**.
- ✓ Разработана специальная форма Калидеко для детей в виде гранул (50мг и 75мг), которые могут смешиваться с мягкой пищей или жидкостями



является трансмембранным регулятором кистозного фиброза (*CFTR* - [*cystic fibrosis transmembrane regulator*](#)), применяется для лечения кистозного фиброза (*CF* - *cystic fibrosis*) пациентов в возрасте от 2 лет и старше, которые имеют один из следующих мутаций в гене *CFTR*: **G551D**, **G1244E**, **G1349D**, **G178R**, **G551S**, **S1251N**, **S1255P**, **S549N**, или **S549R**

используется для лечения *CF* пациентов в возрасте от 2 лет и старше, имеющих мутацию **R117H** в их *CF*-гене

Способы применения и дозы

- ✓ **Для взрослых и педиатрических пациентов в возрасте от 6 лет и старше:** одну таблетку 150 мг принимать перорально каждые 12 часов с жиросодержащими продуктами питания.
- ✓ **Для педиатрических пациентов от 2 до 6 лет и весом менее 14 кг:** один 50 мг пакет смешивают с 1 чайной ложкой (5 мл) мягкой пищи или жидкости и принимают перорально каждые 12 часов с жиросодержащими продуктами питания.
- ✓ **Для педиатрических пациентов от 2 до 6 лет и весом более 14 кг:** один 75 мг пакет смешивают с 1 чайной ложкой (5 мл) мягкой пищи или жидкости и принимают перорально каждые 12 часов с жиросодержащими продуктами питания.
- ✓ КАЛИДЕКО необходимо принимать с жиросодержащими продуктами питания. Примеры: яйца, сливочное масло, арахисовое масло, сырная пицца, цельномолочные продукты (например, цельное молоко, сыр и йогурт), и т.д

Лекарственные формы и содержание действующего вещества

Таблетки: 150 мг

Гранулы для перорального применения: одно-дозовые пакеты 50 мг и 75 мг

Противопоказания: отсутствуют

Меры предосторожности

- ✓ Повышение трансаминаз (*ALT - [аланиновая аминотрансфераза](#) или AST - [аспарагиновая трансфераза](#)*): уровень трансаминаз (ALT и AST) должен быть оценен до начала приема КАЛИДЕКО и контролироваться каждые 3 месяца в течение первого года лечения, а затем ежегодно
- ✓ У больных с повышенным уровнем трансаминаз в анамнезе необходим более частый мониторинг функций печени
- ✓ Пациенты, у которых в ходе лечения отмечено повышение уровня трансаминаз, должны тщательно контролироваться пока аномалия не будет устранена.
- ✓ Использовать совместно с CYP3A индукторами: одновременное применение с рифампицином, зверобоем существенно уменьшает действие ивакафтора, что может снизить терапевтическую эффективность применения. Таким образом, совместный прием не рекомендуется.
- ✓ Катаракта: у педиатрических пациентов, получавших КАЛИДЕКО, были зарегистрированы не врожденные помутнения хрусталика / катаракта. Рекомендуется базовые и последующие осмотры педиатрических пациентов, начавших лечение с КАЛИДЕКО.

Побочные действия

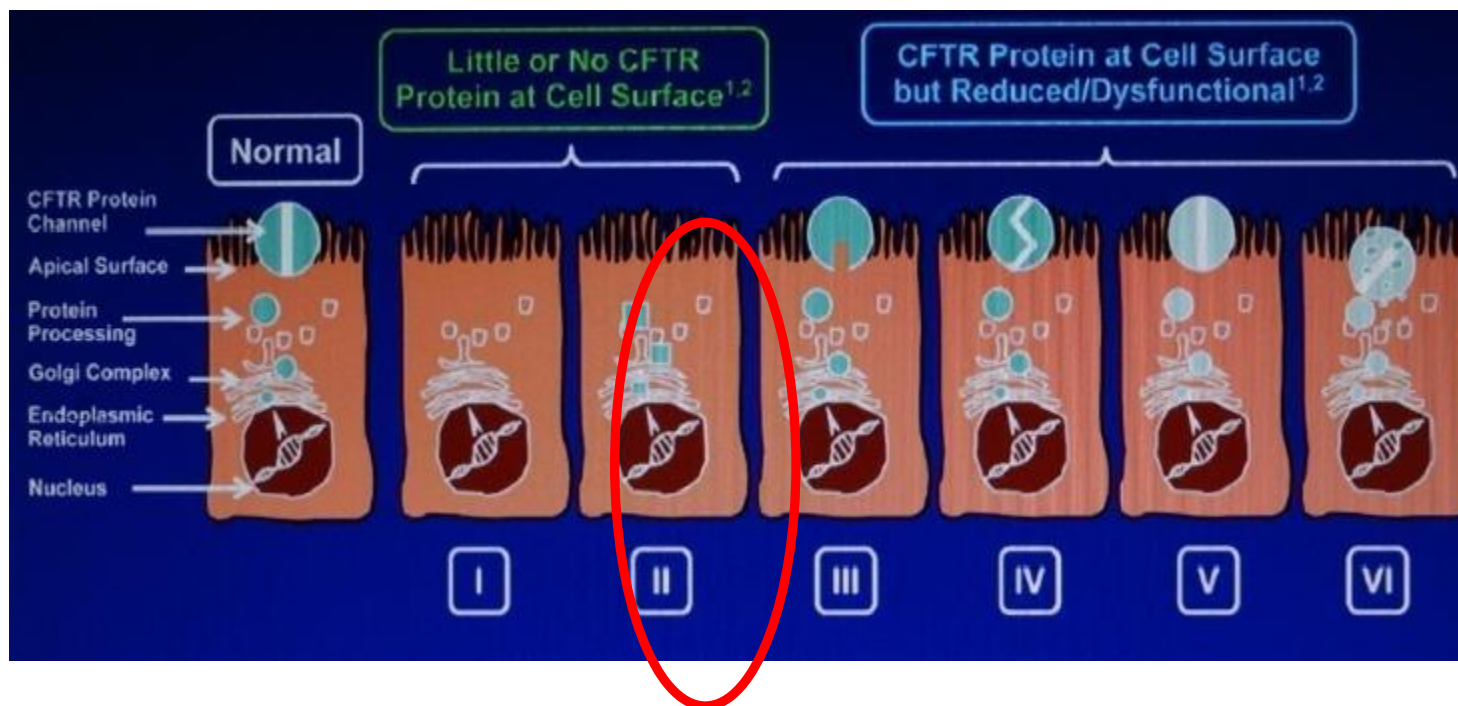
Наиболее распространенные побочные действия КАЛИДЕКО (наблюдающиеся у $\geq 8\%$ пациентов с CF, которые имеют G551D мутации в гене CFTR) - это головная боль, боли ротоглотки, инфекционные заболевания верхних дыхательных путей, заложенность носа, боли в животе, назофарингит, диарея, сыпь, тошнота и головокружение.

Взаимодействия с лекарствами

- ✓ **Ингибиторы СYP3A:** необходимо снизить дозу КАЛИДЕКО до одной таблетки или одного пакета гранул дважды в неделю при совместном приеме с сильными ингибиторами СYP3A (например, кетоконазолом).
- ✓ Необходимо также снизить дозу КАЛИДЕКО до одной таблетки или одного пакета гранул дважды в неделю при совместном приеме с **умеренными ингибиторами СYP3A** (например, флуконазолом)
- ✓ Следует избегать продуктов, содержащих грейпфрут или апельсины Севилья (Seville).

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

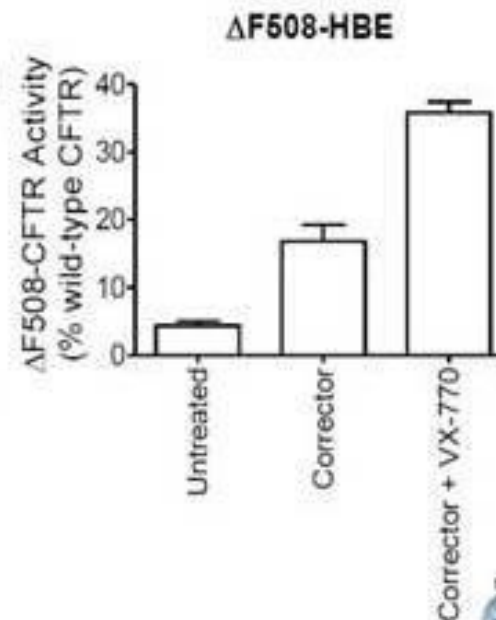
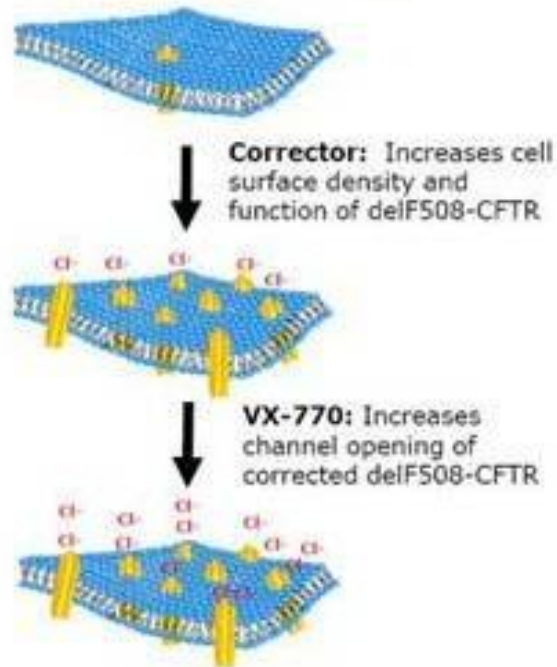
4-фенилбутират/генистин, аналог силденафила-КМ11060, куркумин, VX-809, VX-661



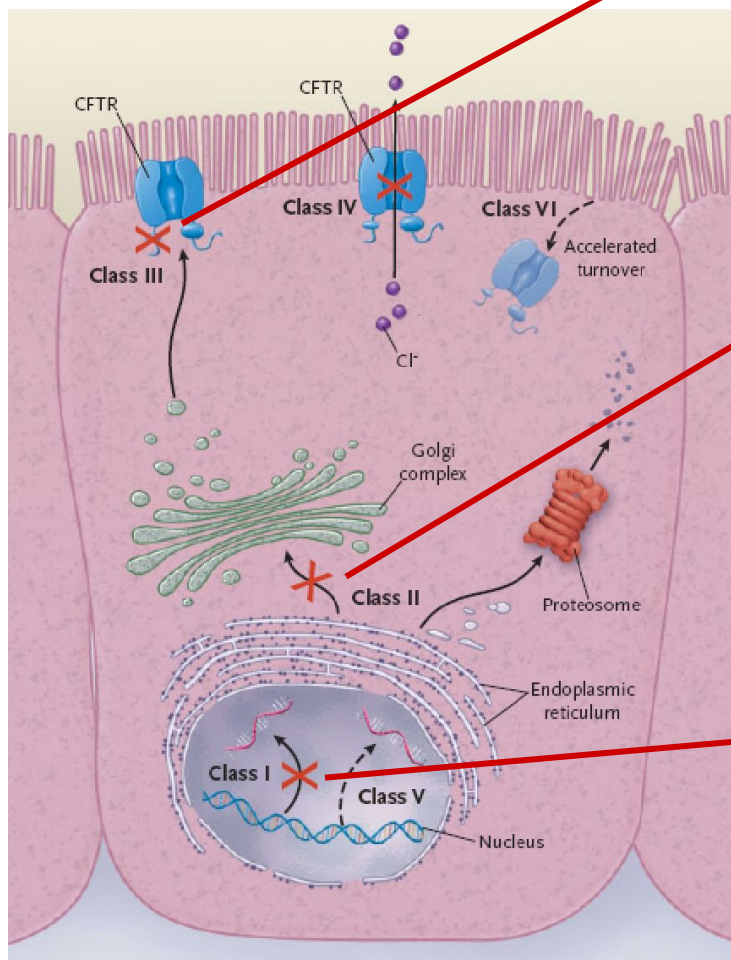
Новые терапевтические средства, направленные на восстановление ионного транспорта при мутации F508del

Сочетание VX-770 и VX-809

- Combination of corrector VX-809 with potentiator VX-770



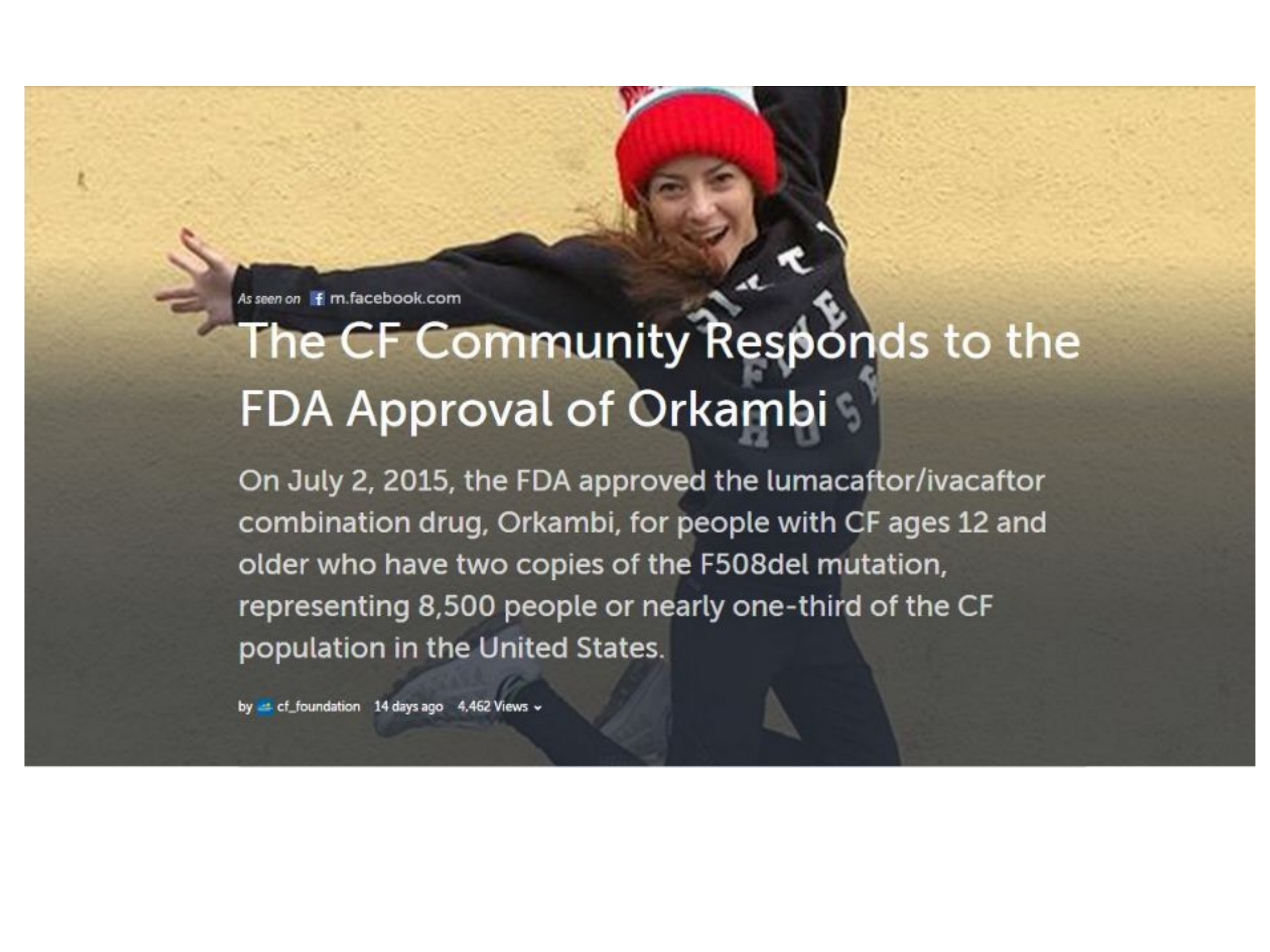
CFTR - модуляторы



Потенциаторы – мишенью данных препаратов являются молекулы мутантного белка CFTR, располагающиеся в апикальной мембране. Действие потенциаторов направлено на восстановление (активацию) функции ионного канала, образованного мутантным белком CFTR (мутации III-IV классов) - **Генистин; Калидеко (VX-770)**.

Корректоры – лекарственные средства, позволяющие мутантному белку CFTR пройти через систему внутриклеточного качественного контроля и занять правильное расположение на апикальной мембране (мутации II класса) - **4-фенилбутират/генистин; аналог силденафила-КМ11060; куркумин; VX-809**.

Вещества, способствующие «**прочитыванию**» **стоп-кодонов** в CFTR-mRNA и предотвращению преждевременной терминации синтеза молекулы белка, используются при лечении пациентов, имеющих нонсенс-мутации (мутации I класса). – **Аталурен (PTC124)**.



As seen on [f m.facebook.com](https://m.facebook.com)

The CF Community Responds to the FDA Approval of Orkambi

On July 2, 2015, the FDA approved the lumacaftor/ivacaftor combination drug, Orkambi, for people with CF ages 12 and older who have two copies of the F508del mutation, representing 8,500 people or nearly one-third of the CF population in the United States.

by [cf_foundation](#) 14 days ago 4,462 Views ▾



ORKAMBI™

(lumacaftor / ivacaftor)
200 mg / 125 mg tablets



«Корректор» - VX-809 в сочетании с Kalydeco™ А

- ✓ Испытание Фазы 2 – 2009-2012. На 26-й ежегодной Североамериканской конференции по муковисцидозу в Орlando были представлены подробные данные, подтверждающие положительное влияние комбинации VX-809 и Kalydeco на функцию легких. Найдена наиболее эффективная доза препарата VX890, 600 мг, при которой достигнуто максимальное улучшение показателя ОФВ1
- ✓ С 2013-2015 проведена 3 фаза исследования для больных (1108 человек старше 12 лет) с генотипами F508del// F508del и F508del/ любая другая в течение 24 недель. Пациенты получали лумакафтор (V809) по 600 мг 1 раз в день или 400 мг два раза в день в комбинации с ивакафтором (V770) по 250 мг 2 раза в день. Результат: снижение обострений на 30-39%, улучшение функции легких.
- ✓ **Одобен FDA в июле 2015 года**

FDA JULY 2015

Lumacaftor & **Ivacaftor**
CAS No: 936727-05-8 CAS No: 873054-44-5



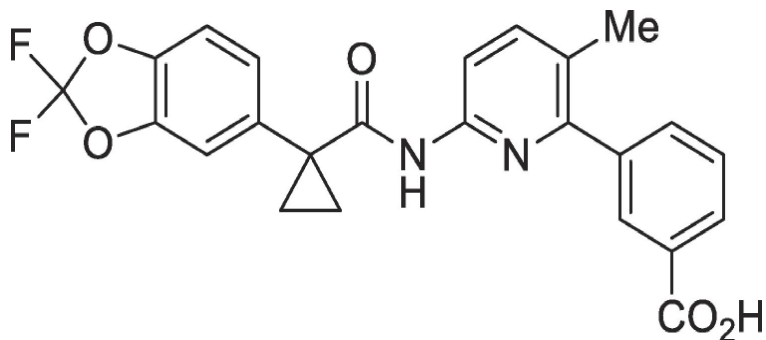
**Cystic Fibrosis Therapy
Combination Lumacaftor and
Ivacaftor Approved**



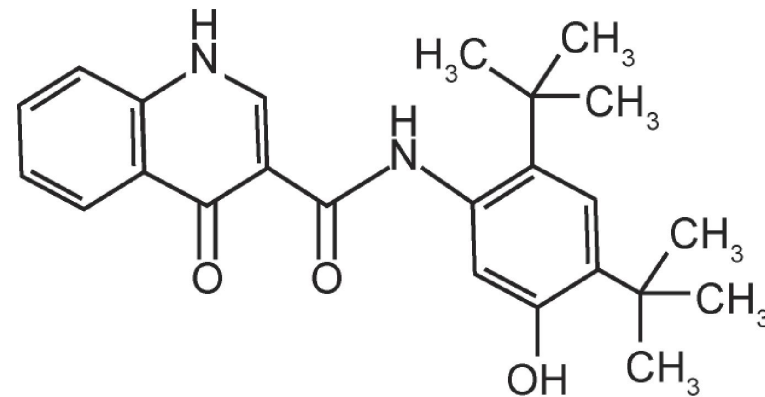
«Корректор» - VX-661 в сочетании с Kalydeco™

- ✓ Идет набор пациентов для 2 фазы для больных с генотипами F508del// F508del

- ✓ Активными ингредиентами таблеток **ОРКАМБИ** являются:
- ✓ люмакафтор, который имеет следующее химическое название: 3-[6-({[1-(2,2-дифторо-1,3-бензодиоксол-5-ил)циклопропил]карбонил}амино)-3-метилпиридин-2-ил]бензойная кислота;
- ✓ ивакафтор, активатор CFTR, который имеет следующее химическое название: *N*-(2,4-ди-*tert*-бутил-5-гидроксифенил)-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксамид
- ✓ Молекулярная формула люмакафтора - C₂₄H₁₈F₂N₂O₅, а ивакафтора - C₂₄H₂₈N₂O₃. Молекулярная масса люмакафтора и ивакафтора составляет 452,41 и 392,49, соответственно. Структурные формулы следующие:



Люмакафтор



Ивакафтор

Механизм действия

Белок CFTR – это канал ионов хлора, представленный на поверхности эпителиальных клеток многих органов

Мутация *F508del*



неправильное формирование белка



нарушается процессинг и миграция клеток, и белок подвергается распаду



снижается количество CFTR на поверхности клетки

- Небольшое количество *F508del*-CFTR, которое достигает поверхности клетки, характеризуется меньшей стабильностью и низкой способностью к открытию канала (дефектная воротная активность), по сравнению с белком CFTR дикого типа

Люмакафтор улучшает конформационную стабильность *F508del*-CFTR, в результате чего улучшается процессинг и миграция зрелого белка к поверхности клеток.

Опыт клинических исследований

- ✓ Общий профиль безопасности препарата **ОРКАМБИ** основан на:
- ✓ обобщенных данных 1108 пациентов с муковисцидозом в возрасте 12 лет и старше, гомозиготных по мутации *F508del* в гене *CFTR*, в 2 двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях 3 фазы, 24 недели лечения (Исследование 1 и 2)
- ✓ Из 1108 пациентов, 49% были женщинами и 99% были представителями европеоидной расы; 369 пациентов получали препарат **ОРКАМБИ** каждые 12 часов, и 370 пациентов получали плацебо
- ✓ Доля пациентов, которые досрочно прекратили лечение в связи с нежелательными явлениями:
- ✓ 5% среди пациентов, получавших препарат **ОРКАМБИ**,
- ✓ 2% среди пациентов, получавших плацебо



Препарат ОРКАМБИ - комбинация люмакафтора и ивакафтора, которая улучшает работу трансмембранного регулятора муковисцидоза (CFTR)

- Препарат показан для лечения муковисцидоза у пациентов в возрасте 12 лет и старше, гомозиготных по мутации *F508del* в гене *CFTR*. Если генотип пациента неизвестен, следует провести рекомендованный FDA тест на мутации, связанные с муковисцидозом, чтобы выявить мутацию *F508del* как в одной, так и в другой аллели гена *CFTR*

Ограничения при применении

Эффективность и безопасность препарата **ОРКАМБИ** у пациентов с муковисцидозом, не гомозиготных по мутации *F508del* еще не подтверждены

NDC 51167-809-01
FOR DEMONSTRATION PURPOSES ONLY. Rx only



ORKAMBI™
(lumacaftor/ivacaftor)
200 mg/125 mg tablets

||||| (01)00051167809013 |||||
Mfd. for: Vertex Pharmaceuticals Incorporated
LOT: 452037 EXP: 07/2017



Rx only
FOR DEMONSTRATION PURPOSES ONLY. NDC 51167-809-01



ORKAMBI™
(lumacaftor/ivacaftor)
200 mg/125 mg tablets

||||| (01)00051167809013 |||||
Mfd. for: Vertex Pharmaceuticals Incorporated
LOT: 452037 EXP: 07/2017 5



Дозы и способ применения

- ✓ **Взрослым и детям 12 лет и старше:** по две таблетки (каждая содержит люмакафтор 200 мг/ивакафтор 125 мг) внутрь каждые 12 часов. (2.1)
- ✓ **Для пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени** дозу следует снизить.
- ✓ При назначении препарата ОРКАМБИ пациентам, которые получают **сильные ингибиторы СУРЗА**, в течение первых недель лечения доза ОРКАМБИ должна быть снижена

Формы выпуска и дозировки

Таблетки: люмакафтор 200 мг и ивакафтор 125 мг



Противопоказания: отсутствуют

Особые указания и меры предосторожности

- ✓ Явления со стороны дыхательной системы: на начальных этапах лечения препаратом **ОРКАМБИ** наиболее часто наблюдались такие явления, как дискомфорт в грудной клетке, одышка и нарушение дыхания
- ✓ Опыт лечения пациентов с относительным прогнозируемым FEV1 (ppFEV1) < 40 ограничен
- ✓ В отношении таких пациентов на начальных этапах терапии рекомендуется проводить дополнительный мониторинг



печени

- ✓ У некоторых пациентов с муковисцидозом с выраженным поражением печени, которые получали препарат **ОРКАМБИ**, было описано ухудшение функции печени, включая печеночную энцефалопатию. Лечение пациентов с выраженным поражением печени препаратом **ОРКАМБИ** следует проводить с осторожностью и только если ожидаемая польза превосходит риски. Если такие пациенты получают препарат **ОРКАМБИ**, необходимо проводить тщательный мониторинг их состояния после начала лечения, а также следует сократить дозу препарата

Явления, связанные с печенью

- ✓ У пациентов с муковисцидозом, получавших препарат **ОРКАМБИ**, были описаны серьезные нежелательные побочные реакции, связанные с повышением активности трансаминаз. В некоторых случаях это повышение сопровождалось одновременным повышением уровня билирубина в сыворотке крови.
- ✓ Рекомендуется проводить оценку активности АЛТ и АСТ, а также уровней билирубина перед началом лечения препаратом **ОРКАМБИ**, каждые 3 месяца в течение первого года лечения, и затем один раз в год.

Частоты развития нежелательных побочных реакций у $\geq 5\%$ пациентов, гомозиготных по мутации *F508del* в гене *CFTR*, которые получали лечение препаратом ОРКАМБИ, в 2 плацебо-контролируемых клинических исследованиях 3 фазы с лечение в течение 24 недель

Нежелательные побочные реакции (Термин предпочтительного употребления)	ОРКАМБИ N=369 (%)	Плацебо N=370 (%)
Одышка	48(13)	29 (8)
Назоарингит	48(13)	40 (11)
Тошнота	46 (13)	28 (8)
Диарея	45 (12)	31 (8)
Инфекции верхних дыхательных путей	37 (10)	20 (5)
Недомогание	34 (9)	29 (8)
Нарушение дыхания	32 (9)	22 (6)
Повышение активности креатин фосфокиназы в крови	27 (7)	20 (5)
Сыпь	25 (7)	7 (2)
Вздутие живота	24 (7)	11 (3)
Ринорея	21 (6)	15 (4)
Грипп	19 (5)	8 (2)

Лекарственные взаимодействия

Субстраты CYP3A

- ✓ Люмакафтор является сильным индуктором CYP3A.
- ✓ Назначение препарата **ОРКАМБИ** может сопровождаться снижением системного воздействия лекарственных препаратов, которые являются субстратами CYP3A, с последующим снижением терапевтического эффекта.
- ✓ Одновременный прием с чувствительными субстратами CYP3A или субстратами CYP3A с узким терапевтическим диапазоном не рекомендован.
- ✓ Лечение препаратом **ОРКАМБИ** одновременно с сильными индукторами CYP3A, такими как рифампин, значительно снижает уровень воздействия ивакафтора, что может привести к снижению терапевтической эффективности препарата **ОРКАМБИ**.
- ✓ Применение одновременно с сильными индукторами CYP3A, такими как рифампин, рифабутин, фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин и зверобой продырявленный, не рекомендовано.

Лекарственные взаимодействия

Возможное влияние другие лекарственных средств на люмакафтор/ивакафтор

Ингибиторы CYP3A

- ✓ Совместное применение люмакафтора/ивакафтора с итраконазолом, сильным ингибитором CYP3A, не влияло на уровень воздействия люмакафтора, но повышало уровень воздействия ивакафтора в 4,3 раза
- ✓ Коррекция дозы при назначении ингибиторов CYP3A пациентам, которые уже получают препарат **ОРКАМБИ**, не требуется.
- ✓ При назначении препарата **ОРКАМБИ** пациентам, которые получают сильные ингибиторы CYP3A, дозу препарата ОРКАМБИ следует снизить до 1 таблетки в день (суммарная доза люмакафтора 200 мг/ивакафтора 125 мг в день) в течение 1 недели, чтобы развился равновесный индуцирующий эффект люмакафтора.
- ✓ После этого лечение может быть продолжено в рекомендованной суточной дозе

Сильные ингибиторами CYP3:

- ✓ кетоконазол, итраконазол, позаконазол и вориконазол
- ✓ телитромицин, кларитромицин
- ✓ При одновременном применение средних и слабых ингибиторов CYP3A коррекция дозы не требуется

Лекарственные взаимодействия

- ✓ Препарат **ОРКАМБИ** и гормональные контрацептивы
- ✓ может значительно снизить уровень воздействия гормональных контрацептивов, снижая их эффективность и повышая частоту развития нежелательных побочных реакций, связанных с менструальным циклом, таких как аменорея, дисменорея, менорагия, нерегулярный менструальный цикл
- ✓ 27% среди женщин, использующих гормональные контрацептивы, по сравнению с 3% среди женщин, не использующих гормональные контрацептивы
- ✓ Гормональные контрацептивы, включая препараты для приема внутрь, инъекционные, трансдермальные и имплантационные формы, не следует рассматривать как надежные средства контрацепции при применении одновременно с препаратом **ОРКАМБИ**

Взаимодействие с лекарственными препаратами

- ✓ **Ингибиторы протонной помпы, блокаторы H₂ гистаминовых рецепторов, антациды**
- ✓ Препарат **ОРКАМБИ** может снижать уровень воздействия и эффективность ингибиторов протонной помпы, таких как омепразол, эзомепразол и лансопразол, и может привести к изменению воздействия ранитидина. Для достижения желаемого клинического эффекта может потребоваться коррекция дозы. При использовании антацидов на основе карбоната кальция коррекция дозы не рекомендована
- ✓ **Варфарин**
- ✓ Препарат **ОРКАМБИ** может изменить уровень воздействия варфарина. Необходим мониторинг международного нормализованного отношения (МНО), если требуется одновременное лечение варфарином и препаратом **ОРКАМБИ**
- ✓ **Одновременно применяемые лекарственные средства, не требующие коррекции дозы**
- ✓ Коррекция дозы препарата **ОРКАМБИ** или принимаемых одновременно препаратов не нужна при назначении препарата **ОРКАМБИ** вместе со следующими препаратами: азитромицин, азтреонам, будезонид, цефтазидим, цетиризин, ципрофлоксацин, колистиметат, колистин, дорназе, альфа, флутиказон, ипратропий, левофлоксацин, панкреатин, панкрелипаза, сальбутамол, сульфаметоксазол и триметоприм, тиотропий и тобрамицин. Учитывая метаболизм и путь выведения, ожидается, что препарат **ОРКАМБИ** не будет оказывать влияния на воздействие этих препаратов

Лекарственные взаимодействия (продолжение)

Катаракта

У детей, получавших ивакафтор, который входит в состав препарата **ОРКАМБИ**, были описаны случаи неврожденного помутнения хрусталика.

Хотя в некоторых случаях имели место другие факторы риска (такие как применение кортикостероидов и действие радиации), исключить возможный риск, связанный с ивакафтором, нельзя.

При назначении препарата **ОРКАМБИ** детям необходимо проводить исходное и последующее офтальмологические обследование



Взаимодействие с лекарственными препаратами

Противоаллергические средства и кортикостероиды системного действия

- ✓ Препарат **ОРКАМБИ** может снизить уровень воздействия монтелукаста, что ведет к снижению его эффективности. Коррекция дозы монтелукаста не рекомендована. При применении одновременно с препаратом **ОРКАМБИ** следует проводить соответствующий мониторинг
- ✓ Одновременное применение препарата **ОРКАМБИ** может привести к снижению уровня воздействия и эффективности преднизона и метилпреднизолонa. Для достижения желаемого клинического эффекта могут потребоваться более высокие дозы кортикостероидов системного действия
- ✓ **Антибиотики**
- ✓ Одновременное применение препарата **ОРКАМБИ** может привести к снижению уровня воздействия кларитромицина, эритромицина и телитромицина, в результате чего снижается эффективность этих антибиотиков
- ✓ Следует рассмотреть альтернативные антибиотики, такие как ципрофлоксацин, азитромицин и левофлоксацин

Как принимать препарат ОРКАМБИ?



- ✓ Принимать **ОРКАМБИ** строго в соответствии с рекомендациями врача
- ✓ Всегда принимать **ОРКАМБИ** вместе с жирной пищей (яйца, авокадо, орехи, масло, арахисовое масло, пицца с сыром, продукты на основе цельного молока (такие как цельное молоко, сыр и йогурт) и т.д.)
- ✓ Принимайте препарат **ОРКАМБИ** каждые 12 часов
- ✓ Разделить утреннюю и вечернюю дозу можно разрезав блистер по пунктирной линии.

Форма	Содержит:	В расчете:
Упаковка	4 картонные пачки	По одной на неделю
Картонная пачка	7 блистерных упаковки	По одной на день
Блистер	4 таблетки	по 2 таблетки утром и вечером

Thank You!

СПАСИБО!