



Списки содержания доступны по адресу на [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Журнал по кистозному фиброзу

Домашняя страница журнала: www.elsevier.com/locate/jcf



Оригинал статьи "Standards for the care of people with cystic fibrosis; establishing and maintaining health" опубликован в "Журнале по муковисцидозу", Том 23, Глава 1, стр.128, Январь 2024.

Ссылка для доступа:

[https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(23\)01727-7/fulltext#seccesectitle0001](https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(23)01727-7/fulltext#seccesectitle0001)

Стандарты оказания медицинской помощи людям, больным муковисцидозом; обеспечение и поддержание здоровья

Кевин У. Саузерн^{a*}, Шарлотта Эдди^b, Скотт Си. Белл^c, Аманда Беван^d, Урзула Боравска^e, Кэтрин Браун^f, Пьер-Режи Буржель^g, Бренда Баттон^h, Карло Кастелланиⁱ, Одри Чансард^j, Марк А. Чилверс^k, Гвинет Дэвис^l, Джейн Си. Дэвис^m, Крис Де Бекⁿ, Димитрий Деклерк^o, Михаэль Думит^p, Павел Древинец^q, Изабель Фажак^r, Сильвия Гартнер^s, Анна М. Георгиопулос^t, Сандра Гурсли^u, Андреа Граменья^v, Карина М. Е. Хансен^w, Мартин Дж. Хуг^x, Элиза Ламмертин^y, Эдвина (Эдди) Си. Ландау^z, Росс Лэнгли^{aa}, Николь Майер-Хэмблетт^{bb}, Анна Миддлтон^{cc}, Питер Дж. Миддлтон^{dd}, Моника Миелус^{ee}, Лиза Моррисон^{ff}, Энн Мунк^{gg}, Барри Плант^{hh}, Маартен Плогерⁱⁱ, Доминик Пугон Бертран^{jj}, Татьяна Пресслер^{kk}, Брэдли С. Куон^{ll}, Томас Радтке^{mm}, Зои Л. Сэйноⁿⁿ, Илан Шуфер^{oo}, Алан Р. Смит^{pp}, Крис Смит^{qq}, Силке ван Конингсбрюгген-Ритшель^{rr}

^a Отдел здоровья женщин и детей, Ливерпульский университет, Ливерпуль, Великобритания

^b Всеуэльский центр муковисцидоза у взрослых, Университетская больница Ландоу, Совет по здравоохранению Университета Кардиффа и Вейла, Кардифф, Великобритания

^c Отделение торакальной медицины и медицинский факультет Университета Квинсленда, Больница принца Чарльза, Брисбен, Австралия

^d Университетская больница Саутгемптона, Доверительный фонд Национальной службы здравоохранения, Саутгемптон, Великобритания

^e Институт матери и ребенка в Варшаве, отделение муковисцидоза и больница Дзеканув-Лесны, Центр муковисцидоза, Дзеканув-Лесны, Польша

^f Центр МВ у взрослых Уэст-Мидлендс, больница Хартлендс, Бирмингем, Великобритания

^g Национальный справочный центр респираторной медицины и муковисцидоза, Кочинская больница, Дирекция государственных больничных учреждений Парижа (AP-HP) и Университет Париж-Сите, Кочинский институт, Inserm U1016, Париж, Франция

^h Факультет медицины, сестринского дела и медицинских наук, Университет Монаша, Мельбурн, Австралия 3181, и факультет респираторной медицины, «Альфред Хелс», Мельбурн 3004, Австралия

ⁱ Научно-исследовательский клинический институт, Институт Джаннины Гаслини, Виа Джероламо Гаслини 5, 16147 Генуя, Италия

^j Центр эпигенетики и предопределения клеток, UMR7216 CNRS, Университет Париж-Сите, Париж, Франция, и Европейский центр муковисцидоза, Брюссель, Бельгия

^k Отдел детской респираторной медицины, Детская больница Британской Колумбии, Ванкувер, Канада

^l Отдел исследований и обучения в области народонаселения, политики и практики, Университетский колледж Лондона, Институт детского здоровья на Грейт-Ормонд-стрип, Лондон, Великобритания

^m Национальный институт сердца и легких, Имперский колледж Лондона; Императорский биомедицинский исследовательский центр; Королевская больница Бромптона, отделение Гай и Сент-Томас Национальной службы здравоохранения, Лондон, Великобритания

ⁿ Левенский университет, Левен, Бельгия

^o Справочный центр по муковисцидозу, педиатрическое отделение, университетская больница Гента, Гент, Бельгия; Отделение педиатрии, Центр помощи детям и подросткам с диабетом, Университетская больница Гента, Гент, Бельгия; Кафедра внутренней медицины и педиатрии, факультет медицины и медицинских наук, Гентский университет, Гент, Бельгия

^p Детская больница Сиднея, Австралия

^q Кафедра медицинской микробиологии, Второй медицинский факультет, Университетская больница Мотол; Карлов университет, Прага, Чехия

^r Дирекция государственных больничных учреждений Парижа, Университет Париж-Сите, Париж, Франция

^s Университетская больница Валь д'Эброн, Барселона, Испания

^t Отделение психиатрии, Массачусетская больница общего профиля; Гарвардский медицинский институт; Бостон, США

^u Национальный ресурсный центр по муковисцидозу, Госпиталь Университета Осло, Осло, Норвегия

^v Отделение патофизиологии и трансплантологии, Миланский университет, Отделение респираторных заболеваний и центр муковисцидоза у взрослых, Фонд Научно-исследовательского клинического института Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Милан, Италия

^w Кафедра клинической фармакологии и фармакологии, Университетский медицинский центр Гронингена (UMCG), Гронингенский университет, Гронинген, Нидерланды

^x Медицинский центр — Фрайбургский университет, Департамент фармацевтики, Хугшеттер Штр. 55, Фрайбург, D-79106, Германия

^y Центр муковисцидоза Европы, Брюссель, Бельгия, и Бельгийская ассоциация МВ, Брюссель, Бельгия

^z Центр МВ Грауба, Институт легочных заболеваний, Детский медицинский центр Шнайдера, Петах-Тиква, Израиль

^{aa} Отделение педиатрической респираторной медицины и медицины сна, Королевская детская больница, Глазго, Великобритания

^{bb} Детский научно-исследовательский институт Сиэтла, Сиэтл, Вашингтон, и факультет педиатрии Вашингтонского университета, Сиэтл, Вашингтон, США

^{cc} Отделение респираторной медицины, Детская больница в Вестмиде, Сидней, Новый Южный Уэльс, Австралия

^{dd} Клинический факультет Вестмид, Сиднейский университет, и CITRICA, кафедра респираторной медицины и медицины сна, Вестмидская больница, Вестмид, Австралия

^{ee} Отделение муковисцидоза, Институт матери и ребенка, Варшава, Польша; Центр муковисцидоза, Детская больница, Дзеканув-Лесны, Польша

^{ff} Центр МВ для взрослых Западной Шотландии, Университетская больница Королевы Елизаветы, Глазго, Великобритания

^{gg} Госпитальный центр Неккер-Анфан-Малю, AP-HP, Центр МВ, Парижский университет Декарта, Париж, Франция

^{hh} Коркский центр муковисцидоза (ЗСФ), Университетская больница Корка, Корк, Ирландия

ⁱⁱ Учебная больница Хага, Департамент фармацевтики, Гаага, Нидерланды

^{jj} Лаборатория образования и укрепления здоровья, LEPS, UR 3412, Сорбонский университет Париж-Север, F-93430, Виллетанез, Франция

^{kk} Копенгагенский центр МВ, Ригсхоспиталет, Копенгаген, Дания

^{ll} Отделение респираторной медицины, медицинский факультет, Больница Святого Павла, и Университет Британской Колумбии, Ванкувер, Британская Колумбия,



Списки содержания доступны по адресу на [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Журнал по кистозному фиброзу

Домашняя страница журнала: www.elsevier.com/locate/jcf



Канада

^{†††} Институт эпидемиологии, биостатистики и профилактики, Цюрихский университет, Цюрих, Швейцария

^{††} Тематическая исследовательская группа по физической активности, здоровью и реабилитации, Департамент физкультуры, здоровья и физических упражнений, факультет науки и здравоохранения, Портсмутский университет, Отделение муковисцидоза Великобритании и Уэссекса, Университетские больницы Саутгемптона, Доверительный фонд Национальной службы здравоохранения, Великобритания

^{†††} Пациент с МВ, Руководитель отдела доступа, альтернативного применения и испытаний, компьютерной архитектуры, исследований и инноваций, Фонд муковисцидоза Израиля, Израиль

^{†††} Факультет медицины, стоматологии и биомедицинских наук, Королевский университет в Белфасте, и Ноттингемский центр биомедицинских исследований Национального института исследований в области здравоохранения, Ноттингем, Великобритания

^{†††} Отделение питания и диетологии, Королевская детская больница Александры, Брайтон, Великобритания

^{††} Центр МВ в Кёльне, детская больница, медицинский факультет, Университетская больница Кёльна, Кёльн, Германия

* Автор для корреспонденции: Департамент здоровья женщин и детей, Ливерпульский университет, Институт в парке, Детская больница Олдер-Хей, Итон-Роуд, Ливерпуль L12 2AP, Великобритания.

Адрес электронной почты: kwsouth@liv.ac.uk (К.У. Саузерн).

<https://doi.org/10.1016/j.jcf.2023.12.002>

Поступило 6 октября 2023 г.; поступило в доработанном виде 4 декабря 2023 г.; принято в печать 5 декабря 2023 г.

Опубликовано в Интернете 21 декабря 2023 г.

1569-1993/© 2023 Авторы. Опубликовано Elsevier B.V. от имени Европейского общества по кистозному фиброзу. Эта статья размещена в открытом доступе по лицензии CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Перевод на русский язык выполнен при поддержке Благотворительного фонда «Острова».

Редактор перевода Н.Ю.Каширская, проф., д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии (группа Муковисцидоза) ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», г.Москва, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

АННОТАЦИЯ

Ключевые слова:
Муковисцидоз
Руководящие принципы
Стандарты
Здоровье
ECFS

Это вторая из четырех статей, обновляющих стандарты Европейского общества по кистозному фиброзу (ECFS) в отношении оказания медицинской помощи людям с МВ. Данная статья посвящена вопросам обеспечения и поддержания здоровья. Руководящие принципы составлены с использованием доказательной базы и с широким участием заинтересованных сторон, включая сообщество МВ. Авторы предоставили повествовательное описание темы и более директивные утверждения. Эти утверждения были проверены с помощью метода экспертных оценок, и по итогу был достигнут хороший уровень соглашения в рамках широкой группы по всем утверждениям.

Эти руководящие принципы подчеркивают важность многопрофильной команды по лечению МВ, а также описывают разработку моделей оказания помощи, включая виртуальные консультации. Подчеркиваются основы поддержания здоровья, включая необходимость физически активного образа жизни и строгого отказа от всех немедицинских средств для ингаляции, включая электронные сигареты. Рассматривается прогресс в терапии модулятором регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR), включая возникающие нежелательные явления и рекомендации по снижению дозы и прерыванию лечения.

Этот документ содержит рекомендации, которые применимы ко всем людям с МВ, независимо от возраста, соответствия требованиям и доступа к терапии модулятором.

Перечень используемых сокращений

МОДП	Методы очищения дыхательных путей
ИМТ	Индекс массы тела
МВ	Муковисцидоз
CFTR	Регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе
КПНТ	Кардиопульмональный нагрузочный тест
ХРС	Хронический риносинусит
ECFS	Европейское общество по кистозному фиброзу

ETI	Элексафтор–тезафтор–ивафтор
ETS	Табачный дым в окружающей среде
NBS	Неонатальный скрининг новорожденного
PERT	Заместительная терапия препаратами ферментов поджелудочной железы
ОЛС	Обострение(-я) легочных симптомов
PhySIIG	Специальная международная группа по физиотерапии
РКИ	Рандомизированное контролируемое исследование
VST	Вариант-специфическая терапия

1. Введение

Это вторая из серии из четырех статей, обновляющих стандарты в отношении оказания медицинской помощи людям с муковисцидозом (МВ), координируемые Европейским обществом по кистозному фиброзу (ECFS). Эти статьи были подготовлены академическими и медицинскими экспертами в области МВ в сотрудничестве с людьми, страдающими МВ, и сообществом МВ. Предыдущая редакционная статья описывает структуру, содержание и новые разработки в рамках этой серии из четырех статей [1]. Эта статья «Обеспечение и поддержание здоровья» иллюстрирует изменения в лечении МВ, основанные на значительных событиях, произошедших за последние два десятилетия.

Первая статья из серии под названием «Своевременная и точная диагностика» излагает основные направления развития скрининга новорожденных (NBS) [2], который в настоящее время распространен на большинство стран, в которых заболеваемость МВ значительна. В регионах с давно существующими программами NBS в настоящее время очевидны преимущества ранней диагностики.

NBS способствует раннему лечению патофизиологических последствий дисфункции регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR), обеспечивая у людей с МВ отличный нутритивный статус, защиту дыхательных путей от хронической инфекции и здоровый и активный образ жизни. Эти «базовые» принципы, лежащие в основе лечения МВ, привели к устойчивому улучшению перспектив и благополучия людей с МВ.

За последнее десятилетие появились новые разработки, которые непосредственно направлены на устранение основного молекулярного дефекта при МВ. Терапия модулятором CFTR, являющаяся на сегодняшний день единственной доступной вариант-специфической терапией (VST), изменила клинические исходы у людей с МВ, которые имеют право на такое лечение и имеют доступ к нему [3].

Рекомендации, содержащиеся в настоящем документе, отражают меняющуюся ситуацию в лечении МВ. Если не указано иное, описанные концепции и принципы лечения относятся ко всем людям с МВ, независимо от возраста или применения терапии модулятором CFTR. При необходимости рекомендации также подходят для родителей или лиц, осуществляющих уход за детьми и молодыми людьми с МВ. Мы поддерживаем совместное принятие решений с участием всех людей с МВ и их семей.

Люди с МВ и медицинские работники должны учитывать, что среда, в которой они живут и работают, меняется. Важно быть непредвзятым к инновационным подходам, а также обеспечивать в любой ситуации оказание помощи на основании наилучших имеющихся фактических данных и сохранять качество оказываемой помощи.

Первые три раздела этой статьи охватывают основные компоненты поддержания здоровья: обеспечение отличного питания, поддержание здоровья дыхательных путей и занятия физическими упражнениями. Затем авторы рассматривают модели оказания медицинской помощи, опираясь на предыдущие рекомендации ECFS, и оценивают потенциал дистанционной помощи. Наконец, описываются вопросы применения лекарственных средств, включая разработки в области VST.

Ранее была описана методология, использованная для создания и достижения консенсуса по этому обновлению и расширению стандартов ECFS в отношении оказания медицинской помощи [2]. Вкратце, междисциплинарный профильный комитет создал структуру, пригласил авторов и рассмотрел работы и утверждения авторов. Утверждения прошли проверку с помощью метода экспертных оценок, продемонстрировав порог $\geq 80\%$, указывающий на консенсус. Профильный комитет рассмотрел все комментарии и в соответствующих случаях скорректировал утверждения (таблица 1). Специалисты, проводившие экспертные оценки, перечислены в дополнительной таблице 1, а результаты экспертных оценок представлены в дополнительной таблице 2.

2. Достаточное питание

2.1. Питание младенцев

Крис Смит, Димитрий Деклерк

В последние десятилетия состояние питания младенцев продолжало улучшаться, во многом благодаря раннему внедрению нутритивной поддержки, ставшей возможной благодаря NBS [4]. Данные реестра США показывают, что медиана веса и роста младенцев превышает рекомендуемый 50-й перцентиль в первые два года жизни, однако медиана длины тела остается ниже ожидаемой [8]. Тщательный мониторинг, согласно предыдущим рекомендациям, связан с улучшением показателей роста. Оптимальный рост в раннем возрасте влияет на долгосрочные результаты, включая функцию дыхания [10].

Грудное молоко является лучшим питанием для всех детей грудного возраста, включая детей с МВ (утверждение 1) [5][16]. Частота случаев грудного вскармливания варьируется, но сообщается, что она ниже, чем у младенцев без МВ [16]. Команда по уходу при МВ должна поощрять и поддерживать грудное вскармливание и, если это возможно на местном уровне, обращаться за помощью к специалисту, например, к консультанту по грудному вскармливанию, на ранних стадиях диагностики [13][18].

После постановки диагноза необходима всесторонняя поддержка и регулярное наблюдение у специалиста по питанию при МВ. Потребность в заместительной терапии препаратами ферментов поджелудочной железы (PERT) должна быть определена без промедления посредством клинической оценки и измерения фекального эластазы (FE-1) и, если возможно, микроскопии фекального жира. Ключевыми моментами, когда требуется поддержка в плане питания и рекомендаций по дозировке PERT в младенчестве, являются изменения методов кормления, например введение альтернативного молока и твердой пищи.

При замедлении роста ребенку для оптимизации потенциала роста может потребоваться обогащение грудного молока или добавление соответствующих обогащенных смесей [16].

До 20 % детей с МВ имеют меконияльную непроходимость кишечника вскоре после рождения, и многим из них требуется хирургическое вмешательство [19]. Задержка роста может наблюдаться примерно у 40 % детей грудного возраста с мекониевым илеусом [20]. Это подчеркивает необходимость заблаговременного планирования питания, включая парентеральное питание для младенцев, нуждающихся в хирургическом вмешательстве [21]. Раннее направление к соответствующим специалистам и привлечение команды по уходу при МВ имеют важное значение для этих семей (утверждение 2).

Прием пищи в раннем возрасте определяет потенциальные долгосрочные пищевые привычки [21]. Цель состоит в сбалансированном подходе к важности детского питания, избегая при этом чрезмерного внимания к увеличению веса, которое может вызвать ненужное беспокойство у семьи и негативно повлиять на пищевое поведение ребенка.

2.2. Поддержка правильного питания; удовлетворение и поведение

Эдди Ландау, Моника Миелус, Татьяна Пресслер

Достижение оптимального статуса питания для людей с МВ направлено на решение проблемы недостаточности питания с одновременным признанием растущей распространенности избыточного веса у людей всех возрастов [22]. Привлечение специалиста по питанию при МВ необходимо для помощи людям с МВ в развитии и поддержании здоровых привычек питания на протяжении всей жизни (утверждение 3), при постоянной поддержке и информировании всех членов команды по уходу при МВ. Команда по уходу при МВ должна играть активную роль в надзоре за питанием, а также в сборе данных для понимания изменений потребностей в питании у людей с МВ [3].

Детям и подросткам с МВ может потребоваться повышенное потребление белка и калорий [13]. Чтобы повысить потребление калорий, люди с МВ часто употребляют низкокачественные продукты с высокой степенью переработки [27]. Разумно включать в рацион продукты, богатые питательными веществами, но людям с МВ не следует полагаться на диету с высоким содержанием жиров для получения энергии, поскольку имеющиеся данные не связывают это с пользой для здоровья при МВ [30]. Эти продукты должны обеспечивать поступление в организм необходимых питательных веществ, таких как белок, полезные жиры, витамины, минералы, клетчатка и сложные углеводы [14]. Людям с МВ, начинающим терапию модулятором CFTR, следует рекомендовать продолжать придерживаться высококачественной сбалансированной диеты [3].

Таблица 1
Утверждения

№	Утверждение
1	Всякий раз, когда грудное вскармливание возможно, его следует поощрять и поддерживать для младенцев с МВ.
2	Младенцы с МВ, у которых наблюдается мекониевый илеус, подвергаются риску как краткосрочного, так и долгосрочного дефицита питательных веществ и нуждаются в ранней поддержке со стороны команды по уходу при МВ.
3	Обязательна поддержка специалиста по питанию при МВ.
4	Команда по уходу при МВ должна поощрять здоровое пищевое поведение на раннем этапе жизни, чтобы способствовать хорошему отношению к еде и позитивному образу тела.
5	Заместительную терапию препаратами ферментов поджелудочной железы следует начинать при наличии клинических признаков недостаточности поджелудочной железы.
6	Нутритивный статус следует проверять при каждом посещении клиники.
7	Людям, получающим терапию модулятором CFTR, особое внимание следует уделять необходимости приема добавок с солью и витаминами.
8	Рекомендации по физиотерапии для очистки дыхательных путей, включая физическую активность и физические упражнения, следует дать с момента постановки диагноза.
9	Физиотерапия для очистки дыхательных путей должна быть индивидуальной и обеспечивать основу для самостоятельного лечения людей с МВ.
10	Подросткам следует оказывать поддержку, чтобы они с большей ответственностью подходили

- к техникам очистки дыхательных путей, в целях подготовки к самостоятельной взрослой жизни.
- 11 Команда по уходу при МВ должна регулярно обследовать людей с МВ на наличие риносинуситов.
- 12 Людям с МВ следует избегать курения (активного и пассивного).
- 13 Людям с МВ следует избегать использования электронных сигарет (вейпинга).
- 14 Регулярные стандартизированные тесты с физической нагрузкой (в соответствии с указаниями Рабочей группы по упражнениям ECFS и PhysSIG) должны использоваться для определения рекомендаций и поддержки, предоставляемых командой по уходу при МВ.
- 15 Команда по уходу при МВ должна поддерживать людей с муковисцидозом в том, чтобы они были физически активными и регулярно занимались спортом.
- 16 Доступ к многопрофильной команде по уходу при МВ и тесно связанным специальностям остается ключевым требованием для всех людей с МВ.
- 17 Центр МВ должен адаптироваться к увеличению продолжительности жизни людей с МВ.
- 18 Люди с МВ должны обучаться многопрофильной командой по уходу при МВ и получать поддержку (в том числе услуги телемедицины), чтобы лучше контролировать свое здоровье.
- 19 Дистанционная помощь предоставляет возможность мониторинга и вмешательства без посещения больницы, но необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальных стратегий.
- 20 Виртуальные клиники и уход на дому предлагают альтернативу традиционным учреждениям, но не должны заменять все очные осмотры врача.
- 21 По мере появления новых методов лечения роль фармацевта при МВ становится все более важной в оптимизации доставки и планирования медикаментозной помощи.
- 22 Доступны различные подходы для мониторинга соблюдения режима лечения, и их следует использовать открыто для поддержки людей с МВ и их семей.
- 23 Команды по уходу при МВ должны работать совместно с людьми, страдающими МВ, и их родителями/опекунами, чтобы поддерживать соблюдение рекомендаций по лечению.
- 24 Начало и прекращение терапии должно основываться на наилучших имеющихся данных, и решение должно приниматься совместно с человеком, страдающим МВ.
- 25 Людям с МВ, имеющим подходящие варианты гена CFTR, следует предложить терапию модулятором CFTR.
- 26 Для детей раннего возраста и младенцев некоторые методы лечения модуляторами CFTR могут еще не быть лицензированы, и варианты следует рассматривать на индивидуальной основе.
- 27 При начале терапии модулятором CFTR людям с МВ и их семьям следует рекомендовать незамедлительно сообщать команде по уходу при МВ о любых значительных изменениях в физическом или психическом здоровье.
- 28 Обо всех нежелательных явлениях, возникших в ходе терапии модулятором CFTR, следует сообщать в систему пострегистрационного надзора и в фармацевтическую компанию.

Сокращения: МВ — муковисцидоз, CFTR — регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе, PhysSIG — Специальная международная группа по физиотерапии.

Поощрение здорового пищевого поведения на раннем этапе жизни способствует хорошему отношению к еде и позитивному образу тела (утверждение 4). Принципы кормления младенцев/детей раннего возраста с МВ и без него схожи, включая реагирование на сигналы голода и поощрение приема пищи без уговоров и подкупа [31]. Важно помогать маленьким детям с МВ прислушиваться к сигналам своего тела и избегать конфронтации во время еды, поскольку это может увеличить вероятность проблемного пищевого поведения в будущем [13][32]. Для детей старшего возраста с МВ поведенческие стратегии могут уменьшить конфликты и заложить основу для здорового питания во взрослой жизни. Стратегии включают в себя рассмотрение приема пищи как возможность для рутины и общения [33] и вовлечение человека с МВ в планирование питания [34], [35].

Рекомендации для людей с МВ, у которых есть доступ к терапии модулятором CFTR, должны быть сосредоточены на обеспечении отличного питания с учетом долгосрочных рисков ожирения (например, сердечно-сосудистых заболеваний), которое может быть потенциальной проблемой для некоторых людей.

Достижение оптимального питания зависит от скоординированной поддержки со стороны всей команды по уходу при МВ, а рекомендации должны основываться на текущих исследованиях, клинических рекомендациях и согласованных точках зрения [13][36]. Команда по уходу при МВ должна обеспечить всестороннюю поддержку по вопросам питания, физиотерапевтических и психологических аспектов ухода. Это включает в себя предоставление рекомендаций по питанию и физической активности с учетом индивидуальных способностей и

устранение психологических факторов, которые могут повлиять на пищевые привычки [37].

2.3. Заместительная терапия препаратами ферментов поджелудочной железы

Крис Смит, Димитрий Деклерк

Более 80 % людей с МВ имеют экзокринную недостаточность поджелудочной железы и нуждаются в PERT [38]. Заболевание поджелудочной железы при МВ препятствует доставке экзокринных ферментов и вызывает снижение секреции бикарбонатов и продолжительную кислотность в проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки [14]. Клинические признаки, указывающие на недостаточность поджелудочной железы, включают плохую прибавку в весе и частый жидкий стул, несмотря на хороший аппетит (утверждение 5). Низкие уровни фекальной эластазы-1 (FE-1) в кале указывают на недостаточность поджелудочной железы (≤ 100 мкг/г кала) и подтверждают необходимость использования PERT [39]. У людей с МВ с промежуточным показателем FE-1 (100–200 мкг/г кала) вероятен недостаток поджелудочной железы, и при наличии клинических показаний целесообразно проведение исследования на PERT.

Соответствующая дозировка и доставка PERT необходимы для коррекции нарушений пищеварения и всасывания питательных веществ. PERT следует принимать со всей пищей, содержащей жиры, белки и сложные углеводы. Рекомендации варьируются в зависимости от дозировки и времени приема PERT, особенно это касается рекомендуемой дозы во время перекусов [14][40]. Факторы, влияющие на дозировку, включают количество пищевых жиров, используемую форму PERT, увеличение веса и клинический эффект [14][42]. Проекты, в том числе MyCyFAPP (mycyfapp.eu) и CF Tummy Tracker (cftummytracker.org), оценивают абдоминальные симптомы у людей с МВ, чтобы лучше изучить и определить дозировку PERT.

PERT состоит из липазы, протеазы и амилазы. Составы различаются по дозировке, содержанию и форме, включая микросферы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, таблетки, таблетки без кишечнорастворимой оболочки, картриджи с липазой или порошок [14][43]. Людям с МВ и лиц, осуществляющих за ними уход, следует информировать о том, что смена препаратов PERT может первоначально привести к нарушениям работы желудочно-кишечного тракта, которые можно преодолеть путем корректировки дозировки. Капсулы с кишечнорастворимой оболочкой эффективно высвобождают ферменты, когда pH в двенадцатиперстной кишке достигает примерно 5,5 [44].

Соблюдение требований по применению PERT является сложной задачей, и здесь необходим индивидуальный подход. Новые данные свидетельствуют о том, что терапия модулятором CFTR может влиять на недостаточность поджелудочной железы у некоторых людей [45][46]. Для применения PERT в этом контексте необходимы дополнительные сведения.

2.4. Мониторинг прогресса в питании

Эдди Ландау, Моника Миелус, Татьяна Пресслер, Энн Мунк, Кевин Саузерн

Нутритивный статус следует проверять при каждом посещении клиники (утверждение 6). Мониторинг веса и роста (длины тела в возрасте до 2 лет) является ключевым компонентом лечения МВ для поддержания оптимального роста организма в детстве, а также маркером благополучия во взрослой жизни. Для детей старшего возраста и взрослых следует рассчитывать индекс массы тела (ИМТ) [14]. ИМТ и процентили ИМТ (или z-показатели) в ограниченной степени обеспечивают определение связи дефицитов, избытка или изменения веса с жировыми или нежировыми отложениями. Оценка состава тканей организма как часть оценки питания может предоставить более четкую информацию для помощи людям с МВ [47], особенно в контексте терапии модулятором CFTR [3].

Непрерывный мониторинг веса необходимо проводить совместно с семьей человека с МВ, а затем и с ним самим, для поддержки описанного правильного пищевого поведения. Это сложная задача, и она требует квалифицированного сотрудничества всей команды по уходу при МВ [36]. Очень важно сравнивать темпы роста со стандартными графиками. Цели должны быть масштабными, но в то же время отражать генетический потенциал роста.

У детей и взрослых, получающих терапию модулятором CFTR, улучшение состояния, усвоения питательных веществ и аппетита может привести к ускорению увеличения веса [48]. Это следует предвидеть и решать вопрос деликатно, понимая, что изменить устоявшиеся привычки питания сложно.

Важно контролировать уровень жирорастворимых витаминов A, D и E в сыворотке крови не реже одного раза в год, чтобы оценить необходимость приема добавок [3]. Мультивитаминные препараты, специфичные для МВ, стали более доступными и могут улучшить соблюдение рекомендаций по лечению. Прием этих препаратов и влияние терапии модулятором CFTR подразумевают, что уровни витаминов (особенно витамина A) иногда могут превышать нормальный референтный диапазон, что требует корректировки приема добавок [49].

C. Castellani et al.

Журнал по кистозному фиброзу [Journal of Cystic Fibrosis] Том 23, Глава 1, стр.128, Январь 2024

Следует подчеркнуть необходимость информировать людей с МВ о последствиях чрезмерного потребления витаминов [50].

Имеется недостаточно доказательств необходимости добавления соли и ее количества [53]. Однако для младенцев и маленьких детей обоснование является убедительным, особенно при субоптимальных прибавках веса [53]. Кроме того, некоторые дети старшего возраста и взрослые, ведущие очень активную жизнь, могут получить пользу от добавок соли, хотя подтверждающие данные все же ограничены. Потребность в соли у людей с МВ увеличивается в жаркую погоду и в периоды лихорадки. Большинство «западных» диет характеризуются высоким содержанием соли, и это следует контролировать и учитывать при консультировании семей по поводу добавок соли. Влияние терапии модулятором CFTR на снижение потери соли при потоотделении необходимо учитывать при определении потребности в соли и рекомендаций относительно питания [3] (утверждение 7). Артериальное давление также следует записывать при каждом посещении клиники людям, получающим терапию модулятором CFTR [36], учитывая влияние на водно-солевой гомеостаз и имеющиеся данные о гипертензии у участников клинических исследований (см. раздел 7.2).

Диетические рекомендации (потребление кальция и витамина D) должны быть направлены на обеспечение и поддержку роста и прочности костей. Оценка минеральной плотности костной ткани (методом ДЭРА, двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии) должна быть проведена до полового созревания для установления исходных данных, а затем повторяться с частотой, определяемой исходными результатами [54]. Результаты ДЭРА также предоставляют полезную информацию о составе тканей организма. Витамин К необходим для формирования костей; однако требуются дополнительные исследования, чтобы определить достоверный биомаркер для мониторинга потребностей во введении добавок [50].

3. На пути к оптимальному здоровью легких; оставаться на шаг впереди

3.1. Физиотерапия для очистки дыхательных путей

Лиза Моррисон, Бренда Баттон, Сандра Гурсли, Кэтрин Браун

3.1.1. Работа с семьей от диагноза до перехода во взрослую жизнь

После постановки диагноза специалист по физической реабилитации при МВ и члены семьи должны разработать план физиотерапии и методов очистки дыхательных путей (МОДП) [55] (утверждение 8). Для очистки дыхательных путей следует использовать физиологические принципы и соответствующую возрасту МОДП [57]. Существует ряд физиотерапевтических вмешательств, типов и комбинаций МОДП [57], при этом фактические данные для практического руководства ограничены [61].

Специалисты по физической реабилитации должны направлять и поддерживать родителей в обеспечении меняющихся потребностей в МОДП и проводимой терапии в их семье [65]. Родители детей с МВ приобретают опыт и адаптируются к изменениям по мере роста и развития их ребенка [68]. С раннего возраста физиотерапевтическое лечение помогает детям проводить лечение с помощью взрослых, под их наблюдением и с постепенным увеличением независимости, позволяющим достичь самоорганизации и повысить уверенность в себе [57] [69]. Детей следует учить понимать состояние своих органов дыхания, следить за симптомами, осознавать характер выделений из дыхательных путей и соответствующим образом корректировать МОДП [59] [70].

Устремления родителей и детей могут значительно различаться, особенно в возрасте от 8 до 18 лет. Специалисты по физической реабилитации должны понимать обе точки зрения и помогать формированию общих целей [71]. Право молодых людей на участие в совместном принятии решений, признанное на международном уровне, расширяет возможности человека с МВ [72] и может способствовать соблюдению режима лечения.

Регулярный пересмотр физиотерапевтических процедур и корректировка лечения позволяют семьям развивать хорошие привычки, процедуры лечения и мотивацию поддерживать соблюдение рекомендаций врача [57] [59] [69] [73]. Необходимо регулярное наблюдение для постоянной оптимизации лечебных процедур, чтобы адаптироваться к меняющимся потребностям и минимизировать сложность лечения [59] [74]. Снижение интенсивности МОДП способствует соблюдению режима лечения [75].

Индивидуализация лечения с учетом личного опыта человека, его предполагаемой полезности и предпочтений может помочь человеку придерживаться режима [55] [74] (утверждение 9). Индивидуальный план лечения должен соответствовать новой концепции, то есть быть «мягким, эффективным, мотивирующим и самостоятельным» (GEMS, от англ. Gentle, Efficient, Motivating, Self-supporting) [74], и должен включать соответствующую возрасту физическую активность и физические упражнения.

3.1.2. Адаптация методов очистки дыхательных путей у детей старшего возраста и взрослых

По мере взросления детей старшего возраста с МВ их следует поощрять и поддерживать в самостоятельном применении МОДП посредством совместного принятия решений [62], [77], повышения уверенности в себе и готовности к переходу к процедурам для взрослых с МВ [78] (утверждение 10). Переход должен включать раннее подключение команды для взрослых, сотрудничество между командами и взаимодействие с молодыми людьми [79]. Четкая, высококачественная информация о методах физической реабилитации, адекватная поддержка и упреждающее руководство для лиц, осуществляющих уход, и молодых людей будут способствовать успешному переходу к процедурам для взрослых с МВ и могут улучшить процесс перехода [82]. Мотивационные беседы могут помочь этому процессу [83].

3.1.3. Подходы к очистке дыхательных путей для продуктивных пациентов

Очистка дыхательных путей оказывает положительное краткосрочное влияние на транспорт слизи и реологические свойства мокроты [64] [85]. Существует мало доказательств в пользу какого-либо одного метода в отношении краткосрочных клинических эффектов, хотя более активные методы, такие как положительное давление на выдохе (PEP, от англ. Positive Expiratory Pressure), снижают частоту обострений легочных симптомов (ОЛС) по сравнению с более пассивными методами, такими как высокочастотная осцилляция грудной клетки (жилет) [87]. Индивидуализация и комбинирование МОДП для людей с МВ [88] может повысить эффективность и улучшить соблюдение рекомендаций по лечению [89].

Приоритетным вопросом исследования для людей с МВ было то, могут ли регулярные физические упражнения заменить МОДП [90], но необходимы дополнительные доказательства [91]. Во время обострения важно, чтобы люди с МВ могли грамотно очищать дыхательные пути, поскольку у человека может быть повышенное образование мокроты и пониженная энергия для физических упражнений.

Для тех, кто имеет на это право и имеет доступ, терапия модулятором CFTR оказала значительное влияние на людей с диагностированными заболеваниями дыхательных путей, причем многие из них оказались непродуктивными. Долгосрочные эффекты VST на хроническую инфекцию дыхательных путей и ОЛС малоизвестны, и людям с МВ следует продолжать использовать МОДП [92].

3.1.4. Верхние дыхательные пути; проблемы и решения

Наиболее частым заболеванием верхних дыхательных путей у людей с МВ является хронический риносинусит (ХРС), при этом полипоз носа считается частым осложнением [95]. Команда по уходу при МВ должна регулярно обследовать людей с МВ на наличие риносинуситов (утверждение 11). Практически все взрослые и дети старшего возраста с МВ имеют рентгенологические признаки ХРС, однако лишь у трети отмечаются симптомы [8] [95]. ХРС может привести к повышенной реактивности бронхов, хронической инфекции нижних дыхательных путей и увеличению частоты ОЛС вследствие постназального затека, что отрицательно влияет на качество жизни [97]. Специалисты по физической реабилитации при МВ играют важную роль в оценке и лечении ХРС [88].

Валидированный опросник SNOT-20/22 является общим инструментом для распознавания ХРС и заболеваний верхних дыхательных путей, определения степени тяжести, быстрого направления на обследование к ЛОР-врачу и оценки ответа на лечение [88] [95].

Имеются доказательства в пользу промывания носа (орошения) и местных стероидов для облегчения симптомов [88] [95]. Предпочтительны изотонические ирригационные растворы, в частности эффективность доказана для 0,9 % раствора хлорида натрия [95]. Некоторым людям с МВ может быть целесообразно применение топических стероидов, но доказательная база недостаточна [98]. Эффективность повышается, если во время применения используется сила тяжести, когда человек с МВ располагает голову за краем кровати [95].

Имеющиеся данные подтверждают эффективность доставки растворов для местного распыления в пазухи с использованием специального небулайзера для пауз по сравнению со стандартным небулайзером [96]. Тобрамицин или колистин местного применения, введенные в пазухи, могут уменьшить инфекцию, вызванную *Pseudomonas aeruginosa* [100]. Назальное распыление дозназы альфа может уменьшить симптомы ХРС и улучшить качество жизни [102]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить все преимущества этих методов лечения.

Хирургическое вмешательство, такое как функциональная эндоскопическая хирургия носа и носовых пауз (FESS, от англ. Functional Endoscopic Sinus Surgery), может быть эффективным для людей с МВ, у которых медикаментозное лечение ХРС неэффективно. Полипы носовой полости рецидивируют примерно у 80 % людей после полипэктомии [95]. Терапия модулятором CFTR, по-видимому, значительно улучшает симптомы ХРС и рентгенологические показатели [95] [97] [103].

3.2. Чистый воздух

3.2.1. Курение сигарет и вейпинг

Доказательства того, что людям с МВ не следует курить, однозначны (утверждение 12), и мы рекомендуем людям с МВ также избегать электронных сигарет (также известных как электронные сигареты, вейпы или электронные системы доставки никотина [ЭСДН]) (утверждение 13). В прошлом рекомендации были менее четкими и иногда поддерживали электронные сигареты. Дети все чаще подвергаются воздействию сигарет, причем среди молодых людей наблюдается быстрый рост их использования и регулярного употребления [104]. Электронные сигареты генерируют пар за счет нагрева жидкости, в которой может быть очень высокая концентрация никотина, что вызывает сильную зависимость. Пар также может содержать растительный глицерин, полиэтиленгликоль и множество химических ароматизаторов. Пользователь может подвергнуться воздействию токсичных доз тяжелых металлов, включая никель, свинец и кадмий. В настоящее время существует множество устройств для такого типа курения, некоторые из них одноразовые, а некоторые можно легко модифицировать для испарения других вредных веществ, вызывающих привыкание, таких как каннабис.

Долгосрочные последствия употребления этих относительно новых продуктов до сих пор неясны. Электронные сигареты могут вызывать воспаление легких, окислительный стресс, приводящий к повреждению и некрозу эпителия, гиперреактивности дыхательных путей и изменению защитных сил человека [105]. Согласно данным лабораторных исследований, жидкости для электронных сигарет могут нарушать функцию ионных каналов, включая эпителиальный натриевый канал (ENaC) и CFTR, а также содержать высокие уровни акролеина, что связано с хроническим бронхитом [106].

3.2.2. Курение кальяна

Кальян также известен как шиша или наргиле. Человек вдыхает дым, проходящий через воду в чаше, с помощью курительной трубки с длинным гибким шлангом. Эта форма курения является традиционной в арабских странах и становится популярной в США и Европе [107]. Различные устройства и материалы шланга для кальяна (пористые и непористые) могут влиять на воздействие дыма и химических веществ, особенно никотина и угарного газа. По этим причинам побочные эффекты могут быть переоценены или недооценены. Кроме того, влажность, связанная с курением кальяна, способствует более глубокому вдыханию веществ, потенциально увеличивая побочные эффекты [107]. Сеанс курения кальяна обычно проходит в компании и занимает 45 минут, включая долгие глубокие «затяжки» и использование оборудования совместно с другими людьми [107]. Считается, что концентрация смол, вдыхаемых во время этих сеансов, более чем в 35 раз выше, чем при курении одной сигареты [108]. Совместное использование мундштуков во время курения кальяна может способствовать передаче патогенов, опасных при МВ [109].

Людям с МВ следует избегать всех форм курения/вдыхания паров, включая электронные сигареты и кальяны.

3.2.3. Пассивное курение

Табачный дым в окружающей среде (ETS) также известен как пассивное или вторичное курение (дословно от англ. second-hand smoke). ETS представляет собой комбинацию «основного дыма», выдыхаемого курильщиком, или «побочного дыма» от тлеющего конца сигареты, трубки или сигары, или табака в кальяне. Побочный дым содержит более высокие концентрации никотина и канцерогенов, чем основной дым [110]. Повторное воздействие ETS увеличивает риск рака легких у никогда не куривших взрослых на 20–30 % [106]. Не существует безопасных уровней воздействия ETS для людей с МВ всех возрастов (утверждение 12).

4. Повседневная активность

4.1. Обоснование необходимости физической активности и физических упражнений

Физическая активность включает в себя повседневную жизнь и отдых, а упражнения целенаправленны и структурированы для улучшения физической формы и очистки дыхательных путей. Тип, продолжительность и интенсивность упражнений зависят от личных целей. Физические упражнения облегчают мукоцилиарный клиренс, замедляют прогрессирование снижения функции легких и повышают способность к физической нагрузке, снижение которой является прогностическим фактором трансплантации легких и смерти у людей с МВ [111].

Всемирная организация здравоохранения рекомендует уделять не менее 60 минут умеренной и высокой физической активности в день для детей школьного возраста и 150 минут в неделю для взрослых, включая

проведение занятий по укреплению мышц 2–3 раза в неделю. Детям следует уделять не менее 180 минут в день на различные виды деятельности и сокращать экранное время максимум до одного часа в день [66]. Эти фундаментальные рекомендации по физической активности и избеганию малоподвижного образа жизни актуальны и важны для людей с МВ. При рекомендации физической активности необходимо учитывать сопутствующие заболевания, связанные с МВ, но люди с МВ должны стремиться максимизировать свою физическую активность за счет увеличения повседневной активности (особенно от умеренной до высокой интенсивности), избегая сидячего образа жизни, участия в структурированных тренировках и введения в привычку позитивных долгосрочных стратегий физической активности [115]. Следует рассматривать и поощрять другие подходы к упражнениям, например тренировки с весами, которые могут способствовать наращиванию мышечной массы и изменению состава тканей организма, если это целесообразно.

Доступность терапии модулятором CFTR открывает перед людьми с МВ новые возможности вести активный образ жизни, но также и создает проблемы. Например, некоторые реагируют на терапию модулятором CFTR чрезмерным увеличением веса [117], который, по-видимому, представляет собой жировую, а не мышечную массу, что является важной проблемой, поскольку распространенность ожирения неуклонно растет среди людей с МВ [8][24] [118].

Для людей с избыточным весом регулярная физическая активность и физические упражнения являются ключом к минимизации риска сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний [120], сопутствующих заболеваний, которые становятся все более актуальными для людей с МВ более старшего возраста. Некоторые люди с МВ решили изменить свои схемы лечения и использовать физические упражнения в качестве замены традиционной терапии очистки дыхательных путей. Долгосрочная эффективность физических упражнений в качестве терапии очистки дыхательных путей требует дальнейших исследований, а краткосрочные эффекты в настоящее время изучаются в клиническом исследовании ExACT (NCT05482048) [123].

4.2. Подходы к оценке и мониторингу эффективности упражнений

Доступны обобщенные рекомендации по стандартизированным функциональным и лабораторным тестам с физической нагрузкой, специфичным для МВ [125]. Показания к тестированию с физической нагрузкой включают определение аэробной подготовленности и (или) мышечной силы, оценку потенциальных рисков, связанных с физическими упражнениями, мониторинг прогрессирования заболевания, назначение индивидуальных упражнений и оценку реакции на программы упражнений [125]. Тестирование с физической нагрузкой также может служить инструментом мотивации. Динамические показатели, такие как способность к физической нагрузке, могут предоставить ценную информацию о взаимосвязях в функционировании многих систем органов (сердечно-сосудистой, опорно-двигательной, дыхательной). Эти методы обеспечивают более полное понимание состояния здоровья человека.

Рабочая группа по упражнениям ECFS (EWG) и Специальная международная группа по физиотерапии (PhysIOG) предлагают небольшой ряд тестов с физической нагрузкой, выполняемых последовательно и в соответствии с высокими стандартами [126] (утверждение 14). Кардиопульмональный нагрузочный тест (КПНТ) позволяет определить аэробную подготовленность и помогает оценить симптомы, связанные с физической нагрузкой [125]. Если КПНТ провести невозможно, доступны стандартизированные рекомендации для других менее сложных тестов [125].

4.3. Стратегии поддержки и ведения активного образа жизни

Команда по уходу при МВ должна пропагандировать активный образ жизни людей с МВ с самого раннего возраста [115]. Физическая активность семьи влияет на долгосрочные стратегии поведения, способствуя позитивному восприятию и приверженности здоровому образу жизни [127]. Детей с МВ поощрять участвовать в клубных мероприятиях, интегрируя физические упражнения в повседневную жизнь (утверждение 15).

Команда по уходу при МВ должна проверять способность к физической нагрузке и прогресс в каждой клинике, в идеале совместно с психологом, который поможет в постановке целей, саморегуляции и преодолении препятствий и неудач [127]. Еще не определен наиболее эффективный тип, продолжительность и интенсивность упражнений для людей с МВ [113][115]. Программы должны составляться индивидуально и находиться под целенаправленным руководством для определенных подгрупп с учетом возраста, пола, тяжести заболевания, внелегочных осложнений, доступности и психологических факторов, обуславливающих стратегии физической активности [115][128]. Планы физической активности и упражнений должны разрабатываться после консультации с человеком с МВ и его семьей [127], учитывая индивидуальные предпочтения в отношении окружения, методики, продолжительности, интенсивности и частоты. Наличие выбора, разнообразие и универсальность может повысить вовлеченность, удовольствие и долгосрочную приверженность физической активности,

C. Castellani et al.

Журнал по кистозному фиброзу [Journal of Cystic Fibrosis] Том 23, Глава 1, стр.128, Январь 2024

а также может способствовать уверенности в себе и адаптивности в преодолении внезапных неудач [115][127].

Для людей с более поздними или тяжелыми заболеваниями легких, обусловленными МВ, физические упражнения по-прежнему важны, хотя рекомендации должны быть более прагматичными и должны рассматриваться альтернативные вмешательства, такие как езда на велосипеде на велотренажере и силовые тренировки [115]. Последовательное информирование командой по уходу при МВ способствует благоприятным изменениям в составе тканей организма и увеличению мышечной массы (скелетных мышц) у людей с МВ, которые интенсивно занимаются физическими упражнениями [20]. Людей с МВ можно убедить в том, что физическая активность безопасна [129], определив индивидуальные соображения безопасности с помощью тестов с физической нагрузкой и оценки опорно-двигательного аппарата с последующим соответствующим обучением. Первоначальное наблюдение за выполнением предписанных программ (лично или посредством телемедицины [20]) позволит отслеживать воздействие, удовольствие и предотвращение нежелательных физиологических реакций, которые могут негативно повлиять на долгосрочные стратегии физической активности [115]. Рекомендуется регулярно проверять прогресс с использованием рекомендованных тестов, чтобы корректировать программу и максимизировать пользу [91]. Программы физических упражнений часто саботируются, и по мере взросления человека стратегии необходимо развивать и адаптировать [131]. Команда по уходу при МВ должна работать с пациентом, выявляя факторы, влияющие на соблюдение рекомендаций по лечению, в том числе факторы, способствующие лечению, стимулирующие и усиливающие факторы, а также физические и психосоциальные барьеры. Поддержка должна быть сосредоточена на стратегиях преодоления трудностей и поведенческих стратегиях для повышения мотивации. Эти стратегии могут включать постановку целей и самоконтроль, интеграцию структурированных упражнений в повседневную жизнь и влияние на стратегии физической активности в долгосрочной перспективе [127][132]. Цифровые средства и носимые устройства являются ценными инструментами самоконтроля и мотивации [132], однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить лучший инструмент оценки физической активности и его эффективность в стимулировании вовлеченности [135].

5. Работа с командой по уходу при МВ и другими медицинскими специалистами

5.1. Ожидания и модели оказания помощи

Изабель Фалжак, Крис Де Бек, Одри Чансард, Доминик Пугон Бертран, Скотт Белл

Модель оказания помощи людям с МВ основана на центре МВ и структуре, впервые описанной в Стандартах ECFS 2014 года в отношении оказания медицинской помощи [136]. Успех оказания помощи на базе центров в отношении улучшения выживаемости и других ключевых клинических показателей очевиден, и принципы, лежащие в основе этой модели, остаются актуальными и сегодня [137]. Однако уместно задуматься об изменениях в традиционной модели оказания помощи, учитывая постоянное увеличение продолжительности жизни [137] (утверждение 17), пользу для здоровья после начала применения модуляторов CFTR [138] и новые подходы к оказанию помощи, возникшие на фоне пандемии Covid-19 [139]. Изменения, благодаря которым легче становится осуществлять уход на дому и реже посещать лечебные учреждения, могут быть актуальными и приветствоваться людьми с МВ и их семьями, но не должны ставить под угрозу качество медицинской помощи. Стратегии, которые следует рассмотреть, включают формирование сетей с центральным специализированным узлом, региональными клиниками и дистанционной помощью, как описано в следующих разделах.

Какая бы модель оказания помощи ни была принята, многопрофильная команда по уходу при МВ остается ключевой, и доступ к этой команде является обязательным требованием для людей с МВ (утверждение 16). Команда по уходу при МВ обеспечивает поддержку, необходимую людям с МВ и их семьям в повседневной жизни (утверждение 18), и в ее состав должны входить педиатры, специализирующиеся на ЛОР-заболеваниях, или пульмонологи, обладающие специальными знаниями по МВ. Помимо этого, в команду по уходу при МВ должны входить клинические медсестры, специалисты по физической реабилитации при заболеваниях органов дыхания, тренеры по физической активности/физиологи ЛФК, диетологи, клинические психологи, социальные работники (и специалисты по работе с молодежью), микробиологи и фармацевты, каждый из которых должен иметь опыт оказания помощи при МВ [136]. Хотя функции этих специалистов хорошо известны, они продолжают меняться вместе с изменением ситуации с МВ (см. раздел 6.1 о возрастающей роли фармацевтов, специализирующихся на МВ). Специалистов по работе с молодежью все чаще привлекают к работе в медицинских учреждениях для поддержки молодых людей с хроническими заболеваниями на их пути во взрослую жизнь [140].

С развитием модуляторов CFTR крайне важно, чтобы все люди с МВ имели доступ к тестированию гена CFTR для диагностики и получения информации о том, подходят ли они для применения

модуляторов CFTR [3]. Кроме того, команда по уходу при МВ должна быть осведомлена о возможности использования модуляторов CFTR, способах назначения, возможных осложнениях, взаимодействии лекарств и последующем наблюдении [3]. Как только будет подтверждено соответствие человека с МВ критериям использования модуляторов CFTR, команда по уходу при МВ должна обсудить с ним потенциальное воздействие и назначение модуляторов.

Очень важно, чтобы команда по уходу при МВ имела возможность связаться со специалистами из тесно связанных областей, включая клиническую генетику и радиологию. Прочные связи также должны быть установлены с широким спектром других медицинских и хирургических специальностей, включая гастроэнтерологию и гепатологию, эндокринологию с опытом лечения диабета, связанного с МВ, оториноларингологию, кардиоторакальную и общую хирургию, интервенционную радиологию, специализированную анестезию и обезболивание, ревматологию, психиатрию, интенсивную терапию, урологию/нефрологию, услуги по поддержке рождаемости и гинекологические/акушерские услуги [136]. Из-за растущего числа беременностей с момента появления тройной комбинированной терапии препаратами элексафтор-тезакафтор-ивакафтор (ETI) [141] необходимо укреплять связи с акушерскими бригадами, оказывающими помощь при беременности с высокой степенью риска.

Услуги по трансплантации легких и печени должны быть легко доступны и обсуждаться в отношении конкретных случаев с упором на специфичные для МВ осложнения, просвещение и рассмотрение надлежащего использования модуляторов CFTR у пациентов после трансплантации [142]. Учитывая рост выживаемости людей с МВ, опыт первичной медицинской помощи должен быть интегрирован в схему оказания помощи при МВ, особенно в отношении заболеваний, не связанных с МВ, и скрининга для профилактики заболеваний. Также следует установить связи со специалистами, имеющими опыт работы с возрастными сопутствующими заболеваниями.

Регулярные посещения и оценки, составляющие качественную помощь при МВ на протяжении всей жизни, как указано в нескольких руководящих документах [136], были связаны с повышением выживаемости [137]. Пандемия Covid-19 привела к интеграции виртуальной помощи с консультациями по голосовой и видеосвязи [139]; мы рассмотрим это далее в разделе 5.2. Следует предложить виртуальные мультидисциплинарные консультации с возможным использованием подключенных медицинских устройств и оценить их с точки зрения рисков и преимуществ для человека с МВ. Это даст информацию об оптимальном использовании дистанционного мониторинга и медицинской помощи, что все еще требует дальнейшего изучения [145] (утверждение 19). Уход должен осуществляться индивидуально для каждого человека с МВ, исходя из его потребностей и предпочтений [147]. Команда по уходу при МВ должна регулярно связываться с пациентами до и после посещения клиники, а также проводить регулярные встречи по оценке качества для обсуждения и обновления общих стратегий, таких как контроль инфекций, протоколы лечения и последующего наблюдения [136].

Здания, помещения и компьютерная инфраструктура должны позволять команде по уходу при МВ обеспечивать эффективную диагностику, комплексную помощь, лечение и исследования [136]. Центры МВ должны привлекать людей с МВ к участию в регистрах МВ, чтобы лучше понять болезнь и усовершенствовать клиническую помощь посредством ключевых показателей и сравнительного анализа [149]. Члены команды по уходу при МВ должны быть в курсе событий по теме МВ посредством постоянного профессионального развития, посещения конференций, участия в аудитах и клинических исследованиях, включая клинические испытания [136]. Центры МВ должны сотрудничать с другими центрами, как на национальном, так и на международном уровне, а также связываться с местными или национальными организациями, представляющими пациентов, чтобы предлагать дополнительные ресурсы для поддержки людей с МВ и их семей. Менее экономически благополучные регионы должны стремиться внедрять передовой опыт для обеспечения равенства и высоких стандартов медицинской помощи. Организации пациентов и ECFS помогают передавать стандарты экономически благополучных регионов для улучшения развивающейся медицинской помощи людям с МВ, поддерживая развитие навыков и распределение ресурсов [136]. Все шире признается необходимость улучшения диагностики и лечения в странах с низкой заболеваемостью МВ [150] и в регионах с ограниченными ресурсами. В этих странах даже при постановке диагноза доступ к базовым методам лечения затруднен.

Наступил период значительных перемен в сообществе МВ. Несмотря на это, базовая схема лечения МВ остается ключевым фактором к достижению хороших результатов для людей с МВ (рисунок 1). Крайне важно, чтобы команды по уходу при МВ работали совместно с людьми, за которыми они осуществляют уход, чтобы оказывать помощь наиболее подходящим образом без ущерба для качества.

5.2. Потенциал дистанционной помощи

Шарлотта Эдди, Михаэль Думит и Илан Шуффер

5.2.1. Дистанционный мониторинг

C. Castellani et al.

Журнал по кистозному фиброзу [Journal of Cystic Fibrosis] Том 23, Глава 1, стр.128, Январь 2024

Дистанционный мониторинг может дополнять очную помощь в центрах МВ, помогая раннему выявлению клинических признаков ухудшения состояния [151] и поддерживая соблюдение режима лечения [152]. Доступны различные методы для дистанционного мониторинга клинического прогресса, включая функции легких, жизненно важные показатели, качество сна, физическую активность, рост/вес и результаты, сообщаемые пациентами. Валидность и надежность различаются в зависимости от метода и устройства, а интерпретация и последующее наблюдение зависят от цели мониторинга (см. таблицу 2).

Хотя дистанционный мониторинг возможен, при его применении необходима осторожность. Вызывает беспокойство низкая вовлеченность, особенно среди подростков, и отсутствие улучшения клинических результатов после вмешательств, основанных на мониторинге [152]. Усиление наблюдения может привести к беспокойству о здоровье, что может обуславливать избегание регулярной оценки [155].

Доступен ряд точных спирометров для применения в домашних условиях. Существует несоответствие между измерениями на дому и в клинических условиях, поэтому при сравнении результатов необходимо соблюдать осторожность [156]. Суточная вариабельность показателей также влияет на надежность, и ее следует учитывать при интерпретации результатов [157]. Необходимы дополнительные данные об индивидуальной вариабельности с использованием дистанционного мониторинга, как с помощью техники, так и с помощью устройства. Может оказаться полезным проведение тестов, например спирометрии, во время видеосвязи. Необходимы исследования для определения оптимальных стратегий мониторинга и последующих вмешательств для улучшения клинических результатов, содействия вовлеченности и баланса дополнительной нагрузки от дистанционного мониторинга и пользы для людей с МВ.

Создать и (или) поддерживать центр МВ со специалистами, обладающими всеми необходимыми знаниями, в команде по уходу при МВ, уделяя особое внимание: • актуальным знаниям о приемлемости терапии модулятором CFTR, назначении, возмещении, контроле над соблюдением режима лечения, переносимости; • постоянной поддержке людей с МВ, не имеющих доступа к терапии модулятором CFTR или права на использование терапии; • консультациям, адаптированным к потребностям и тяжести заболевания человека с МВ; • комбинированию очных и виртуальных консультаций; • адаптации услуг к растущим потребностям людей с МВ (например, образование, работа, семья, путешествия и долгосрочные планы); • управлению экспертными знаниями команды и оценкой качества; • развитию активной исследовательской среды.
Развивать или поддерживать прочные связи со всеми необходимыми медицинскими специалистами, уделяя особое внимание: • связи с первичной медицинской помощью и расширенному скринингу сопутствующих заболеваний; • акушерству; • возрастным изменениям и осложнениям, связанным с МВ; • доступу к услугам по трансплантации.

Рисунок 1. Ключевые принципы медицинской помощи при МВ

5.2.2. Виртуальные клиники

Использование виртуальных клиник для лечения МВ ускорилося из-за пандемии Covid-19, при этом интерес был поддержан осуществимостью и преимуществами для людей с МВ и команд медицинских специалистов [159]. Преимущества включают снижение финансовой/транспортной нагрузки, снижение влияния на домашнюю жизнь и снижение риска перекрестного заражения. Виртуальные клиники способствуют устойчивости и гибкости и являются экономически эффективными, хотя доступ к финансированию оборудования может быть затруднен [161]. Доступность и участие в виртуальных клиниках различаются в зависимости от расовой, этнической и социально-экономической группы [162], поэтому модели оказания медицинской помощи должны учитывать это, обеспечивая при необходимости дополнительную поддержку. Виртуальные клиники и уход на дому предлагают альтернативу традиционным учреждениям, но не должны заменять все очные осмотры врача (утверждение 20). Введение новых методов лечения должно контролироваться непосредственно в клинике.

Чтобы решить проблемы безопасности и обеспечить эффективный мониторинг, виртуальные клиники должны копировать «традиционные» очные клиники, включая обеспечение междисциплинарных оценок, проверку функции легких, скрининг психического здоровья, мониторинг состава крови, питания и микробиологических показателей. Медицинские работники, специализирующиеся на МВ, должны быть обучены принципам дистанционного консультирования, безопасной и

содержательной консультации и распознавания сигналов, которые указывают на необходимость вмешательства или очной консультации (рис. 2). После пандемии Covid-19 большинство центров ввели гибридный подход, при котором баланс между личными и виртуальными консультациями определяется человеком с МВ и командой по уходу при МВ, требованиями ежегодного скрининга и индивидуальными клиническими потребностями. Необходимы дальнейшие крупномасштабные доказательства, отражающие опыт людей с МВ, благодаря чему будет возможна оптимизация гибридных моделей, которые минимизируют нагрузку при сохранении качества.

5.2.3. Амбулаторная помощь

По мере улучшения результатов лечения людей с МВ наблюдается тенденция в сторону применения профилактических амбулаторных или поликлинических вмешательств для улучшения здоровья и качества жизни. К ним относятся программы упражнений [163], психологическая поддержка [164], меры по обеспечению соблюдения режима лечения [152], просвещение по поводу диабета [165] и контроль веса. Виртуальные форматы устраняют необходимость сегрегации на основе проблем инфекционного контроля и позволяют оказывать групповую поддержку, ранее недоступную для людей с МВ. У практикующих врачей, входящих в состав команды по уходу при МВ, также есть возможность для проведения оценки, поддержки и вмешательства на дому у человека с МВ.

Таблица 2

Краткое описание методов дистанционного мониторинга

Метод дистанционного мониторинга	Преимущества	Ограничения	Текущий уровень доказательности
Спирометрия в домашних условиях	• Удобство в использовании • Снижение риска инфекционного контроля • Маленький и портативный прибор • Позволяет проводить измерения чаще	• Нестабильная надежность и воспроизводимость • Доступно несколько приборов • В разных приборах используются разные техники • Стоимость прибора и устройств на замену • Не может использоваться взаимозаменяемо с клинической спирометрией • Вероятность неточного расчета прогнозируемых значений при использовании исторических показателей роста (особенно для детей)	Одноцентровые и многоцентровые исследования
Мониторинг домашней физической активности	• Удобство в использовании • Маленький и портативный прибор • Несколько вариантов в зависимости от возраста и уровня необходимой информации	• Нестабильная надежность и воспроизводимость • Наличие нескольких приборов затрудняет стандартизацию • Ограниченная связь данных с системами здравоохранения • Высокоточные приборы имеют высокую стоимость	Одноцентровые и многоцентровые исследования
Оценка качества жизни/симптомов	• Раннее выявление заболевания • Повышенное внимание к результатам, сообщаемым пациентами	• Нестабильное участие в мониторинге, особенно у подростков • Отсутствие стандартизации оценок симптомов	Одноцентровые и многоцентровые исследования

Сбор мокроты в домашних условиях	- Результаты доступны до клинического обзора - Возможность пересылки в центр МВ	- Ограниченная связь результатов с системами здравоохранения - Недостаточность выделения мокроты у детей и людей, получающих терапию модулятором CFTR - Зависимость услуг пересылки от местоположения/страны	Несколько исследований в одном центре
Пульсоксиметрия	- Точность прибора - Маленький и портативный прибор	Ограниченная польза за исключением выраженных обострений	Несколько исследований в одном центре
Измерение роста/веса	- Легко доступно большинству людей - Современные данные для оценки роста, полезные для определения показателей функции легких	- Нестабильная точность измерений в зависимости от пользователя/оборудования - Не может использоваться взаимозаменяемо с клиническими измерениями	Множество не связанных с МВ исследований в одном центре

6. Применение лекарственных средств

Лекарства составляют значительную часть повседневной жизни людей с МВ и членов их семей. Обоснование каждого вмешательства должно быть ясным, а доказательства должны регулярно анализироваться. В этих разделах мы рассматриваем растущую роль фармацевта в команде по уходу при МВ, проблему поддержки соблюдения режима лечения и растущую важность стратегий прекращения/начала лечения. Наконец, мы рассматриваем разработки в области VST, при этом терапия модулятором CFTR в настоящее время является признанным и важным вмешательством для многих людей с МВ.

6.1. Роль фармацевта в команде по уходу при МВ

Аманда Беван, Карина Хансен

Роль фармацевтов, специализирующихся на МВ, становится все более важной в оптимизации обеспечения лекарствами и их применения (утверждение 21). Мероприятия, определенные в ранее опубликованных стандартах медицинской помощи [136][166], подробно объяснены и изложены ниже.

Фармацевт является ключевым членом команды по уходу при МВ, консультируя по всем аспектам лекарственной помощи. Фармацевт, специализирующийся на МВ, должен проводить обследование каждого человека с МВ и заполнять полную историю болезни не реже одного раза в год. Это будет включать оценку соответствующих взаимодействий

лекарств; трудностей с соблюдением режима лечения или поведения при приеме медикаментов; лекарств, прием которых можно прекратить; проблем с применением и доступностью лекарств, особенно новых дженериков. Фармацевт должен проверять лекарства на соответствие текущим данным в рамках ежегодной проверки. В регионах, где нет фармацевта, специализирующегося на МВ, эти задачи должны будут взять на себя другие члены команды по уходу при МВ, что потенциально повлияет на качество медицинской помощи.

Люди с МВ получают лекарства различными способами, включая больничные аптеки, амбулаторные аптеки, общественные аптеки и службы доставки на дом. Получение базовых лекарств от нескольких поставщиков может оказаться затруднительным [169]. Доступ к общественным аптекам особенно важен для людей с МВ, и предоставляемые ими услуги дополняют услуги, оказываемые в больнице. Связь между двумя службами должна быть четкой, чтобы обеспечить наилучшую поддержку человеку с МВ. Фармацевт должен быть готов ответить людям с МВ или другим медицинским специалистам на вопросы, связанные с лекарствами.

Фармацевт, специализирующийся на МВ, должен присутствовать на всех собраниях команды по уходу при МВ, чтобы вносить свой вклад по темам, связанным с лекарствами, и помогать команде в разработке и соблюдении научно обоснованных руководств в рамках службы и в любых системах совместного медицинского обслуживания. Фармацевт, специализирующийся на МВ, также имеет хорошие возможности для поддержки клинических исследований.

Окружающая среда (для команды по уходу при МВ и человека с МВ)	
- Уменьшить фоновый шум - Уменьшить помехи/перебои - Обеспечить удобное расположение - Обеспечить уединение — от других людей и от семьи/домашних животных, если необходимо - Возможность оценить домашнюю обстановку — рассмотреть вопросы обеспечения защиты - Надеть удобную одежду и избежать отвлекающих фоновых факторов	
Технические аспекты	
- Обеспечить эффективное аудиовизуальное оборудование - Соответствующее подключение к Интернету с достаточной скоростью - Уточнить у человека с МВ, работает/достаточен ли звук и изображение - Запланировать резервный вариант связи на случай сбоя соединения - В случае возникновения проблем, прежде чем прекратить консультацию, следует убедиться, что выполнено устранение неполадок	
Коммуникация	
- Учитывать, проводится ли консультация один на один с человеком с МВ или с ним и еще несколькими участниками — соответствующим образом скорректировать стиль общения в случае групповой консультации - Рассмотреть вопросы получения согласия, если человек с МВ является ребенком или принадлежит к уязвимым категориям населения - Использовать различные навыки для личной оценки, что может потребовать повышения квалификации в области МВ - Эффективный сбор анамнеза критически важен - Снизить зависимость от клинических признаков - Изменить оценку языка тела, чтобы учесть ограниченную перспективу - При необходимости адаптировать вопросы с учетом окружения человека с МВ - Подумать, могут ли другие люди присутствовать/слушать беседу вне поля зрения - Учитывать удобство использования этого формата для человека с МВ - Поддерживать зрительный контакт и использовать визуальные подсказки — что еще более важно, когда только лицо/верхняя часть туловища видны - Если врач переводит взгляд с камеры на другой экран или результаты на бумаге, он должен объяснить, что он делает (и подчеркнуть, что он продолжает слушать)	
Эффективное использование и интеграция домашнего мониторинга	
- Если используется дистанционный мониторинг, нужно убедиться, что это рассматривается как часть консультации - Если после консультации необходим дополнительный мониторинг, нужно убедиться, что получены результаты и четкий план действий согласованы с человеком с МВ до окончания консультации	
Исходы	
- Уточнить пожелания человека с МВ относительно будущих виртуальных консультаций - Убедиться, что результат понятен человеку с МВ и команде по уходу при МВ - Рассмотреть вопрос, будет ли следующее обследование личным или виртуальным	

Рисунок 2. Руководство по проведению эффективных виртуальных консультаций с людьми с МВ

6.2. Поддержка соблюдения режима лечения

Урзула Боравска, Кевин Саузерн, Илан Шуффер

Терапевтическая нагрузка на людей с МВ и их семьи индивидуальна, но всегда значительна [170]. Поддержка людей с МВ в соблюдении режима лечения требует квалифицированной совместной работы, понимания бремени лечения и четкого обоснования каждого терапевтического вмешательства [171]. Коммуникация должна быть ясной и открытой, решения должны приниматься совместно, и цели лечения должны быть согласованы.

Несколько методов позволяют понять, как человек с МВ справляется со своей ежедневной нагрузкой, связанной с лечением. К ним относятся, в порядке точности и достоверности: электронная система регистрации данных (ЭСРД), индекс использования препарата (MPR, от англ. Medication Possession Ratio), регулярные дневники в телефоне, самоотчеты через приложения или бумажные дневники и ретроспективные опросы [172]. Какой бы метод наблюдения ни использовался для мониторинга соблюдения режима лечения, он должен быть прозрачным, при этом команда по уходу при МВ должна открыто работать над поддержкой человека с МВ и вместе размышлять над результатами (утверждения 22 и 23).

Поддержка оптимального соблюдения рекомендаций по лечению требует индивидуального гибкого подхода с учетом особенностей жизни человека с МВ и его семьи. Различные стратегии способствуют улучшению соблюдения режима, но четких доказательств предпочтительного подхода нет (таблица 3) [174]. Данные клинических исследований показывают, что индивидуальный подход может помочь человеку с МВ соблюдать рекомендации аэрозольной терапии [152]. С ростом доступности технологий, помогающих контролировать лечение и самочувствие, важно, чтобы эти достижения использовались людьми с МВ для удовлетворения их потребностей. Мониторинг соблюдения режима лечения должен носить поддерживающий характер, улучшать качество жизни и не приводить к ощущению дополнительной нагрузки у людей с МВ.

6.3. Начало и прекращение приема лекарств

Гвинет Дэвис, Мартен Плогер, Николь Майер-Хэмлетт, Брэдли Куон

Доказательная база традиционных лекарств от МВ во многом основана на клинических испытаниях и систематических обзорах, проведенных до эры модуляторов CFTR. Внедрение терапии модулятором CFTR для многих людей с МВ было успешным, но требует переоценки всех терапевтических подходов.

Решение о начале и прекращении систематического приема лекарств должно быть принято совместно человеком с МВ/лицом, осуществляющим уход, и врачом, имеющим опыт лечения МВ (утверждение 24), при этом обоснование документируется и пересматривается не реже одного раза в год. Рекомендации должны основываться на данных клинических исследований, если таковые имеются, и адаптироваться к каждому отдельному человеку.

Таблица 3

Стратегии поддержки и улучшения соблюдения режима лечения МВ

С точки зрения отношений с командой по уходу при МВ	
- Установить с человеком с МВ и его семьей отношения, основанные на сотрудничестве, честности и доверии - Подтвердить, что проблемы с соблюдением режима являются нормой, и признать усилия, предпринимаемые человеком - Убедиться, что все члены команды по уходу при МВ доносят последовательную информацию человеку с МВ и его семье - Подчеркнуть потенциальную пользу терапии и реалистичную траекторию развития заболевания, не вызывая при этом тревоги (обойтись без запугивания) - Совместно с человеком с МВ разработать индивидуальный план изменения поведения и рассмотреть возможность использования мотивационной беседы	
С точки зрения человека с МВ	
- Оценить ресурсы пациента/семьи, навыки преодоления трудностей и примеры психологической устойчивости - Поддерживать эмоциональное благополучие и обеспечивать меры для предотвращения ухудшения психического здоровья - Следить за психическим здоровьем: рекомендуется ежегодный скрининг симптомов депрессии и тревоги - Предложить подходящие вмешательства с использованием различных методов лечения, если/когда симптомы	

C. Castellani et al.

усиливаются, и (или) при необходимости направить к врачу-психиатру

- Оценить убеждения и отношение человека с МВ и его семьи к лечению

С точки зрения лечения

- Контролировать потребности в обучении человека с МВ и его семьи и предоставлять комплексные сведения с помощью различных методов
- Помочь определить процедуры лечения и связанные с ним привычки
- Совместно с человеком с МВ и его семьей разработать индивидуальный план лечения
- Помочь разработать точные стратегии планирования, например с использованием электронных устройств, напоминаний

Следует учитывать такие факторы, как назначение модулятора CFTR, ранее существовавшее заболевание легких, возраст, сопутствующие заболевания и нагрузка, связанная с лечением. Лечение должно сбалансировать терапевтическую нагрузку и побочные эффекты с оптимизацией состояния здоровья, сводя к минимуму снижение функции легких и возникновение ОЛС.

Проведены исследования для оценки, безопасно ли прекращать систематический прием лекарств у людей, получающих тройную комбинированную терапию модуляторами CFTR (ЕТИ). Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) SIMPLIFY (NCT04378153) и CF STORM (EudraCT 2020-005,864-77) изучают прекращение небулайзерной мукоактивной терапии в соответствии с исследовательскими приоритетами, установленными сообществом МВ. Наблюдательные исследования, такие как HERO-2 (NCT04798014) и NEEMO (NCT05519020), оценивают роль долгосрочного лечения в более широком смысле. В исследовании SIMPLIFY у принимавших ЕТИ людей с МВ, прекративших ингаляционную мукоактивную терапию, не наблюдалось снижения функции легких. Однако у участников исследования функция легких была преимущественно от умеренной до нормальной, а 6-недельный период исследования был коротким [175].

Нет никаких доказательств, подтверждающих или опровергающих прекращение приема лекарств у детей младшего возраста (<12 лет) при приеме модуляторов CFTR, и в настоящее время имеются неубедительные доказательства для принятия решений у лиц с умеренным или тяжелым заболеванием легких, обусловленным МВ (ппОФВ1 <60 %). Аналогичным образом, нет данных, позволяющих определить, когда следует начинать систематическую терапию у тех, кто уже принимает модуляторы CFTR. Эти вопросы по-прежнему актуальны для сообщества МВ.

При применении результатов клинических исследований в клинической практике важно учитывать эти результаты в контексте дизайна исследования, демографических данных участников, применяемого вмешательства и сроков измерения результатов. При наличии доказательств высокого качества может оказаться целесообразным отслеживать сокращение объема лечения (снижение дозы или прекращение лечения). Следует обсудить краткосрочные и долгосрочные вопросы, касающиеся конкретного лечения, принять к сведению любые неизвестные факторы и сообщить четкие критерии для возобновления лечения.

Сбор данных в регистрах МВ относительно лечения и клинических результатов должен быть оптимизирован, чтобы эти данные приносили максимальную пользу обществу.

7. Вариант-специфическая терапия (терапия модулятором CFTR) для коррекции основного дефекта

7.1. Прогресс после выпуска временных рекомендаций (январь 2023 года)

Кевин Саузерн, Марк Чилверс, Элиза Ламмертин

Терапия модулятором CFTR оказалась важным вмешательством для людей с МВ, которые имеют на это право (соответствующий генотип и возраст) и имеют доступ [3]. Эти пероральные препараты, обычно принимаемые два раза в день, доказали свою эффективность и имеют хороший профиль безопасности [3]. Людям с МВ, имеющим подходящие варианты гена CFTR, следует предложить терапию модулятором CFTR (утверждение 25).

Первый модулятор CFTR, ивакафтор, лицензирован для ограниченного диапазона чувствительных вариантов гена CFTR, носителями которых являются <5 % людей с МВ. Ивакафтор с 2012 года доступен для людей с МВ, имеющих право на эту терапию, и в настоящее время лицензирован для людей с МВ в возрасте от 1 месяца в США (с 4 месяцев в Европе) [176].

Применение в терапии двойного модулятора, люмакафтор-ивакафтор и тезакафтор-ивакафтор, расширило популяцию, имеющую право на препараты-модуляторы CFTR, но имеет меньшую эффективность по сравнению с монотерапией ивакафтором. Эти двойные методы лечения первоначально были лицензированы для людей с двумя копиями варианта CFTR c.1521_1523delCTT (F508del), после чего информация о лекарственном препарате была дополнена

Журнал по кистозному фиброзу [Journal of Cystic Fibrosis] Том 23, Глава 1, стр.128, Январь 2024

некоторыми сложными гетерозиготными комбинациями для тезакафтор-ивакафтора [3][177].

Тройная комбинированная терапия ЕТИ имеет более высокую эффективность, чем терапия двойным модулятором, и была лицензирована для людей только с одним вариантом F508del, что увеличивает число подходящих людей с МВ. В 2023 году в США ЕТИ был одобрен для детей от 2 лет [178]. Процесс утверждения сейчас проходит в Европе.

Имеются убедительные доказательства в поддержку использования ивакафтора или ЕТИ у людей с МВ, у которых есть подходящие варианты CFTR. Сведения о двойной терапии менее основательны [179], и такое лечение следует рассматривать в индивидуальном порядке.

Некоторые люди, получающие терапию ивакафтором, могут иметь право на ЕТИ, если их вторым вариантом CFTR является F508del и данные клинических исследований предполагают некоторую дополнительную пользу. Решение о переходе на ЕТИ следует принимать индивидуально, сопоставляя потенциальную дополнительную пользу с риском побочных реакций, вызванных дополнительными препаратами в тройной комбинированной терапии ЕТИ.

Терапия модулятором CFTR является дорогостоящей и менее доступной в одних странах по сравнению с другими [150]. В странах и регионах, которые профинансировали доступ к терапии модулятором CFTR, команды по уходу при МВ должны оперативно предлагать эти лекарства людям с МВ, соответствующим определенным критериям, и должны использовать системы мониторинга ответа и побочных реакций [3]. Доступны независимые списки подходящих для терапии вариантов, и их следует регулярно проверять на наличие обновлений [3][180]. Для людей с редкими неохарактеризованными вариантами CFTR для оценки эффективности подходят исследования N-из-1, хотя финансирование может быть проблемой для применения не по показаниям, поскольку разрешенное использование зависит от генотипа. Для детей раннего возраста и младенцев некоторые методы лечения модуляторами CFTR могут еще не быть лицензированы, и варианты следует рассматривать на индивидуальной основе (утверждение 26).

Терапия модулятором CFTR оказывает значительное влияние на жизнь людей с МВ, и эти обновленные рекомендации отражают меняющуюся ситуацию. Небольшое, но значимое количество людей с МВ не имеют вариантов гена CFTR, которые реагируют на текущую терапию модулятором CFTR. Для этих людей необходимы новые технологии, такие как замена или «редактирование» генов для исправления основного дефекта при МВ [3]. Принципы лечения, изложенные в этой статье, остаются базовыми для достижения хороших результатов у всех людей с МВ, особенно у людей, которым не подходит терапия модулятором CFTR или которые живут в стране или регионе, где к ней нет доступа.

7.2. Мониторинг нежелательных явлений при терапии модулятором CFTR

Кевин Саузерн, Мартин Хуг и Анна Георгиуполс

Профиль безопасности терапии модулятором CFTR для людей с МВ хороший. Результаты доклинических исследований были обнадеживающими, а опасения по поводу помутнения хрусталика, полученные в ходе исследований на животных, не подтвердились существенно у людей. Это было подтверждено регулярным офтальмологическим обследованием людей с МВ, проходивших терапию модулятором CFTR [3].

Однако, несмотря на общий профиль безопасности, наблюдаются серьезные побочные эффекты терапии модулятором CFTR. Побочные эффекты, связанные с физиологическими изменениями на фоне терапии, включают увеличение секреции дыхательных путей, боль в животе, ринорею (особенно у детей младшего возраста), синусит и боль в яичках [3]. Нежелательные реакции, связанные с механизмом действия, обычно преходящи и проходят в течение нескольких дней или недель. Идиосинкразические побочные эффекты включают кожную сыпь, головную боль, лекарственное акне [181], мастит, трансаминаит (повышение активности печеночных ферментов), мышечные боли, повышение уровня креатининазы и повышенное кровяное давление. Повышение кровяного давления наиболее явно было связано с двойной комбинацией люмакафтор-ивакафтор, но упоминалось также и в связи с другими комбинациями модуляторов [182]. Повышение трансаминаз печени было зарегистрировано у 25 % людей с МВ, принимающих ЕТИ а в кратком описании характеристик продукта рекомендуется регулярный мониторинг и более частая оценка показателей при наличии признаков заболевания печени [184]. В начале терапии люмакафтором-ивакафтором часто наблюдалась преходящая одышка [185]. Об этом побочном эффекте не сообщалось регулярно при использовании других методов комбинированной терапии модуляторами CFTR [179].

Сообщалось о психоневрологических побочных эффектах в отношении всех доступных методов терапии модулятором CFTR [186]. В связи с широкой доступностью ЕТИ растет число зарегистрированных нежелательных реакций, включая изменения настроения, тревогу, нарушения сна и нейрорегиции, а также суицидальные мысли/действия. Большинство из них по-прежнему ограничиваются описаниями клинических случаев/серий случаев и одноцентровыми исследованиями [187], хотя в национальных исследованиях уже появляются данные [191]. Некоторые изменения в психическом здоровье

C. Castellani et al.

могут быть положительными или не связаны с началом применения модулятора CFTR, в то время как негативный опыт может отражать психологическую адаптацию к жизни в эпоху модуляторов, прямое физиологическое воздействие модулятора или лекарственное взаимодействие, что подчеркивает важность тщательной оценки [190]. Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора (PRAC, от англ. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) Европейской комиссии недавно установил, что существует по крайней мере разумная возможность причинно-следственной связи между ЕТИ и депрессией [193].

При обсуждении рисков и преимуществ терапии модулятором CFTR следует учитывать потенциальное воздействие на физическое и психическое здоровье. Людей с МВ и их семьи следует просить сообщать команде по уходу при МВ как о положительных, так и о нежелательных событиях, независимо от предполагаемой причинно-следственной связи (утверждение 27). Когда люди с МВ начинают получать терапию модулятором, необходимо наблюдение с учетом вероятности вышеуказанных явлений, включая обследование глаз, измерение уровня трансаминаз печени [194] и кровяного давления. Психическое здоровье следует контролировать в соответствии с рекомендациями Фонда МВ/ECFS, включая скрининг на депрессию и тревогу до начала VST и не позднее чем через 3 месяца после начала [3].

Важность пострегистрационного надзора была проиллюстрирована сообщениями о пяти случаях повышения внутричерепного давления у детей младшего возраста при применении ЕТИ [195]. У трех детей это было выявлено по отеку диска зрительного нерва, обнаруженному при обычном осмотре глаз, а у двух детей — по параличу отводящего нерва.

Как и в случае любого нового препарата, обо всех нежелательных явлениях, независимо от причинно-следственной связи, следует сообщать в национальную базу данных или регистр, а также производителю в рамках графика пострегистрационного надзора (утверждение 28).

7.3. Коррекция дозы модулятора CFTR после нежелательных реакций

Марк Чилверс, Мартин Хуг, Питер Миддлтон, Джейн Дэвис

О научно обоснованном подходе к прерыванию использования, сокращению и повторному назначению модуляторов CFTR не сообщалось. Работа с побочными эффектами основана на клиническом контексте, местном опыте и новых данных из тематических исследований (таблица 4).

Незначительная сыпь или акне могут быть неприятными, но их часто можно контролировать с помощью симптоматического лечения без прерывания приема модулятора CFTR [181][197]. Появление более серьезных высыпаний может потребовать прерывания приема препарата

Журнал по кистозному фиброзу [Journal of Cystic Fibrosis] Том 23, Глава 1, стр.128, Январь 2024 и начала протоколов десенсибилизации на срок от нескольких недель [198] до нескольких месяцев [199].

Реальные данные показывают, что изменения уровня трансаминаз при применении модуляторов CFTR редко приводят к повреждению печени [201], но их можно контролировать путем прерывания приема или корректировки дозы.

Психоневрологические проблемы эффективно устранялись прекращением приема или снижением дозы [187][202] (таблица 4). Некоторые люди с МВ после прекращения терапии модулятором CFTR решили не возобновлять ее из-за побочных реакций [188][190][203].

Были сообщения о доброкачественном повышении внутричерепного давления у людей, получавших терапию модулятором CFTR; в некоторых случаях эти явления могли быть связаны с гипертониозом А. Некоторым людям требовалось прерывание терапии, тогда как у других симптомы исчезали при уменьшении приема витаминных добавок [195][204].

В итоге решение о продолжении терапии модулятором CFTR определяется предпочтениями пациента и клиническими рекомендациями. Хлорид натрия в потовой жидкости как маркер модуляции CFTR можно использовать для обоснования режимов дозирования [188][203]. Недавно разработанные методы анализа лекарств [205] позволяют измерять уровни лекарственных препаратов и титровать дозу в зависимости от клинических маркеров пользы. В некоторых случаях это помогло устранить побочные эффекты терапии модулятором CFTR [207]. Дальнейшая работа по стандартизации этих анализов и обеспечению их более широкой доступности является приоритетом клинической практики.

7.4. Коррекция дозы модулятора CFTR во время беременности

Марк Чилверс, Мартин Хуг, Питер Миддлтон, Джейн Дэвис

Число беременностей у женщин с МВ, проходящих терапию ЕТИ, утроилось [8]. Возможно прерывание терапии модулятором CFTR во время или до беременности, но оно связано с клиническим ухудшением состояния у беременных и небеременных женщин [3]. Появляются реальные данные о безопасности [208], и очевидно, что многие женщины с МВ выбирают продолжать терапию ЕТИ на протяжении всей беременности [209], однако некоторые могут решить прервать прием препарата на время беременности. В некоторых юрисдикциях беременным женщинам с МВ запрещен доступ к терапии модулятором CFTR. Решение о продолжении или прекращении терапии модулятором CFTR во время беременности и грудного вскармливания следует принимать с учетом рисков для матери и ребенка [195][210].

Таблица 4

Предлагаемая коррекция дозы модулятора CFTR

Примечание: в некоторых странах могут применяться более строгие критерии прекращения лечения, особенно в случае трансамината.

Явление	Выраженность	Корректировка дозы	Повторное введение	Другие действия
Сыпь	Незначительная	Продолжить прием стандартной дозы ¹ [197]	Н/П	Лечить антигистаминными препаратами и местными стероидами
	Сильная	Прекратить	Как только симптомы исчезнут, возобновить прием полной дозы или начать процесс десенсибилизации [198]	Лечить антигистаминными препаратами и местными стероидами
Трансаминаит	>3 × ВГН	Продолжить прием стандартной дозы	Н/П	Повторять ФПП ежемесячно
	>5 × ВГН	Снижение дозы ² [211]	Повторно ввести в уменьшенной дозе. Титровать дозу при наличии клинического ответа ± проверить хлорид натрия в потовой жидкости	Повторять ФПП через 2 недели
	>8 × ВГН	Прекратить [211]	Повторно ввести в уменьшенной дозе. Титровать дозу при наличии клинического ответа ± проверить хлорид натрия в потовой жидкости ²	Повторять ФПП 1–2 раза в неделю [188]
Ранее существовавшее заболевание печени	Почечная недостаточность средней степени: лечение VST, если очевидная медицинская необходимость и польза	Снижение дозы ² [184]	Повторно ввести в уменьшенной дозе. Титровать дозу при наличии клинического ответа ± проверить хлорид натрия в потовой жидкости ²	Повторять ФПП 1–2 раза в неделю [188]

перевешивают
[184].

риски

Бессонница / дневная
усталость

Стандартная доза

Рассмотреть возможность поменять
время приема утром и вечером

Психоневрологические
симптомы, изменение
настроения или тревога

Умеренные

Снижение дозы³

Через 12 недель после⁴
исчезновения симптомов увеличить
дозу [203]
Титровать дозу при наличии
клинического ответа ± проверить
хлорид натрия в потовой жидкости²
[188][190][203]

Рассмотреть возможность
введения или коррекции дозы
психофармакологической
терапии [190]

Сильные

Прекратить

Как только симптомы исчезнут,
рассмотреть возможность
повторного введения препарата в
уменьшенной дозе³ или
альтернативного препарата⁵.
Титровать дозу при наличии
клинического ответа ± хлорид
натрия в потовой жидкости²
[190][203]

Рассмотреть возможность
введения или коррекции дозы
психофармакологической
терапии [190]

Беременность

Стандартная доза [3] или
остановить VST до 2-го
триместра

Консультация акушера,
специализирующегося на МВ, в
клинике⁶

Сокращения: ФПП — функциональные пробы печени, ВГН — верхняя граница нормы, VST — вариант-специфическая терапия.

Сноски:

¹ В настоящее время для лечения модуляторами доступны три различные дозировки в зависимости от возраста и веса [184]. Все они основаны на следующем стандартном режиме дозирования: по 2 таблетки элексакафтора, тезакафтора и ивакафтора утром и одна таблетка ивакафтора вечером.

² Снижение дозы до: 1 таблетки элексакафтора, тезакафтора и ивакафтора утром и одной таблетки ивакафтора вечером ИЛИ по 1 таблетке элексакафтора, тезакафтора и ивакафтора утром 3 раза в неделю.

³ Снижение дозы до: 1 таблетки элексакафтора, тезакафтора и ивакафтора утром и одной таблетки ивакафтора вечером.

⁴ Рассмотреть возможность более раннего восстановления стандартной дозы, если есть клинические показания.

⁵ Рассмотреть альтернативный препарат, двойную комбинацию или мономодулятор, в зависимости от генотипа пациента.

⁶ Воздействие VST внутритрубно может снизить иммунореактивный трипсиноген в сыворотке новорожденных и привести к ложноотрицательному результату скрининга новорожденных.

8. Заключение

В этом всеобъемлющем документе представлены рекомендации для людей с МВ и медицинских специалистов, основанные на имеющихся убедительных доказательствах. В документе приводятся предыстория и контекст, а представленные в нем утверждения (таблица 1) носят более директивный характер. Тон рекомендаций отражает меняющуюся ситуацию в сообществе МВ и поощряет действия и вмешательства, направленные как на начало, так и на поддержание здорового образа жизни. Проактивная концепция этого документа иллюстрируется разделами и утверждениями о физической активности и физических упражнениях, чистом воздухе и моделях ухода. В следующей статье этой серии будут рассмотрены меры вмешательства при осложнениях МВ и в тех случаях, когда жизнь становится более сложной.

Рекомендации были разработаны в сотрудничестве с людьми, страдающими МВ, и более широким сообществом МВ. Хотя для некоторых рекомендаций был выявлен хороший уровень доказательности (см. 13 Кокрейновских систематических обзоров), в целом доказательная база для рекомендаций не была сильной. Это отражает быстро развивающуюся сферу МВ. Методология проведения экспертных оценок позволила авторам своевременно разработать соответствующие утверждения. Ответы на экспертные оценки были информативными и привели к тому, что утверждения были изменены (улучшены) или отклонены Профильным комитетом. Этот процесс помогает определить исследовательские вопросы, которые требуют новых или дальнейших клинических испытаний, чтобы дать ответ и улучшить доказательную базу. Рекомендации применимы как к существующим, так и к новым службам по лечению МВ и обеспечивают основу для здорового образа жизни.

Заявление об авторском вкладе по системе CRediT

Профильный комитет установил основу для выполнения и определил экспертов для подготовки каждого раздела (выделено в документе). Все преподаватели внесли свой вклад в процесс экспертных оценок и контролировали окончательную версию документа. Фиона Данлеви обеспечила общую административную поддержку и применила навыки составления медицинских текстов для подготовки согласованного документа.

Уведомление об отсутствии конфликта интересов

Авторы заявляют, что у них нет известных конфликтов финансовых интересов или личных отношений, которые могли бы повлиять на работу, представленную в этой статье.

Благодарности

Авторы благодарят Фиону Данлеви, которая оказала редакционную поддержку и координировала консультации в рамках проведения экспертных оценок. Благодарим команду Кокрейновской группы обзоров по МВ за поддержку на протяжении всего проекта. Мы также благодарим правление ECFS и центр МВ Европы за их поддержку и вклад в нашу работу. Авторы раздела 3.2 благодарят Лорену Ромеро из больницы Альфреда, Мельбурн, Австралия, за поиск литературы, и Рейдуна Б. Янсена из Норвегии за изложение своей точки зрения как родителя человека с МВ в разделе 3.1 («Физиотерапия для очистки дыхательных путей»).

Дополнительные материалы

Дополнительные материалы, связанные с этой статьей, можно найти в онлайн-версии по индексу doi:10.1016/j.jmb.2023.12.002.

Список литературы

- [1] Southern K, Burgel P, Castellani C, De Boeck K, Davies J, Dunlevy F, et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis (CF). Editorial J Cyst Fibros 2023. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2023.09.009>. published online.
- [2] Castellani C, Simmonds NJ, Barben J, Addy C, Bevan A, Burgel PR, et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis (CF): a timely and accurate diagnosis. J Cyst Fibros 2023. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2023.09.008>.
- [3] Southern KW, Castellani C, Lammertyn E, Smyth A, VanDevanter D, van Koningsbruggen-Rietschel S, et al. Standards of care for CFTR variant-specific therapy (including modulators) for people with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2023; 22:17–30. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.10.002>.
- [4] Leung DH, Heltshe SL, Borowitz D, Gelfond D, Kloster M, Heubi JE, et al. Effects of diagnosis by newborn screening for cystic fibrosis on weight and length in the first year of life. JAMA Pediatr 2017;171:546–54. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.0206>.
- [5] Munck A, Boulkedid R, Weiss L, Foucaud P, Wizla-Derambure N, Reix P, et al. Nutritional status in the first 2 years of life in cystic

- C. Castellani et al. fibrosis diagnosed by newborn screening. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;67:123–30. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001956>.
- [6] Martins JP, Forte GC, Simon M, Epifanio M, Pinto LA, Marostica PJC. The role of neonatal screening in nutritional evolution in the first 12 months after diagnosis of cystic fibrosis. *Rev Assoc Med Bras* (1992) 2018;64:1032–7. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.64.11.1032>.
- [7] Coffey MJ, Whitaker V, Gentin N, June R, Shalhoub C, Nightingale S, et al. Differences in outcomes between early and late diagnosis of cystic fibrosis in the newborn screening era. *J Pediatr* 2017;181. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.10.045>. 137–45.e1.
- [8] Cystic Fibrosis Foundation. Cystic fibrosis foundation patient registry 2021 annual data report. 2022.
- [9] Martiniano SL, Elbert AA, Farrell PM, Ren CL, Sontag MK, Wu R, et al. Outcomes of infants born during the first 9 years of CF newborn screening in the United States: a retrospective cystic fibrosis foundation patient registry cohort study. *Pediatr Pulmonol* 2021;56:3758–67. <https://doi.org/10.1002/ppul.25658>.
- [10] Sanders DB, Zhang Z, Farrell PM, Lai HJ. Early life growth patterns persist for 12 years and impact pulmonary outcomes in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2018;17:528–35. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.01.006>.
- [11] Macdougall A, Jarvis D, Keogh RH, Bowerman C, Bilton D, Davies G, et al. Trajectories of early growth and subsequent lung function in cystic fibrosis: an observational study using UK and Canadian registry data. *J Cyst Fibros* 2023;22:388–94. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.09.001>.
- [12] Ong T, Onchiri FM, Britto MT, Heltsh SL, Kessler LG, Seid M, et al. Impact of guideline-recommended dietitian assessments on weight gain in infants with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2022;21:115–22. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2021.08.005>.
- [13] McDonald CM, Alvarez JA, Bailey J, Bowser EK, Farnham K, Mangus M, et al. Academy of nutrition and dietetics: 2020 cystic fibrosis evidence analysis center evidence-based nutrition practice guideline. *J Acad Nutr Diet* 2021;121. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2020.03.015>. 1591–636.e3.
- [14] Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr* 2016;35:557–77. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.03.004>.
- [15] van der Haak N, King SJ, Crowder T, Kench A, Painter C, Saxby N. Highlights from the nutrition guidelines for cystic fibrosis in Australia and New Zealand. *J Cyst Fibros* 2020;19:16–25. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.05.007>.
- [16] Colombo C, Alicandro G, Dacco V, Consales A, Mosca F, Agostoni C, et al. Breastfeeding in cystic fibrosis: a systematic review on prevalence and potential benefits. *Nutrients* 2021;13. <https://doi.org/10.3390/nu13093263>.
- [17] Hoen AG, Li J, Moulton LA, O'Toole GA, Housman ML, Koestler DC, et al. Associations between gut microbial colonization in early life and respiratory outcomes in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2015;167. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.02.049>. 138–47.e1–3.
- [18] Miller T, Antos NJ, Brock LA, Wade T, Goday PS. Lactation Consultation Sustains Breast Milk Intake in Infants With Cystic Fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019;69:358–62. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000002415>.
- [19] Long AM, Jones IH, Knight M, McNally J. Early management of meconium ileus in infants with cystic fibrosis: a prospective population cohort study. *J Pediatr Surg* 2021;56:1287–92. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2021.02.047>.
- [20] Tan SMJ, Coffey MJ, Ooi CY. Differences in clinical outcomes of paediatric cystic fibrosis patients with and without meconium ileus. *J Cyst Fibros* 2019;18:857–62. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.09.008>.
- [21] Padoan R, Cirilli N, Falchetti D, Cesana BM. Risk factors for adverse outcome in infancy in meconium ileus cystic fibrosis infants: a multicentre Italian study. *J Cyst Fibros* 2019;18:863–8. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.07.003>.
- [22] Orenti A., A. Z. A. J, van Rens J. ECFSPR Annual Report 2020. 2022. https://www.ecfs.eu/sites/default/files/ECFSPR_Report_2020_v1.0%20%2807Jun2022%29_website.pdf Date accessed: 16/8/2023.
- [23] Bailey J, Krick S, Fontaine KR. The changing landscape of nutrition in cystic fibrosis: the emergence of overweight and obesity. *Nutrients* 2022;14:1216. <https://doi.org/10.3390/nu14061216>.
- [24] Szentpetery S, Fernandez GS, Schechter MS, Jain R, Flume PA, Fink AK. Obesity in Cystic fibrosis: prevalence, trends and associated factors data from the US cystic fibrosis foundation patient registry. *J Cyst Fibros* 2022;21:777–83. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.03.010>.
- [25] Gabel M, Fox C, Grimes R, Lowman J, McDonald C, Stallings V, et al. Overweight and cystic fibrosis: an unexpected challenge. *Authorea, Inc.*; 2021. <https://doi.org/10.22541/au.163252745.50364958/v1>.
- [26] Mariotti Zani E, Grandinetti R, Cunico D, Torelli L, Fainardi V, Pisi G, et al. Nutritional care in children with cystic fibrosis. *Nutrients* 2023;15:479. <https://doi.org/10.3390/nu15030479>.
- [27] Tham A, Katz TE, Sutherland RE, Garg M, Liu V, Tong CW, et al. Micronutrient intake in children with cystic fibrosis in Sydney, Australia. *J Cyst Fibros* 2020;19:146–52. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.08.028>.
- [28] Sutherland R, Katz T, Liu V, Quintano J, Brunner R, Tong CW, et al. Dietary intake of energy-dense, nutrient-poor and nutrient-dense food sources in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2018;17:804–10. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.03.011>.
- [29] Poulimeneas D, Grammatikopoulou MG, Devetzi P, Petrocheilou A, Kaditis AG, Papamitsou T, et al. Adherence to dietary recommendations, nutrient intake adequacy and diet quality among pediatric cystic fibrosis patients: results from the GreeCF study. *Nutrients* 2020;12. <https://doi.org/10.3390/nu12103126>.
- [30] McDonald CM, Bowser EK, Farnham K, Alvarez JA, Padula L, Rozga M. Dietary macronutrient distribution and nutrition outcomes in persons with cystic fibrosis: an evidence analysis center systematic review. *J Acad Nutr Diet* 2021;121:1574–90. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2020.03.016>. e3.
- [31] McNally J, Hugh-Jones S, Caton S, Vereijken C, Weenen H, Hetherington M. Communicating hunger and satiation in the first 2 years of life: a systematic review. *Matern Child Nutr* 2016;12:205–28. <https://doi.org/10.1111/mcn.12230>.
- [32] Cystic Fibrosis Foundation, D Borowitz, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, et al. Cystic fibrosis foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2009;155:S73–93. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.09.001>.
- [33] Hammons AJ, Fiese B. Mealtime interactions in families of a child with cystic fibrosis: a meta-analysis. *J Cyst Fibros* 2010;9:377–84. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2010.07.002>.
- [34] Ryan JL, Filigno SS, Stark LJ. Behavioral interventions and anticipatory guidance. *Nutrition in Cystic Fibrosis* 2015:239–54. https://doi.org/10.1007/978-3-319-16387-1_17.
- [35] Lahiri T, Hempstead SE, Brady C, Cannon CL, Clark K, Condren ME, et al. Clinical practice guidelines from the cystic fibrosis foundation for preschoolers with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2016;137. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-1784>.
- [36] Leonard A, Bailey J, Bruce A, Jia S, Stein A, Fulton J, et al. Nutritional considerations for a new era: a CF foundation position paper. *J Cyst Fibros* 2023. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2023.05.010>.
- [37] Bradley JM, Madge S, Morton AM, Quittner AL, Elborn JS. Cystic fibrosis research in allied health and nursing professions. *J Cyst Fibros* 2012;11:387–92. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.03.004>.
- [38] Orenti A., Zolin A., Jung A., van Rens J. ECFSPR Annual Report 2021. 2023. https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report_2021_09Jun2023.pdf Date accessed: 26 August 2023.
- [39] Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2017;16(Suppl 2):S70–SS8. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.06.011>.
- [40] Ng C, Major G, Smyth A. Timing of pancreatic enzyme replacement therapy (PERT) in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;8:CD013488.
- [41] Calvo-Lerma J, Hulst J, Asseiceira I, Claes I, Garriga M, Colombo C, et al. Nutritional status, nutrient intake and use of enzyme supplements in paediatric patients with Cystic Fibrosis: a European multicentre study with reference to current guidelines. *J Cyst Fibros* 2017;16:510–8.
- [42] Somaraju URR, Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;8:CD008227. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008227.pub4>.
- [43] Somaraju UR, Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD008227. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008227.pub3>.
- [44] Trang T, Chan J, Graham DY, Trang T, Chan J, Graham DY. Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency in the 21st century. *World J Gastroenterol* 2014;20:11467–85.
- [45] Rosenfeld M, Wainwright CE, Higgins M, Wang LT, McKee C, Campbell D, et al. Ivacaftor treatment of cystic fibrosis in children aged 12 to <24 months and with a CFTR gating mutation

- C. Castellani et al. Журнал по кистозному фиброзу [Journal of Cystic Fibrosis] Том 23, Глава 1, стр.128, Январь 2024
- (ARRIVAL): a phase 3 single-arm study. *Lancet Respir Med* 2018;6:545–53. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(18\)30202-9](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(18)30202-9).
- [46] Rosenfeld M, Cunningham S, Harris WT, Lapey A, Regelman WE, Sawicki GS, et al. An open-label extension study of ivacaftor in children with CF and a CFTR gating mutation initiating treatment at age 2-5years (KLIMB). *J Cyst Fibros* 2019; 18:838–43. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.03.009>.
- [47] Calella P, Valerio G, Brodrie M, Donini LM, Siervo M. Cystic fibrosis, body composition, and health outcomes: a systematic review. *Nutrition* 2018;55:56:131–9. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.03.052>.
- [48] Bass R, Brownell JN, Stallings VA. The impact of highly effective CFTR modulators on growth and nutrition status. *Nutrients* 2021;13:2907. <https://doi.org/10.3390/nu13092907>.
- [49] Sankararaman S, Hendrix SJ, Schindler T. Update on the management of vitamins and minerals in cystic fibrosis. *Nutr Clin Pract* 2022;37:1074–87. <https://doi.org/10.1002/ncp.10899>.
- [50] Gerasimidis K, Bronsky J, Catchpole A, Embleton N, Fewtrell M, Hojsak I, et al. Assessment and interpretation of vitamin and trace element status in sick children: a position paper from the European society for paediatric gastroenterology hepatology, and nutrition committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;70:873–81. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002688>.
- [51] Hergenroeder GE, Faino A, Bridges G, Bartlett LE, Cogen JD, Green N, et al. The impact of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor on fat-soluble vitamin levels in people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2023. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2023.08.002>.
- [52] Schembri L, Warraich S, Bentley S, Carr SB, Balfour-Lynn IM. Impact of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor on fat-soluble vitamin levels in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2023. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2023.04.019>.
- [53] Declercq D, Van Braeckel E, Marchand S, Van Daele S, Van Biervliet S. Sodium status and replacement in children and adults living with cystic fibrosis: a narrative review. *J Acad Nutr Diet* 2020;120:1517–29. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2020.05.011>.
- [54] Putman MS, Anabtawi A, Le T, Tangpricha V, Sermet-Gaudelus I. Cystic fibrosis bone disease treatment: current knowledge and future directions. *J Cyst Fibros* 2019;18(Suppl 2):S56–65. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.08.017>.
- [55] Ranganathan SC, Hall GL, Sly PD, Stick SM, Douglas TA. Early lung disease in infants and preschool children with cystic fibrosis. What have we learned and what should we do about it? *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1567–75. <https://doi.org/10.1164/rccm.201606-1107CI>.
- [56] Kieninger E, Yammine S, Korten I, Anagnostopoulou P, Singer F, Frey U, et al. Elevated lung clearance index in infants with cystic fibrosis shortly after birth. *Eur Respir J* 2017;50. <https://doi.org/10.1183/13993003.00580-2017>.
- [57] IPG/CF. Physiotherapy for people with Cystic Fibrosis: from infant to adult. 2018. www.ecfs.eu/ipg_cf/booklet.
- [58] McIlwaine M, Mc Cormack P, Lee Son N. Airway clearance and activity in the early pre-school years of children with cystic fibrosis. In: Be Doeck K, Southern K, editors. *The early cystic fibrosis years*. European Cystic Fibrosis Society; 2018. p. 297.
- [59] Rand S, Hill L, Prasad SA. Physiotherapy in cystic fibrosis: optimising techniques to improve outcomes. *Paediatr Respir Rev* 2013;14:263–9. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2012.08.006>.
- [60] Filipow N, Stanojevic S, Raywood E, Shannon H, Tanriver G, Kapoor K, et al. Real-world effectiveness of airway clearance techniques in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2023;62. <https://doi.org/10.1183/13993003.00522-2023>.
- [61] Sermet-Gaudelus I, Mayell SJ, Southern KW. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. *J Cyst Fibros* 2010;9:323–9. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2010.04.008>.
- [62] Wilson LM, Morrison L, Robinson KA. Airway clearance techniques for cystic fibrosis: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;1:CD011231. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011231.pub2>.
- [63] Chapman N, Watson K, Hatton T, Cavalheri V, Wood J, Gucciardi DF, et al. Methods used to evaluate the immediate effects of airway clearance techniques in adults with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2021;10. <https://doi.org/10.3390/jcm10225280>.
- [64] Warnock L, Gates A. Airway clearance techniques compared to no airway clearance techniques for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2023;4:CD001401.
- [65] Andrews K, Smith M, Cox NS. The physiotherapy consultation: a qualitative study of the experience of parents of infants with cystic fibrosis in Australia. *Physiother Theory Pract* 2023;39:540–6. <https://doi.org/10.1080/09593985.2021.2023932>.
- [66] World Health Organisation. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. 2020. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240015128>.
- [67] Fisher V, Fraser L, Taylor J. Experiences of fathers of children with a life-limiting condition: a systematic review and qualitative synthesis. *BMJ Support Palliat Care* 2023;13:15–26. <https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2021-003019>.
- [68] Thuczek A, Grob R, Warne E, Van Gorp S, Greene L, Homa K. Parenting children with cystic fibrosis: developmental acquisition of expertise. *J Dev Behav Pediatr* 2022;43:e463–ee72. <https://doi.org/10.1097/dbp.0000000000001089>.
- [69] McIlwaine M, Mc Cormack P, Lee Son N. Airway clearance and activity in the early pre-school years of children with cystic fibrosis. editor. In: Kris De Boeck KWS, editor. *The early cystic fibrosis years*. European Cystic Fibrosis Society; 2018. p. 297.
- [70] Gursli S, Sandvik L, Bakkeheim E, Skrede B, Stuge B. Evaluation of a novel technique in airway clearance therapy - specific Cough Technique (SCT) in cystic fibrosis: a pilot study of a series of N-of-1 randomised controlled trials. *SAGE Open Med* 2017;5:2050312117697505. <https://doi.org/10.1177/2050312117697505>.
- [71] Nap-van der Vlist MM, Berkelbach van der Sprenkel EE, Nijhof LN, Grootenhuis MA, van der Ent CK, Swart JF, et al. Daily life participation in childhood chronic disease: a qualitative study on the child's and parent's perspective. *BMJ Paediatr Open* 2021;5:e001057. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2021-001057>.
- [72] Fairweather NH, Jones FW, Harris SA, Deiros Collado M, Shayle A. Thriving alongside cystic fibrosis: developing a grounded theory of empowerment in children and young people with cystic fibrosis during key life transitions. *Child Care Health Dev* 2021;47:484–93. <https://doi.org/10.1111/ceh.12860>.
- [73] Sherman AC, Simonton-Atchley S, Campbell D, Reddy RM, O'Brien CE, Guinee B, et al. Persistent adherence to airway clearance therapy in adults with cystic fibrosis. *Respir Care* 2019;64:778–85. <https://doi.org/10.4187/respcare.06500>.
- [74] Gursli S, Quittner A, Jahnsen RB, Skrede B, Stuge B, Bakkeheim E. Airway clearance physiotherapy and health-related quality of life in cystic fibrosis. *PLoS One* 2022;17:e0276310.
- [75] Nicolais CJ, Bernstein R, Saez-Flores E, McLean KA, Rieckert KA, Quittner AL. Identifying factors that facilitate treatment adherence in cystic fibrosis: qualitative analyses of interviews with parents and adolescents. *J Clin Psychol Med Settings* 2019;26:530–40. <https://doi.org/10.1007/s10880-018-9598-z>.
- [76] Calthorpe RJ, Smith SJ, Rowbotham NJ, Leighton PA, Davies G, Daniels T, et al. What effective ways of motivation, support and technologies help people with cystic fibrosis improve and sustain adherence to treatment? *BMJ Open Respir Res* 2020;7. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000601>.
- [77] Cronly J, Savage E. Developing agency in the transition to self-management of cystic fibrosis in young people. *J Adolesc* 2019;75:130–7. <https://doi.org/10.1016/j.adolescence.2019.07.006>.
- [78] Torun T, Çavuşoğlu H, Doğan D, Özçelik U, Ademhan Tural D. The effect of self-efficacy, social support and quality of life on readiness for transition to adult care among adolescents with cystic fibrosis in Turkey. *J Pediatr Nurs* 2021;57:e79–84. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2020.11.013>.
- [79] Willis LD. Transition from pediatric to adult care for young adults with chronic respiratory disease. *Respir Care* 2020;65:1916–22. <https://doi.org/10.4187/respcare.08260>.
- [80] Sezgin E, Weiler M, Weiler A, Lin S, Hart L. It is a life journey: a roadmap of teens with chronic diseases in transitioning to independence. *J Pediatr Health Care* 2020;34:346–55. <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2020.02.001>.
- [81] Lonabaugh KP, O'Neal KS, McIntosh H, Condren M. Cystic fibrosis-related education: are we meeting patient and caregiver expectations? *Patient Educ Couns* 2018;101:1865–70. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2018.06.004>.
- [82] Coyne I, Malone H, Chubb E, While AE. Transition from paediatric to adult healthcare for young people with cystic fibrosis: parents' information needs. *J Child Health Care* 2018;22:646–57. <https://doi.org/10.1177/1367493518768448>.
- [83] Cooley L, Hudson J, Potter E, Raymond KF, George C, Georgiopoulos AM. Clinical communication preferences in cystic fibrosis and strategies to optimize care. *Pediatr Pulmonol* 2020;55:948–58. <https://doi.org/10.1002/ppul.24655>.
- [84] Magill M, Apodaca TR, Borsari B, Gaume J, Hoadley A, Gordon REF, et al. A meta-analysis of motivational interviewing process: technical, relational, and conditional process models of change. *J Consult Clin Psychol* 2018;86:140–57. <https://doi.org/10.1037/ccp0000250>.
- [85] Abrami M, Maschio M, Conese M, Confalonieri M, Salton F, Gerin F, et al. Effect of chest physiotherapy on cystic fibrosis sputum nanostructure: an experimental and theoretical approach. *Drug Deliv*

- C. Castellani et al. *Журнал по кистозному фиброзу [Journal of Cystic Fibrosis]* Том 23, Глава 1, стр.128, Январь 2024
Transl Res 2022;12:1943–58. <https://doi.org/10.1007/s13346-022-01131-8>.
- [86] Dwyer TJ, Daviskas E, Zainuddin R, Verschuer J, Eberl S, Bye PTP, et al. Effects of exercise and airway clearance (positive expiratory pressure) on mucus clearance in cystic fibrosis: a randomised crossover trial. *Eur Respir J* 2019;53. <https://doi.org/10.1183/13993003.01793-2018>.
- [87] McIlwaine MP, Alarie N, Davidson GF, Lands LC, Ratjen F, Milner R, et al. Long-term multicentre randomised controlled study of high frequency chest wall oscillation versus positive expiratory pressure mask in cystic fibrosis. *Thorax* 2013;68:746–51. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202915>.
- [88] CF Trust. Physiotherapy standards of care and good clinical practice for the physiotherapy management of cystic fibrosis. 2020. <https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2020-12/Standards%20of%20Care%20and%20Good%20Clinical%20Practice%20for%20the%20Physiotherapy%20Management%20of%20Cystic%20Fibrosis%20Fourth%20edition%20December%2020.pdf>.
- [89] Raywood E, Shannon H, Filipow N, Tanriver G, Stanojevic S, Kapoor K, et al. Quantity and quality of airway clearance in children and young people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2023;22:344–51. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.09.008>.
- [90] Rowbotham NJ, Smith S, Leighton PA, Rayner OC, Gathercole K, Elliott ZC, et al. The top 10 research priorities in cystic fibrosis developed by a partnership between people with CF and healthcare providers. *Thorax* 2018;73:388–90. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210473>.
- [91] Saynor ZL, Cunningham S, Morrison L, Main E, Vogiatzis I, Reid S, et al. Exercise as airway clearance therapy (ExACT) in cystic fibrosis: a UK-based e-Delphi survey of patients, caregivers and health professionals. *Thorax* 2023;78:88–91. <https://doi.org/10.1136/thorax-2022-219213>.
- [92] Britto CJ, Taylor-Cousar JL. Cystic fibrosis in the era of highly effective CFTR modulators. *Clin Chest Med* 2022;43:xiii–xxvi. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2022.07.003>.
- [93] Perrem L, Ratjen F. Anti-inflammatories and mucociliary clearance therapies in the age of CFTR modulators. *Pediatr Pulmonol* 2019;54(Suppl 3):S46–s55. <https://doi.org/10.1002/ppul.24364>.
- [94] Saluzzo F, Riberi L, Messori B, Lor'e NI, Esposito I, Bignamini E, et al. CFTR modulator therapies: potential impact on airway infections in cystic fibrosis. *Cells* 2022;11. <https://doi.org/10.3390/cells11071243>.
- [95] Krajewska J, Zub K, Słowikowski A, Zatonski T. Chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis: a review of therapeutic options. *Eur Arch Oto-rhino-Laryngol: Official J Eur Federat Oto-Rhino-Laryngol Soc (EUFOS): Affiliated German Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surgery* 2022;279:1–24. <https://doi.org/10.1007/s00405-021-06875-6>.
- [96] BJ Johnson, Choby GW, O'Brien EK. Chronic rhinosinusitis in patients with cystic fibrosis-current management and new treatments. *Laryngoscope Investigat Otolaryngol* 2020;5:368–74. <https://doi.org/10.1002/lio2.401>.
- [97] Uyttebroeck S, Dupont L, Jorissen M, Van Gerven L. Upper airway disease in adults with cystic fibrosis in the era of <sc>CFTR</sc>-modulators. *Laryngoscope* 2023. <https://doi.org/10.1002/lary.30642>.
- [98] Liang J, Higgins T, Ishman SL, Boss EF, Benke JR, SY Lin. Medical management of chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis: a systematic review. *Laryngoscope* 2013; 124:1308–13. <https://doi.org/10.1002/lary.24503>.
- [99] Karanth TK, Karanth V, Ward BK, Woodworth BA, Karanth L. Medical interventions for chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;4:CD012979. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012979.pub3>.
- [100] Mainz JG, Schadlich K, Schien C, Michl R, Schelhorn-Neise P, Koitschev A, et al. Sinonasal inhalation of tobramycin vibrating aerosol in cystic fibrosis patients with upper airway Pseudomonas aeruginosa colonization: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Drug Des Devel Ther* 2014;8:209–17. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S54064>.
- [101] Aanaes K, von Buchwald C, Hjulter T, Skov M, Alanin M, Johansen HK. The effect of sinus surgery with intensive follow-up on pathogenic sinus bacteria in patients with cystic fibrosis. *Am J Rhinol Allergy* 2013;27:e1–4. <https://doi.org/10.2500/ajra.2013.27.3829>.
- [102] Shah GB, De Keyser L, Russell JA, Halderman A. Treatment of chronic rhinosinusitis with dornase alfa in patients with cystic fibrosis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8:729–36. <https://doi.org/10.1002/alr.22082>.
- [103] Stapleton AL, Kimple AJ, Goralski JL, Nouraei SM, Branstetter BF, Shaffer AD, et al. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor improves sinonasal outcomes in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2022;21:792–9. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.03.002>.
- [104] Action on Smoking and Health (ASH). Use of e-cigarettes (vapes) among young people in Great Britain. 2023. <https://ash.org.uk/uploads/Use-of-vapes-among-young-people-GB-2023.pdf?v=1686042690> Date accessed: 1 August 2023.
- [105] Novelli CE, Higginbotham EJ, Kapanke KA, Webber-Ritchey KJ, Parker CH, Simonovich SD. A systematic review examining the pulmonary effects of electronic vapor delivery systems. *J Clin Anesth* 2022;82:110952. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2022.110952>.
- [106] Gaurav R. Vaping away epithelial integrity. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2019;61: 127–9. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2019-0016ED>.
- [107] Boskabady MH, Farhang L, Mahmoodinia M, Boskabady M, Heydari GR. Comparison of pulmonary function and respiratory symptoms in water pipe and cigarette smokers. *Respirology* 2012;17:950–6. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2012.02194.x>.
- [108] Boskabady MH, Farhang L, Mahmoodinia M, Boskabady M, Heydari GR. Prevalence of water pipe smoking in the city of Mashhad (North East of Iran) and its effect on respiratory symptoms and pulmonary function tests. *Lung India* 2014; 31:237–43. <https://doi.org/10.4103/0970-2113.135763>.
- [109] Strulovici-Barel Y, Shaykhiyev R, Salit J, Deeb RS, Krause A, Kaner RJ, et al. Pulmonary abnormalities in young, light-use waterpipe (Hookah) smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:587–95. <https://doi.org/10.1164/rccm.201512-2470OC>.
- [110] American Cancer Society. Health risks of secondhand smoke. 2023. [prevention/tobacco/health-risks-of-tobacco/secondhand-smoke.html#:~:text=Secondhand%20smoke%20\(SHS\)%20is%20also,tobacco%20burning%20in%20a%20hookah](https://www.cancer.org/obacco/health-risks-of-tobacco/secondhand-smoke.html#:~:text=Secondhand%20smoke%20(SHS)%20is%20also,tobacco%20burning%20in%20a%20hookah) Date accessed: 1 August 2023.
- [111] Hebestreit H, Hulzebos EJJ, Schneiderman JE, Karila C, Boas SR, Kriemler S, et al. Cardiopulmonary exercise testing provides additional prognostic information in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:987–95. <https://doi.org/10.1164/rccm.201806-1110OC>.
- [112] Hebestreit A, Kersting U, Basler B, Jeschke R, Hebestreit H. Exercise inhibits epithelial sodium channels in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:443–6.
- [113] Radtke T, Smith S, Nevitt SJ, Hebestreit H, Kriemler S. Physical activity and exercise training in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2022. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002768.pub5>.
- [114] Schneiderman JE, Wilkes DL, Atenafu EG, Nguyen T, Wells GD, Alarie N, et al. Longitudinal relationship between physical activity and lung health in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2014;43:817–23. <https://doi.org/10.1183/09031936.00055513>.
- [115] Gruet M, Saynor ZL, Urquhart DS, Radtke T. Rethinking physical exercise training in the modern era of cystic fibrosis: a step towards optimising short-term efficacy and long-term engagement. *J Cyst Fibros* 2022;21:e83–98. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2021.08.004>.
- [116] Bianchim MS, McNarry MA, Barker AR, Williams CA, Denford S, Holland AE, et al. Sleep, sedentary time and physical activity levels in children with cystic fibrosis. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:7133. <https://doi.org/10.3390/ijerph19127133>.
- [117] Gramegna A, Majo F, Alicandro G, Leonardi G, Cristiani L, Amati F, et al. Heterogeneity of weight gain after initiation of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in people with cystic fibrosis. *Respir Res* 2023;24:164. <https://doi.org/10.1186/s12931-023-02451-0>.
- [118] Kutney KA, Sandouk Z, Desimone M, Moheet A. Obesity in cystic fibrosis. *J Clin Transl Endocrinol* 2021;26:100276. <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2021.100276>.
- [119] Gramegna A, Aliberti S, Contarini M, Savi D, Sotgiu G, Majo F, et al. Overweight and obesity in adults with cystic fibrosis: an Italian multicenter cohort study. *J Cyst Fibros* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2021.05.002>. S1569-993(21) 00129-6.
- [120] Saunders T, Burgner D, Ranganathan S. Identifying and preventing cardiovascular disease in patients with cystic fibrosis. *Nature Cardiovasc Res* 2022;1:187–8. <https://doi.org/10.1038/s44161-022-00030-y>.
- [121] Poore TS, Taylor-Cousar JL, Zemanick ET. Cardiovascular complications in cystic fibrosis: a review of the literature. *J Cyst Fibros* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2021.04.016>. S1569-993(21)00126-0.
- [122] Frost F, Nazareth D, Fauchier L, Wat D, Shelley J, Austin P, et al. Prevalence, risk factors and outcomes of cardiac disease in cystic fibrosis: a multinational retrospective cohort study. *Eur Respir J* 2023. <https://doi.org/10.1183/13993003.00174-2023>.
- [123] Heinz KD, Walsh A, Southern KW, Johnstone Z, Regan KH. Exercise versus airway clearance techniques for people with cystic fibrosis.

- C. Castellani et al. *Журнал по кистозному фиброзу [Journal of Cystic Fibrosis]* Том 23, Глава 1, стр.128, Январь 2024
- Cochrane Database Syst Rev 2022. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013285.pub2>.
- [124] Ward N, Morrow S, Stiller K, Holland AE. Exercise as a substitute for traditional airway clearance in cystic fibrosis: a systematic review. *Thorax* 2021;76:763–71. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215836>.
- [125] Hebestreit H, Arets HG, Aurora P, Boas S, Cerny F, Hulzebos EH, et al. Statement on exercise testing in cystic fibrosis. *Respiration* 2015;90:332–51. <https://doi.org/10.1159/000439057>.
- [126] Saynor ZL, Gruet M, McNarry MA, Button B, Morrison L, Wagner M, et al. Guidance and standard operating procedures for functional exercise testing in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev* 2023;32. <https://doi.org/10.1183/16000617.0029-2023>.
- [127] Shelley J, Dawson EA, Boddy LM, Stewart CE, Frost F, Nazareth D, et al. Developing an ecological approach to physical activity promotion in adults with Cystic fibrosis. *PLoS ONE* 2022;17:e0272355. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0272355>.
- [128] Cox NS, Holland AE. Current perspectives of physical activity in cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med* 2019;13:13–22. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1552833>.
- [129] Ruf K, Winkler B, Hebestreit A, Gruber W, Hebestreit H. Risks associated with exercise testing and sports participation in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2010;9:339–45. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2010.05.006>.
- [130] Ruf K, Hebestreit H. Exercise-induced hypoxemia and cardiac arrhythmia in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2009;8:83–90. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2008.09.008>.
- [131] Williams CA, Barker AR, Denford S, van Beurden SB, Bianchim MS, Caterini JE, et al. The Exeter Activity Unlimited statement on physical activity and exercise for cystic fibrosis: methodology and results of an international, multidisciplinary, evidence-driven expert consensus. *Chron Respir Dis* 2022;19:14799731221121670. <https://doi.org/10.1177/14799731221121670>.
- [132] Shelley J, Fairclough SJ, Knowles ZR, Southern KW, McCormack P, Dawson EA, et al. A formative study exploring perceptions of physical activity and physical activity monitoring among children and young people with cystic fibrosis and health care professionals. *BMC Pediatr* 2018;18:335. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1301-x>.
- [133] Dillenhoefer S, Stehling F, Welsner M, Schlegelendal A, Sutharsan S, Olivier M, et al. Barriers for sports and exercise participation and corresponding barrier management in cystic fibrosis. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:13150. <https://doi.org/10.3390/ijerph192013150>.
- [134] Wietlisbach M, Benden C, Koutsokera A, Jahn K, Soccal PM, Radtke T. Perceptions towards physical activity in adult lung transplant recipients with cystic fibrosis. *PLoS One* 2020;15:e0229296. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229296>.
- [135] Pinto ACPN, Piva SR, Rocha A, Gomes-Neto M, Atallah AN, Saconato H, et al. Digital technology for delivering and monitoring exercise programs for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2023;6:CD014605. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014605.pub2>.
- [136] Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, Drevinec P, Foweraker J, Havermans T, et al. European cystic fibrosis society standards of care: framework for the cystic fibrosis centre. *J Cyst Fibros* 2014;13(Suppl 1):S3–22. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.009>.
- [137] Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med* 2019. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(19\)30337-6](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(19)30337-6).
- [138] Lopez A, Daly C, Vega-Hernandez G, MacGregor G, Rubin JL. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor projected survival and long-term health outcomes in people with cystic fibrosis homozygous for F508del. *J Cyst Fibros* 2023. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2023.02.004>.
- [139] Sabadosa KA, Faro A, Nelson EC, Marshall BC. Impact of the COVID-19 pandemic: how our response is shaping the future of cystic fibrosis care. *J Cyst Fibros* 2021;20(Suppl 3):1–2. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2021.09.002>.
- [140] Marshall M, Waring G. Youth work in the hospital setting: a narrative review of the literature. *Compr Child Adolesc Nurs* 2023;46:240–57. <https://doi.org/10.1080/24694193.2021.1936294>.
- [141] Jain R, Taylor-Cousar JL. Fertility, pregnancy and lactation considerations for women with CF in the CFTR modulator era. *J Pers Med* 2021;11. <https://doi.org/10.3390/jpm11050418>.
- [142] O'Carroll M. Advanced cystic fibrosis lung disease and lung transplantation in the era of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators. *Semin Respir Crit Care Med* 2023;44:260–8. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1758731>.
- [143] Pilewski JM. Update on lung transplantation for cystic fibrosis. *Clin Chest Med* 2022;43:821–40. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2022.07.002>.
- [144] Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros* 2018;17:153–78. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006>.
- [145] Prickett MH, Flume PA, Sabadosa KA, Tran QT, Marshall BC. Telehealth and CFTR modulators: accelerating innovative models of cystic fibrosis care. *J Cyst Fibros* 2023;22:9–16. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.07.002>.
- [146] Vagg T, Shanthikumar S, Ibrahim H, O'Regan P, Chapman WW, Kirwan L, et al. Telehealth in Cystic Fibrosis. A systematic review incorporating a novel scoring system and expert weighting to identify a 'top 10 manuscripts' to inform future best practices implementation. *J Cyst Fibros* 2023;22:598–606. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2023.05.012>.
- [147] George C, Raymond KF, Collins L, Arefy Z, Kazmerski TM. Partnership enhancement program: piloting a communication training program for cystic fibrosis care teams. *J Patient Exp* 2021;8:23743735211014049. <https://doi.org/10.1177/23743735211014049>.
- [148] Pougheon Bertrand D, Fanchini A, Lombrail P, Rault G, Chansard A, Le Breton N, et al. A conceptual framework to develop a patient-reported experience questionnaire on the cystic fibrosis journey in France: the ExPaParM collaborative study. *Orphanet J Rare Dis* 2023;18:31. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02640-6>.
- [149] McIntyre K, Bertrand DP, Rault G. Using registry data to improve quality of care. *J Cyst Fibros* 2018;17:566–72. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.06.006>.
- [150] Guo J, Garratt A, Hill A. Worldwide rates of diagnosis and effective treatment for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.01.009>.
- [151] Wong CH, Smith S, Kansra S. Digital technology for early identification of exacerbations in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2023;4:CD014606. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014606.pub2>.
- [152] Wildman MJ, O'Cathain A, Maguire C, Arden MA, Hutchings M, Bradley J, et al. Self-management intervention to reduce pulmonary exacerbations by supporting treatment adherence in adults with cystic fibrosis: a randomised controlled trial. *Thorax* 2022;77:461–9. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-217594>.
- [153] Cox NS, Eldridge B, Rawlings S, Dreger J, Corda J, Hauser J, et al. Web-based physical activity promotion in young people with CF: a randomised controlled trial. *Thorax* 2023;78:16–23. <https://doi.org/10.1136/thorax-2022-218702>.
- [154] Lechtzin N, Mayer-Hamblett N, West NE, Allgood S, Wilhelm E, Khan U, et al. Home monitoring of patients with cystic fibrosis to identify and treat acute pulmonary exacerbations. eICE study results. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:1144–51. <https://doi.org/10.1164/rccm.201610-2172OC>.
- [155] Beaufils F, Enaud R, Gallode F, Boucher G, Macey J, Berger P, et al. Adherence, reliability, and variability of home spirometry telemonitoring in cystic fibrosis. *Front Pediatr* 2023;11:1111088. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1111088>.
- [156] Paynter A, Khan U, Heltshe SL, Goss CH, Lechtzin N, Hamblett NM. A comparison of clinic and home spirometry as longitudinal outcomes in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2022;21:78–83. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2021.08.013>.
- [157] Thornton CS, Margaret AS, Carmody LA, Kalikin LM, Simon RH, LiPuma JJ, et al. Quantifying variation in home spirometry in people with cystic fibrosis during baseline health, and associations with clinical outcomes. *J Cyst Fibros* 2023. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2023.05.011>.
- [158] Kruizinga MD, Essers E, Stuurman FE, Zhuparris A, van Eik N, Janssens HM, et al. Technical validity and usability of a novel smartphone-connected spirometry device for pediatric patients with asthma and cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2020;55:2463–70. <https://doi.org/10.1002/ppul.24932>.
- [159] Davis J, Ryan M, Marchetti P, Dahlberg SE, Greenberg J, Bacon C, et al. Real-world feasibility of short-term, unsupervised home spirometry in CF. *Pediatr Pulmonol* 2022;57:3129–35. <https://doi.org/10.1002/ppul.26147>.
- [160] Perkins RC, Davis J, NeSmith A, Bailey J, Powers MR, Chaudary N, et al. Favorable clinician acceptability of telehealth as part of the cystic fibrosis care model during the COVID-19 pandemic. *Ann Am Thorac Soc* 2021;18:1588–92. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202012-1484RL>.
- [161] Nash EF, Choyce J, Carrolan V, Justice E, Shaw KL, Sith A, et al. A prospective randomised controlled mixed-methods pilot study of home monitoring in adults with cystic fibrosis. *Ther Adv Respir Dis* 2022;16:17534666211070133. <https://doi.org/10.1177/17534666211070133>.
- [162] Albon D, Van Citters AD, Ong T, Dieni O, Dowd C, Willis A, et al. Telehealth use in cystic fibrosis during COVID-19: association with

- C. Castellani et al. *Журнал по кистозному фиброзу [Journal of Cystic Fibrosis]* Том 23, Глава 1, стр.128, Январь 2024
- race, ethnicity, and socioeconomic factors. *J Cyst Fibros* 2021;20(Suppl 3):49–54. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2021.09.006>.
- [163] Hillen B, Simon P, Schlotter S, Nitsche O, Bahner V, Poplowska K, et al. Feasibility and implementation of a personalized, web-based exercise intervention for people with cystic fibrosis for 1 year. *BMC Sports Sci Med Rehabil* 2021;13:95. <https://doi.org/10.1186/s13102-021-00323-y>.
- [164] Graziano S, Boldrini F, Righelli D, Milo F, Lucidi V, Quittner A, et al. Psychological interventions during COVID pandemic: telehealth for individuals with cystic fibrosis and caregivers. *Pediatr Pulmonol* 2021;56:1976–84. <https://doi.org/10.1002/ppul.25413>.
- [165] Hasan S, Cecilia Lansang M, Salman Khan M, Dasenbrook E. Managing Cystic Fibrosis related diabetes via telehealth during COVID-19 pandemic. *J Clin Transl Endocrinol* 2021;23:100253. <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2021.100253>.
- [166] Abraham O, Li JS, Monangai KE, Feathers AM, Weiner D. The pharmacist's role in supporting people living with cystic fibrosis. *J Am Pharm Assoc* (2003) 2018;58: 246–9. <https://doi.org/10.1016/j.japh.2018.01.006>.
- [167] Zobell JT, Moss J, Heuser S, Roe L, Young DC. Understanding the expanding role of pharmacy services in outpatient cystic fibrosis care. *Pediatr Pulmonol* 2021;56: 1378–85. <https://doi.org/10.1002/ppul.25283>.
- [168] Thompson K, Shaw N, Bentley S, Harrison M, Bowman E, Makhecha S. Role of the clinical pharmacist in the management of CF. *Hospital pharmacy Europe*. 2016.
- [169] Herbert S, Rowbotham NJ, Smith S, Wilson P, Elliott ZC, Leighton PA, et al. Exploring the challenges of accessing medication for patients with cystic fibrosis. *Thorax* 2022;77:295–7. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-217140>.
- [170] Glasscoe C, Hope HF, Lancaster GA, McCray G, West K, Patel L, et al. Development and preliminary validation of the challenges of living with cystic fibrosis (CLCF) questionnaire: a 46-item measure of treatment burden for parent/ carers of children with CF. *Psychol Health* 2022;1–25. <https://doi.org/10.1080/08870446.2021.2013483>.
- [171] Macdonald M, Martin-Misener R, Helwig M, Smith LJ, Godfrey CM, Curran J, et al. Experiences of adults with cystic fibrosis in adhering to medication regimens: a qualitative systematic review. *JBIS Database System Rev Implement Rep* 2016;14:258–85. <https://doi.org/10.11124/JBISRIR-2016-002362>.
- [172] Daniels T, Goodacre L, Sutton C, Pollard K, Conway S, Peckham D. Accurate assessment of adherence: self-report and clinician report vs electronic monitoring of nebulizers. *Chest* 2011;140:425–32. <https://doi.org/10.1378/chest.09-3074>.
- [173] Smith S, Calthorpe R, Herbert S, Smyth AR. Digital technology for monitoring adherence to inhaled therapies in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2023;2:CD013733. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013733.pub2>.
- [174] Dawson S, Girling CJ, Cowap L, Clark-Carter D. Psychological interventions for improving adherence to inhaled therapies in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2023;3:CD013766. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013766.pub2>.
- [175] Mayer-Hamblett N, Ratjen F, Russell R, Donaldson SH, Riekert KA, Sawicki GS, et al. Discontinuation versus continuation of hypertonic saline or dornase alfa in modulator treated people with cystic fibrosis (SIMPLIFY): results from two parallel, multicentre, open-label, randomised, controlled, non-inferiority trials. *Lancet Respir Med* 2023;11:329–40. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\) 00434-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22) 00434-9).
- [176] Davies JC, Wainwright CE, Sawicki GS, Higgins MN, Campbell D, Harris C, et al. Ivacaftor in infants aged 4 to <12 months with cystic fibrosis and a gating mutation: results of a two-part phase 3 clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203:585–93. <https://doi.org/10.1164/rccm.202008-3177OC>.
- [177] European Medicines Agency. Orkambi EPAR. 2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orkambi-epar-product-information_en.pdf Date accessed: 28 September 2023.
- [178] Goralski JL, Hoppe JE, Mall MA, McColey SA, McKone E, Ramsey B, et al. Phase 3 open-label clinical trial of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children aged 2-5 years with cystic fibrosis and at least one F508del allele. *Am J Respir Crit Care Med* 2023;208:59–67. <https://doi.org/10.1164/rccm.202301-0084OC>.
- [179] Southern KW, Murphy J, Sinha IP, Nevitt SJ. Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). *Cochrane Database Syst Rev* 2020;12:CD010966. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010966.pub3>.
- [180] Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2021 Annual data report. 2023.
- [181] Hudson BN, Jacobs HR, Philbrick A, Zhou XA, Simonsen MM, Safirstein JA, et al. Drug-induced acne with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2022;21:1066–9. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.09.002>.
- [182] Petersen MC, Begnel L, Wallendorf M, Litvin M. Effect of elexacaftor-tezacaftor- ivacaftor on body weight and metabolic parameters in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2022;21:265–71. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2021.11.012>.
- [183] Gramegna A, De Petro C, Leonardi G, Contarini M, Amati F, Meazza R, et al. Onset of systemic arterial hypertension after initiation of elexacaftor/tezacaftor/ ivacaftor in adults with cystic fibrosis: a case series. *J Cyst Fibros* 2022;21:885–7. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.04.010>.
- [184] European Medicines Agency. Kaftrio summary of product characteristics. 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio> Date accessed: 1 July 2021.
- [185] Burgel PR, Munck A, Durieu I, Chiron R, Mely L, Prevotat A, et al. Real-life safety and effectiveness of lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:188–97. <https://doi.org/10.1164/rccm.201906-1227OC>.
- [186] Dagenais RVE, Su VCH, Quon BS. Real-world safety of CFTR modulators in the treatment of cystic fibrosis: a systematic review. *J Clin Med* 2020;10. <https://doi.org/10.3390/jcm10010023>.
- [187] Arslan M, Chalmers S, Rentfrow K, Olson JM, Dean V, Wylam ME, et al. Suicide attempts in adolescents with cystic fibrosis on Ellexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor therapy. *J Cyst Fibros* 2023;22:427–30. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2023.01.015>.
- [188] Spoletini G, Gillgrass L, Pollard K, Shaw N, Williams E, Etherington C, et al. Dose adjustments of Ellexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in response to mental health side effects in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2022;21:1061–5. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.05.001>.
- [189] Zhang L, Albon D, Jones M, Bruschwein H. Impact of ellexacaftor/tezacaftor/ ivacaftor on depression and anxiety in cystic fibrosis. *Ther Adv Respir Dis* 2022; 16:17534666221144211. <https://doi.org/10.1177/17534666221144211>.
- [190] Baroud E, Chaudhary N, Georgiopoulos AM. Management of neuropsychiatric symptoms in adults treated with ellexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. *Pediatr Pulmonol* 2023;58:1920–30. <https://doi.org/10.1002/ppul.26412>.
- [191] Van Citters A, Aliaj E, Cary J, King J, Alvarez J, Brown C, et al. Highly-effective modulator therapies: impact on the well-being of people living with cystic fibrosis and implications for the CF care model. *Journal of Cystic Fibrosis* 2022. S191 - S2. [192] Bathgate CJ, Muther E, Georgiopoulos AM, Smith B, Tillman L, Graziano S, et al. Positive and negative impacts of ellexacaftor/tezacaftor/ivacaftor: healthcare providers' observations across US centers. *Pediatr Pulmonol* 2023. <https://doi.org/10.1002/ppul.26527>.
- [193] European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP) Minutes for the meeting on 22-25 May 2023. 2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-22-25-may-2023_en.pdf Date accessed: 28 September 2023.
- [194] Agency MaHPr. Ivacaftor, tezacaftor, ellexacaftor (Kaftrio*) in combination with ivacaftor (Kalydeco): risk of serious liver injury: updated advice on liver function testing. 2023. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/ivacaftor-tezacaftor-ellexacaftor-kaftrio-in-combination-with-ivacaftor-kalydeco-risk-of-serious-liver-injury-updated-advice-on-liver-function-testing> Date accessed: 28 September 2023.
- [195] Southern KW, Barben J, Goldring S, Kneen R, Southward S, Rajeev Y, et al. Raised intracranial pressure in three children with cystic fibrosis receiving ellexacaftor- tezacaftor-ivacaftor modulator therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2023;208: 103–5. <https://doi.org/10.1164/rccm.202303-0380LE>.
- [196] Miller MJ, Foroozan R. Papilledema and hypervitaminosis A after ellexacaftor/ tezacaftor/ivacaftor for cystic fibrosis. *Can J Ophthalmol* 2022;57:e6–10. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2021.04.018>.
- [197] Bhaskaran D, Bateman K. A case of Ellexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor induced rash resolving without interruption of treatment. *J Cyst Fibros* 2022;21:1077–9. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.06.011>.
- [198] Cheng A, Baker O, Hill U. Ellexacaftor, tezacaftor and ivacaftor: a case of severe rash and approach to desensitisation. *BMJ Case Rep* 2022;15:e247042. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-247042>.
- [199] Diserod ER, Mogayzel Jr PJ, Pan A. Rechallenge of ellexacaftor/tezacaftor/ ivacaftor after skin rash in two pediatric patients. *J Pediatric Pharmacol Therapeut: JPPT: Official J PPAG* 2022;27:463–6. <https://doi.org/10.5863/1551- 6776-27.5.463>.

C. Castellani et al.

Журнал по кистозному фиброзу [Journal of Cystic Fibrosis] Том 23, Глава 1, стр.128, Январь 2024

- [200] Balijepally R, Kwong D, Zhu L, Camacho JV, Liu A. Elexacaftor/tezacaftor/ ivacaftor outpatient desensitization. Ann Allergy, Asthma Immunol 2022;128: 104–5. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2021.08.010>.
- [201] Tewkesbury DH, Athwal V, Bright-Thomas RJ, Jones AM, Barry PJ. Longitudinal effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on liver tests at a large single adult cystic fibrosis centre. J Cyst Fibros 2023;22:256–62. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2023.01.007>.
- [202] Talwalkar JS, Koff JL, Lee HB, Britto CJ, Mulenios AM, Georgiopoulos AM. Cystic fibrosis transmembrane regulator modulators: implications for the management of depression and anxiety in cystic fibrosis. Psychosomatics 2017;58:343–54. <https://doi.org/10.1016/j.psym.2017.04.001>.
- [203] Ibrahim H, Danish H, Morrissey D, Deasy KF, McCarthy M, Dorgan J, et al. Individualized approach to elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor dosing in cystic fibrosis, in response to self-reported anxiety and neurocognitive adverse events: a case series. Front Pharmacol 2023;14:1156621. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1156621>.
- [204] Wisniewski BL, Aylward SC, CO Jordan, Kopp BT, Paul GR. Hypervitaminosis A with fulminant secondary intracranial hypertension following personalized medicine-based Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor initiation in a preadolescent with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2022;21:e217–ee20. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.01.010>.
- [205] Choong E, Sauty A, Koutsokera A, Blanchon S, Andr'e P, Decosterd L. Therapeutic Drug Monitoring of Ivacaftor, Lumacaftor, Tezacaftor, and Elexacaftor in Cystic Fibrosis: where Are We Now? Pharmaceutics 2022;14:1674. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081674>.
- [206] Pigliasco F, Cafaro A, Stella M, Baiardi G, Barco S, Pedemonte N, et al. Simultaneous Quantification of Ivacaftor, Tezacaftor, and Elexacaftor in Cystic Fibrosis Patients' Plasma by a Novel LC-MS/MS Method. Biomedicines 2023;11: 628. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020628>.
- [207] Hong E, Li R, Shi A, Almond LM, Wang J, Khudari AZ, et al. Safety of elexacaftor/ tezacaftor/ivacaftor dose reduction: mechanistic exploration through physiologically based pharmacokinetic modeling and a clinical case series. Pharmacotherapy: J Human Pharmacol Drug Therapy 2023;43:291–9. <https://doi.org/10.1002/phar.2786>.
- [208] Jain R, Magaret A, Vu PT, VanDalfsen JM, Keller A, Wilson A, et al. Prospectively evaluating maternal and fetal outcomes in the era of CFTR modulators: the MAYFLOWERS observational clinical trial study design. BMJ Open Respir Res 2022;9. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2022-001289>.
- [209] Montemayor K, Tullis E, Jain R, Taylor-Cousar JL. Management of pregnancy in cystic fibrosis. Breathe (Sheff) 2022;18:220005. <https://doi.org/10.1183/20734735.0005-2022>.
- [210] Taylor-Cousar JL, Shteinberg M, Cohen-Cymbarknoh M, Jain R. The impact of highly effective cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators on the health of female subjects with cystic fibrosis. Clin Ther 2023;45:278–89. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.01.016>.
- [211] Cystic Fibrosis Canada. Canadian clinical consensus guideline for initiation. Monitoring and discontinuation of CFTR modulator therapies for patients with cystic fibrosis 2022. [https://www.cysticfibrosis.ca/uploads/Consensus%20Guide%20line%20-%20CFTR%20Modulators%20June%202022%20\(004\)%20FINAL-ua.pdf](https://www.cysticfibrosis.ca/uploads/Consensus%20Guide%20line%20-%20CFTR%20Modulators%20June%202022%20(004)%20FINAL-ua.pdf). Date accessed: 13 August 2023.