

Патогенетическая терапия ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор: оценка эффективности и безопасности перехода в рамках одного МНН у детей с муковисцидозом в Ярославской и Тульской областях

Е.В. Фатеева^{1✉}, doctor071982@mail.ru, Л.В. Смирнова¹, В.В. Тараканова¹, Т.А. Басаева¹, Д.В. Харитонов², Н.М. Гапонова², Ю.Ю. Терехова^{2,3}, Э.В. Мамченкова³, В.А. Славская²

¹ Центральная городская больница; 150040, Россия, Ярославль, проспект Октября, д. 52

² Тульская детская областная клиническая больница; 300010, Россия, Тула, ул. Бондаренко, д. 39

³ Тульский государственный университет; 300012, Россия, Тула, проспект Ленина, д. 92

Резюме

Введение. Тройная комбинация CFTR-модуляторов (ивакафтор / тезакафтор / элексакафтор + ивакафтор) рассматривается как современная высокоэффективная патогенетическая терапия муковисцидоза у пациентов с CFTR-чувствительными генотипами.

Цель. Изучить эффективность и безопасность патогенетической терапии тройной фиксированной комбинацией с последовательным переходом с оригинального препарата (Трикафта®) на воспроизведенный препарат (Трилекса®) в рамках одного МНН (ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор) у пациентов с муковисцидозом в рутинной клинической практике в Ярославской и Тульской областях.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ клинических данных, полученных из медицинской документации 18 пациентов с муковисцидозом, проживающих в Ярославской и Тульской областях. Показатели оценивали в четыре временные точки: начало терапии Трикафта®, через 12 мес., начало терапии Трилекса® и через 12 мес. после перехода. Рассматривали уровень хлоридов пота, индекс массы тела (ИМТ), ОФВ1, ФЖЕЛ и безопасность лечения.

Результаты. Уровень хлоридов пота снизился с $107,22 \pm 16,27$ до $73,39 \pm 16,30$ ммоль/л через год терапии Трикафта®, а затем с $67,28 \pm 25,47$ до $60,76 \pm 13,20$ ммоль/л на фоне 12 мес. использования Трилекса®. ИМТ увеличился с $15,74 \pm 1,88$ до $17,03 \pm 2,07$ кг/м² и далее до $18,88 \pm 2,18$ кг/м на оригинальном и генерическом препарате соответственно. ОФВ1 увеличился с $107,11 \pm 24,75$ до $119,10 \pm 21,75\%$ от должного на Трикафта® и до $121,81 \pm 21,55\%$ через 12 мес. терапии Трилекса®. На этапе терапии Трикафта® отмечен один эпизод кратковременной кожной сыпи. На фоне Трилекса® нежелательные явления не зарегистрированы.

Выводы. Переход с оригинального на воспроизведенный препарат тройной патогенетической терапии ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор ассоциирован с сохранением достигнутого клинического ответа и благоприятным профилем безопасности.

Ключевые слова: муковисцидоз, CFTR-модуляторы, ивакафтор, тезакафтор, элексакафтор, Трикафта®, Трилекса®, дети, рутинная клиническая практика

Для цитирования: Фатеева ЕВ, Смирнова ЛВ, Тараканова ВВ, Басаева ТА, Харитонов ДВ, Гапонова НМ, Терехова ЮЮ, Мамченкова ЭВ, Славская ВА. Патогенетическая терапия ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор: оценка эффективности и безопасности перехода в рамках одного МНН у детей с муковисцидозом в Ярославской и Тульской областях. *Медицинский совет.* 2026;20(11). <https://doi.org/10.21518/ms2026-283>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pathogenetic therapy with ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor plus ivacaftor: Assessment of efficacy and safety of switching within a single INN in children with cystic fibrosis in the Yaroslavl and Tula regions

Elena V. Fateeva^{1✉}, doctor071982@mail.ru, Larisa V. Smirnova¹, Valentina V. Tarakanova¹, Tatyana A. Basayeva¹, Dmitriy V. Kharitonov², Natalya M. Gaponova², Yuliya Yu. Terekhova^{2,3}, Elina V. Mamchenkova³, Viktoriya A. Slavskaya²

¹ Central City Hospital; 52, Oktyabrya Ave., Yaroslavl, 150040, Russia

² Tula Regional Children's Clinical Hospital; 39, Bondarenko St., Tula, 300010, Russia

³ Tula State University; 92, Lenin Ave., Tula, 300012, Russia

Abstract

Introduction. The triple combination of CFTR modulators (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor plus ivacaftor) is considered a modern and highly effective pathogenetic therapy for cystic fibrosis in patients with CFTR genotypes sensitive to this regimen.

Aim. To assess the efficacy and safety of pathogenetic therapy with a triple fixed-dose combination during a sequential switch from the originator product (Trikafta®) to the generic product (Trilexa®) within the same INN (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor plus ivacaftor) in patients with cystic fibrosis treated in routine clinical practice in the Yaroslavl and Tula regions.

Materials and methods. A retrospective analysis of clinical data from 18 patients with cystic fibrosis living in the Yaroslavl and Tula regions was performed. Outcomes were evaluated at four time points: initiation of Trikafta® therapy, after 12 months of Trikafta®, initiation of Trilexa®, and 12 months after the switch. Sweat chloride concentration, body mass index (BMI), forced expiratory volume in 1 second (FEV1), forced vital capacity (FVC), and treatment safety were assessed.

Results. Sweat chloride concentration decreased from 107.22 ± 16.27 to 73.39 ± 16.30 mmol/L after one year of Trikafta® therapy, and from 67.28 ± 25.47 to 60.76 ± 13.20 mmol/L after 12 months of Trilexa®. BMI increased from 15.74 ± 1.88 to 17.03 ± 2.07 kg/m² and then to 18.88 ± 2.18 kg/m² with the originator and generic products, respectively. FEV1 rose from 107.11 ± 24.75 to $119.10 \pm 21.75\%$ predicted on Trikafta® and to $121.81 \pm 21.55\%$ predicted after 12 months of Trilexa®. One transient episode of skin rash was observed during Trikafta® therapy. No adverse events were reported with Trilexa®.

Conclusion. Switching from the originator to the generic triple pathogenetic therapy ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor plus ivacaftor was associated with maintenance of the achieved clinical response and a favorable safety profile.

Keywords: cystic fibrosis, CFTR modulators, ivacaftor, tezacaftor, elexacaftor, Trikafta®, Trilexa®, children, routine clinical practice

For citation: Fateeva EV, Smirnova LV, Tarakanova VV, Basayeva TA, Kharitonov DV, Gaponova NM, Terekhova YuYu, Mamchenkova EV, Slavskaya VA. Pathogenetic therapy with ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor plus ivacaftor: Assessment of efficacy and safety of switching within a single INN in children with cystic fibrosis in the Yaroslavl and Tula regions. *Meditsinskiy Sovet*. 2026;20(11). (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2026-283>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз относится к числу клинически и социально значимых орфанных наследственных заболеваний, характеризующихся хроническим прогрессирующим поражением бронхолегочной системы, нарушением нутритивного статуса и множественными системными проявлениями, патогенетически связанными с дисфункцией белка CFTR [1]. Внедрение CFTR-модуляторов принципиально изменило стратегию ведения данной категории пациентов, позволив перейти от преимущественно симптоматического контроля к патогенетически ориентированной терапии [1–3].

Ключевым этапом эволюции модифицирующей терапии стала разработка тройной комбинации ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор, оригинальным представителем которой является препарат Трикафта®, продемонстрировавший выраженное снижение концентрации хлоридов пота, улучшение функции внешнего дыхания, прирост массы тела и уменьшение частоты легочных обострений [4–9]. В последующие годы в клиническую практику был внедрен зарегистрированный в Российской Федерации воспроизведенный препарат Трилекса®, биоэквивалентность которого была доказана в рамках клинического исследования биоэквивалентности в соответствии с регуляторными требованиями, сопоставимость клинических эффектов которого является предметом активного изучения в отечественных исследованиях¹ [10–14].

Для системы практического здравоохранения особый интерес представляет анализ не только стартового

эффекта терапии тройной фиксированной комбинацией, но и клинических последствий перехода с оригинального препарата на воспроизведенный в рамках одного международного непатентованного наименования [10–12]. Именно оценка устойчивости клинического эффекта при подобной терапевтической последовательности имеет принципиальное значение для обеспечения преемственности лечения и расширения доступа к патогенетической терапии.

Цель – изучить эффективность и безопасность патогенетической терапии тройной фиксированной комбинацией с последовательным переходом с оригинального препарата (Трикафта®) на воспроизведенный препарат (Трилекса®) в рамках одного МНН (ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор) у пациентов с муковисцидозом в условиях рутинной клинической практики в Ярославской и Тульской областях.

Задачи исследования

1. Оценить динамику концентрации хлоридов пота, индекса массы тела, показателей функции внешнего дыхания (ОФВ₁ и ФЖЕЛ) на этапе инициации терапии оригинальным препаратом тройной фиксированной комбинации под торговым названием Трикафта и через 12 мес. лечения.

2. Изучить показатели индекса массы тела, функции внешнего дыхания, концентрации хлоридов потовой жидкости на момент перехода с оригинального на генерический препарат тройной фиксированной комбинации под торговым названием Трилекса и через 12 мес. его применения.

3. Выполнить межрегиональное сопоставление клинико-функциональных характеристик когорт Ярославской и Тульской областей.

¹ Научно-аналитический отчет по оценке клинической эффективности, безопасности и биоэквивалентности лекарственного препарата «Трилекса» (ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор). М.; 2025. Режим доступа: <https://мороздгкб.рф/wp-content/uploads/2025/03/Трилекса-анотация.pdf?ysclid=mrj9y2rov9206500871>.

4. Проанализировать спектр, степень тяжести и частоту нежелательных явлений при применении оригинального препарата тройной фиксированной комбинации Трикафта и генерического препарата Трилекса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование носило неинтервенционный наблюдательный характер и было выполнено как ретроспективный анализ клинических данных, полученных из медицинской документации 18 пациентов с муковисцидозом, получавших лечение в рамках рутинной клинической практики. Анализ данных проводился с соблюдением принципов биоэтики и положений Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. При использовании клинической информации соблюдались требования конфиденциальности и деидентификации персональных данных. Дизайн включал две последовательные фазы лечения у одних и тех же пациентов: фазу терапии оригинальным препаратом тройной фиксированной комбинации под торговым названием Трикафта и фазу терапии воспроизведенным препаратом под торговым названием Трилекса.

Для анализа были определены четыре ключевые временные точки наблюдения: V1 – старт терапии препаратом Трикафта; V2 – 12 мес. терапии препаратом Трикафта; V3 – старт терапии препаратом Трилекса; V4 – 12 мес. терапии препаратом Трилекса. Такой подход позволял оценить как первичный эффект инициации патогенетической терапии тройной фиксированной комбинацией, так и устойчивость достигнутого клинического ответа после перехода на генерический препарат тройной комбинации Трилекса. Поскольку у части пациентов к моменту перевода на Трилекса продолжительность лечения Трикафта уже превышала 12 мес., а период наблюдения на Трилекса составил 12 мес., для сопоставления использовали именно 12-месячную точку терапии Трикафта.

Критерии включения

1. Подтвержденный диагноз муковисцидоза на основании клинико-лабораторных и/или молекулярно-генетических критериев.
2. Наличие показаний к назначению тройной комбинации ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор.
3. Последовательное применение оригинального препарата тройной фиксированной комбинации Трикафта и воспроизведенного препарата Трилекса.
4. Длительность терапии оригинальным препаратом Трикафта, а также воспроизведенным препаратом Трилекса не менее 12 мес. на момент финальной оценки.
5. Наличие данных основных конечных точек в каждой фазе наблюдения.

Критерии исключения

1. Отсутствие последовательного перехода с оригинального препарата Трикафта на генерический препарат Трилекса.
2. Длительность терапии препаратом Трилекса менее 12 мес.

3. Критический дефицит данных, не позволяющий анализировать динамику основных клинико-функциональных показателей.

При выборе годового горизонта наблюдения учитывались как логика реальной клинической оценки устойчивости эффекта, так и опубликованные стандарты ведения пациентов на CFTR-модуляторах, предусматривающие регулярный мониторинг и оценку эффективности через год применения. 12-месячная точка является клинически обоснованной для итоговой оценки устойчивости ответа.

Анализировали концентрацию хлоридов пота, индекс массы тела, показатели функции внешнего дыхания (ОФВ₁ и ФЖЕЛ, % должного) и данные по безопасности лечения. Мониторинг безопасности включал регистрацию нежелательных реакций, оценку переносимости терапии и фиксацию случаев отмены препарата.

Статистическую обработку данных проводили с использованием методов описательной и сравнительной статистики. Количественные данные представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), а также при необходимости медианы и межквартильного интервала. Нормальность распределения оценивали тестом Шапиро – Уилка. Для сравнения парных зависимых выборок использовали критерий Уилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. С учетом малого объема выборки и региональной асимметрии статистический анализ носил преимущественно описательно-интерпретационный характер.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 18 пациентов с подтвержденным диагнозом муковисцидоза, из которых 13 наблюдались в Ярославской и 5 – в Тульской области. Общая когорта была гендерно сбалансированной: 9 мальчиков и 9 девочек. В Ярославской области мальчики составили 38,5% (5/13), девочки – 61,5% (8/13); в Тульской области мальчики составили 80,0% (4/5), девочки – 20,0% (1/5). Средний возраст в общей когорте составил $13,06 \pm 2,86$ года, в Ярославской когорте – $13,08 \pm 3,28$ года, в Тульской когорте – $13,00 \pm 1,58$ года.

Средняя длительность предшествующей терапии препаратом Трикафта в общей когорте составила $24,28 \pm 8,52$ мес., в Ярославской области – $26,69 \pm 8,73$ мес., в Тульской области – $18,00 \pm 3,39$ мес. Средняя длительность терапии препаратом Трилекса к моменту финальной оценки составила $13,11 \pm 0,47$ (табл. 1).

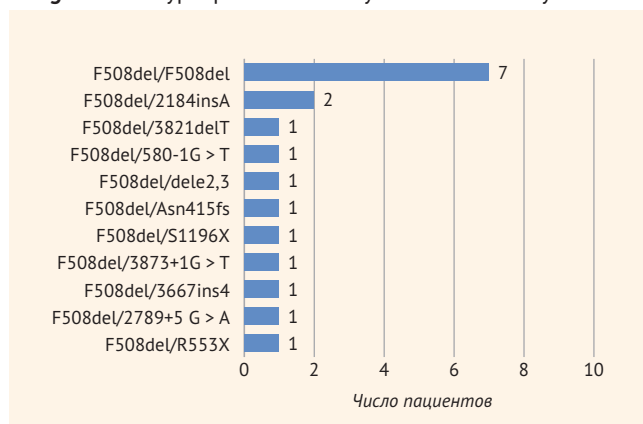
Генотипическая структура когорты

В исследуемой группе преобладали варианты генотипа, содержащие F508del, включая гомозиготный вариант F508del/F508del и различные компаунд-гетерозиготные сочетания. Подобная структура соответствует клиническому профилю пациентов, имеющих показания к патогенетической терапии тройной фиксированной комбинацией ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор. Для наглядной характеристики генотипического спектра представлена диаграмма распределения вариантов CFTR (рисунк).

● **Таблица 1.** Характеристика исследуемой когорты пациентов (n = 18)
● **Table 1.** Characteristics of the study cohort (n = 18)

Параметр	Общая когорта (n = 18)	Ярославская область (n = 13)	Тулская область (n = 5)
Мальчики, n (%)	9 (50,0)	5 (38,5)	4 (80,0)
Девочки, n (%)	9 (50,0)	8 (61,5)	1 (20,0)
Возраст, годы, M ± SD	13,06 ± 2,86	13,08 ± 3,28	13,00 ± 1,58
Длительность терапии Трикафта®, мес., M ± SD	24,28 ± 8,52	26,69 ± 8,73	18,00 ± 3,39
Длительность терапии Трилекса®, мес., M ± SD	13,11 ± 0,47	13,00 ± 0,65	14,00 ± 0,32

● **Рисунок.** Генотипическая структура исследуемой когорты пациентов с муковисцидозом
● **Figure.** Genotypic profile of the cystic fibrosis study cohort



Анализ объединенной когорты показал, что наибольшая амплитуда положительных изменений была связана со снижением хлоридов пота, причем выраженный эффект наблюдался уже в течение первого года лечения на фоне терапии препаратом Трикафта® и сохранялся после перехода на воспроизводимый препарат. Это свидетельствует о стабильном фармакодинамическом ответе на патогенетическую терапию тройной фиксированной комбинацией ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор и согласуется с представлением о хлоридах пота как об одном из наиболее чувствительных биомаркеров эффективности CFTR-модуляторов (табл. 2).

Показатели нутритивного статуса также последовательно улучшались. Рост среднего ИМТ от 15,74 до 17,03 кг/м² во временных точках V1–V2 и дальнейшее увеличение до 18,88 кг/м² во временных точках V3–V4 позволяют предполагать не только начальный ответ на терапию, но и сохранение долгосрочного положительного влияния на пищевой статус и метаболическую стабильность пациента.

Динамика показателей функции внешнего дыхания носила благоприятный, но более вариабельный характер. Средние значения ОФВ1 и ФЖЕЛ увеличивались в обеих фазах наблюдения, однако степень прироста различалась у отдельных пациентов, что может быть связано с исходной тяжестью бронхолегочного процесса, возрастом, длительностью заболевания и структурной ремоделирующей перестройкой легочной ткани.

Динамика исследуемых показателей при парном сравнении представлена в табл. 3.

Сравнительный анализ двух фаз показывает, что наиболее выраженный клинический прирост приходился на первый год терапии препаратом Трикафта, т. е. на этап инициации патогенетической терапии тройной фиксированной комбинацией ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор у пациентов, ранее не получавших данную тройную комбинацию. После перехода на генерический препарат Трилекса тренд роста показателей продолжался, однако его величина была менее выраженной, что представляется ожидаемым, поскольку к моменту перехода значительная часть терапевтического эффекта уже была реализована на предыдущем этапе (табл. 3).

Таким образом, фаза использования генерического препарата под торговым наименованием Трилекса в большей степени отражала сохранение достигнутого ответа и его дальнейшую стабилизацию, чем формирование принципиально нового эффекта. С клинической точки зрения это особенно важно, поскольку отсутствие регресса по ключевым маркерам после перехода между торговыми наименованиями одного МНН может рассматриваться как признак терапевтической преемственности или терапевтической эквивалентности.

В табл. 4 отдельно представлена динамика исследуемых показателей у пациентов с МВ в Ярославской и Тульской областях.

Межрегиональное сравнение показало, что в обеих областях наблюдалось снижение хлоридов пота и увеличение ИМТ, что свидетельствует о сходной направленности базового ответа на патогенетическую терапию тройной фиксированной комбинацией ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор. При этом в Ярославской области динамика носила более умеренный характер при более низких исходных значениях ФВД, тогда как в Тульской области отмечались существенно более высокие исходные и последующие показатели ОФВ₁ и ФЖЕЛ.

Вероятнее всего, выявленные различия между регионами обусловлены не региональной спецификой как таковой, а различиями в исходной структуре выборки. Тульская когорта была малочисленной и включала пациентов с изначально очень высокими значениями спирометрии, что значительно влияло на групповые средние показатели. Напротив, в Ярославской области наблюдалась более неоднородная и клинически разнообразная группа, включая пациентов с исходно

● **Таблица 2.** Динамика показателей потовой пробы, ИМТ, функции внешнего дыхания на временных точках V1, V2, V3, V4 у пациентов с муковисцидозом (n = 18)

● **Table 2.** Dynamics of sweat test parameters, BMI, and pulmonary function at time points V1, V2, V3, and V4 in patients with cystic fibrosis (n = 18)

Показатель	V1	V2	P (V1-V2)	V3	V4	P (V3-V4)
Хлориды пота, ммоль/л	107,22 ± 16,27	73,39 ± 16,30	<0,001	67,28 ± 25,47	60,76 ± 13,20	0,001
ИМТ, кг/м ²	15,74 ± 1,88	17,03 ± 2,07	0,001	17,77 ± 2,63	18,88 ± 2,18	0,001
FEV1, % должного	107,11 ± 24,75	119,10 ± 21,75	0,744	116,27 ± 29,49	121,81 ± 21,55	0,459
FVC, % должного	103,03 ± 19,48	115,91 ± 34,19	0,021	122,69 ± 28,58	126,87 ± 36,18	0,120

● **Таблица 3.** Средние парные изменения между ключевыми временными точками наблюдения

● **Table 3.** Mean paired changes between key observation time points

Показатель	Сравнение	МЕ на старте	МЕ через 12 мес.	Среднее изменение
Хлориды пота, ммоль/л	V1-V2	107,22	73,39	-33,83
Хлориды пота, ммоль/л	V3-V4	67,29	60,76	-6,53
ИМТ, кг/м ²	V1-V2	15,74	17,03	1,29
ИМТ, кг/м ²	V3-V4	17,77	18,88	1,11
FEV1, % должного	V1-V2	107,11	119,10	11,98
FEV1, % должного	V3-V4	116,27	121,81	5,54
FVC, % должного	V1-V2	103,03	115,91	12,88
FVC, % должного	V3-V4	122,69	126,87	4,18

● **Таблица 4.** Динамика показателей потовой пробы, индекса массы тела, функции внешнего дыхания на временных точках V1, V2, V3, V4 у пациентов с МВ в Ярославской и Тульской областях. Сравнение регионов

● **Table 4.** Dynamics of sweat test parameters, body mass index, and pulmonary function at time points V1, V2, V3, and V4 in patients with cystic fibrosis in the Yaroslavl and Tula regions: Interregional comparison

Показатели	Ярославская область				Тульская область			
	V1	V2	V3	V4	V1	V2	V3	V4
Хлориды пота, ммоль/л	108,77 ± 18,91	73,77 ± 16,44	64,46 ± 26,40	57,54 ± 11,95	105,20 ± 11,65	72,40 ± 15,96	74,60 ± 16,62	69,20 ± 10,85
ИМТ, кг/м ²	15,61 ± 1,82	16,48 ± 1,89	16,79 ± 2,34	17,90 ± 2,18	16,07 ± 2,07	18,87 ± 1,02	19,83 ± 1,61	20,06 ± 0,93
FEV1, % должного	95,04 ± 27,44	102,47 ± 16,65	107,69 ± 19,63	100,97 ± 14,85	116,02 ± 53,79	121,00 ± 53,62	120,60 ± 48,23	134,40 ± 41,49
FVC, % должного	90,96 ± 18,48	104,97 ± 15,49	104,86 ± 14,88	104,56 ± 11,41	112,20 ± 49,12	123,40 ± 68,01	130,80 ± 63,80	134,00 ± 63,74

сниженными параметрами ФВД, вследствие чего средний прирост по спирометрии выглядел менее выраженным.

В то же время по показателям хлоридов пота и ИМТ обе подгруппы демонстрировали однонаправленное улучшение, что позволяет говорить о сопоставимой биологической и клинической эффективности терапии независимо от региона наблюдения. Следовательно, различия между регионами целесообразно интерпретировать прежде всего как отражение особенностей исходной когорты, а не как свидетельство различной результативности самой терапии.

Нежелательные явления

На этапе терапии оригинальным препаратом Трикаф-та зарегистрирован один эпизод нежелательного явления, представленный кожной сыпью, купировавшейся в течение двух суток без отмены терапии. На этапе терапии

препаратом Трилекса нежелательные явления не зарегистрированы, случаев отмены терапии также не отмечено. Подобный профиль переносимости соответствует данным отечественных публикаций, согласно которым серьезные нежелательные явления при применении тройной фиксированной комбинации ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор как оригинального, так и воспроизведенного препарата наблюдаются редко, а большинство реакций носит транзиторный характер и не требует изменения схемы лечения или отмены препарата.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты позволяют квалифицировать патогенетическую терапию тройной фиксированной комбинацией ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор

и ивакафтор с последовательным переходом с оригинального препарата на воспроизведенный в рамках одного МНН как клинически эффективную и хорошо переносимую стратегию лечения детей и подростков с муковисцидозом. Наиболее убедительный терапевтический сигнал в представленной когорте был получен по динамике хлоридов пота, что закономерно, поскольку именно этот показатель наиболее прямо отражает восстановление функции белка CFTR и является валидированным биомаркером ответа на патогенетическую терапию CFTR-модуляторами.

Снижение концентрации хлоридов пота в обеих фазах наблюдения указывает не только на выраженный первичный ответ при инициации патогенетической терапии тройной фиксированной комбинацией, но и на сохранение фармакодинамического эффекта после перехода между оригинальным и воспроизведенным препаратами в рамках одного МНН. Подобная интерпретация согласуется с данными P. Middleton et al., продемонстрировавших выраженное влияние тройной фиксированной комбинации на параметры CFTR-функции у пациентов с муковисцидозом [3]. Отечественные результаты Е. Кондратьевой и С. Красовского подтверждают высокую клиническую значимость указанной комбинации при применении как оригинального, так и воспроизведенного препарата в педиатрической популяции [10–12]. Таким образом, региональные результаты Ярославской и Тульской областей не противоречат, а, напротив, концептуально согласуются с современными отечественными данными по эффективности тройной фиксированной комбинации ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор у педиатрических пациентов и во взрослой когорте.

Положительная динамика ИМТ в обеих фазах терапии представляется клинически значимой, поскольку нутритивный статус при муковисцидозе является одним из интегральных прогностических показателей, тесно связанных с течением бронхолегочного процесса, инфекционной нагрузкой и общей устойчивостью пациента к катаболическим влияниям хронического заболевания [1, 2, 4]. Последовательное увеличение ИМТ между основными временными точками исследования демонстрирует пролонгированное позитивное влияние тройной фиксированной комбинации ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор на основные причины нутритивного дефицита у больных с муковисцидозом. В этом отношении представленные результаты находятся в логической связи не только с международными исследованиями тройной комбинации CFTR-модуляторов, но и с российскими [11, 13, 14]. Так, в исследовании, проведенном Е. Кондратьевой, по применению различных CFTR-модуляторов у детей фиксировались благоприятные сдвиги показателей пищеварительной и метаболической стабильности [12].

Изменения показателей функции внешнего дыхания в настоящем исследовании носили положительный, но неоднородный характер, что представляется вполне ожидаемым для реальной клинической практики. Гетерогенность ответа по ОФВ₁ и ФЖЕЛ может определяться возрастом, исходной тяжестью бронхолегочного процесса, степенью структурных изменений в легких, длительностью

предшествующего воспаления и особенностями генотипа [1]. Принципиально важно, что даже при неодинаковой амплитуде прироста спирометрических показателей в когорте в целом сохранялась направленность на улучшение, а стабилизация параметров дыхательной функции и отсутствие ухудшения после перехода на препарат Трилекса косвенно свидетельствует о сохранении терапевтической преемственности.

Анализ межрегиональных различий требует особенно аккуратной интерпретации. Несмотря на более высокие средние значения ОФВ₁ и ФЖЕЛ в Тульской области, эти различия, по-видимому, обусловлены прежде всего особенностями исходной структуры подгруппы, включая малую численность когорты и наличие пациентов с изначально высокими спирометрическими показателями. В Ярославской области выборка была клинически более гетерогенной и включала пациентов с более низкими стартовыми параметрами ФВД, вследствие чего средние значения по группе были ниже, а динамика выглядела менее линейной. Как показали Н. Heijerman и К. Lopes, величина прироста ОФВ₁ и ФЖЕЛ при патогенетической терапии тройной фиксированной комбинацией ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор может существенно варьировать в зависимости от исходного клинического фенотипа и тяжести бронхолегочного процесса [4, 5]. Наблюдаемая межиндивидуальная вариабельность в настоящем исследовании не противоречит этим данным и подчеркивает необходимость клинической интерпретации результатов в контексте исходного состояния пациента.

Особый интерес представляет вопрос перехода между лекарственными препаратами в рамках одного международного непатентованного наименования [3, 9, 10, 12, 14]. Несмотря на ограниченное количество публикаций, посвященных переходу между различными торговыми наименованиями комбинации ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор в педиатрической и терапевтической практике, уже накоплены отдельные клинические сообщения и аналитические материалы, свидетельствующие о целесообразности комплексной оценки преемственности терапевтического ответа, переносимости и лабораторно-функциональной стабильности при смене лекарственного препарата в рамках одного МНН. Е. Кондратьева, а также С. Красовский, Р. Кагазежев и З. Мержоева в своих работах подчеркивают, что при подтвержденной биоэквивалентности и сопоставимых фармакокинетических характеристиках воспроизведенный препарат способен обеспечивать сохранение ключевых клинических эффектов терапии [10–12]. Полученные в настоящем исследовании данные согласуются с этой позицией и указывают на терапевтическую преемственность при переходе на препарат Трилекса. Представленные результаты демонстрируют, что переход с оригинального препарата тройной фиксированной комбинации Трикафта на генерический препарат Трилекса в рамках одного МНН не сопровождался утратой достигнутого эффекта по основным суррогатным маркерам и не приводил к росту частоты нежелательных явлений [10–12, 13]. В практическом отношении это может рассматриваться

как аргумент в пользу допустимости подобной терапевтической последовательности при условии стандартизированного мониторинга пациента.

Важным представляется и профиль безопасности. В исследуемой когорте зарегистрирован только один эпизод нежелательного явления на этапе лечения препаратом Трикафта, представленный транзиторной кожной сыпью, не потребовавшей отмены терапии; в фазе лечения воспроизведенным препаратом Трилекса нежелательные явления и случаи отмены отсутствовали. Такая структура переносимости соответствует как международным данным по тройной фиксированной комбинации ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор, так и отечественному опыту применения CFTR-модуляторов у детей, где серьезные сигналы безопасности наблюдаются относительно редко, а большинство нежелательных реакций имеют управляемый или самоограничивающийся характер, разрешаются самостоятельно, без фармакологической поддержки, изменения схемы лечения или отмены препарата.

Полученные результаты согласуются с данными международных публикаций [4, 6, 13]. В зарубежных исследованиях в условиях рутинной практики тройная фиксированная комбинация ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор ассоциирована с приростом ОФВ₁, увеличением ИМТ, снижением хлоридов пота и уменьшением бремени заболевания. В то же время отечественные публикации имеют особую ценность, поскольку позволяют интерпретировать региональные данные в контексте российской маршрутизации пациентов, возрастной структуры

когорт, доступности терапии и особенностей клинического мониторинга. Именно в этом контексте полученные результаты представляются не частным локальным наблюдением, а частью формирующегося российского массива реальных данных по применению CFTR-модуляторов у детей и подростков.

ВЫВОДЫ

Последовательное применение оригинального препарата тройной фиксированной комбинации Трикафта® и воспроизведенного препарата Трилекса® в рамках одного МНН у пациентов с муковисцидозом в Ярославской и Тульской областях сопровождалось снижением концентрации хлоридов пота, улучшением нутритивного статуса и благоприятной динамикой показателей функции внешнего дыхания. Переход на генерический препарат Трилекса продемонстрировал стабилизацию ранее достигнутого эффекта, хорошую переносимость и сопоставимый профиль безопасности.

Полученные данные позволяют рассматривать подобную терапевтическую последовательность как клинически приемлемую стратегию в условиях региональной рутинной практики и как дополнительный аргумент в пользу расширения доступности высокоэффективной CFTR-модуляторной терапии.



Поступила / Received 10.06.2026
Поступила после рецензирования / Revised 07.07.2026
Принята в печать / Accepted 10.07.2026

Список литературы / References

1. Авдеев СН, Аветисян ЛР, Амелина ЕЛ, Баранов АА, Баранова ИА, Басова АЯ и др. Клинические рекомендации по кистозному фиброзу (муковисцидозу). 2025. Режим доступа: <https://ostrovaru.com/material/klinicheskie-rekomendaczii-po-kistoznomu-fibrozu-mukoviscidozu-2021-g>.
2. Southern KW, Castellani C, Lammertyn E, Smyth D, Devanter D, 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(1):17–30. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.09.007>.
3. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 2019;381(19):1809–1819. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908639>.
4. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10212):1940–1948. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32597-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32597-8).
5. Lopes K, Custódio C, Lopes C, Bolas R, Azevedo P. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor-real-world clinical effectiveness and safety. A single-center Portuguese study. *J Bras Pneumol*. 2023;49(2):e20220312. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20220312>.
6. Keens T, Hoffman V, Topuria I, Elder K, Cerf S, Mulder K et al. Real-world effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on the burden of illness in adolescents and adults with cystic fibrosis. *Heliyon*. 2024;10(7):e28508. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e28508>.
7. Кондратьева ЕИ, Жекайте ЕК, Воронкова АЮ, Фатхуллина ИР, Шерман ВД, Шадрина ВВ, Одинаева НД. Возрастные особенности эффективности CFTR-модулятора элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор у больных муковисцидозом. *Российский педиатрический журнал имени М.Я. Студеникина*. 2025;28(4 Suppl):40–41. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/aklfgz>.
8. Кондратьева ЕИ, Жекайте ЕК, Воронкова АЮ, Фатхуллина ИР, Шерман ВД, Шадрина ВВ, Одинаева НД. Age-related peculiarities of the efficiency of the CFTR modulator elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis. *Russian Pediatric Journal*. 2025;28(4 Suppl):40–41. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/aklfgz>.
9. Амелина ЕЛ, Красовский СА, Шумкова ГЛ, Крылова НА. Таргетная терапия муковисцидоза при генотипе F508del/F508del. *Пульмонология*. 2019;29(2):235–238. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238>.
10. Кондратьева ЕИ, Авдеев СН, Куцев СИ. История использования CFTR-модуляторов при терапии муковисцидоза. *Респираторная медицина*. 2025;1(3):40–50. <https://doi.org/10.17116/respm2025103140>.
11. Кондратьева ЕИ, Авдеев СН, Куцев СИ. History of the use of CFTR modulators in the treatment of cystic fibrosis. *Journal of Respiratory Medicine*. 2025;1(3):40–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/respm2025103140>.
12. Мерзоева ЗМ, Гайнитдинова ВВ, Авдеев СН. Опыт применения генерического препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор у взрослого пациента с муковисцидозом в условиях клинической практики. *Медицинский совет*. 2025;19(9):134–138. <https://doi.org/10.21518/ms2025-129>.
13. Мерзоева ЗМ, Гайнитдинова ВВ, Авдеев СН. Experience with the use of the generic drug ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor and ivacaftor in an adult patient with cystic fibrosis in clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(9):134–138. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-129>.
14. Кондратьева ЕИ, Воронкова АЮ, Фатхуллина ИР, Орлов АВ, Пятёркина ОГ, Протасова ТА, Псырникосова ОС. Исследование эффективности и безопасности генерического препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор / ивакафтор (торговое наименование Трилекса®). *Пульмонология*. 2025;35(6):832–843. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2025-35-6-832-843>.
15. Кондратьева ЕИ, Воронкова АЮ, Фатхуллина ИР, Орлов АВ, Пятёркина ОГ, Протасова ТА, Псырникосова ОС. Study of the efficacy and safety of the generic drug ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor/ivacaftor (trade name Trilexa®). *Pulmonologiya*. 2025;35(6):832–843. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2025-35-6-832-843>.
16. Красовский СА, Кагазев РВ. Применение генерического препарата ЕТИ у пациентов с муковисцидозом. *Пульмонология*. 2023;33(6):781–791. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-6-781-791>.
17. Красовский СА, Кагазев РВ. Using generic drug elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor in patients with cystic fibrosis in routine clinical practice. *Pulmonologiya*. 2023;33(6):781–791. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-6-781-791>.

13. Marshalkina TV, Zhanuzakova NT, Mukatova IY, Kim SS, Amelina EL. The First Results of Targeted Therapy in Children with Cystic Fibrosis in Kazakhstan. *Nauka i Zdravookhranenie*. 2024;26(4):7–14. Available at: <https://oldjournal.ssmu.kz/publication/511/2024-4-7-14>.
14. Кенжебаева ЫЖ, Мукатова ИЮ, Амелина ЕЛ, Рапильбекова ГК, Иванова-Разумова ТВ, Тулеутаев ЕТ. Беременность и роды у пациентки с муковисцидозом на фоне воспроизведенного CFTR-модулятора: первый клинический случай в Республике Казахстан. *Пульмонология*. 2025;35(4):561–567. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2025-35-4-561-567>.
Kenzhebayeva YZh, Mukatova IYu, Amelina EA, Rapilbekova GK, Ivanova-Razumova TV, Tuleutaev E.T. Pregnancy and childbirth in a cystic fibrosis patient receiving a generic CFTR modulator: the first clinical case in Republic of Kazakhstan. *Pulmonologiya*. 2025;35(4):561–567. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2025-35-4-561-567>.

Вклад авторов:

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

Contribution of authors:

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

Информация об авторах:

Фатеева Елена Владимировна, заведующая отделением детской пульмонологии, Центральная городская больница; 150040, Россия, Ярославль, проспект Октября, д. 52; doctor071982@mail.ru

Смирнова Лариса Владимировна, к.м.н., врач-пульмонолог отделения детской пульмонологии, Центральная городская больница; 150040, Россия, Ярославль, проспект Октября, д. 52; smirnova-yar@yandex.ru

Тараканова Валентина Викторовна, врач-пульмонолог отделения детской пульмонологии, Центральная городская больница; 150040, Россия, Ярославль, проспект Октября, д. 52; valentinatarakanova10@gmail.ru

Басаева Татьяна Александровна, врач-педиатр, заместитель главного врача по детству, Центральная городская больница; 150040, Россия, Ярославль, проспект Октября, 52; basaevata@yandex.ru

Харитонов Дмитрий Викторович, к.м.н., главный врач, главный внештатный специалист-педиатр Министерства здравоохранения Тульской области, Тульская детская областная клиническая больница; 300010, Россия, Тула, ул. Бондаренко, д. 39; <https://orcid.org/0000-0002-3730-840X>; d.HAR@mail.ru

Гапонова Наталья Михайловна, врач-пульмонолог, заведующая отделением пульмонологии, главный внештатный специалист – детский пульмонолог Министерства здравоохранения Тульской области, Тульская детская областная клиническая больница; 300010, Россия, Тула, ул. Бондаренко, д. 39; <https://orcid.org/0009-0007-1978-1790>; mag777krf@mail.ru

Терехова Юлия Юрьевна, заведующая детским консультативно-диагностическим центром, Тульская детская областная клиническая больница; 300010, Россия, Тула, ул. Бондаренко, д. 39; старший преподаватель кафедры педиатрии Медицинского института, Тульский государственный университет; 300012, Россия, Тула, проспект Ленина, д. 92; <https://orcid.org/0000-0003-3775-524X>; doc.terexova@mail.ru

Мамченкова Элина Викторовна, клинический ординатор, кафедра педиатрии, Тульский государственный университет; 300012, Россия, Тула, проспект Ленина, д. 92; sudnikovaevspb@mail.ru

Славская Виктория Александровна, врач-пульмонолог отделения пульмонологии, Тульская детская областная клиническая больница; 300010, Россия, Тула, ул. Бондаренко, д. 39

Information about the authors:

Elena V. Fateeva, Head of the Department of Pediatric Pulmonology, Central City Hospital; 52, Oktyabrya Ave., Yaroslavl, 150040, Russia; doctor071982@mail.ru

Larisa V. Smirnova, Cand. Sci. (Med.), Pulmonologist of the Pediatric Pulmonology Department, Central City Hospital; 52, Oktyabrya Ave., Yaroslavl, 150040, Russia; smirnova-yar@yandex.ru

Valentina V. Tarakanova, Pulmonologist of the Pediatric Pulmonology Department, Central City Hospital; 52, Oktyabrya Ave., Yaroslavl, 150040, Russia; valentinatarakanova10@gmail.ru

Tatyana A. Basayeva, Pediatrician, Deputy Chief Physician for Childhood, Central City Hospital; 52, Oktyabrya Ave., Yaroslavl, 150040, Russia; basaevata@yandex.ru

Dmitriy V. Kharitonov, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Chief Pediatrician of the Ministry of Health of the Tula Region, Tula Regional Children's Clinical Hospital; 39, Bondarenko St., Tula, 300010, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3730-840X>; d.HAR@mail.ru

Natalya M. Gaponova, Pulmonologist, Head of the Pulmonology Department, Chief Specialist – Pediatric Pulmonologist of the Ministry of Health of the Tula Region, Tula Regional Children's Clinical Hospital; 39, Bondarenko St., Tula, 300010, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-1978-1790>; mag777krf@mail.ru

Yuliya Yu. Terekhova, Head of the Children's Consultative and Diagnostic Center, Tula Regional Children's Clinical Hospital; 39, Bondarenko St., Tula, 300010, Russia; Senior Lecturer, Department of Pediatrics, Medical Institute, Tula State University; 92, Lenin Ave., Tula, 300012, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3775-524X>; doc.terexova@mail.ru

Elina V. Mamchenkova, Clinical Resident, Department of Pediatrics, Tula State University; 92, Lenin Ave., Tula, 300012, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-4444-8715>; sudnikovaevspb@mail.ru

Viktoriya A. Slavskaya, Pulmonologist of the Pulmonology Department, Tula Regional Children's Clinical Hospital; 39, Bondarenko St., Tula, 300010, Russia