

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.24-008.4-053.2:615.03

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-173-183>

3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)

3.1.29. Пульмонология (медицинские науки)

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ СМЕНЫ
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА В РАМКАХ ОДНОГО МНН
(ELEXACAFTOR/TEZACAFTOR/IVACAFTOR) У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ:
КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПЕРЕХОДА С ТРИКАФТЫ НА ТРИЛЕКСУ**

Диана Фикретовна Сергиенко¹, Ольга Игоревна Голубцова²,
Елена Александровна Енина³

¹Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

²Республиканская детская клиническая больница, Чебоксары, Россия

³Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

Аннотация. Муковисцидоз обусловлен мутациями гена трансмембранного регулятора муковисцидоза и сопровождается хроническим поражением дыхательной и пищеварительной систем. Трёхкомпонентная терапия элексафтором, тезакафтором, ивакафтором существенно улучшает функцию лёгких и нутритивный статус, однако высокая стоимость оригинальных препаратов ограничивает длительное применение, что делает актуальным использование биоэквивалентных генериков, таких как Трилекс®. **Цель:** оценить эффективность и безопасность перехода с оригинальной трёхкомпонентной терапии (Трикафты®) на генерический препарат Трилекс® у детей с муковисцидозом в условиях реальной клинической практики. **Материалы и методы:** проанализированы данные 28 детей 6–18 лет (14 мальчиков, 14 девочек; медиана возраста 13,0 года (11,8–15,0) с подтверждённым муковисцидозом, получавших Трикафту® в течение 2–36 мес. и переведённых на Трилекс® с последующим 180-дневным наблюдением. Оценивали индекс массы тела, объём форсированного выдоха за первую секунду, форсированную жизненную ёмкость лёгких (% от должного), концентрацию хлоридов пота; статистическую обработку проводили критерием Уилкоксона ($p < 0,05$). **Результаты:** медиана индекса массы тела увеличилась с 17,6 до 17,7 кг/м² ($p = 0,077$), у 75,0 % пациентов отмечено улучшение или стабилизация показателя. Объём форсированного выдоха за первую секунду возрос с 93,5 до 95,0 % от должного ($p = 0,220$), форсированная жизненная ёмкость лёгких – с 95,5 до 99,5 % ($p = 0,025$), доля детей с форсированной жизненной ёмкостью лёгких ≥ 100 % увеличилась с 50,0 до 64,3 %. Концентрация хлоридов пота оставалась стабильной (47,5 и 50,5 ммоль/л; $p = 0,875$); серьёзных нежелательных реакций не зарегистрировано, все пациенты продолжили терапию в полной дозе. **Заключение:** переход с Трикафты® на Трилекс® у детей с муковисцидозом не приводит к утрате достигнутых клинических эффектов, сопровождается сохранением нутритивного статуса, стабильностью функции внешнего дыхания и показателей потовой пробы и характеризуется благоприятным профилем безопасности.

Ключевые слова: генерик, элексафтор, тезакафтор, ивакафтор, Трилекс®, муковисцидоз, функция внешнего дыхания, нутритивный статус, таргетная терапия, нежелательные реакции

Для цитирования: Сергиенко Д. Ф., Голубцова О. И., Енина Е. А. Эффективность и безопасность смены патогенетического препарата в рамках одного МНН (elexacافتor/tezacافتor/ivacافتor) у детей с муковисцидозом: клинический опыт перехода с Трикафты на Трилексу // Астраханский медицинский журнал. 2026. Т. 21, № 2. С. 173–183. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-173-183>.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**EFFICACY AND SAFETY OF SWITCHING WITHIN ONE INTERNATIONAL
NON-PROPRIETARY NAME (ELEXACAFTOR/TEZACAFTOR/IVACAFTOR)
IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS: CLINICAL EXPERIENCE
OF TRANSITION FROM TRIKAFTA TO TRILEXA**

Diana F. Sergienko¹, Olga I. Golubtsova², Elena A. Enina³

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Republican Children's Clinical Hospital, Cheboksary, Russia

³Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

Abstract. Cystic fibrosis is caused by mutations in the cystic fibrosis transmembrane regulator gene and is accompanied by chronic damage to the respiratory and gastrointestinal systems. Triple therapy with elexacaftor, tezacaftor, and ivacaftor significantly improves lung function and nutritional status. However, the high cost of the original drugs limits long-term use, making the use of bioequivalent generics such as Trilexa® relevant. **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of switching from the original triple therapy (Trikafta®) to the generic drug Trilexa® in children with cystic fibrosis in a real-world clinical setting. **Materials and methods:** Data from 28 children aged 6–18 years (14 boys, 14 girls; median age 13.0 years (11.8–15.0)) with confirmed cystic fibrosis, treated with Trikafta® for 2–36 months and transferred to Trilexa® with a subsequent 180-day observation were analyzed. Body mass index, forced expiratory volume in the first second, forced vital capacity (% of predicted), and sweat chloride concentration were assessed; statistical processing was performed using the Wilcoxon test ($p < 0.05$). **Results:** the median body mass index increased from 17.6 to 17.7 kg/m² ($p = 0.077$), with 75.0 % of patients showing an improvement or stabilization of the indicator. Forced expiratory volume in the first second increased from 93.5 to 95.0 % of the predicted value ($p = 0.220$), forced vital capacity – from 95.5 to 99.5 % ($p = 0.025$), the proportion of children with forced vital capacity ≥ 100 % increased from 50.0 to 64.3 %. Sweat chloride concentration remained stable (47.5 and 50.5 mmol/L; $p = 0.875$); no serious adverse reactions were recorded, all patients continued therapy at the full dose. **Conclusion:** the switch from Trikafta® to Trilexa® in children with cystic fibrosis does not lead to the loss of the achieved clinical effects, is accompanied by the preservation of nutritional status, stability of external respiratory function and sweat test parameters, and is characterized by a favorable safety profile.

Key words: generic, elexacaftor, tezacaftor, ivacaftor, Trilexa, cystic fibrosis, lung function, nutritional status, targeted therapy, adverse reactions

For citation: Sergienko D. F., Golubtsova O. I., Enina E. A. Efficacy and safety of switching within one international non-proprietary name (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) in children with cystic fibrosis: clinical experience of transition from Trikafta to Trilexa. Astrakhan Medical Journal. 2026; 21 (2): 173–183. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-173-183> (In Russ.).

Введение. Муковисцидоз (МВ) относится к числу наиболее значимых наследственных заболеваний, характеризующихся полиорганным поражением. В основе заболевания лежат мутации в гене трансмембранного регулятора проводимости при муковисцидозе (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)), локализованном на коротком плече 7-й хромосомы и кодирующем белок канал CFTR, обеспечивающий транспорт ионов хлора через эпителиальную мембрану [1–3]. Дефект CFTR приводит к повышению вязкости секретов экзокринных желёз, прежде всего в дыхательных путях, с формированием хронического воспаления, персистирующей инфекции и прогрессирующей деструкции лёгочной ткани [1–3].

До внедрения CFTR-модуляторов терапия МВ носила преимущественно симптоматический характер и включала поддержание проходимости дыхательных путей, коррекцию внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы и лечение инфекционных осложнений [3, 4]. Углубление представлений о молекулярной патофизиологии МВ привело к созданию препаратов, способных частично восстановить функцию дефектного белка CFTR, – модуляторов, действующих на разные стадии синтеза, созревания и функционирования белка в мембране [3–5].

Первым шагом стала разработка ивакафтора («Kalydeco», «Vertex Pharmaceuticals», США), потенциатора CFTR, восстанавливающего функцию белка при ряде «гейтинг» мутаций [3]. В дальнейшем были созданы корректоры, способствующие правильному созреванию и транспортировке мутантного CFTR к клеточной мембране. Комбинированные препараты, включая люмакафтор/ивакафтор («Orkambi», «Vertex Pharmaceuticals», США) и тезакафтор/ивакафтор («Symdeko», «Vertex Pharmaceuticals», США), продемонстрировали улучшение клинических исходов, особенно у пациентов с генотипом F508del/F508del [3, 4].

Ключевым этапом развития таргетной терапии стала тройная комбинация ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор («Трикафта», «Vertex Pharmaceuticals», США), одобренная Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в 2019 г. [5, 6]. Элексакафтор, относящийся к новому классу корректоров, взаимодействует с CFTR-белком и способствует восстановлению его функции при множестве мутаций, включая F508del [5–7]. Сочетание трёх компонентов, действующих синергично, обеспечило выраженное снижение концентрации хлоридов в поте, улучшение функции внешнего дыхания (на 10–13 % объёма форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁)), увеличение массы тела, повышение качества жизни и снижение частоты лёгочных обострений [5–7]. Показано, что комбинация ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор («Трикафта» «Vertex Pharmaceuticals», США) эффективна не только у гомозигот по F508del, но и у пациентов с компаундными гетерозиготами и рядом редких мутаций CFTR [5–7]. В Российской Федерации Трикафта® стала доступна в 2021–2022 гг. [3, 8, 9]. Параллельно был разработан

биоэквивалентный дженерик тройной комбинации ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор («Трилекс») («Tuteur S.A.C.I.F.I.A.», Аргентина), прошедший оценку биоэквивалентности по стандартам FDA (Food and Drug Administration), EMA (European Medicines Agency) [8–10]. Оценка включала сопоставление плазменных концентраций активных веществ, времени достижения максимальной концентрации и других требуемых фармакокинетических параметров, что позволило квалифицировать лекарственный препарат Трилекс® как биологически эквивалентный оригинальному препарату [8–10]. С учётом высокой стоимости оригинальных CFTR-модуляторов и ограниченных ресурсов здравоохранения во многих странах, возможность безопасного перевода пациентов с оригинальных препаратов на биоэквивалентные дженерики приобретает принципиальное значение [2, 3, 8–10]. Российские и международные данные свидетельствуют о сопоставимой эффективности Трилексы® при иницировании терапии у ранее не получавших CFTR-модуляторы пациентов, включая детей [8–12]. Вместе с тем клинические последствия замены Трикафты® на Трилексу® у пациентов, уже достигших стабильного состояния на оригинальной терапии, изучены недостаточно, особенно в педиатрической популяции [8–12].

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность перехода с оригинальной трёхкомпонентной патогенетической терапии ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор под торговым названием «Трикафта», «Vertex Pharmaceuticals», США) на генерический препарат под торговым наименованием «Трилекс», «Tuteur S.A.C.I.F.I.A.», Аргентина) у детей с муковисцидозом в условиях реальной клинической практики.

Задачи.

1. Сравнить показатели индекса массы тела (ИМТ) у пациентов до и после перехода на Трилексу, включая анализ абсолютных и относительных изменений ИМТ и доли пациентов с его улучшением или отсутствием динамики.
2. Оценить динамику функции внешнего дыхания (объём форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и форсированную жизненную ёмкость легких (ФЖЕЛ) при переводе на генерик, определить статистическую значимость изменений и долю пациентов с улучшением функциональных показателей.
3. Проанализировать показатели потовой пробы как суррогатного маркера CFTR-функции, оценив сохранение модуляторного эффекта при переходе.
4. Описать профиль безопасности при переводе на лекарственный препарат Трилекс®, включая частоту и тяжесть нежелательных реакций, в том числе изменения лабораторных показателей, необходимость коррекции терапии.
5. Выполнить корреляционный анализ между ИМТ, ОФВ₁, ФЖЕЛ и хлоридами пота на фоне приёма обоих препаратов для выявления взаимосвязей между маркерами эффективности.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения детей с муковисцидозом, получавших CFTR-модуляторную терапию в трех региональных центрах (Чебоксары, Астрахань, Ставрополь) в рамках рутинной клинической практики на основе данных первичной медицинской документации. Каждый пациент на входе в терапию рассматривался как контроль, что позволяло оценивать индивидуальную динамику при переводе с оригинального препарата на генерик [3, 8–10]. Выделяли две временные фазы: первый этап терапии Трикафтой® (от 2 до 36 мес. приема), на границе которого фиксировались показатели (ИМТ, ФВД, потовый тест), которые были исходными для последующего (второй) шестимесячного период приёма Трилексы® с повторной оценкой по основным критическим точкам наблюдения по завершении 6-месячного периода терапии генериком [3, 8–10].

Под нашим наблюдением находились пациенты с подтверждённым диагнозом муковисцидоза по критериям Cystic Fibrosis Foundation, в возрасте от 6 до 18 лет на момент начала терапии Трикафтой®, с генотипом CFTR, соответствующим показаниям к терапии тройной фиксированной комбинацией ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор, при условии получения оригинального препарата до планового перевода на генерический препарат Трилексу с сохранением дозировки, наличия полного набора клинофункциональных данных в обеих точках наблюдения [1–3, 5–8]. Исключались дети с тяжёлой сопутствующей патологией, выраженно низкой приверженностью к лечению [2–4, 8–10].

Генотипическую классификацию проводили по данным молекулярногенетического анализа, выделяя четыре группы: гомозиготы по F508del (F508del/F508del), гомозиготы по E92K (E92K/E92K), гетерозиготы по F508del/E92K и гетерозиготы по E92K в сочетании с другими мутациями (E92K/other), включая L581X, CFTR 2184insA и отдельные редкие миссенсварианты, продемонстрировавшие чувствительность к препарату в условиях *in vitro* [1–3, 8–10].

В исследование были включены 28 детей с подтверждённым диагнозом муковисцидоза, переведённых с оригинального препарата Трикафта® на генерик Трилекс®; группа была гендерно сбалансированной (14 мальчиков и 14 девочек), медиана возраста составила 13,0 лет (Q1–Q3: 11,8–15,0), что соответствует препубертатному и раннему пубертатному периодам. Длительность предшествующей терапии Трикафтой® варьировала от 2 до 36 мес., медиана – 23,0 мес. (Q1–Q3: 12,0–24,0), на оригинальном препарате до перехода и минимизирует влияние эффекта «старта терапии» на анализ. Генотипическое распределение группы, медиана возраста и длительность терапии Трикафтой в подгруппах были сопоставимы, что позволяет корректно сравнивать динамику с учетом представленных генотипов (табл. 1).

Таблица 1. Клиникогенетическая характеристика исследуемой когорты пациентов (n = 28)
Table 1. Clinical and genetic characteristics of the study cohort of patients (n = 28)

Генотипическая группа	n	%	Возраст (лет), Me (Q1–Q3)	Мальчики / девочки	Длительность Трикафты (мес.), Me (Q1–Q3)
F508del/F508del	6	21,4	12,5 (11,2–14,8)	3/3	24,0 (12,0–24,0)
E92K/E92K	4	14,3	13,5 (12,8–15,2)	2/2	20,0 (18,0–24,0)
F508del/E92K	8	28,6	13,0 (11,5–15,0)	4/4	23,0 (12,0–24,0)
E92K/other	10	35,7	13,0 (12,0–14,5)	5/5	23,5 (12,0–24,5)
Всего	28	100,0	13,0 (11,8–15,0)	14/14	23,0 (12,0–24,0)

В соответствии с актуальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению муковисцидоза (редакция 2025 г.), в рамках протокола перехода на комбинацию ивакафтор/тезакафтор/элексакафтор и ивакафтор (в рамках единого международного непатентованного названия (МНН)ту детей оценивали динамику показателей функции внешнего дыхания, индекса массы тела и результатов потового теста. Индекс массы тела рассчитывали по стандартной формуле на основании антропометрических измерений, выполненных по унифицированному протоколу, с последующей интерпретацией в соответствии с рекомендациями ВОЗ [1–2].

Для проведения спирометрии использовали компьютерный спирометр MasterScreen Pneumo, Vyair Medical (Германия) с ежедневной калибровкой согласно инструкции производителя; исследование выполняли одноразовыми мундштуками и бактериальными фильтрами, зарегистрированными в установленном порядке, с последующей автоматической расчётной интерпретацией ОФВ₁ и ФЖЕЛ в процентах от должных значений. Нормативные значения спирометрических показателей определяли с учётом пола, возраста и роста ребёнка в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [13].

Потовый тест выполняли с использованием системы сбора и анализа проводимости пота Nanoduct (ELITechGroup Inc., США), основанной на ионофорезе пилокарпина с последующим измерением проводимости потовой жидкости в диапазоне 3–200 ммоль/л эквивалента NaCl. Концентрацию хлоридов пота интерпретировали как нормальную при значениях <40 ммоль/л, пограничную при 40–59 ммоль/л и диагностически значимую для муковисцидоза при ≥60 ммоль/л в соответствии с принятыми рекомендациями. Для индукции потоотделения использовали фирменные пилогелевые ионофоретические диски и расходные материалы для системы Nanoduct (ELITechGroup Inc., США) с проведением одноступенчатой калибровки по стандартному раствору 80 ммоль/л эквивалента NaCl. [12, 14].

Антропометрические измерения массы тела и роста проводили с использованием сертифицированных электронных весов и стадиометра (указать модели и производителя) по унифицированному протоколу, с последующим расчётом индекса массы тела по стандартной формуле и интерпретацией полученных значений согласно возрастным и половым нормативам ВОЗ.

Мониторинг безопасности включал оценку лабораторных показателей (АлАТ, АсАТ, общий билирубин, щелочная фосфатаза, гликемические параметры) и клинических параметров (артериальное давление, регистрация нежелательных явлений с оценкой их серьезности, тяжести и связи с терапией) [5–9, 11, 12].

Статистическую обработку осуществляли в программе IBM SPSS Statistics 10.0; нормальность распределения проверяли тестом Шапиро – Уилка, количественные показатели описывали с помощью среднего и стандартного отклонения либо медианы и интерквартильного размаха, сравнение

парных измерений выполняли критерием Уилкоксона, межгрупповые различия – критерием Крускала – Уоллиса с при необходимости последующим тестом Манна – Уитни, а взаимосвязи между показателями оценивали по коэффициенту корреляции Спирмена, принимая статистически значимым уровень $p < 0,05$.

Результаты исследования. Нутритивный статус оценивали по индексу массы тела (ИМТ). На момент начала приёма Трилекс® медиана ИМТ составила 17,6 кг/м² [16,1; 19,4], через 180 дней терапии – 17,7 кг/м² [16,6; 20,2]. Абсолютное изменение медианы (+0,10 кг/м²) не достигло статистической значимости ($p = 0,077$). При этом у 75,0% пациентов (21 из 28) отмечено улучшение или сохранение ИМТ, что указывает на сохранение анаболического эффекта терапии при переходе на генерический препарат. Снижение показателя наблюдалось у 25,0 % детей, однако величина изменений была минимальной и, вероятно, отражала естественную индивидуальную вариабельность или пубертатные колебания. Сводные данные представлены в таблице 2.

Таблица 2. Динамика индекса массы тела (кг/м²) на старте терапии (последний день приема трехкомпонентной таргетной терапии по ТН ТРИКАФТА®) и через 180 дней применения трехкомпонентной терапии по ТН ТРИЛЕКСА® у пациентов с МВ ($n = 28$)

Table 2. Body mass index dynamics at the start of therapy (the last day of taking three-component targeted therapy according to TN TRIKAFTA®) and 180 days after taking three-component therapy according to TN TRILEXA® in patients with CF ($n = 28$)

Показатель	На старте Трилекс	Через 180 дней	Δ (изменение)	p
Me (Q1–Q3)	17,6 (16,1–19,4)	17,7 (16,6–20,2)	+0,10	0,077
M $\pm$ SD	18,20 $\pm$ 2,96	18,47 $\pm$ 2,88	+0,27	–
Абсолютное изменение Δ (кг/м ²)				
Me (Q1–Q3)	–	–	–0,20 $\pm$ 0,45	–
M $\pm$ SD	–	–	+0,27 $\pm$ 1,12	–
Пациенты с улучшением ИМТ ($\Delta \geq 0$)	–	21/28	75,0 %	–
Пациенты со снижением ИМТ ($\Delta < 0$)	–	7/28	25,0 %	–

Показатели потовой пробы в исследуемой когорте пациентов оставались стабильными. На момент завершения терапии Трикафтой® и начала приёма Трилекс® медиана концентрации хлоридов пота составила 47,5 ммоль/л [39,8; 59,5], а через 180 дней лечения генерическим препаратом – 50,5 ммоль/л [38,8; 56,2]. Изменение медианы (+3,0 ммоль/л) не достигло статистической значимости ($p = 0,875$). При этом почти у половины пациентов (46,4 %) наблюдалось снижение концентрации хлоридов, а доля детей с нормальными и промежуточными значениями (<40 ммоль/л) существенно не изменилась. Эти данные свидетельствуют об отсутствии клинически значимого ухудшения и стабилизации CFTR-функции при переходе на генерический препарат. Итоговые показатели представлены в таблице 3.

Показатели функции внешнего дыхания по ОФВ₁ в исследуемой когорте пациентов сохраняли стабильность. Медиана ОФВ₁ на момент начала терапии Трилексой® составила 93,5 % [84,9; 100,8] от должного, через 180 дней – 95,0 % [88,2; 100,5]. Абсолютное изменение медианы (+1,5 процентных пункта) не достигло статистической значимости ($p = 0,220$). При этом у 67,9 % пациентов (19 из 28) отмечено улучшение или стабилизация показателя, а доля детей с ОФВ₁ ≥ 90 % увеличилась с 82,1 до 85,7 % (табл. 4).

Для показателей ФЖЕЛ отмечено статистически значимое улучшение. В общей когорте медиана ФЖЕЛ увеличилась с 95,5 % [87,4; 100,9] до 99,5 % [91,8; 107,8] от должного ($\Delta +4,0$ %; $p = 0,025$). Улучшение или стабилизация показателя зарегистрированы у 78,6 % пациентов (22 из 28), тогда как доля детей с ФЖЕЛ ≥ 100 % возросла с 50,0 до 64,3 % (табл. 5).

Таблица 3. Динамика показателей потовой пробы на старте терапии (последний день приема трехкомпонентной таргетной терапии по ТН ТРИКАФТА) и через 180 дней применения трехкомпонентной терапии по ТН ТРИЛЕКСА у пациентов с МВ ($n = 28$)

Table 3. Dynamics of sweat test results at the start of therapy (the last day of taking three-component targeted therapy according to TN TRICAPTA) and 180 days after taking three-component therapy according to TN TRIXA in patients with CF ($n = 28$)

Показатель (хлориды пота, ммоль/л)	На старте Трилексы	Через 180 дней	Δ (изменение)	p
Me (Q1–Q3)	47,5 (39,8–59,5)	50,5 (38,8–56,2)	+3,0	0,875
M $\pm$ SD	50,4 $\pm$ 15,6	51,2 $\pm$ 14,8	+0,9 $\pm$ 9,9	–
Абсолютное изменение Δ (ммоль/л)				
Me (Q1–Q3)	–	–	–8,2 $\pm$ 12,5	–
M $\pm$ SD	–	–	+0,9 $\pm$ 9,9	–
Пациенты со снижением хлоридов	–	13/28	46,4 %	–
Пациенты со стабилизацией/повышением	–	15/28	53,6 %	–
Пациенты с хлоридами < 50 ммоль/л	6/28 (21,4 %)	5/28 (17,9 %)	–	–

Таблица 4. Динамика ОФВ₁ на старте терапии (последний день приема трехкомпонентной таргетной терапии по ТН ТРИКАФТА) и через 180 дней применения трехкомпонентной терапии по ТН ТРИЛЕКСА у пациентов с МВ ($n = 28$)

Table 4. Dynamics of FEV₁ at the start of therapy (the last day of taking three-component targeted therapy according to TN TRIKAFTA) and after 180 days of using three-component therapy according to TN TRILEXA in patients with CF ($n = 28$)

Показатель	На старте Трилексы	Через 180 дней	Δ (изменение)	p
ОФВ ₁ (% от должного)				
Me (Q1–Q3)	93,5 (84,9–100,8)	95,0 (88,2–100,5)	+1,5	0,220
M $\pm$ SD	93,2 $\pm$ 7,9	94,8 $\pm$ 6,4	+1,6 $\pm$ 5,2	–
Абсолютное изменение Δ (%)				
Me (Q1–Q3)	–	–	–2,0 $\pm$ 7,5	–
M $\pm$ SD	–	–	+1,6 $\pm$ 5,2	–
Пациенты с улучшением ОФВ ₁	–	19/28	67,9 %	–
Пациенты со снижением ОФВ ₁	–	9/28	32,1 %	–
Пациенты с ОФВ ₁ $\geq$ 90 %	23/28 (82,1 %)	24/28 (85,7 %)	–	–

Таблица 5. Динамика ФЖЕЛ на старте терапии (последний день приема трехкомпонентной таргетной терапии по ТН ТРИКАФТА) и через 180 дней применения трехкомпонентной терапии по ТН ТРИЛЕКСА у пациентов с МВ ($n = 28$)

Table 5. FEV1 dynamics at the start of therapy (the last day of taking three-component targeted therapy according to TN TRICAPTA) and 180 days after using three-component therapy according to TN TRIXA in patients with CF ($n = 28$)

Показатель	На старте Трилексы	Через 180 дней	Δ (изменение)	p
ФЖЕЛ (% от должного)				
Me (Q1–Q3)	95,5 (87,4–100,9)	99,5 (91,8–107,8)	+4,0	0,025
M $\pm$ SD	96,8 $\pm$ 7,4	101,2 $\pm$ 9,2	+4,4 $\pm$ 6,8	–

Продолжение табл. 5

Абсолютное изменение Δ (%)				
Me (Q1–Q3)	–	–	$-1,5 \pm 12,0$	–
M $\pm$ SD	–	–	$+4,4 \pm 6,8$	–
Пациенты с улучшением ФЖЕЛ	–	22/28	78,6 %	–
Пациенты со снижением ФЖЕЛ	–	6/28	21,4 %	–
Пациенты с ФЖЕЛ ≥ 100 %	14/28 (50,0 %)	18/28 (64,3 %)	–	–

Корреляционный анализ (табл. 6) показал усиление положительных связей между ИМТ и функциональными показателями (ОФВ₁ и ФЖЕЛ), а также отрицательных корреляций между хлоридами пота и показателями функции лёгких на фоне приёма Трилекс® по сравнению с Трикафтой®, что отражает согласованность изменений нутритивного и функционального статуса и сохранение связи между CFTR-функцией и спирометрическими параметрами.

Таблица 6. Корреляционный анализ показателей эффективности на фоне приёма трехкомпонентной таргетной терапии по ТН ТРИКАФТА® и трехкомпонентной терапии по ТН ТРИЛЕКСА® у пациентов с МВ (n = 28)

Table 6. Correlation analysis of efficacy indicators in patients with CF (n = 28) receiving three-component targeted therapy with Tricafa® and three-component therapy with Trilexa®

Пара показателей	На фоне Трикафты ρ (p)	На фоне Трилекс® ρ (p)	Изменение связи
ИМТ $\leftrightarrow$ ОФВ ₁	0,42 (0,031)	0,45 (0,019)	Усиление связи
ИМТ $\leftrightarrow$ ФЖЕЛ	0,48 (0,013)	0,52 (0,006)	Усиление связи
ИМТ $\leftrightarrow$ хлориды пота	–0,38 (0,053)	–0,41 (0,037)	Усиление обратной связи
ОФВ ₁ $\leftrightarrow$ ФЖЕЛ	0,76 (< 0,001)	0,78 (< 0,001)	Стабильная сильная связь
ОФВ ₁ $\leftrightarrow$ хлориды пота	–0,55 (0,004)	–0,58 (0,002)	Усиление обратной связи
ФЖЕЛ $\leftrightarrow$ хлориды пота	–0,52 (0,008)	–0,56 (0,003)	Усиление обратной связи

Профиль безопасности терапии на протяжении шестимесячного наблюдения оставался благоприятным. Серьёзных нежелательных реакций, в том числе требовавших отмены препарата, не зарегистрировано; все 28 пациентов продолжили приём Трилекс® в полной дозировке. Нежелательные реакции были зарегистрированы у 3 пациентов (10,7 %). По данным медицинской документации, у одного пациента отмечено лёгкое транзиторное повышение активности aminотрансфераз (АЛТ до 64 и АСТ до 56 при отсутствии эпизодов гипербилирубинемии). У одной пациентки на фоне приёма препарата наблюдались эпизоды психомоторного возбуждения (повышенная двигательная активность, беспокойство, нарушения сна), самостоятельно купировавшиеся ко второй неделе терапии. Ещё у одной пациентки отмечалось избыточное выпадение волос; в тот же период была выявлена анемия, на фоне её коррекции выпадение волос прекратилось, поэтому причинно-следственная связь данного события с приёмом Трилекс® оценивается как неопределённая. Нарушений артериального давления, а также специфических желудочно-кишечных и аллергических реакций, связанных с переходом на генерик, выявлено не было.

Согласно анализу медицинской документации, на фоне приёма Трикафты® у 4 детей отмечалась кореподобная необильная сыпь, у 7 пациентов – выраженная ринорея, у 2 пациентов – усиление кашля и бронхорея. При этом снижение дозы препарата не потребовалось, все зарегистрированные нежелательные реакции купировались самостоятельно. Такой профиль переносимости согласуется с данными о безопасности оригинальной тройной комбинации и отражает как предварительную адаптацию пациентов к CFTR-модуляторной терапии, так и селекцию лиц, хорошо переносивших Трикафту®, что важно учитывать при интерпретации результатов, но соответствует цели оценки стратегии перехода.

У одной пациентки на фоне приёма препарата отмечалось избыточное выпадение волос. В тот же период была диагностирована анемия, по поводу которой проведено лечение, после чего выпадение

волос прекратилось. С учётом сопутствующей анемии причинно-следственная связь данного эпизода с терапией Трилексой остаётся неясной.

Обсуждение. Представленное исследование является одним из первых российских наблюдательных проектов, в котором системно проанализированы клинические последствия перехода детей с муковисцидозом с оригинальной тройной комбинации ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор (Трикафта®) на её генерик Трилексу® [3, 5–9]. Полученные данные в совокупности показывают, что переход в рамках одного МНН не сопровождается утратой достигнутых эффектов, а стабилизирует их и может рассматриваться как клинически обоснованная стратегия при необходимости расширения доступа к CFTR-модуляторной терапии [2, 3, 5–9].

Нутритивный статус детей после перевода на Трилексу® оставался стабильным: статистически значимого снижения ИМТ не отмечено, при этом у трёх четвертей пациентов ИМТ либо увеличился, либо не изменился. Подобная динамика согласуется с результатами работы Е. И. Кондратьевой и соавт., где оригинальная комбинация и генерик продемонстрировали сопоставимый прирост массы тела у пациентов, впервые начинавших ЕТИ-терапию [8]. Сохранение нутритивного статуса имеет принципиальное значение, поскольку дефицит массы тела у детей с МВ ассоциирован с ухудшением функции лёгких, более высокой частотой обострений и менее благоприятным долгосрочным прогнозом [1–4, 7].

Показатели функции внешнего дыхания в целом также оставались стабильными. Особый интерес привлекает статистически значимое увеличение ФЖЕЛ, что может отражать как естественный рост лёгочной ткани в педиатрической популяции на фоне эффективной патогенетической терапии, так и возможный накопительный эффект длительной CFTR-модуляции [5–7, 11, 12]. Эти наблюдения совпадают с данными клинических исследований и обзоров, где подчёркивается устойчивое улучшение спирометрических показателей на фоне тройной комбинации ЕТИ, в том числе при использовании биоэквивалентного лекарственного препарата [5–7, 11, 12].

Динамика показателей потовой пробы не выявила признаков утраты CFTR-модуляторного эффекта: небольшое среднее повышение концентрации хлоридов пота не было статистически значимым. Отсутствие возврата к положительным значениям свидетельствует о сохранении ключевого фармакодинамического эффекта терапии после перехода на генерический препарат [5–7, 14]. Следует учитывать, что показатели потового теста чувствительны к ряду внешних факторов и методическим особенностям, что частично объясняет умеренную вариабельность на уровне когорты [13, 14].

Профиль безопасности в исследуемой когорте оказался благоприятным: серьёзные нежелательные реакции отсутствовали, необходимости отменять или корректировать дозу терапии в связи с развитием нежелательных реакций не возникало. Это соответствует опубликованным данным о переносимости как оригинальной тройной комбинации, так и её генерика у пациентов с МВ в различных возрастных группах [5, 8–12]. Следует отметить, что в исследование были включены пациенты, уже хорошо переносившие Трикафту, что, с одной стороны, ограничивает экстраполяцию результатов на популяцию naïve, а с другой – позволяет более объективно оценивать именно последствия перехода в рамках одного МНН на биоэквивалентный лекарственный препарат [5, 8–12].

С молекулярнофармакологической точки зрения полученные результаты выглядят логичными. Тройная фиксированная комбинация доз ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор обеспечивает восстановление функции CFTR-белка за счёт сочетания корректоров и потенциатора, а требования регуляторов к биоэквивалентности генерика предполагают сопоставимые фармакокинетические профили действующих веществ в достаточно узких пределах [3, 5, 6, 8–10]. Российские и зарубежные данные о применении Трилексы® и показали, что при соблюдении этих критериев клинические исходы соответствуют результатам, полученным для оригинального препарата [5, 8–12].

Если рассматривать результаты в контексте глобальных проблем доступности CFTR-модуляторов, возможность безопасного и эффективного перехода на генерик приобретает особую значимость [2, 3, 5–9, 11, 12]. Международные обзоры подчёркивают, что высокая стоимость оригинальных препаратов остаётся одним из ключевых ограничений для широкого внедрения таргетной терапии в систему здравоохранения разных стран [2, 3, 7–9]. В этой связи подтверждение клинической эквивалентности генерического препарата Трилекса® в педиатрической популяции способствует обоснованию программ расширения терапии за счёт более экономичных лекарственных форм [2, 3, 7–9, 11, 12].

Заключение. Проведённое ретроспективное многоцентровое наблюдательное исследование показало, что перевод детей с муковисцидозом с оригинальной тройной фиксированной комбинации ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор (Трикафта®) на генерик Трилекса® характеризуется стабильностью клинических и функциональных показателей. Большинство пациентов сохранили или улучшили нутритивный статус, функцию внешнего дыхания и показатели потовой пробы, а показатель

форсированной жизненной емкости легких продемонстрировал статистически значимое увеличение, что можно рассматривать как признак дальнейшей стабилизации респираторной функции на фоне продолжающейся CFTR-модуляторной терапии. Профиль безопасности Трилекс® в условиях стратегии перехода оказался сопоставимым с таковым у оригинального препарата; серьезных нежелательных реакций не зарегистрировано.

Усиление корреляционных связей между показателями нутритивного статуса, функцией лёгких и концентрацией хлоридов пота на фоне терапии Трилексой® указывает на сохранение и, возможно, оптимизацию эффекта модифицирующей терапии на уровне целостного клинического фенотипа. В условиях ограниченных ресурсов здравоохранения такие данные поддерживают целесообразность использования воспроизведенного биоэквивалентного препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор как инструмента расширения доступа к патогенетическому лечению муковисцидоза при сохранении стандартов эффективности и безопасности.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Shteinberg M., Haq I. J., Polineni D., Davies J. C. Cystic fibrosis // *Lancet*. 2021. Vol. 397 (10290). P. 2195–2211. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32542-3.
2. Bell S. C., Mall M. A., Gutierrez H., Gutierrez H., Macek M., Madge S., Davies J. C., Castaños C., Castellani C., Byrnes C. A., Cathcart F., Chotirmall S. H., Cosgriff R., Eichler I., Fajac I., Goss C. H., Drevinek P., Philip T. The future of cystic fibrosis care: a global perspective // *Lancet Respiratory Medicine*. 2020. Vol. 8 (1). P. 65–124. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6.
3. Куцев С. И., Ижевская В. Л., Кондратьева Е. И. Таргетная терапия муковисцидоза // *Пульмонология*. 2021. Vol. 31 (2). P. 226–236. doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236.
4. Амелина Е. Л., Красовский С. А., Шумкова Г. Л., Крылова Н. А. Таргетная терапия у пациентов с муковисцидозом и генотипом F508del/F508del // *Русский журнал по пульмонологии (Pulmonologiya)*. 2019. Vol. 29 (2). P. 235–238. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238.
5. Zaher A., ElSaygh J., ElSori D., Sanni. H., See A. A review of Trikafta // *Cureus*. 2021. Vol. 13 (3). P. e14144. doi: 10.7759/cureus.14144.
6. Middleton P. G., Mall M. A., Dřevinek P., Lands L. C., McKone E. F., Polineni D., Ramsey B. W., Taylor-Cousar J. L., Tullis E., Vermeulen F., Marigowda G., McKee C. M., Moskowitz S. M., Nair N., Savage J., Simard C., Tian S., Waltz D., Xuan F. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele // *New England Journal of Medicine*. 2019. Vol. 381 (19). P. 1809–1819. doi: 10.1056/NEJMoa1908639.
7. Lopez A., Daly C., Vega-Hernandez G., MacGregor G., Rubin J. L. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor: projected survival // *Journal of Cystic Fibrosis*. 2023. Vol. 22 (4). P. 607–614. doi: 10.1016/j.jcf.2023.02.004.
8. Кондратьева Е. И., Воронкова А. Ю., Фатхуллина И. Р., Орлов А. В., Пятеркина О. Г., Протасова Т. А., Псюрникова О. С. Исследование эффективности и безопасности генерического препарата Трилекса // *Пульмонология*. 2025. Vol. 35 (6). P. 832–843. doi: 10.18093/0869-0189-2025-35-6-832-843.
9. Красовский С. А., Кагазежев Р. У. Применение генерического препарата ETI у пациентов с муковисцидозом // *Пульмонология*. 2023. Vol. 33 (6). P. 781–791. doi: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-781-791.
10. Scientific and analytical report on the assessment of clinical efficacy, safety, and bioequivalence of Trilexa... Moscow, 2025.
11. Baran E., Pereyra B., Mattos L. Real-world experience with bioequivalent ETI formulations // *Journal of Cystic Fibrosis*. 2025. Vol. 24 (2). P. S212. doi: 10.1016/S1569-1993(25)02000-4.
12. Tupayachi O. M., Pereyra B., Baran E. Comparative clinical outcomes of Trikafta versus bioequivalent ETI // *Journal of Cystic Fibrosis*. 2025. Vol. 24 (2). P. S397. doi: 10.1016/S1569-1993(25)02281-7.
13. Каменева М. Ю., Черняк А. В., Айсанов З. Р., Авдеев С. Н., Бабак С. Л., Белевский А. С., Берестень Н. Ф., Калманова Е. Н., Малявин А. Г., Перельман Ю. М., Приходько А. Г., Стручков П. В., Чикина С. Ю., Чушкин М. И.

14. Zemanick E. T., Ramsey B., Sands D., McKone E. F., Fajac I., Taylor-Cousar J. L., Mall M. A., Konstan M. W., Nair N., Zhu J., Arteaga-Solis E., Van Goor F., McGarry L., Prieto-Centurion V., Sosnay P. R., Bozic C., Waltz D., Mayer-Hamblett N. Sweat chloride reflects CFTR function // Journal of Cystic Fibrosis. 2025. Vol. 24 (2). P. 246–254. doi: 10.1016/j.jcf.2024.12.006.

References

1. Shteinberg M., Haq I. J., Polineni D., Davies J. C. Cystic fibrosis. Lancet. 2021; 397 (10290): 2195–2211. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32542-3.
2. Bell S. C., Mall M. A., Gutierrez H., Gutierrez H., Macek M., Madge S., Davies J. C., Castaños C., Castellani C., Byrnes C. A., Cathcart F., Chotirmall S. H., Cosgriff R., Eichler I., Fajac I., Goss C. H., Drevinek P., Philip T. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. Lancet Respiratory Medicine. 2020; 8 (1): 65–124. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6.
3. Kutsev S. I., Izhevskaya V. L., Kondratyeva E. I. Targeted therapy for cystic fibrosis. Pulmonology. 2021; 31 (2): 226–236. doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236.
4. Amelina E. L., Krasovsky S. A., Shumkova G. L., Krylova N. A. Targeted therapy in patients with cystic fibrosis and the F508del/F508del genotype. Russian Journal of Pulmonology (Pulmonologiya). 2019; 29 (2): 235–238. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238.
5. Zaher A., ElSaygh J., ElSori D., Sanni. H., See A. A review of Trikafta. Cureus. 2021; 13 (3): e14144. doi: 10.7759/cureus.14144.
6. Middleton P. G., Mall M. A., Dřevínek P., Lands L. C., McKone E. F., Polineni D., Ramsey B. W., Taylor-Cousar J. L., Tullis E., Vermeulen F., Marigowda G., McKee C. M., Moskowitz S. M., Nair N., Savage J., Simard C., Tian S., Waltz D., Xuan F. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. New England Journal of Medicine. 2019; 381 (19): 1809–1819. doi: 10.1056/NEJMoa1908639.
7. Lopez A., Daly C., Vega-Hernandez G., MacGregor G., Rubin J. L. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor: projected survival. Journal of Cystic Fibrosis. 2023; 22 (4): 607–614. doi: 10.1016/j.jcf.2023.02.004.
8. Kondratieva E. I., Voronkova A. Yu., Fatkhullina I. R., Orlov A. V., Pyaterkina O. G., Protasova T. A., Psyurnikova O. S. Study of the efficacy and safety of the generic drug Trilexa. Pulmonology. 2025; 35 (6): 832–843. doi: 10.18093/0869-0189-2025-35-6-832-843.
9. Krasovsky S. A., Kagazetchev R. U. Use of the generic drug ETI in patients with cystic fibrosis. Pulmonology. 2023; 33 (6): 781–791. doi: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-781-79110.
10. Scientific and analytical report on the assessment of clinical efficacy, safety, and bioequivalence of Trilexa. Moscow; 2025.
11. Baran E., Pereyra B., Mattos L., Real-world experience with bioequivalent ETI formulations. Journal of Cystic Fibrosis. 2025; 24 (2): S212. doi: 10.1016/S1569-1993(25)02000-4.
12. Tupayachi O. M., Pereyra B., Baran E. Comparative clinical outcomes of Trikafta versus bioequivalent ETI. Journal of Cystic Fibrosis. 2025; 24 (2): S397. doi: 10.1016/S1569-1993(25)02281-7.
13. Kameneva M. Yu., Chernyak A. V., Aisanov Z. R., Avdeev S. N., Babak S. L., Belevsky A. S., Beresten N. F., Kalmanova E. N., Malyavin A. G., Perelman Yu. M., Prikhodko A. G., Struchkov P. V., Chikina S. Yu., Chushkin M. I. Spirometry: national recommendations. Pulmonology. 2023; 33 (3): 307–340. doi: 10.18093/0869-0189-2023-33-3-307-340.
14. Zemanick E. T., Ramsey B., Sands D., McKone E. F., Fajac I., Taylor-Cousar J. L., Mall M. A., Konstan M. W., Nair N., Zhu J., Arteaga-Solis E., Van Goor F., McGarry L., Prieto-Centurion V., Sosnay P. R., Bozic C., Waltz D., Mayer-Hamblett N. Sweat chloride reflects CFTR function. Journal of Cystic Fibrosis. 2025; 24 (2): 246–254. doi: 10.1016/j.jcf.2024.12.006.

Информация об авторах

Д. Ф. Сергиенко, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0002-0875-6780, e-mail: gazken@rambler.ru;

О. И. Голубцова, кандидат медицинских наук, заведующая отделением пульмонологии и аллергологии, Республиканская детская клиническая больница, Чебоксары, Россия, ORCID: 0000-0002-0875-6780, e-mail: vakcina2007@mail.ru;

Е. А. Енина, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, России, ORCID: 0000-0002-5306-8223, e-mail: Pulmonolog26 @ yandex.ru.

Information about the authors

D. F. Sergienko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0002-0875-6780, e-mail: gazken@rambler.ru;

O. I. Golubtsova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department, Republican Children's Clinical Hospital, Cheboksary, Russia, ORCID: 0000-0002-0875-6780, e-mail: vaccina2007@mail.ru;

E. A. Enina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia, ORCID: 0000-0002-5306-8223, e-mail: Pulmonolog26@yandex.ru.

Статья поступила в редакцию 17.02.2026; одобрена после рецензирования 27.03.2026; принята к публикации 15.06.2026.

The article was submitted 17.02.2026; approved after reviewing 27.03.2026; accepted for publication 15.06.2026.