

Опыт применения препарата Трилекса у детей 6–18 лет при муковисцидозе

Е.И. Кондратьева^{1,2}, А.Ю. Воронкова^{1,2}

¹ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (ул. Москворечье, д. 1, г. Москва, 115522, Россия)

² ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области» (Московская обл., г. Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24а, стр. 1, 115093, Россия)

Резюме

На восстановление функции белка CFTR, кодирующего хлорный канал в клетках, способны влиять CFTR-модуляторы. Максимальный эффект показала трехкомпонентная терапия, содержащая элексакафтор, тезакафтор (корректоры) и ивакафтор (потенциатор). На территории Российской Федерации зарегистрировано два препарата с данной комбинацией — оригинальный препарат Трикафта® и генерический препарат Трилекса®.

Цель. Оценить эффективность и безопасность терапии препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор у детей с муковисцидозом в двух возрастных группах при смене препарата в рамках одного МНН.

Материалы и методы. Проведен анализ Российского регистра (данные по таргетной терапии) пациентов с муковисцидозом с 01.01.2025 по 01.08.2025 г. Контроль показателей эффективности и безопасности проводили на старте терапии (последний день приема оригинального препарата) и затем через 30 и 90 дней приема генерического препарата. 151 пациент был разделен на 2 возрастные группы: 6–11 лет — 55 человек, 12–18 лет — 96 подростков. Группы были сопоставимы по основным показателям течения заболевания.

Результаты. Показано значимое увеличение роста, массы тела в обеих группах и ИМТ в группе 6–11 лет. В группе 12–18 вес и рост увеличились через 3 месяца терапии по сравнению со стартом и 1 месяц терапии (вес — $p_{1-3} = 0,0127$, $p_{2-3} = 0,007$, рост — $p_{1-3} = 0,001$, $p_{2-3} = 0,016$). В группе 6–11 лет — вес $p_{1-2} = 0,009$, $p_{1-3} = 0,004$, $p_{2-3} = 0,009$, рост $p_{1-2} = 0,010$, $p_{1-3} = 0,000$, $p_{2-3} = 0,002$, ИМТ $p_{1-3} = 0,030$, $p_{2-3} = 0,036$. Данные спирометрии, достигнутые при применении оригинального

препарата, оставались высокими и не менялись в течение 90 дней терапии генерическим препаратом. Проводимость пота через 1 месяц терапии увеличилась в группе подростков ($p_{1-2} = 0,048$), но оставалась в пограничных значениях. Проводимость пота в группе 6–11 лет через 1 месяц терапии снизилась, но без статистически значимой разницы ($p_{1-2} = 0,451$), оставаясь в пограничных значениях. В группе 12–18 лет отмечено снижение АСТ через 3 месяца терапии генерическим препаратом — АСТ ед/л старт/последний день приема оригинального препарата — 22,5 (16,8; 29,0), АСТ ед/л через 3 месяца приема генерического препарата — 21,0 (16,0; 26,0), ($p_{1-3} = 0,005$). Отмечено снижение общего билирубина мкмоль/л через 3 месяца терапии — 12,25 (9,4; 17,4) по сравнению с показателями через 1 месяц терапии генерическим препаратом 11,0 (7,9; 16,7) ($p_{2-3} = 0,017$). Все показатели находились в рамках референсных значений. Показатели АД не менялись. Количество нежелательных реакций было низким, купировались самостоятельно, не требовали снижения дозы, временной или полной отмены препарата.

Заключение. Исследование эффективности и безопасности терапии препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор у детей в двух возрастных группах при смене препарата в рамках одного МНН показало, что эффект, полученный ранее при применении оригинального препарата более 12 месяцев, сохраняется, частота нежелательных реакций при терапии воспроизведенным препаратом не превышает таковую при применении оригинального препарата. Исследования эффективности и безопасности терапии генерическим препаратом Трилекса® будут продолжены.

Ключевые слова: дженерик, корректор, муковисцидоз, нежелательные реакции, потенциатор, таргетная терапия, эффективность, функция внешнего дыхания

Для цитирования: Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю. Опыт применения препарата Трилекса у детей 6–18 лет при муковисцидозе. *Архив педиатрии и детской хирургии*. 2025;3(2):43–52. doi: 10.31146/2949-4664-apps-3-2-43-52

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Кондратьева Елена Ивановна, д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, зав. кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»; зам. директора по науке, руководитель центра наследственных заболеваний лёгких ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407> e-mail: elenafpk@mail.ru

Воронкова Анна Юрьевна, к.м.н., в.н.с. научно-клинического отдела муковисцидоза; ведущий научный сотрудник отдела наследственных и метаболических заболеваний, врач-педиатр отделения муковисцидоза ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области». <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990> e-mail: voronkova111@yandex.ru

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Источник финансирования

Статья написана на основании выполнения НИР «Разработка медицинской технологии прогнозирования и оценки эффективности и безопасности терапии CFTR модуляторами муковисцидоза» № госрегистрации: 123052200007-4.

Благодарности

Авторы выражают благодарность всем участникам Регистра пациентов муковисцидоза РФ.

✉ Elena I. Kondratyeva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Cystic Fibrosis Research and Clinical Department and Head of the Department of Respiratory Disease Genetics at the Institute of Higher and Continuing Professional Education at the Research Centre for Medical Genetics; Deputy Director for Research and Head of the Cystic Fibrosis Center at the Scientific Research Clinical Institute of Childhood. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407> e-mail: elenafpk@mail.ru

Anna Yu. Voronkova, Leading Researcher, Cystic Fibrosis Clinical Research Department, Medical Genetics Research Center, Leading Researcher, Department of Hereditary and Metabolic Diseases, Pediatrician, Cystic Fibrosis Department, Scientific Research Clinical Institute of Childhood. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990> e-mail: voronkova111@yandex.ru

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Funding source

The research was supported by the research project "Development of medical technology for predicting and evaluating the effectiveness and safety of therapy with CFTR modulators for cystic fibrosis", No. 123052200007-4.

Acknowledgements

The authors express their gratitude to all participants of the Russian Cystic Fibrosis Patient Registry.

ORIGINAL ARTICLES

Application experience of the Trilexa drug in children aged 6–18 years with cystic fibrosis

Elena I. Kondratyeva^{1,2}, Anna Yu. Voronkova^{1,2}

¹ Research Centre for Medical Genetics (1, Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russia)

² Scientific Research Clinical Institute of Childhood (Moscow region, Mytishchi, Kominterna street, 24a, building 1, 115093, Russia)

Abstract

CFTR modulators are capable of restoring the function of the CFTR protein, which encodes the chloride channel in cells. A triple therapy containing elexacaftor, tezacaftor (correctors), and ivacaftor (potentiator) has demonstrated the greatest effect. Two drugs containing this combination are registered in the Russian Federation: the original drug Trikafta® and the generic drug Trilexa®.

Objective. To evaluate the efficacy and safety of ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor and ivacaftor in children with cystic fibrosis in two age groups when switching drugs within the same INN.

Materials and methods. An analysis of the Russian registry (data on targeted therapy) of patients with cystic fibrosis from January 1, 2025, to August 1, 2025 was performed. The efficacy and safety indicators were monitored at the start of therapy (the last day of taking the original drug) and then after 30 and 90 days of taking the generic drug. The study involved 151 patients, who were divided into two age groups: 55 patients aged 6–11 years and 96 adolescent patients aged 12–18 years. The groups were comparable in terms of the key disease indicators.

Results. A significant increase in height and weight was demonstrated in both groups, as well as BMI in the 6–11 year group. In the 12–18 year group, weight and height increased after three months of therapy compared to the start and first month of therapy (weight — $p_{1-2} = 0.0127$, $p_{2-3} = 0.007$, height — $p_{1-2} = 0.001$,

$p_{2-3} = 0.016$). In the 6–11 year old group — weight $p_{1-2} = 0.009$, $p_{1-3} = 0.004$, $p_{2-3} = 0.009$, height $p_{1-2} = 0.010$, $p_{1-3} = 0.000$, $p_{2-3} = 0.002$, BMI $p_{1-3} = 0.030$ $p_{2-3} = 0.036$. Spirometry data achieved with the use of the original drug were high and remained unchanged during 90 days of therapy with the generic drug. Sweat conductivity after one month of therapy increased in the adolescent group ($p_{1-2} = 0.048$), although remaining within the borderline values. Sweat conductivity in the 6–11 year group after one month of therapy decreased, although without a statistically significant difference ($p_{1-2} = 0.451$), remaining within the borderline values. In the 12–18 year group, a decrease in AST was noted after three months of therapy with the generic drug: AST U/l start/last day of taking the original drug — 22.5 (16.8; 29.0), AST U/l after 3 months of taking the generic drug — 21.0 (16.0; 26.0), ($p_{1-3} = 0.005$). A decrease in the total bilirubin (μ mol/L) was noted after three months of therapy — 12.25 (9.4; 17.4) compared to the values after one month of therapy with the generic drug — 11.0 (7.9; 16.7), ($p_{2-3} = 0.017$). All parameters were within the reference values. Blood pressure parameters remained unchanged. The incidence of adverse reactions was low, resolved spontaneously, and did not require a dose reduction, temporary or complete discontinuation of the drug.

Conclusion. The conducted study of the efficacy and safety of ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor and ivacaftor in children across two age groups after switching medications within the same INN showed that the effect previously obtained with the use of the original drug for more than 12 months is main-

tained, and the frequency of adverse reactions during therapy with the generic drug does not exceed that when using the original drug. Studies of the efficacy and safety of the generic drug Trilexa® will be continued.

Keywords: generic, corrector, cystic fibrosis, adverse reactions, potentiator, targeted therapy, efficacy, respiratory function

For citation: Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu. Application experience of the Trilexa drug in children aged 6–18 years with cystic fibrosis. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2025;3(2):43–52. doi: 10.31146/2949-4664-apps-3-2-43-52

Введение

Муковисцидоз (МВ) — наиболее частое наследственное заболевание, приводящее к повреждению всех органов и систем с экзокринными железами (тип наследования — аутосомно-рецессивный), патогенные варианты возникают в гене трансмембранныго регулятора проводимости муковисцидоза (МВТР) [1]. С 2012 года в арсенале врачей и пациентов появились CFTR-модуляторы — препараты, являющиеся корректорами и потенциаторами функции хлорного канала [2, 3, 4].

Максимально эффективен в настоящее время трехкомпонентный препарат, представленный сочетанием двух корректоров (элексакафтор и тезакафтор) и потенциатором (ивакафтор). Препарат одобрен для детей от двух лет. Эффективен в отношении гомозигот F508del, компаунд-гетерозигот по F508del, компаунд-гетерозигот с одним из 271 патогенного варианта в гене CFTR [5]. В Российской Федерации пациенты с 2 до 19 лет с МВ обеспечиваются трехкомпонентной терапией «Фондом поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями «Круг добра».

В мире и в Российской Федерации в различных возрастных популяциях пациентов проведены многочисленные исследования эффективности и безопасности терапии ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор [6–13].

Переход на новый препарат в рамках одного международного непатентованного наименования (МНН) вызвал много возражений и эмоциональных реакций со стороны пациентского сообщества и представляет несомненный интерес для понимания сопоставимости препаратов в реальной клинической практике. Ранее согласно существующему положению о регистрации генерических препаратов были проведены клинические исследования биоэквивалентности с участием здоровых добровольцев после приема в постпрандиальных условиях однократной дозы фиксированной комбинации 75/50/100 мг ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и 150 мг ивакафтор исследуемого препарата Трилекса® от Tuteur S.A.C.I.F.I.A. по сравнению с 1 таблеткой, покрытой пленочной оболочкой, референтного препарата Кафтрио®/Калидеко® от Vertex Pharmaceuticals

(Ireland) Limited, содержащего такое же количество активных веществ [14].

В настоящее время недостаточно данных об эффективности и безопасности генерической формы МНН ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор (лекарственный препарат Трилекса®, Tuteur S.A.C.I.F.I.A., Буэнос-Айрес, Аргентина).

В России проведено полугодовое исследование у взрослых пациентов ($n = 11$). Показаны положительные эффекты в отношении функции внешнего дыхания, респираторного синдрома (кашель, количество мокроты), улучшения толерантности к физическим нагрузкам, функции хлорного канала по данным потовой пробы, динамики ИМТ, веса. Показана хорошая переносимость препарата [15]. Настоящее исследование является первым по оценке эффективности и безопасности первого генерического препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор в детской практике.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность терапии препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор у детей с муковисцидозом в двух возрастных группах при смене препарата в рамках одного МНН.

Материалы и методы

Изучена лекарственная форма в виде набора таблеток, покрытых пленочной оболочкой, ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор (37,5 мг + 25 мг + 50 мг и 75 мг; 75 мг + 50 мг + 100 мг и 150 мг по торговому наименованию (ТН) Трилекса® (Tuteur S.A.C.I.F.I.A., Буэнос-Айрес, Аргентина)).

Проведен анализ данных по таргетной терапии Российского регистра пациентов с муковисцидозом.

Дизайн исследования — наблюдательное нерандомизированное неконтролируемое продольное исследование с контрольными временными точками.

Обследован 151 пациент. Пациенты были разделены на 2 возрастные группы согласно категориям в инструкции к препарату: от ≥ 6 до < 12 лет — 55 человек, 96 подростков от ≥ 12 до < 18 лет.

Исследование проводили в первый день приема генерического препарата, точка старт соответствовала последнему дню приема оригинального препарата Трикафта®. Среднее время приема оригинального CFTR-модулятора в общей группе составило 18,4 мес.

Контроль проводился через 30 (± 14) и 90 (± 14) дней приема генерического препарата.

Пациенты проходили физикальный осмотр, измерялись параметры нутритивного статуса (масса, рост, индекс массы тела — ИМТ по Quetelet (масса (кг)/рост (см) и шкале WHO AnthroPlus (для детей старше 5 лет) (ВОЗ)), показатели респираторной функции — форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) [16], определялась функция хлорного канала — проводимость потовой жидкости на аппарате Nanoduct (Вескор, США), показатели безопасности: аланинаминотрансфераза (АЛТ ед/л), аспартатаминотрансфераза (АСТ ед/л), билирубин общий (мкмоль/л), уровень артериального давления (АД мм рт. ст.), осмотр офтальмолога — наличие караракты [4].

В таблице 1 показана общая характеристика групп по демографическим, диагностическим, генетическим показателям. Группы не имели отличий по полу, времени диагностики МВ, дебюта клинических проявлений, в том числе наличию мекониевого илеуса в анамнезе, по генотипу («тяжелый», «мягкий»).

Таблица 1.

Характеристика возрастных групп

Table 1.

Characteristics of age groups

Показатель	Всего, n = 151		6–11 лет, n = 55		12–18 лет, n = 96		p
	1	2	3				
Пол, n/%	м	ж	м	ж	м	ж	
	69/46	92/54	24/44	31/56	45/47	51/53	0,071
Средний возраст, лет	12,8 (11; 15,2)		10,5 (9,2; 11,4)		14,5 (13,1; 16,3)		$p_{2-3} < 0,001$
Возраст постановки диагноза, лет	0,2 (0,1; 0,5)		0,2 (0,1; 0,4)		0,2 (0,1; 0,55)		0,816
Мекониевый илеус, n/%	21/14%		5/9%		16/17%		0,187
Генотип, n/%							
нетF508del/ нетF508del	18/12		7		11/11		0,237
F508del/ нетF508del	92/61		37		55/57		
F508del/ F508del	40/27		10		30/31		
мягкий	35/24		13/25		22/24		
тяжелый	109/76		39/75		70/76		0,884

Критерии включения: диагноз МВ, установленный согласно клиническим рекомендациям «Кистозный фиброз (муковисцидоз) (2021); возраст 6–18 лет; не менее 12 месяцев применения оригинального препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор, а затем 90 дней применения генерического препарата; подписанное законными предста-

вителями или подростками старше 15 лет добровольное информированное согласие.

Частота нежелательных реакций (НР) оценивалась на протяжении всего исследования. Во всех случаях серьезных НР критерием серьезности было указано «клинически значимое событие», по степени достоверности причинно-следственной связи «лекарственный препарат-НР» как «вероятная» у всех пациентов.

Этическая экспертиза. Документы исследования, включая форму информированного согласия на участие в исследовании и сбор информации медицинского характера, были одобрены Этическим комитетом ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова» Минобрнауки России 19.04.21 г. (председатель — проф. Л.Ф. Курило).

Методы статистического анализа данных

Статистический анализ проводили с использованием программ IBM SPSS Statistics v.26 (IBM, США). Медиану (Me) и квартили (Q1; Q3) оценивали при распределении, отличном от нормального. Нормальность распределения определяли по критерию Колмогорова — Смирнова. Связанные совокупности (анализ «до — после») оценивались с применением критерия Уилкоксона (распределение отличное от нормального). Качественные признаки указывались в абсолютных значениях с указанием долей (%). Анализ номинальных данных проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона, сравнение связанных совокупностей — тестом МакНемара. Значимость оценивали по $p < 0,05$.

Результаты

Показатели функции внешнего дыхания представлены в таблице 2, дети в возрасте 6–11 лет имели лучшие показатели ФЖЕЛ ($p_{2-3} = 0,049$), по показателю ОФВ₁ отличий не выявлено. Показатели микробиоты нижних дыхательных путей не отличалась в обеих группах.

Не выявлено отличий по частоте и характеру осложнений (табл. 3).

Дети получали базовую терапию в одинаковом объеме. Только ингаляции маннитола чаще получали подростки (табл. 4).

Отмечено достоверно значимое увеличение роста, массы тела и ИМТ в группе подростков. Показатели функции внешнего дыхания оставались высокими и не менялись. Показатели АД также не менялись. Проводимость пота через 1 месяц терапии увеличилась ($p_{1-2} = 0,048$), но оставалась в граничных значениях. Отмечено снижение АЛТ, некоторое увеличение общего билирубина через 1 месяц с последующим снижением. Все показатели находились в рамках референсных значений (табл. 5).

Аналогично группе подростков в группе детей 6–11 лет установлено значимое увеличение роста, массы

Таблица 2.

Характеристика функции внешнего дыхания и микробиологического статуса респираторного тракта в возрастных группах*

Table 2.

Characteristics of the external respiratory function and microbiological status of the respiratory tract in age groups*

Группы	Всего		6–11 лет	12–18 лет	<i>p</i>
	1	2	3		
Функция внешнего дыхания					
<i>n</i>	137	42	94		
ОФВ ₁ , % должн	102,00 (85,5; 113,0)	104,00 (89,0; 118,0)	99,50 (84,8; 111,0)	0,190	
ФЖЕЛ % должн	99,00 (91,0; 108,0)	102,00 (92,0; 112,0)	98,00 (89,0; 105,0)	<i>p</i> ₂₋₃ = 0,049	
Частота встречаемости микрофлоры респираторного тракта					
<i>n</i>	137	50	87		
MSSA	108/79	41/82	67/77	0,491	
MRSA	5/4	2/4	3/3	0,868	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	52/38	16/32	36/41	0,276	
<i>Burkholderia cepacia complex</i>	1/1	1/2	0/0	0,188	
<i>Achromobacter species</i>	8/6	3/6	5/6	0,952	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4/3	1/2	3/3	0,620	
<i>E. coli</i>	3/2	2/4	1/1	0,272	

Примечание.

* — указано количество пациентов, которым проведены данные исследования.

MSSA — methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* — метициллин чувствительный золотистый стафилококк.

MRSA — methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* — метициллин резистентный золотистый стафилококк.

Note.

* — the number of patients who underwent these studies.

MSSA — methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*.

MRSA — methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

тела и ИМТ. Показатели функции внешнего дыхания не менялись и были высокими. Не зарегистрировано изменений показателей АД. Проводимость пота через 1 месяц терапии снизилась, но без статистически значимой разницы ($p_{1-2} = 0,451$), оставаясь в пограничных значениях. Все биохимические показатели находились в рамках референтных значений и не менялись (табл. 6).

У большинства пациентов НР отсутствовали (табл. 7). 4 пациента (3 — старше 12 лет) жаловались на боли в животе. На старте терапии жалобы на диарею отмечались у 4 пациентов (3 — старше 12 лет). Один из этих детей отмечал диарею и через 3 мес. терапии. Два пациента наблюдались с катаректой, сформированной после старта терапии оригинальным препаратом. 10 пациентов (6 подростков старше 12 лет) жаловались на головную боль на старте терапии, на фоне приема генерического препарата количество пациентов с головной болью сократилось до 3 человек через 3 месяца терапии. Наружение сна отмечалось у двух пациентов на старте те-

Таблица 3.

Характеристика осложнений в возрастных группах*, *n*/%

Table 3.

Characteristics of complications in age groups, *n*/%

Осложнения	Всего			<i>p</i>
	Группы	1	2	
<i>n</i>	137	50	87	
АБЛА**	1/1	1/2	0/0	0,186
МЗСД***	5/4	0/0	5/6	0,225
Цирроз печени	13/10	3/6	10/12	0,282
СДИО****	1/1	1/2	0/0	0,186
Синдром потери солей	1/1	1/2	0/0	0,186
Синусит с полипами	38/35	11/37	27/35	
Синусит без полипов	70/65	19/63	51/65	0,842
Остеопороз	2/2	0/0	2/2	0,268

Примечание.

* — указано количество пациентов, которым проведены данные исследования.

**АБЛА — аллергический бронхолегочный аспергиллез.

***МЗСД — муковисцидозависимый сахарный диабет.

****СДИО — синдром дистальной интестинальной обструкции.

Note.

* — the number of patients who underwent these studies.

**ABPA — allergic bronchopulmonary aspergillosis.

***CFDM — cystic fibrosis-related diabetes mellitus.

****DIOS — distal intestinal obstruction syndrome.

рапии, продолжалось у одного из них через 30 дней. Через 90 дней двое других пациентов начали жаловаться на нарушение сна, а те, кто страдал данным НР на старте и через 30 дней, через 90 дней уже не имели таких жалоб. Большинство НР купировались самостоятельно и не требовали снижения дозы, временной отмены или полной отмены препарата.

Обсуждение

В исследовании получены результаты, которые согласуются с эффектами таргетной терапии. Положительная динамика ИМТ у детей и подростков описана во всех клинических исследованиях, и дети постоянно растут, особенно в периоды первого вытягивания 6–7 лет и в подростковом периоде [6, 8, 11, 17, 18].

Показано позитивное влияние трехкомпонентной генерической таргетной терапии на нутритивный статус, что было описано в РФ при применении оригинального препарата [12, 13].

Положительная динамика потового теста показана у детей 6–11 лет, в группе подростков — некоторое повышение. Показатели находились в пограничных значениях, что согласуется с международными [19, 20] и российскими [12, 13] данными по применению оригинального препарата. Необходимо отметить, что показатели потового теста были ниже, чем у взрослых в ранее проведенном исследовании в РФ [15]. В данном исследовании через 6 месяцев

Таблица 4.

Характеристика терапии в возрастных группах*, %

Table 4.

Characteristics of therapy in age groups, %

Терапия	Всего	6–11 лет	12–18 лет	p
Группы	1	2	3	
n	128	47	81	
Ингаляции гипертонического раствора NaCl (> 3 мес.)	93	100	89	0,080
Длительные ингаляции маннитол (> 3 мес.)	7	0	11	0,018
Ингаляционные антибиотики (> 3 мес.)	38	30	43	0,132
Внутривенные антибиотики (более 1 раза)	34	26	38	0,141
Таблетированные антибиотики (более 1 раза)	63	64	63	0,922
Бронходилататоры ингаляционные короткого действия (> 3 мес.)	32	34	31	0,710
Бронходилататоры ингаляционные длительного действия (> 3 мес.)	5	9	4	0,249
Ингаляционные стероиды (> 3 мес.)	18	17	19	0,832
Дорназа-альфа (> 3 мес.)	100	100	100	
Азитромицин или другие макролиды (> 3 мес.)	12	9	14	0,390
Урсодезоксихолевая кислота (> 3 мес.)	93	89	95	0,224
Панкреатические ферменты (> 3 мес.)	90	85	93	0,177
Ингибиторы протонной помпы (> 3 мес.)	13	6	17	0,080
Жирорастворимые витамины (> 3 мес.)	91	89	91	0,709
Кинезитерапия (> 3 мес.)	91	93	90	0,518
Неинвазивная вентиляция легких (> 3 мес.)	1	2	0	0,188

Примечание.

* — указано количество пациентов, которым проведены данные исследования.

Note.

* — the number of patients who underwent these studies is indicated.

проводимость пота оставалась выше 80 ммоль/л, что можно объяснить возрастом пациентов. Ранее было обосновано положение, что с возрастом показатели потового теста выше и у взрослых пациентов потовая проба снижается хуже, чем у детей, особенно младшего возраста и до 12 лет [19].

Показатели респираторной функции по результатам спирометрии, достигнутые при применении оригинального препарата, сохранялись в течение 90 дней терапии генерическим препаратом и согласуются с таковыми, представленными в публикациях с результатами исследований III фазы у детей с МВ 6–18 лет [17, 18].

Таблица 5.

Эффективность и безопасность применения генерического препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор в группе подростков 12–18 лет (Q25, Q75)

Table 5.

Efficacy and safety of using the generic drug ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor and ivacaftor in the group of adolescents aged 12–18 years, (Q25, Q75)

Показатель	Старт	30 дней	90 дней	p
Масса тела, кг	49 (42,4; 60,5)	49,25 (42,2; 60,8)	51,5 (42,0; 61,5)	$p_{1-2}=0,270$ $p_{1-3}=0,0127$ $p_{2-3}=0,007$
Рост, см	162,5 (152,3; 172,3)	162 (153,3; 172,3)	161,0 (152,5; 168,0)	$p_{1-2}=0,048$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,016$
ИМТ	20,05 (17,3; 21,3)	19,55 (17,5; 21,4)	20,1 (17,7; 21,5)	$p_{1-2}=0,521$ $p_{1-3}=0,23$ $p_{2-3}=0,102$
ФЖЕЛ (% долж.)	96,25 (89,0; 104,8)	96,5 (90,6; 103,8)	100,8 (92,0; 107,0)	$p_{1-2}=0,963$ $p_{1-3}=0,183$ $p_{2-3}=0,906$
ОФВ ₁ (в % долж.)	97 (85,0; 109,9)	99,5 (84,5; 107,8)	99,9 (89,0; 11,0)	$p_{1-2}=0,44$ $p_{1-3}=0,066$ $p_{2-3}=0,753$
Систолическое АД, мм рт. ст.	110 (100,0; 120,0)	110 (100,0; 120,0)	110,0 (100,0; 114,8)	$p_{1-2}=0,565$ $p_{1-3}=0,720$ $p_{2-3}=0,496$
Диастолическое АД, мм рт. ст.	70 (70,0; 72,5)	70 (65,0; 71,5)	70,0 (70,0; 79,5)	$p_{1-2}=0,259$ $p_{1-3}=0,344$ $p_{2-3}=0,074$
Проводимость пота, ммоль/л (Нанодакт)	65,5 (56,0; 76,8)	73 (56,5; 81,3)	—	$p_{1-2}=0,048$
АЛТ, ед/л	17 (13,0; 30,0)	17 (14,0; 27,5)	17,0 (14,0; 32,0)	$p_{1-2}=0,738$ $p_{1-3}=0,584$ $p_{2-3}=0,513$
АСТ, ед/л	22,5 (16,8; 29,0)	20,5 (16,8; 25,3)	21,0 (16,0; 26,0)	$p_{1-2}=0,176$ $p_{1-3}=0,005$ $p_{2-3}=0,359$
Билирубин, мкмоль/л	11,85 (8,9; 17,3)	12,25 (9,4; 17,4)	11,0 (7,9; 16,7)	$p_{1-2}=0,427$ $p_{1-3}=0,444$ $p_{2-3}=0,017$

Исследование, проведенное в РФ среди пациентов старше 18 лет, показало, что на терапии генерическим препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор повысились показатели функции внешнего дыхания. Абсолютное увеличение ОФВ₁ на визите 3 (6 месяцев) составила $12,9 \pm 8,1\%$, Me — $11,2 (11,2)\%$ [15]. Частота легочных обострений в проведенном исследовании была редкой в каждой возрастной группе, так как пациенты принимали длительно (Me 18,4 мес.) таргетную терапию. У большинства пациентов НР отсутствовали. При использовании оригинального препарата (на старте генерического препарата) НР были легкими и умеренными

Таблица 6.

Эффективность и безопасность применения генерического препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор в группе 6–11 лет (Q25, Q75)

Table 6.

Efficacy and safety of the generic drug ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor and ivacaftor in the 6–11 year group (Q25, Q75)

Показатель	Старт	30 дней	90 дней	p
	1	2	3	
Масса тела, кг	35,5 (30,0; 42,3)	36 (30,9; 44,1)	39,0 (35,0; 44,0)	$p_{1-2}=0,009$ $p_{1-3}=0,004$ $p_{2-3}=0,009$
Рост, см	143,5 (137,0; 147,9)	143,6 (138,5; 149,4)	143,0 (137; 151,0)	$p_{1-2}=0,010$ $p_{1-3}=0,000$ $p_{2-3}=0,002$
ИМТ	17,15 (15,7; 19,2)	17,35 (15,8; 19,4)	18,5 (17,0; 21,8)	$p_{1-2}=0,098$ $p_{1-3}=0,030$ $p_{2-3}=0,036$
ФЖЕЛ, % должн.	94,0 (83,5; 107,8)	97,5 (90,3; 114,5)	101,0 (89,0; 110,0)	$p_{1-2}=0,397$ $p_{1-3}=0,293$ $p_{2-3}=0,944$
ОФВ ₁ , % должн.	93,0 (83,9; 106,5)	97,0 (78,0; 109,5)	97,0 (89,0; 105,0)	$p_{1-2}=0,767$ $p_{1-3}=0,629$ $p_{2-3}=0,068$
Систолическое АД, мм рт. ст.	100,0 (95,0; 110,0)	100,0 (90,0; 110,0)	100,0 (96,0; 110,0)	$p_{1-2}=0,211$ $p_{1-3}=0,062$ $p_{2-3}=0,106$
Диастолическое АД, мм рт. ст.	69,0 (60,0; 70,0)	70,0 (60,0; 70,0)	69,0 (60,0; 70,0)	$p_{1-2}=0,893$ $p_{1-3}=0,773$ $p_{2-3}=0,114$
Проводимость пота, ммоль/л (Нанодакт)	67 (59,0; 74,0)	62 (58,0; 75,0)	—	$p_{1-2}=0,451$
АЛТ, Ед/л	20 (14,0; 37,0)	20 (17,0; 29,0)	23,0 (17,0; 38,0)	$p_{1-2}=0,379$ $p_{1-3}=0,115$ $p_{2-3}=0,752$
АСТ, ед/л	28 (21,0; 33,0)	27 (21,0; 31,0)	27,0 (21,0; 33,0)	$p_{1-2}=0,759$ $p_{1-3}=0,107$ $p_{2-3}=0,752$
Билирубин, ммоль/л	8,4 (5,9; 12,8)	10 (4,5; 12,7)	7,3 (5,0; 10,0)	$p_{1-2}=0,754$ $p_{1-3}=0,310$ $p_{2-3}=0,600$

(диарея, боли в животе, утомляемость, нарушение сна, головная боль) у 28 пациентов (18,5%).

Генерический препарат ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор хорошо переносился взрослыми пациентами. Пациентов, прекративших лечение по причине развития НР, не было. У 5 пациентов выявлено умеренное повышение билирубина, у двух — в сочетании с повышением АЛТ, АСТ с последующей нормализацией без применения терапии. У 1 пациента диагностирован синдром Жильбера.

НР расценены как клинически незначимые, не потребовалось отмены или снижения дозы препарата или фармакологической поддержки. У 3 пациентов в начале применения генерического препарата отмечалась кожная сыпь, у одного — расстройство стула.

Таблица 7.

Характеристика основных НР в возрастных группах 6–11 лет ($n = 55$) и 12–18 лет ($n = 96$) в течение 90 дней

Table 7.

Characteristics of the main adverse reactions in the age groups 6–11 years ($n = 55$) and 12–18 years ($n = 96$) over 90 days

НР	Возраст	Старт	30 дней	90 дней
Боли в животе, $n/\%$	6–11	1/1,81	0	1/1,81
	12–18	3/3,13	0	2/2,08
Диарея, $n/\%$	6–11	1/1,81	0	0
	12–18	3/3,13	0	1/1,04
Тахикардия, $n/\%$	6–11	1/1,81	0	0
	12–18	0	0	0
Головная боль, $n/\%$	6–11	4/7,27	0	1/1,81
	12–18	6/6,25	0	2/2,08
Нарушение сна, $n/\%$	6–11	0	0	1/1,81
	12–18	2/2,08	1/1,04	1/1,04
Усталость, $n/\%$	6–11	2/3,63	0	1/1,81
	12–18	3/3,13	0	1/1,04
Катаракта, $n/\%*$	6–11	0	NA*	NA*
	12–18	2/2,08	NA*	NA*

Примечание.

* — на 30-й и 90-й день дети не осматривались офтальмологом — по протоколу обследование офтальмологом проводится каждые 6 месяцев терапии.

Note.

* — on the 30th and 90th days, children were not examined by an ophthalmologist. According to the protocol, an examination by an ophthalmologist is carried out every six months of therapy.

У 1 пациента отмечалась эозинофилия до 8,4%, еще у 1 пациента — сухость глаз, купированные самостоятельно и не расцененные как клинически значимые, при которых отмены или снижения дозы препарата и назначения дополнительной терапии для их купирования не потребовалось. Полученные данные по безопасности соответствуют литературным источникам по применению оригинального препарата.

Проведенное исследование отличается тем, что взрослые пациенты в вышеуказанном исследовании стартовали с генерического препарата, а пациенты детского и подросткового возраста данного исследования более 12 месяцев получали оригинальный препарат. Вероятно, сопоставимая эффективность препаратов в рамках единого МНН и пролонгированная терапия обусловили хорошую переносимость генерического препарата.

Опубликованные данные по безопасности CFTR-модуляторов подтверждают хорошую переносимость таргетной терапии. Исследования в РФ в реальной клинической практике это подтверждают.

По результатам клинических исследований III фазы по применению препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор сообщалось о частоте появления сыпи в 4–10,9% случаев. Наблюдались кожные реакции в виде меланоцитарных нейусов, сыпи, эпидермального некролиза, угрей [21].

Повреждение печени — потенциальный побочный эффект модуляторов CFTR — отмечен после начала

терапии ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор, особенно в первые 6 месяцев или при сочетании с рядом препаратов, которые усиливают токсическое действие CFTR-модуляторов [18]. Через 3 месяца от начала терапии генерическим CFTR-модулятором не отмечено значимых изменений в сыворотке крови уровней билирубина и печеночных трансаминаз.

Исследования эффективности и безопасности применения генерического препарата Трилекса® (Тютор С.А.С.И.Ф.И.А., Буэнос-Айрес, Аргентина) продолжаются.

Вклад авторов / Author contribution

Е.И. Кондратьева — концепция работы.

А.Ю. Воронкова, Е.И. Кондратьева — сбор и обработка материала, написание текста.

Е.И. Кондратьева — редактирование.

Заключение

Первое исследование оценки эффективности и безопасности терапии препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор в детском возрасте при смене препарата в рамках одного МНН показало, что эффект, полученный ранее при применении оригинального препарата более 12 месяцев, сохраняется, частота нежелательных реакций при терапии воспроизведенным препаратом не превышает таковую при применении оригинального препарата.

Литература

- Клинические рекомендации «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2021–2022–2023) (24.09.2021 г.). Утверждены МЗ РФ. <https://mukoviscidoz.org/doc/%D0%9A%D0%A0372.pdf>
- Ratjen F., Bell S.C., Rowe S.M., Goss C.H., Quittner A.L., Bush A. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15010. doi: 10.1038/nrdp.2015.10.
- Mall M.A., Mayer-Hamblett N., Rowe S.M. Cystic fibrosis: emergence of highly effective targeted therapeutics and potential clinical implications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:1193–1208. doi: 10.1164/rccm.201910-1943SO.
- Таргетная терапия кистозного фиброза (муковисцидоза). Методические рекомендации. М., 2023. https://www.pediatr-russia.ru/information/events/program/Таргетная_терапия_МВ_методреком_2023_compressed.pdf
- <https://www.cff.org/media/35311/download?inline>, 29 Date of access 20.08.2025
- Lopez A., Daly C., Vega-Hernandez G., et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor projected survival and long-term health outcomes in people with cystic fibrosis homozygous for F508del. *J Cyst Fibros*. 2023 Jul;22(4):607–614. doi: 10.1016/j.jcf.2023.02.004.
- Laselva O., Bartlett C., Gunawardena T.N.A., Ouyang H., Eckford P.D.W., Moraes T.J., Bear C.E., Gonska T. Rescue of Multiple Class II CFTR Mutations by Elexacaftor+tezacaftor+ivacaftor Mediated in Part by the Dual Activities of Elexacaftor as Both Corrector and Potentiator. *Eur. Respir. J*. 2021;57:2002774. doi: 10.1183/13993003.02774-2020.
- Stanke F., Pallenberg S.T., Tamm S., Hedtfeld S., Eichhorn E.M., Minso R., Hansen G., Welte T., Sauer-Heilborn A., Ringshausen F.C., et al. Changes in Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Protein Expression Prior to and during Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor Therapy. *Front. Pharmacol*. 2023;14:1114584. doi: 10.3389/fphar.2023.1114584.
- Sutharsan S., McKone E.F., Downey D.G., et al. Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2022 Mar;10(3):267–277. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00454-9.
- Daines C.L., Tullis E., Costa S., et al. Long-term safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis and at least one F508del allele: 144-week interim results from a 192-week open-label extension study. *Eur Respir J*. 2023 Dec 7;62(6):2202029. doi: 10.1183/13993003.02029-2022.
- Middleton P.G., Mall M.A., Dřevínek P., et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 2019 Nov 7;381(19):1809–1819. doi: 10.1056/NEJMoa1908639.
- Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Жекайте Е.К. Шерман В.Д. и др. Эффективность CFTR-модуляторов в клинической практике (6-месячное наблюдение). *Пульмонология*. 2023;33(2):189–197. doi: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-189-197.
- Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Паснова Е.В., Фатхуллина И.Р., Шерман В.Д. Эффективность и безопасность тройной терапии (элексакафтор / тезакафтор /ивакафтор) у детей с муковисцидозом: 12-месячное наблюдение. *Пульмонология*. 2024;34(2):218–224. doi: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-218-224.
- <https://www.irwin.ru/wp-content/zagruzki/2025/01/Отчет-Трилекса.pdf>
- Красовский С.А., Кагазежев Р.У. Опыт применения генерического препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор; ивакафтор у пациентов с муковисцидозом в условиях рутинной клинической практики. *Пульмонология*. 2023;33(6):781–791. doi: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-781-791.

16. Graham B.L., Steenbruggen I. Reply to Townsend: The American Thoracic Society/European Respiratory Society 2019 spirometry statement and occupational spirometry testing in the United States. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020;201(8):1012–1012. doi: 10.1164/rccm.201912-2530le.
17. Davies J.C., Sermet-Gaudelus I., Naehrlich L., et al. A phase 3, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of tezacaftor in combination with ivacaftor in participants 6 through 11 years of age with cystic fibrosis homozygous for F508del or heterozygous for the F508del-CFTR mutation and a residual function mutation. *J Cyst Fibros.* 2021 Jan;20(1):68–77. doi: 10.1016/j.jcf.2020.07.023.
18. Sutharsan S., McKone E.F., Downey D.G., et al. Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med.* 2022 Mar;10(3):267–277. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00454-9.
19. Zemanick E.T., Ramsey B., Sands D., et al. Sweat chloride reflects CFTR function and correlates with clinical outcomes following CFTR modulator treatment. *J Cyst Fibros.* 2025;24(2):246–254. doi: 10.1016/j.jcf.2024.12.006.
20. Zemanick E.T., Konstan M.W., VanDevanter D.R., et al. Measuring the impact of CFTR modulation on sweat chloride in cystic fibrosis: Rationale and design of the CHEC-SC study. *J Cyst Fibros.* 2021 Nov;20(6):965–971. doi.org: 10.1016/j.jcf.2021.01.011.
21. Okroglic L., Sohier P., Martin C. et al. Acneiform eruption following elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis. *JAMA Dermatol.* 2023;159(1):68–72. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.5208.

References

1. Clinical guidelines «Cystic fibrosis (муковисцидоз)» (2021–2022–2023) (09.24.2021). Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.). <https://mukoviscidoz.org/doc/%D0%9A%D0%A0372.pdf>
2. Ratjen F., Bell S.C., Rowe S.M., Goss C.H., Quintner A.L., Bush A. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15010. doi: 10.1038/nrdp.2015.10.
3. Mall M.A., Mayer-Hamblett N., Rowe S.M. Cystic fibrosis: emergence of highly effective targeted therapeutics and potential clinical implications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201:1193–1208. doi: 10.1164/rccm.201910-1943SO.
4. Targeted therapy of cystic fibrosis (муковисцидоз). Methodical recommendations. Moscow 2023. https://www.pediatri-russia.ru/information/events/program/Таргетная_терапия_МВ_методреком_2023_compressed.pdf
5. <https://www.cff.org/media/35311/download?inline>, 29 Date of access 20.08.2025
6. Lopez A., Daly C., Vega-Hernandez G., et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor projected survival and long-term health outcomes in people with cystic fibrosis homozygous for F508del. *J Cyst Fibros.* 2023 Jul;22(4):607–614. doi: 10.1016/j.jcf.2023.02.004.
7. Laselva O., Bartlett C., Gunawardena T.N.A., Ouyang H., Eckford P.D.W., Moraes T.J., Bear C.E., Gonka T. Rescue of Multiple Class II CFTR Mutations by Elexacaftor+tezacaftor+ivacaftor Mediated in Part by the Dual Activities of Elexacaftor as Both Corrector and Potentiator. *Eur. Respir. J.* 2021;57:2002774. doi: 10.1183/13993003.02774-2020.
8. Stanke F., Pallenberg S.T., Tamm S., Hedtfeld S., Eichhorn E.M., Minso R., Hansen G., Welte T., Sauer-Heilborn A., Ringshausen F.C., et al. Changes in Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Protein Expression Prior to and during Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor Therapy. *Front. Pharmacol.* 2023;14:1114584. doi: 10.3389/fphar.2023.1114584.
9. Sutharsan S., McKone E.F., Downey D.G., et al. Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med.* 2022 Mar;10(3):267–277. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00454-9.
10. Daines C.L., Tullis E., Costa S., et al. Long-term safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis and at least one F508del allele: 144-week interim results from a 192-week open-label extension study. *Eur Respir J.* 2023 Dec 7;62(6):2202029. doi: 10.1183/13993003.02029-2022.
11. Middleton P.G., Mall M.A., Dřevínek P., et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med.* 2019 Nov 7;381(19):1809–1819. doi: 10.1056/NEJMoa1908639.
12. Kondratyeva E.I., Odinaeva N.D., Zhekaite E.K., Sherman V.D., et al. Efficiency of CFTR modulators in clinical practice (6-month observation). *Pulmonology.* 2023;33(2):189–197. (In Russ.). doi: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-189-197.
13. Kondratyeva E.I., Odinaeva N.D., Pasnova E.V., Fatkhullina I.R., Sherman V.D. Efficacy and safety of triple therapy (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) in children with cystic fibrosis: 12-month follow-up. *Pulmonology.* 2024;34(2):218–224. (In Russ.). doi: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-218-224
14. <https://www.irwin.ru/wp-content/zagruzki/2025/01/Отчет-Трилекса.pdf>
15. Krasovsky S.A., Kagazevhev R.U. Experience with the use of the generic drug ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor; ivacaftor in patients with cystic fibrosis in routine clinical practice. *Pulmonology.* 2023;33(6):781–791. (In Russ.). doi: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-781-791.

16. Graham B.L., Steenbruggen I. Reply to Townsend: The American Thoracic Society/European Respiratory Society 2019 spirometry statement and occupational spirometry testing in the United States. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020;201(8):1012–1012. doi: 10.1164/rccm.201912-2530le.
17. Davies J.C., Sermet-Gaudelus I., Naeherlich L., et al. A phase 3, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of tezacaftor in combination with ivacaftor in participants 6 through 11 years of age with cystic fibrosis homozygous for F508del or heterozygous for the F508del-CFTR mutation and a residual function mutation. *J Cyst Fibros.* 2021 Jan;20(1):68–77. doi: 10.1016/j.jcf.2020.07.023.
18. Sutharsan S., McKone E.F., Downey D.G., et al. Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med.* 2022 Mar;10(3):267–277. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00454-9.
19. Zemanick E.T., Ramsey B., Sands D., et al. Sweat chloride reflects CFTR function and correlates with clinical outcomes following CFTR modulator treatment. *J Cyst Fibros.* 2025;24(2):246–254. doi: 10.1016/j.jcf.2024.12.006.
20. Zemanick E.T., Konstan M.W., VanDevanter D.R., et al. Measuring the impact of CFTR modulation on sweat chloride in cystic fibrosis: Rationale and design of the CHEC-SC study. *J Cyst Fibros.* 2021 Nov;20(6):965–971. doi.org: 10.1016/j.jcf.2021.01.011.
21. Okroglic L., Sohier P., Martin C., et al. Acneiform eruption following elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis. *JAMA Dermatol.* 2023;159(1):68–72. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.5208.

Поступила 28.04.2025

Принята в печать: 20.05.2025