

Роль и значение ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: современные рекомендации. Заключение совета экспертов

С.Н.Авдеев^{1,2}, З.Р.Айсанов³, В.В.Архипов⁴, А.С.Белевский³, И.В.Лещенко⁵, А.И.Синопальников⁴

- 1 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;
- 3 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;
- 4 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2, стр. 1;
- 5 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3

Информация об авторах

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (<https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Айсанов Заурбек Рамазанович — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (<https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

Архипов Владимир Владимирович — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 252-21-04; e-mail: arkhipov@gmx.us (<https://orcid.org/0000-0002-5671-3478>)

Белевский Андрей Станиславович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, президент Российского респираторного общества, главный внештатный специалист-пульмонолог Департамента здравоохранения Правительства Москвы; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru (<https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

Лещенко Игорь Викторович — д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@mail.ru (<https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Синопальников Александр Игоревич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, вице-президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии; тел.: (499) 728-83-69; e-mail: aisin@list.ru

Резюме

Согласно накопленным данным, применение ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) может быть неэффективным у значительной части пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Кроме того, при длительной иГКС-содержащей терапии значительно возрастает риск нежелательных явлений. По данным современных международных и российских клинических рекомендаций, роль иГКС в терапии пациентов с ХОБЛ ограничена. Оптимальное соотношение польза / риск может быть достигнуто в специфических популяциях этих больных, однако необходимо внести некоторые изменения в существующий российский алгоритм по ведению больных ХОБЛ для практикующих врачей, включающий условия отмены иГКС в случаях, когда применение препаратов этого класса не показано. На основании актуальных данных группой экспертов Российского респираторного общества разработаны поправки в алгоритм ведения больных ХОБЛ, включающие возможность отмены иГКС.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ингаляционные глюкокортикостероиды, отмена ингаляционных глюкокортикостероидов, бронходилататоры длительного действия, алгоритм терапии хронической обструктивной болезни легких, алгоритм отмены ингаляционных глюкокортикостероидов.

Для цитирования: Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Лещенко И.В., Синопальников А.И. Роль и значение ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: современные рекомендации. Заключение совета экспертов. *Пульмонология*. 2019; 29 (5): 632–636. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-632-636

A role of inhaled corticosteroids in management of patients with chronic obstructive pulmonary disease: current recommendations. Expert panel conclusion

Sergey N. Avdeev^{1,2}, Zaurbek R. Aisanov³, Vladimir V. Arkhipov⁴, Andrey S. Belevskiy³, Igor' V. Leshchenko⁵, Aleksandr I. Sinopal'nikov⁴

- 1 – I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia;
- 2 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia;
- 3 – N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia;
- 4 – Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995, Russia;
- 5 – Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia

Author information

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (<https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Zaurbek R. Aisanov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (<https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

Vladimir V. Arkhipov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 252-21-04; e-mail: arhipov@gmx.us (<https://orcid.org/0000-0002-5671-3478>)

Andrey S. Belevskiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chairman of Russian Respiratory Society; Chief Pulmonologist, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru (<https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

Igor' V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthisiology, Pulmonology and Thoracic Surgery, Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@mail.ru (<https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Aleksandr I. Sinopal'nikov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Russian Federal Academy of Continued Medical Education; Healthcare Ministry of Russia; Vice-President of Interregional Association on Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy; tel.: (499) 728-83-69; e-mail: aisyn@list.ru

Abstract

According to current evidence, therapy with inhaled corticosteroids (ICS) is unsuccessful in majority of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Moreover, long-term therapy with ICS significantly increases the risk of adverse events. According to recent international and Russian guidelines, there is a limited role of ICS in the management of COPD patients. The optimal risk/benefit ratio could be achieved in specific populations of COPD patients only. Therefore, an therapeutic algorithm for COPD patients in Russia needs to be updated. A strategy of ICS withdrawal in patients who would not benefit from ICS should be included in the algorithm. Based on actual findings, experts of Russian Respiratory Society updated the Russian algorithm for management of COPD patients including possibility of ICS withdrawal.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, inhaled corticosteroids, ICS withdrawal, long-acting bronchodilators, therapeutic algorithm.

For citation: Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Sinopal'nikov A.I. A role of inhaled corticosteroids in management of patients with chronic obstructive pulmonary disease: current recommendations. Expert panel conclusion. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (5): 632–636 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-632-636

Согласно современному определению, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – распространенное заболевание, которое можно предотвратить и лечить. ХОБЛ характеризуется стойкими респираторными симптомами и ограничением воздушного потока, что связано с патологией дыхательных путей и / или альвеол вследствие воздействия ингалируемых повреждающих частиц или газов [1]. По данным эпидемиологических исследований, глобальная распространенность ХОБЛ составляет 11,7 % (95%-ный доверительный интервал – 8,4–15,0 %), при этом тенденции к снижению в ближайшие десятилетия в связи со значительной долей курильщиков как в экономически развитых, так и в развивающихся странах, не намечается. Ежегодно от ХОБЛ и осложнений умирают до 3 млн больных; по мнению экспертов, к 2030 г. количество ежегодных летальных случаев достигнет 4,5 млн [2–5].

В основе патогенеза ХОБЛ лежат воспалительные изменения в дыхательных путях и легочной паренхиме в результате ингаляции компонентов табачного дыма и иных частиц и газов. Повышение числа воспалительных клеток (нейтрофилов, альвеолярных макрофагов и Т-лимфоцитов) в стенке дыхательных путей и жидкости бронхоальвеолярного лаважа курильщиков, восприимчивых к развитию ХОБЛ, коррелирует с последующими изменениями дыхательных путей и альвеолярной ткани. Эти данные в сочетании с несомненной эффективностью ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) в лечении бронхиальной астмы (БА) позволили на протя-

жении почти 3 десятилетий широко использовать иГКС у пациентов с ХОБЛ. Однако по результатам исследований последних лет в существовавших до недавнего времени аргументах, обосновывающих назначение иГКС-содержащей терапии широкому кругу пациентов с ХОБЛ, выявляются многочисленные уязвимые моменты. Критике подвергаются данные как об эффективности, так и о частоте возникновения нежелательных эффектов при длительном применении этого класса противовоспалительных препаратов у пациентов с ХОБЛ.

По результатам исследований показано, что при назначении иГКС в комбинации с фиксированной дозой длительно действующих β_2 -агонистов (ДБА) по сравнению с плацебо в среднем на 25 % могут уменьшиться частота обострений ХОБЛ [6], замедлиться прогрессирование заболевания [7] и улучшаться прогноз заболевания у больных определенных подгрупп [8]. При этом у значительной доли пациентов не подтверждается эффективность иГКС-содержащей терапии. Между тем при регулярном применении иГКС увеличивается риск развития внебольничной пневмонии, в особенности у пациентов с тяжелым течением заболевания [1]. Кроме того, при длительном приеме иГКС повышается вероятность остеопороза и переломов, развития и / или прогрессирования сахарного диабета, глаукомы и таких инфекционных осложнений, как орофарингеальный кандидоз, туберкулез и нетуберкулезные микобактериальные инфекции [9, 11–16]. Вопросы безопасности занимают одно из основных мест в разворачивающейся в последние

годы дискуссии о разумном ограничении противовоспалительной терапии у пациентов с ХОБЛ.

С учетом имеющихся данных группой экспертов определены место иГКС в терапии ХОБЛ, а также показания для добавления иГКС к бронхолитической терапии. В Заключение Совета экспертов Российского респираторного общества (РРО) вклю-

чен обновленный проект алгоритма ведения пациентов со стабильной ХОБЛ, в котором приведены условия перехода с иГКС-содержащей терапии на комбинации двойных бронходилататоров, а также алгоритм отмены иГКС у больных ХОБЛ. Таким образом, сформулировано следующее Заключение Совета экспертов.

Заключение Совета экспертов «Терапия ХОБЛ в условиях реальной клинической практики».

Проект резолюции

1. В существующем алгоритме терапии ХОБЛ РРО отражены актуальные данные клинических исследований, более простые в применении для реальной клинической практики, чем алгоритмы Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*).
2. Приоритетной терапией для больных ХОБЛ являются длительно действующие бронходилататоры, при этом большинству пациентов требуется назначение комбинированных бронходилататоров. Применение комбинации длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХП) / ДДБА обеспечивает более выраженное облегчение одышки, улучшение качества жизни, переносимости физической нагрузки и профилактику обострений по сравнению с монотерапией и комбинацией иГКС / ДДБА.
3. Эскалация терапии с комбинации ДДАХП / ДДБА до тройной комбинации должна быть персонализированной. При этом основанием для перевода являются продолжающиеся обострения, при которых требуются назначение системных ГКС или госпитализация пациентов.
4. Основанием для добавления иГКС к двойной бронходилатации могут служить продолжающиеся обострения и эозинофилия периферической крови > 300 кл / мкл. Параметр эозинофилии крови следует расценивать только в совокупности с клинической картиной заболевания.
5. Показанием для назначения иГКС являются случаи сочетания БА и ХОБЛ. Пациенты с сопутствующей БА должны получать иГКС вне зависимости от уровня эозинофилов периферической крови.
6. При назначении иГКС следует учитывать вероятность нежелательных явлений, таких как пневмония, остеопороз, ухудшение контроля или возникновение сахарного диабета, катаракты и т. п. Назначение иГКС должно проводиться с осторожностью пациентам, перенесшим туберкулез в прошлом, больным ХОБЛ с нетуберкулезными микобактериозами, бронхоэктазами, контаминацией дыхательных путей *Pseudomonas aeruginosa*, рецидивирующими инфекционными обострениями. Эффективность иГКС может быть снижена у пациентов, продолжающих активно курить. При наличии перечисленных клинических ситуаций назначение иГКС пациентам с ХОБЛ должно быть тщательно взвешено.
7. В случае необходимости тройной терапии пациенту в равной степени могут быть назначены свободные комбинации ДДАХП / ДДБА + иГКС или иГКС / ДДБА + ДДАХП, однако назначение комбинации ДДАХП / ДДБА + иГКС позволяет более гибко подходить к дозированию гормональных препаратов.
8. У пациентов без сопутствующей БА с эозинофилией периферической крови ≤ 300 кл / мкл при условии отсутствия обострений ХОБЛ в предыдущие 3 мес. возможна отмена иГКС. После отмены иГКС у лиц, получающих комбинацию иГКС / ДДБА или иГКС / ДДАХП / ДДБА, предпочтительным вариантом терапии являются комбинации ДДАХП / ДДБА, поскольку они обладают преимуществом по влиянию на снижение риска обострений у больных ХОБЛ перед иГКС / ДДБА, ДДБА и ДДАХП.
9. В существующий алгоритм следует добавить стрелки перехода с иГКС-содержащей терапии на комбинации двойных бронходилататоров; уровень эозинофилов в крови > 300 кл / мкл; переместить иГКС-содержащую терапию на 2-й уровень (рис. 1).
10. В проект Национальных рекомендаций следует включить алгоритм отмены иГКС (рис. 2).
11. В условиях реальной клинической практики целесообразно назначение свободной тройной комбинации в виде ДДАХП / ДДБА + иГКС, поскольку эти препараты включены в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и обеспечения необходимыми лекарственными средствами. При этом согласно алгоритму отмены иГКС при возникновении нежелательных явлений или отсутствии обострений через 3 мес. возможно также отменить иГКС (см. рис. 2).
12. В свободной тройной комбинации следует отдавать предпочтение иГКС, которые меньше задерживаются в дыхательных путях и обладают менее выраженным иммуносупрессивным эффектом (будесонид, беклометазона дипропионат).
13. Комбинации иГКС / ДДБА не имеют преимуществ перед монотерапией тиотропия бромидом и уступают комбинациям ДДАХП / ДДБА при лечении пациентов с ХОБЛ, в связи с чем их использование в реальной клинической практике у пациентов с ХОБЛ должно быть ограничено.



Рис. 1. Проект алгоритма ведения пациентов со стабильной хронической обструктивной болезнью легких

Примечание: НВЛ — неинвазивная вентиляция легких; mMRC (*modified Medical Research Council*) — шкала выраженности одышки; CAT (*COPD Assessment Test*) — оценочный тест по хронической обструктивной болезни легких; ДДАХП — длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА — длительно действующие β_2 -агонисты; иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды.

Figure 1. A proposed algorithm for management of patients with stable chronic obstructive pulmonary disease

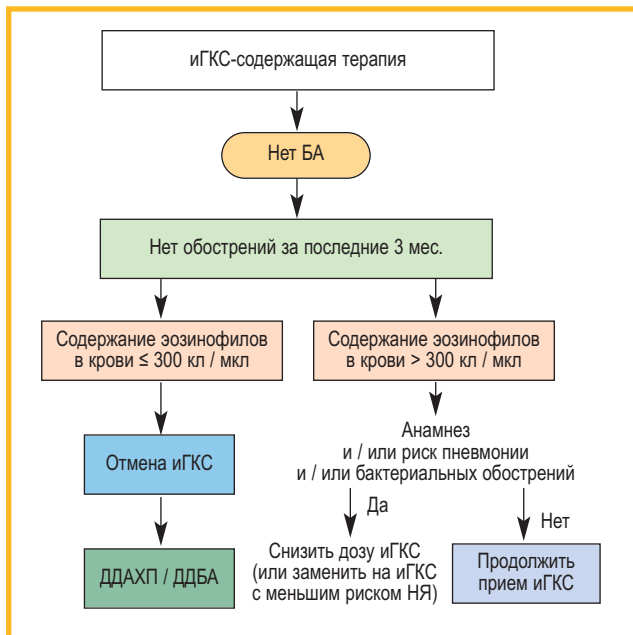


Рис. 2. Алгоритм отмены ингаляционных глюкокортикостероидов

Примечание: иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; БА — бронхиальная астма; ДДАХП — длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА — длительно действующие β_2 -агонисты; НЯ — нежелательные явления.

Figure 2. An algorithm for withdrawal of inhaled corticosteroids

Заключение

Избыточное применение иГКС и риск нежелательных явлений создают потребность в модификации алгоритмов ведения пациентов с ХОБЛ и создании алгоритмов отмены иГКС. Создаваемые алгоритмы должны соответствовать актуальным рекомендациям по ведению пациентов с ХОБЛ. С другой стороны, они должны быть легки и удобны для применения в реальной клинической практике. Эксперты РРО предлагают обновленный алгоритм ведения пациентов с ХОБЛ. Модификация предполагает возможность исключения иГКС из программы лечения пациентов с учетом истории обострений, количества эозинофилов в периферической крови, риска внебольничной пневмонии.

Благодарности

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО Берингер Ингельхайм. ООО Берингер Ингельхайм не несет ответственности за содержание статьи. Мнение ООО Берингер Ингельхайм может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

Acknowledgments

This publication is supported by Boehringer Ingelheim LLC company. The company is not responsible for the content of this article. The author's and the editorial's opinions could differ from the position of the Boehringer Ingelheim LLC company.

Литература / References

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. 2019 Report. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>
- Adeloye D., Chua S., Lee C. et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J. Glob. Health.* 2015; 5 (2): 020415. DOI: 10.7189/jogh.05-020415.
- Global Burden of Disease 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015; 385 (9963): 117–171. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
- Lopez A.D., Shibuya K., Rao C. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (2): 397–412. DOI: 10.1183/09031936.06.00025805.
- World Health Organization. Projections of mortality and causes of death, 2015 and 2030. Available at: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections2015_2030/en/
- Nannini L.J., Lasserson T.J., Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (9): CD006829. DOI: 10.1002/14651858.CD006829.pub2.
- Celli B.R., Thomas N.E., Anderson J.A. et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (4): 332–338. DOI: 10.1164/rccm.200712-1869OC.
- Gershon A.S., Campitelli M.A., Croxford R. et al. Combination long-acting β -agonists and inhaled corticosteroids

- compared with long-acting β -agonists alone in older adults with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 2014; 312 (11): 1114–1121. DOI:10.1001/jama.2014.11432.
9. Ferguson G.T., Calverley P.M., Anderson J.A. et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the TOWARDS a Revolution in COPD Health study. *Chest*. 2009; 136 (6): 1456–1465. DOI: 10.1378/chest.08-3016.
10. Loke Y.K., Cavallazzi R., Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax*. 2011; 66 (8): 699–708. DOI: 10.1136/thx.2011.160028.
11. Suissa S., Kezouh A., Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am. J. Med.* 2010; 123 (11): 1001–1006. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.06.019.
12. Wang J.J., Rochtchina E., Tan A.G. et al. Use of inhaled and oral corticosteroids and the long-term risk of cataract. *Ophthalmology*. 2009; 116 (4): 652–657. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.12.001.
13. Andrejak C., Nielsen R., Thomsen V.O. et al. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax*. 2013; 68 (3): 256–262. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-201772.
14. Dong Y.H., Chang C.H., Wu F.L. et al. Use of inhaled corticosteroids in patients with COPD and the risk of TB and influenza: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest*. 2014; 145 (6): 1286–1297. DOI: 10.1378/chest.13-2137.
15. Lee C.H., Kim K., Hyun M.K. et al. Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis. *Thorax*. 2013; 68 (12): 1105–1113. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-203175.
16. Price D., Yawn B., Brusselle G., Rossi A. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD. *Prim. Care Respir. J.* 2013; 22 (1): 92–100. DOI: 10.4104/pcrj.2012.00092.

Поступила 02.10.19
Received October 02, 2019