

Применение тиотропия бромида в лечении хронической обструктивной болезни легких

О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, А.Г. Козырев ✉

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Резюме

Длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) широко используются при лечении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). **Целью** обзора явился анализ актуальных сведений об одном из ДДАХП – тиотропия бромиде. Хронологически тиотропия бромид является первым ДДАХП в клинической практике. Он применяется с помощью порошкового или аэрозольного ингалятора (Респимат). Продолжительность бронхолитического эффекта позволяет ингалировать тиотропия бромид 1 раз в день. Терапия тиотропия бромидом оказывает существенное влияние на функциональные респираторные показатели, при этом уменьшается легочная гиперинфляция, улучшаются переносимость физической нагрузки и качество жизни. В отношении профилактики обострений ХОБЛ тиотропия бромид превосходит короткодействующие бронхолитические препараты, длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) и сопоставим с другими ДДАХП, а также комбинациями ДДБА и ингаляционных глюкокортикостероидов. Тиотропия бромид обладает благоприятным профилем безопасности. В настоящее время в Российской Федерации доступны генерические препараты тиотропия бромида, в т. ч. Респимум®. По результатам клинического исследования подтверждены меньшие эффективность и безопасность указанного генерического препарата в сравнении с оригинальным. **Заключение.** Тиотропия бромид является эффективным и безопасным средством для поддерживающей терапии ХОБЛ и снижения количества обострений заболевания. При наличии генерических версий тиотропия бромида расширяется перечень эффективных ингаляционных средств, которые могут быть назначены врачом.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, длительно действующий антихолинергический препарат, тиотропия бромид, Респимум®.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Статья подготовлена при поддержке компании ООО «ПСК Фарма» (Россия) в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации и принципами Добросовестной практики научных публикаций.

© Титова О.Н. и соавт., 2023

Для цитирования: Титова О.Н., Кузубова Н.А., Козырев А.Г. Применение тиотропия бромида в лечении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2023; 33 (6): 810–818. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-810-818

Tiotropium bromide in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease

Olga N. Titova, Natalia A. Kuzubova, Andrey G. Kozyrev ✉

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation: ul. L'va Tolstogo 6 – 8, Saint-Petersburg, 197022, Russia

Abstract

Long-acting muscarinic antagonists (LAMAs) are widely used in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **The aim** of this review was to analyze current information on tiotropium bromide as one of the LAMAs. Tiotropium was chronologically the first LAMA in clinical practice. It is administered using a dry powder inhaler or an aerosol inhaler (Respimat soft mist inhaler). Due to the long bronchodilator effect, tiotropium can be inhaled once a day. The drug has a significant effect on functional respiratory parameters, reduces lung hyperinflation, improves exercise tolerance and quality of life. Tiotropium is superior to short-acting bronchodilators and long-acting β_2 -agonists (LABAs) and is comparable to other LAMAs, as well as combinations of LABAs and inhaled corticosteroids in the prevention of COPD exacerbations. Tiotropium bromide has a favorable safety profile. Generic tiotropium drug products, including Respium®, are currently available in the Russian Federation. A clinical trial confirmed the non-inferiority and safety of generic tiotropium drug compared to the original branded product. **Conclusion.** Tiotropium is an effective and safe medication for the maintenance treatment of COPD and for reducing COPD exacerbations. The generic tiotropium drug products widen the range of effective inhaled medications available to physicians.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, long-acting muscarinic antagonist, tiotropium bromide, Respium®.

Conflict of interest. No conflict of interest was declared by the authors.

Funding. The article was prepared with the support of PSK Pharma LLC (Russia) in accordance with the current legislation of the Russian Federation and the principles of Good Clinical Practice in scientific publications.

© Titova O.N. et al., 2023

For citation: Titova O.N., Kuzubova N.A., Kozyrev A.G. Tiotropium bromide in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (6): 810–818 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-810-818

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из основных причин смерти и инвалидизации в мире [1]. Считается, что в мире ХОБЛ страдают почти 400 млн человек [2]. Распространенность ХОБЛ продолжает увеличиваться, что связывается со старением населения и увеличением времени воздействия на человека причин, провоцирующих заболевание, в первую очередь табакокурения. Несмотря на то, что в последние десятилетия частота табакокурения в целом начала снижаться, демографический рост в развивающихся странах сопровождается увеличением абсолютного числа курильщиков [3].

Неблагоприятные исходы ХОБЛ ассоциируются преимущественно с тяжелым течением заболевания. Вместе с тем большая часть больных страдают легкими формами болезни, которые также нуждаются в лечении. По данным популяционного исследования *Copenhagen General Population Study* ($n = 6\,628$) [4], 5 126 (77 %) пациентов относились к группе А и имели спирометрические отклонения в пределах 1–2-й стадии согласно классификации Глобальной инициативы по диагностике и лечению ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*) [5].

Основу базисной терапии ХОБЛ составляют бронхолитические средства пролонгированного действия (рис. 1). При соответствии характеристик пациента критериям группы А рекомендуемым в настоящее время режимом считается бронхолитическая монотерапия. Начиная с группы В, предпочтительно использование комбинации двух бронхолитических компонентов [5, 6].

При назначении монотерапии рекомендации GOLD не настаивают на выборе между длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) и антихолинергическими препаратами (ДДАХП). Однако поскольку в сравнительных исследованиях тиотропия бромид

в большей степени влиял на частоту обострений ХОБЛ по сравнению с салметеролом [7] и индекатерола бромидом [8], лечение в значительном числе случаев начинается с ДДАХП. Учитывая назначение более тяжелым пациентам фиксированных или свободных комбинаций ДДБА / ДДАХП и ДДБА / ДДАХП с ингаляционным глюкокортикостероидом (иГКС) в составе, можно констатировать, что подавляющее большинство больных ХОБЛ ингалируют какое-либо пролонгированное антихолинергическое средство.

Целью настоящего обзора явился анализ актуальных сведений об одном из ДДАХП – тиотропия бромиде.

Значение тиотропия бромида в лечении хронической обструктивной болезни легких

Исторически первым ДДАХП, получившим широкое применение в клинической практике, стал тиотропия бромид. В настоящее время в Российской Федерации наряду с оригинальным препаратом, представленным в аэрозольной и порошковой формах, доступны и несколько генерических средств. При этом неизбежно возникает вопрос о том, насколько эти лекарства сопоставимы в отношении клинической эффективности и безопасности по сравнению с оригинальным препаратом.

Антихолинергический эффект тиотропия бромида является результатом продолжительного связывания молекулы с расположенными в бронхах М1- и М3-холинорецепторами, опосредующими бронхоконстрикцию и секрецию слизи. Напротив, связь с М2-холинорецепторами, через стимуляцию которых реализуется механизм обратной связи, у тиотропия бромида весьма непрочная [9]. В этом отношении тиотропия бромид существенно превосходит характеристики ипратропия



Рис. 1. Стартовое медикаментозное лечение хронической обструктивной болезни легких [5]

Примечание: ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты адренорецепторов; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; CAT (COPD Assessment Test) – тест по оценке симптомов хронической обструктивной болезни легких; mMRC (*modified Medical Research Council Dyspnea Questionnaire*) – модифицированный опросник Британского медицинского совета; * – терапия одним ингалятором может быть удобнее и эффективнее, чем несколько ингаляционных средств доставки.

Figure 1. Initial drug treatment of chronic obstructive pulmonary disease [5]

Note: *, therapy with one inhaler may be more convenient and effective than combining several inhalation delivery systems.

бромид, что имеет клиническое значение. Так, бронходилатирующее действие тиотропия бромид продолжается более 24 ч, позволяя назначать ингаляции лекарства 1 раз в сутки. При сравнении эффектов однократной ингаляции тиотропия бромид в суточной дозе 18 мкг и ингаляций ипратропия бромид 4 раза в сутки у больных ХОБЛ, которые в ходе 13-недельного рандомизированного исследования получали пролонгированный препарат, были продемонстрированы более высокие пиковые, минимальные и средние показатели форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) в течение дня [10]. Выбор в качестве суточной дозы 18 мкг тиотропия бромид соответствует выводам, полученным при сопоставлении степени влияния на спирометрические показатели и вероятности побочных эффектов при назначении препарата в дозах 0,4; 5; 9; 18 и 36 мкг в сутки [11]. Показано также, что функциональные данные, полученные в 1-й день терапии тиотропия бромидом, продолжали улучшаться в течение последующих нескольких недель лечения с выходом на уровень плато. Более заметное влияние тиотропия бромид в суточной дозе 18 мкг на показатели ОФВ₁ продемонстрировано в ходе 12-недельного рандомизированного наблюдения при сравнении с комбинацией короткодействующих β₂-агониста альбутерола и антихолинергического средства ипратропия бромид [12].

Одним из ключевых звеньев патогенеза ХОБЛ является развитие легочной гиперинфляции, провоцирующей снижение толерантности к физическим нагрузкам из-за одышки [13]. По результатам рандомизированного 6-недельного исследования установлено значительное снижение остаточного объема легких и функциональной остаточной емкости легких при лечении тиотропия бромидом по сравнению с плацебо. Это сочеталось с улучшением к концу наблюдения переносимости нагрузок и уменьшением интенсивности одышки, которые оценивались по шкале Борга [14]. Такие эффекты были очевидны уже в первый день терапии и сохранялись в течение всего периода лечения. Положительная динамика функциональных показателей и расширение физических возможностей сопровождались нормализацией качества жизни, которое оценивалось с помощью опросника госпиталя Святого Георгия по оценке качества жизни больных респираторными заболеваниями (*St. Georges Respiratory questionnaire – SGRQ*), при этом важным условием являлась приверженность больных соблюдению протокола лечения. Степень улучшения качества жизни у пациентов, пропускавших ингаляции тиотропия бромид, достоверно уступала таковой у лиц, принимавших препарат ежедневно [15, 16]. По данным наблюдательного исследования [17] показано, что при назначении тиотропия бромид в суточной дозе 18 мкг к концу 3-го месяца достоверно уменьшалась сумма баллов при оценке с помощью теста по оценке симптомов ХОБЛ (*COPD Assessment Test – CAT*). Особенно благотворное действие на симптомы заболевания препарат оказывал при тяжелой степени ХОБЛ.

Течение и исходы ХОБЛ во многом определяются обострениями заболевания. Хотя частота и последствия обострений ухудшаются по мере прогрессирования ХОБЛ, они имеют серьезное значение и в нетяжелых случаях [18]. По данным рандомизированных исследований и метаанализов, при сравнении ингаляций 18 мкг тиотропия бромид и плацебо убедительно подтверждено влияние препарата на вероятность развития обострений ХОБЛ (снижение отношения шансов (ОШ) на 27 %), частоту обусловленных обострениями госпитализаций (снижение ОШ на 32 %) и обращений за неотложной помощью, а также число дней до первого обострения и приема антибактериальных препаратов и системных ГКС в году [19–22].

Предрасположенность к обострениям ХОБЛ зависит от активности воспалительного процесса, персистирующего в дыхательных путях пациентов. Это обосновывает назначение большим с частыми и тяжелыми обострениями противовоспалительных средств, в первую очередь иГКС [5]. Тем не менее противовоспалительной активностью могут обладать и антихолинергические препараты, включая тиотропия бромид. Известно, что мускариновые рецепторы экспрессируются не только на гладких мышцах бронхов, но и на респираторном эпителии, железистых клетках, а также на клетках воспаления. Предполагается, что снижение количества обострений ХОБЛ на фоне терапии тиотропия бромидом реализуется как за счет его бронхолитического действия и подавления гиперпродукции мокроты, так и благодаря уменьшению синтеза провоспалительных цитокинов и стимуляции апоптоза клеток воспаления [23]. Не исключено, что такие свойства тиотропия бромид оказали влияние на результаты двухлетнего рандомизированного исследования INSPIRE, по данным которого показано, что препарат в суточной дозе 18 мкг не уступал в отношении влияния на частоту обострений ХОБЛ комбинации салметерола 50 мкг и флутиказона пропионата 500 мкг 2 раза в день [24].

В соответствии с выводами метаанализа отмечено, что при назначении тиотропия бромид заметно лучше предупреждаются обострения ХОБЛ по сравнению с приемом короткодействующего антихолинергического средства ипратропия бромид. В случае применения тиотропия бромид ОШ одного и более обострения в году уменьшалось на 29 %, а обострений, приводящих к госпитализации, – на 44 % [25]. Преимущество тиотропия бромид очевидно также при сопоставлении 18 мкг тиотропия бромид и комбинации ипратропия бромид и сальбутамола: риск обострений в течение года наблюдения снижается на 26 %, а риск госпитализаций – на 43 % [26].

При сравнении с другими пролонгированными антихолинергическими средствами тиотропия бромид в сопоставимой степени с гликопиррония бромидом (12-недельное исследование GLOW5) оказывал влияние как на частоту обострений ХОБЛ, так и на спирометрические показатели, выраженность одышки, качество жизни и потребность в короткодействующих бронхолитических средствах [27]. По результатам 64-недельного рандомизированного исследования

SPARK, где применение тиотропия бромида не было слепым, было показано, что эффективность тиотропия бромида вновь не отличалась от таковой при назначении гликопиррония бромида в отношении уменьшения частоты всех обострений, а также нормализации значений ОФВ₁ и качества жизни. Вместе с тем монотерапия гликопиррония бромидом ассоциировалась с увеличением риска тяжелых обострений ХОБЛ на 43 % по сравнению с таковым при назначении тиотропия бромида. Оба бронхолитических препарата уступили комбинации гликопиррония бромида и индекатерола по влиянию на частоту всех обострений и легких обострений, но достоверных различий между видами монотерапии и комбинацией при анализе среднетяжелых / тяжелых и тяжелых обострений не установлено [28]. При сопоставлении эффективности тиотропия бромида и аклидиния бромида выявлено, что оба препарата вызывали существенное улучшение проходимость дыхательных путей по сравнению с плацебо. Аклидиния бромид, применявшийся 2 раза в день, в т. ч. вечером, в утреннее время обеспечивал более высокие уровни ОФВ₁ по сравнению с тиотропия бромидом, но достоверными эти различия были только в 1-й день рандомизированного исследования, но к концу наблюдения в течение 6 нед. достоверность уже не определялась. Тиотропия бромид несколько уступал аклидиния бромиду в отношении влияния на симптомы ХОБЛ. В целом различия между двумя пролонгированными бронхолитическими препаратами не были значимыми, и лишь динамика кашля и количества мокроты на 6-й неделе терапии тиотропия бромидом не отличалась от плацебо. При суммарной оценке оба средства превосходили плацебо в подавлении утренних симптомов заболевания. При анализе раздельной характеристики симптомов (кашля, количества мокроты, одышки и дистантных хрипов) отмечены значимые отличия от плацебо только для аклидиния бромида, вероятно, в связи с его двукратной ингаляцией в течение дня [29]. Согласно полученным авторами данным установлено, что при назначении фиксированной комбинации двух бронхолитических компонентов, в т. ч. аклидиния бромида, у пациентов с выраженными утренними симптомами ХОБЛ также показан более заметный терапевтический эффект по сравнению с таковым при назначении других сочетаний ДДБА и ДДАХП [30].

В ходе продолжавшегося в течение 1 года исследования РОЕТ-COPD отмечено не только более значительное влияние тиотропия бромида в суточной дозе 18 мкг на частоту обострений ХОБЛ по сравнению с салметеролом, но и снижение риска умеренных обострений по сравнению с ДДБА на 14 %, а тяжелых — на 28 % [7]. По результатам 52-недельного исследования INVIGORATE выявлено превосходство тиотропия бромида в снижении риска обострений на 24 % по сравнению с индекатеролом в суточной дозе 150 мкг. Различия теряли достоверность только в отношении подгруппы пациентов с тяжелыми обострениями, получавших иГКС. В случае назначения обоих бронхолитических препаратов — и ДДАХП, и ДДБА — сопоставимо улучшался показатель ОФВ₁ [8].

Вероятно, наиболее показательным исследованием, характеризующим свойства тиотропия бромида, стало рандомизированное наблюдение UPLIFT, которое примечательно как числом включенных больных ХОБЛ ($n = 5\,993$), так и продолжительностью (4 года). Несмотря на то, что сравнивались тиотропия бромид с плацебо, пациенты могли продолжать пользоваться другими ингаляционными препаратами, за исключением антихолинергических. В группе пациентов, получавших тиотропия бромид, наблюдались более высокие функциональные показатели и качество жизни; количество обострений уменьшилось на 14 %. Были получены данные о сопоставимой с плацебо частоте побочных эффектов, в т. ч. серьезных. В качестве последних рассматривались такие события, как застойная сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда. У получавших тиотропия бромид перечисленные патологии встречались существенно реже [31]. Сердечно-сосудистая безопасность тиотропия бромида подкрепляется также выводами опубликованного спустя 1 год метаанализа 19 рандомизированных исследований ($n = 18\,111$) [32].

Наряду с дозированным порошковым ингалятором позднее тиотропий стал доступен в виде дозированного аэрозольного ингалятора (*soft mist*, система Респимат). В соответствии с выводами рандомизированного исследования TIOSPIR ($n = 17\,135$), обе лекарственные формы не различались в отношении влияния на частоту обострений и функциональные данные (ОФВ₁, ФЖЕЛ) при назначении больным ХОБЛ, курируемым в среднем 2,3 года. Сопоставимым был и профиль безопасности, включая сердечно-сосудистые события [33–35]. Это позволяет распространить на аэрозольную версию тиотропия бромида ранее доказанные, в том числе результатами исследования UPLIFT, характеристики порошкового ингалятора. Выбор того или другого средства доставки зависит, с одной стороны, от степени координации между активацией ингалируемой дозы препарата и началом вдоха, с другой стороны — от скорости инспираторного потока, которую способен развить пациент [36].

Генерический препарат тиотропия бромида Респиум®

Для каждого практикующего врача актуальна проблема выбора между оригинальным препаратом и его генерическими версиями. Доказательства их химической идентичности сами по себе не гарантируют один и тот же клинический эффект. В связи с этим существенный интерес вызывают результаты клинического исследования, посвященного сравнению терапии препаратами Спирива® и Респиум®, которые применялись в виде капсул с порошком 18 мкг для ингаляций.

Респиум® производится фармацевтической компанией PSK PHARMA (группа компаний *Rus Biopharm*, Россия). Отчет о проведенном испытании представлен в ходе регистрации лекарства в Государственном реестре лекарственных средств [37].

В рамках открытого многоцентрового рандомизированного сравнительного исследования ($n = 154$: 96 мужчин, 58 женщин, средний возраст – $50,60 \pm 7,57$ года) сравнивались две группы больных ХОБЛ 2-й спирометрической стадии. К критериям исключения относились, в частности, обострение ХОБЛ средней или тяжелой степени тяжести на этапе скрининга, применение системных ГКС в течение 3 мес. перед этим и сопутствующая бронхиальная астма. Продолжительность терапии препаратами Спирива® (1-я группа; $n = 77$) и Респииум® (2-я группа; $n = 77$) в суточной дозе 18 мкг (1 ингаляция в одно и то же время дня) составляла 84 дня. Обязательные визиты пациентов включали в себя скрининг (визит 0, день $-14 \dots -1$), рандомизацию (визит 1, день 1-й), промежуточные визиты (визит 2, 28 ± 2 дня; визит 3, 56 ± 2 дня; визит 4, 86 ± 2 дня) и телефонный звонок (визит 5, 93 ± 2 дня).

Первичной конечной точкой исследования была заявлена величина изменения показателя ОФВ₁ на визите 4 (до и через 3 ч после ингаляции); к вторичным конечным точкам относились следующие:

- динамика показателя ОФВ₁ – к визитам 2, 3, 4 (через 3 ч после ингаляции);
- динамика абсолютного показателя пиковой скорости выдоха – к визитам 2, 3, 4;
- динамика суммарного балла по шкале САТ – к визитам 2, 3, 4 [38];
- среднесуточная потребность в короткодействующем β₂-агонисте (сальбутамол) по данным дневника пациента – к визитам 2, 3, 4;
- динамика степени тяжести одышки по шкале Британского медицинского исследовательского совета (*Medical Research Council dyspnea questionnaire – MRC*) [39] – к визитам 2, 3, 4;
- частота обострений – к визитам 2, 3, 4.

Наряду с перечисленными конечными точками регистрировались также нежелательные явления (НЯ).

На этапе скрининга функциональные характеристики (ОФВ₁ у пациентов 1-й группы составил $69,8 \pm 6,9$ % ($M \pm SD$), 2-й – $70,8 \pm 7,4$ %) и интенсивность симптомов (оценка по шкале САТ у пациентов 1-й группы составила $15,1 \pm 2,1$ балла, 2-й – $15,6 \pm 1,7$ балла) не различались.

Согласно результатам анализа первичной конечной точки показано, что величина изменения показателя ОФВ₁ на визите 4 у пациентов 1-й группы составила $161,8 \pm 108,4$ мл, 2-й группы – $129,7 \pm 119,8$ мл (рис. 2). Разница между этими значениями была ниже предварительно рассчитанного порога достоверности (≥ 110 мл). Таким образом, продемонстрирована

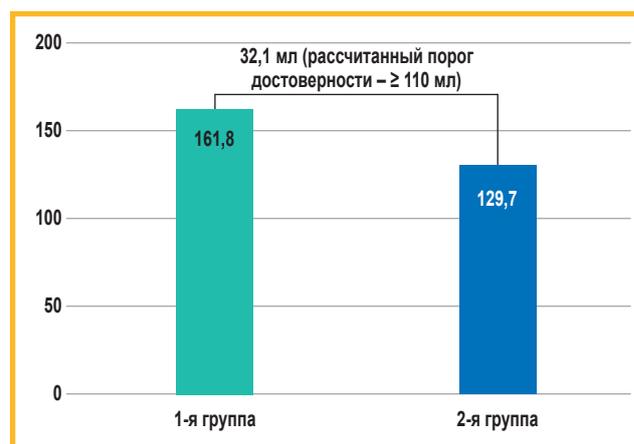


Рис. 2. Величина изменения показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (мл) на визите 4 до и через 3 ч после ингаляции [37]

Figure 2. Change in forced expiratory volume in the first second (ml) at Visit 4, before and 3 hours after the inhalation [37]

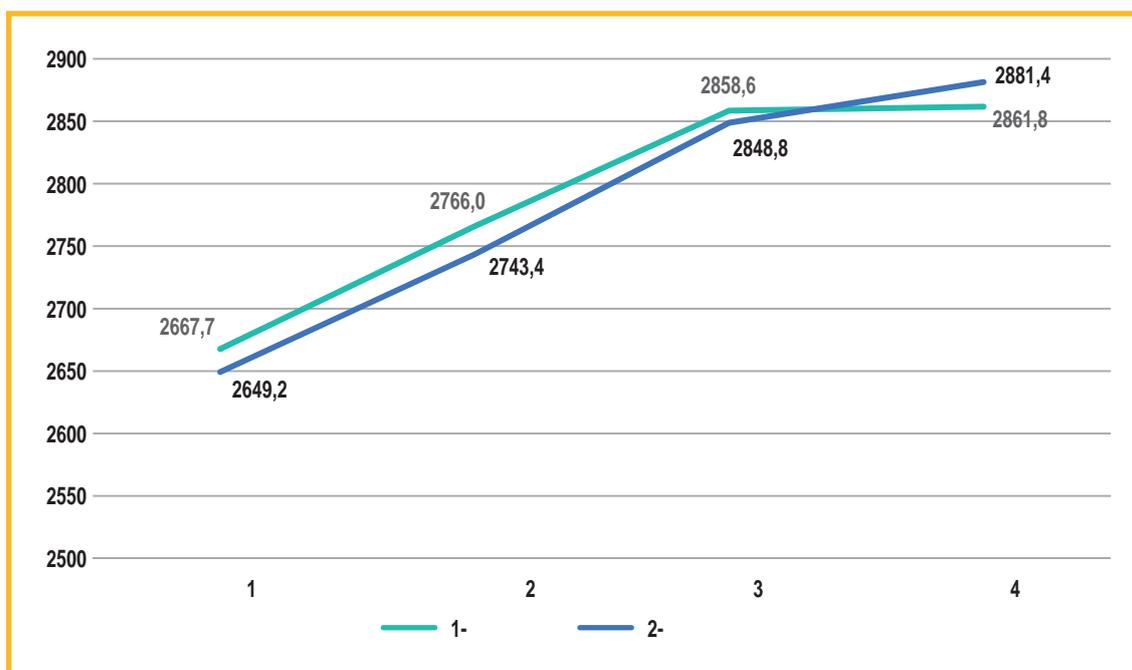


Рис. 3. Динамика показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (мл) в ходе исследования [37]

Figure 3. Change in forced expiratory volume in the first second, ml, during the study [37]

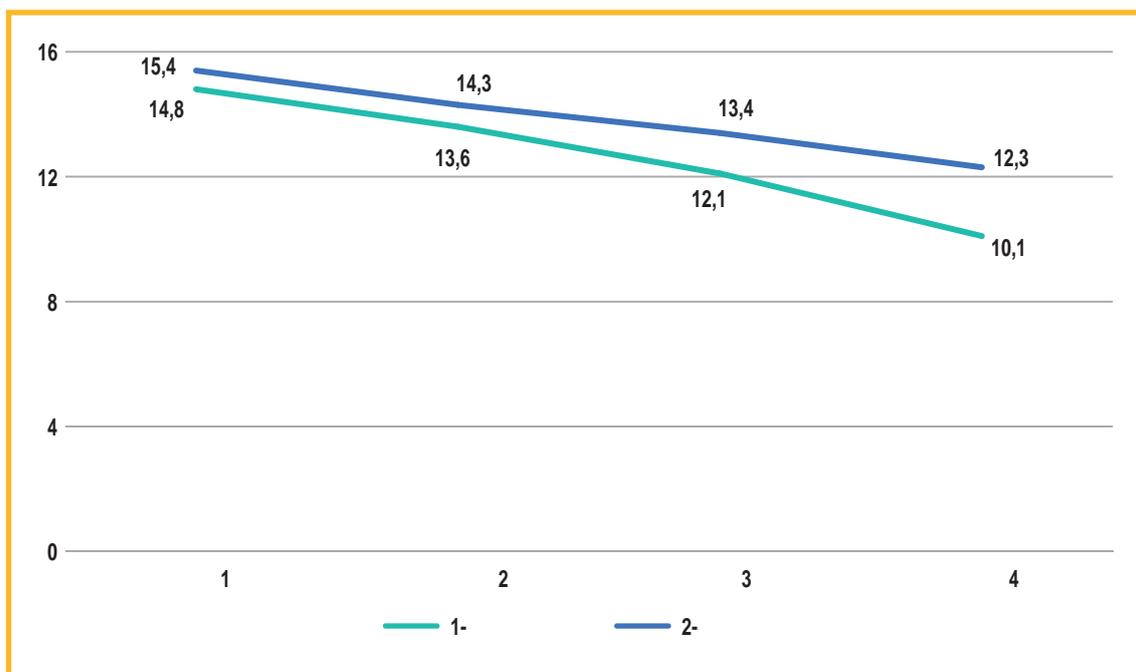


Рис. 4. Динамика оценки по шкале CAT (сумма баллов) в ходе исследования [37]

Примечание: CAT (COPD Assessment Test) – тест по оценке хронической обструктивной болезни легких

Figure 4. Change in the total score on the COPD Assessment Test scale during the study [37]

сопоставимость бронхолитического эффекта обоих препаратов.

При рассмотрении вторичных конечных точек значимых различий также не наблюдалось. Уровень ОФВ₁ на визите 1 у пациентов 1-й группы составил $2\,667,7 \pm 285,4$ мл, на визите 4 – $2\,861,8 \pm 272,8$ мл, у пациентов 2-й группы – $2\,649,2 \pm 297,0$ и $2\,881,4 \pm 302,8$ мл соответственно (рис. 3).

Средняя суммарная оценка по шкале САТ на визите 1 у пациентов 1-й группы составила $14,8 \pm 2,2$ балла, на визите 4 – $10,1 \pm 2,5$ балла, у пациентов 2-й группы – $15,4 \pm 1,6$ и $12,3 \pm 2,6$ балла соответственно (рис. 4).

На визите 2 обострения ХОБЛ зарегистрированы у 5, на визите 3 – у 4, на визите 4 – ни у одного из 77 пациентов 1-й группы. У пациентов 2-й группы на визитах 2 и 3 выявлено по одному обострению ХОБЛ соответственно, на визите 4 – ни одного.

Летальных исходов и серьезных НЯ в ходе исследования не установлено. Межгрупповых различий в частоте и степени выраженности НЯ, а также в отношении причинно-следственной связи НЯ с изученными препаратами не наблюдалось.

Заключение

Основной базисной терапии ХОБЛ остаются антихолинэргические средства пролонгированного действия, при использовании которых реализуются стратегические цели лечения – уменьшаются симптомы заболевания, снижаются риски неблагоприятных исходов. Назначение тиотропия бромидом и других антихолинэргических средств пролонгированного действия допустимо как в виде монотерапии, так и, в более тяжелых случаях, – в составе комбинаций, фиксированных или свободных.

Наряду с оригинальным средством в настоящее время доступен генерический препарат тиотропия бромидом Респипум®, меньшая эффективность и сопоставимая безопасность которого были подтверждены результатами клинического исследования.

Литература

1. Всемирная организация здравоохранения. Информационные бюллетени. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Доступно на: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
2. Adeloye D., Song P., Zhu Y. et al. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10 (5): 447–458. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00511-7.
3. GBD 2019 Tobacco Collaborators. Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and attributable disease burden in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2021; 397 (10292): 2337–2360. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01169-7.
4. Lange P., Marott J.L., Vestbo J. et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (10): 975–981. DOI: 10.1164/rccm.201207-1299OC.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2023 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
6. Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Айсанов З.Р. Новая концепция и алгоритм ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология.* 2023; 33 (5): 587–594. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-587-594.
7. Vogelmeier C., Hederer B., Glaab T. et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (12): 1093–1103. DOI: 10.1056/NEJMoa1008378.
8. Decramer M.L., Chapman K.R., Dahl R. et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, par-

- allel-group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (7): 524–533. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70158-9.
9. Panning C.A., DeBisschop M. Tiotropium: an inhaled, long-acting anticholinergic drug for chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacotherapy.* 2003; 23 (2): 183–189. DOI: 10.1592/phco.23.2.183.32082.
 10. van Noord J.A., Bantje T.A., Eland M.E. et al. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. The Dutch Tiotropium Study Group. *Thorax.* 2000; 55 (4): 289–294. DOI: 10.1136/thorax.55.4.289.
 11. Littner M.R., Ilowite J.S., Tashkin D.P. et al. Long-acting bronchodilation with once-daily dosing of tiotropium (Spiriva) in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (4, Pt 1): 1136–1142. DOI: 10.1164/ajrccm.161.4.9903044.
 12. Niewoehner D.E., Lapidus R., Cote C. et al. Therapeutic conversion of the combination of ipratropium and albuterol to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2009; 22 (6): 587–592. DOI: 10.1016/j.pupt.2009.08.006.
 13. Cooper C.B. The connection between chronic obstructive pulmonary disease symptoms and hyperinflation and its impact on exercise and function. *Am. J. Med.* 2006; 119 (10, Suppl. 1): 21–31. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.08.004.
 14. O'Donnell D.E., Flüge T., Gerken F. et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (6): 832–840. DOI: 10.1183/09031936.04.00116004.
 15. Verkindre C., Bart F., Aguilaniu B. et al. The effect of tiotropium on hyperinflation and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 2006; 73 (4): 420–427. DOI: 10.1159/000089655.
 16. Fležar M., Jahnz-Rózyk K., Enache G. et al. SOSPEs: SPIRIVA® observational study measuring SGRQ score in routine medical practice in Central and Eastern Europe. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2013; 8: 483–492. DOI: 10.2147/COPD.S45640.
 17. Jahnz-Rózyk K., Szepiel P. Early impact of treatment with tiotropium, long-acting anticholinergic preparation, in patients with COPD – real-life experience from an observational study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10: 613–623. DOI: 10.2147/COPD.S77144.
 18. Wallace A.E., Kaila S., Bayer V. et al. Health care resource utilization and exacerbation rates in patients with COPD stratified by disease severity in a commercially insured population. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 2019; 25 (2): 205–217. DOI: 10.18553/jmcp.2019.25.2.205.
 19. Niewoehner D.E., Rice K., Cote C. et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2005; 143 (5): 317–326. DOI: 10.7326/0003-4819-143-5-200509060-00007.
 20. Barr R.G., Bourbeau J., Camargo C.A., Ram F.S.F. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax.* 2006; 61 (10): 854–862. DOI: 10.1136/thx.2006.063271.
 21. Dusser D., Bravo M.L., Iacono P. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (3): 547–555. DOI: 10.1183/09031936.06.00062705.
 22. Halpin D.M., Vogelmeier C., Pieper M.P. et al. Effect of tiotropium on COPD exacerbations: a systematic review. *Respir. Med.* 2016; 114: 1–8. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.02.012.
 23. Calzetta L., Coppola A., Ritondo B.L. et al. The impact of muscarinic receptor antagonists on airway inflammation: a systematic review. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021; 16: 257–279. DOI: 10.2147/COPD.S285867.
 24. Wedzicha J.A., Calverley P.M., Seemungal T.A. et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177 (1): 19–26. DOI: 10.1164/rccm.200707-973OC.
 25. Cheyne L., Irvin-Sellers M.J., White J. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 2015 (9): CD009552. DOI: 10.1002/14651858.CD009552.pub3.
 26. Griffin J., Lee S., Caiado M. et al. Comparison of tiotropium bromide and combined ipratropium/salbutamol for the treatment of COPD: a UK General Practice Research Database 12-month follow-up study. *Prim. Care Respir. J.* 2008; 17 (2): 104–110. DOI: 10.3132/pcrj.2008.00024.
 27. Chapman K.R., Beeh K.M., Beier J. et al. A blinded evaluation of the efficacy and safety of glycopyrronium, a once-daily long-acting muscarinic antagonist, versus tiotropium, in patients with COPD: the GLOW5 study. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14: 4. DOI: 10.1186/1471-2466-14-4.
 28. Wedzicha J.A., Decramer M., Ficker J.H. et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (3): 199–209. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70052-3.
 29. Beier J., Kirsten A.M., Mróz R. et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide compared with placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: results from a 6-week, randomized, controlled phase IIIb study. *COPD.* 2013; 10 (4): 511–522. DOI: 10.3109/15412555.2013.814626.
 30. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Козырев А.Г., Шумилов А.А. Бронхолитическая терапия при хронической обструктивной болезни легких: что следует учитывать в клинической практике при выборе режима дозирования? *Пульмонология.* 2023; 33 (1): 44–50. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-1-44-50.
 31. Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (15): 1543–1554. DOI: 10.1056/NEJMoa0805800.
 32. Rodrigo G.J., Castro-Rodriguez J.A., Nannini L.J. et al. Tiotropium and risk for fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review with meta-analysis. *Respir. Med.* 2009; 103 (10): 1421–1429. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.05.020.
 33. Wise R.A., Anzueto A., Cotton D. et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (16): 1491–1501. DOI: 10.1056/NEJMoa1303342.
 34. Halpin D.M., Dahl R., Hallmann C. et al. Tiotropium HandiHaler® and Respimat® in COPD: a pooled safety analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10: 239–259. DOI: 10.2147/COPD.S75146.
 35. Anzueto A., Wise R., Calverley P. et al. The Tiotropium safety and performance in Respimat® (TIOSPIR®) trial: spirometry outcomes. *Respir. Res.* 2015; 16 (1): 107. DOI: 10.1186/s12931-015-0269-4.
 36. Capstick T.G., Clifton I.J. Inhaler technique and training in people with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Expert Rev. Respir. Med.* 2012; 6 (1): 91–101. DOI: 10.1586/ers.11.89.
 37. Государственный реестр лекарственных средств. Сведения о лекарственном средстве Респимум®. Доступно на: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=%D0%9B%D0%9F-006263&m=RegistrationCertificateNumber>
 38. The COPD Assessment Test (CAT). Available at: <https://www.catesonline.org/>
 39. Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC. Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score). *Br. Med. J.* 1960; 2 (5213): 1665. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2098438/?page=1>

Поступила: 30.10.23
Принята к печати: 22.11.23

References

1. World Health Organization. Fact sheets. [Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)]. Available at: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)) (in Russian).
2. Adeloje D., Song P., Zhu Y. et al. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10 (5): 447–458. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00511-7.
3. GBD 2019 Tobacco Collaborators. Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and attributable disease burden in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2021; 397 (10292): 2337–2360. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01169-7.
4. Lange P., Marott J.L., Vestbo J. et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new

- GOLD classification: a study of the general population. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (10): 975–981. DOI: 10.1164/rccm.201207-1299OC.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2023 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
 6. Avdeev S.N., Leshchenko I.V., Aisanov Z.R. [New concept and algorithm for the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya.* 2023; 33 (5): 587–594. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-587-594 (in Russian).
 7. Vogelmeier C., Hederer B., Glaab T. et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (12): 1093–1103. DOI: 10.1056/NEJMoa1008378.
 8. Decramer M.L., Chapman K.R., Dahl R. et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (7): 524–533. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70158-9.
 9. Panning C.A., DeBisschop M. Tiotropium: an inhaled, long-acting anticholinergic drug for chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacotherapy.* 2003; 23 (2): 183–189. DOI: 10.1592/phco.23.2.183.32082.
 10. van Noord J.A., Bantje T.A., Eland M.E. et al. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. The Dutch Tiotropium Study Group. *Thorax.* 2000; 55 (4): 289–294. DOI: 10.1136/thorax.55.4.289.
 11. Littner M.R., Ilowite J.S., Tashkin D.P. et al. Long-acting bronchodilation with once-daily dosing of tiotropium (Spiriva) in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (4, Pt 1): 1136–1142. DOI: 10.1164/ajrccm.161.4.9903044.
 12. Niewoehner D.E., Lapidus R., Cote C. et al. Therapeutic conversion of the combination of ipratropium and albuterol to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2009; 22 (6): 587–592. DOI: 10.1016/j.pupt.2009.08.006.
 13. Cooper C.B. The connection between chronic obstructive pulmonary disease symptoms and hyperinflation and its impact on exercise and function. *Am. J. Med.* 2006; 119 (10, Suppl. 1): 21–31. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.08.004.
 14. O'Donnell D.E., Flüge T., Gerken F. et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (6): 832–840. DOI: 10.1183/09031936.04.00116004.
 15. Verkindre C., Bart F., Aguilaniu B. et al. The effect of tiotropium on hyperinflation and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 2006; 73 (4): 420–427. DOI: 10.1159/000089655.
 16. Fležar M., Jahnz-Rózyk K., Enache G. et al. SOSPES: SPIRIVA® observational study measuring SGRQ score in routine medical practice in Central and Eastern Europe. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2013; 8: 483–492. DOI: 10.2147/COPD.S45640.
 17. Jahnz-Rózyk K., Szepiel P. Early impact of treatment with tiotropium, long-acting anticholinergic preparation, in patients with COPD – real-life experience from an observational study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10: 613–623. DOI: 10.2147/COPD.S77144.
 18. Wallace A.E., Kaila S., Bayer V. et al. Health care resource utilization and exacerbation rates in patients with COPD stratified by disease severity in a commercially insured population. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 2019; 25 (2): 205–217. DOI: 10.18553/jmcp.2019.25.2.205.
 19. Niewoehner D.E., Rice K., Cote C. et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2005; 143 (5): 317–326. DOI: 10.7326/0003-4819-143-5-200509060-00007.
 20. Barr R.G., Bourbeau J., Camargo C.A., Ram F.S.F. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax.* 2006; 61 (10): 854–862. DOI: 10.1136/thx.2006.063271.
 21. Dusser D., Bravo M.L., Iacono P. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (3): 547–555. DOI: 10.1183/09031936.06.00062705.
 22. Halpin D.M., Vogelmeier C., Pieper M.P. et al. Effect of tiotropium on COPD exacerbations: a systematic review. *Respir. Med.* 2016; 114: 1–8. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.02.012.
 23. Calzetta L., Coppola A., Ritondo B.L. et al. The impact of muscarinic receptor antagonists on airway inflammation: a systematic review. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021; 16: 257–279. DOI: 10.2147/COPD.S285867.
 24. Wedzicha J.A., Calverley P.M., Seemungal T.A. et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177 (1): 19–26. DOI: 10.1164/rccm.200707-973OC.
 25. Cheyne L., Irvin-Sellers M.J., White J. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 2015 (9): CD009552. DOI: 10.1002/14651858.CD009552.pub3.
 26. Griffin J., Lee S., Caiado M. et al. Comparison of tiotropium bromide and combined ipratropium/salbutamol for the treatment of COPD: a UK General Practice Research Database 12-month follow-up study. *Prim. Care Respir. J.* 2008; 17 (2): 104–110. DOI: 10.3132/pcrj.2008.00024.
 27. Chapman K.R., Beeh K.M., Beier J. et al. A blinded evaluation of the efficacy and safety of glycopyrronium, a once-daily long-acting muscarinic antagonist, versus tiotropium, in patients with COPD: the GLOW5 study. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14: 4. DOI: 10.1186/1471-2466-14-4.
 28. Wedzicha J.A., Decramer M., Ficker J.H. et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (3): 199–209. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70052-3.
 29. Beier J., Kirsten A.M., Mróz R. et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide compared with placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: results from a 6-week, randomized, controlled phase IIIb study. *COPD.* 2013; 10 (4): 511–522. DOI: 10.3109/15412555.2013.814626.
 30. Titova O.N., Kuzubova N.A., Kozyrev A.G., Shumilov A.A. [Bronchodilator therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: what should be considered in clinical practice when choosing a dosing regimen?]. *Pul'monologiya.* 2023; 33 (1): 44–50. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-1-44-50 (in Russian).
 31. Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (15): 1543–1554. DOI: 10.1056/NEJMoa0805800.
 32. Rodrigo G.J., Castro-Rodriguez J.A., Nannini L.J. et al. Tiotropium and risk for fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review with meta-analysis. *Respir. Med.* 2009; 103 (10): 1421–1429. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.05.020.
 33. Wise R.A., Anzueto A., Cotton D. et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (16): 1491–1501. DOI: 10.1056/NEJMoa1303342.
 34. Halpin D.M., Dahl R., Hallmann C. et al. Tiotropium HandiHaler® and Respimat® in COPD: a pooled safety analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10: 239–259. DOI: 10.2147/COPD.S75146.
 35. Anzueto A., Wise R., Calverley P. et al. The Tiotropium safety and performance in Respimat® (TIOSPIR®) trial: spirometry outcomes. *Respir. Res.* 2015; 16 (1): 107. DOI: 10.1186/s12931-015-0269-4.
 36. Capstick T.G., Clifton I.J. Inhaler technique and training in people with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Expert Rev. Respir. Med.* 2012; 6 (1): 91–101. DOI: 10.1586/ers.11.89.
 37. State Register of Medicines. [Information about the drug Respimat®]. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=%D0%9B%D0%9F-006263&m=RegistrationCertificateNumber> (in Russian).
 38. The COPD Assessment Test (CAT). Available at: <https://www.cates-tonline.org/>
 39. Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC. Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score). *Br. Med. J.* 1960; 2 (5213): 1665. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2098438/?page=1>

Received: October 30, 2023

Accepted for publication: November 22, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Титова Ольга Николаевна — д. м. н., профессор, директор Научно-исследовательского института пульмонологии Научно-клинического исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-40; e-mail: titova-on@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>)

Olga N. Titova, Doctor of Medicine, Professor, Director, Research Institute of Pulmonology, Scientific and Clinical Research Center, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-78-40; e-mail: titova-on@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>)

Кузубова Наталия Анатольевна — д. м. н., заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812)

338-66-16; e-mail: kuzubova@mail.ru (SPIN: 4461-0180; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>)

Nataliya A. Kuzubova, Doctor of Medicine, Deputy Director for Research, Research Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-66-16; e-mail: kuzubova@mail.ru (SPIN: 4461-0180; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>)

Козырев Андрей Геннадьевич — к. м. н., руководитель отдела хронической обструктивной патологии легких Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-89; e-mail: kozyrev@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9270-3779>)

Andrey G. Kozyrev, Candidate of Medicine, Head of the Department of Chronic Obstructive Pulmonary Pathology, Research Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-78-89; e-mail: kozyrev@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9270-3779>)

Участие авторов

Титова О.Н. — концепция обзора

Кузубова Н.А. — редактирование статьи, формирование выводов

Козырев А.Г. — сбор и анализ материала, написание текста

Все авторы внесли существенный вклад в проведение аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Titova O.N. — concept of the review

Kuzubova N.A. — article editing, conclusions

Kozyrev A.G. — collection and analysis of the material, writing the text

All authors made significant contribution to the analytical work and preparation of the article, read and approved the final version of the article before publication.