

Фармакоэкономическая эффективность применения лекарственного препарата будесонид + гликопиррония бромид + формотерол для поддерживающей терапии пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

С.К.Зырянов^{1,2}, З.Р.Айсанов³, И.Н.Дьяков^{4,5} ✉

¹ Медицинский институт Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

² Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»: 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, 10

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

⁴ Автономная некоммерческая организация «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики»: 111024, Россия, Москва, ул. Авиамоторная, 50, стр. 2

⁵ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»: 105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., 5А

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к наиболее распространенным заболеваниям, оказывающим большой социально-экономический эффект. Тем не менее правильно подобранная терапия позволяет эффективно контролировать течение заболевания. При тяжелых формах наиболее эффективны фиксированные тройные комбинации. Перечень препаратов этой группы постоянно расширяется, при этом становится актуальным выбор терапевтических подходов с оптимальным соотношением клинической эффективности и экономического эффекта от терапии. **Целью** исследования являлось проведение клинико-экономического анализа применения фиксированной комбинации будесонид + гликопиррония бромид + формотерол (БГФ) у пациентов с ХОБЛ, получающих терапию тройными комбинациями длительно действующих антихолинергических препаратов / длительно действующих β_2 -агонистов / ингаляционных глюкокортикостероидов. **Материалы и методы.** В качестве варианта сравнения выбрана тройная фиксированная комбинация вилантерол + умеклидиния бромид + флутиказона фураат (ВУФ). Согласно данным скорректированного непрямого сравнения, относительный риск смерти при применении БГФ по сравнению с ВУФ составил 0,61 (95%-ный доверительный интервал — 0,38–0,95). На основании полученных данных скорректированного непрямого сравнения предложена математическая модель течения ХОБЛ при применении сравниваемых альтернатив. Модель использовалась для расчета среднего числа лет жизни, а также прямых медицинских затрат на основную лекарственную терапию при использовании рассматриваемых альтернатив при горизонте моделирования 3 года. **Результаты.** На основании результатов моделирования эффективности рассмотренных альтернатив можно заключить, что терапия БГФ в рамках 3-летнего горизонта исследования дает дополнительно 0,044 года жизни по сравнению с применением ВУФ. С учетом прекращения терапии по причине смерти от всех причин при применении БГФ в рамках 3-летнего горизонта экономия денежных средств составит 47 091 руб. по сравнению с применением ВУФ (108 111 руб. vs 155 202 руб.). Таким образом, терапия БГФ является более эффективной и менее затратной (доминантная терапия). **Заключение.** Фиксированная комбинация БГФ представляет собой предпочтительный вариант лечения пациентов с ХОБЛ, которым показана тройная терапия, по сравнению с комбинацией ВУФ с позиции бюджета государственного плательщика и может быть рекомендована для применения в условиях российской системы здравоохранения.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, фиксированные тройные комбинации, будесонид + гликопиррония бромид + формотерол, вилантерол + умеклидиния бромид + флутиказона фураат, клинико-экономический анализ, затраты / эффективность.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Компания «АстраЗенка» финансировало исследование, на основании которого написана статья.

Этическая экспертиза. Данная публикация не противоречит этическим нормам, имеет описательный характер и не затрагивает личных интересов пациентов. Анализ проводился ретроспективно на основании опубликованных данных, индивидуальные данные пациентов не использовались.

© Зырянов С.К. и соавт., 2025

Для цитирования: Зырянов С.К., Айсанов З.Р., Дьяков И.Н. Фармакоэкономическая эффективность применения лекарственного препарата будесонид + гликопиррония бромид + формотерол для поддерживающей терапии пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2025; 35 (3): 370–379. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-3-370-379

Pharmacoeconomic efficiency of using the drug budesonide+glycopyrronium bromide+formoterol for the supportive therapy of patients with COPD

Sergey K. Zyryanov^{1,2}, Zaurbek R. Aisanov³, Ilya N. Dyakov^{4,5} ✉

¹ Medical Institute, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Peoples’ Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198, Russia

² State budgetary Institution of Moscow City “City Clinical Hospital No.24 of the Moscow Health Department”: ul. Pistovaya 10, 127015, Moscow, Russia

³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

⁴ Autonomous Non-Profit Organization “Scientific and Practical Center for Research on Rational Pharmacotherapy and Pharmacoeconomics”: ul. Aviamotornaya 50, build. 2, 111024, Moscow, Russia

⁵ Federal State Budgetary Scientific Institution “I.I.Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute”: Malyy Kazenny per. 5A, Moscow, 105064, Russia

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most widespread diseases with a significant socio-economic impact. Nevertheless, properly selected therapy makes it possible to effectively control the course of the disease. Fixed triple combinations are most effective in the severe forms. The list of drugs in this group is constantly expanding, which necessitates selecting the therapeutic approach with an optimal ratio of clinical effectiveness and economic effect of therapy. **The aim** of the study was to conduct a clinical and economic analysis of the use of a fixed combination of budesonide + glycopyrronium bromide + formoterol (BGF) in patients with COPD receiving triple combinations of long-acting anticholinergic drugs/long-acting β_2 -agonists/inhaled corticosteroids (LAMA/LABA/ICS). **Methods.** The triple fixed combination of vilanterol + umeclidinium bromide + fluticasone furoate (VUF) was selected as the active comparison. According to the adjusted indirect comparison data, the relative risk of death associated with BGF was 0.61 (95% CI 0.38 – 0.95) compared to VUF. A mathematical model of the COPD course against the use of the compared alternatives was proposed based on the adjusted indirect comparison data. The model was used to calculate the average number of life years and direct medical costs of the main drug therapy when using the considered alternatives over a modeling horizon of 3 years. **Results.** The results of modeling the effectiveness of the considered alternatives conclude that therapy with BGF within the 3-year study horizon provides an additional 0.044 years of life compared with the use of VUF. Taking into account the termination of therapy due to death from all causes, the savings will amount to 47,091 rubles when using BGF in a 3-year horizon compared to the use of VUF (108,111 rubles vs 155,202 rubles). Thus, therapy with BGF is more effective and less expensive (dominant therapy). **Conclusion.** From the perspective of the state payer’s budget, the BGF fixed combination is preferred over VUF for patients with COPD who are candidates for triple therapy and can be recommended for use in the Russian healthcare system.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, fixed triple combinations, budesonide + glycopyrronium bromide + formoterol, vilanterol + umeclidinium bromide + fluticasone furoate, clinical and economic analysis, cost-effectiveness.

Conflict of interests. The authors have not declared any conflict of interest.

Funding. AstraZeneca funded the study on which this article is based.

Ethical review. This publication does not contradict ethical standards, is descriptive in nature and does not affect the personal interests of patients. The analysis was carried out retrospectively based on published data, no individual patient data were used.

© Zyryanov S.K. et al., 2025

For citation: Zyryanov S.K., Aisanov Z.R., Dyakov I.N. Pharmacoeconomic efficiency of using the drug budesonide + glycopyrronium bromide + formoterol for the supportive therapy of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (3): 370–379 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-3-370-379

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к наиболее распространенным заболеваниям, что обусловлено непрекращающимся загрязнением окружающей среды, усиливающимся табакокурением и рецидивирующими респираторными инфекционными заболеваниями [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ХОБЛ в мире страдают > 210 млн человек [2]. По данным А.Г. Чучалина и соавт., в Российской Федерации распространенность ХОБЛ, по данным спирометрии, у пациентов с респираторными симптомами составила 21,8 %, а в общей популяции — 15,3 % [3]. Таким образом, общее число больных ХОБЛ может достигать 11 млн человек [4]. По данным статистических материалов Министерства здравоохранения Россий-

ской Федерации, число зарегистрированных больных ХОБЛ среди взрослого населения Российской Федерации в 2023 г. составило 810 873 человека в абсолютных цифрах (другая хроническая обструктивная легочная болезнь) [5]. Сегодня ХОБЛ является 3-й лидирующей причиной смерти в мире, ежегодно от ХОБЛ умирают около 2,8 млн человек (4,8 % всех причин смерти) [1]. Основной причиной смерти пациентов с ХОБЛ является прогрессирование основного заболевания. Около 35 % больных ХОБЛ умирают от легочных заболеваний, 27 % — от сердечно-сосудистых заболеваний и 21 % — от онкологии [6].

ХОБЛ — гетерогенное состояние легких, характеризующееся хроническими респираторными симптомами (одышка, кашель, отхождение мокроты) и обостре-

ниями из-за поражения дыхательных путей (бронхит, бронхиолит) и / или альвеол (эмфизема), которые вызывают персистирующее, часто прогрессирующее ограничение воздушного потока [1].

Для снижения частоты обострений ХОБЛ и улучшения качества жизни пациентов показано длительное (> 6 мес.) лечение с применением ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС), которые могут применяться в составе либо двойной — в сочетании с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА), либо тройной — в сочетании с ДДБА и длительно действующими антихолинэргическими препаратами (ДДАХП) терапии. Перевод пациента на тройную терапию (иГКС / ДДБА / ДДАХП) необходим при недостаточной эффективности комбинации ДДБА / иГКС или ДДБА / ДДАХП у пациентов с учетом уровня эозинофилии и / или бронхиальной астмы в анамнезе [1].

В настоящее время накоплен существенный объем данных об эффективности тройных комбинаций при ХОБЛ по сравнению с комбинациями иГКС / ДДБА и ДДАХП / ДДБА [7].

Описанные клинические преимущества также относятся к новой тройной фиксированной комбинации будесонид + гликопиррония бромид + формотерол (БГФ) 160 + 7,2 + 5,0 мкг на 1 дозу соответственно, аэрозоль для ингаляций дозированный. Лекарственный препарат БГФ показан для поддерживающей терапии взрослых пациентов с ХОБЛ средней и тяжелой степени, у которых не достигнут надлежащий контроль над заболеванием при терапии комбинациями иГКС / ДДБА или ДДБА / ДДАХП [8].

Согласно клиническим рекомендациям, тройная комбинация назначается при наличии у пациента ≥ 2 умеренных обострений или ≥ 1 тяжелого обострения в сочетании с уровнем эозинофилов крови ≥ 300 кл. / мкл лицам с обострениями на фоне монотерапии ДДАХП или ДДБА при уровне эозинофилов ≥ 300 кл. / мкл и пациентам с ≥ 2 умеренными обострениями или ≥ 1 тяжелыми обострениями на фоне лечения ДДАХП / ДДБА при уровне эозинофилов ≥ 100 кл. / мкл. Наиболее удобным вариантом тройной терапии является применение лекарственного препарата, содержащего все 3 компонента в 1 устройстве доставки [1]. Таким образом, целевую популяцию исследования составили взрослые пациенты с ХОБЛ, которым показано назначение тройной комбинации ДДАХП / ДДБА / иГКС.

Препаратом сравнения, который применяется в той же клинической ситуации и при этом включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), является вилантерол + умеклидиния бромид + флутиказона фураат (ВУФ) 22 + 55 + 92 мкг на 1 дозу соответственно [1]. Применение ВУФ показано для поддерживающей терапии у взрослых пациентов с ХОБЛ среднетяжелой и тяжелой степени, не отвечающих в достаточной мере на терапию комбинациями иГКС / ДДБА или ДДБА / ДДАХП [9].

Целью исследования являлось проведение анализа клинико-экономической эффективности терапии

фиксированными тройными комбинациями у пациентов с ХОБЛ.

Материалы и методы

С учетом изложенного в рамках проводимого анализа сравнивались следующие варианты терапии целевой популяции пациентов:

- БГФ в режиме дозирования 160 / 7,2 / 5,0 мкг 2 ингаляции 2 раза в день (рассматриваемая терапевтическая практика).
- ВУФ в режиме дозирования 22 / 55 / 92 мкг 1 ингаляция 1 раз в день (текущая терапевтическая практика).

Клинические исследования с прямым сравнением препаратов БГФ и ВУФ при терапии ХОБЛ не проводились, однако в 2023 г. проведено не прямое скорректированное исследование МАИС (*Matching-Adjusted Indirect Comparisons*) [9] применения БГФ (по данным исследования ETNOS) и ВУФ (по данным исследования IMPACT) для лечения пациентов с ХОБЛ от средней до очень тяжелой степени, а критерием клинической эффективности являлась смертность от всех причин [10–12]. Продолжительность обоих исследований составляла ≥ 52 нед., в качестве конечной точки эффективности у пациентов, получающих тройную терапию, учитывался показатель смертности от любых причин. В исследовании МАИС использовались данные окончательно пересмотренных баз данных для популяции, подлежащей лечению, с отдельными данными на уровне пациента для препарата БГФ (исследование ETNOS) и псевдоиндивидуальными данными на уровне пациента, извлеченными из оцифрованных кривых Каплана–Мейера, для препарата ВУФ (исследование IMPACT). В исследовании МАИС данные для препарата БГФ из исследования ETNOS были скорректированы в соответствии с совокупными данными для препарата ВУФ из исследования IMPACT с использованием 11 базовых ковариат; было также проведено дополнительное нескорректированное сравнение сопроводительной терапии. Значения p для этих анализов не корректируются с учетом ошибки типа I.

В качестве критерия эффективности для проведения клинко-экономического анализа был выбран показатель смертности по любой причине, использованный в качестве критерия для проведения МАИС. Согласно результатам скорректированного непрямого сравнения терапия препаратом БГФ статистически значимо превосходит таковую комбинацией ВУФ по критерию снижения риска смерти от всех причин: относительный риск (*Hazard Ratio* — HR) составил 0,61 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 0,38–0,95) [10].

В соответствии с Постановлением Правительства от 28.08.14 № 871 (ред. от 25.07.24) в условиях наличия статистически значимых различий по эффективности и / или безопасности между предлагаемым лекарственным препаратом и препаратом сравнения должен использоваться метод соотношения затрат и эффективности [13]. Таким образом, для проведения клинко-экономического анализа использовался метод

«затраты / эффективность». Далее будут приведены результаты расчетов курсовой стоимости, согласно которым фиксированная комбинация БГФ является менее затратной по сравнению с фиксированной комбинацией ВУФ.

В соответствии с Постановлением Правительства от 28.08.14 № 871 (ред. от 25.07.24) [13] проведено сопоставление основных характеристик пациентов (пол, возраст, течение заболевания, форма заболевания, число обострений), оцениваемых в рамках настоящего исследования (табл. 1).

Настоящее исследование основано на результатах скорректированного непрямого сравнения, в котором были использованы данные 2 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) ETHOS и IMPACT [10–12]. Популяции пациентов были сопоставимы.

Математическая модель

В рамках настоящего исследования использована модель разделенной выживаемости, разработанная в соответствии с основными принципами, изложенными в Документе технической поддержки (*Technical Support Document 19 – TSD*) Подразделения поддержки принятия решений (*The Decision Support Unit – DSU*) Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Шеффилдского университета (*The National Institute for Health and Care Excellence – NICE*) [14]. Для достижения целей исследования достаточной являлась модель, включающая в себя 2 состояния: «течение ХОБЛ» и «смерть» (рис. 1).

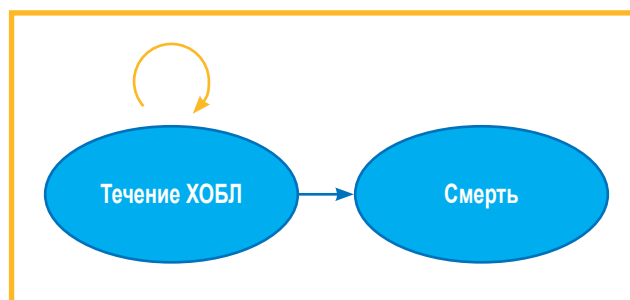


Рис. 1. Модель исследования

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Figure 1. The study model

Горизонт моделирования составил до 10 лет (базовое значение – 3 года в соответствии с горизонтом бюджетного планирования), шаг моделирования – 1 нед., что позволяло максимально точно учесть затраты на основную лекарственную терапию.

В 1-м периоде модели все пациенты находятся в состоянии «течение ХОБЛ», откуда в зависимости от варианта лечения начинается либо терапия БГФ (рассматриваемая терапевтическая практика), либо ВУФ (текущая терапевтическая практика). По прошествии одного периода пациенты могут либо остаться в состоянии «течение ХОБЛ» или перейти в состояние «смерть». Распределение пациентов по состояниям описывалось параметрическими моделями выживаемости.

Данные РКИ имеются только для горизонта, соответствующего периоду 1 год, а моделирование проводится для горизонта до 10 лет. Исходя из этого, при выборе вариантов распределения, описывающих

Таблица 1
Характеристика пациентов, принимавших участие в рандомизированных клинических исследованиях ETHOS и IMPACT

Table 1
Characteristics of patients participating in the randomized clinical trials ETHOS and IMPACT

Показатель	БГФ (ETHOS)	ВУФ (IMPACT)
	n = 2 137	n = 4 151
Возраст, годы	64,6	65,3
Женщины, n (%)	877 (41)	1 385 (33,4)
Курильщики, n (%)	910 (42,6)	1 436 (35)
Течение ХОБЛ, годы	8,4	Нет данных
Обострения ХОБЛ за последние 12 мес., n (%):	1,7	Нет данных
• 0 среднетяжелых или тяжелых	2 (< 1)	2 (< 1)
• 1 среднетяжелое или тяжелое	940 (44,0)	1 853 (44,6)
• ≥ 2 среднетяжелых или тяжелых	1 195 (55,9)	1 829 (44,1)
• ≥ 1 тяжелого	451 (21,1)	1 087 (26,2)
• ≥ 2 тяжелых	Нет данных	147 (3,5)
Уровень эозинофилов 1 кл. / мкл, n (%):		
• < 150	860 (40,2)	1 844 (44,5)
• ≥ 150	1 277 (59,8)	2 299 (55,5)
• ≥ 300	310 (14,5)	Нет данных

Примечание: БГФ – комбинация будесонид + гликопиррония бромид + формотерол; ВУФ – тройная фиксированная комбинация вилантерол + умеклидиния бромид + флутиказона фуорат.

пребывание пациента в состояниях «течение ХОБЛ» и «смерть», выбирались в наибольшей степени соответствующие данным реальной практики. С этой целью использовались данные наблюдательного проспективного исследования за пациентами с ХОБЛ средней и тяжелой степени *N.A.Sievi et al.* [15].

На 1-м этапе моделирования выполнена оцифровка опубликованной в скорректированном непрямом сравнении кривой кумулятивной смертности по всем причинам с использованием специализированного программного обеспечения *WebPlotDigitizer ver. 4.4*. В результате получен двумерный массив «время от начала наблюдения в исследовании» — «доля пациентов вне события».

На следующем этапе произведено восстановление индивидуальных данных о статусе пациента в исследовании (создание псевдонабора данных). Данный этап был выполнен с применением методологии *P.Guyot et al.* [16], которая рекомендована NICE DSU [14] для создания моделей разделенной выживаемости в случае отсутствия доступа к данным, полученным непосредственно в клиническом испытании. Создание псевдонабора данных осуществлено в программной среде для статистических вычислений R (версия 4.1.0) в программной оболочке *R-Studio* (версия 1.3.959) с использованием подключаемой библиотеки *IPDfromKM* [17]. К созданному набору данных применялся регрессионный анализ по Коксу для оценки HR и его сравнения с опубликованным значением.

Далее оценивалось соблюдение допущения о пропорциональности рисков, для чего была выполнена визуальная оценка $\log(-\log(S(t)))$ графика, графика регрессионных остатков, тест *Grambsch–Therneau* [18]. Несмотря на то, что тест *Grambsch–Therneau* показал значение $p = 0,29$ (нулевая гипотеза — допущение о пропорциональности рисков не соблюдается), при визуальной оценке $\log(-\log(S(t)))$ графика отмечалось пересечение кривых, поэтому было принято решение выполнить отдельное параметрическое моделирование наступления смерти по всем причинам для сравниваемых вариантов лечения.

Параметрическое моделирование выполнено с помощью подключаемой библиотеки *SurvHE* [19]. Для параметрического моделирования использовался метод оценки максимального правдоподобия (*Maximum Likelihood Estimation* — MLE). Результаты моделирования оценивались с помощью информационных критериев Акаике (*Akaike Information Criteria* — AIC) и Байеса (*Bayes Information Criteria* — BIC), а также выполнялась визуальная оценка полученных кривых параметрических моделей. Для параметрических моделей использовались следующие распределения: экспоненциальное, Вейбулла, Гомпертца, лог-логистическое, логнормальное, гамма и генерализованное гамма.

Наилучшие модели выживаемости с наименьшими значениями AIC и BIC были получены в случае применения распределений Вейбулла и лог-логистического. Далее при выборе распределения для моделирования были использованы данные наблюдательного проспективного исследования за пациентами

с ХОБЛ средней и тяжелой степени *N.A.Sievi et al.* [15]. Наиболее соответствующей данным реальной клинической практики в 10-летнем горизонте оказалась параметрическая модель Вейбулла. Использование лог-логистической модели приводило к завышенным оценкам (рис. 2).

В модели рассчитывалось значение, характеризующее основной показатель эффективности лечения — число прожитых лет жизни за период моделирования (*Life Years Gained* — LYG).

В качестве прямых медицинских затрат учитывались только расходы на основную лекарственную терапию вариантами сравнения БГФ и ВУФ, поскольку анализ выполнялся с позиции экономической обоснованности расходования государственным плательщиком средств, выделяемых на лекарственное обеспечение.

Все учитываемые затраты оценивались в расчете на 1 пациента с позиции российского здравоохранения в 2024 г. на 3 года, дисконтирование не применялось.

Расходы на основную лекарственную терапию

Все пациенты в 1-й период моделирования приступали к лекарственной терапии. Поскольку терапия применяется на постоянной основе, в каждый последующий период они могли продолжить терапию или прекратить ее в случае перехода в состояние «смерть».

БГФ применяется в дозе 160 / 7,2 / 5,0 мкг 2 раза в день по 2 ингаляции (4 ингаляции в сутки), препарат ВУФ применяется в дозе 22 / 55 / 92 мкг по 1 ингаляции 1 раз в день. Цена для препарата ВУФ была определена на основе государственного реестра предельных отпускных цен на препараты из перечня ЖНВЛП с налогом на добавленную стоимость (НДС) 10 % и оптовой надбавкой (ОП) 11 %. Цена на БГФ зафиксирована в протоколе комиссии по формированию перечней от 23.08.24 при включении препарата в перечень ЖНВЛП с 2025 г. — 2 512 руб. [20], расчет цен для препаратов представлен в табл. 2.

Проверка устойчивости полученных результатов осуществлена методом однофакторного анализа чувствительности БГФ по сравнению с ВУФ.

Результаты

Стоимость 1 года терапии при рассматриваемой терапевтической практике БГФ с учетом всех надбавок НДС и ОП составила 36 805 руб. При текущей практике ВУФ стоимость 1 года лечения составляет 53 652 руб. (табл. 3).

Основные результаты математического моделирования эффективности терапии

Основные результаты математического моделирования эффективности терапии приведены в табл. 4. Горизонт моделирования исходно составлял 10 лет, однако для расчета затрат в качестве базового значения был взят период 3 года в соответствии с горизонтом

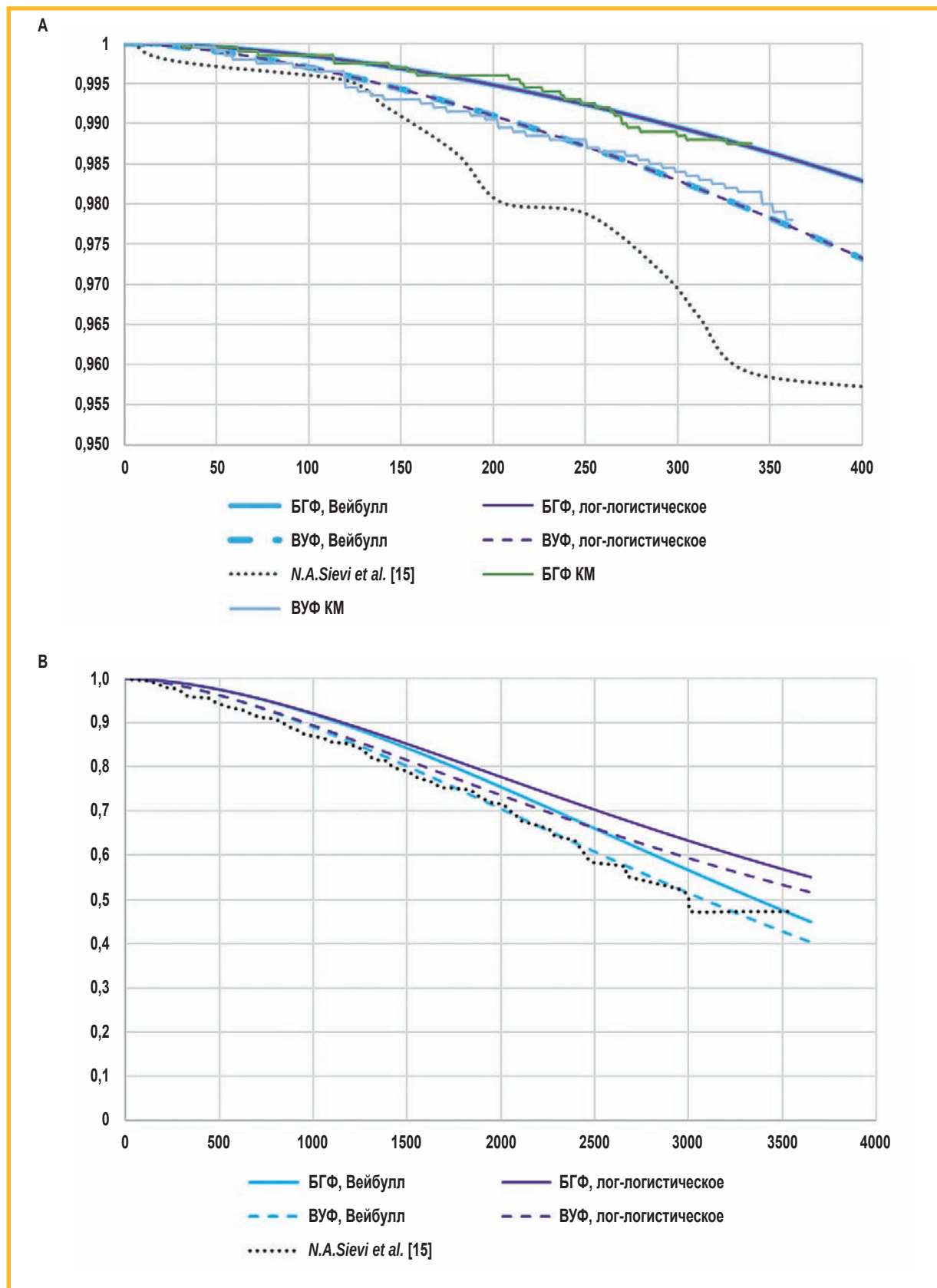


Рис. 2. Сравнение лучших параметрических моделей с данными скорректированного непрямого сравнения и реальной клинической практики при горизонте 400 суток (А), а также только с данными реальной клинической практики при горизонте 4 000 суток (В)
Примечание: БГФ – комбинация будесонид + гликопиррония бромид + формотерол; ВУФ – тройная фиксированная комбинация вилантерол + умеклидиния бромид + флутиказона фуроат.

Figure 2. Comparison of the best parametric models with data from adjusted indirect comparison and real clinical practice at a horizon of 400 days (А), as well as only with data from real clinical practice at a horizon of 4 000 days (В)

Таблица 2
Цены на лекарственные препараты
Table 2
Prices of the treatments

МНН	Цена, руб.		1 упаковка	Число доз в 1 мес.
	1 упаковка	с 10 % НДС и 11 % ОП		
БГФ	2 512	3 067	120 доз	120
ВУФ	3 661	4 471	30 доз	30

Примечание: МНН – международное непатентованное наименование; НДС – налог на добавленную стоимость; ОП – оптовая надбавка; БГФ – комбинация будесонид + гликопиррония бромид + формотерол; ВУФ – тройная фиксированная комбинация вилантерол + умеклидиния бромид + флутиказона фураат; цена на комбинацию будесонид + гликопиррония бромид + формотерол зафиксирована в протоколе комиссии по формированию перечней от 23.08.24 при включении препарата в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов с 2025 г. – 2 512 руб. [20] без налога на добавленную стоимость.

Note: The price of the combination of budesonide + glycopyrronium bromide + formoterol was recorded in the meeting minutes of the commission for the formation of lists dated 23.08.24 upon inclusion of the treatment in the list of vital and essential drugs from 2025 and equals 2,512 rubles [20] without the value added tax.

Таблица 3
Стоимость 1 года терапии при текущей и рассматриваемой терапевтической практике
Table 3
Cost of 1 year of therapy for the current and the considered therapeutic practices

МНН	Стоимость, руб. (с НДС и ОП):		
	1 ингаляция	в месяц	за 1 год
БГФ	25	3 067	36 805
ВУФ	149	4 471	53 652

Примечание: НДС – налог на добавленную стоимость; ОП – оптовая надбавка; МНН – международное непатентованное наименование; БГФ – комбинация будесонид + гликопиррония бромид + формотерол; ВУФ – тройная фиксированная комбинация вилантерол + умеклидиния бромид + флутиказона фураат.

Таблица 4
Основные результаты моделирования
Table 4
The main modeling results

Показатель	Период, годы	Рассматриваемая практика (БГФ)	Текущая практика (ВУФ)
Выживаемость	1	98,5 %	97,7 %
	2	95,2 %	93,2 %
	3	90,6 %	87,4 %
	5	78,6 %	73,9 %
	10	44,9 %	40,3 %
Среднее число прожитых человеко-лет	1	0,997	0,993
	2	1,966	1,948
	3	2,895	2,851
	5	4,593	4,468
	10	7,672	7,295

Примечание: БГФ – комбинация будесонид + гликопиррония бромид + формотерол; ВУФ – тройная фиксированная комбинация вилантерол + умеклидиния бромид + флутиказона фураат.

бюджетного планирования. Согласно полученным данным, среднее число прожитых лет за период моделирования 4 года составило 2,895 года для рассматриваемой терапевтической практики (БГФ) и 2,851 года – для текущей терапевтической практики (ВУФ).

Оценка затрат на ведение 1 пациента

По результатам оценки прямых медицинских расходов в расчете на 1 пациента при использовании рассматриваемых вариантов анализа показано следующее:

- при рассматриваемой терапевтической практике (БГФ) средневзвешенные расходы за 3 года составляют 108 111 руб.;
- при текущей терапевтической практике (ВУФ) – 155 202 руб.

Таким образом, при применении препарата БГФ для поддерживающей терапии пациентов целевой популяции за 3 года затрат потребуется меньше на 47 091 руб.

Результаты анализа «затраты / эффективность» для рассматриваемой терапевтической практики с использованием препарата БГФ по сравнению с текущей терапевтической практикой при использовании

Таблица 5

Результаты анализа «затраты / эффективность» при сравнении стоимости 1 года добавленной жизни в рамках 3-летнего горизонта исследования при применении комбинации будесонид + гликопиррония бромид + формотерол по сравнению с применением тройной фиксированной комбинации вилантерол + умеклидиния бромид + флутиказона фураат

Table 5

Results of a cost-effectiveness analysis comparing the cost per year of life gained over a 3-year study horizon for the combination of budesonide + glycopyrronium bromide + formoterol versus the triple fixed-dose combination of vilanterol + umeclidinium bromide + fluticasone furoate

Показатель	БГФ	ВУФ	Разница показателей
Затраты за 3 года, руб. на 1 пациента	108 111	155 202	47 091
Число прожитых лет	2,895	2,851	0,044

Примечание: БГФ – комбинация будесонид + гликопиррония бромид + формотерол; ВУФ – тройная фиксированная комбинация вилантерол + умеклидиния бромид + флутиказона фураат.

препарата ВУФ по критерию общей выживаемости представлены в табл. 5.

Применение препарата БГФ позволяет увеличить число прожитых лет на 0,044 года (0,5 мес.) и сэкономить бюджетные средства в размере 47 091 руб. на 1 пациента за 3 года (см. выше) по сравнению с применением препарата ВУФ. Таким образом, с точки зрения фармакоэкономики терапия препаратом БГФ по сравнению с ВУФ является доминантой.

По результатам анализа чувствительности к изменению цен на лекарственные препараты, включенные в клинично-экономическую оценку, показана устойчивость полученных результатов к изменению базовых значений цен.

Согласно результатам проведенного скорректированного непрямого сравнения, относительный риск смерти при применении препарата БГФ оказался статистически значимо ниже по сравнению с таковым при применении препарата ВУФ и составил 0,61 (95%-ный ДИ – 0,38–0,95). Терапия препаратом БГФ в рамках 3-летнего горизонта исследования дает дополнительно 0,044 года жизни по сравнению с применением комбинации ВУФ – (2,895 года vs 2,851 года). Годовая стоимость терапии на 1 пациента с использованием препарата БГФ составляет 36 805 руб., что на 31% ниже стоимости 1 года терапии препаратом ВУФ – 53 652 руб. (разница 16 857 руб.). При применении препарата БГФ в 3-летнем горизонте экономия денежных средств составит 47 091 руб. по сравнению с применением препарата ВУФ на 1 пациента (108 111 руб. vs 155 202 руб.).

Обсуждение

Проведен клинично-экономический анализ фиксированной комбинации БГФ по сравнению с комбинацией ВУФ у взрослых пациентов с ХОБЛ, которым показана тройная терапия. Выполнен анализ эффективности сравниваемых альтернатив с расчетом показателя продолжительности жизни и анализ затрат в рамках 3-летнего горизонта при расчете курсовой стоимости лекарственной терапии, учитывался показатель смертности пациентов с ХОБЛ, зависящий от многих причин.

В обоих исследованиях (ETHOS и IMPACT), включенных в не прямое скорректированное сравнение,

принимали участие схожие популяции, при этом продемонстрировано снижение смертности при назначении тройной терапии иГКС / ДДБА / ДДАХП по сравнению с двойной терапией ДДАХП / ДДБА у пациентов с ХОБЛ.

Применение препарата БГФ позволило добавить 0,044 года жизни и сэкономить бюджетные средства в размере 47 091 руб. на 1 пациента за 3 года по сравнению с применением комбинации ВУФ. Таким образом, результаты клинично-экономического анализа свидетельствуют о том, что новая технология является экономически целесообразной.

Клинично-экономический анализ – важный инструмент оценки новых технологий, который предоставляет актуальные аргументы при выборе наиболее приемлемых из имеющихся альтернатив, несущих максимальную пользу и экономически целесообразных.

Ограничение исследования

В рамках фармакоэкономического анализа были использованы результаты непрямого скорректированного сравнения, согласно которым относительный риск смерти при применении БГФ по сравнению с ВУФ составил 0,61 (95%-ный ДИ – 0,38–0,95). На основании данных скорректированного непрямого сравнения предложена математическая модель течения ХОБЛ при применении сравниваемых альтернатив. Для расчета курсовой стоимости лекарственной терапии также учитывалась смертность пациентов, зависящая от многих причин у больных ХОБЛ на горизонте моделирования 3 года. Выживаемость пациентов на препаратах сравнения была рассчитана без учета специфического индекса BODE (*Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea and Exercise capacity*) – инструмента прогнозирования уровня смертности от ХОБЛ.

Следует также отметить, что сравнительный анализ эффективности и безопасности рассматриваемых препаратов в лечении ХОБЛ обладает рядом объективных ограничений, в числе которых – отсутствие прямых сравнительных исследований эффективности и безопасности комбинаций БГФ и ВУФ. В отсутствие прямых сравнительных РКИ результаты непрямого скорректированного сравнения дают лицам, принимающим решения, информацию об относительной эффективности доступных альтернатив в лечении

ХОБЛ, что делает его ценным инструментом для оценки технологий здравоохранения.

Заключение

Фиксированная комбинация БГФ является предпочтительной терапией для лечения пациентов с ХОБЛ по сравнению с фиксированной комбинацией ВУФ как более эффективная и менее затратная для плательщика и может быть рекомендована для применения в условиях российской системы здравоохранения.

Литература

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Хроническая обструктивная болезнь легких. 2024. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/603_3 [Дата обращения: 17.01.25].
2. Bousquet J., Dahl R., Khaltaev N. Global alliance against chronic respiratory diseases. *Allergy*. 2007; 62 (3): 216–223. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01307.x.
3. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
4. Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Минздрава России. Заболеваемость всего населения России в 2019 году: Статистические материалы. М.; 2020. Часть II. Доступно на: <https://mednet.ru/napravleniya/medicinskaya-statistika/>
5. Малявин А.Г., Дзанаева А.В., Авксентьева М.В., Бабак С.Л. Медико-экономический анализ последствий расширения программы лекарственного обеспечения больных хронической обструктивной болезнью легких в Российской Федерации. *Медицинские технологии*. 2019; (3): 53–61. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.37.3.053-061.
6. Rabe K.F. Treating COPD – the TORCH trial, P values, and the Dodo. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (8): 851–854. DOI: 10.1056/NEJMe068307.
7. Лешенко И.В., Белевский А.С. Значение фиксированной тройной комбинации лекарственных препаратов в терапии хронической обструктивной болезни легких. *Практическая пульмонология*. 2021; (1): 20–27. Доступно на: https://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_1_2021_20.pdf
8. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Склярова Д.Б. Применение тройного комбинированного препарата будесонид / гликопиррония бромид / формотерол у больных хронической обструктивной болезнью легких в реальной клинической практике (первый отечественный опыт). *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2024; 8 (8): 459–463. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-8-3.
9. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Емельянов А.В. Первая тройная фиксированная комбинация для пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: место в терапии (обзор научных данных). *Пульмонология*. 2020; 30 (6): 813–821. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-813-821.
10. Stolz D., Hermansson E., Ouwens M. et al. Mortality risk reduction with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate versus fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol in COPD: a matching-adjusted indirect comparison of ETHOS and IMPACT. *Curr. Med. Res. Opinion*. 2023; 39 (10): 1395–1405. DOI: 10.1080/03007995.2023.2247969.
11. Martinez F.J., Rabe K.F., Ferguson G.T. et al. Reduced all-cause mortality in the ETHOS trial of budesonide/glycopyrrolate/formoterol for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, double-blind, multicenter, parallel-group study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 203 (5): 553–564. DOI: 10.1164/rccm.202006-2618oc.
12. Lipson D.A., Barnhart F., Brealey N. et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (18): 1671–1680. DOI: 10.1056/NEJMoA1713901.
13. Постановление Правительства РФ от 28.08.14 № 871 (ред. от 25.07.24) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». Доступно на: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_167999/ [Дата обращения: 10.12.24].
14. Woods B., Sideris E., Palmer S. et al. NICE DSU technical support document 19: partitioned survival analysis for decision modelling in health care: a critical review. Report by the decision support unit. Sheffield: University of Sheffield; 2017. Available at: <https://www.sheffield.ac.uk/sites/default/files/2022-02/TSD19-Partitioned-Survival-Analysis-final-report.pdf> [Accessed: September 18, 2024].
15. Sievi N.A., Sepin J., Roeder M. et al. Are predictors for overall mortality in COPD patients robust over time? *J. Clin. Med.* 2023; 12 (4): 1587. DOI: 10.3390/jcm12041587.
16. Guyot P., Ades A., Ouwens M.J., Welton N.J. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan–Meier survival curves. *BMC Med. Res. Methodol.* 2012; 12: 9. DOI: 10.1186/1471-2288-12-9.
17. Liu N., Zhou Y., Lee J.J. IPDfromKM: reconstruct individual patient data from published Kaplan–Meier survival curves. *BMC Med. Res. Methodol.* 2021; 21 (1): 111. DOI: 10.1186/s12874-021-01308-8.
18. Grambsch P., Therneau T. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika*. 1994; 81 (3): 515–526. DOI: 10.1093/biomet/81.3.515.
19. Baio G. survHE: Survival analysis for health economic evaluation and cost-effectiveness modeling. *J. Statistical Software*. 2020; 95 (14): 1–47. DOI: 10.18637/jss.v095.i14.
20. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Протокол заседания комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по формированию перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи от 23 августа 2024 года. Доступно на: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/10/stranitsa-858/stranitsa-7808>

Поступила: 23.01.25

Принята к печати: 16.05.25

References

1. Ministry of Health of the Russian Federation. [Clinical guidelines: Chronic obstructive pulmonary disease]. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/603_3 [Accessed: January 17, 2025] (in Russian).
2. Bousquet J., Dahl R., Khaltaev N. Global alliance against chronic respiratory diseases. *Allergy*. 2007; 62 (3): 216–223. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01307.x.
3. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
4. Russian Research Institute of Health. [Morbidity of the entire population of Russia in 2019: Statistical materials]. Moscow; 2020. Part II. Available at: <https://mednet.ru/napravleniya/medicinskaya-statistika/> (in Russian).
5. Malyavin A.G., Dzanaeva A.V., Avksentyeva M.V., Babak S.L. [Medical and economic analysis of the consequences of expanding the drug supply program for patients with chronic obstructive pulmonary disease in the Russian Federation]. *Meditsinskie tekhnologii*. 2019; (3): 53–61. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.37.3.053-061 (in Russian).
6. Rabe K.F. Treating COPD – the TORCH trial, P values, and the Dodo. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (8): 851–854. DOI: 10.1056/NEJMe068307.
7. Leshchenko I.V., Belevsky A.S. [The role of fixed triple combination in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2021; (1): 20–27. Available at: https://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_1_2021_20.pdf (in Russian).
8. Titova O.N., Kuzubova N.A., Sklyarova D.B. [Triple combination drug – budesonide/glycopyrronium bromide/formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease in real clinical practice (the first domestic experience)]. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*. 2024; 8 (8): 459–463. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-8-3 (in Russian).
9. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Emel'yanov A.V. [First triple therapy in one inhaler for COPD patients: treatment approach (scien-

- tific data overview)]. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (6): 813–821. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-813-821 (in Russian).
10. Stolz D., Hermansson E., Ouwers M. et al. Mortality risk reduction with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate versus fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol in COPD: a matching-adjusted indirect comparison of ETHOS and IMPACT. *Curr. Med. Res. Opin.* 2023; 39 (10): 1395–1405. DOI: 10.1080/03007995.2023.2247969.
 11. Martinez F.J., Rabe K.F., Ferguson G.T. et al. Reduced all-cause mortality in the ETHOS trial of budesonide/glycopyrrolate/formoterol for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, double-blind, multicenter, parallel-group study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 203 (5): 553–564. DOI: 10.1164/rccm.202006-2618oc.
 12. Lipson D.A., Barnhart F., Brealey N. et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (18): 1671–1680. DOI: 10.1056/NEJMoa1713901.
 13. [Resolution of the Government of the Russian Federation of August 28, 2014 No. 871 (as amended on July 25, 2024) “On approval of the Rules for the formation of lists of medicinal products for medical use and the minimum range of medicinal products required to provide medical care”]. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_167999/ [Accessed: December 10, 2024] (in Russian).
 14. Woods B., Sideris E., Palmer S. et al. NICE DSU technical support document 19: partitioned survival analysis for decision modelling in health care: a critical review. Report by the decision support unit. Sheffield: University of Sheffield; 2017. Available at: <https://www.sheffield.ac.uk/sites/default/files/2022-02/TSD19-Partitioned-Survival-Analysis-final-report.pdf> [Accessed: September 18, 2024].
 15. Sievi N.A., Sepin J., Roeder M. et al. Are predictors for overall mortality in COPD patients robust over time? *J. Clin. Med.* 2023; 12 (4): 1587. DOI: 10.3390/jcm12041587.
 16. Guyot P., Ades A., Ouwers M.J., Welton N.J. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan–Meier survival curves. *BMC Med. Res. Methodol.* 2012; 12: 9. DOI: 10.1186/1471-2288-12-9.
 17. Liu N., Zhou Y., Lee J.J. IPDfromKM: reconstruct individual patient data from published Kaplan–Meier survival curves. *BMC Med. Res. Methodol.* 2021; 21 (1): 111. DOI: 10.1186/s12874-021-01308-8.
 18. Grambsch P., Therneau T. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika*. 1994; 81 (3): 515–526. DOI: 10.1093/biomet/81.3.515.
 19. Baio G. survHE: Survival analysis for health economic evaluation and cost-effectiveness modeling. *J. Statistical Software*. 2020; 95 (14): 1–47. DOI: 10.18637/jss.v095.i14.
 20. Ministry of Health of the Russian Federation. [Minutes of the meeting of the commission of the Ministry of Health of the Russian Federation on the formation of lists of drugs for medical use and the minimum range of drugs necessary for the provision of medical care dated August 23, 2024]. Available at: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/10/stranitsa-858/stranitsa-7808> (in Russian).

Received: January 23, 2025

Accepted for publication: May 16, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Зырянов Сергей Кенсаринович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; заместитель главного врача Государственного бюджетного учреждения города Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 787-38-03; e-mail: zyryanov_sk@rudn.university (SPIN-код: 2725-9981; Scopus Author ID: 35796816700; WoS Researcher ID: D-8826-2012; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>)

Sergey K. Zyryanov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Peoples’ Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Deputy Chief Physician, State budgetary Institution of Moscow City “City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow Health Department”; tel.: (495) 787-38-03; e-mail: zyryanov_sk@rudn.university (SPIN-код: 2725-9981; Scopus Author ID: 35796816700; WoS Researcher ID: D-8826-2012; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>)

Айсанов Заурбек Рамазанович — д. м. н., профессор, профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования 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 (SPIN-код: 2723-6685; Author ID: 542371; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

Zaurbek R. Aisanov, Doctor of Medicine, Professor, Professor of Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I. Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (SPIN-код: 2723-6685; Author ID: 542371; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

Дьяков Илья Николаевич — к. б. н., генеральный директор Автономной некоммерческой организации «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики»; заведующий лабораторией биосинтеза иммуноглобулинов, ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»; тел.: (915) 204-11-78; e-mail: dyakov.ilya@npcpharmec.ru (SPIN-код: 1854-0958; Scopus Author ID: 25723245000; WoS Researcher ID: K-2024-2018; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5384-9866>)

Ilya N. Dyakov, Candidate of Biology, Chief Executive Officer, Autonomous Non-Profit Organization “Scientific and Practical Center for Research on Rational Pharmacotherapy and Pharmacoeconomics”; Head of the Laboratory of Immunoglobulin Biosynthesis, Leading Researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution “I.I. Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute”; tel.: (915) 204-11-78; e-mail: dyakov.ilya@npcpharmec.ru (SPIN-код: 1854-0958; Scopus Author ID: 25723245000; WoS Researcher ID: K-2024-2018; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5384-9866>)

Участие авторов

Зырянов С.К. — концепция и дизайн исследования

Айсанов З.Р. — редактирование текста

Дьяков И.Н. — сбор и обработка материала; написание текста

Все авторы внесли равный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Zyryanov S.K. — concept and design of the study

Aisanov Z.R. — editing the text

Dyakov I.N. — collection and processing of the material; writing the text

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.