https://doi.org/10.18093/0869-0189-2025-35-3-450-457

Check for updates

Преимущества высокодозной двойной комбинации беклометазона дипропионат / формотерола фумарат

С.К.Зырянов [1, 2], А.Б.Строк [1, 3] ✉, С.Н.Авдеев [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] Российская детская клиническая больница – филиал Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119571, Россия, Москва, Ленинский пр-т, 117, корп. 1

[4] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России»: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28, стр. 10

[5] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Резюме

Бронхиальная астма (БА) – хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, при лечении которого требуется комплексный подход. По результатам современных исследований отмечено, что в лечении БА комбинация беклометазона дипропионат (БДП) / формотерола фумарат (ФОРМ) оказывает быстрый бронходилатирующий эффект, при этом улучшается контроль над симптомами БА, снижается частота обострений заболевания, улучшаются показатели функции внешнего дыхания. При назначении БДП / ФОРМ отмечается меньшее число побочных эффектов по сравнению с приемом системных глюкокортикостероидов (ГКС). Быстрое начало действия и продолжительный эффект фиксированной комбинации БДП / ФОРМ позволяют использовать единый ингалятор как для купирования симптомов БА, так и для поддерживающей терапии. Наличие ФОРМ в составе фиксированной комбинации обеспечивает быструю бронходилатацию, при этом повышается приверженность базисной терапии БА. **Целью** работы являлась оценка клинических и фармакоэкономических преимуществ высокодозной фиксированной комбинации экстрамелкодисперсного (ЭМД) БДП / ФОРМ в дозе 200 / 6 мкг у пациентов с БА в сравнении с другими комбинациями ингаляционных ГКС (иГКС) и β_2-агонистов адренорецепторов длительного действия. **Заключение.** ЭМД БДП / ФОРМ в дозе 200 / 6 мкг можно рассматривать как эффективное и безопасное средство для лечения пациентов с БА, состояние которых не контролируется должным образом при монотерапии высокими дозами иГКС или средними дозами иГКС в сочетании с β_2-агонистами адренорецепторов длительного действия. Клиническое преимущество комбинации БДП / ФОРМ в сравнении с фиксированной комбинацией иГКС / салметерол (САЛМ) заключается в значительно более быстром наступлении бронхолитического действия ФОРМ (в течение 1–3 мин после ингаляции), также при этом повышаются шансы на достижение контроля над БА и снижение ежедневного потребления β_2-агонистов адренорецепторов короткого действия по сравнению с таковым комбинации флутиказона пропионат / САЛМ благодаря малым размерам молекулы БДП / ФОРМ.

Ключевые слова: ингаляционные глюкокортикостероиды, двойная комбинация, фиксированная комбинация в высокой дозе, бронхиальная астма, экстрамелкодисперсные частицы, беклометазона дипропионат, формотерола фумарат, мелкие дыхательные пути.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Статья подготовлена без финансовой поддержки.

Благодарности. Статья опубликована при финансовой поддержке Общества с ограниченной ответственностью «Кьези Фармасьютикалс».

© Зырянов С.К. и соавт., 2025

Для цитирования: Зырянов С.К., Строк А.Б., Авдеев С.Н. Преимущества высокодозной двойной комбинации беклометазона дипропионат / формотерола фумарат. *Пульмонология.* 2025; 35 (3): 450–457. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-3-450-457

Advantages of high-dose dual combination of beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate

Sergey K. Zyryanov [1, 2], Alina B. Strok [1, 3] ✉, Sergey N. Avdeev [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. Pistsovaya 10, Moscow, 127015, Russia

[3] Russian Children’s Clinical Hospital, the Branch of the Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov: Leninskiy pr. 117, build. 1, Moscow, 119571, Russia

[4] Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul’var 28, build. 10, Moscow, 115682, Russia

[5] Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

Abstract

Bronchial asthma is a chronic inflammatory disease of the respiratory tract which requires a multifaceted approach to treatment. The results of modern studies of asthma treatment have shown that combination of beclomethasone dipropionate (BDP)/formoterol fumarate (FF) has a rapid bronchodilating effect, while improving control over asthma symptoms, reducing the frequency of exacerbations, and improving the indicators of external respiratory function. Treatment with BDP/FF is associated fewer side effects compared to systemic corticosteroids (CSs). The rapid onset of action of the fixed BDP/FF combination and the long-lasting effect allow using a single inhaler both for relief of asthma symptoms and for maintenance therapy. The presence of FF in the fixed combination provides rapid bronchodilation, while increasing adherence to basic asthma therapy. **The aim** of the study was to evaluate the clinical and pharmacoeconomic advantages of a high-dose fixed combination of extrafine dispersed (EFD) BDP/FF 200/6 μg in patients with asthma in comparison with other combinations of inhaled CSs and long-acting β_2-agonists. **Conclusion.** EFD BDP/FF at a dose of 200/6 μg can be considered an effective and safe agent for asthma patients whose condition is not adequately controlled with monotherapy with high doses of inhaled corticosteroids (ICSs) or medium doses of ICSs in combination with long-acting β_2-agonists. The clinical advantage of the BDP/FF combination compared to the fixed combination of ICS/salmeterol (SALM) is the significantly faster onset of the bronchodilator effect of FF (within 1 – 3 minutes after the inhalation), along with the increase in the likelihood of asthma control and reduction of the daily consumption of short-acting β_2-agonists compared to the combination of fluticasone propionate/SALM due to the small size of the BDP/FF molecules.

Key words: inhaled corticosteroids, double combination, high-dose fixed combination, bronchial asthma, extrafine particles, beclomethasone dipropionate, formoterol fumarate, small airway.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Funding. The article was prepared without financial support.

Acknowledgments. The article was published with the financial support of Chiesi Pharmaceuticals LLC.

© Zyryanov S.K. et al., 2025

For citation: Zyryanov S.K., Strok A.B., Avdeev S.N. Advantages of high-dose dual combination of beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (3): 450–457 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-3-450-457

Как бронхиальная астма (БА), так и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) являются обструктивно-воспалительными заболеваниями всего бронхиального дерева, включая периферические дыхательные пути (ДП). Термин «малые воздухоносные пути» относится к ДП диаметром < 2 мм (начиная с VIII генерации) [1]. Малые ДП занимают 98,8 % (или ≈ 4 500 мл) объема легких и обозначаются как «спокойная зона» или «молчаливая зона» легких по нескольким важным причинам. Во-первых, по мере деления бронхиол ДП уменьшаются в длине и диаметре, в результате площадь поперечного сечения увеличивается экспоненциально с ≈ 2,5 см^2 на уровне трахеи до ≈ 180 см^2 – на уровне терминальных бронхиол и почти до 300 см^2 – на уровне ацинарных ДП [2]. Из-за увеличения суммарной площади поперечного сечения скорость воздушного потока снижается на ≈ 100 %, становясь ламинарной (и следовательно, буквально «бесшумной») и не зависящей от плотности газа [3]. Во-вторых, заболевание ДП большой площади поперечного сечения может «незаметно» прогрессировать до того момента, когда будет обнаружено. Для выявления ограничения воздушного потока с помощью спирометрии необходимо, чтобы до 75 % площади поперечного сечения ДП малого диаметра было облитерировано [4].

Появляется все больше свидетельств того, что при БА дисфункция мелких ДП коррелирует с симптомами, тяжестью заболевания, увеличением числа обострений и гиперреактивностью бронхов и способствует плохому контролю над БА даже у пациентов с легкой формой заболевания [5, 6]. Установлено, что распространенность заболеваний мелких ДП при БА любой степени тяжести составляет 50–60 % [7].

Целью настоящего обзора стала оценка клинического и фармакоэкономического преимущества высокодозной фиксированной комбинации экстрамелкодисперсного (ЭМД) препарата беклометазона дипропионат (БДП) / формотерола фумарат (ФОРМ) в дозе 200 / 6 мкг у пациентов с БА в сравнении с другими комбинациями ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) и длительно действующих β-агонистов адренорецепторов (ДДБА).

Ингаляционная терапия: фокус на мелкие дыхательные пути

При ингаляционном введении лекарств в лечении респираторных заболеваний существует проблема недостаточной их эффективности в связи с особенностями фармакокинетики. Лишь 20 % ингалируемого лекарственного препарата при использовании традиционных аэрозольных ингаляторов попадает в легкие, а оставшаяся часть дозы может проникнуть в системный кровоток и вызвать побочные эффекты. Действительно, при помощи большинства ингаляционных устройств лекарство распыляется в виде аэрозоля, средний массовый аэродинамический диаметр частиц которого составляет 2–6 мкм (при тестировании *in vitro*), эти частицы оседают в основном в проксимальных ДП. Ингаляционные β_2-агонисты адренорецепторов, антагонисты мускариновых рецепторов и иГКС являются основой медикаментозной терапии пациентов и с БА, и с ХОБЛ.

Основным фактором, ограничивающим клиническую пользу, которую могут обеспечить современные устройства, может быть некачественная доставка ингаляционного препарата в труднодоступные пораженные периферические мелкие ДП. Очевидно, что ключом к успешному лечению является точная доставка препарата в пораженные участки легких [4].

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

В силу необходимости постепенного отказа от использования озоноразрушающих фреонсодержащих хлорфторуглеродных пропеллентов разработано несколько лекарственных форм иГКС на основе гидрофторалканов (ГФА). Размер частиц некоторых ГФА, содержащих (бесфреоновые) лекарственные препараты, аналогичен хлорфторуглеродным (средний массовый аэродинамический диаметр составляет 2–4 мкм), они вводятся в той же дозе, однако размер частиц некоторых изготовленных препаратов составил 1,1 мкм, таким образом были получены ЭМД частицы иГКС на основе ГФА [8–11]. В настоящее время доступны 2 таких иГКС:

- ГФА – ЭМД БДП и ЭМД циклесонид ГФА;
- ЭМД БДП / ФОРМ – единственная доступная комбинация иГКС + ДДБА.

Способность ЭМД-препарата достигать как мелких, так и крупных ДП имеет терапевтическое значение, поскольку позволяет оказывать действие на воспалительные процессы во всем бронхиальном дереве. При клинической разработке ЭМД БДП / ФОРМ продемонстрированы значительные преимущества по сравнению с ЭМД ФОРМ с точки зрения улучшения функции легких и снижения частоты обострений, что подтверждает положительный эффект иГКС в сочетании с ДДБА у пациентов с ХОБЛ. По данным сравнительных исследований других комбинаций иГКС / ДДБА показано, что ЭМД-препарат позволяет достичь клинического эффекта при более низкой дозе иГКС. Показано улучшение функции легких и одышки при назначении ЭМД БДП / ФОРМ, сравнимое с применением других иГКС / ДДБА, при этом отмечалось значительно более быстрое начало действия по сравнению с фиксированной комбинацией с салметеролом (САЛМ).

D.Singh et al. (2016) обобщены клинические данные, подтверждающие эффективность ЭМД БДП / ФОРМ при ХОБЛ, отмечено также, что ЭМД БДП / ФОРМ приносит пользу здоровью, сопоставимую с другими комбинациями иГКС / ДДБА при ХОБЛ [12].

В экспериментальных работах на животных изучалось применение комбинированного ЭМД-препарата БДП / ФОРМ на раннем этапе формирования модели ХОБЛ (на этапе острой реакции на повреждение). При профилактическом применении ЭМД БДП / ФОРМ выявлено минимальное повреждение эпителиальных структур ДП под влиянием пневмотоксического воздействия диоксида азота, что способствовало снижению активности нейтрофильного воспаления и сохранению функциональной активности бронхоальвеолярного эпителия на базальном уровне [13].

Один ингалятор – решение нескольких проблем

Преимущество комбинации иГКС / ДДБА состоит в возможности применения единого ингалятора для осуществления режима поддерживающей и облегчающей терапии (*Maintenance And Reliever Therapy* – MART) иГКС + ФОРМ как для постоянной терапии, так и в качестве ингалятора по потребности для неотложной терапии / купирования приступа БА. В некоторых странах эта терапия обозначается равнозначным термином «поддерживающая и облегчающая терапия с одним ингалятором» (*Single-inhaler Maintenance And Reliever Therapy* – SMART). Быстрое и продолжительное действие ФОРМ обеспечивает контроль над симптомами БА в течение длительного времени.

Воздействие на разные фармакологические мишени β-адренорецепторов и ГКС способствует синергическому взаимодействию:

- при назначении иГКС увеличивается плотность β_2-адренорецепторов в ДП, что может компенсировать снижение их количества и, следовательно, предотвратить развитие толерантности к ДДБА;
- ДДБА способствуют ядерной транслокации стероид-рецепторного комплекса, тем самым усиливая противовоспалительную активность иГКС [14].

Уровень контроля над бронхиальной астмой

Однако несмотря на применение современных комбинаций иГКС / ДДБА, у больных с БА не всегда удается достичь приемлемого уровня контроля над заболеванием как в Российской Федерации [15], так и в других странах [16]. Объем используемой терапии при БА определяется не только тяжестью ее течения, но и уровнем контроля.

В Российской Федерации примерно 3–10 % пациентов страдают БА тяжелой формы, также по данным исследования *M.Amelink et al.* (Нидерланды, 2015), тяжелая форма заболевания выявлена примерно у 3,6 % пациентов с БА [17]. Распространенность тяжелой БА и тяжелой рефрактерной БА среди населения стран Африки составила 25,6 и 4,6 % соответственно [18]. Распространенность тяжелой БА в Швеции составила 9,5 % среди пациентов с БА и 1,1 % – среди случайной выборки взрослых [19].

В мае 2024 г. обновлен стратегический отчет Глобальной инициативы по лечению и профилактике БА (*Global INnitiative for Asthma* – GINA) под названием «Глобальная стратегия лечения и профилактики БА» [20]. Согласно GINA, критериями выявления неконтролируемой БА считаются следующие (один или оба пункта):

- плохой контроль над симптомами (частые симптомы, ограничение физической активности, ночные пробуждения из-за БА);
- частые (⩾ 2 раз в год) обострения, при которых требуется применение пероральных ГКС, или тяжелые обострения (⩾ 1 раза в год), при которых требуется госпитализация.

При лечении БА ставятся следующие цели:

- достижение наилучших долгосрочных результатов для каждого пациента, включая долгосрочный контроль над симптомами БА (минимальные симптомы или их отсутствие, отсутствие нарушений сна из-за БА, сохранение физической активности);
- минимизация риска обострений и долгосрочного риска побочных эффектов терапии.

Для этого используются иГКС, ДДБА, длительно действующие антихолинергические препараты и их

комбинация, а также антилейкотриеновые препараты и генно-инженерно-биологические препараты, а в случае неэффективности – пероральные ГКС.

По данным ретроспективного исследования *D.Price et al.* (2013) с участием пациентов (n = 1 528) в возрасте 18–80 лет проводилось сравнение в 2 группах клинических и экономических показателей лечения БА в условиях реальной клинической практики. В 1-ю группу были включены пациенты (n = 1 147), продолжающие прием комбинации флутиказона пропионат (ФП) / САЛМ, во 2-ю – лица (n = 382), сменившие терапию ФП / САЛМ на ЭМД БДП / формотерола фумарат (ФФ) в эквивалентной или более низкой дозе. Сравнивалась частота обострений БА в течение 1 года наблюдения в обеих группах [21]. Эффект от приема ЭМД-комбинации БДП / ФОРМ не уступал таковому ФП / САЛМ (скорректированный коэффициент частоты обострений 1,01 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,74–1,37)). Переход на ЭМД БДП / ФОРМ привел к значительно более высоким (p < 0,05) шансам на достижение контроля над БА (отсутствие госпитализаций, связанных с БА, бронхиальных инфекций или необходимости в приеме пероральных ГКС, использовании сальбутамола ⩽ 200 мкг в день) и более низкому ежедневному потреблению β_2-агонистов короткого действия при более низкой ежедневной дозировке иГКС (в среднем 130 мкг в день в эквиваленте ФП; p < 0,001). Также отмечено снижение средних расходов на здравоохранение, связанных с БА, на 93,63 фунтов стерлингов на 1 пациента в год (p < 0,001). Сделаны выводы о том, что пациентов с БА можно переводить с ФП / САЛМ на ЭМД БДП / ФОРМ в эквивалентной или более низкой дозировке иГКС без снижения клинической эффективности, но при значительном сокращении расходов.

M.Corradi et al. (2016) опубликованы результаты 12-недельного международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования III фазы в параллельных группах, целью которого являлось сравнение высокодозного ЭМД БДП / ФОРМ 200 / 6 мкг (по 2 вдоха 2 раза в день) с БДП в дозе 100 мкг (по 4 вдоха 2 раза в день) у пациентов с БА, состояние которых не контролировалось средними и высокими дозами иГКС в сочетании с ДДБА [22]. В обеих группах общая суточная доза БДП составляла 800 мкг, ФОРМ – 24 мкг. В исследование были включены взрослые пациенты с БА (n = 376) в возрасте ⩾ 18 лет, у которых объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) составлял ⩾ 40 и < 80 % от прогнозируемого должного значения, а также лица с подтвержденным положительным тестом на обратимость, определяемым как изменение $ОФВ_1$ ⩾ 12 % и ⩾ 200 мл по сравнению с исходным уровнем в течение 30 мин после использования 400 мкг сальбутамола, а также лица с частично контролируемой или неконтролируемой БА (согласно параметрам контроля над БА, указанным в GINA), результаты теста по контролю над БА (*Asthma Control Questionnaire* – ACQ) у которых составили > 0,75 балла, несмотря на предшествующее лечение высокими дозами иГКС в монотерапии (не-ЭМД БДП > 1 000 мкг в день или эквивалент) или средними дозами иГКС (БДП не-ЭМД 500–1 000 мкг в день или эквивалент) в сочетании с ДДБА. Пациенты были рандомизированы в случае, если их БА не была полностью под контролем к концу 2-недельного вводного периода.

Контроль за эффективностью терапии осуществлялся путем проведения ежедневной утренней пикфлоуметрии, оценки необходимости проведения парентеральной / пероральной терапии ГКС, необходимости визита к врачу из-за обострения БА, госпитализации. Безопасность оценивалась по уровню кортизола плазмы крови, результатам электрокардиографии (ЭКГ), гематологическим показателям и биохимическим анализам крови.

По результатам исследования показана положительная динамика скорректированного среднего изменения $ОФВ_1$ по сравнению с исходным уровнем за весь период исследования, в период лечения в группе БДП / ФОРМ и отсутствие динамики в группе БДП (18 л / мин (95%-ный ДИ – 12, 24; p < 0,001) и –1 л / мин (95%-ный ДИ – (–7), 5; p = 0,781) соответственно). Разница в скорректированном среднем изменении по сравнению с исходным уровнем между 2 группами лечения была статистически значимой в пользу группы БДП / ФОРМ (19 л / мин (95%-ный ДИ –10, 27); p < 0,001), что указывает на превосходство лечения БДП / ФОРМ по сравнению с БДП.

Среднесуточная вариабельность показателя пиковой скорости выдоха (ПСВ) в конце периода наблюдения была одинаковой в группах БДП / ФОРМ и БДП (11,6 и 12,1 % соответственно), оба метода лечения привели к снижению вариабельности ПСВ в течение исследования, хотя статистически значимым это было только в группе БДП / ФОРМ.

Средняя потребность в препаратах для купирования симптомов БА была одинаковой в группах БДП / ФОРМ и БДП на начальном этапе (2,7 и 2,9 вдоха в день соответственно) и значительно снизилась в обеих группах к концу периода лечения (1,4 и 1,7 вдохов в день соответственно; p < 0,001 по сравнению с начальным этапом).

В целом побочные реакции, связанные с терапией, наблюдались с одинаковой частотой в обеих группах лечения. В ходе исследования не было выявлено клинически значимых отклонений в гематологических или биохимических показателях крови. По данным ЭКГ, отклонения *QTc* наблюдались редко и у одинакового числа пациентов в 2 группах лечения (изменение *QTcF* 30–60 м / с наблюдалось у 7 (3,7 %) и 7 (3,9 %) пациентов в группах БДП / ФОРМ и БДП соответственно).

Таким образом, было доказано, что БДП / ФОРМ в дозе 200 / 6 мкг превосходит БДП в улучшении функции легких при сопоставимых профилях безопасности, в связи с этим его можно рассматривать как эффективное средство лечения взрослых с недостаточно контролируемой БА с помощью высоких доз монотерапии иГКС или средних доз комбинаций иГКС / ДДБА. Сделано заключение о том, что ЭМД БДП / ФОРМ может быть полезен в лечении среднетяжелой и тяжелой БА.

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

При изучении частично контролируемой и неконтролируемой БА в Италии с оценкой качества жизни и потребления ресурсов здравоохранения были сделаны выводы о том, что доля пациентов с контролируемой БА была выше в группе лечения ЭМД БДП / ФОРМ, чем в группе пациентов, получавших БУД / ФОРМ. Соотношение шансов контроля над заболеванием было выше у пациентов, получавших ЭМД БДП / ФОРМ, чем у пациентов, получавших комбинации БУД / ФОРМ и флутиказона пропионат (ФЛУ) / САЛМ ($p < 0,012$), улучшение качества жизни было выше у пациентов, получавших комбинации БДП / ФОРМ, по сравнению с БУД / ФОРМ ($p < 0,05$) и ФЛУ / САЛМ ($p < 0,05$) [23].

При проведении фармакоэкономического анализа применения ЭМД-аэрозоля в виде фиксированной комбинации БДП / ФОРМ в сравнении с другими фиксированными комбинациями иГКС / ДДБА – БУД / ФОРМ, ФЛУ / САЛМ – исследователями *А.М.Куликовым и соавт.* (2017) оценивались соотношения между затратами и эффективностью, безопасностью и качеством жизни при лечении фиксированными комбинациями иГКС / ДДБА. Были сделаны выводы о том, что использование БДП / ФОРМ для лечения пациентов, страдающих БА, позволяет достичь большего показателя качества жизни по сравнению с другими комбинациями иГКС / ДДБА. Отмечены также более низкая частота возникновения обострений по сравнению с приемом фиксированной комбинации ФЛУ / САЛМ и увеличение контроля над БА. На основании полученных показателей инкрементального анализа «затраты / полезность» установлено, что в Российской Федерации терапия ЭМД БДП / ФОРМ характеризуется меньшими затратами на 1 пациента за 1 год (30 156 руб.) по сравнению с фиксированной комбинацией БУД / ФОРМ в форме дозированного порошкового ингалятора Турбухалер (31 524 руб.). По данным анализа влияния на бюджет показано, что использование терапии БДП / ФОРМ приведет к экономии бюджетных средств по сравнению с использованием БУД / ФОРМ и ФП / САЛМ при переводе дополнительного числа пациентов (21 %) на ЭМД БДП / ФОРМ [24].

Особенности применения комбинации экстрамелкодисперсного препарата беклометазона дипропионат / формотерола фумарат

В Российской Федерации высокодозированный (200 мкг + 6 мкг) препарат БДП / ФОРМ в форме дозированного аэрозоля для ингаляций зарегистрирован в сентябре 2024 г. под торговым наименованием «Фостер» (Кьези Фармацевтичи С.п.А., Италия). Препарат показан к применению у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет для базисной терапии БА в следующих случаях:

- если симптомы заболевания недостаточно контролируются приемом иГКС и применяемых «по потребности» короткодействующих агонистов β_2-адренорецепторов;
- если пациент уже получает эффективные поддерживающие дозы иГКС и ДДБА.

Необходимо учитывать, что 100 мкг БДП с ЭМД-размером частиц в препарате БДП / ФОРМ эквивалентны 250 мкг БДП в лекарственных формах с не-ЭМД-размером частиц. Поэтому общая суточная доза БДП, принимаемая в препарате, ниже, чем общая суточная доза БДП, принимаемая в лекарственных формах БДП с не-ЭМД-размером частиц. Это следует принимать во внимание, когда пациент переходит с лекарственной формы БДП с не-ЭМД-размером частиц на ЭМД-препарат БДП / ФОРМ. В этом случае доза БДП должна быть более низкой, и может потребоваться ее дальнейшая коррекция в зависимости от индивидуальной потребности пациента [25].

Согласно недавнему заключению Совета экспертов Российской Федерации, у ряда пациентов с плохим контролем над БА (1 неудачный опыт MART, трудности, связанные с изменением режима терапии, эозинофилия > 300 кл. / мкл), получающих альтернативную терапию иГКС средней дозы, вместо перевода на MART целесообразно рассмотреть увеличение дозы иГКС в составе комбинации иГКС / ДДБА. У пациентов, которые нуждаются в высокодозной терапии, целесообразно рассмотреть назначение высоких доз иГКС при помощи ЭМД-комбинации БДП / ФОРМ (по 400 / 12 мкг утром и вечером). В этом случае высокая легочная депозиция позволяет в 2–2,5 раза снизить дозы иГКС без ущерба для клинической эффективности [26].

Заключение

Преимущества фиксированной комбинации ингаляционного ЭМД БДП / ФОРМ в дозе 200 / 6 мкг заключаются в возможности усиления терапии иГКС без повышения дозы бронхолитического препарата у пациентов, состояние которых не контролируется предыдущими методами лечения. Продемонстрировано, что при назначении ЭМД-комбинации БДП / ФОРМ в дозе 200 / 6 мкг улучшается функция легких, при этом отмечено положительное влияние на симптомы, использование препаратов экстренной помощи и контроль над БА при приемлемом профиле безопасности, сопоставимым с таковым при приеме высоких доз ФП / САЛМ, благодаря высокой проникающей способности ингалируемых частиц, средний массовый аэродинамический диаметр которых составляет 1,1 мкм, что позволяет проникать в труднодоступные мелкие ДП. В случае высокодозной комбинации больным назначается 800 мкг ЭМД БДП и 24 мкг ФОРМ в сутки. ЭМД комбинация БДП / ФОРМ в дозе 200 / 6 мкг может рассматриваться как эффективное и безопасное средство для лечения пациентов с БА, состояние которых не контролируется должным образом при монотерапии высокими дозами иГКС или средними дозами иГКС в сочетании с ДДБА. Клиническое преимущество комбинации БДП / ФОРМ в сравнении с фиксированной комбинацией иГКС / САЛМ заключается в значительно более быстром начале действия препарата (бронхолитическое действие ФОРМ

наступает в течение 1–3 мин после ингаляции), повышаются также шансы на достижение контроля над БА, снижается ежедневное потребление β_2-агонистов адренорецепторов короткого действия по сравнению с ФП / САЛМ благодаря малым размерам молекулы БДП / ФОРМ. Соответственно, возможен перевод пациентов с БА с фиксированной комбинации ФП / САЛМ на ЭМД БДП / ФОРМ в эквивалентной или более низкой дозировке иГКС без снижения клинической эффективности, но со значительным сокращением расходов на лечение, что может снизить суммарные (прямые и косвенные) затраты на лечение БА.

Высокодозная ЭМД-комбинация БДП / ФОРМ имеет большое значение в лечении широкого круга пациентов, включая лиц со среднетяжелой, тяжелой формой БА, тяжелой рефрактерной БА, позволяя прицельно усилить противовоспалительную терапию с минимизацией риска побочных эффектов.

Литература

1. Virchow J.C. [Asthma – a small airway disease: concepts and evidence]. *Pneumologie*. 2009; 63 (Suppl. 2): 96–101. DOI: 10.1055/s-0029-1214715 (in German).
2. Deepak D., Prasad A., Atwal S.S., Agarwal K. Recognition of small airways obstruction in asthma and COPD – The road less travelled. *J. Clin. Diagn. Res*. 2017; 11: TE01–05. DOI: 10.7860/JCDR/2017/19920.9478.
3. Baraldo S., Turato G., Saetta M. Pathophysiology of the small airways in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2012; 84 (2): 89–97. DOI: 10.1159/000341382.
4. Usmani O.S., Barnes P.J. Assessing and treating small airways disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Med*. 2012; 44 (2): 146–156. DOI: 10.3109/07853890.2011.585656.
5. Carr T.F., Altisheh R., Zitt M. Small airways disease and severe asthma. *World Allergy Organ. J*. 2017; 10 (1): 20. DOI: 10.1186/s40413-017-0153-4.
6. van den Berge M., ten Hacken N.H., van der Wiel E., Postma D.S. Treatment of the bronchial tree from beginning to end: Targeting small airway inflammation in asthma. *Allergy*. 2013; 68 (1): 16–26. DOI: 10.1111/all.12062.
7. Usmani O.S., Singh D., Spinola M. et al. The prevalence of small airways disease in adult asthma: a systematic literature review. *Respir. Med*. 2016; 116: 19–27. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.05.006.
8. Switching to CFC-free beclometasone for asthma. *Drug Ther. Bull*. 2008; 46 (6): 46–48. DOI: 10.1136/dtb.2008.05.0013.
9. Vanden Burgt J.A., Busse W.W., Martin R.J. et al. Efficacy and safety overview of a new inhaled corticosteroid, QVAR (hydrofluoroalkane-beclomethasone extrafine inhalation aerosol), in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2000; 106 (6): 1209–1226. DOI: 10.1067/mai.2000.111582.
10. Leach C.L., Davidson P.J., Hasselquist B.E., Boudreau R.J. Influence of particle size and patient dosing technique on lung deposition of HFA-beclomethasone from a metered dose inhaler. *J. Aerosol. Med*. 2005; 18 (4): 379–385. DOI: 10.1089/jam.2005.18.379.
11. Leach C.L., Davidson P.J., Boudreau R.J. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered-dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. *Eur. Respir. J*. 1998; 12 (6): 1346–1353. DOI: 10.1183/09031936.98.12061346.
12. Singh D., Corradi M., Spinola M. et al. Extrafine beclometasone diproprionate/formoterol fumarate: a review of its effects in chronic obstructive pulmonary disease. *NPJ. Prim. Care Respir. Med*. 2016; 26: 16030. DOI: 10.1038/npjpcrm.2016.30.
13. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С., Преображенская Т.Н. Эффект применения экстрамелкодисперсной комбинации беклометазон / формотерол на ранней стадии формирования модели ХОБЛ. *Русский медицинский журнал*. 2022; (2): 16–20. Доступно на: *https://www.rusmedreview.com/upload/iblock/945/16-20.pdf*
14. Haque R., Hakim A., Moodley T. et al. Inhaled long-acting β_2 agonists enhance glucocorticoid receptor nuclear translocation and efficacy in sputum macrophages in COPD. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2013; 132 (5): 1166–1173. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.07.038.
15. Архипов В.В., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. Эффективность комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих β-агонистов в условиях реальной медицинской практики: результаты многоцентрового кросс-секционного исследования у российских пациентов с бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2021; 31 (5): 613–626. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-613-626
16. Braido F., Brusselle G., Guastalla D. et al. Determinants and impact of suboptimal asthma control in Europe: The International cross-sectional and longitudinal assessment on asthma control (Liaison) study. *Respir. Res*. 2016; 17 (1): 51. DOI: 10.1186/s12931-016-0374-z.
17. Hekking P.W., Wener R.R., Amelink M. et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2015; 135 (4): 896–902. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.042.
18. Kirenga B.J., Chakaya J., Yimer G et al. The burden of severe asthma in sub-Saharan Africa: Findings from the African Severe Asthma Project. *J. Allergy Clin. Immunol. Glob*. 2024; 3 (2): 100209. DOI: 10.1016/j.jacig.2024.100209.
19. Rönnebjerg L., Axelsson M., Kankaanranta H. et al. Severe asthma in a General Population Study: prevalence and clinical characteristics. *J. Asthma Allergy*. 2021; 14: 1105–1115. DOI: 10.2147/JAA.S327659.
20. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2024. Available at: *https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf* [Accessed: October 20, 2024].
21. Price D., Small I., Haughney J. et al. Clinical and cost effectiveness of switching asthma patients from fluticasone–salmeterol to extra-fine particle beclometasone–formoterol: a retrospective matched observational study of real-world patients. *Prim. Care Respir. J*. 2013; 22 (4): 439–448. DOI: 10.4104/pcrj.2013.00088.
22. Corradi M., Spinola M., Petruzzelli S., Kuna P. High-dose beclometasone dipropionate/formoterol fumarate in fixed-dose combination for the treatment of asthma. *Ther. Adv. Respir Dis*. 2016; 10 (5): 492–502. DOI: 10.1177/1753465816654442.
23. Allegra L., Cremonesi G., Girbino G. et al. Real-life prospective study on asthma control in Italy: cross-sectional phase results. *Respir. Med*. 2012; 106 (2): 205–214. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.10.001.
24. Куликов А.Ю., Макарова Е.И. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата Фостер® в лечении бронхиальной астмы. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2017; 5 (3): 54–63. Доступно на: *https://pharmacoeconom.com/netcat_files/367/577/Farmakoekonomicheski_y_analiz_primeneniya_lekarstvennogo_preparata_foster___v_lechenii_bronhial_noy_astmy.pdf*
25. Общая характеристика лекарственного препарата (ОХЛП) «Фостер» по данным Реестра ОХЛП и ЛВ ЕАЭС. Доступно на: *www.regmed.ru* [Дата обращения: 20.10.24].
26. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В. и др. Выбор терапии для пациентов, не достигающих контроля над бронхиальной астмой на базисной терапии средними дозами ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих β_2-агонистов. Резолюция Совета экспертов. *Пульмонология*. 2024; 34 (5): 746–755. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-746-755.

Поступила: 20.04.25
Принята к печати: 21.05.25

References

1. Virchow J.C. [Asthma – a small airway disease: concepts and evidence]. *Pneumologie*. 2009; 63 (Suppl. 2): 96–101. DOI: 10.1055/s-0029-1214715 (in German).
2. Deepak D., Prasad A., Atwal S.S., Agarwal K. Recognition of small airways obstruction in asthma and COPD – The road less travelled. *J. Clin. Diagn. Res*. 2017; 11: TE01–05. DOI: 10.7860/JCDR/2017/19920.9478.
3. Baraldo S., Turato G., Saetta M. Pathophysiology of the small airways in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2012; 84 (2): 89–97. DOI: 10.1159/000341382.
4. Usmani O.S., Barnes P.J. Assessing and treating small airways disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Med*. 2012; 44 (2): 146–156. DOI: 10.3109/07853890.2011.585656.

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

5. Carr T.F., Altisheh R., Zitt M. Small airways disease and severe asthma. *World Allergy Organ. J.* 2017; 10 (1): 20. DOI: 10.1186/s40413-017-0153-4.
6. van den Berge M., ten Hacken N.H., van der Wiel E., Postma D.S. Treatment of the bronchial tree from beginning to end: Targeting small airway inflammation in asthma. *Allergy*. 2013; 68 (1): 16–26. DOI: 10.1111/all.12062.
7. Usmani O.S., Singh D., Spinola M. et al. The prevalence of small airways disease in adult asthma: a systematic literature review. *Respir. Med*. 2016; 116: 19–27. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.05.006.
8. Switching to CFC-free beclometasone for asthma. *Drug Ther. Bull*. 2008; 46 (6): 46–48. DOI: 10.1136/dtb.2008.05.0013.
9. Vanden Burgt J.A., Busse W.W., Martin R.J. et al. Efficacy and safety overview of a new inhaled corticosteroid, QVAR (hydrofluoroalkane-beclomethasone extrafine inhalation aerosol), in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2000; 106 (6): 1209–1226. DOI: 10.1067/mai.2000.111582.
10. Leach C.L., Davidson P.J., Hasselquist B.E., Boudreau R.J. Influence of particle size and patient dosing technique on lung deposition of HFA-beclomethasone from a metered dose inhaler. *J. Aerosol. Med*. 2005; 18 (4): 379–385. DOI: 10.1089/jam.2005.18.379.
11. Leach C.L., Davidson P.J., Boudreau R.J. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered-dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. *Eur. Respir. J*. 1998; 12 (6): 1346–1353. DOI: 10.1183/09031936.98.12061346.
12. Singh D., Corradi M., Spinola M. et al. Extrafine beclometasone diproprionate/formoterol fumarate: a review of its effects in chronic obstructive pulmonary disease. *NPJ. Prim. Care Respir. Med*. 2016; 26: 16030. DOI: 10.1038/npjpcrm.2016.30.
13. Titova O.N., Kuzubova N.A., Lebedeva E.S., Preobrazhenskaya T.N. [The effect of using an extrafine combination of beclomethasone/formoterol at an early stage of COPD model formation]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2022; (2): 16–20. Available at: *https://www.rusmedreview.com/upload/iblock/945/16-20.pdf* (in Russian).
14. Haque R., Hakim A., Moodley T. et al. Inhaled long-acting β_2 agonists enhance glucocorticoid receptor nuclear translocation and efficacy in sputum macrophages in COPD. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2013; 132 (5): 1166–1173. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.07.038.
15. Arkhipov V.V., Aisanov Z.R., Avdeev S.N. [Effectiveness of inhaled corticosteroids and long-acting β-agonists combinations in real clinical practice: results of a multicenter cross-sectional study in Russian patients with asthma]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (5): 613–626. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-613-626 (in Russian).
16. Braido F., Brusselle G., Guastalla D. et al. Determinants and impact of suboptimal asthma control in Europe: The International cross-sectional and longitudinal assessment on asthma control (Liaison) study. *Respir. Res*. 2016; 17 (1): 51. DOI: 10.1186/s12931-016-0374-z.
17. Hekking P.W., Wener R.R., Amelink M. et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2015; 135 (4): 896–902. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.042.
18. Kirenga B.J., Chakaya J., Yimer G et al. The burden of severe asthma in sub-Saharan Africa: Findings from the African Severe Asthma Project. *J. Allergy Clin. Immunol. Glob*. 2024; 3 (2): 100209. DOI: 10.1016/j.jacig.2024.100209.
19. Rönnebjerg L., Axelsson M., Kankaanranta H. et al. Severe asthma in a General Population Study: prevalence and clinical characteristics. *J. Asthma Allergy*. 2021; 14: 1105–1115. DOI: 10.2147/JAA.S327659.
20. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2024. Available at: *https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf* [Accessed: October 20, 2024].
21. Price D., Small I., Haughney J. et al. Clinical and cost effectiveness of switching asthma patients from fluticasone–salmeterol to extra-fine particle beclometasone–formoterol: a retrospective matched observational study of real-world patients. *Prim. Care Respir. J*. 2013; 22 (4): 439–448. DOI: 10.4104/pcrj.2013.00088.
22. Corradi M., Spinola M., Petruzzelli S., Kuna P. High-dose beclometasone dipropionate/formoterol fumarate in fixed-dose combination for the treatment of asthma. *Ther. Adv. Respir Dis*. 2016; 10 (5): 492–502. DOI: 10.1177/1753465816654442.
23. Allegra L., Cremonesi G., Girbino G. et al. Real-life prospective study on asthma control in Italy: cross-sectional phase results. *Respir. Med*. 2012; 106 (2): 205–214. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.10.001.
24. Kulikov A.Yu., Makarova E.I. [Pharmacoeconomic analysis of the use of foster® in the treatment of bronchial asthma]. *Farmakoekonomika: teoriya I praktika*. 2017; 5 (3): 54–63. Available at: *https://pharmacoeconom.com/netcat_files/367/577/Farmakoekonomicheski_y_analiz_primeneniya_lekarstvennogo_preparata_foster___v_lechenii_bronhial_noy_astmy.pdf* (in Russian).
25. [General characteristics of the medicinal product (GCMP) "Foster" according to the EAEU Register of GCMP and LV]. Available at: *www.regmed.ru* [Accessed: October 20, 2024] (in Russian).
26. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V. et al. [Choice of therapy for patients who do not achieve control over bronchial asthma on basic therapy with medium doses of inhaled glucocorticosteroids/long-acting β_2-agonists. Resolution of the Expert Council]. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (5): 746–755. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-746-755 (in Russian).

Received: April 20, 2025
Accepted for publication: May 21, 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*)

Строк Алина Борисовна – к. м. н., доцент кафедры 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; клинический фармаколог Российской детской клинической больницы – филиала Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 936-90-28; e-mail: strok_ab@pfur.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-5769-0450*)

Alina B. Strok, Candidate of Medicine, Assistant Professor, 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; Clinical Pharmacologist, Russian Children's Clinical Hospital, the Branch of the Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov; tel.: (495) 936-90-28; e-mail: strok_ab@pfur.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-5769-0450*)

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология»; руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); главный внештатный пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-5999-2150*)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Director of the National Medical Research Center for Pulmonology; Head of Clinical Department, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Chief Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Chief Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-5999-2150*)

Участие авторов

Зырянов С.К., Авдеев С.Н. – концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи
Зырянов С.К., Строк А.Б. – написание текста
Все авторы внесли существенный 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., Avdeev S.N. – the concept and design of the article, text editing, approval of the final version of the article
Zyryanov S.K., Strok A.B. – writing the text
All authors have made a significant contribution to the search, analysis, and the preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/