

Фиксированные комбинации бронходилататоров при хронической обструктивной болезни легких: фокус – на индакатерол / гликопирроний

З.Р.Айсанов¹, Д.Ю.Илюшин² ✉

¹ 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

² Общество с ограниченной ответственностью «ПСК Фарма»: 141983, Россия, Московская обл., Дубна, ул. Программистов, 5, стр. 1

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой прогрессирующее заболевание, характеризующееся стойким ограничением воздушного потока и хроническим воспалительным ответом дыхательных путей. По данным клинических рекомендаций по ХОБЛ (2024) подчеркивается важность применения бронходилататоров в качестве основы фармакологического лечения ХОБЛ. **Целью** исследования являлось рассмотрение эволюции терапевтических подходов к лечению ХОБЛ с акцентом на фиксированной комбинации индакатерол / гликопирроний (ФКИГ). **Материалы и методы.** Проведен анализ клинических исследований, по данным которых оцениваются эффективность и безопасность ФКИГ в сравнении с монотерапией и другими комбинированными препаратами. Обсуждаются механизмы синергического действия длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) и длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХП), а также потенциальные преимущества их одновременного применения. Особое внимание уделяется влиянию ФКИГ на функциональные показатели легких, частоту обострений, качество жизни пациентов и возможности ее применения в различных клинических ситуациях. **Результаты.** По результатам анализа подтверждены значимые клинические преимущества ФКИГ при лечении пациентов с ХОБЛ средней и тяжелой степени тяжести бронхиальной обструкции. Представлены результаты международного многоцентрового рандомизированного открытого сравнительного клинического исследования эффективности и безопасности воспроизведенной комбинации гликопиррония бромид + индакатерол — препарата Респихейл® (ООО «ПСК Фарма», Россия) в сравнении с оригинальным препаратом Ультибро® Бризхалер® (Новартис Фарма АГ, Швейцария) у пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести. **Заключение.** ФКИГ представляет собой высокоэффективную терапевтическую опцию для пациентов с ХОБЛ, обеспечивающую значимые преимущества по сравнению с монотерапией ДДБА или ДДАХП, а в ряде клинических ситуаций — и по сравнению с комбинацией ДДБА и ингаляционных глюкокортикостероидов. На сегодняшний день на рынке появился первый отечественный двойной бронхолитический препарат, содержащий гликопиррония бромид и индакатерол. По результатам исследования клинической эквивалентности подтверждена меньшая эффективность и сопоставимая безопасность воспроизведенного препарата у пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, комбинированные бронходилататоры, гликопиррония бромид + индакатерол, Респихейл®.

Конфликт интересов. Айсанов З.Р. сообщает о получении гонорара за научно-консультационные услуги и лекции от компаний «Астра Зенека», «Новартис», ООО «ПСК Фарма», «Замбон Фарма», «Къези Фрамасьютикалс». Илюшин Д.Ю. является сотрудником ООО «ПСК Фарма».

Финансирование. При подготовке и публикации статьи использована информационная поддержка компании ООО «ПСК Фарма».

© Айсанов З.Р., Илюшин Д.Ю., 2025

Для цитирования: Айсанов З.Р., Илюшин Д.Ю. Фиксированные комбинации бронходилататоров при хронической обструктивной болезни легких: фокус — на индакатерол / гликопирроний. *Пульмонология*. 2025; 35 (4): 577–586. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-577-586

Fixed-dose bronchodilator combinations in chronic obstructive pulmonary disease: focus on indacaterol/ glycopyrronium

Zaurbek R. Aisanov¹, Denis Yu. Ilyushin² ✉

¹ 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

² Limited Liability Company “PSK Pharma”: ul. Programmistov 5, build. 1, Moscow region, Dubna, 141983, Russia

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive disease involving persistent airflow limitation and a chronic inflammatory response of the airways. Recent clinical guidelines emphasize the importance of bronchodilators as the primary pharmacological treatment for COPD. **The aim** this review was to examine the evolution of therapeutic approaches to COPD treatment, focusing particularly on the fixed-dose combination of indacaterol and glycopyrronium (FCIG). **Methods.** Clinical trials evaluating the efficacy and safety of FCIG compared to monotherapy and other

combination drugs were analyzed. The review discusses the synergistic mechanisms of long-acting beta-2 agonists (LABA) and long-acting anticholinergic drugs (LAMA), as well as the potential benefits of their simultaneous use. The review pays special attention to the effect of the fixed-dose combination on lung functional parameters, exacerbation frequency, and patients' quality of life, as well as its application in different clinical situations. **Results.** The results of the analysis indicate significant clinical advantages of a fixed combination of FCIG in the treatment of patients with COPD of moderate to severe severity of bronchial obstruction. Results from an international, multicenter, randomized, open-label, comparative clinical trial evaluating the efficacy and safety of the generic combination of glycopyrronium bromide and indacaterol — drug Respihale® (PSK Pharma LLC, Russia) versus the branded drug Ultibro® Breezhaler® (Novartis Pharma AG, Switzerland) in patients with moderate COPD are also presented. **Conclusion.** The fixed-dose indacaterol-glycopyrronium combination is a highly effective therapeutic option for patients with COPD, providing significant advantages over LAMA or LABA monotherapy, and in some clinical situations, compared with the LABA/ICS combination. To date, the first domestic dual bronchodilator containing glycopyrronium bromide and indacaterol has appeared on the market — the drug Respihale® (PSK Pharma LLC, Russia). The conducted clinical equivalence study confirmed non-inferiority and comparable safety of the reproduced drug in patients with moderate COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, combined bronchodilators, glycopyrronium bromide + indacaterol, Respihale®.

Conflict of interests. Aisanov Z.R. announces receipt of royalties for scientific consulting services and lectures from the companies Astra Zeneka, Novartis, PSK Pharma LLC, Zambon Pharma, and Chiesi Pharmaceuticals. Ilyushin D.Y. is an employee of LLC PSK Pharma.

Funding. The information support of PSK Pharma LLC was used during the preparation and publication of the article.

© Aisanov Z.R., Ilyushin D.Yu., 2025

For citation: Aisanov Z.R., Ilyushin D.Yu. Fixed-dose bronchodilator combinations in chronic obstructive pulmonary disease: focus on indacaterol/glycopyrronium. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (4): 577–586 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-577-586

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, ХОБЛ занимает 3-е место в структуре причин смертности, унося ежегодно > 3 млн жизней [1]. ХОБЛ характеризуется прогрессирующим ограничением воздушного потока, которое обычно сопровождается усилением хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легких на действие патогенных частиц или газов [2].

Патофизиологические процессы при ХОБЛ многогранны и включают в себя воспаление, оксидативный стресс, дисбаланс протеаз-антипротеаз, а также структурные изменения в дыхательных путях, приводящие к их ремоделированию. Эти изменения клинически проявляются в виде одышки, хронического кашля, продукции мокроты и прогрессирующего снижения толерантности к физической нагрузке (ТФН). С течением времени заболевание приобретает системный характер, затрагивая сердечно-сосудистую систему, метаболические процессы, костно-мышечный аппарат и психический статус пациента [3].

Терапевтические стратегии при ХОБЛ эволюционировали от симптоматического лечения к более комплексному подходу, направленному на замедление прогрессирования заболевания, предотвращение обострений и улучшение качества жизни (КЖ) пациентов. Согласно современным клиническим рекомендациям, бронходилататоры являются «краеугольным камнем» фармакологического лечения ХОБЛ [1, 2], при этом монотерапия длительно действующими бронходилататорами не всегда обеспечивает достаточный контроль над симптомами, особенно у пациентов с более тяжелым течением заболевания.

В последнее десятилетие было убедительно продемонстрировано, что комбинация длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) и длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХП) обеспечивает более выраженную бронходилатацию по сравнению с монотерапией. Фармакологическое обоснование такого подхода заключается в комплементарных механизмах действия препаратов этих классов. ДДБА

активируют β_2 -адренорецепторы, приводя к расслаблению гладкой мускулатуры бронхов через увеличение внутриклеточной концентрации циклического аденозинмонофосфата. ДДАХП блокируют мускариновые рецепторы, препятствуя сокращению гладкой мускулатуры бронхов, опосредованному парасимпатической нервной системой (рис. 1) [4].

Фиксированная комбинация индакатерол / гликопирроний (ФКИГ) представляет собой одно из наиболее изученных сочетаний ДДБА / ДДАХП в одном ингаляторе. Индакатерол является ДДБА с быстрым началом действия и продолжительностью эффекта до 24 ч, а гликопирроний — ДДАХП также с 24-часовым действием. Данная комбинация была одобрена для лечения ХОБЛ на основании результатов масштабной программы клинических исследований, благодаря которым продемонстрировано ее превосходство над монокомпонентами и другими терапевтическими опциями.

Целью данной работы явилась ретроспективная критическая оценка имеющихся данных о ФКИГ в контексте современных представлений о фармакотерапии ХОБЛ, а также выделение особой роли этой комбинации в клинической практике.

Фармакологические основы комбинированной терапии длительно действующим β_2 -агонистом адренорецепторов / длительно действующим антихолинергическим препаратом

Рациональность комбинирования ДДБА и ДДАХП основывается на их различных, но взаимодополняющих механизмах действия. β_2 -Адренорецепторы, активируемые ДДБА, преимущественно локализованы в дистальных отделах дыхательных путей, тогда как мускариновые рецепторы, блокируемые ДДАХП, в большей степени представлены в проксимальных бронхах. Это обеспечивает более равномерную бронходилатацию по всему бронхиальному дереву при комбинированном применении препаратов этих классов [5].

Экспериментальные данные свидетельствуют о потенциальном синергизме между ДДБА и ДДАХП на

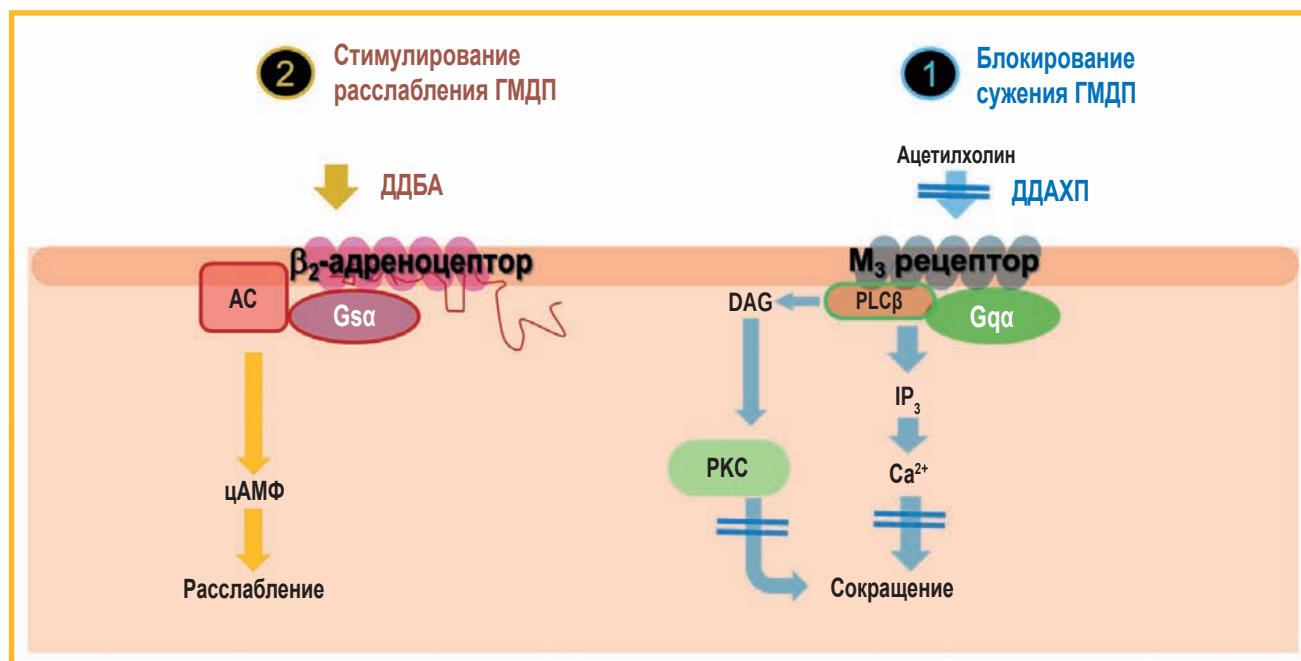


Рис. 1. Механизмы взаимодействия длительно действующего антихолинергического препарата и длительно действующего β_2 -агониста адrenoрецепторов

Примечание: ГМДП — гладкая мускулатура дыхательных путей; ДДБА — длительно действующий β_2 -агонист адrenoрецепторов; ДДАХП — длительно действующий антихолинергический препарат; АС — ацетилхолин; цАМФ — циклический аденозин-монофосфат; DAG — диацилглицерол; PKC — протеинкиназа-С; IP₃ — инозитол-1, 4, 5-трифосфат; PIP₂ — Фосфатидилинозитол- 4, 5-бисфосфонат.

Figure 1. Mechanisms of interaction between a long-acting anticholinergic drug and a long-acting β_2 -adrenergic agonist

молекулярном уровне. Активация β_2 -адренорецепторов может модулировать высвобождение ацетилхолина из парасимпатических нервных окончаний, а блокада M₃-мускариновых рецепторов может усиливать бронходилатирующий эффект β_2 -агонистов. Более того, между сигнальными путями β_2 -адренорецепторов и мускариновых рецепторов существуют перекрестные взаимодействия на уровне вторичных мессенджеров и ионных каналов (рис. 2) [6].

Индакатерол, входящий в состав ФКИГ, является ультрадлительно действующим β_2 -агонистом с высокой внутренней активностью (полным агонистом). По сравнению с другими ДДБА, индакатерол характеризуется более быстрым началом действия, сопоставимым с действием короткодействующих β_2 -агонистов, что позволяет обеспечить облегчение симптомов уже через несколько минут после ингаляции. Его продолжительный эффект обусловлен высокой липофильностью, обеспечивающей длительное удержание молекулы в клеточной мембране, а также формированием стабильного комплекса с β_2 -адренорецептором [7].

Гликопирроний, будучи ДДАХП, преимущественно блокирует M₃-мускариновые рецепторы, ответственные за бронхоконстрикцию. Он характеризуется быстрым началом действия и более продолжительным эффектом по сравнению с ипратропием. Благодаря селективности в отношении M₃-рецепторов продемонстрирован благоприятный профиль безопасности гликопиррония с минимальными системными антихолинергическими эффектами [8].

При сочетании индакатерола и гликопиррония в одном ингаляторе не только обеспечиваются фармакодинамические преимущества, но и улучшается

приверженность пациентов терапии. Однократный режим дозирования в течение 1 суток значительно упрощает схему лечения, особенно для пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями, принимающих множество лекарственных препаратов [9].

Клиническая эффективность фиксированной комбинации индакатерол / гликопирроний

По результатам реализации масштабной программы клинических исследований IGNITE, включающей в себя 12 исследований с участием > 11 000 пациентов с ХОБЛ, представлены убедительные доказательства эффективности и безопасности ФКИГ. По данным ключевых исследований этой программы — ILLUMINATE, SHINE, SPARK, BLAZE, BRIGHT и LANTERN — оценивались различные аспекты действия ФКИГ по сравнению с монотерапией ДДБА, ДДАХП, комбинацией ДДБА / ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) и плацебо [10–15].

По данным исследования ILLUMINATE проводилось сравнение применения ФКИГ и комбинации салметерол / флутиказон у пациентов с ХОБЛ без частых обострений. Продemonстрировано превосходство ФКИГ в улучшении легочной функции: через 26 нед. терапии разница показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) составила 103 мл в пользу ФКИГ. Кроме того, у пациентов, получавших ФКИГ, отмечено более выраженное уменьшение одышки по шкале транзитного индекса одышки (TDI) и лучшее КЖ, оцененное по респираторному вопросу госпитализации Святого Георгия (St. George's Respiratory Questionnaire — SGRQ) [10].

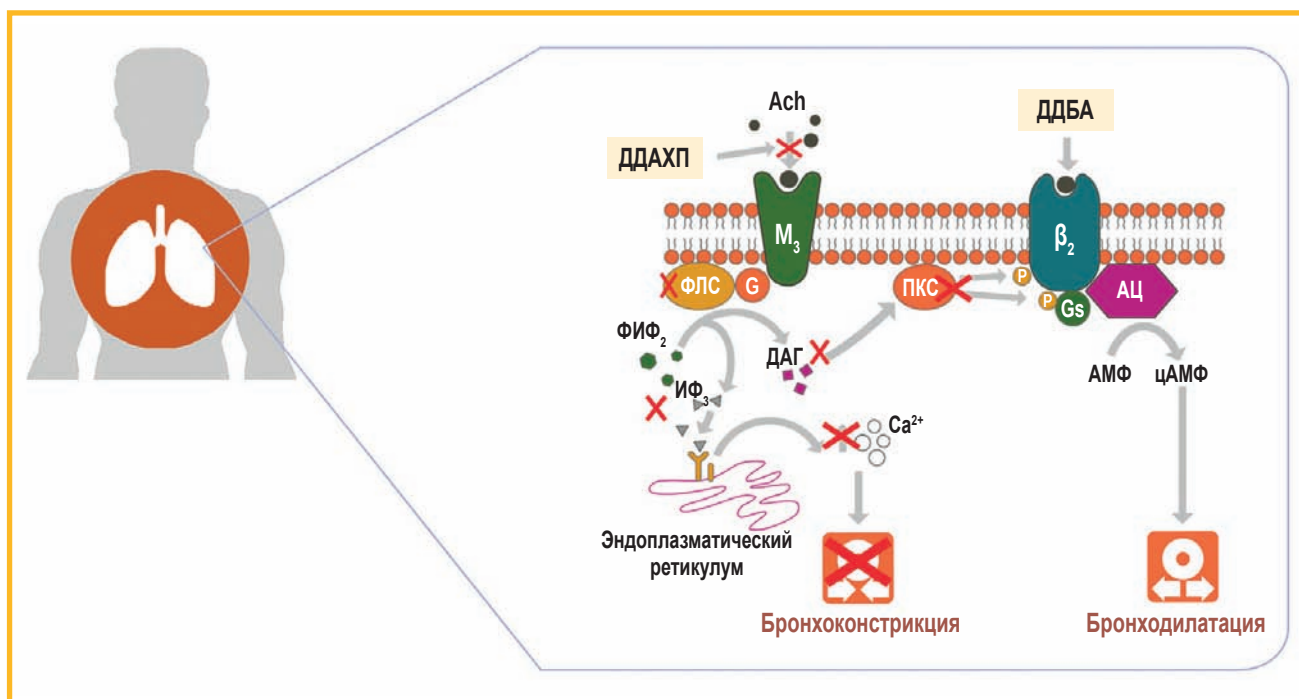


Рис. 2. Взаимодополняющие механизмы действия длительно действующего антихолинергического препарата и длительно действующего β_2 -агониста адreno-рецепторов, обеспечивающие максимальную бронходилатацию

Примечание: ДДАХП — длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА — длительно действующие β_2 -агонисты адreno-рецепторов; АЦ — аденилициклаза; АСh — ацетилхолин; АМФ — аденозинмонофосфат; цАМФ — циклический аденозинмонофосфат; DAG — диацилглицерол; Gq — Gq-белок; Gs — стимулирующий G-белок; PKC — протеинкиназа C; ФИФ₂ — фосфотидилинозитол-дифосфат.

Figure 2. Complementary mechanisms of action of a long-acting anticholinergic drug and a long-acting β_2 -adrenergic agonist providing maximal bronchodilation

По данным исследования SHINE, включавшего > 2 100 пациентов с ХОБЛ средней и тяжелой степени, эффективность ФКИГ сравнивалась с монотерапией индакатеролом, гликопирронием, тиотропием и плацебо. Через 26 нед. терапии ФКИГ было обеспечено статистически и клинически значимое увеличение ОФВ₁ на 70–80 мл по сравнению с монотерапией ДДБА или ДДАХП. Важно отметить, что улучшение легочной функции сопровождалось значимым снижением потребности в препаратах неотложной помощи и улучшением клинических исходов [11].

Особый интерес представляют результаты исследования SPARK, по оценке влияния ФКИГ на частоту обострений ХОБЛ у пациентов с тяжелым течением заболевания и наличием обострений в анамнезе. По сравнению с монотерапией гликопирронием при назначении ФКИГ отмечено снижение частоты всех обострений на 15 %, а среднетяжелых и тяжелых обострений — на 12 % (рис. 3). Эти данные имеют важное клиническое значение, поскольку обострения ХОБЛ ассоциированы с ускоренным снижением легочной функции, ухудшением КЖ и повышенным риском смерти [12].

По данным исследования BLAZE изучалось влияние ФКИГ на гиперинфляцию легких и одышку при физической нагрузке. Показано, что при назначении ФКИГ значительно увеличивалась емкость вдоха как в покое, так и при физической нагрузке, по сравнению с таковой при приеме плацебо и тиотропия бромидом. Это коррелировало с уменьшением одышки и улучшением ТФН [13].

По результатам исследования BRIGHT оценивалось влияние ФКИГ на ТФН с использованием эргоспирометрии. Продemonстрировано увеличение времени выносливости при выполнении субмаксимальной физической нагрузки на 60 с по сравнению с плацебо и на 20 с — по сравнению с тиотропия бромидом. Эти результаты имеют важное значение для косвенного подтверждения влияния комбинации бронхолитических препаратов на повседневную активность пациентов с ХОБЛ, поскольку снижение ТФН является одним из ключевых факторов, ограничивающих КЖ [14].

По данным исследования LANTERN сравнивалась эффективность ФКИГ и салметерола / флутиказона у пациентов с ХОБЛ и риском обострений. Продemonстрировано превосходство ФКИГ не только в улучшении легочной функции, но и в снижении частоты обострений на 31 % по сравнению с таковыми при терапии салметеролом / флутиказоном. Этот результат особенно важен в контексте современных представлений о роли ИГКС при терапии ХОБЛ и рисках, связанных с их длительным применением [15].

Результаты указанных исследований были подтверждены в реальной клинической практике. По данным наблюдательного исследования POWER ($n > 3\,200$) у пациентов с ХОБЛ, получавших ФКИГ в условиях повседневной клинической практики, продemonстрировано значимое улучшение функции легких, уменьшение симптомов и снижение частоты обострений через 6 мес. терапии. Более 60 % пациентов были переведены на ФКИГ с предшествующей

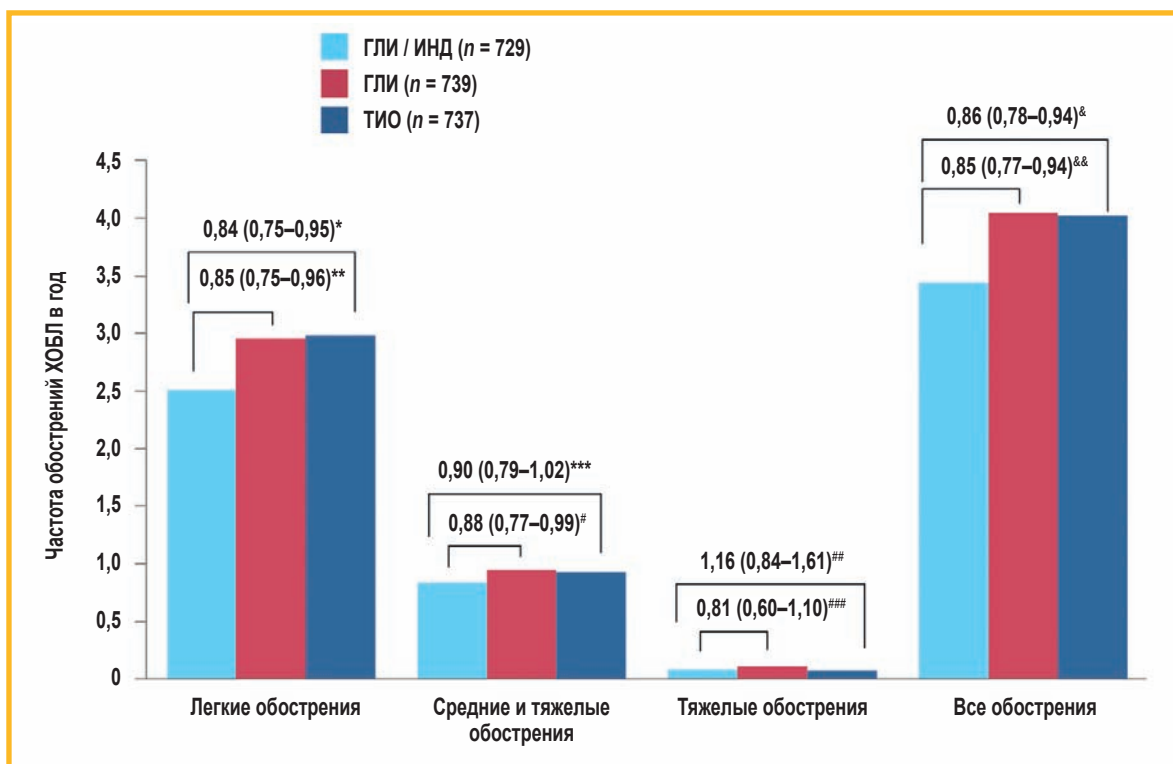


Рис. 3. Влияние фиксированной комбинации индакатерол / гликопирроний (гликопирроний / индакатерол) по сравнению с монотерапией гликопирронием и тиотропия бромидом на обострения хронической обструктивной болезни легких различной степени тяжести. Примечание: ГЛИ – гликопиррония бромид; ИНД – индакатерол; ТИО – тиотропия бромид; * – $p = 0,0052$; ** – $p = 0,0072$; *** – $p = 0,096$; # – $p = 0,038$; ## – $p = 0,36$; ### – $p = 0,18$; & – $p = 0,0017$; && – $p = 0,0012$.

Figure 3. Effect of the fixed combination of indacaterol/glycopyrronium (glycopyrronium/indacaterol) versus glycopyrronium and tiotropium bromide monotherapy on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease of varying severity.

Note: *, $p = 0.0052$; **, $p = 0.0072$; ***, $p = 0.096$; #, $p = 0.038$; ##, $p = 0.36$; ###, $p = 0.18$; &, $p = 0.0017$; &&, $p = 0.0012$.

терапии, включавшей иГКС, что свидетельствует о возможности успешной деэскалации терапии [16].

Безопасность фиксированной комбинации индакатерол / гликопирроний

Вопросы безопасности имеют первостепенное значение при длительной терапии хронических заболеваний, таких как ХОБЛ. По результатам всех клинических исследований программы IGNITE продемонстрирован благоприятный профиль безопасности ФКИГ.

По данным метаанализа, объединившего 11 рандомизированных клинических исследований с участием пациентов с ХОБЛ ($n = 9\,966$), значимых различий в частоте серьезных нежелательных явлений (НЯ) между ФКИГ и активными сравниваемыми препаратами или плацебо не выявлено. Частота сердечно-сосудистых событий, вызывающих особую озабоченность при применении бронходилататоров, была сопоставима с таковой в группах сравнения [17].

Повышенного риска НЯ при применении ФКИГ не выявлено и по результатам анализа безопасности в специфических популяциях пациентов с ХОБЛ, включая пожилых лиц с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и почечной недостаточностью. Это имеет важное значение, учитывая высокую распространенность коморбидной патологии у пациентов с ХОБЛ [18].

В отличие от комбинаций, включающих иГКС, применение ФКИГ не ассоциировано с повышенным риском пневмонии. В исследовании FLAME частота пневмоний была на 19 % ниже в группе ФКИГ по сравнению с таковой при терапии салметеролом / флутиказоном. Этот результат согласуется с данными других исследований, свидетельствующих о повышенном риске пневмонии при длительном применении иГКС у пациентов с ХОБЛ [19].

НЯ, наиболее часто регистрируемые при применении ФКИГ, включали ХОБЛ, назофарингит и кашель. Эти явления, как правило, были легкой или умеренной степени и не приводили к прекращению терапии. Частота типичных антихолинергических побочных эффектов, таких как сухость во рту, задержка мочи и запор, была низкой и сопоставимой с монотерапией ДДАХП [20].

Место фиксированной комбинации индакатерол / гликопирроний в терапии хронической обструктивной болезни легких

В современных клинических рекомендациях по лечению ХОБЛ, включая Глобальную инициативу по диагностике и лечению ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*, 2025), комбинации ДДБА / ДДАХП позиционируются как предпочтительная опция для пациентов с выраженными симптомами, независимо от риска обострений. Для пациентов

с историей обострений в качестве одной из опций первой линии терапии рекомендуется также назначение комбинации ДДБА / ДДАХП.

По результатам исследования FLAME при сравнении ФКИГ с салметеролом / флутиказоном у пациентов с ХОБЛ и историей обострений показано превосходство ФКИГ в предотвращении обострений — снижение частоты всех обострений на 11 %, а тяжелых обострений — на 17 % (рис. 4). Эти данные привели к пересмотру парадигмы лечения ХОБЛ, в которой иГКС традиционно рассматривались как неотъемлемый компонент терапии у пациентов с высоким риском обострений [19].

Стратегия деэскалации терапии, предполагающая отмену иГКС у пациентов с ХОБЛ, получающих тройную терапию ДДБА / ДДАХП / иГКС при отсутствии четких показаний к применению иГКС, является другой областью, где показана эффективность ФКИГ. Так, по результатам исследования SUNSET у пациентов, переведенных с тройной терапии на ФКИГ, не установлено клинически значимого ухудшения легочной функции или увеличения частоты обострений, за исключением подгруппы пациентов с эозинофилией крови > 300 кл. / мкл [21].

Одной из важных характеристик ФКИГ является быстрое начало действия, что обеспечивает облегчение симптомов уже через несколько минут после ингаляции. Это может иметь особое значение для пациентов, испытывающих утренние симптомы ХОБЛ, которые часто наиболее выражены и существенно влияют на КЖ [22].

Простота применения ФКИГ обусловлена однократной ингаляцией в сутки через капсульное ин-

галяционное устройство, способствующее высокой приверженности и обучению, а также контролю над техникой ингаляции за счет биологической обратной связи. Известно, что низкая приверженность ингаляционной терапии является серьезной проблемой при лечении ХОБЛ и ассоциирована с ухудшением контроля над симптомами, повышенным риском обострений и госпитализаций, а также увеличением экономических затрат [23].

Результаты исследования новой фиксированной комбинации гликопиррония бромид и индакатерола в Российской Федерации

Разработка новых непатентованных лекарственных препаратов представляет собой стратегически важное направление развития фармацевтической отрасли. Благодаря этому направлению обеспечиваются значительные экономические и социальные преимущества для системы здравоохранения. Снижение стоимости терапии на 60–80 % по сравнению с оригинальными препаратами делает лечение доступным для широких слоев населения [24]. При усиливающейся конкуренции среди производителей генериков стимулируется внедрение инновационных технологий производства и систем доставки лекарственных веществ. Особый интерес представляет появление новых лекарственных форм, при производстве которых используются новейшие технологии, обеспечивающие лучшую биодоступность и комплаентность. Оптимизация фармакокинетических свойств непатентованных препаратов позволяет повысить эффективность и безопасность терапии [25]. Немаловажно отметить, что развитие производства генериков способствует укреплению фармацевтической независимости государства и созданию новых рабочих мест в наукоемком секторе экономики.

С целью регистрации в Российской Федерации воспроизведенной комбинации, содержащей гликопиррония бромид + индакатерол (50 + 110 мкг), на территории Индии и Российской Федерации проводилось клиническое международное открытое рандомизированное сравнительное исследование III фазы эффективности и безопасности препаратов гликопиррония бромид + индакатерол, капсулы с порошком для ингаляций, 50 + 110 мкг — препарат Респихейл® (ООО «ПСК Фарма», Россия) и Ультибро® Бризхалер® (капсулы с порошком для ингаляций, 50 + 110 мкг (Новартис Фарма АГ, Швейцария) с участием пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести бронхиальной обструкции ($n = 300$) в возрасте 40–70 лет; 30 пациентов были набраны в России, 270 — в Индии [26]. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании, у всех установлен диагноз ХОБЛ, бронхиальная обструкция соответствовала средней степени тяжести согласно критериям GOLD (2019) — ОФВ₁ после приема бронхолитических препаратов составлял 50–80 %_{долж.}; соотношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ составляло < 70 %; по шкале оценочного теста по ХОБЛ (COPD Assessment Test™ — CAT)) ≥ 10 баллов; количество обострений в год — 0–1.

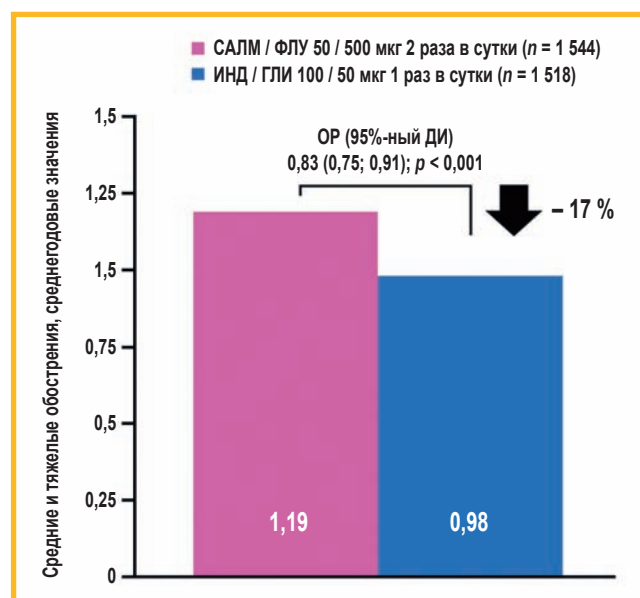


Рис. 4. Влияние фиксированной комбинации индакатерол / гликопирроний и салметерол / флутиказон на снижение уровня среднетяжелых и тяжелых обострений [18]

Примечание: САЛМ — салметерол; ФЛУ — флутиказон; ГЛИ — гликопиррония бромид; ИНД — индакатерол; ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал.

Figure 4. Effect of fixed-dose combinations of indacaterol / glycopyrronium and salmeterol / fluticasone on reducing the incidence of moderate to severe exacerbations [18]

Пациенты были рандомизированы в соотношении 1 : 1 на 2 группы терапии:

- исследуемый препарат: гликопиррония бромид + индакатерол, капсулы с порошком для ингаляций, 50 + 110 мкг;
- препарат сравнения: Ультибро® Бризхалер®, капсулы с порошком для ингаляций 50 + 110 мкг.

Препараты применялись по 1 ингаляции с помощью ингалятора, 1 капсула в сутки в одно и то же время на протяжении 84 дней. Длительность участия пациента в исследовании составляла ≤ 102 дней. В качестве первичной конечной точки оценивалась величина изменения показателя ОФВ₁ на Визите 4 (разница значений ОФВ₁, измеренных до и через 3 ч после ингаляции). В качестве вторичных конечных точек оценивались динамика показателя ОФВ₁ к Визитам 2, 3 и 4, абсолютного показателя пиковой скорости выдоха, суммарного балла по шкале САТ, степени тяжести одышки по шкале MRC, изменение показателей КЖ по опроснику SGRQ, потребность в короткодействующих β_2 -агонистах, а также частота обострений.

Результаты

По результатам оценки первичной конечной точки была принята альтернативная гипотеза о меньшей эффективности исследуемого препарата в сравнении с референтным ($p = 0,510$; тест Манна–Уитни). Для группы пациентов, получавших гликопиррония бромид + индакатерол, медиана (I–III квартили) составила –240 (–360 – (–105)) мл, для группы пациентов, получавших Ультибро® Бризхалер®, – (–230) (–360 – (–80)) мл (рис. 5); 95%-ный доверительный интервал (ДИ) для средней разности показателя первичной конечной точки содержал 0, что свидетельствует об отсутствии значимой разницы между группами. Левая граница 95%-ного ДИ составила –51,11, что не пре-

вышало заранее установленную границу наименьшей эффективности –170 мл.

По результатам анализа вторичных конечных точек показаны значимые положительные изменения в обеих группах по сравнению с исходным уровнем, при этом статистически значимых различий между исследуемыми группами не выявлено. Медиана ОФВ₁ увеличилась с 2 200 мл на Визите 0 до 2 940 мл на Визите 4 в обеих группах. Показатель пиковой скорости выдоха возрос с 195 до 385 л / мин. Отмечалось снижение показателя по шкале САТ с 10 до 6 баллов.

Значительное улучшение наблюдалось в отношении степени тяжести одышки по шкале Медицинского исследовательского совета Великобритании (*Medical Research Council* – MRC). К Визиту 4 доля пациентов с отсутствием одышки (0–1 балл по шкале MRC) увеличилась с 0 до 23,33 % в группе получавших гликопиррония бромид + индакатерол и с 0 до 24,67 % – в группе получавших Ультибро® Бризхалер®. Доля пациентов с тяжелой одышкой (3–4 балла по шкале MRC) сократилась с 6,67 до 0 % в обеих группах.

Профиль безопасности обоих препаратов был сопоставим. Всего зарегистрировано 466 НЯ (по 233 (50 %) НЯ в каждой группе). Все НЯ были легкой степени тяжести и разрешились без последствий. Серьезных НЯ не зарегистрировано. Пациентов, прервавших лечение из-за возникновения НЯ, не выявлено.

Обсуждение

По результатам исследования подтверждена меньшая эффективность воспроизведенного препарата гликопиррония бромид + индакатерол, капсулы с порошком для ингаляций, 50 + 110 мкг по сравнению с оригинальным препаратом Ультибро® Бризхалер®, капсулы с порошком для ингаляций, 50 + 110 мкг (Новартис Фарма АГ, Швейцария) у пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести.

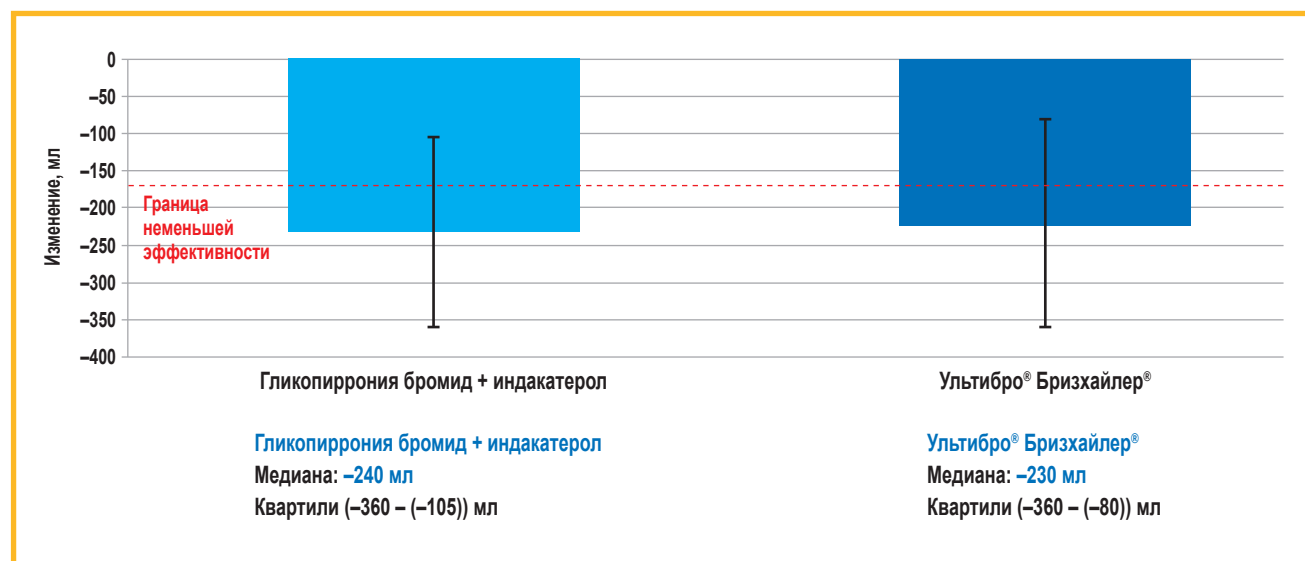


Рис. 5. Изменения показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду на визите 4 (разница значений объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, измеренных до и через 3 ч после ингаляции) при применении сравниваемых препаратов [26]

Figure 5. Changes in forced expiratory volume in 1 second at visit 4 (the difference in forced expiratory volume in 1 second measured before and 3 hours after inhalation) when using the compared drugs [26]

При статистическом анализе значимых различий между сравниваемыми группами по основным показателям эффективности и безопасности не выявлено, что свидетельствует о терапевтической эквивалентности исследуемого препарата и препарата сравнения. Полученные результаты подтверждают возможность применения воспроизведенной комбинации гликопиррония бромид + индакатерол в клинической практике для лечения пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести [26].

Заключение

Фиксированная комбинация индакатерол / гликопирроний (Респихейл®) представляет собой высокоэффективную терапевтическую опцию для пациентов с ХОБЛ, обеспечивающую значимые преимущества по сравнению с монотерапией ДДБА или ДДАХП, а в ряде клинических ситуаций — и по сравнению с комбинацией ДДБА / иГКС. По данным многочисленных клинических исследований убедительно продемонстрировано улучшение легочной функции, уменьшение симптомов, снижение частоты обострений и улучшение КЖ на фоне терапии ФКИГ.

Благоприятный профиль безопасности, включая отсутствие повышенного риска пневмонии по сравнению с комбинациями, содержащими иГКС, делает ФКИГ препаратом оптимального выбора для широкого круга пациентов с ХОБЛ, включая лиц с сопутствующими заболеваниями.

Эволюция взглядов на роль препаратов различных классов в терапии ХОБЛ отражена в современных клинических рекомендациях, по данным которых комбинация ДДБА / ДДАХП рассматриваются как основная опция для многих пациентов с ХОБЛ. Значительный вклад в формирование этой позиции внесли результаты клинических исследований именно ФКИГ.

Вероятным направлением будущих исследований может быть дальнейшее изучение роли ФКИГ в лечении различных фенотипов ХОБЛ, а также оценке долгосрочного влияния этой комбинации на прогрессирование заболевания и выживаемость пациентов.

Список сокращений

АС — ацетилхолин
АМФ — аденозинмонофосфат
АЦ — аденилилциклаза
ГЛИ — гликопиррония бромид
ГМДП — гладкая мускулатура дыхательных путей
ДАГ — диацилглицерол
ДДАХП — длительно действующий анитихолинергический препарат
ДДБА — длительно действующие β_2 -агонисты адренорецепторов
ДИ — доверительный интервал
иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды
ИНД — индакатерол
КЖ — качество жизни
НЯ — нежелательные явления

ОР — относительный риск
ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ПКС — протеинкиназа С
САЛМ — салметерол
ТИО — тиотропия бромид
ТФН — толерантности к физической нагрузке
ФИФ₂ — фосфотидилинозитол-дифосфат
ФКИГ — фиксированная комбинация индакатерол / гликопирроний
ФЛУ — флутиказон
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
цАМФ — циклический аденозин-монофосфат
ACh — ацетилхолин
CAT (*COPD Assessment Test*[™]) — оценочный тест по ХОБЛ
DAG — диацилглицерол
GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) — Глобальная инициатива по диагностике и лечению ХОБЛ
Gq — Gq-белок
Gs — стимулирующий G-белок
IP3 — инозитол-1, 4, 5-трифосфат
MRC (*Medical Research Council*) — тест по оценке степени тяжести одышки по шкале Медицинского исследовательского совета Великобритании
PIP2 — Фосфатидилинозитол-4, 5-бифосфонат
PKC — протеинкиназа-С
SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*) — респираторный вопросник госпиталя Святого Георгия

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2025. Available at: <https://goldcopd.org/2025-gold-report/>
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Хроническая обструктивная болезнь легких. 2024. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/603_3?ysclid=mcvlfuacih806855093
3. Barnes P.J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (1): 16–27. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.011.
4. Montuschi P., Malerba M., Santini G., Miravittles M. Pharmacological treatment of chronic obstructive pulmonary disease: from evidence-based medicine to phenotyping. *Drug Discov. Today.* 2014; 19 (12): 1928–1935. DOI: 10.1016/j.drudis.2014.08.004.
5. Cazzola M., Page C.P., Rogliani P., Matera M.G. β_2 -agonist therapy in lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (7): 690–696. DOI: 10.1164/rccm.201209-1739PP.
6. Vogelmeier C.F., Bateman E.D., Pallante J. et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (1): 51–60. DOI: 10.1016/S2213-2600(12)70052-8.
7. Beeh K.M., Westerman J., Kirsten A.M. et al. The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2015; 32: 53–59. DOI: 10.1016/j.pupt.2015.04.002.
8. Tashkin D.P., Ferguson G.T. Combination bronchodilator therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.* 2013; 14 (1): 49. DOI: 10.1186/1465-9921-14-49.
9. Suissa S., Dell'Aniello S., Ernst P. Comparative effectiveness of LABA-ICS versus LAMA as initial treatment in COPD targeted by blood eosinophils: a population-based cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (11): 855–862. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30368-0.

10. Vogelmeier C.F., Bateman E.D., Pallante J. et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (1): 51–60. DOI: 10.1016/S2213-2600(12)70052-8.
11. Bateman E.D., Ferguson G.T., Barnes N. et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (6): 1484–1494. DOI: 10.1183/09031936.00200212.
12. Wedzicha J.A., Decramer M., Ficker J.H. et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (3): 199–209. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70052-3.
13. Mahler D.A., Decramer M., D'Urzo A. et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (6): 1599–1609. DOI: 10.1183/09031936.00124013.
14. Beeh K.M., Korn S., Beier J. et al. Effect of QVA149 on lung volumes and exercise tolerance in COPD patients: the BRIGHT study. *Respir. Med.* 2014; 108 (4): 584–592. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.01.006.
15. Zhong N., Wang C., Zhou X. et al. LANTERN Investigators. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10: 1015–1026. DOI: 10.2147/COPD.S84436.
16. Kaplan A., Chapman K.R., Anees S.M. et al. Real-life effectiveness of indacaterol-glycopyrronium after switching from tiotropium or salmeterol/fluticasone therapy in patients with symptomatic COPD: the POWER study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019; 14: 249–260. DOI: 10.2147/COPD.S185485.
17. Calzetta L., Rogliani P., Matera M.G., Cazzola M. A systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LAMA/LABA for the treatment of stable COPD. *Chest.* 2016; 149 (5): 1181–1196. DOI: 10.1016/j.chest.2016.02.646.
18. Van de Maele B., Fabbri L.M., Martin C. et al. Cardiovascular safety of QVA149, a combination of Indacaterol and NVA237, in COPD patients. *COPD.* 2010; 7 (6): 418–427. DOI: 10.3109/15412555.2010.528812.
19. Wedzicha J.A., Banerji D., Chapman K.R. et al. Investigators. indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374 (23): 2222–2234. DOI: 10.1056/NEJMoa1516385.
20. Oba Y., Sarva S.T., Dias S. Efficacy and safety of long-acting β -agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis. *Thorax.* 2016; 71 (1): 15–25. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206732.
21. Chapman K.R., Hurst J.R., Frent S.M. et al. Long-term triple therapy de-escalation to indacaterol/glycopyrronium in patients with chronic obstructive pulmonary disease (SUNSET): a randomized, double-blind, triple-dummy clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (3): 329–339. DOI: 10.1164/rccm.201803-0405OC.
22. Price D., West D., Brusselle G. et al. Management of COPD in the UK primary-care setting: an analysis of real-life prescribing patterns. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 889–904. DOI: 10.2147/COPD.S62750.
23. Vestbo J., Anderson J.A., Calverley P.M. et al. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax.* 2009; 64 (11): 939–943. DOI: 10.1136/thx.2009.113662.
24. Miller S. Generic drugs: a treatment for high-cost health care. *Mo Med.* 2020; 117 (1): 12–13. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7023936/>
25. Зырянов С.К., Айсанов З.Р. Воспроизведенные ингаляционные лекарственные средства: как оценить их свойства? *Пульмонология.* 2012; (3): 115–119. Доступно на: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/92>
26. Международное, открытое, рандомизированное, сравнительное исследование эффективности и безопасности препаратов Гликопиррония бромид + Индакатерол, капсулы с порошком для ингаляций, 50 + 110 мкг (ООО ПСК Фарма, Россия) и Ультибро® Бризхалер®, капсулы с порошком для ингаляций, 50 + 110 мкг (Новартис Фарма АГ, Швейцария) у пациентов с ХОБЛ. Протокол GLIND-3/20 реестра клинических исследований. 2020. Доступно на: <https://grsbase.ru/clinicaltrials/clintrial/11111>

Поступила: 14.05.25
Принята к печати: 01.07.25

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2025. Available at: <https://goldcopd.org/2025-gold-report/>
2. Ministry of Health of the Russian Federation. [Guidelines: Chronic obstructive pulmonary disease]. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/603_3?ysclid=mcvlfuacih806855093 (in Russian).
3. Barnes P.J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (1): 16–27. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.011.
4. Montuschi P., Malerba M., Santini G., Miravittles M. Pharmacological treatment of chronic obstructive pulmonary disease: from evidence-based medicine to phenotyping. *Drug Discov. Today.* 2014; 19 (12): 1928–1935. DOI: 10.1016/j.drudis.2014.08.004.
5. Cazzola M., Page C.P., Rogliani P., Matera M.G. β_2 -agonist therapy in lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (7): 690–696. DOI: 10.1164/rccm.201209-1739PP.
6. Vogelmeier C.F., Bateman E.D., Pallante J. et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (1): 51–60. DOI: 10.1016/S2213-2600(12)70052-8.
7. Beeh K.M., Westerman J., Kirsten A.M. et al. The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2015; 32: 53–59. DOI: 10.1016/j.pupt.2015.04.002.
8. Tashkin D.P., Ferguson G.T. Combination bronchodilator therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.* 2013; 14 (1): 49. DOI: 10.1186/1465-9921-14-49.
9. Suissa S., Dell'Aniello S., Ernst P. Comparative effectiveness of LABA-ICS versus LAMA as initial treatment in COPD targeted by blood eosinophils: a population-based cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (11): 855–862. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30368-0.
10. Vogelmeier C.F., Bateman E.D., Pallante J. et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (1): 51–60. DOI: 10.1016/S2213-2600(12)70052-8.
11. Bateman E.D., Ferguson G.T., Barnes N. et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (6): 1484–1494. DOI: 10.1183/09031936.00200212.
12. Wedzicha J.A., Decramer M., Ficker J.H. et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (3): 199–209. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70052-3.
13. Mahler D.A., Decramer M., D'Urzo A. et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (6): 1599–1609. DOI: 10.1183/09031936.00124013.
14. Beeh K.M., Korn S., Beier J. et al. Effect of QVA149 on lung volumes and exercise tolerance in COPD patients: the BRIGHT study. *Respir. Med.* 2014; 108 (4): 584–592. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.01.006.
15. Zhong N., Wang C., Zhou X. et al. LANTERN Investigators. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10: 1015–1026. DOI: 10.2147/COPD.S84436.
16. Kaplan A., Chapman K.R., Anees S.M. et al. Real-life effectiveness of indacaterol-glycopyrronium after switching from tiotropium or salmeterol/fluticasone therapy in patients with symptomatic COPD: the POWER study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019; 14: 249–260. DOI: 10.2147/COPD.S185485.

17. Calzetta L., Rogliani P., Matera M.G., Cazzola M. A systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LAMA/LABA for the treatment of stable COPD. *Chest*. 2016; 149 (5): 1181–1196. DOI: 10.1016/j.chest.2016.02.646.
18. Van de Maele B., Fabbri L.M., Martin C. et al. Cardiovascular safety of QVA149, a combination of Indacaterol and NVA237, in COPD patients. *COPD*. 2010; 7 (6): 418–427. DOI: 10.3109/15412555.2010.528812.
19. Wedzicha J.A., Banerji D., Chapman K.R. et al. Investigators. indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374 (23): 2222–2234. DOI: 10.1056/NEJMoa1516385.
20. Oba Y., Sarva S.T., Dias S. Efficacy and safety of long-acting β -agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis. *Thorax*. 2016; 71 (1): 15–25. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206732.
21. Chapman K.R., Hurst J.R., Frent S.M. et al. Long-term triple therapy de-escalation to indacaterol/glycopyrronium in patients with chronic obstructive pulmonary disease (SUNSET): a randomized, double-blind, triple-dummy clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (3): 329–339. DOI: 10.1164/rccm.201803-0405OC.
22. Price D., West D., Brusselle G. et al. Management of COPD in the UK primary-care setting: an analysis of real-life prescribing patterns. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 889–904. DOI: 10.2147/COPD.S62750.
23. Vestbo J., Anderson J.A., Calverley P.M. et al. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax*. 2009; 64 (11): 939–943. DOI: 10.1136/thx.2009.113662.
24. Miller S. Generic drugs: a treatment for high-cost health care. *Mo Med*. 2020; 117 (1): 12–13. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7023936/>
25. Zyryanov S.K., Aisanov Z.R. [Generic inhaled drugs: how to evaluate their properties?]. *Pul'monologiya*. 2012; (3): 115–119. Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/92> (in Russian).
26. [International, open-label, randomized, comparative study of the efficacy and safety of Glycopyrronium bromide + Indacaterol, inhalation powder capsules, 50 + 110 μ g (PSK Pharma LLC, Russia) and Ultibro® Breezhaler®, inhalation powder capsules, 50 + 110 μ g (Novartis Pharma AG, Switzerland) in patients with COPD]. Protocol GLIND-3/20 of the clinical trial registry. 2020. Available at: <https://grlsbase.ru/clinicaltrails/clintrial/11111> (in Russian).

Received: May 14, 2025

Accepted for publication: July 01, 2025

Информация об авторах / Authors Information

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» Министрства 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 for the 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>)

Илюшин Денис Юрьевич — врач-пульмонолог, медицинский советник респираторного направления Общества с ограниченной ответственностью «ПСК Фарма»; тел.: (499) 400-16-99; e-mail: medadv@rusbiopharm.ru
Denis Yu. Ilyushin, Pulmonologist; Medical Adviser for the Respiratory Department, PSK Pharma Limited Liability Company; tel.: (499) 400-16-99; e-mail: medadv@rusbiopharm.ru

Участие авторов

Айсанов З.Р. — концепция и дизайн статьи, написание текста, утверждение окончательного варианта статьи (80 %)

Илюшин Д.Ю. — работа с данными исследования клинической эквивалентности препаратов Ультибро Бризхейлер и Респихейл, написание и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи (20 %) Оба автора 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

Aisanov Z.R. — concept and design of the article, writing the text, approval of the final version of the article (80%)

Ilyushin D.Yu. — processing data from the study of the clinical equivalence of Ultibro Breezhaler and Respihale drugs, writing and editing the text, approval of the final version of the article (20%)

Both 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.