

Профиль соотношения «польза / риск» для трехкомпонентной терапии единым ингалятором при лечении больных хронической обструктивной болезнью легких

С.И.Овчаренко¹ ✉, А.С.Белевский²

¹ 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

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется существенной нагрузкой на систему здравоохранения и значительным социально-экономическим бременем. Международные медицинские общества рекомендуют индивидуальный подход к лечению и ведению пациентов, направленный как на уменьшение выраженности симптомов, так и снижение риска обострений. За последние годы опубликованы многочисленные клинические исследования по изучению эффективности и безопасности назначения пациентам с ХОБЛ трехкомпонентной терапии с применением единого ингалятора (*Single-Inhaler Triple Therapy* – SITT), включающей в себя длительно действующий антихолинергический препарат, длительно действующий β_2 -агонист и ингаляционный глюкокортикостероид (иГКС). Целью данной публикации явился обзор рандомизированных контролируемых исследований, по данным которых продемонстрирована польза SITT, а также оценка этой пользы по сравнению с описанным риском развития пневмонии при применении иГКС. **Заключение.** Ключевыми преимуществами SITT является значимое снижение частоты обострений, в т. ч. при которых потребовалась госпитализация. Кроме того, согласно полученным данным, отмечается снижение общей летальности. Польза этих преимуществ в большинстве случаев превалирует над риском увеличения частоты пневмонии, являющимся общеклассовым эффектом иГКС при ХОБЛ.

Ключевые слова: общая летальность, обострения, госпитализации, ингаляционные глюкокортикостероиды, длительно действующие β_2 -агонисты, длительно действующие антихолинергические препараты, трехкомпонентная терапия, единый ингалятор.

Конфликт интересов. Овчаренко С.И. – чтение лекций для компаний *Novartis, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim*, ООО «Къези Фармасьютикалс»; Белевский А.С. – чтение лекций для компаний *Merck&Co, GlaxoSmithKline, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca*, ООО «Къези Фармасьютикалс».

Финансирование. Публикация подготовлена без участия спонсоров.

Для цитирования: Овчаренко С.И., Белевский А.С. Профиль соотношения «польза / риск» для трехкомпонентной терапии единым ингалятором при лечении больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2021; 31 (5): 645–652. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-645-652

Benefit/risk ratio profile of single inhaler triple therapy for chronic obstructive pulmonary disease patients

Svetlana I. Ovcharenko¹ ✉, Andrey S. Belevskiy²

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is associated with significant healthcare and socioeconomic burden. International guidelines recommend a personalized approach to treatment and management that aims to reduce symptom burden and exacerbation risk. Numerous recently published clinical trials have investigated efficacy and safety of single-inhaler triple therapy (SITT) with a long-acting muscarinic antagonist (LAMA), long-acting β_2 -agonist (LABA), and an inhaled corticosteroid (ICS) for patients with COPD. **Aim** of the publication: to review the findings of randomized controlled trials that showed the benefit of single-inhaler triple therapy and compare this benefit with the known risk of pneumonia associated with ICSs. **Conclusion.** The key benefits reported with SITT are significant reductions in exacerbations and hospitalizations; the trials also suggest reduced all-cause mortality. The benefits of SITT outweigh the known risk of pneumonia with ICS use that is reported as the class-effect in COPD patients.

Key words: inhaled corticosteroids; long-acting β_2 -agonist; long-acting muscarinic antagonist; all-cause mortality; exacerbations; hospitalizations, triple therapy, single-inhaler triple therapy.

Conflict of interests. Ovcharenko S.I. – lectures for companies *Novartis, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi Pharmaceuticals LLC*; Belevskiy A.S. – lectures for companies *Merck&Co, GlaxoSmithKline, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Chiesi Pharmaceuticals LLC*.

Funding. The publication was prepared without sponsorship.

For citation: Ovcharenko S.I., Belevskiy A.S. Benefit/risk ratio profile of single inhaler triple therapy for chronic obstructive pulmonary disease patients. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (5): 645–652 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-645-652

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает 3-ю позицию среди основных причин смерти в мире [1], является частой причиной госпитализаций и серьезным бременем для системы здравоохранения. При прогрессирующем характере заболевания увеличивается риск преждевременного ограничения и утраты трудоспособности [2]. Лечение и ведение пациентов с ХОБЛ также представляет значимую экономическую нагрузку [3, 4], которая связана, в первую очередь, с обострениями ХОБЛ, в особенности с такими, при которых требуется госпитализация [5–8]. Такие обострения имеют серьезные клинические последствия, приводя к ускоренному снижению функции легких, качества жизни (КЖ), увеличению риска повторных госпитализаций и смерти [9–11]. Профилактика обострений и госпитализаций является основной стратегией терапии, однако эта цель в реальной клинической практике достигается не всегда [11].

По данным отчета о стратегии Глобальной инициативы по изучению хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*, 2021) рекомендуется использовать индивидуальный подход к ведению пациентов с ХОБЛ [3]. Его целью является не только уменьшение бремени симптомов, но и снижение риска будущих обострений [3]. Однако в своей реальной практике врачи не всегда привержены клиническим рекомендациям, многие специалисты первичного звена медицинской помощи либо предпочитают отклоняться от принятых схем терапии, либо недостаточно о них осведомлены [12].

Начальная фармакологическая терапия ХОБЛ основана на использовании бронходилататоров короткого и длительного действия. При усилении терапии у пациентов с ХОБЛ с клиническими проявлениями и риском обострений предусматривается использование комбинированной терапии с применением режимов, включающих бронходилататор длительного действия и / или ингаляционный глюкокортикостероид (иГКС) [3]. Опубликованные результаты клинических исследований трехкомпонентной терапии с применением единого ингалятора (*Single-Inhaler Triple Therapy – SITT*) по сравнению с двухкомпонентными режимами терапии у пациентов с ХОБЛ с симптомами и риском обострений [13–19] являются поводом для дальнейшей дискуссии о возможностях оптимизации терапии [20–22]. В последнее время появляется все больше доказательств того, что в результате SITT улучшается функция легких, уменьшаются симптомы и повышается КЖ, связанное со здоровьем, а также снижается частота среднетяжелых и тяжелых обострений у пациентов с клиническими проявлениями ХОБЛ. Так, по данным недавно опубликованного систематического обзора продемонстрировано превосходство трехкомпонентной терапии в отношении профиля «польза / риск» по сравнению с двух- или монокомпонентной терапией у пациентов с обострениями ХОБЛ в анамнезе. Также подчеркивалось, что у таких пациентов польза от снижения частоты обострений значительно перевешивает риски пневмонии [23].

Целью данной публикации является обзор результатов современных клинических исследований по назначению SITT с точки зрения соотношения профиля «польза / риск».

Исследования по влиянию трехкомпонентной терапии на функцию легких в качестве первичной конечной точки

При проведении исследований TRILOGY, KRONOS и FULFIL в качестве первичных конечных точек изучались спирометрические показатели, прежде всего – объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), а также симптомы и / или КЖ, связанное со здоровьем. В исследовании TRILOGY комбинированная трехкомпонентная терапия беклометазона дипропионатом (БДП) / формотерола фумаратом (ФОР) / гликопиррония бромидом (ГЛИ) у пациентов с ХОБЛ с клиническими проявлениями ($n = 1\,367$) в течение 52 нед. сравнивалась с двухкомпонентным режимом БДП / ФОР [18]. KRONOS представляло собой 24-недельное исследование по сравнению комбинированной терапии единым дозированным порошковым ингалятором, содержащим будесонид (БУД) / ГЛИ / ФОР, с режимами комбинированной терапии ФОР / ГЛИ, БУД / ФОР и применяемым по открытой схеме режимом терапии БУД / ФОР у пациентов ($n = 1\,896$) с клинически выраженной ХОБЛ [20]. В исследовании FULFIL комбинированная терапия, включавшая в себя флутиказона фуоат (ФФ) / умеклидиний (УМЕК) / вилантерол (ВИ), сравнивалась с таковой БУД / ФОР (дозированный порошковый ингалятор) на протяжении 24 нед. у пациентов ($n = 1\,810$) с клинически выраженной ХОБЛ [14]. Пациенты указанной подгруппы продолжали получать исследуемую схему терапии в течение 52 нед. [14].

Во всех 3 исследованиях продемонстрированы значимые улучшения функции легких при использовании SITT по сравнению с двухкомпонентными режимами. Улучшения связанного со здоровьем КЖ, оцениваемого по опроснику Госпиталя св. Георгия (*St. George's Respiratory Questionnaire – SGRQ*), наблюдались по данным всех исследований, однако результаты не всегда являлись статистически значимыми [13–18].

Частота среднетяжелых и тяжелых обострений определялась в качестве установленной вторичной конечной точки во всех 3 указанных исследованиях, однако зарегистрированные показатели среднегодовой частоты обострений были низкими. В исследованиях TRILOGY и FULFIL описано значительное снижение частоты среднетяжелых / тяжелых обострений у лиц, получавших SITT по сравнению с большими, получавшими иГКС / ДДБА [14, 18]. В исследовании KRONOS отмечалось значимое уменьшение частоты обострений при использовании БУД / ГЛИ / ФОР по сравнению с режимом терапии, не содержащим иГКС (ФОР / ГЛИ) [13]. Во всех 3 исследованиях в рамках оценки безопасности фиксировалась частота развития пневмонии. Важно отметить, что для того

чтобы сделать выводы относительно риска пневмонии, индуцируемой иГКС, следует учесть взаимодействия с другими факторами риска [24]. Так, пневмония чаще угрожает лицам более старшего возраста, с более выраженными обструктивными нарушениями и дефицитом массы тела. Учитывая это, сравнение частоты пневмонии в разных исследованиях следует проводить с крайней осторожностью из-за различий в дизайне, исходных характеристик популяций, определениях пневмонии и оценках показателей исхода. Это было признано в отчете Комитета по оценке рисков в сфере фармаконадзора (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC*) Европейского медицинского агентства (*European Medicines Agency – EMA*, 2016), который признал пневмонию общеклассовым эффектом иГКС-содержащей терапии у пациентов с ХОБЛ, без каких-либо убедительных подтверждений различий внутри класса [25].

Аналогичным образом, в Европейском отчете (*European Public Assessment Report – EPAR*) по оценке лекарственного препарата БДП / ФОР / ГЛИ, опубликованном ЕМА в декабре 2018 г., приведено заключение, что различия в дизайне исследования, методологии подтверждения диагноза пневмонии, размере выборки и оцениваемых популяциях не позволяют сделать значимых выводов о том, имеет ли лекарственный препарат БДП / ФОР / ГЛИ более благоприятный профиль соотношения «польза / риск», чем трехкомпонентная комбинированная терапия ФФ / УМЕК / ВИ, изучаемая в исследовании IMPACT [26].

Исследования по влиянию трехкомпонентной терапии на частоту обострений хронической обструктивной болезни легких в качестве первичной конечной точки

Частота обострений изучалась как первичная конечная точка в исследованиях TRIBUTE, IMPACT и ETHOS.

Во всех исследованиях при назначении СИТТ по сравнению с двухкомпонентными режимами уменьшалась частота среднетяжелых / тяжелых обострений, улучшались функция легких и КЖ, связанное с состоянием здоровья [15–17].

В исследовании TRIBUTE при комбинированной терапии БДП / ФОР / ГЛИ на 15 % снижалась среднегодовая частота среднетяжелых / тяжелых обострений по сравнению с комбинированной терапией ИНД / ГЛИ. Кроме того, трехкомпонентный режим БДП / ФОР / ГЛИ приводил к достоверному улучшению КЖ (различие – (–1,6) единицы по опроснику SGRQ), но не к значимому улучшению ОФВ₁ через 52 нед. (различие – 19 мл) [16]. В исследовании IMPACT при назначении режима комбинированной терапии ФФ / УМЕК / ВИ значимо уменьшалась среднегодовая частота среднетяжелых / тяжелых обострений ХОБЛ на 15 % по сравнению с режимом комбинированной терапии ФФ / ВИ и на 25 % – по сравнению с режимом комбинированной терапии УМЕК / ВИ [15]. При режиме комбинированной терапии ФФ / УМЕК / ВИ

также значимо улучшался показатель конечного ОФВ₁ (различие – 97 мл по сравнению с ФФ / ВИ и 54 мл – по сравнению с УМЕК / ВИ) и КЖ (различие – (–1,8) балла по опроснику SGRQ по сравнению с каждым из режимов двухкомпонентной терапии). По данным недавно опубликованного ретроспективного анализа исследования IMPACT продемонстрировано, что отмеченный положительный эффект на риск обострений, спирометрические показатели и КЖ при применении режима ФФ / УМЕК / ВИ по сравнению с УМЕК / ВИ не были обусловлены резкой отменой иГКС у пациентов, ранее получавших иГКС и рандомизированных в группу получавших двойной бронхолитический препарат [27]. В исследовании ETHOS в обеих группах, получавших комбинированную терапию БУД / ГЛИ / ФОР, наблюдалось значимое снижение среднегодовой частоты обострений умеренной или тяжелой степени (уменьшение на 13–25 %). При назначении БУД 320 мкг в режиме СИТТ также отмечено улучшение конечного ОФВ₁ по сравнению с терапией ФОР / ГЛИ и БУД / ФОР (различие – 55 и 65 мл соответственно) и КЖ (различие – (–1,6) и (–1,4) единицы по опроснику SGRQ соответственно).

Исследования с прямым сравнением различных молекул ингаляционных глюкокортикостероидов в составе комбинированных режимов терапии

Сравнение показателей эффективности / безопасности разных молекул иГКС по данным, полученным по результатам различных по дизайну и методам проведения исследований, может быть некорректным, однако при прямом сравнении разных иГКС-содержащих режимов можно более наглядно оценить пользу и риски разных лекарственных средств одной фармакологической группы. Исследование TRISTAR было направлено на сравнение СИТТ, включавшей комбинацию БДП / ФОР / ГЛИ, с трехкомпонентной терапией ФФ / ВИ + тиотропий (ТИО) с применением 2 ингаляторов [28]. Это исследование проводилось в течение 26 нед. у пациентов ($n = 1\,157$) с симптомами ХОБЛ и бронхиальной обструкцией тяжелой или крайне тяжелой степени с ≥ 1 обострением в течение предшествующего года. По результатам показаны сопоставимые профили пользы и риска при обоих вариантах трехкомпонентной терапии. Режим терапии БДП / ФОР / ГЛИ не уступал таковому при использовании ФФ / ВИ + ТИО в отношении первичной конечной точки – динамики КЖ на 26-й неделе относительно исходного уровня с улучшением на –6,77 и –7,82 единиц по шкале опросника SGRQ соответственно [28]. Прирост ОФВ₁ на 26-й неделе был выше у пациентов, получавших ФФ / ВИ + ТИО (109 мл), по сравнению с получавшими БДП / ФОР / ГЛИ (59 мл), а частота среднетяжелых / тяжелых обострений в период исследования была низкой и сопоставимой между группами терапии (0,516 случая – в группе получавших БДП / ФОР / ГЛИ, и 0,474 случая – в группе ФФ / ВИ + ТИО) [28]. Выраженных различий в отношении показателей безопасности не отмечено – частота такого серьезного нежелательного явления (НЯ), как

пневмония, в группах получавших БДП / ФОР / ГЛИ и ФФ / ВИ + ТИО была сходной (1,4 и 1,9 % соответственно) [28].

Сравнение 2 различных иГКС-содержащих режимов терапии также проведено в исследовании FULFIL. Как обсуждалось, при назначении ФФ / УМЕК / ВИ значительно улучшались ОФВ₁ и КЖ и снижалась частота обострений в течение 24 нед. по сравнению с режимом терапии БУД / ФОР [14]. При оценке профиля безопасности частота развития пневмонии составила 2 % в группе получавших ФФ / УМЕК / ВИ, 1 % – БУД / ФОР через 24 нед. и 2 % – для обеих групп терапии через 52 нед.

Таким образом, по результатам исследования с прямым сравнением разных молекул иГКС продемонстрированы сопоставимые риски развития пневмонии у пациентов с ХОБЛ вне зависимости от назначения того препарата (ФФ и БУД – в исследовании FULFIL, ФФ и БДП – в исследовании TRISTAR). Таким образом, можно полагать, что показатели безопасности разных молекул класса иГКС не имеют выраженных различий между собой.

Влияние трехкомпонентной терапии на риск госпитализации и общую летальность у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Тяжелые обострения ХОБЛ являются частой причиной госпитализаций, при этом повышается риск неблагоприятных событий, в т. ч. повторных (рецидивирующих) обострений, а также риск летального исхода, причем риск смерти наиболее высок после госпитализации и увеличивается с повышением частоты таких явлений [11, 29–33]. Снижение риска госпитализаций, связанных с обострениями, является важной целью лечения пациентов с ХОБЛ.

Как правило, в клинических исследованиях внимание сосредоточено на определении частоты среднетяжелых и тяжелых обострений в совокупности. По данным исследований с участием пациентов с высоким риском обострения, таких как TRIBUTE, IMPACT и ETHOS, также отдельно изучались тяжелые обострения [15–17]. По данным исследований IMPACT и ETHOS в качестве заранее запланированной конечной точки также оценивалась общая летальность [15, 16].

В исследовании TRIBUTE наблюдалось не имевшее статистической значимости снижение частоты тяжелых обострений в группе получавших SITT, включавшую БДП / ФОР / ГЛИ, по сравнению с таковой ИНД / ГЛИ [16]. В исследовании ETHOS при назначении SITT, включавшей БУД 320 мкг, значительно уменьшалась частота тяжелых обострений по сравнению с двухкомпонентной терапией БУД / ФОР (относительное уменьшение – 20 %), но не по сравнению с терапией ФОР / ГЛИ (относительное уменьшение – 16 %; $p = 0,090$) [17]. По данным исследования IMPACT показано, что при назначении SITT, включавшей ФФ / УМЕК / ВИ, значительно снижалась среднегодовая частота тяжелых обострений по сравнению с УМЕК / ВИ (относительное уменьшение – 34 %),

но не с ФФ / ВИ (относительное уменьшение – 13 %; $p = 0,06$) [15].

По данным достаточно мощных для оценки общей летальности в качестве первичного исхода исследований TORCH и SUMMIT продемонстрировано статистически значимое преимущество иГКС / ДДБА в отношении выживания для по сравнению с плацебо, несмотря на меньшее количество летальных случаев среди пациентов, получавших комбинированную терапию [34]. Вероятно, основной причиной отсутствия достоверности влияния на выживаемость являлись особенности исследуемых популяций. Так, в исследовании SUMMIT принимали участие больные с умеренной бронхиальной обструкцией (ОФВ₁ – 50–70 %_{долж.}) и наличием сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе или риском их развития. Обострения в анамнезе не являлись критерием включения и отсутствовали у большинства (около 60 %) больных. Это существенно отличает популяцию исследования от таковой в более поздних проектах IMPACT и ETHOS, где анамнез обострений в предшествующие 12 мес. был одним из основных критериев включения.

Общая летальность рассматривалась проспективно в качестве заранее запланированной конечной точки в исследованиях IMPACT и ETHOS. В исследовании IMPACT у пациентов с ХОБЛ с клиническими проявлениями и высоким риском обострений (абсолютное уменьшение риска – 0,68 %) при режиме терапии ФФ / УМЕК / ВИ значительно (на 42 %) снижался риск смерти от всех причин по сравнению с таковой УМЕК / ВИ [15]. При включении в рассмотрение случаев смерти по окончании терапии также продемонстрировано значимое (на 29 %) снижение риска смерти от всех причин при применении ФФ / УМЕК / ВИ [15]. Полученные результаты подтверждены по данным ретроспективного анализа с учетом всех дополнительных данных и сведений о выживаемости на 52-й неделе у 99,6 % пациентов популяции в соответствии с назначенным лечением [34]. Эта тенденция также подтверждается данными исследования ETHOS. Так, при назначении SITT, включающей БУД 320 мкг, риск смерти от всех причин во время и по окончании терапии снизился на 46 % по сравнению с таковым при включении ФОР / ГЛИ (абсолютное уменьшение риска – 1,0 %). Устойчивость эффекта в отношении тяжелых обострений и смерти от всех причин, наблюдаемая по данным исследования IMPACT при сравнении режимов терапии ФФ / УМЕК / ВИ и УМЕК / ВИ, не подтвердилась по результатам работы ETHOS. Так, при назначении SITT, включающей БУД 320 мкг, не отмечено статистически значимого снижения частоты тяжелых обострений, при которых требуется госпитализация и повышается риск смерти, по сравнению с ФОР / ГЛИ [11, 33].

Таким образом, по результатам исследований IMPACT и ETHOS получены данные, подтверждающие роль иГКС в уменьшении риска смерти от всех причин у пациентов с ХОБЛ с клиническими проявлениями и высоким риском обострений. Показатели абсолютного уменьшения риска, хотя и являются низкими, сходны с таковыми, полученными по данным

исследований по отказу от курения или кардиопротективной терапии, или превышают их [35–37].

Соотношение пользы и риска применения трехкомпонентной терапии единым ингалятором у больных хронической обструктивной болезнью легких

Частоту развития такого НЯ, как пневмония, в клинических исследованиях определяют различные факторы. Одним из наиболее важных представляется популяция пациентов. Так, различный анамнез обострений, доля пациентов, ранее получавших иГКС-содержащую терапию, выраженность бронхообструкции различаются в исследованиях TRILOGY, KRONOS, FULFIL, TRIBUTE, ETHOS и IMPACT и могут быть причиной различий в частоте пневмонии у участников этих проектов [13–18, 24].

Другие заметные различия между исследованиями включали методы определения и оценки, используемые для диагностики и учета пневмоний. Учитывая это, в клинических исследованиях может значительно различаться абсолютная частота развития пневмонии, однако в целом, согласно данным ряда исследований, при приеме иГКС риск пневмонии у пациентов с ХОБЛ приблизительно удваивается по сравнению с режимом без иГКС [15, 17, 38–42]. Таким образом, с целью принятия взвешенного решения о выборе терапии исходные характеристики популяций пациентов являются ключевым вопросом для обсуждения при оценке как эффективности, так и безопасности.

Более строгий мониторинг сбора данных по безопасности и различию в определениях, методах оценки и регистрации, в т. ч. независимом подтверждении диагноза пневмония, могут повлиять на представление о профиле безопасности иГКС в различных исследованиях. Использование в исследованиях более широких определений пневмонии, которые не зависят от подтверждения независимым экспертным комитетом, является более репрезентативным в отношении ежедневной клинической практики. Но даже при этом пневмония представляет собой гетерогенное явление, клинические проявления которого в значительной степени сходны с проявлениями обострений ХОБЛ [43]. Дифференциация между этими двумя состояниями представляет существенные трудности [43, 44]. Госпитализация по поводу как тяжелого обострения, так и пневмонии оказывает выраженное влияние на исходы и прогноз у пациента, что поддерживает мысль о том, что в клинических исследованиях эти явления необходимо оценивать в совокупности, в качестве комбинированной конечной точки. Важными для понимания профиля польза / риск являются результаты подобного анализа данных исследования IMPACT. Показано, что при трехкомпонентной иГКС-содержащей терапии ФФ / УМЕК / ВИ достоверно на 17 % снижался риск госпитализации по поводу тяжелого обострения ХОБЛ или пневмонии по сравнению с режимом двойной бронходилатации УМЕК / ВИ ($p = 0,011$) [45].

Эозинофилия периферической крови и чувствительность к ингаляционным глюкокортикостероидам у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Выявление пациентов, у которых наиболее вероятно достижение ответа на иГКС (и другие виды терапии) является важным для осуществления индивидуального подхода к подбору медикаментозной терапии и оптимизации соотношения «польза / риск». По данным анализа результатов исследования IMPACT смоделирована зависимость между количеством эозинофилов в крови в качестве непрерывной переменной и эффектами иГКС [46]. Определено, что ответ на иГКС-содержащую терапию различался в зависимости от количества эозинофилов в крови и статуса курения [46]. Польза иГКС-содержащих режимов терапии в отношении уменьшения частоты обострений, в т. ч. тяжелых, возрастала по мере увеличения эозинофилии крови [46]. Такая закономерность наблюдалась как при терапии ФФ / УМЕК / ВИ, так и ФФ / ВИ по сравнению с УМЕК / ВИ, что доказывает влияние иГКС на риск обострений вне зависимости от фоновой бронходилатации [46]. Эта тенденции модулировалась статусом курения — у пациентов, продолжающих курить, снижение риска обострений при применении иГКС-содержащей терапии отмечалось при эозинофилии от 200 кл. / мкл, тогда как у лиц, прекративших курение, преимущества СИТТ по сравнению с длительно действующими антихолинэргическими препаратами (ДДАХП) и длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) определялись при любом уровне эозинофилии крови.

В отчет GOLD (2021) включены терапевтические рекомендации относительно количества эозинофилов в крови и рекомендуется широкое применение пороговых значений <100 и ≥ 300 кл. / мкл для выявления пациентов с минимальной, а также наиболее высокой вероятностью пользы применения иГКС-содержащих режимов терапии соответственно [3]. Однако по данным недавно проведенных исследований подчеркивается, что количество эозинофилов в крови следует рассматривать как континуум и оценивать в контексте других факторов риска обострений; пороговые значения не следует принимать как однозначные [46–48].

Значение трехкомпонентной терапии для пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Актуальные рекомендации GOLD определяют подходы к ведению пациентов с ХОБЛ, направленные на уменьшение выраженности симптомов и снижение риска обострений [3]. При недостаточном ответе пациента на назначенную фармакотерапию может потребоваться переоценка и коррекция ее объема. После проверки техники использования ингаляторов и приверженности пациента терапия может быть усилена / сокращена в зависимости от наличия пре-

обладающих проявлений заболевания (т. н. *Treatable traits* — направлений возможных терапевтических вмешательств) — одышки и ограничения физической нагрузки и / или продолжающихся обострений. Для динамической оценки клинической эффективности, мониторинга показателей безопасности и своевременной диагностики нежелательных явлений (учитывая сходные клинические проявления обострения ХОБЛ и пневмонии) любые изменения в терапии всегда следует проводить под тщательным медицинским наблюдением [26].

Для пациентов с симптомами ХОБЛ и высоким риском обострений следует рассмотреть вариант трехкомпонентной иГКС-содержащей поддерживающей терапии ХОБЛ, с учетом уровня биомаркеров, таких как эозинофилия периферической крови, а также других клинических факторов. Поскольку ХОБЛ является прогрессирующим заболеванием, деэскалационную терапию и отмену иГКС следует рассматривать как вариант только в том случае, если имеются нежелательные эффекты, которые превышают потенциальную пользу от снижения риска обострений. Особую осторожность стоит проявить, если эозинофилия крови составляет ≥ 300 кл. / мкл у пациентов с высоким риском обострений [3].

Тяжелые обострения, приводящие к госпитализации, являются критически важными и имеющими серьезные клинические последствия для пациентов. К таким последствиям относятся ускоренное снижение функции легких, ухудшение связанного со здоровьем КЖ, усугубление коморбидных заболеваний и значительное увеличение риска летального исхода [9–11]. В качестве ключевого фактора, обуславливающего затраты на здравоохранение, уменьшение частоты тяжелых обострений также важно для снижения значительного социально-экономического бремени ХОБЛ [6, 11].

SITT может сыграть роль средства упрощения режимов терапии, улучшить приверженность лечению и его исходы. До недавнего времени при трехкомпонентной терапии требовалось использование нескольких ингаляторов несколько раз в день. Однако по сравнению с применением единого ингалятора использование нескольких устройств связано с нестрогим соблюдением режима терапии, большим риском невыполнения рекомендаций, в т. ч. в долгосрочной перспективе, что может, в свою очередь, привести к недостаточному контролю над симптомами, использованию большего объема ресурсов здравоохранения, более высоким затратам и ухудшению связанного с состоянием здоровья КЖ. По данным рандомизированного клинического исследования IV фазы INTREPID (NCT03467425) получены данные, подтверждающие преимущество применения SITT по сравнению с использованием нескольких устройств доставки. В этом исследовании на протяжении 24 нед. оценивалась трехкомпонентная терапия ФФ / УМЕК / ВИ по сравнению с другими режимами трехкомпонентной терапии несколькими ингаляторами у пациентов с ХОБЛ ($n = 3\ 092$) с клиническими проявлениями. Показано, что, в условиях обычной клинической практики при назначении SITT

с использованием ФФ / УМЕК / ВИ достоверно уменьшалась выраженность симптомов ХОБЛ (согласно результатам опросника для оценки ХОБЛ (*COPD Assessment Test*)) и улучшалась функция легких по сравнению с трехкомпонентной терапией с применением нескольких ингаляторов при сходных профилях безопасности, включая частоту серьезного НЯ — пневмонии [49].

Заключение

По результатам анализа данных, полученных в ходе недавних рандомизированных контролируемых клинических исследований, подтверждено благоприятное соотношение показателей эффективности / безопасность SITT у пациентов с клиническими проявлениями ХОБЛ и риском обострений заболевания.

Ключевыми преимуществами SITT по сравнению с двухкомпонентными режимами терапии иГКС / ДДБА и ДДАХП / ДДБА являются значимое влияние на снижение частоты обострений ХОБЛ и риска госпитализации, улучшение функции легких и пациент-ориентированных исходов, а также уменьшение риска смерти от всех причин по сравнению с применением режима двойной бронходилатации.

Польза этих преимуществ в большинстве случаев превалирует над риском некоторого увеличения частоты пневмонии, являющейся общеклассовым эффектом иГКС при терапии ХОБЛ.

При лечении пациентов с ХОБЛ необходимо следовать подходу, при котором предусматривается сопоставление пользы и риска на уровне каждого пациента. Оптимизация и упрощение режима терапии как можно в более ранние сроки для предотвращения обострений и их осложнений, а также для улучшения КЖ и обеспечения высокой приверженности удобному режиму терапии имеет решающее значение для получения пациентами наилучших результатов и максимальных долгосрочных преимуществ терапии, а также предотвращения неблагоприятных исходов.

Сокращения

БДП — беклометазона дипропионат
 БУД — будесонид
 ВИ — вилантерол
 ГЛИ — гликопиррония бромид
 ДДАХП — длительно действующие антихолинэргические препараты
 ДДБА — длительно действующие β_2 -агонисты
 иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды
 ИНД — индакатерол
 КЖ — качество жизни
 НЯ — нежелательное явление
 ОФV₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
 УМЕК — умеклидиний
 ФОР — формотерола фумарат
 ФФ — флутиказона фуоат
 ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
 ЕМА — Европейское агентство по лекарственным средствам (*European Medicines Agency*)

EPAR (*European Public Assessment Report*) – Европейский отчет по оценке лекарственного препарата
 PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) – Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора
 SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*) – Респираторный опросник Госпиталя св. Георгия
 СИТТ (*Single-Inhaler Triple Therapy*) – трехкомпонентная терапия с применением единого ингалятора

Литература / References

- World Health Organization (WHO). Health statistics and information systems: projections of mortality and causes of death, 2016 to 2060. 2016. Available at: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/ [Accessed: February 11, 2021].
- Fletcher M.J., Upton J., Taylor-Fishwick J. et al. COPD uncovered: an international survey on the impact of chronic obstructive pulmonary disease [COPD] on a working age population. *BMC Public Health*. 2011; 11: 612. DOI: 10.1186/1471-2458-11-612.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2021 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2021-gold-reports/> [Accessed: May 11, 2021].
- Guarascio A.J., Ray S.M., Finch C.K., Self T.H. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. *Clinicoecon. Outcomes Res.* 2013; 5: 235–245. DOI: 10.2147/CEOR.S34321
- Miller J.D., Foster T., Boulanger L. et al. Direct costs of COPD in the U.S.: an analysis of Medical Expenditure Panel Survey (MEPS) data. *COPD*. 2005; 2 (3): 311–318. DOI: 10.1080/15412550500218221.
- Miravittles M., Murio C., Guerrero T., Gisbert R. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest*. 2002; 121 (5): 1449–1455. DOI: 10.1378/chest.121.5.1449.
- Strassels S.A., Smith D.H., Sullivan S.D., Mahajan P.S. The costs of treating COPD in the United States. *Chest*. 2001; 119 (2): 344–352. DOI: 10.1378/chest.119.2.344.
- Rehman A.U., Ahmad Hassali M.A., Muhammad S.A. et al. The economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the USA, Europe, and Asia: results from a systematic review of the literature. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 2020; 20 (6): 661–672. DOI: 10.1080/14737167.2020.1678385.
- Chenna P.R., Mannino D.M. Outcomes of severe COPD exacerbations requiring hospitalization. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 31 (3): 286–294. DOI: 10.1055/s-0030-1254069.
- Halpin D.M., Decramer M., Celli B. et al. Exacerbation frequency and course of COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2012; 7: 653–661. DOI: 10.2147/COPD.S34186.
- Halpin D.M., Miravittles M., Metzdorf N., Celli B. Impact and prevention of severe exacerbations of COPD: a review of the evidence. *Int. J. Chron. Obstruct Pulmon. Dis.* 2017; 12: 2891–2908. DOI: 10.2147/COPD.S139470.
- Fitch K., Iwasaki K., Pyenson B. et al. Variation in adherence with Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) drug therapy guidelines: a retrospective actuarial claims data analysis. *Curr. Med. Res. Opin.* 2011; 27 (7): 1425–1429. DOI: 10.1185/03007995.2011.583230.
- Ferguson G.T., Rabe K.F., Martinez F.J. et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018; 6 (10): 747–758. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30327-8.
- Lipson D.A., Barnacle H., Birk R. et al. FULEIL trial: once-daily triple therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir Crit. Care Med.* 2017; 196 (4): 438–446. DOI: 10.1164/rccm.201703-0449OC
- Lipson D.A., Barnhart F., Brealey N. et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (18): 1671–1680. DOI: 10.1056/NEJMoa1713901.
- Papi A., Vestbo J., Fabbri L. et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018; 391 (10125): 1076–1084. DOI:10.1016/S0140-6736(18)30206-X.
- Rabe K.F., Martinez F.J., Ferguson G.T. et al. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (1): 35–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1916046.
- Singh D., Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 388 (10048): 963–973. DOI:10.1016/S0140-6736(16)31354-X.
- Vestbo J., Fabbri L., Papi A. et al. Inhaled corticosteroid containing combinations and mortality in COPD. *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (6): 1801230. DOI:10.1183/13993003.01230-2018.
- Agusti A., Fabbri L.M., Singh D. et al. Inhaled corticosteroids in COPD: friend or foe? *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (6): 1801219. DOI: 10.1183/13993003.01219-2018.
- Lipworth B., Kuo C.R., Jabbal S. Current appraisal of single inhaler triple therapy in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 3003–3009. DOI: 10.2147/COPD.S177333.
- Vanfleteren L., Fabbri L.M., Papi A. et al. Triple therapy (ICS/LABA/LAMA) in COPD: time for a reappraisal. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 3971–3981. DOI: 10.2147/COPD.S185975.
- Mammen M.J., Lloyd D.R., Kumar S. et al. Triple therapy versus dual or monotherapy with long-acting bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review and meta-analysis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2020; 17 (10): 1308–1318. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202001-023OC.
- Hartley B.F., Barnes N.C., Lettis S. et al. Risk factors for exacerbations and pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pooled analysis. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 5. DOI: 10.1186/s12931-019-1262-0.
- European Medicines Agency (EMA). Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), recommendation 2016. Inhaled corticosteroids (ICS) containing medicinal products indicated in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referentials/inhaled-corticosteroids-containing-medicinal-products-indicated-treatment-chronic-obstructive> [Accessed: February 11, 2021].
- European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). International non-proprietary name: beclometasone dipropionate/formoterol fumarate dehydrate/glycopyrronium. Assessment report 2018. Procedure No. EMEA/H/C/004257/II/0002. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/trimbow-h-c-4257-ii-0002-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Accessed: February 11, 2021].
- Han M.K., Criner G.J., Dransfield M.T. et al. The effect of inhaled corticosteroid withdrawal and baseline inhaled treatment on exacerbations in the IMPACT study. A randomized, double-blind, multicenter clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (9): 1237–1243. DOI: 10.1164/rccm.201912-2478OC.
- EU Clinical Trials Register. A multinational, multicentre, randomised, open-label, active-controlled, 26-week, 2-arm, parallel group study to evaluate the non-inferiority of fixed combination of beclometasone dipropionate plus formoterol fumarate plus glycopyrronium bromide administered via pMDI (CHF 5993) versus fixed combination of fluticasone furoate plus vilanterol administered via DPI (Relvar®) plus tiotropium bromide (Spiriva®) for the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease. EudraCT No.2014-001487-35. Available at: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001487-35/LT> [Accessed: February 11, 2021].
- Gershon A.S., Guan J., Victor J.C. et al. Quantifying health services use for chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (6): 596–601. DOI: 10.1164/rccm.201211-2044OC.
- Johannesdottir S.A., Christiansen C.F., Johansen M.B. et al. Hospitalization with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and associated health resource utilization: a population-based Danish cohort study. *J. Med. Econ.* 2013; 16 (7): 897–906. DOI: 10.3111/13696998.2013.800525.

31. Soler-Cataluna J.J., Martinez-Garcia M.A., Roman S. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005; 60 (11): 925–931. DOI: 10.1136/thx.2005.040527.
32. Soler-Cataluna J.J., Martinez-Garcia M.A., Sanchez L.S. et al. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir. Med.* 2009; 103 (5): 692–699. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.12.005.
33. Rothnie K.J., Mullerova H., Smeeth L., Quint J.K. Natural history of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in a general practice-based population with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (4): 464–471. DOI: 10.1164/rccm.201710-2029OC.
34. Lipson D.A., Crim C., Criner G.J. et al. Reduction in all-cause mortality with fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201 (12): 1508–1516. DOI: 10.1164/rccm.201911-2207OC.
35. Anthonisen N.R., Skeans M.A., Wise R.A. et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142 (4): 233–239. DOI: 10.7326/0003-4819-142-4-200502150-00005.
36. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (3): 145–153. DOI: 10.1056/NEJM20001203420301.
37. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002; 360 (9326): 7–22. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)09327-3.
38. Calverley P.M.A., Anderson J.A., Celli B. et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (8): 775–789. DOI: 10.1056/NEJMoa063070.
39. Vestbo J., Anderson J.A., Brook R.D. et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 387 (10030): 1817–1826. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30069-1.
40. Williams N.P., Coombs N.A., Johnson M.J. et al. Seasonality, risk factors and burden of community-acquired pneumonia in COPD patients: a population database study using linked health care records. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 313–322. DOI: 10.2147/COPD.S121389.
41. Vestbo J., Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel-group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017; 389 (10082): 1919–1929. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30188-5.
42. Dransfield M.T., Bourbeau J., Jones P.W. et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (3): 210–223. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70074-2.
43. Williams N.P., Ostridge K., Devaster J.M. et al. Impact of radiologically stratified exacerbations: insights into pneumonia aetiology in COPD. *Respir. Res.* 2018; 19 (1): 143. DOI: 10.1186/s12931-018-0842-8.
44. Saleh A., Lopez-Campos J.L., Hartl S. et al. The effect of incidental consolidation on management and outcomes in COPD exacerbations: data from the European COPD audit. *PLoS One*. 2015; 10 (7): e0134004. DOI: 10.1371/journal.pone.0134004.
45. Dransfield M.T., Crim C., Criner G.J. et al. Risk of exacerbation and pneumonia with single-inhaler triple versus dual therapy in IMPACT. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2021; 18 (5): 788–798. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202002-096OC.
46. Pascoe S., Barnes N., Brusselle G. et al. Blood eosinophils and treatment response with triple and dual combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease: analysis of the IMPACT trial. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7 (9): 745–756. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30190-0.
47. Bafadhel M., Peterson S., De Blas M.A. et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (2): 117–126. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30006-7.
48. Pascoe S., Pavord I., Hinds D. et al. The association between blood eosinophils and risk and treatment outcome in COPD is not dichotomised. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (5): e18. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30137-1.
49. Halpin D.M.G., Worsley S., Ismail A.S. et al. Intrepid: clinical effectiveness of once-daily single-inhaler fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus multiple-inhaler triple therapy in usual clinical practice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201: A4313. DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A4313.

Поступила: 02.07.21

Принята к печати: 26.08.21

Received: July 02, 2021

Accepted for publication: August 26, 2021

Информация об авторах / Author Information

Овчаренко Светлана Ивановна – д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 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); тел.: (499) 248-56-67; e-mail: svetfki@mail.ru
Svetlana I. Ovcharenko, Doctor of Medicine, Professor, Department No.1 of General Internal Medicine, N.V.Sklyphosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University); tel.: (499) 248-56-67; e-mail: svetfki@mail.ru

Белевский Андрей Станиславович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, президент Российского респираторного общества, главный внештатный специалист-пульмонолог Департамента здравоохранения Правительства Москвы; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)
Andrey S. Belevskiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; Chairman of Russian Respiratory Society; Chief Pulmonologist, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

Участие авторов

Овчаренко С.И. – сбор и обработка материала, написание текста, редактирование.
Белевский А.С. – сбор и обработка материала, написание текста, редактирование.
 Оба автора внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Svetlana I. Ovcharenko – data collection and analysis, text writing, editing.
Andrey S. Belevskiy – data collection and analysis, text writing, editing.

Both authors provided significant contributions to the analytical work and article preparation, analyzed and approved the final version before publication.