

Место фиксированной комбинации индакатерола, гликопиррония и мометазона фууроата в терапии бронхиальной астмы. Заключение Совета экспертов Российского респираторного общества

З.Р.Айсанов¹✉, С.Н.Авдеев^{2,3}, А.С.Белевский¹, А.А.Визель⁴, А.В.Емельянов⁵, Г.Л.Игнатова⁶, О.М.Курбачева⁷, И.В.Лещенко⁸, Н.М.Ненашева⁹, С.И.Овчаренко², А.И.Синопальников⁹, О.Н.Титова¹⁰

- ¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1
- ² 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
- ³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28
- ⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49
- ⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41
- ⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 454092, Россия, Челябинск, Воровского, 64
- ⁷ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства: 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, 24, корп. 2
- ⁸ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3
- ⁹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1
- ¹⁰ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Резюме

Достижение контроля над бронхиальной астмой (БА) в реальной клинической практике остается нерешенной проблемой, несмотря на существенное расширение терапевтических возможностей в этом направлении. Рекомендации о том, когда и для кого должны использоваться те или иные методы лечения, продолжают расширяться. При увеличении дозы ингаляционного глюкокортикостероида (иГКС) в комбинации с длительно действующим β_2 -агонистом (ДДБА) далеко не всегда достигается желаемый результат, хотя при использовании единого ингалятора иГКС / ДДБА может улучшиться течение БА и повыситься приверженность терапии. При добавлении тиотропия бромид к иГКС / ДДБА требуется использование 2 ингаляторов, а назначение таргетной биологической терапии связано со сложностью фенотипирования и возможно только в специализированных медицинских центрах. Мометазона фууроат, индакатерола ацетат и гликопиррония бромид объединены в фиксированную комбинацию, доставляемую с помощью ингалятора Бризхалер® 1 раз в день для поддерживающей терапии БА. Этот способ лечения помогает реализовать потенциал базисной ингаляционной терапии БА и упростить достижение контроля над заболеванием в повседневной клинической практике.

Ключевые слова: бронхиальная астма, контроль, обострение, индакатерола ацетат, гликопирроний, мометазона фууроат, Бризхалер®, длительно действующие β_2 -агонисты / ингаляционные глюкокортикостероиды, длительно действующие антихолинэргические препараты, IRIDIUM, ARGON.

Благодарности. Совет экспертов Российского респираторного общества проведен при поддержке Общества с ограниченной ответственностью «Новартис Фарма». В написании настоящей статьи представители Общества с ограниченной ответственностью «Новартис Фарма» не принимали участия, не несут ответственности за содержание статьи и любые возможные, относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение Общества с ограниченной ответственностью «Новартис Фарма» может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

Для цитирования: Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Белевский А.С., Визель А.А., Емельянов А.В., Игнатова Г.Л., Курбачева О.М., Лещенко И.В., Ненашева Н.М., Овчаренко С.И., Синопальников А.И., Титова О.Н. Место фиксированной комбинации индакатерола, гликопиррония и мометазона фууроата в терапии бронхиальной астмы. Заключение Совета экспертов Российского респираторного общества. *Пульмонология*. 2021; 31 (1): 66–74. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-66-74

The position of the fixed combination of indacaterol, glycopyrronium, and mometasone furoate in the management of bronchial asthma. The Report of Expert Panel of Russian Respiratory Society

Zaurbek R. Aisanov¹✉, Sergey N. Avdeev^{2,3}, Andrey S. Belevskiy¹, Aleksandr A. Vizel⁴,
Aleksandr V. Emel'yanov⁵, Galina L. Ignatova⁶, Oksana M. Kurbacheva⁷, Igor' V. Leshchenko⁸,
Natal'ya M. Nenasheva⁹, Svetlana I. Ovcharenko², Aleksandr I. Sinopal'nikov⁹, Ol'ga N. Titova¹⁰

¹ N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

² I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

³ Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

⁴ Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Butlerova 49, Kazan', 420012, Tatarstan Republic, Russia

⁵ I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Kirochnaya 41, Saint Petersburg, 191015, Russia

⁶ South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Vorovskogo 64, Chelyabinsk, 454092, Russia

⁷ National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia: Kashirskoe shosse 24, Moscow, 115478, Russia

⁸ Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia

⁹ Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995, Russia

¹⁰ Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. L'va Tolstogo 6–8, Saint-Petersburg, 197089, Russia

Abstract

Achieving the control of bronchial asthma (BA) in real clinical practice remains an unresolved problem, despite the expansion of therapeutic options in this area. Guidelines about when and for whom should a particular treatment be used continue to develop. Increasing of inhaled corticosteroid dose (ICS) in combination with a long-acting β_2 -agonist (LABA) does not always lead to the desired result, although a combined LABA-ICS inhaler could improve the course of asthma and increase adherence. The addition of tiotropium bromide to LABA-ICS requires the use of two inhalers. The targeted biological therapy is associated with the complexity of phenotyping and is possible only in specialized medical centers. Mometasone furoate, indacaterol acetate, and glycopyrronium bromide in fixed doses were combined in Breezhaler® inhaler for asthma maintenance therapy once per day. This way of treatment helps to realize full potential of maintenance inhalation therapy of bronchial asthma and to simplify the achievement of control over the disease in routine clinical practice.

Key words: bronchial asthma, control, exacerbation, indacaterol, glycopyrronium, mometasone, Breezhaler®, long-acting β_2 -agonist/inhaled corticosteroid, long-acting anticholinergics, IRIDIUM, ARGON.

Acknowledgements. The Expert Council of the Russian Respiratory Society was held with the support of Novartis Pharma LLC. The representatives of Novartis Pharma LLC did not participate in the writing of this article, are not responsible for the content of the article, and are not responsible for any possible financial or other agreements with any third parties related to this article. The opinion of Novartis Pharma LLC may differ from the opinion of the author of the article and the editorial board.

For citation: Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Belevskiy A.S., Vizel A.A., Emel'yanov A.V., Ignatova G.L., Kurbacheva O.M., Leshchenko I.V., Nenasheva N.M., Ovcharenko S.I., Sinopal'nikov A.I., Titova O.N. The position of the fixed combination of indacaterol, glycopyrronium, and mometasone furoate in the management of bronchial asthma. The Report of Expert Panel of Russian Respiratory Society. 2021; 31 (1): 66–74 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-66-74

В настоящее время в мире зарегистрированы 358 млн больных бронхиальной астмой (БА), при этом к 2025 г. прогнозируется увеличение числа страдающих этой патологией еще как минимум на 100 млн [1]. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, в нашей стране в 2016 г. зарегистрированы 1 млн 515 тыс. пациентов, страдающих БА, т. е. примерно 1 больной на 100 человек. По данным эпидемиологических исследований в 12 регионах Российской Федерации показано, что распространенность БА среди взрослых составляет 6,9 %, что соответствует приблизительно 5,7 млн больных [2]. Несмотря на существующий разнообразный арсенал медикаментозной терапии, проблема достижения и поддержания контроля над БА в реальной практике сохраняется. Согласно международному руководству Глобальной стратегии лечения и профилактики БА (*Global Initiative for Asthma* – GINA, 2020), критериями недостаточного контроля над БА является наличие хотя бы одного из следую-

щих признаков: дневные симптомы или потребность в короткодействующих β_2 -агонистах (КДБА) > 2 раз в неделю, любые ночные симптомы или нарушение активности, связанные с БА [3]. В реальной практике зачастую недооценивается сохраняющаяся потребность в КДБА > 2 раз в неделю, хотя этот простой клинический признак должен нацелить врача на критическую оценку приверженности пациента лечению и техники ингаляции, а также необходимость своевременного пересмотра степени тяжести БА с увеличением ступени терапии. В случае недооценки уровня контроля и тяжести БА как врачами, так и пациентами назначается неадекватная медикаментозная базисная терапия.

В качестве предпочтительного варианта поддерживающей терапии для пациентов с БА на 4-й ступени терапии по классификации GINA (2020) к применению рекомендуются средние дозы ингаляционного глюкокортикостероида (иГКС) в комбинации с длительно действующим β_2 -агонистом (ДДБА) и высо-

кие дозы иГКС / ДДБА — на 5-й ступени [3]. Практически у 50 % пациентов при такой терапии сохраняются симптомы БА, снижено качество жизни (КЖ) и регулярно возникают обострения заболевания [4]. В 2020 г. опубликованы результаты ретроспективного анализа статуса контроля над БА у пациентов, начавших и продолжавших лечение в течение 1 года средними или высокими дозами иГКС / ДДБА в условиях первичной медицинской помощи в Великобритании. В 35 % случаев при терапии средними дозами и в 46 % случаев — при назначении высоких доз иГКС / ДДБА контроль над БА не достигался [5]. Недостаточная приверженность не являлась основным фактором неудачи лечения, т. к. среди приверженных пациентов доля неконтролируемой БА была выше по сравнению с недостаточно приверженными. Несмотря на отсутствие контроля, терапия БА никак не менялась у 31 % больных, получавших средние дозы иГКС / ДДБА и в 41 % случаев — при получении высоких доз. Если же терапия пересматривалась, то подходы к увеличению объема лечения были достаточно разнообразны, что отражает отсутствие единого понимания пути эскалации терапии в клинической практике. Наиболее часто дополнительно назначались антагонисты лейкотриеновых рецепторов, длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) или увеличивались дозы иГКС (в случае недостижения контроля при получении средних доз иГКС / ДДБА) [5].

Таким образом, по результатам данного наблюдения подтверждено, что многие пациенты остаются неконтролируемыми при получении как средней, так и высокой доз иГКС / ДДБА, при этом само восприятие контроля над БА и врачами первичного звена, и пациентами оставляет желать лучшего. Это подчеркивает необходимость своевременной корректной оценки контроля над БА и увеличения интенсивности лечения на основании данных доказательной медицины.

Как же можно улучшить контроль над БА? При использовании традиционного пути увеличения дозы иГКС не показано достаточной эффективности — основной терапевтический эффект иГКС достигается, как правило, на низких и средних дозах, увеличение же дозы иГКС до максимальной не приводит к желаемому результату, т. к. почти у $\frac{1}{3}$ части пациентов симптомы и обострения БА сохраняются [6]. Однако перед добавлением дорогостоящей биологической таргетной терапии необходимо использовать весь потенциал ингаляционной базисной терапии. Улучшению результатов лечения могут способствовать также правильная техника ингаляции и приверженность пациента [3].

В настоящее время общепризнан значительный вклад дисфункции холинергической нервной системы в патофизиологию БА. Базальный холинергический тонус нарастает с утяжелением течения заболевания, повышая гиперреактивность бронхов, секрецию слизи и способствуя развитию необратимого ремоделирования бронхов [7, 8]. Через сигна-

лизацию ацетилхолином повышается парасимпатическая активность не только нейронов дыхательных путей, но и активность т. н. ненейрональной холинергической системы, основные компоненты которой присутствуют во многих воспалительных клетках [9]. Это клетки, принимающие участие в физиологических и патофизиологических процессах, происходящих в легких, — лимфоциты, моноциты, тучные клетки, фибробласты, миоциты и клетки дыхательного эпителия. Оптимизация базисной ингаляционной терапии БА на основе иГКС путем добавления к привычному ДДБА холинолитического компонента — это не только дополнительная бронходилатация, но и потенциальная возможность улучшить контроль над заболеванием без увеличения дозы иГКС за счет снижения гиперреактивности и стабилизации дыхательных путей, долгосрочной бронхопротекции, профилактики ремоделирования, улучшения функции легких и снижения риска обострений за счет нормализации холинергического дисбаланса. Значение ДДАХП в терапии БА подтверждено по результатам клинических исследований тиотропия бромидом (ТИО) [10, 11]. С появлением фиксированных комбинаций ДДБА / ДДАХП / иГКС открываются новые возможности в улучшении контроля над БА и КЖ пациентов.

Ингаляционная фиксированная комбинация индакатерола ацетата (ИНД) / гликопиррония бромидом (ГЛИ) / мометазона фууроата (МФ) в системе доставки Бризхалер® разработана для однократного приема в терапии БА. Исследованы комбинации с неизменными дозами ИНД 150 мкг и ГЛИ 50 мкг и МФ в 2 дозировках — 80 и 160 мкг, соответствующими в данной фиксированной комбинации средней и высокой дозе иГКС.

В 2020 г. опубликованы результаты регистрационных рандомизированных клинических исследований III фазы IRIDIUM и ARGON, включенных в исследовательскую программу PLATINUM [12, 13]. В исследованиях принимали участие взрослые пациенты не моложе 18 лет с БА, недостаточно контролируемой при терапии средними или высокими дозами иГКС / ДДБА с сохраняющейся симптоматикой на основании данных опросника по контролю над БА (*Asthma Control Questionnaire* — ACQ-7) $\geq 1,5$ балла и наличием ≥ 1 тяжелого обострения (при котором потребовалось применение системных ГКС в предшествующем году). В ходе 52-недельного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования IRIDIUM ($n = 3\,092$; 415 центров в 41 стране, включая Россию) проведена оценка эффективности и безопасности фиксированной комбинации ИНД / ГЛИ / МФ в средних и высоких дозах по сравнению с фиксированной комбинацией иГКС / ДДБА (ИНД / МФ) в средних или высоких дозах и салметерола (САЛ) / флутиказона пропионата (ФП) в высоких дозах. IRIDIUM — первое исследование, где фиксированная тройная комбинация сравнивалась не только с одноименной комбинацией ДДБА и иГКС, но и с хорошо зарекомендовавшей себя в реальной клинической практике комбинацией

САЛ / ФП, высокие дозы которой (50 / 500 мкг 2 раза в день) традиционно используются в терапии тяжелой БА [12]. В исследовании ARGON ($n = 1\,426$; 24 нед.; частично заслепленное по дозам МФ, 180 центров в 21 стране, включая Россию) фиксированная комбинация ИНД / ГЛИ / МФ (средние и высокие дозы) изучалась в сравнении со «свободной» тройной комбинацией высоких доз САЛ / ФП + ТИО [13].

По данным исследования IRIDIUM показано достоверное преимущество ИНД / ГЛИ / МФ в отношении улучшения функции легких по сравнению с комбинацией ИНД / МФ на 26-й неделе терапии (первичная конечная точка) — разница между минимальными значениями объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) составила 76 мл (95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 41–111; $p < 0,001$) для средних доз МФ и 65 мл (95%-ный ДИ — 31–99; $p < 0,001$) — для высоких. По сравнению с традиционной текущей стандартной терапией тяжелой БА САЛ / ФП в высоких дозах при применении ИНД / ГЛИ / МФ на 26-й неделе лечения достоверно улучшился показатель $ОФВ_1$ на 99 мл (95%-ный ДИ — 64–133; $p < 0,001$) при использовании средних доз МФ и на 119 мл (95%-ный ДИ — 85–154; $p < 0,001$) — высоких доз. Само значение минимального $ОФВ_1$ при терапии ИНД / ГЛИ / МФ увеличилось более чем на 300 мл от исходного. Важным фактором приверженности пациента с БА терапии является быстрота действия ингаляционного препарата. Продemonстрирован клинически значимый прирост $ОФВ_1$ на > 100 мл от исходного уже через 5 мин после ингаляции ИНД / ГЛИ / МФ (179 и 176 мл — для средней и высокой доз МФ соответственно). У пациентов всех групп терапии показано одинаково высокое и клинически значимое улучшение контроля над БА по АСQ-7 по сравнению с исходным значением, а при использовании обеих доз ИНД / ГЛИ / МФ достоверно улучшился контроль над БА по сравнению с САЛ / ФП в высоких дозах.

Что касается обострений БА, то через 52 нед. при использовании высоких доз ИНД / ГЛИ / МФ достоверно снизился уровень всех обострений по сравнению с высокими дозами иГКС / ДДБА — на 21 % по сравнению с ИНД / МФ (относительный риск (ОР) — 0,79; 95%-ный ДИ — 0,66–0,96; $p = 0,016$) и на 40 % — по сравнению с САЛ / ФП (ОР — 0,60; 95%-ный ДИ — 0,50–0,72; $p < 0,001$). При терапии ИНД / ГЛИ / МФ в средних дозах по сравнению с САЛ / ФП в высоких дозах достоверно снизился уровень средних / тяжелых обострений на 19 % (ОР — 0,81; 95%-ный ДИ — 0,66–0,99; $p = 0,041$), а всех обострений — на 30 % (ОР — 0,70; 95%-ный ДИ — 0,58–0,84; $p < 0,001$); указанная терапия была сопоставима с высокими дозами ИНД / МФ (данные субанализа) по уровню как всех обострений, так и средних / тяжелых и тяжелых обострений [14]. Это позволяет предположить, что оптимальная фиксированная комбинация монокомпонентов ИНД, ГЛИ и МФ со средней дозой иГКС имеет больший потенциал в улучшении контроля над БА, чем высокие

дозы иГКС / ДДБА. Еще более выраженное преимущество перед высокими дозами САЛ / ФП продемонстрировано в случае применения высоких доз ИНД / ГЛИ / МФ, при этом уровень среднетяжелых / тяжелых обострений снизился на 36 % (ОР — 0,64; 95%-ный ДИ — 0,52–0,78), а тяжелых обострений — на 42 % (ОР — 0,58; 95%-ный ДИ — 0,45–0,73; $p < 0,001$ для всех сравнений) [12].

Полученные результаты следует расценивать как крайне значимые. На примере ТИО известно, что добавление ДДАХП к иГКС / ДДБА приводило лишь к умеренному снижению уровня тяжелых обострений на 21 % по сравнению с иГКС / ДДБА [10]. Применение высоких доз ИНД / ГЛИ / МФ позволяет достичь более выраженного снижения уровня тяжелых обострений БА. Таким образом, при ингаляционной терапии фиксированной комбинацией ИНД / ГЛИ / МФ в средних и высоких дозах 1 раз в день по сравнению со стандартной терапией тяжелой БА с использованием САЛ / ФП в высоких дозах достоверно улучшаются функция легких и контроль над БА, снижается частота обострений [12]. Увеличение функции легких и снижение уровня обострений уже на средней дозе ИНД / ГЛИ / МФ по сравнению с высокими дозами САЛ / ФП позволяет улучшить контроль над заболеванием без увеличения нагрузки иГКС.

При проведении исследования ARGON поставлена и решена более сложная задача — сравнить эффективность средней и высокой доз фиксированной комбинации ИНД / ГЛИ / МФ с таковой «свободной» комбинации 2 ингаляторов — САЛ / ФП в высокой дозе + ТИО 5 мкг. Первичная конечная точка была ориентирована на пациента — это оценка КЖ по специальной шкале опросника КЖ при БА (*Asthma Quality of Life Questionnaire* — AQLQ). Через 24 нед. лечения показана сопоставимая или лучшая эффективность обеих доз ИНД / ГЛИ / МФ 1 раз в день по сравнению с высокой дозой САЛ / ФП 2 раза в день + ТИО 5 мкг в отношении улучшения КЖ пациентов с БА по опроснику AQLQ. Эффективность применения комбинации ИНД / ГЛИ / МФ в средней дозе по улучшению функции легких и контролю над БА была сопоставима с таковой при назначении высокой дозы САЛ / ФП + ТИО, что свидетельствует о возможности схожего контроля над заболеванием при уменьшении нагрузки ГКС. При использовании комбинации ИНД / ГЛИ / МФ в высокой дозе продемонстрировано достоверное улучшение функции легких ($\Delta ОФВ_1$ — 96 мл; 95%-ный ДИ — 46–14; $p < 0,001$) и контроля над БА ($\Delta АСQ-7$ — (–0,124) балла; 95%-ный ДИ — (–0,216) — (–0,032); $p = 0,004$) по сравнению с комбинацией САЛ / ФП + ТИО. По сравнению со свободной тройной комбинацией 2 ингаляторов применение высокой дозы ИНД / ГЛИ / МФ позволило снизить уровень среднетяжелых обострений БА на 43 % (ОР — 0,57; 95%-ный ДИ — 0,33–0,98; $p = 0,042$) [13]. Таким образом, очевидны преимущества фиксированного режима терапии ИНД / ГЛИ / МФ по сравнению с общепринятой свободной комбинацией САЛ /

ФП + ТИО в лечении БА. Следует отметить, что в исследованиях IRIDIUM и ARGON лечение ИНД / ГЛИ / МФ хорошо переносилось больными, а безопасность и общее количество нежелательных явлений во всех группах терапии были сопоставимы [12, 13]. **Фиксированная комбинация ИНД / ГЛИ / МФ с одной стороны, новый, а с другой – усовершенствованный существующий подход к базисной ингаляционной терапии БА.** Терапия комбинацией иГКС / ДДБА + ДДАХП уже присутствует как в международных [3], так и в национальных рекомендациях по БА [15], но фиксированная комбинация иГКС и 2 длительно действующих бронходилататоров разных классов в терапии БА появляется впервые. Новизна состоит не только в удобстве для пациентов с возможностью повысить их приверженность лечению. Использование оптимальной двойной бронходилатации позволяет более эффективно контролировать БА, чем увеличение дозы иГКС / ДДБА. Появление фиксированных комбинаций ДДБА / ДДАХП / иГКС открывает новую страницу терапевтических возможностей в ведении этих пациентов. Если ранее при добавлении ТИО к иГКС / ДДБА требовались размышления о фенотипировании БА, поиске характерных признаков, позволяющих прогнозировать эффективность холинолитического препарата, то в настоящее время профиль пациента для назначения фиксированной комбинации ДДБА / ДДАХП / иГКС следует обсуждать не со стороны фенотипа, а с позиции тяжести БА и статуса текущего контроля. При оптимальной бронходилатации за счет дополнительных свойств холинолитического препарата улучшается контроль над БА вне зависимости от фенотипа, позволяя снизить неоправданную нагрузку ГКС. Это дает возможность достаточно универсального подхода к эскалации объема терапии в направлении тройной комбинации ДДБА / ДДАХП / иГКС, т. к. достижение и поддержание контроля при минимальной дозе ГКС является целью длительной базисной терапии БА. Фиксированной комбинации ДДБА / ДДАХП / иГКС следует отдавать предпочтение при использовании стратегии увеличения дозы ГКС в составе иГКС / ДДБА у неконтролируемых пациентов с БА. Применение высоких доз иГКС в составе тройной комбинации может стать следующим шагом в реализации полного потенциала ингаляционной базисной терапии до назначения биологических препаратов. Логика такой этапности терапии очевидна и проста для реализации в клинической практике.

Преимущества фиксированной комбинации ИНД / ГЛИ / МФ складываются в значительной степени из составляющих ее монокомпонентов. МФ хорошо известен в клинической практике ведения БА как топический иГКС с благоприятным профилем безопасности и длительным периодом полураспада, что важно для однократного дозирования, а его высокое сродство с ГКС-рецепторами позволяет уве-

личить и пролонгировать противовоспалительное действие [16, 17].

При ХОБЛ имеется большой положительный опыт применения ИНД, который превзошел другие ДДБА в улучшении функции легких [18]. ГЛИ получил признание в терапии ХОБЛ за счет быстрого начала действия и длительного (> 24 ч) бронходилатационного эффекта*. Кроме того, по данным клинических исследований у пациентов с БА продемонстрирована стойкая 48-часовая бронхопротекция с помощью ГЛИ при проведении провокационных тестов с метахолином [19].

Таким образом, получена новая фиксированная комбинация достаточно хорошо известных и зарекомендовавших себя в клинической практике монокомпонентов.

Большое значение в эффективности ингаляционной терапии БА имеет система доставки, в разной степени оказывая влияние на приверженность пациента назначенному лечению. Средством доставки для фиксированной комбинации ИНД / ГЛИ / МФ является Бризхалер® – капсульный однократный ингалятор с самым низким сопротивлением среди всех широкоприменяемых дозированных порошковых ингаляторов (ДПИ) [20]. Низкое сопротивление позволяет развить высокую скорость инспираторного потока, необходимую для эффективной доставки дозы, независимо от возраста и степени тяжести бронхиальной обструкции, что продемонстрировано в исследованиях с ингалятором Бризхалер® у пациентов с ХОБЛ [21].

Основными клиническими преимуществами капсульного ингалятора Бризхалер® являются способность обеспечить стабильность дозирования и сопоставимость легочной депозиции при различной скорости инспираторного потока (от 30 до 120 л / мин), а также независимость успеха ингаляции от угла наклона ингалятора при использовании и наличие простой системы полной обратной связи [22, 23]. Многодозовые ДПИ лишены возможности коррекции ингаляционного маневра и не дают пациенту понимания полноты и правильности полученной дозы. В случае использования ингалятора Бризхалер®, если капсула после ингаляции не опустошена, пациент может повторить маневр и добиться таким образом полноты дозирования. Уверенность в корректности полученной дозы и возможность контроля над ингаляцией способствует повышению приверженности лечению [24]. Бризхалер® применяется > 10 лет в ингаляционной терапии ХОБЛ. В отечественной реальной практике проведена оценка способности людей разных возраста, пола и при любой степени тяжести заболевания использовать Бризхалер®. Интуитивно сразу правильно ингалировали из этого устройства 34,3 % участников исследования, после прочтения инструкции – 73,3 %, после беседы с врачом – 91,4 %. Лица старше 50 лет и медработники в 100 % случаев дости-

* Инструкция Сибри® Бризхалер® (капсулы с порошком для ингаляций, 50 мкг на дозу). РУ ЛП-002244 (Изменение № 7 от 30.03.17). Доступно на: <https://grls.rosminzdrav.ru>

гали верной техники ингаляции [25]. Интересен тот факт, что с применением Бризхалер® в качестве средства доставки для фиксированной комбинации ИНД / ГЛИ / МФ удалось добиться снижения номинальной дозы ГКС как за счет повышения доли мелкодисперсных частиц МФ в Бризхалер®, так и за счет синергизма монокомпонентов [26, 27]. Фиксированная тройная комбинация, доставляемая с помощью Бризхалер®, предусматривает использование 80 или 160 мкг МФ 1 раз в сутки, что соответствует суточной дозе 400 или 800 мкг, если бы МФ доставлялся с использованием ингалятора Твистхалер® [13]. Эти дозы по эффективности сопоставимы и расцениваются как средние или высокие.

Повышению приверженности регулярной базисной терапии также может способствовать однократный прием препарата [28]. Что касается времени применения, то можно рекомендовать пациентам как утро, так и вечер, т. к. эффективность ИНД / ГЛИ / МФ не зависит от времени ингаляции [29].

Каким больным БА может быть рекомендована терапия фиксированной комбинацией ИНД / ГЛИ / МФ?

С учетом характеристики пациентов, вошедших в регистрационные исследования, это могут быть прежде всего взрослые пациенты не моложе 18 лет, не достигшие контроля над БА при лечении средними или высокими дозами иГКС / ДДБА, т. е. лица, у которых сохраняются симптоматика или обострения БА. Фенотипирования и поиска специфических критериев для назначения фиксированной терапии ИНД / ГЛИ / МФ пациентам с неконтролируемой БА не требуется, т. к. в исследованиях продемонстрированы клинические преимущества комбинации на «классической» популяции пациентов с БА, средние значения обратимости ОФВ₁ после пробы с бронходилататором составили 27–28 % [12, 13].

Добавление ДДАХП к комбинации иГКС / ДДБА согласно рекомендациям Российского респираторного общества [15] возможно уже с 3-й ступени терапии. Только эскалация дозы иГКС без использования дополнительных возможностей двойной бронходилатации далеко не всегда приводит к улучшению контроля над заболеванием. Пациентам с БА, которым показано увеличение объема базисной терапии, важно не только наращивать дозу иГКС, но и включать в терапию ДДАХП. Наличие средней и высокой дозы иГКС в комбинации ИНД / ГЛИ / МФ дает возможность ступенчатого увеличения или уменьшения объема терапии и титрования оптимальной дозы иГКС без смены системы доставки при сохранении эффекта двойной бронходилатации. Таким образом, среднюю дозировку ИНД / ГЛИ / МФ можно рассмотреть у пациентов с неконтролируемым течением среднетяжелой БА. По сути, если пациент не контролируется на 3-й ступени терапии, которая соответствует средней тяжести течения заболевания, то следует переоценить и степень тяжести БА, и ступень терапии, при этом первым вариантом выбора должна стать фиксированная комбинация ИНД / ГЛИ / МФ с иГКС в средней дозе.

Что касается применения **других фиксированных тройных комбинаций ДДБА / ДДАХП / иГКС при терапии БА**, то следует рассмотреть результаты исследований TRIMARAN ($n = 1\,155$, 52 нед.) и TRIGGER ($n = 1\,437$; 52 нед.) молекулы формотерол (ФОРМ) / ГЛИ / беклометазона дипропионат (БДП) в дозированном экстрамелкодисперсном аэрозоле с режимом терапии 2 ингаляции 2 раза в день [30] и исследования CAPTAIN ($n = 2\,456$; 52 нед.) с комбинацией вилантерол (ВИЛ) / умеклидиний (УМЕ) / флутиказона фуоат (ФФ) в системе доставки Эллипта® с однократным дозированием [31]. По данным указанных работ продемонстрировано статистически значимое улучшение функции легких по минимальному ОФВ₁ при использовании обеих тройных фиксированных комбинаций по сравнению с одноименными комбинациями иГКС / ДДБА [30, 31], однако достоверной разницы показателей ОФВ₁ при сравнении применения ФОРМ / ГЛИ / БДП со «свободной» тройной комбинацией [30] не отмечено.

При использовании ФОРМ / ГЛИ / БДП по сравнению с одноименной комбинацией ФОРМ / БДП по данным исследования TRIMARAN уровень средних / тяжелых обострений БА (ОР – 0,85; 95%-ный ДИ – 0,73–0,99; $p = 0,033$) снижался на 15 %, но не достиг статистической достоверности по аналогичному показателю в исследовании TRIGGER (ОР – 0,88; 95%-ный ДИ – 0,75–1,03; $p = 0,11$). Достоверной разницы по уровню средних / тяжелых обострений между группами терапии ФОРМ / ГЛИ / БДП и «свободной» комбинацией ФОРМ / БДП + ТИО не отмечено. По результатам дополнительного общего субанализа 2 исследований, при использовании ФОРМ / ГЛИ / БДП по сравнению с ФОРМ / БДП уровень средних / тяжелых обострений БА снижался на 14 % ($p = 0,0083$), а тяжелых – на 23 % ($p = 0,0076$) [30]. Что касается 3-й фиксированной комбинации – ВИЛ / УМЕ / ФФ, то по сравнению с применением одноименной комбинации ВИЛ / ФФ уровень средних и тяжелых обострений снижался на 13 %, но не достиг статистической достоверности (ОР – 0,87; 95%-ный ДИ – 0,72–1,05; $p = 0,15$) [31].

Таким образом, на сегодняшний день между 3 фиксированными комбинациями ДДБА / ДДАХП / иГКС в лечении БА наблюдается определенная терапевтическая разница, полученная по результатам не прямых сравнительных исследований влияния применения различных комбинаций на снижение уровня обострений БА.

Заключение Совета экспертов

1. В реальной клинической практике существует нерешенная проблема достижения контроля над БА. Основными причинами недостаточного контроля над БА являются недооценка степени тяжести, несвоевременный пересмотр базисной терапии, низкая приверженность лечению и ошибки ингаляционной техники.
2. В случае отсутствия контроля над БА при терапии иГКС / ДДБА следует рассмотреть переход

- к единой фиксированной комбинации ДДБА / ДДАХП / иГКС в качестве альтернативы увеличения дозы иГКС. Возможно титрование дозы иГКС в составе единой тройной комбинации.
- Использование фиксированной терапии ДДБА / ДДАХП / иГКС может принести пользу пациентам с БА не только тяжелого, но и более умеренного течения. Для подтверждения этой гипотезы необходимо проведение дальнейших клинических исследований.
 - Продemonстрировано преимущество применения фиксированной комбинации ИНД / ГЛИ / МФ с однократным дозированием по влиянию на функцию легких, КЖ и частоту обострений по сравнению со стандартной терапией высокими дозами САЛ / ФП. Комбинация ИНД / ГЛИ / МФ может быть рекомендована пациентам при отсутствии контроля над БА в случае применения иГКС / ДДБА.
 - При применении фиксированной комбинации ИНД / ГЛИ / МФ 1 раз в день в средних дозах эффективность не уступает, а в высоких дозах — превосходит таковую при использовании свободной комбинации 2 ингаляторов (иГКС / ДДБА (высокие дозы) + ТИО) в отношении улучшения КЖ, функции легких и достижения контроля над БА.
 - Применение фиксированной комбинации ИНД / ГЛИ / МФ с однократным режимом дозирования позволяет говорить о новом подходе к ингаляционной базисной терапии БА. Концепция оптимальной двойной бронходилатации в сочетании с противовоспалительной активностью иГКС раскрывает максимальный потенциал ингаляционной терапии при достижении контроля над заболеванием и улучшении КЖ пациентов с БА.
 - Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (8): 836–844. DOI: 10.1164/rccm.200401-033OC.
 - Price D., Fromer L., Kaplan A. et al. Is there a rationale and role for long-acting anticholinergic bronchodilators in asthma? *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2014; 24: 14023. DOI: 10.1038/npjpcrm.2014.23.
 - Meurs H., Dekkers B.G., Maarsingh H. et al. Muscarinic receptors on airway mesenchymal cells: Novel findings for an ancient target. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2013; 26 (1): 145–155. DOI: 10.1016/j.pupt.2012.07.003.
 - Alagha K., Palot A., Sofalvi T. et al. Long-acting muscarinic receptor antagonists for the treatment of chronic airway diseases. *Ther. Adv. Chronic. Dis.* 2014; 5 (2): 85–98. DOI: 10.1177/2040622313518227.
 - Kerstjens H.A.M., Engel M., Dahl R. et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367 (13): 1198–207. DOI: 10.1056/NEJMoa1208606.
 - Kew K.M., Dahri K. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; (5): CD011721. DOI: 10.1002/14651858.CD011721.
 - Kerstjens H.A.M., Maspero J., Chapman K.R. et al. Once-daily, single-inhaler mometasone–indacaterol–glycopyrronium versus mometasone–indacaterol or twice-daily fluticasone–salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (10): 1000–1012. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30190-9.
 - Gessner C., Kornmann O., Maspero J. et al. Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: A randomised, phase IIb, non-inferiority study (ARGON). *Respir. Med.* 2020; 170: 106021. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106021.
 - Papi A., Humbert M., Kostikas K. et al. Medium-dose indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate fixed-dose combination improves lung function compared with high-dose indacaterol/mometasone furoate and salmeterol/fluticasone and reduces exacerbation rates versus high-dose salmeterol/fluticasone in moderate-to-severe asthma: The IRIDIUM study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201: A3008. DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A3008.
 - Российское респираторное общество. Бронхиальная астма: Федеральные клинические рекомендации. 2019. Доступно на: http://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf [Дата обращения 17.07.20]. / Russian Respiratory Society. [Bronchial asthma]: Federal clinical guidelines. 2019. Available at: http://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf [Accessed: July 17, 2020] (in Russian).
 - Derendorf H., Nave R., Drollmann A. et al. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (5): 1042–1050. DOI: 10.1183/09031936.00074905.
 - Cowie R.L., Gienbycz M.A., Leigh R. Mometasone furoate: an inhaled glucocorticoid for the management of asthma in adults and children. *Expert Opin. Pharmacother.* 2009; 10 (12): 2009–2014. DOI: 10.1517/14656560903078428.

Литература / References

- Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (9): 691–706. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X.
- Chuchalin A., Khaltaev N., Antonov N. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9 (1): 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
- Global Initiative for Asthma. 2020 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <https://ginasthma.org/gina-reports/> [Accessed: July 17, 2020].
- Stanford R.H., Gilsenan A.W., Ziemiecki R. et al. Predictors of uncontrolled asthma in adult and pediatric patients: Analysis of the Asthma Control Characteristics and Prevalence Survey Studies (ACCESS). *J. Asthma.* 2010; 47 (3): 257–262. DOI: 10.3109/02770900903584019.
- Buhl R., Heaney L.G., Loeffroth E. et al. One-year follow up of asthmatic patients newly initiated on treatment with medium- or high-dose inhaled corticosteroid-long-acting β_2 -agonist in UK primary care settings. *Respir. Med.* 2020; 162: 105859. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.105859.

18. Donohue J.F., Betts K.A., Du E.X. et al. Comparative efficacy of long-acting β_2 -agonists as monotherapy for chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 367–381. DOI: 10.2147/COPD.S119908.
19. Blais C.M., Davis B.E., Cockcroft D.W. The effect of glycopyrronium and indacaterol, as monotherapy and in combination, on the methacholine dose-response curve of mild asthmatics: a randomized three-way crossover study. *Respir. Res.* 2017; 18 (1): 146. DOI: 10.1186/s12931-017-0628-4.
20. Sanders M.J. Guiding inspiratory flow: development of the In-Check DIAL G16, a tool for improving inhaler technique. *Pulm. Med.* 2017; 2017: 1495867. DOI: 10.1155/2017/1495867.
21. Altman P., Wehbe L., Dederichs J. et al. Comparison of peak inspiratory flow rate via the Breezhaler®, Ellipta® and HandiHaler® dry powder inhalers in patients with moderate to very severe COPD: a randomized cross-over trial. *BMC Pulm. Med.* 2018; 18 (1): 100. DOI: 10.1186/s12890-018-0662-0.
22. Dolovich M.A., Kuttler A., Dimke T.J., Usmani O.S. Biophysical model to predict lung delivery from a dual bronchodilator dry-powder inhaler. *Int. J. Pharm.* 2019; 1: 100018. DOI: 10.1016/j.ijpx.2019.100018.
23. Sanduzzi A., Balbo P., Candoli P. et al. COPD: adherence to therapy. *Multidiscip. Respir. Med.* 2014; 9: 60. DOI: 10.1186/2049-6958-9-60.
24. Price D., Keininger D.L., Viswanad B. et al. Factors associated with appropriate inhaler use in patients with COPD – lessons from the REAL survey [Erratum]. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 2253–2254. DOI: 10.2147/COPD.S178410.
25. Визель А.А., Резяпова А.И., Визель И.Ю., Амиров Н.Б. К поиску «идеального» средства доставки лекарственных веществ при обструктивных заболеваниях органов дыхания: наблюдательное исследование в сравнении с данными литературы. *Вестник современной клинической медицины.* 2020; 13 (2): 22–30. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(2).22-30. / Vizel' A.A., Rezyapova A.I., Vizel' I.Yu., Amirov N.B. [The search of the “ideal” drug delivery means in obstructive respiratory diseases: an observational study in comparison with the literature data]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2020; 13 (2): 22–30. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(2).22-30 (in Russian).
26. Vaidya S.S., Khindri S., Robinson J. et al. Pharmacokinetics (PK) of single doses of mometasone furoate (MF) delivered via the Breezhaler® (BH) and Twisthaler® (TH) devices in healthy subjects. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (Suppl. 56): 2145. Available at: https://erj.ersjournals.com/content/erj/40/Suppl_56/P2145.full.pdf
27. Buhl R., Tanase A.M., Hosoe M. et al. A randomized, double-blind study to compare the efficacy and safety of two doses of mometasone furoate delivered via Breezhaler® or Twisthaler® in patients with asthma. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2020; 62: 101919. DOI: 10.1016/j.pupt.2020.101919.
28. Saini S.D., Schoenfeld P., Kaulback K., Dubinsky M.C. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am. J. Manag. Care.* 2009; 15 (6): e22–33.
29. Beier J., Watz H., Scholz V. The efficacy of the combination indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate is independent of time of dosing in patients with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199: A1277. DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A1277.
30. Virchow J.C., Kuna P., Paggiaro P. et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRI-MARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet.* 2019; 394 (10210): 1737–1749. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32215-9.
31. Lee L.A., Bailes Z., Barnes N. et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (1): 69–84. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30389-1.

Поступила 30.11.20
Received: November 30, 2020

Информация об авторах / Author information

Айсанов Заурбек Рамазанович — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

Zaurbek R. Aisanov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Белевский Андрей Станиславович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru

Andrey S. Belevskiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia, Head of Laboratory of Pulmonary Rehabilitation and Respiratory Health Research; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru

Визель Александр Андреевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой физиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (987) 296-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>; SPIN: 5918-5465; Author ID: 195447)

Aleksandr A. Vizel', Doctor of Medicine, Professor, Head of Phthisiopulmonology Department, Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (987) 296-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>; SPIN: 5918-5465; Author ID: 195447)

Емельянов Александр Викторович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (901) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8574-6869>)

Aleksandr V. Emel'yanov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8574-6869>)

Игнатова Галина Львовна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой терапии Института дополнительного профессионального образования

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист-пульмонолог Уральского федерального округа; тел.: (351) 742-66-40; e-mail: iglign@mail.ru (ORCID: 0000-0002-0877-6554)
Galina L. Ignatova, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Therapy, Institute of Postgraduate Physician Training, South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chief Pulmonologist of Ural Federal District; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: iglign@mail.ru (ORCID: 0000-0002-0877-6554)

Курбачева Оксана Михайловна — д. м. н., профессор, заведующая отделением бронхиальной астмы Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 618-24-60; e-mail: kurbacheva@gmail.com

Oksana M. Kurbacheva, Doctor of Medicine, Professor, Federal Academic Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 618-24-60; e-mail: kurbacheva@gmail.com

Лещенко Игорь Викторович — д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@mail.ru

Igor' V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthisiology, Pulmonology and Thoracic Surgery, Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@mail.ru

Ненасева Наталья Михайловна — д. м. н., профессор кафедры клинической аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 196-17-86; e-mail: 1444031@gmail.com

Natal'ya M. Nenasheva, Doctor of Medicine, Professor, Department of Clinical Allergology, Russian Medical Academy for Continuous Professional Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 196-17-86; e-mail: 1444031@gmail.com

Овчаренко Светлана Ивановна — д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 Федерального государственного бюджетного 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: svetfk@mail.ru

Svetlana I. Ovcharenko, Doctor of Medicine, Professor, Faculty Therapy Department No. 1, I.M.Sechenov Federal First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (916) 406-67-78; e-mail: svetfk@mail.ru

Синопальников Александр Игоревич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 728-83-69; e-mail: aisyn@list.ru

Aleksandr I. Sinopal'nikov, Doctor of Medicine, Professor, Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 728-83-69; e-mail: aisyn@list.ru

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

Ol'ga N. Titova, Doctor of Medicine, Professor, Director of Pulmonology Research Institute, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-78-40; e-mail: titova-on@mail.ru (ORCID: 0000-0003-4678-3904)