

# Применение короткодействующих бронходилататоров у пациентов с хронической бронхообструктивной патологией на современном этапе

К.А. Зыков<sup>1,2✉</sup>, kirillaz@inbox.ru, В.В. Викентьев<sup>1</sup>, И.С. Голобородова<sup>1</sup>, И.И. Копченев<sup>1</sup>, О.В. Бондарец<sup>1</sup>, Т.Ф. Гусева<sup>1</sup>, Е.И. Соколов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Дедегатская, д. 20, стр. 1

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт пульмонологии; 115682; Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

## Резюме

Ингаляционные короткодействующие бронходилататоры (бета-агонисты и М-холинолитики) в течение длительного времени применяются у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями, основными представителями которых являются хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА). Учитывая тот факт, что большинство пациентов с ХОБЛ и БА принимают пролонгированные бронхолитики, встает вопрос о месте короткодействующих препаратов в современных схемах терапии бронхообструктивной патологии. Приведены данные о том, какая часть пациентов принимает короткодействующие бета-агонисты и М-холинолитики в реальной клинической практике, насколько целесообразно применять эти средства на фоне пролонгированных препаратов. В ходе российской части международного исследования POPE-study был проведен анализ характеристик амбулаторных пациентов с ХОБЛ. Было установлено, что подавляющее большинство пациентов в составе терапии имеют короткодействующие бронхолитики, а более 50% больных получают сочетание КДБА и КДХЛ, и в большинстве случаев это представлено комбинацией фенотерол + ипратропиум. Принимая во внимание, что большинство пациентов с ХОБЛ и астмой получают пролонгированные бронходилататоры, важным с практической точки зрения является вопрос об эффективности применения короткодействующих препаратов на фоне пролонгированных. В статье обсуждаются эти аспекты терапии и приводятся свидетельства того, что применение КДБА и КДХЛ предоставляют возможность достижения дополнительной бронходилатации при применении на фоне пролонгированных бронхолитиков. Таким образом, симптоматическое применение КДБА и КДХЛ по потребности при бронхообструктивной патологии имеет достаточное обоснование даже при наличии в терапии пациента комбинации пролонгированных бронходилататоров. При этом необходимо учитывать увеличение вероятности развития побочных эффектов при таком режиме приема препаратов.

В статье также обсуждаются вопросы различных средств доставки короткодействующих бронхолитиков (небулайзеров и дозированных аэрозольных ингаляторов), приводятся данные об их сравнительной эффективности и безопасности.

**Ключевые слова:** короткодействующие бронходилататоры, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, ингаляторы, бета-агонисты, М-холинолитики

**Для цитирования:** Зыков К.А., Викентьев В.В., Голобородова И.В., Копченев И.И., Бондарец О.В., Гусева Т.Ф., Соколов Е.И. Применение короткодействующих бронходилататоров у пациентов с хронической бронхообструктивной патологией на современном этапе. *Медицинский совет.* 2021;(12):91–99. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-91-99>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## The use of short-acting bronchodilators in patients with chronic bronchoobstructive pathology at the present stage

Kirill A. Zыkov<sup>1,2✉</sup>, kirillaz@inbox.ru, Viacheslav V. Vikentyev<sup>1</sup>, Irina V. Goloborodova<sup>1</sup>, Ivan I. Kopchenov<sup>1</sup>, Olga V. Bondarec<sup>1</sup>, Tatyana F. Guseva<sup>1</sup>, Evgeniy I. Sokolov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia

<sup>2</sup> Research Institute for Pulmonology; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

## Abstract

Inhaled short-acting bronchodilators (beta-agonists and M-anticholinergics) have been used for a long time in patients with bronchoobstructive diseases, the main representatives of which are chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and bronchial asthma (BA). Given the fact that most patients with COPD and BA are treated with long-acting bronchodilators, the question arises about the place of short-acting drugs in modern treatment algorithms for bronchoobstructive pathology. The data on how many patients take short-acting beta-agonists and M-anticholinergics in real-life clinical practice, and how appropriate it is to use these drugs on top of prolonged drugs are provided. The Russian part of the international POPE-study analyzed the characteristics of outpatients with COPD. It was found that the vast majority of patients have short-acting bronchodilators as part of

their therapy, and more than 50% of patients receive a combination of SABA and SAAC, and in most cases this is represented by a combination of fenoterol + ipratropium. Taking into account that the majority of patients with COPD and asthma receive prolonged bronchodilators, important from a practical point of view is the question of the effectiveness of short-acting drugs on the background of prolonged ones. The article discusses these aspects of therapy and provides evidence that the use of SABA and SAAC provides an opportunity to achieve additional bronchodilatation when used against the background of prolonged bronchodilators. Thus, symptomatic use of SABA and SAAC on demand in bronchoobstructive pathology have sufficient justification even in the presence of a combination of prolonged bronchodilators in patient therapy. At the same time, it is necessary to take into account the increased probability of side effects with such drug regimen.

The article also discusses the issues of different types of inhalation devices for short-acting bronchodilators (nebulizers and metered-dose aerosol inhalers), provides data on their comparative effectiveness and safety.

**Keywords:** short-acting bronchodilators, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, inhalers, beta-agonists, M-anticholinergics

**For citation:** Zikov K.A., Vikentyev V.V., Goloborodova I.V., Kopchenov I.I., Bondarec O.V., Guseva T.F., Sokolov E.I. The use of short-acting bronchodilators in patients with chronic bronchoobstructive pathology at the present stage. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):91–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-91-99>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Основными представителями бронхообструктивных заболеваний являются бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). В мире бронхиальной астмой страдают более 300 млн человек. Распространенность бронхиальной астмы в разных странах варьирует от 1 до 18%<sup>1</sup>, а в России, по современным данным, этой патологией страдает 6,9% взрослого населения [1]. Что касается ХОБЛ, то в течение долгого времени предсказывали попадание этой патологии в печальную тройку лидеров по причинам смерти в мире, и в конце 2020 г. ВОЗ опубликовала данные, согласно которым ХОБЛ является причиной смерти более 3,3 млн человек ежегодно, уступая только инсульту и ишемической болезни сердца<sup>2</sup>. Учитывая, что бронхообструктивные заболевания являются не только медицинской, но еще и серьезной социально-экономической проблемой, то актуальность разработки оптимальных алгоритмов лекарственной терапии этих заболеваний сложно переоценить.

Ключевыми компонентами терапии как БА, так и ХОБЛ являются бронхолитические препараты и ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС). При этом подходы к их назначению принципиально различаются: если при БА ИГКС рекомендованы со старта терапии, а пролонгированные бета-агонисты не назначаются в качестве монотерапии ни на каком этапе лечения, то при ХОБЛ ситуация иная: пациентам должны назначаться пролонгированные бронхолитики на старте и лишь определенным группам больных по показаниям – ингаляционные стероиды<sup>3</sup> [2].

Одним из вопросов, который вызывает значительное количество дискуссий, является назначение короткодей-

ствующих бронхолитических препаратов в лечении ХОБЛ и БА. Сложность ответа на вопрос, кому и когда надо назначать короткодействующие β<sub>2</sub>-агонисты (КДБА) и короткодействующие М-холинолитики (КДХЛ), связана с тем, что для формирования современных клинических рекомендаций в настоящее время используется подход с позиций доказательной медицины, наиболее ценным источником данных при котором являются проспективные рандомизированные контролируемые исследования. Учитывая, что КДБА начали применяться врачами в клинической практике более 50 лет назад, то основные работы, которые посвящены оценке их безопасности и эффективности, выполнены достаточно давно и зачастую не соответствуют современным требованиям к проведению клинических исследований. К тому же фенотипические характеристики и особенности течения БА и ХОБЛ также претерпели изменения за последние десятилетия. Что касается современных публикуемых исследований по безопасности и эффективности КДБА и КДХЛ, то они имеют ретроспективный характер со всеми присущими этому дизайну ограничениями. В этой связи достаточно непросто оценить место короткодействующих бронходилататоров в лечении БА и ХОБЛ, особенно на фоне терапии β<sub>2</sub>-агонистов и М-холинолитиков длительного действия.

## ПРИМЕНЕНИЕ КДБА И КДХЛ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

В качестве ответа на вопрос о применении короткодействующих бронхолитиков при ХОБЛ можно привести данные, полученные в ходе исследования POPE-study на территории Российской Федерации в восьми референтных центрах от Владивостока до Санкт-Петербурга, которыми руководили ведущие российские пульмонологи. Проведен анализ характеристик амбулаторных пациентов с ХОБЛ без предварительного отбора, т. е. получен срез всех пациентов с этой патологией, приходящих на прием к пульмонологу. На представленном *рис. 1* –

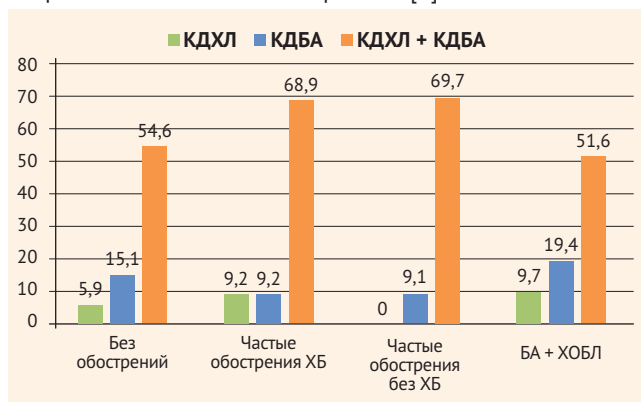
<sup>1</sup> GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available at: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).

<sup>2</sup> World Health Organization. The top 10 causes of death. 8 December 2020. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.

<sup>3</sup> GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available at: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org); Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD, 2020. Available at: <https://goldcopd.org>.

● **Рисунок 1.** Частота назначения КДБА и КДХЛ у амбулаторных пациентов с ХОБЛ в реальной практике [3]

● **Figure 1.** Frequency of SABA and SAAC prescribing in outpatients with COPD in real practice [3].



данные по частоте применения КДБА, КДХЛ и их комбинации у пациентов с ХОБЛ в зависимости от фенотипа заболевания. Можно сделать заключение, что при фенотипе ХОБЛ без обострений КДБА или КДХЛ в виде монопрепарата получают 21% пациентов; с частыми обострениями и клиникой хронического бронхита – 18,4%; с частыми обострениями без хронического бронхита – 9,1%; а при сочетании БА + ХОБЛ – более 29% больных. При этом более 50% пациентов во всех группах получают именно сочетание КДБА и КДХЛ, и в большинстве случаев это представлено комбинацией фенотерол + ипратропиум. Таким образом, в том или ином варианте подавляющее большинство пациентов с ХОБЛ получают короткодействующие бронхолитические препараты [3].

### ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ КДХЛ И КДБА

Ранее было продемонстрировано, что наибольшая плотность мускариновых рецепторов (реагирующих на атропин) отмечается в крупных центральных дыхательных путях, а более высокая плотность  $\beta_2$ -адренорецепторов – в мелких периферических бронхиолах [4]. Таким образом, комбинированное применение  $\beta_2$ -агониста, такого как фенотерол или сальбутамол, и антихолинергика, такого как ипратропий, является рациональным, поскольку холинолитик расслабляет центральные дыхательные пути, а адренергическое средство в большей степени влияет на периферические отделы. Кроме того, КДБА имеют более быстрое начало действия, в то время как ипратропий может иметь более длительное действие, потенциально давая комбинированному продукту преимущества как быстрого начала, так и более пролонгированного действия [5].

Повышенный парасимпатический тонус является важным компонентом формирования бронхоспастического компонента при ХОБЛ, приводя к сокращению мышц и образованию секрета [6]. Ипратропий является аналогом атропина местного действия, т. к. он нерастворим в липидах и поэтому с трудом преодолевает биологические барьеры. Менее 1% дозы попадает в кровообраще-

ние, поэтому в значительной степени ипратропий свободен от побочных эффектов атропина [7].

В ряде исследований было продемонстрировано, что пациенты с ХОБЛ клинически лучше реагировали на ипратропий, чем на другие классы бронходилататоров, и до появления пролонгированных бронходилататоров ипратропий стал препаратом выбора при ХОБЛ из-за его минимального профиля побочных эффектов и его мощной бронходилатирующей активности [5]. В целом же многие работы указывают на то, что антихолинергические препараты должны быть бронходилататорами выбора при ХОБЛ, в то время как бета-агонисты могут быть связаны с худшим контролем заболевания [8]. При этом существуют свидетельства, что терапия как сальбутамол, так и ипратропиум сходно улучшала переносимость, физическую выносливость и уменьшала одышку у пациентов с ХОБЛ [9]. Важно отметить тот факт, что при сравнении ипратропия с пролонгированным бета-агонистом сальметеролом в Кокрейновском обзоре указано, что имеющиеся данные исследований свидетельствуют о том, что существует незначительная разница между регулярным длительным применением только ипратропия или сальметерола, если целью является улучшение симптомов ХОБЛ и толерантности к физической нагрузке. Однако пролонгированные бета-агонисты более эффективны в улучшении показателей функции легких. Комбинированная терапия ипратропиумом и пролонгированными бета-агонистами предоставляла значительное улучшение качества жизни, а также снижала потребность в дополнительных вдохах КДБА [10].

Бета-агонисты показали свою эффективность при лечении обструктивных заболеваний легких, но, как правило, считаются более эффективными при астме, чем при ХОБЛ [11]. Это связывают с большей важностью при астме обратимой обструкции дыхательных путей, вызванной гипертрофией и сокращением гладкой мускулатуры, что может быть результатом высвобождения медиаторов, таких как гистамин, лейкотриены и простагландины во время аллергической реакции [5]. Тем не менее  $\beta_2$ -агонисты улучшают вентиляторную функцию у многих пациентов с ХОБЛ и часто могут демонстрировать увеличение объема форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ1), превышающее максимум, достижимый у отдельных пациентов с ипратропиумом [12].

### БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОРОТКОДЕЙСТВУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

При ведении пациентов с ХОБЛ необходимо учитывать, что в общей сложности 97,7% всех пациентов имеют одно или несколько сопутствующих заболеваний, а 53,5% – четыре или более сопутствующих заболеваний. Принимая во внимание тот факт, что наиболее частыми из сопутствующих патологий являются сердечно-сосудистые заболевания, то необходимо ответить на вопрос об эффективности комбинации КДХЛ и КДБА по сравнению с монопрепаратами и о безопасности при-

менения короткодействующих препаратов в реальной клинической практике [13].

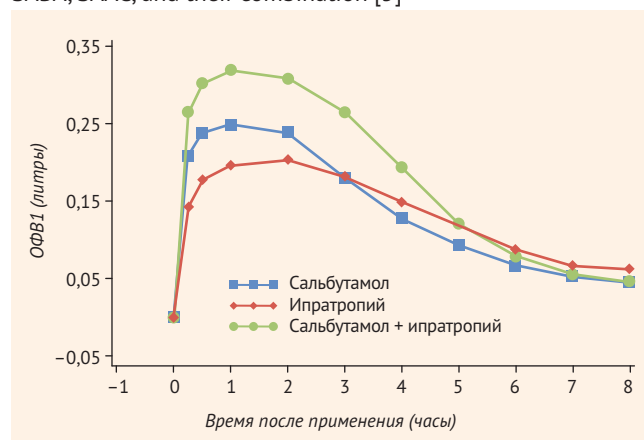
В рамках двойного слепого перекрестного плацебо-контролируемого исследования было продемонстрировано, что у пациентов с ХОБЛ и наличием прироста ОФВ1 > 15% в бронходилатационном тесте комбинация фенотерол + ипратропия бромид предоставляет сравнимый максимальный бронходилатационный эффект с применением салбутамола, но при этом длительность эффекта была больше у пациентов, которые были хорошими «ответчиками» на ипратропий (37,5% пациентов). Также следует отметить, что бронходилатационный эффект комбинации фенотерола и ипратропия (0,2 мг и 0,04 мг соответственно) у этих пациентов был сравним с эффектом 0,4 мг фенотерола [14]. Эти данные показывают, что есть группа пациентов, у которых назначение комбинации КДХЛ и КДБА предоставляет клинические преимущества, при том что снижение дозы бета-агониста представляется важным с точки зрения уменьшения вероятности развития побочных эффектов.

Следует отметить, что в другом перекрестном исследовании с включением 863 пациентов использование комбинации салбутамола и ипратропия привело к приросту пиковой ОФВ1 на 24% больше, чем при применении только салбутамола ( $p < 0,001$ ), и на 37% больше, чем при применении только ипратропия ( $p < 0,001$ ) (рис. 2). Аналогично при исследовании площади под кривой ОФВ1 с 0 до 8 ч комбинация КДХЛ + КДБА давала прирост на 30% больше, чем при применении только салбутамола ( $p < 0,001$ ), и на 32% больше, чем при применении только ипратропия ( $p < 0,001$ ). Авторы сделали вывод, что комбинация препаратов обеспечивает удобный режим дозирования и обеспечивает повышенную эффективность без ущерба для профиля безопасности любого компонента агента [5].

В одной из сравнительных плацебо-контролируемых работ авторы оценивали, какие дозы ипратропия и фенотерола в виде дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) у 20 пациентов с ХОБЛ вызывают максимальный бронходилатационный эффект. В настоящее время про-

● **Рисунок 2.** Изменения ОФВ1 по времени при применении КДБА, КДХЛ и их комбинации [5]

● **Figure 2.** Changes in the time course of FEV1 when using SABA, SAAC, and their combination [5]



ведение такого исследования вряд ли возможно, т. к. протокол предусматривал использование до 30 вдохов каждого препарата! Следует отметить, что фенотерол использовался в дозе 200 мкг за один вдох, поэтому максимальная суммарная доза препарата составляла 1 200 мкг, выше которой некоторые пациенты стали предъявлять жалобы на сердцебиение и тремор, вследствие чего дальнейшее исследование было прекращено. А вот ипратропия бромид, как и другие М-холинолитики, были назначены вплоть до 30 вдохов, в результате чего было установлено, что после 14 доз ипратропия (280 мкг) дальнейшего увеличения ОФВ1 не происходит (рис. 3).

Не менее важным результатом этого исследования является оценка побочных эффектов при назначении столь высоких доз фенотерола и различных КДХЛ. Примечательно, что в то время как фенотерол приводит к быстрому и значимому повышению ЧСС уже с дозы 400 мкг, то ипратропия бромид не оказывал значимого влияния на этот параметр вплоть до 30 вдохов препарата (рис. 3) [15].

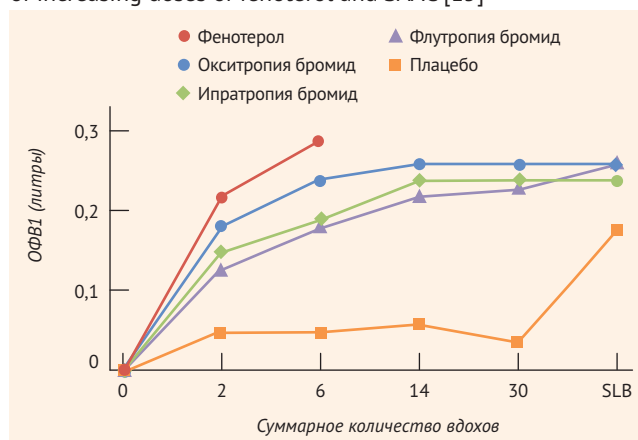
Важно подчеркнуть, что в современных фиксированных комбинациях фенотерола и ипратропия в виде ДАИ в одной дозе препарата используются дозировки 50 и 20 мкг соответственно, т. е. чтобы доза фенотерола соответствовала лишь первой точке наблюдения в этом исследовании необходимо сделать 8 вдохов современного комбинированного препарата. При анализе эффективности ипратропия было отмечено, что ОФВ1 выходит на плато при 14 вдохах препарата, не приводя к увеличению ЧСС (рис. 3, 4).

### ПРИМЕНЕНИЕ КДХЛ И КДБА В СОВРЕМЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ ПО ЛЕЧЕНИЮ ХОБЛ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

«Золотым стандартом» лечения ХОБЛ в настоящее время является применение пролонгированных бронходилататоров 12-часового и 24-часового действия. При сравнении тиотропия бромида и комбинации ипратропия/салбутамола было показано, что применение про-

● **Рисунок 3.** Увеличение ОФВ1 на фоне увеличения дозировок фенотерола и КДХЛ [15]

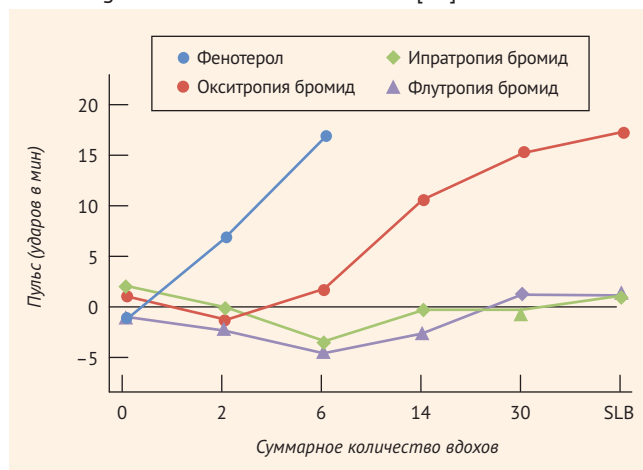
● **Figure 3.** Increase in FEV1 against the background of increasing doses of fenoterol and SAAC [15]





● **Рисунок 4.** Увеличение ЧСС на фоне увеличения дозировок фенотерола и КДХЛ [15]

● **Figure 4.** Increase in HR against the background of increasing doses of fenoterol and SAAC [15]



лонгированного М-холинолитика в большей степени снижало риск обострений и связанных с ХОБЛ обращений и госпитализаций по сравнению с комбинацией КДБА + КДХЛ у пациентов с ХОБЛ [16]. В этой связи в современной схеме лечения пациентов с ХОБЛ ведущую роль играют именно пролонгированные препараты, которые должны быть назначены либо в виде монотерапии, либо (у большинства пациентов) в виде комбинации бета-агониста и М-холинолитика, а короткодействующие препараты должны применяться по потребности (рис. 5) [17].

Что касается бронхиальной астмы, то применение короткодействующих препаратов за последнее время претерпело значительное изменение. Основной документ по ведению пациентов с астмой GINA (Global strategy for asthma management and prevention) больше не рекомендует лечение астмы на первой ступени только КДБА у взрослых или подростков, несмотря на высокую эффективность для быстрого облегчения симптомов, т. к. их применение без сочетанного использования ИГКС сопряжено с повышением риска госпитализации и смерти, связанных с астмой. В этой связи КДБА используются как альтернативный вариант «препаратов-спасателей», а их применение должно сопровождаться использованием ИГКС. Использование более одного ингалятора КДБА в месяц ассоциировано с увеличением риска смерти [18].

Что касается применения КДХЛ, то в актуальной версии GINA указано, что «ингаляционные антихолинергические средства, такие как ипратропий, являются потенциальной альтернативой КДБА для рутинного облегчения симптомов астмы; однако эти агенты начинают действовать медленнее, чем ингаляционные КДБА» [19]. Для взрослых и детей с обострениями средней тяжести лечение в отделении неотложной помощи с использованием комбинации КДБА и ипратропия было связано с меньшим количеством госпитализаций и более выраженным улучшением спирометрических показателей по сравнению только с КДБА [19–21].

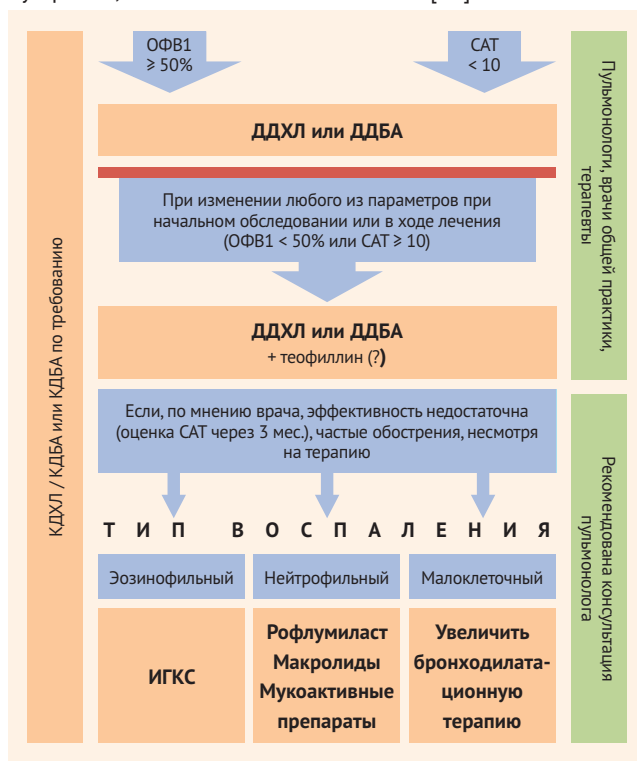
## ПРИМЕНЕНИЕ КДХЛ И КДБА У ПАЦИЕНТОВ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ПРОЛОНГИРОВАННЫМИ БРОНХОДИЛАТОРАМИ

Учитывая, что большинство пациентов с ХОБЛ и астмой получают пролонгированные бронходилататоры, важным с практической точки зрения является вопрос об эффективности применения короткодействующих препаратов поверх пролонгированных. Имеет ли смысл применение, например, ипратропия у пациента, поступившего в стационар с обострением ХОБЛ на фоне применения тиотропия или гликопиррония?

В проспективном плацебо-контролируемом исследовании было продемонстрировано увеличение бронходилатации при добавлении ипратропия пациентам, уже находящимся на терапии тиотропием. Было зафиксировано повышение ОФВ1 как на ипратропии (на 230 мл), так и на фенотероле (на 315 мл) по сравнению с плацебо (на 178 мл). В другом исследовании на фоне лечения тиотропием применение ипратропия и сальбутамола представляло увеличение ОФВ1 (на 68 и 81 мл соответственно) по сравнению с группой плацебо. Таким образом, даже на фоне приема пролонгированного М-холинолитика остается возможность достижения дополнительной бронходилатации при дополнительном применении ипратропия. При этом необходимо учитывать, что возможность развития побочных эффектов при таком режиме приема препаратов может увеличиваться [22].

● **Рисунок 5.** Предложенный алгоритм ведения пациентов со стабильной ХОБЛ, основанный на оценке спирометрии, симптомов и количества обострений [17]

● **Figure 5.** Proposed algorithm for management of patients with stable COPD, based on assessment of spirometry, symptoms, and number of exacerbations [17]



Что касается возможности использования КДБА на фоне приема ДДБА, то это зависит от степени снижения экспрессии и аффинности  $\beta 2$ -рецепторов на поверхности клеток при применении пролонгированных препаратов, что приводит к снижению чувствительности к бета-агонистам [23]. Было показано, что при астме эффективность высоких доз сальбутамола достоверно снижена у пациентов, принимающих ДДБА, и высокие дозы сальбутамола не позволяют преодолеть развившуюся толерантность к действию бета-агонистов. При этом эффективность ингаляций ипратропиума не изменялась [24]. Выраженность десенситизации зависит в значительной мере от того, частичным или полным бета-агонистом является препарат. Например, т. к. сальметерол является частичным агонистом, то ему требуется взаимодействие с большим количеством бета-рецепторов для достижения клинического эффекта, а индакатерол гораздо ближе к полным агонистам, поэтому для достижения клинического эффекта требуется взаимодействие с меньшим количеством рецепторов, и, соответственно, остаются «свободные» рецепторы и сохраняется возможность получения дополнительного бронходилатационного эффекта при добавлении КДБА, что было продемонстрировано в экспериментальной работе на модели бронха человека [25].

Таким образом, симптоматическое применение КДБА и КДХЛ по потребности при бронхообструктивной патологии имеет достаточное обоснование даже при наличии в терапии пациента комбинации пролонгированных бронходилататоров.

### **ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ СРЕДСТВ ДОСТАВКИ ПРЕПАРАТОВ НА КЛИНИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БРОНХОДИЛАТАТОРОВ**

Важным фактором, влияющим на эффективность применения препаратов, является и средство его доставки. К сожалению, достаточно редкой является рекомендация использовать ДАИ со спейсером, и столь же редко проводится проверка правильности техники ингаляции, несмотря на то, что пациенты в большом проценте случаев допускают критические ошибки [26, 27]. Важно помнить, что если пациент имеет нарушения координации со вдохом или не может развить достаточный инспираторный поток (что может наблюдаться, например, у пожилых пациентов, при наличии слабости дыхательной мускулатуры, при выраженной гиперинфляции), то целесообразно использование небулайзеров, а при отсутствии такой возможности обязательным является использование спейсеров [28, 29]. Порошковые ингаляторы при недостаточном инспираторном потоке также будут малоэффективны [30]. В этой связи отдельным вопросом является использование КДБА и КДХЛ в виде растворов для небулизационного применения.

Использование высоких доз бета-агонистов (в особенности у пациентов с сердечно-сосудистой патологией) нежелательно, т. к. повышается вероятность развития побочных эффектов, в т. ч. из-за снижения селективности

действия препарата. Несмотря на то что применение небулайзерного введения бронхолитических препаратов широко распространено, в литературе имеется не так много качественных работ, посвященных исследованию такого применения бронхолитиков. Производители ДАИ обязаны соблюдать строгие стандарты средств доставки, такие как воспроизводимость дозы при каждом использовании. Иная ситуация складывается с небулайзерными устройствами: доза, доставляемая в легкие при использовании различных моделей небулайзеров, может различаться в 10 и более раз [31]!

От чего зависит различие доставленной дозы? Важными факторами являются начальное заполнение объема небулайзера, эффективность небулизации, размер частиц аэрозоля, а также остаточный или «мертвый» объем, оставшийся в небулайзере после прекращения работы (от 0,5 мл до 1,5 мл в некоторых моделях). В этой связи доставленная доза может значительно варьировать в зависимости от этих факторов при одном и том же исходном количестве лекарственного препарата в камере небулайзера. Легочная депозиция также значительно увеличится при использовании небулайзеров, активируемых дыханием (т. к. в обычных системах значительная часть раствора тратится впустую во время выдоха пациента). К сожалению, выбор типа небулайзера зачастую не учитывается врачом при назначении препаратов, что может приводить к увеличению вариабельности эффективности и побочных эффектов бронхолитиков, применяемых в виде растворов для небулайзера.

Важным вопросом является оптимальная дозировка бронхолитических препаратов при небулайзерном применении и оценка сравнительной эффективности с ДАИ. В одной из немногочисленных работ, посвященных этой проблеме, проводилась оценка дозозависимости эффективности применения ипратропия бромида в виде небулизированного раствора у пациентов с ХОБЛ. В исследование было включено 47 больных младше 65 лет со стабильным течением хронической обструктивной болезни легких с показателем ОФВ1 менее 75% от должного и наличием прироста ОФВ1 более 15% при ингаляции 1,3 мг метапротеренола (синтетический агонист адренергических рецепторов). При этом в исследование не включались пациенты с историей бронхиальной астмы, аллергического ринита, атопии или принимающие антихолинергические препараты. Полученные результаты представляют значительный интерес, несмотря на небольшое количество включенных пациентов, т. к. использовался двойной слепой перекрестный формат исследования. Пять доз ипратропия бромида от 0,05 до 0,6 мг в виде раствора для небулайзера, стандартная доза ипратропия бромида в виде ДАИ 40 мг или плацебо давались в случайном порядке в течение семи дней. Конечными точками были максимальное увеличение ОФВ1 и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), а также площадь под кривой ОФВ1 и ФЖЕЛ в течение 8 ч после проведения каждой из 7 процедур. Для оценки безопасности применения препаратов измеряли давление и пульс в течение 8 ч после ингаляции, а также выполняли электрокар-

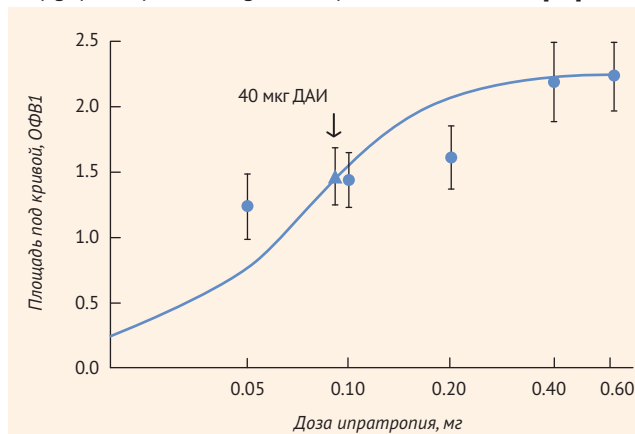
диографию через 2 ч после процедуры. Сорок два пациента завершили все 7 дней исследования. Дозировки 0,4 и 0,6 мг небулизированного ипратропия бромиды давали значительно большую бронходилатацию, чем другие режимы, при этом они не имели достоверных отличий между собой, что позволяет предположить, что оптимальная доза ипратропия через небулайзер в этой популяции пациентов составляет 0,4 мг. При этом ОФВ1 увеличивался в среднем на  $440 \pm 194$  мл при наступлении максимума между 1 и 2 ч, и значимая бронходилатация сохранялась в течение 6,5 ч. Ипратропий бромид в виде ДАИ (40 мкг) был эквивалентен 0,1 мг небулизированного раствора и достигал только 63–73% от максимальной бронходилатации. Важно отметить, что ни при одном из методов лечения не возникло значительных побочных эффектов. Таким образом, авторы сделали вывод, что при стабильной ХОБЛ оптимальная доза небулизационного ипратропия бромиды в растворе составляет 0,4 мг, а стандартная доза ипратропия в ДАИ (40 мкг), которую пациент получает за два вдоха, соответствует 0,1 мг раствора для небулайзера (рис. 6) [32].

Важно отметить тот факт, что при бронхиальной астме дозировки ипратропия, которые дают максимальную бронходилатацию, отличаются от таковых при ХОБЛ. Авторы провели сравнительное исследование применения небулизационного раствора и ДАИ ипратропия бромиды у пациентов преимущественно с бронхиальной астмой и установили, какая доза препарата необходима для получения 99% максимально достижимого бронходилататорного ответа на ипратропии. Для раствора, распыляемого при помощи небулайзера Wright, эта доза составляла 78 мкг и 82 мкг, когда применялся ДАИ [33].

В нашей стране сочетание препаратов КДХЛ + КДБА в большинстве случаев представлено фиксированной комбинацией фенотерола и ипратропия. Следует отметить, что такая комбинация используется уже более 40 лет, в т. ч. и в нашей стране, и она обоснована воздействием на различные рецепторные механизмы, что позволяет использовать меньшие дозировки каждого из препаратов для достижения желаемого клинического эффекта [34–36]. В настоящее время у практических врачей есть возможность назначать фенотерол и ипратропия как в виде ДАИ, так и раствора для небулайзера. При этом очень важно иметь возможность гибкого дозирования препарата. На отечественном фармакологическом рынке представлен ряд препаратов (оригинальных и дженериков), содержащих КДХЛ и КДБА. Одним из удачных примеров такой комбинации являются препараты отече-

● **Рисунок 6.** Площадь под кривой ОФВ1 в течение 8 ч после ингаляции различных доз ипратропия через небулайзер и 40 мкг ипратропия при помощи ДАИ пациентам с ХОБЛ [32]

● **Figure 6.** Area under the FEF1 curve during 8 h after inhalation of different doses of ipratropium via nebulizer and 40 µg ipratropium using MDI in patients with COPD [32]



ственной компании Solopharm, производящей в Санкт-Петербурге на предприятии, соответствующем требованиям GMP (Good Manufacture Practice), комбинацию фенотерола и ипратропия в виде ДАИ (Астмасол® Нео) и Астмасол®-СОЛОФарм раствор для ингаляций ипратропия бромид 0,25 мг/мл + фенотерола гидробромид 0,5 мг/мл для небулайзеров. Для врачей может оказаться полезным наличие препарата как в виде фиксированных юнидоз, так и в виде флаконов по 20 мл со струйным диспенсером, позволяющим легко и точно дозировать препарат при небулайзерном применении, что важно для индивидуализации применения короткодействующих бронхолитиков у пациентов с бронхообструктивной патологией.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно отметить, что на современном этапе комбинация фенотерола и ипратропия широко используется как симптоматическое лечение пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой. Рациональное применение этих препаратов является важным компонентом терапии бронхообструктивной патологии, сохраняет свою актуальность и по сей день, в т. ч. на фоне использования пролонгированных бронходилататоров.



Поступила / Received 18.05.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 08.06.2021  
Принята в печать / Accepted 16.06.2021

## Список литературы / References

1. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S., Galkin D.V., Manakov L.G., Antonini P. 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. <https://doi.org/10.2147/copd.s67283>.
2. Tashkin D.P., Strange C. Inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease: what is their role in therapy? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:2587–2601. <https://doi.org/10.2147/copd.s172240>.
3. Зыков К.А., Овчаренко С.И., Авдеев С.Н., Жестков А.В., Илькович М.М., Невзорова В.А. и др. Фенотипические характеристики пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, имеющих стаж курения, в Российской Федерации: данные исследования РОРЕ-study. *Пульмонология*. 2020;30(1):42–52. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-1-42-52>.  
Zykov K.A., Ovcharenko S.I., Avdeev S.N., Zhestkov A.V., Il'kovich M.M., Nevzorova V.A. et al. Phenotypic characteristics of COPD patients with

- a smoking history in POPE-study in the Russian Federation. *Pulmonologiya = Pulmonology*. 2020;30(1):42–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-1-42-52>.
4. Barnes PJ, Basbaum C.B., Nadel J.A. Autoradiographic localization of autonomic receptors in airway smooth muscle. Marked differences between large and small airways. *Am Rev Respir Dis*. 1983;127(6):758–762. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6305241/>.
  5. Gross N., Tashkin D., Miller R., Oren J., Coleman W., Linberg S. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Dey Combination Solution Study Group. *Respiration*. 1998;65:354–362. <https://doi.org/10.1159/00029295>.
  6. Gross N.J., Co E., Skorodin M.S. Cholinergic bronchomotor tone in COPD. Estimates of its amount in comparison with that in normal subjects. *Chest*. 1989;96(5):984–987. <https://doi.org/10.1378/chest.96.5.984>.
  7. Brown J.H. Atropine, scopolamine, and related muscarinic drugs. In: Gilman A.G., Rall T.W., Nies A.S., Taylor P. (eds). *Goodman and Gillman's The Pharmacological Basis of Medical Practice*. 8th ed. New York, McGraw-Hill; 1990, pp. 150–156.
  8. Salpeter S.R. Bronchodilators in COPD: impact of beta-agonists and anticholinergics on severe exacerbations and mortality. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2007;2(1):11–18. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18044061/>.
  9. Oga T., Nishimura K., Tsukino M., Sato S., Hajiro T., Mishima M. A comparison of the effects of salbutamol and ipratropium bromide on exercise endurance in patients with COPD. *Chest*. 2003;123(6):1810–1816. <https://doi.org/10.1378/chest.123.6.1810>.
  10. Appleton S., Jones T., Poole P., Pilotto L., Adams R., Lasserson T.J., Smith B., Muhammad J. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2006(3):CD006101. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006101>.
  11. Gross N.J. Chronic obstructive pulmonary disease. Current concepts and therapeutic approaches. *Chest*. 1990;97(2 Suppl):195–235. <https://doi.org/10.1378/chest.97.2.195>.
  12. Barros M.J., Rees P.J. Assessment of reversibility in patients with chronic airflow obstruction. *Br J Clin Pract*. 1992;46(2):132–135. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1457301/>.
  13. Vanfleteren L.E., Spruit M.A., Groenen M., Gaffron S., van Empel V.P., Bruijnzeel P.L. et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):728–735. <https://doi.org/10.1164/rccm.201209-1665OC>.
  14. Imhof E., Elsasser S., Karrer W., Grossenbacher M., Emmons R., Perruchoud A.P. Comparison of Bronchodilator Effects of Fenoterol/Ipratropium Bromide and Salbutamol in Patients with Chronic Obstructive Lung Disease. *Respiration*. 1993;60(2):84–88. <https://doi.org/10.1159/000196179>.
  15. Ikeda A., Nishimura K., Koyama H., Izumi T. Comparative dose-response study of three anticholinergic agents and fenoterol using a metered dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1995;50(1):62–66. <https://doi.org/10.1136/thx.50.1.62>.
  16. Griffin J., Lee S., Caiado M., Kesten S., Price D. Comparison of tiotropium bromide and combined ipratropium/salbutamol for the treatment of COPD: a UK General Practice Research Database 12-month follow-up study. *Prim Care Respir J*. 2008;17:104–110. <https://doi.org/10.3132/pcrj.2008.00024>.
  17. Zykov K.A., Ovcharenko S.I. Approaches to drug therapy for COPD in Russia: a proposed therapeutic algorithm. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:1125–1133. <https://doi.org/10.2147/COPD.S125594>.
  18. Suissa S., Ernst P., Boivin J.F., Horwitz R.I., Habbick B., Cockcroft D. et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3):604–610. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.149.3.8118625>.
  19. Kirkland S.W., Vandenbergh C., Voaklander B., Nikel T., Campbell S., Rowe B.H. Combined inhaled beta-agonist and anticholinergic agents for emergency management in adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):Cd001284. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001284.pub2>.
  20. Rodrigo G.J., Castro-Rodriguez J.A. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a meta-analysis with meta-analysis. *Thorax*. 2005;60:740–746. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.047803>.
  21. Griffiths B., Ducharme F.M. Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD000060. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000060.pub2>.
  22. Cole J.M., Sheehan A.H., Jordan J.K. Concomitant use of ipratropium and tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Pharmacother*. 2012;46(12):1717–1721. <https://doi.org/10.1345/aph.1R283>.
  23. Moore R.H., Millman E.E., Godines V., Hanania N.A., Tran T.M., Peng H. et al. Salmeterol stimulation dissociates beta2-adrenergic receptor phosphorylation and internalization. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007;36(2):254–261. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2006-0158OC>.
  24. Haney S., Hancox R.J. Overcoming beta-agonist tolerance: high dose salbutamol and ipratropium bromide. Two randomised controlled trials. *Respir Res*. 2007;8:19. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-8-19>.
  25. Naline E., Trifilieff A., Fairhurst R.A., Advenier C., Molimard M. Effect of indacaterol, a novel long-acting beta2-agonist, on isolated human bronchi. *Eur Respir J*. 2007;29:575–581. <https://doi.org/10.1183/09031936.00032806>.
  26. Price D.B., Román-Rodríguez M., McQueen R.B., Bosnic-Anticevich S., Carter V., Gruffydd-Jones K. et al. Inhaler Errors in the CRITICAL Study: Type, Frequency, and Association with Asthma Outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(4):1071–1081.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.01.004>.
  27. Melzer A.C., Ghassemieh B.J., Gillespie S.E., Lindenauer P.K., McBurnie M.A., Mularski R.A. et al. Patient characteristics associated with poor inhaler technique among a cohort of patients with COPD. *Respir Med*. 2017;123:124–130. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.12.011>.
  28. Cates C.J., Welsh E.J., Rowe B.H. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(9):CD000052. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000052.pub3>.
  29. Dekhuijzen P.N., Vincken W., Virchow J.C., Roche N., Agusti A., Lavorini F. et al. Prescription of inhalers in asthma and COPD: towards a rational, rapid and effective approach. *Respir Med*. 2013;107(12):1817–1821. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.09.013>.
  30. Turner M.O., Patel A., Ginsburg S., FitzGerald J.M. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis. *Arch Intern Med*. 1997;157(15):1736–1744. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9250235/>.
  31. Boe J., Dennis J.H., O'Driscoll B.R., Bauer T.T., Carone M., Dautzenberg B. et al. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. *Eur Respir J*. 2001;18:228–242. <https://doi.org/10.1183/09031936.01.00220001>.
  32. Gross N.J., Petty T.L., Friedman M., Skorodin M.S., Silvers G.W., Donohue J.F. Dose response to ipratropium as a nebulized solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A three-center study. *Am Rev Respir Dis*. 1989;139(5):1188–1191. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.139.5.1188>.
  33. Gomm S.A., Keane N.P., Hunt L.P., Allen S.C., Stretton T.B. Dose-response comparison of ipratropium bromide from a metered-dose inhaler and by jet nebulisation. *Thorax*. 1983;38(4):297–301. <https://doi.org/10.1136/thx.38.4.297>.
  34. Fischbacher C.M., Mitrov R., Giannini D., Monie R.D. Comparison of Duovent and salbutamol inhalers in chronic stable asthma. *Postgrad Med J*. 1984;60(1 Suppl):28–31. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6233548/>.
  35. Flint K., Hockley B., Johnson N.M. Salbutamol versus Duovent (a combination of fenoterol and ipratropium bromide) in asthma. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1983;128(Pt 2):548–550. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6225674/>.
  36. Shastin I.V., Karnaukhov Iu.N., Smirnov P.A., Dmitriev O.P., Chepizhnaia S.E. Clinical use of Berodual for treating the bronchospastic syndrome. *Ter Arkh*. 1985;57(3):41–42. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3159123/>.

### Информация об авторах:

**Зыков Кирилл Алексеевич**, д.м.н., профессор РАН, заместитель директора по научной и инновационной работе, Научно-исследовательский институт пульмонологии; 115682; Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; заведующий кафедрой факультетской терапии и профболезней, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0003-3385-2632; kirillaz@inbox.ru

**Викентьев Вячеслав Викторович**, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии и профболезней, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20/1; ORCID: 0000-0001-8344-988X; vvvikentiev@mail.ru

**Голобородова Ирина Васильевна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии и профболезней, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0003-4583-6330; giv55555@mail.ru

**Копченев Иван Иванович**, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии и профболезней, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0002-9691-0265; iik976@mail.ru



**Бондарец Ольга Валентиновна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии и профболезней, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Деделгатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0003-1555-1449; o.v.bondarets@gmail.com

**Гусева Татьяна Федоровна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии и профболезней, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Деделгатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0002-1286-3968; tguseva65@mail.ru

**Соколов Евгений Иванович**, академик РАН, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии и профболезней, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Деделгатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0002-5496-3481; f.therapy@mail.ru

#### **Information about the authors:**

**Kirill A. Zykov**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Research and Innovation, Research Institute for Pulmonology; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; Head of the Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0003-3385-2632; kirillaz@inbox.ru

**Viacheslav V. Vikentyev**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0001-8344-988X; vvvikentiev@mail.ru

**Irina V. Goloborodova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0003-4583-6330; giv5555@mail.ru

**Ivan I. Kopchenov**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0002-9691-0265; iik976@mail.ru

**Olga V. Bondarets**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0003-1555-1449; o.v.bondarets@gmail.com

**Tatyana F. Guseva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0002-1286-3968; tguseva65@mail.ru

**Evgeniy I. Sokolov**, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0002-5496-3481; f.therapy@mail.ru