

doi: 10.21518/1561-5936-2019-11-47-52

Оригинальная статья/Original article

Эффективность оригинального бактериального лизата при ХОБЛ на фоне коморбидности: фармакоэкономический аспект

И.Н. Челенкова¹, e-mail: chelenkova.in@medsigroup.ru

Ю.В. Олефир¹

И.А. Крылов², e-mail: krylov.ilya@mail.ru

Н.Д. Бунятян², e-mail: ndbun@mail.ru

¹ Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

² Северный государственный медицинский университет; 163000, Россия, Архангельск, пр. Троицкий, д. 51

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – распространенное заболевание дыхательных путей, определяющее инвалидизацию и летальность пациентов. **Цель исследования:** клинико-фармакологическое и фармакоэкономическое изучение влияния применения перорального бактериального лизата (БЛ) – возбудителей инфекций респираторного тракта на длительность периода стабильного течения ХОБЛ и частоту госпитализаций у пациентов, различающихся по факторам риска и коморбидности – наличию хронической болезни почек (ХБП) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). **Методы исследования:** использованы клинико-фармакологические и статистические методы исследования: ретроспективный анализ историй болезни стационарных больных, оценка качества жизни пациентов, их кластеризация, фармакоэкономический ABC/VEN-анализ потребления лекарственных препаратов для лечения ХОБЛ, определены наиболее финансово емкие средства. Для проведения анализа затрат, а также влияния на бюджет определена текущая и ожидаемая практика медикаментозного лечения ХОБЛ, анализ эффективности затрат, проведена фармакоэкономическая оценка целесообразности применения БЛ в комплексной фармакотерапии ХОБЛ среднетяжелого течения. **Результаты и обсуждение:** изучаемый БЛ пролонгировал длительность стабильного течения заболевания у больных разных по коморбидности кластеров, но при этом статистически значимо увеличивал период до следующей госпитализации по поводу обострения ХОБЛ только у пациентов с сопутствующей ХБП. **Выводы:** включение в схему фармакотерапии ХОБЛ перорального БЛ приводит к снижению финансовых затрат (на 14% на одного пациента в год) при сокращении симптоматики ХОБЛ и улучшении качества жизни пациентов.

Ключевые слова: ХОБЛ, лизаты бактерий-возбудителей, фармакоэкономическая эффективность, хроническая болезнь почек, сердечно-сосудистые заболевания

Для цитирования: Челенкова И.Н., Олефир Ю.В., Крылов И.А., Бунятян Н.Д. Эффективность оригинального бактериального лизата при ХОБЛ на фоне коморбидности: фармакоэкономический аспект. *Ремедиум*. 2019;(11):47-52. doi: 10.21518/1561-5936-2019-11-47-52

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of original bacterial lysate in COPD affected by comorbidity: pharmacoeconomic aspect

Irina N. Chelenkova¹, e-mail: chelenkova.in@medsigroup.ru

Yuriy V. Olefir¹

Ilya A. Krylov², e-mail: krylov.ilya@mail.ru

Natalya D. Bunyatyan², e-mail: ndbun@mail.ru

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovskiy Bulvar, Moscow, 127051, Russia

² Northern State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 51, Troitskiy pr., Arkhangelsk, 163000, Russia

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common respiratory disease that is one of the major causes of disability and mortality of patients. **Objective of the study:** clinical, pharmacological and pharmacoeconomic study of the effect of oral bacterial lysate (BL) – pathogens of respiratory tract infections on the duration of the stable course of COPD and hospitalization rate in patients with different risk factors and comorbidity – the presence of chronic kidney disease (CKD) and cardiovascular disease (CVD). **Methods of the study:** clinical, pharmacological and statistical research methods: retrospective review of inpatients' records, assessment of the patients' quality of life, identifying subgroups of patients with cluster analysis, pharmacoeconomic

ABC/VEN analysis of drugs used to treat COPD, the most financially intensive drugs were determined. Determination of current and expected drug treatment practice for COPD, cost-effectiveness analysis, pharmacoeconomic assessment of use of BL in the complex pharmacotherapy for COPD of moderate severity was carried out to analyse the costs and impact on the budget. **Results and discussions:** the investigational BL prolonged the duration of stable course of the disease in patient clusters of different comorbidities, but along with this significantly increased the period until the next hospitalization due to exacerbation of COPD only in patients with concomitant CKD. **Conclusions:** the inclusion of oral BL in the pharmacotherapy regimen for COPD results in the reduction of financial costs (by 14% per patient a year) while relieving the symptoms of COPD and improving the patients' quality of life.

Keywords: COPD, lysates of pathogen bacteria, pharmacoeconomic efficacy, chronic kidney disease, cardiovascular diseases

For citation: Chelenkova I.N., Olefir Yu.V., Krylov I.A., Bunyatyan N.D. Efficacy of original bacterial lysate in COPD affected by comorbidity: pharmacoeconomic aspect. *Remedium*. 2019;(11):47-52. (In Russ.) doi: 10.21518/1561-5936-2019-11-47-52

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

ВВЕДЕНИЕ

Хронические легочные заболевания являются третьей по медико-социальной значимости группой хронических болезней человека, обуславливающей около 4 млн летальных исходов в год [15]. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к наиболее распространенным заболеваниям дыхательных путей, определяющим высокую инвалидизацию и летальность пациентов [8, 9]. При этом распространенность заболевания среди мужчин составляет 6–14%, среди женщин – 5–11% [12], а среднетяжелое и тяжелое течение ХОБЛ среди лиц старше 40 лет встречается в 10,1 ± 4,8% случаев [9]. По расчетам специалистов, к 2030 г. ХОБЛ станет третьей по значимости причиной смертности в мире [2].

Обострения ХОБЛ ускоряют прогрессирование болезни, ухудшают качество жизни больных, обуславливают значительную морбидность пациентов и являются основной причиной их смерти. В то же время лечение обострений вносит наибольший вклад в экономический ущерб, связанный с этим заболеванием [6, 13].

Влияние на экономическое бремя ХОБЛ может оказывать обучение пациентов в школе ХОБЛ, а также применение высокорентабельных и эффективных лекарственных средств (ЛС) [3]. Предотвращение обострений в группах риска является одной из основных задач ведения пациентов со стабильным течением ХОБЛ.

В соответствии с клиническими рекомендациями в качестве фармакологических инструментов предотвращения обострений ХОБЛ активно применяются бронхолитические средства (длительно действующие антихолинергические препараты, длительно действующие β₂-агонисты), муколитики/антиоксиданты (карбоцистеин, N-ацетилцистеин), противовоспалительные средства (фиксированные комбинации ингаляционных длительно действующих β₂-агонистов и глюкокортикостероидов/ГКС), антибактериальные средства (макролиды, фторхинолоны) [10, 11]. Признанные наиболее эффективными в этом плане комбинации длительно действующих β₂-агонистов и глюкокортикостероидов в одном препарате снижают частоту обострений на 26–35% [6, 7, 14], что, к сожалению, не является радикальным решением проблемы.

Известно, что респираторные вирусные инфекции и реактивация бактериальных патогенов, колонизирующих дыхательные пути, являются одним из основных триггеров обострений [9, 13]. Поэтому специфическая и неспецифическая иммунопрофилактика респираторных инфекций, проводимая в период стабильного течения заболевания, представляется еще одной рациональной фармакотерапевтической стратегией предотвращения обострений ХОБЛ.

Для профилактики обострений ХОБЛ могут также применяться лизаты бактерий – возбудителей инфекций респираторного тракта, обладающие,

помимо вакциноподобного эффекта, способностью укреплять различные звенья противовирусного и антибактериального врожденного иммунитета [4]. Однако в последних версиях консенсусных документов, посвященных лечению ХОБЛ (Global Initiative for Obstructive Lung Disease, 2014, 2015, 2016, 2019) [9, 11], четких рекомендаций по применению этих препаратов с целью профилактики обострений пока не содержится.

В связи с этим актуально изучение клинико-фармакологических и фармакоэкономических аспектов применения бактериальных лизатов в контексте их влияния на длительность стабильного течения ХОБЛ и сроков госпитализации по поводу обострения данного заболевания у разных возрастных групп, а также рассмотрение целесообразности их активного применения при наличии коморбидности – сочетания ХОБЛ с хронической болезнью почек (ХБП).

Целью исследования явилось клинико-фармакологическое и фармакоэкономическое изучение влияния применения перорального лизата бактерий – возбудителей инфекций респираторного тракта на длительность периода стабильного течения ХОБЛ и частоту госпитализаций у пациентов, различающихся по факторам риска и коморбидности – наличию хронической болезни почек.

МЕТОДЫ

В работе применены клинико-фармакологические и статистические

методы исследования. Проведен сбор анамнеза обследуемых пациентов, ретроспективный анализ историй болезни стационарных больных, выполнена оценка качества жизни пациентов, проведена их кластеризация. В фармакоэкономическом ABC/VEN-анализе потребления лекарственных препаратов для лечения ХОБЛ определены наиболее финансово емкие средства. Для проведения анализа затрат, а также влияния на бюджет определена текущая и ожидаемая практика медикаментозного лечения пациентов из целевой популяции ХОБЛ среднетяжелого течения. С помощью анализа «стоимость (затраты) – эффективность» (анализ эффективности затрат) проведена фармакоэкономическая оценка целесообразности применения бактериального лизата (Бронхо-мунал[®], «Сандоз д.д.», Словения) в комплексной фармакотерапии ХОБЛ среднетяжелого течения. Рассмотрены возможности использования оригинального лизата бактерий для оптимизации фармакотерапии ХОБЛ.

Группы обследованных больных. Из 126 больных ХОБЛ, включенных в исследование, у 48 установлен курсовой прием (по 1 капсуле ежедневно в течение 10 дней каждого из 2–3 последующих месяцев) перорального бактериального лизата после предыдущей госпитализации. У 35 из них анамнестические данные о применении этого иммуностимулятора подтверждены архивной первичной медицинской документацией (врачебными рекомендациями при выписке). 38 больных получили один курс бактериального лизата, 10 пациентов – два курса и более.

48 больных, принимавших указанный иммуностимулятор в период между предыдущей и настоящей госпитализациями, составили основную группу, условно обозначенную как «бактериальный лизат». В этой группе у 28 человек были сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), у 8 – хроническая болезнь почек (ХБП). 78 оставшихся пациентов сформировали контрольную группу,

из них у 32 были сопутствующие ССЗ, у 12 – ХБП.

Кластеризация больных. В каждой группе включенных в исследование пациентов выделены парные кластеры в зависимости от:

- возраста: ≤ 70 лет и > 70 лет;
- наличия/отсутствия сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и ХБП;
- исходного постбронходилатационного объема форсированного выдоха за одну секунду (FEV₁): $\leq 50\%$ и $> 70\%$;
- исходного числа обострений за один год до предыдущей госпитализации: ≥ 2 и < 2 обострений в год;
- числа проведенных курсов приема перорального бактериального лизата: 1 и ≥ 2 курсов (только для группы «бактериальный лизат»).

Межгрупповые сравнения двух независимых выборок проводили с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Для сравнения двух зависимых выборок использовался одновыборочный критерий Вилкоксона. Тестирование нулевых гипотез об отсутствии различий между долями проводили с применением критерия хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса и точного критерия Фишера. За критическое значение уровня статистической значимости принималось $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

48 пациентов, принимавших пероральный БЛ в период между предыдущей и настоящей госпитализациями, и 78 больных контрольной группы статистически значимо не отличались по возрасту. Хотя доля мужчин в группе «бактериальный лизат» была больше в сравнении с контролем, математически подтвержденных гендерных различий между группами не было установлено. У больных обеих групп преобладающим был смешанный клинический фенотип ХОБЛ, статистически значимых отличий групп по доле больных с этим и другими клиническими фенотипами заболевания не выявлено.

Пациенты двух групп в математически подтвержденной степени не отличались друг от друга по числу использованных во время предыдущей

госпитализации антимикробных препаратов.

Учитывая, что частота последующих госпитализаций и рецидивов заболевания может зависеть от исходной тяжести заболевания и коморбидности, сравнили постбронходилатационный объем форсированного выдоха за одну секунду (FEV₁), зарегистрированный во время предыдущей госпитализации, и доли пациентов с наличием ССЗ (гипертонической болезни, ИБС, кардиосклероза, хронической сердечной недостаточности, аритмий), сахарного диабета и ХБП. Существенных межгрупповых различий по этим критериям не установлено (табл. 1).

В рамках настоящего исследования мы не смогли подтвердить тезис о сокращении периода между госпитализациями по поводу обострений ХОБЛ у больных под влиянием сопутствующих ССЗ. В контрольной группе 10%-ная разница продолжительности этого периода в кластерах больных, различающихся по наличию сопутствующих заболеваний, не имела статистической значимости. Курсовой прием БЛ отсрочивал последующую госпитализацию больных как с наличием, так и при отсутствии сопутствующих ССЗ. Однако эффективность иммуностимулятора была выше именно у пациентов с сопутствующими заболеваниями, у которых на 40% увеличивалась продолжительность между последними госпитализациями, в то время как у пациентов без ССЗ – всего на 27%. В контрольной группе при наличии указанных сопутствующих заболеваний период стабильного течения ХОБЛ был на 22% короче, чем у больных без ССЗ. БЛ пролонгировал период между предыдущей госпитализацией и последующим обострением ХОБЛ у пациентов с ССЗ на треть, а у больных без этих сопутствующих заболеваний – в 1,5 раза.

Таким образом, БЛ увеличивал длительность стабильного течения заболевания у больных, различных по кластеру коморбидности, но при этом статистически значимо пролонгировал период до следующей

ТАБЛИЦА 1. FEV₁ во время предыдущей госпитализации и сопутствующие заболевания у больных ХОБЛ**TABLE 1.** FEV₁ during previous hospitalization and concomitant diseases in patients with COPD

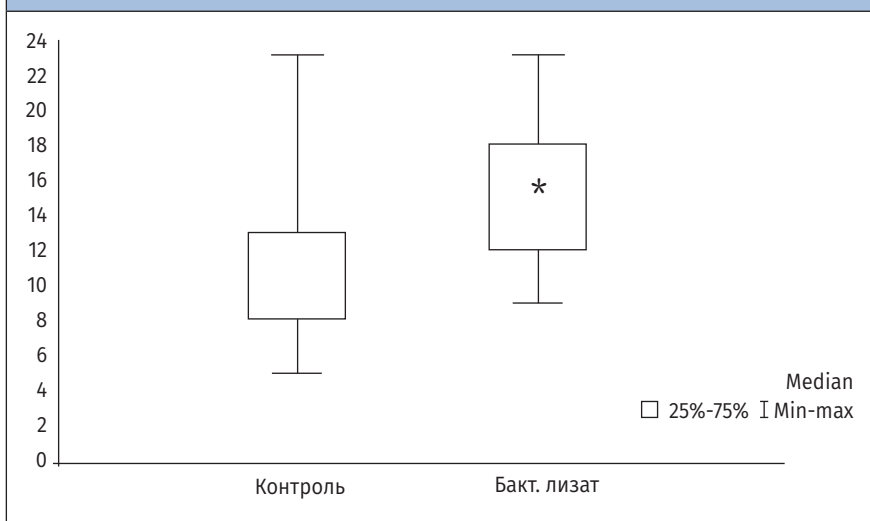
	Контрольная группа	Больные, получавшие в дальнейшем бактериальный лизат
FEV ₁ , % от нормы (среднее ± стандартное отклонение)	48,9 ± 12,3	45,5 ± 9,8
Сердечно-сосудистые заболевания, %	61,8	66,7
Сахарный диабет, %	11,1	13,2
ХБП, %	56,3	54,0

госпитализации по поводу обострения ХОБЛ только у лиц с сопутствующими ССЗ.

В настоящее время ХОБЛ рассматривается как заболевание с системными проявлениями. При ХОБЛ аспекты коморбидного фона и мультиморбидности неизменно актуальны. Учет коморбидности у пациентов с ХОБЛ – важная составляющая как клинического, так и социального прогноза. При этом поражение почек, как главного органа элиминации, по-прежнему остается важной терапевтической и клинико-фармакологической проблемой, которая усугубляется и тем, что ежегодно происходит рост частоты поражения почек вторичного характера.

В связи с этим мы изучили применение лизата бактерий при сопутствующем поражении почек у пациентов с ХОБЛ. Снижение риска обострений ХОБЛ и госпитализаций по этому поводу у больных с сопутствующей патологией мочевыделительной системы – хронической болезнью почек (ХБП) – является важной стратегической задачей фармакотерапии пациентов с ХОБЛ стабильного течения.

Курсовое применение перорального бактериального лизата отсрочивало следующую госпитализацию по поводу обострения ХОБЛ у пациентов как с наличием (рис.), так и с отсутствием коморбидного фона – сопутствующей ХБП.

РИСУНОК. Влияние бактериального лизата на длительность (месяцы) периода между последними госпитализациями по поводу обострения ХОБЛ у пациентов с сопутствующей ХБП**FIGURE.** Effect of bacterial lysate on the duration (months) of the period between recent hospitalizations due to exacerbation of COPD in patients with concomitant CKD* $p \leq 0,005$ в сравнении с контрольной группой.

Следует отметить, что, как и в случае с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, клиническая эффективность изучаемого иммуностимулятора была выше именно у пациентов с сопутствующей ХБП. У этих больных изучаемый бактериальный лизат увеличивал на 35% продолжительность периода между последними госпитализациями по поводу обострения ХОБЛ, а у пациентов без ХБП – на 20%. При этом в последнем случае вероятность нулевой гипотезы была выше порогового значения ($p \leq 0,255$). В контрольной группе при наличии ХБП длительность стабильного течения ХОБЛ была на 20% меньше, чем у больных без данной сопутствующей патологии мочевыделительной системы.

Применяемый бактериальный лизат пролонгировал период между предыдущей госпитализацией по поводу ХОБЛ и последующим обострением заболевания (с госпитализацией или без таковой) у пациентов с сопутствующей ХБП на 35%, а у больных без фоновой ХБП – на 50%.

Таким образом, изучаемый бактериальный лизат пролонгировал длительность стабильного течения заболевания у больных разных по коморбидности кластеров, но при этом статистически значимо увеличивал период до следующей госпитализации по поводу обострения ХОБЛ только у пациентов с сопутствующей ХБП. В проведенном нами фармакоэкономическом ABC/VEN-анализе потребления лекарственных препаратов для лечения ХОБЛ определены наиболее финансово емкие средства в структуре врачебных назначений: тиотропия бромид и комбинации «ипратропия бромид + фенотерол», «салметерол + флутиказон» с удельным весом в структуре денежных затрат 56,4, 16,3 и 9,0% соответственно. Нами произведен расчет финансовых затрат на лекарственное лечение целевой популяции пациентов в текущей практике при включении изучаемого иммуностимулятора в схему фармакотерапии. Сумма затрат бюджета в рамках текущей практики составила 33419 руб. на одного пациента

в год в выбранной целевой популяции (без включения в схему фармакотерапии иммуностимулятора). При включении в схему фармакотерапии изучаемого иммуностимулятора сумма затрат на одного пациента в год увеличивается на 2610 руб. ($435 \times 3 = 1305$ руб. – курс три месяца \times 2 раза в год/весна и осень/ = 2610 руб.) и составляет 36029 руб., что на 7,8% увеличивает прямые затраты на одного пациента в год. Однако включение, согласно передовым отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям, изучаемого бактериального лизата в схему терапии сопровождается как улучшением качества лечения пациентов с ХОБЛ, так и экономией бюджета в целом, поскольку данное фармакотерапевтическое вмешательство снижает количество неблагоприятных событий, в т.ч. обострений ХОБЛ. В группе пациентов, принимавших тестируемый иммуномодулятор, на 33% снизилась частота обострений ХОБЛ. Нами произведен подсчет прямых и непрямых затрат на одну госпитализацию одного пациента рассматриваемой целевой популяции (обострение ХОБЛ среднетяжелого течения). Прямые медицинские затраты составили 352 руб/сут; немедицинские – 260 руб/сут. (суммарно – 612 руб/сут). Экономия бюджета составляет: 36029 руб. – 3044,25 руб. = 32984,75 руб. При сумме 33419 руб. в рамках текущей практики экономия при включении тестируемого иммуностимулятора – 434,25 руб./год (по прямым затратам), или 1,2% в год. Помимо значимого сокращения частоты госпитализаций, уменьшилось количество вызовов скорой помощи, посещений врача и дней нетрудоспособности (–12 дней). В структуре непрямых затрат терапия, включавшая иммуностимулятор, снижала выплаты

ТАБЛИЦА 2. Расчет количества QALY
TABLE 2. QALY calculation

Критерий	Схема фармакотерапии без применения бактериального лизата	Схема фармакотерапии с применением бактериального лизата
Изменение балла SGRQ	-4,07	-5,04
SGRQ total	45,32	45,78
EQ5D балл, QALY	0,822	0,827
Δ QALY	0,005	

в связи с утерей трудоспособности. В группе пациентов, получающих стандартную терапию, непрямые затраты были в 1,3 раза выше, чем в группе пациентов, дополнительно получавших иммуностимулятор.

Таким образом, включение изучаемого иммуностимулятора в схемы фармакотерапии ХОБЛ повысит качество жизни пациентов и будет способствовать снижению нагрузки на бюджет системы здравоохранения.

При включении в схему лечения БЛ показатель снижения частоты и выраженности симптомов по SGRQ (SE) составил –5,04 (0,54) балла, тогда как в контрольной группе –4,07 (0,54) балла при разнице (95% CI) 0,97 балла. При сравнении двух схем лечения с точки зрения профиля безопасности статистически значимых различий выявлено не было: 28% пациентов в группе с БЛ и 27,2% в группе контроля отмечали неблагоприятные эффекты медикаментозной терапии. Результаты расчета количества QALY представлены в таблице 2.

Таким образом, с позиции анализа «затраты – полезность» включение в схему фармакотерапии ХОБЛ изучаемого БЛ приводит как к снижению затрат, так и к увеличению полезности (QALY).

Принимая во внимание выявленные тренды, можно предположить,

что в долгосрочной перспективе добавление в схему фармакотерапии пациентов с ХОБЛ изучаемого иммуностимулятора приведет к сокращению показателя смертности.

ВЫВОДЫ

В ходе проведенных исследований установлено, что пероральный БЛ пролонгирует период стабильного течения ХОБЛ у больных вне существенной зависимости от наличия/отсутствия сопутствующих ССЗ и ХБП, при этом статистически значимое увеличение периода (на 40 и 35% соответственно) до следующей госпитализации по поводу обострения ХОБЛ выявлено только у больных с наличием указанных сопутствующих заболеваний. Показано, что включение в схему фармакотерапии ХОБЛ перорального лизата 8 наиболее распространенных респираторных патогенов приводит к снижению финансовых затрат (на 14% на одного пациента в год) при сокращении симптоматики ХОБЛ и улучшении качества жизни пациентов. Показатель соотношения «затраты – эффективность» при использовании анализируемого лизата бактерий значительно меньше, чем при терапии без его использования.

Поступила / Received 29.10.2019

Поступила после рецензирования / Revised 13.11.2011

Принята в печать / Accepted 14.11.2019

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Новые возможности в профилактике обострений хронической обструктивной болезни легких. Заключение группы специалистов Российского респираторного общества. Пульмонология. 2016;27 (1):108–113.
2. Авдеев С.Н. Значение обострений для пациентов с ХОБЛ. Эффективная фармакотерапия. Пульмонология

и оториноларингология. 2014;(2):36–41.

3. Ишмуралин Г.П. Медико-экономические показатели амбулаторного и госпитального лечения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой при экстренной госпитализации. Казанский медицинский журнал. 2016;97 (6):950–957.

4. Калужин О.В. Топические бактериальные лизаты в профилактике и лечении респираторных инфекций. Оториноларингология. 2016;2 (2):70–74.

5. Тришина В.В., Бычкова Л.В., Федоренко М.Г. и др. Особенности влияния ХОБЛ на развитие почечной патологии и идентификацию характера поражения почек с использованием специфических маркеров. *Вестник РУДН, серия Медицина*. 2012;(2):76–79.
6. Челенкова И.Н., Бунятян Н.Д., Трофименко И.Ю. Влияние перорального бактериального лизата на продолжительность ремиссии ХОБЛ: фармакоэпидемиологическое исследование. *Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике*. 2015;(4):49–52.
7. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *РМЖ*. 2014;(5):331–347.
8. Han M.K., Agusti A., Calverley P.M., Celli B.R. et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):598–604.
9. <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/>

10. Buist A., McBurnie m., Vollmer W. et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007;370:741–750.
11. Cazzola M. et al. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*. 2015;31:68–78.
12. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2018. <https://goldcopd.org/>
13. Landis S.H., Muellerova H., Mannino D.M., et al. *International Journal of COPD*. 2014;(9):597–611.
14. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3: e442.
15. Safka K.A., Wald J., Wang H. et al. GOLD stage and treatment in COPD: a 500 patient point prevalence study. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2017;4(1):45–55.
16. Yach D., Hawkes C., Gould C.L., Hofman K.J. The global burden of chronic diseases: overcoming impediments to prevention and control. *JAMA*. 2004;291:2616–2622.

REFERENCES

1. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S. et al. New opportunities for prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Respiratory Society Expert Opinion. Pulmonology*. 2016;27 (1):108–113.
2. Avdeev S.N. Importance of relapses in COPD patients. *Effective pharmacotherapy. Pulmonology & Otolaryngology*. 2014;(2):36–41.
3. Ishmurzin G.P. Medico-economic performance of treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma in case of emergency admission. *Kazan medical journal*. 2016;97 (6):950–957.
4. Kalyuzhin O.V. Topical bacterial lysates in the prevention and treatment of respiratory infections. *Otorinolaryngology*. 2016;2 (2):70–74.
5. Trishina V.V., Bychkova V.V., Fedorenko M.G. et al. Influence of COPD on the development of renal disease and identification of nature of kidney with specific markers. *RUDN Journal of Medicine*. 2012;(2):76–79.
6. Chelenkova I.N., Bunyatyan N.D., Trofimenko I.Y. The effect of oral bacterial lysate on the duration of COPD remission: a pharmacoepidemiological study. *Remedium Journal*. 2015;(4):49–52.
7. Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Avdeev S.N. et al. National clinical

- guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *RMJ*. 2014;(5):331–347.
8. Han M.K., Agusti A., Calverley P.M., Celli B.R. et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182 (5):598–604.
9. <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/>
10. Buist A., McBurnie m., Vollmer W. et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007;370:741–750.
11. Cazzola M. et al. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*. 2015;(31):68–78.
12. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2018. <https://goldcopd.org/>
13. Landis S.H., Muellerova H., Mannino D.M., et al. *International Journal of COPD*. 2014;(9):597–611.
14. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3: e442.
15. Safka K.A., Wald J., Wang H. et al. GOLD stage and treatment in COPD: a 500 patient point prevalence study. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2017;4 (1):45–55.
16. Yach D., Hawkes C., Gould C.L., Hofman K.J. The global burden of chronic diseases: overcoming impediments to prevention and control. *JAMA*. 2004;291: 2616–2622.

Информация об авторах:

Челенкова Ирина Николаевна, соискатель, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: chelenkova.in@medsigroup.ru

Олефир Юрий Витальевич, д.м.н., старший научный сотрудник, генеральный директор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Крылов Илья Альбертович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии, Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 163000, Россия, Архангельск, пр. Троицкий, д. 51; e-mail: krylov.ilya@mail.ru

Бунятян Наталья Дмитриевна, д.фарм.н., профессор, главный научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: ndbun@mail.ru

Information about the author:

Irina N. Chelenkova, external doctorate student, Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: chelenkova.in@medsigroup.ru

Yuriy V. Olefir, Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Director General, Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Ilya A. Krylov, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Chair for Pharmacology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Northern State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 51, Troitskiy pr., Arkhangelsk, 163000, Russia; e-mail: krylov.ilya@mail.ru

Natalya D. Bunyatyan, Dr. of Sci. (Pharm.), Professor, Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: ndbun@mail.ru