

Некоторые аспекты применения комбинации формотерола и будесонида: что изменилось?

А.А. Визель¹, ORCID: 0000-0001-5028-5276, e-mail: lordara@inbox.ru

И.Ю. Визель^{1,2}, e-mail: tatpulmo@mail.ru

¹ Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

² Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2

Резюме

Применение комбинации ингаляционного глюкокортикостероида будесонида и бета₂-селективного адrenomиметика длительного действия формотерола рекомендовано как при бронхиальной астме (БА), так и при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), однако показания к их применению за последние 20 лет существенно изменились. При БА произошел переход от регулярного дозирования до тактики единого препарата – регулярно и по требованию, до последней рекомендации – применять по необходимости на всех ступенях лечения БА. При ХОБЛ это сочетание было универсальным препаратом для лечения ХОБЛ тяжелого течения с частыми обострениями или при сочетании с БА, а теперь во внимание принимается не только тяжесть и частота обострений, но и уровень эозинофилии крови. Важная для практического здравоохранения комбинация «будесонид/формотерол» в последние годы стала доступнее благодаря появлению отечественного воспроизведенного препарата с оригинальным капсульным порошковым ингалятором. Препарат прошел сравнительные исследования с оригинальным препаратом как по клинической эффективности, так и по свойствам доставляемых частиц.

Ключевые слова: формотерол, будесонид, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, генерики

Для цитирования: Визель А.А., Визель И.Ю. Некоторые аспекты применения комбинации формотерола и будесонида: что изменилось? *Медицинский совет*. 2019;(15):99-104. doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-99-104.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Some aspects of application of the combination of formoterol and budesonide: what is changed?

Aleksandr A.Vizel¹, ORCID: 0000-0001-5028-5276, e-mail: lordara@inbox.ru

Irina Yu.Vizel^{1,2}, e-mail: tatpulmo@mail.ru

¹ Kazan State Medical University; 49 Butlerova Street, Kazan, 420012, Russia

² Central Research Institute of Tuberculosis; 2 Yauzskaya Alley, Moscow, 107564, Russia

Abstract

The use of a combination of the inhaled glucocorticosteroid budesonide and beta2-selective long-acting adrenergic agonist formoterol is recommended for both bronchial asthma (BA) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), however, indications for their use have changed significantly over the past 20 years. In BA, there was a transition from regular dosing to the tactics of a single drug – regularly and on demand, to the last recommendation – to apply as necessary at all stages of BA treatment. In COPD, this combination was a universal drug for the treatment of severe COPD with frequent exacerbations or in combination with BA, and now not only the severity and frequency of exacerbations, but also the level of blood eosinophilia is taken into account. The combination of budesonide / formoterol, which is important for practical health care, has become more accessible in recent years thanks to the advent of a domestic reconstituted drug with an original capsule powder inhaler. The drug went through comparative studies with the original drug both in clinical efficacy and in the properties of the delivered particles.

Keywords: formoterol, budesonide, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, generics

For citation: Vizel A.A., Vizel I.Yu. Some aspects of application of the combination of formoterol and budesonide: what is changed? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(15):99-104. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-99-104.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хронические бронхообструктивные заболевания остаются одной из значимых проблем в пульмонологии. Прежде всего это БА и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Эти два заболевания являются причиной временной и длительной нетрудоспособности, инвалидности и смертности населения. В связи с этим

международное сообщество создало и постоянно обновляет документы, именуемые глобальной инициативой по бронхиальной астме (GINA) и по ХОБЛ (GOLD). В России утвердилась концепция клинических рекомендаций как основного руководящего документа для врачебной практики. Важно отметить, что все эти документы постоянно обновляются вместе с прогрессом в их диагностике и лечении. Одним из таких вопросов стало применение

ингаляционных стероидов (ИГКС) и их сочетания с длительно действующим бета₂-адреномиметиком формотеролом. Наиболее распространенной комбинацией в настоящее время является сочетание будесонида и формотерола. Обсуждению этой проблемы и ее реализации в Российской Федерации посвящена данная публикация.

ФОРМОТЕРОЛ И ИГКС

Формотерол – бета₂-адреномиметик 12-часового действия – как вещество был запатентован в 1972 г. компанией Yamanouchi Pharmaceutical Co (Япония). Первые англоязычные публикации об этом бронхолитике мы находим в 1980–1981 гг., которые также исходили из Японии. Первый патент на будесонид был получен в 1972 г. в Швеции компанией Aktiebolag Vofors. При анализе публикаций, представленных в Национальной библиотеке США (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>), первая работа, в которой было показано, что будесонид восстанавливает чувствительность рецепторов к формотеролу у больных БА, была опубликована в 1997 г. в Шотландии [1]. В 2001 г. новозеландские ученые описали преимущества фиксированной комбинации «будесонид/формотерол» при лечении БА. Они отметили, что совместное применение этих веществ не приводит к нежелательным взаимодействиям, нарушающим фармакокинетику и фармадинамику каждого из них, а также профиль их безопасности [2]. Эта комбинация была разрешена к клиническому применению в Швеции в 2000 г., и тогда же началась регистрация комбинации в странах Европы и Великобритании. В 2001 г. она была зарегистрирована в России, а в 2006-м разрешена к применению в США. Изначально это сочетание применялось в виде фиксированной комбинации в многодозном порошковом ингаляторе Турбухалер® (Симбикорт) и в виде свободной комбинации посредством порошкового капсульного ингалятора Аэролайзер® (Форадил Комби). Позднее эта комбинация стала применяться посредством интуитивного порошкового многодозного ингалятора Спиромакс® (ДуоРесп) и в виде отечественного препарата Формисонид с капсульным порошковым ингалятором CDM®. Комбинация «формотерол/будесонид» хорошо изучена. Об этом свидетельствует достаточное количество публикаций. На сайте <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> мы находим 889 работ, посвященных этой комбинации, а на сайте Российской научной электронной библиотеки https://elibrary.ru/query_results.asp – 946 таких работ. Но изучение продолжается. На сайте контролируемых клинических исследований <https://clinicaltrials.gov> находим 227 исследований, при этом 10 из них только начинаются.

БА была основным заболеванием, при котором было начато использование комбинации «будесонид/формотерол». В документе GINA-1995 (<https://ginasthma.org/>), в котором уже была определена ступенчатая терапия БА, ИГКС и бета₂-адреномиметики длительного действия были рекомендованы начиная со 2-й степени из 4, однако упоминаний о фиксированной комбинации мы здесь не встретим. В то время ситуационная терапия была

основана на бронхолитиках короткого действия, а ингаляционные стероиды были рекомендованы для так называемой базисной терапии на регулярной основе. Аналогичный подход мы видим и в GINA-2004.

Вполне естественно, что пациент стремится свести к минимуму применение лекарств. Причин тому несколько. Во-первых, если ощущение одышки непостоянно, то больной интуитивно пользуется тем средством, которое приносит облегчение, а вдыхание лекарств, не дающих сиюминутное ощущение, он может счесть излишним. Во-вторых, доступность информационных источников в Интернете оказывает недобрую услугу. Заглянув, например, в реестр лекарственных средств и выхватив оттуда сведения о гормональной терапии и ее негативных последствиях, пациент начинает избегать ингаляционных стероидов. Современные высокие юридические и этические каноны требуют информирования врача и пациента обо всех нежелательных реакциях. И пациент, заглянув на открытый сайт https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_5689.htm с поиском на слово «будесонид», без всяких комментариев о вероятности и частоте видит в разделе «Побочное действие»: раздражение гортани, кашель, кандидоз слизистой оболочки полости рта, парадоксальный бронхоспазм. И это при том, что после ингаляции ИГКС он никакого немедленного облегчения не замечает. В-третьих, может быть экономическая составляющая. Покупая бронхолитик, пациент понимает, что «покупает себе облегчение», а тратить от 400 до 1 500 руб. за препарат, не дающий быстрого облегчения, он уже не хочет. И это несмотря на беседы врача с пациентом. В Республике Татарстан в 2018 г. был проведен опрос пациентов, насколько они придерживаются рекомендаций врача. Приверженность больных БА назначениям врачей составила 57,2% [3], то есть каждый второй пациент не выполнял рекомендации.

В то же время частота применения бронхолитиков короткого действия, по данным известного британского ученого Мартина Партриджа, составляла 74% и была связана с тем, что при ухудшении состояния больные стремились сами скорректировать лечение, но делали это не так, как это сделали бы врачи [4]. Подобный анализ терапии больных БА, проведенный в Казани, показал, что больные применяли бронхолитики короткого действия в 76,2% случаев, несмотря на то, что им была назначена базисная терапия [5].

Все эти данные подводят к мысли о том, что должен быть рациональный подход к терапии БА, основанный на оптимальном медикаментозном контроле над заболеванием при достижении максимальной приверженности назначенной терапии.

Такой подход мы находим в обновлении GINA-2006 (<https://ginasthma.org/>), где говорится, что ингаляторы, содержащие фиксированные комбинации формотерола и будесонида, могут использоваться как для неотложной, так и для регулярной поддерживающей терапии. При назначении по потребности оба компонента комбинации «будесонид – формотерол» способствуют эффективному предотвращению тяжелых обострений у пациентов, получающих комбинированную терапию в качестве поддер-

живающего лечения, и улучшают контроль над БА при сравнительно невысоких дозах препаратов. Впервые пациенту было предложено применять при необходимости фиксированную комбинацию «ИГКС/ДДБА» (длительным действующим бета₂-адреномиметиком), а не бронхолитик короткого действия. При этом эффект препарата, ощущаемый пациентом, был сопоставимым благодаря тому, что по скорости бронходилатации формотерол не уступает бронхолитикам короткого действия. Такому подходу предшествовал большой пул из 16 рандомизированных клинических исследований, в которые было включено 22 748 больных БА, сделавший легитимным тактику, названную как SMART-терапия. Она предусматривала регулярное применение будесонида/формотерола 2 раза в сутки, а также по потребности. Суммарная частота применения комбинации была ограничена только кумулятивной дозой формотерола [6]. Позднее этот вариант терапии был распространен и на комбинацию «беклометазон/формотерол» под названием «MART-терапия» [7]. В 5-ступенчатой схеме лечения БА, согласно GINA-2018 (<https://ginasthma.org/>), комбинация «ИГКС/формотерол» была рекомендована на 3–5-й ступенях лечения БА.

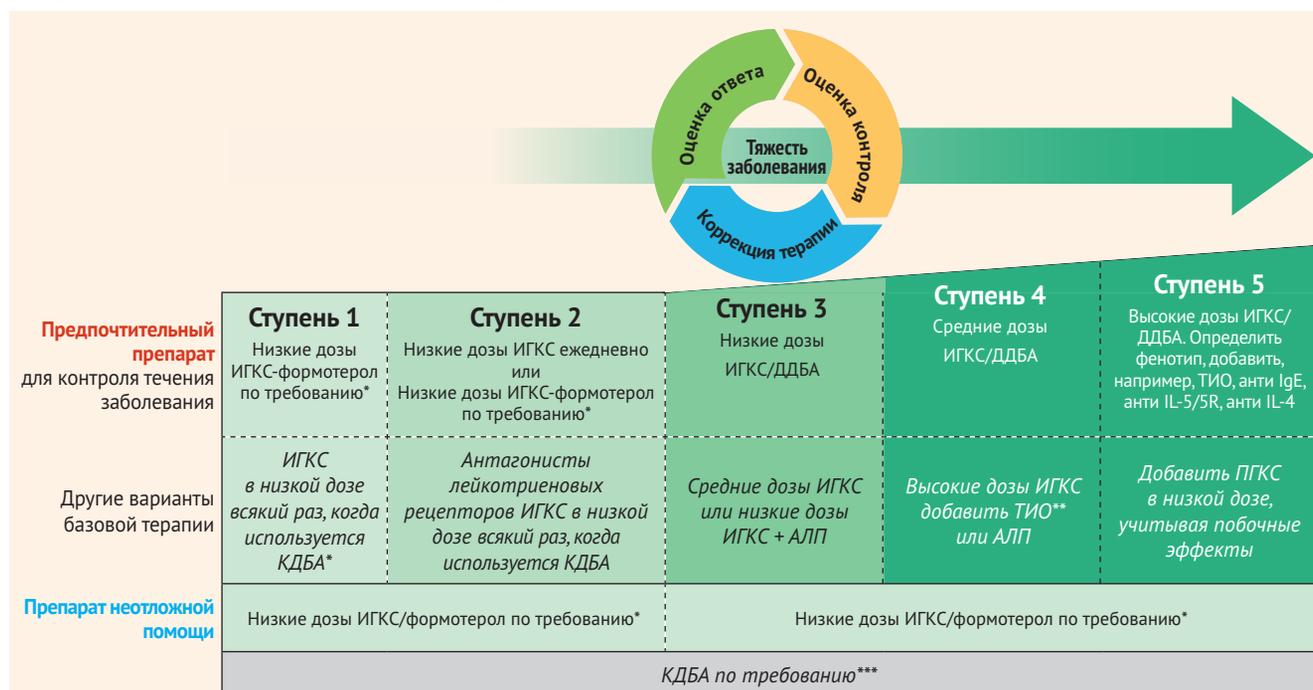
В 2019 г. в тактике применения будесонида/формотерола произошло очередное обновление – концепция «противовоспалительного бронхолитика». В глобальной инициативе GINA-2019 (<https://ginasthma.org/>) примене-

ние комбинации «низкая доза ИГКС/формотерол» рекомендовано на всех ступенях лечения БА (рис.).

С этого момента появилась реальная перспектива значительного повышения приверженности больных назначению врача. Теперь рекомендации по применению комбинации «будесонид/формотерол» по потребности стали совпадать с желанием пациента применять ингалятор только тогда, когда в том возникает потребность.

ХОБЛ также была и остается показанием к применению комбинации «ИГКС/ДДБА». Но и при ХОБЛ показания к их применению претерпели существенные метаморфозы. Применение ИГКС при ХОБЛ началось в 90-е гг. XX в. и не было лишено дискуссий. Причина тому историческая дихотомия развития учения о ХОБЛ. Хорошо известно, что британский путь понимания ХОБЛ основывался на воспалении, и применение ИГКС было логичным, тогда как американский путь в основу патогенеза заболевания ставил эмфизему, и логика применения ИГКС вызывала сомнения. Множество проведенных исследований – рандомизированных и наблюдательных – сместили мнение в сторону их применения. Никого не смутило, что одно из крупнейших контролируемых исследований TORCH не сумело доказать влияния на смертность от ХОБЛ комбинации «ИГКС/ДДБА», а только смертность «от всех причин». Более того, разработанные высокодозные комбинации «ИГКС/ДДБА» позиционировались как целевые для лече-

- **Рисунок.** Ступенчатая терапия БА согласно глобальной инициативе GINA-2019
- **Figure.** Stepwise therapy for asthma according to the 2019 GINA global initiative



* Регулярное назначение бета₂-агонистов как короткого, так и длительного действия не рекомендуется в отсутствие регулярной терапии ИГКС.

** Тиотропий в ингаляторе, содержащем раствор (Респимат), зарегистрирован в РФ для лечения пациентов старше 18 лет, уже получающих ИГКС и ДДБА, у которых не достигается контроль заболевания при лечении по крайней мере ИГКС (или ИГКС/ДДБА).

*** Если пациент получает терапию фиксированными комбинациями Будесонид/Формотерол или Беклометазон/Формотерол в низких дозах, возможно применение тех же препаратов для купирования симптомов, т.е. в режиме единого ингалятора (данный режим одобрен только для лиц старше 18 лет).

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – бета₂-агонист длительного действия; АЛП – антилейкотриеновые препараты; ПГКС – пероральные глюкокортикостероиды; КДБА – бета₂-агонист короткого действия; ТИО – тиотропий.

Адаптировано: Глобальная инициатива по бронхиальной астме. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. 2019. Доступно по ссылке: www.ginaasthma.org © 2017. Глобальная инициатива по бронхиальной астме, все права защищены. Использование по экспресс-лицензии владельца.

ния ХОБЛ тяжелого течения с частыми обострениями. В документе глобальной инициативы по диагностике и лечению ХОБЛ – GOLD-2004 ингаляционные глюкокортикоиды были рекомендованы начиная с IIb-стадии и выше (средняя степень тяжести по классификации того времени) (<https://goldcopd.org>) большим с частыми обострениями, а комбинации «будесонид/формотерол» и «флутиказон/салметерол» вошли в список рекомендуемых препаратов. В GOLD-2006 ИГКС были рекомендованы начиная с 3-й стадии из 4. Комбинация «ИГКС/ДДБА» сохранила свое место в лечении ХОБЛ согласно пересмотру документа в 2011 г. Однако начиная с этого года эксперты GOLD стали делить больных на четыре категории ABCD, основываясь на параметрах спирометрии, частоте обострений/госпитализаций и ответах на вопросники mMRC или CAT. Комбинация «ИГКС/ДДБА» была рекомендована больным из групп C и D среди препаратов первой линии. В 2015 г. сохранилась позиция этих препаратов – как рекомендуемый первый выбор. 2017 г. принес существенные изменения в деление больных на группы ABCD, данные спирометрии были вынесены за пределы таблицы как первичный критерий диагноза, а деление на ABCD стало основываться только на частоте обострений/госпитализаций и ответах на вопросники mMRC или CAT. Комбинация «ИГКС/ДДБА» перестала быть рекомендуемой всем больным стартовой терапией в группах C и D, на первое место вышли бронхолитики длительного действия. Однако там же было отмечено, что ИГКС/ДДБА высокоэффективны у больных тяжелой ХОБЛ с частыми обострениями. Эксперты тогда же отметили, что прогноз высокой эффективности ИГКС при ХОБЛ связан с эозинофилией крови и мокроты. В последней, доступной на сайте <https://goldcopd.org> редакции GOLD-2019 схема лечения разделилась на два этапа – начальная терапия и последующее лечение. На начальном этапе комбинация «ИГКС/ДДБА» была рекомендована только больным группы D с частыми обострениями и эозинофилией крови. При последующей терапии комбинация «ИГКС/ДДБА» стала вариантом второй ступени лечения как при сохраняющейся одышке, так и при сохраняющихся обострениях. Частые изменения в содержании документов и довольно сложные для врача первичного звена схемы назначений могут затруднить их внедрение в реальную клиническую практику.

Эксперты Российского респираторного общества разработали собственные клинические рекомендации, в которых учтены все критерии GOLD, но отсутствует градация на ABCD, а схема лечения доступна для понимания и использования врачами первичного звена. Место ИГКС/ДДБА четко определено в качестве препаратов выбора или второй ступени лечения у больных с частыми обострениями и эозинофилией крови (www.spulmo.ru).

Основу применения при БА и ХОБЛ будесонида/формотерола и доказательную базу для показаний к назначению и режимов применения разработали компании – производители оригинальных препаратов. Однако в современных условиях не менее важным является доступность препарата как в коммерческой аптеке, так и в льготе – региональной и федеральной, постоянство

поставок и контроль качества. В последние годы в России впервые сложилась ситуация, когда отечественные генерики вышли на рынок наравне с западными воспроизведенными препаратами, с конкурентными по качеству лекарственными формами. Отечественный препарат будесонид/формотерол в дозе 160/4,5 мкг представлен в виде фиксированной комбинации, каждая доза которого содержится в отдельной капсуле, а доставка осуществляется посредством оригинального порошкового ингалятора Инхалер CDM. Федеральные эксперты дали высокую оценку этому устройству, которое гарантирует полноту доставляемой дозы и обеспечивает аудиовизуальный и вкусовой контроль за ее приемом [8]. Эффективность и безопасность этого капсульного порошкового ингалятора были доказаны в многоцентровом клиническом открытом сравнительном рандомизированном параллельном в двух группах исследовании, а аэродинамические свойства ингалятора Инхалер CDM были сопоставимы с ингаляторами других ведущих производителей; все ингаляторы продемонстрировали сопоставимые результаты по показателям однородности дозирования и респираторной фракции в сравнении с референтными на 7-ступенчатом каскадном импакторе нового поколения Next (Copley Scientific Limited, Англия). Десятичная шкала предпочтений не показала каких-либо различий в приверженности терапии, в т. ч. в количестве ошибок, во всех группах пациентов [9, 10]. Проведенный анализ «затраты – эффективность» показал преимущества применения отечественных генериков, делая лечение БА менее затратным для системы здравоохранения [11].

Клинический пример. Мы наблюдали пациентку с БА, показавшую высокую приверженность и надежный эффект при применении отечественного генерика будесонид/формотерол в дозе 160/4,5 мкг. Больная Р., 53 года, педагог без вредных привычек и профессиональных вредных факторов, обратилась к врачу впервые в 2008 г. с жалобами на мучительный сухой приступообразный кашель со скудной светлой мокротой. Дыхание было жестким, хрипы не выслушивались. Перкуторный звук оставался легочным. Данные спирометрии были в пределах нормы (ОФВ₁ 106% от должного). Первичным диагнозом был хронический (необструктивный) бронхит. Получала фенспирид, амброксол, пролонгированный теofilлин с небольшим положительным эффектом. Пациентку дообследовали, и была выявлена положительная кожная реакция на дикорастущие травы. Углубленный сбор анамнеза позволил выявить крапивницу, развившуюся в студенческие годы на кавказский орешник. Был выставлен новый диагноз «атопическая бронхиальная астма средне-тяжелого течения, обострение». Однако на повторную консультацию пациентка не пришла, а вновь обратилась за медицинской помощью в 2017 г. В течение 9 лет ее состояние было относительно стабильным, но с декабря 2016-го стал появляться сильный сухой кашель при стрессовых ситуациях. Пациентка самостоятельно начала ингаляции оригинального фенотерола/ипратропия через небулайзер с хорошим клиническим эффектом.

● **Таблица.** Параметры спирометрии больной Р. в течение периода активного наблюдения

● **Table.** Spirometry parameters of patient R during active monitoring

ДАТА		13.02.2017	20.02.2017	27.03.2017	05.06.2017	23.09.2017	16.04.2018
FVC	Л	1,49	3,27	3,67	3,69	3,56	3,68
FEV1	Л	0,74	2,3	2,59	2,81	2,49	2,68
FEV1/FVC	%	49,7	70,3	70,6	76,2	69,9	72,8
PEF	Л/с	2,55	6,82	7,76	7,5	6,58	7,15
FEF25	Л/с	0,76	3,88	5,47	5,92	5,05	5,24
FEF50	Л/с	0,37	1,88	2,21	3,33	2,2	2,21
FEF75	Л/с	0,16	0,58	0,55	0,69	0,43	0,59
FEF2575	Л/с	0,38	1,58	1,7	2,48	1,58	1,95

В феврале 2017 г. у больной были дистанционные сухие хрипы, а при аускультации – грубые сухие хрипы по всем полям. Артериальное давление было 136/87 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 107 в минуту. Спирометрия выявила тяжелые обструктивные нарушения с высокой степенью обратимости после бронхолитиков. Пульсоксиметрия показала десатурацию в покое до 90% (90–93%), а после бронхолитика – 89–90%. Общий ИГЕ крови достигал 299 единиц. Рентгеновская компьютерная томография высокого разрешения свидетельствовала о наличии ограниченных «сухих» цилиндрических бронхоэктазов, частичной релаксации правого купола диафрагмы, аксиальной грыжи пищеводного отверстия и дивертикула 12-перстной кишки. Диагноз «бронхиальная астма атопическая, неконтролируемая, тяжелого течения. Бронхоэктазии». В течение 5 дней она принимала преднизолон по 20 мг внутрь утром; омега-3 – 20 мг внутрь вечером, два раза в день проводили небулизацию отечественного генерика ипратропия/фенотерола. В последующие 2 недели системный стероид был заменен на небулизацию будесонида по 1000 мкг 2 раза в сутки. Дыхание оставалось жестким, выслушивались единичные сухие хрипы по всем полям. Была отмечена значительная положительная клиническая и функциональная динамика. С марта 2017 г. пациентка была переведена на монотерапию фиксированной комбинацией «будесонид/формотерол» 160/4,5 мкг в режиме регулярной терапии и терапии по требованию. Потребности в препаратах короткого действия у больной не стало. Пациентка соблюдала все рекомендации, полоскала рот после ингаляций. К июню

2017-го ей было достаточно двух ингаляций препарата, утром и вечером. Она отмечала, что ее приверженность к препарату связана с тем, что не только чувствует облегчение, но и уверена в доставке дозы (каждый раз проверяла пустоту капсулы). Последний визит был зарегистрирован в апреле 2018 г. Пациентка сообщила, что перенесла ОРВИ и ей было достаточно в этот период двух доз, утром и вечером. Состояние оставалось стабильным. До настоящего времени активно за помощью не обращалась. Динамику основных показателей спирометрии форсированного выдоха отражает *таблица*.

В данном случае в основе терапии больной было применение отечественных препаратов, которые обеспечили стабилизацию состояния и достижение контроля над БА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение комбинаций «ИГКС/ДДБА» остается одним из основных методов медикаментозной терапии хронических бронхообструктивных заболеваний, а комбинация «будесонид/формотерол» является эффективной и безопасной в режиме как регулярного дозирования, так и приема по требованию. Появление и внедрение отечественного воспроизведенного препарата на основе этой комбинации повышает уровень гарантированного лекарственного обеспечения и снижает экономическое бремя лечения БА и ХОБЛ.



Поступила / Received 07.10.2019
Отрецензирована / Review 21.10.2019
Принята в печать / Accepted 25.10.2019

Список литературы

1. Tan K.S., Grove A., McLean A., Gnosspelius Y., Hall I.P., Lipworth B.J. Systemic corticosteroid rapidly reverses bronchodilator subsensitivity induced by formoterol in asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(1):28-35. doi: 10.1164/ajrccm.156.1.9610113.
2. McGavin J.K., Goa K.L., Jarvis B. Inhaled budesonide/formoterol combination. *Drugs.* 2001;61(1):71-8; discussion 79-80. doi: 10.2165/00003495-200161010-00007.
3. Визель А.А., Визель И.Ю., Салахова И.Н., Вафина А.Р. Приверженность при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких: от проблемы к решению. *Фарматека.* 2019;26(5):34-38. doi: 10.18565/pharmateca.2019.5.122-126.
4. Partridge M.R., van der Molen T., Myrseth S.E., Busse W.W. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the
- INSPIRE study. *BMC Pulm Med.* 2006;(6):13. doi: 10.1186/1471-2466-6-13.
5. Визель А.А., Вафина А.Р., Визель И.Ю., Борознова И.Н., Дьякова Е.В., Кудрявцева Э.З. Характеристика больных бронхиальной астмой, поступивших в стационары города Казани. *Сибирское медицинское обозрение.* 2017;(5):40-47. doi: 10.20333/2500136-2017-5-40-47.
6. Sobieraj D.M., Weeda E.R., Nguyen E., Coleman C.I., White C.M., Lazarus S.C., Blake K.V., Lang J.E.,

- Baker W.L. Association of inhaled corticosteroids and long-acting β -agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018;319(14):1485-1496. doi: 10.1001/jama.2018.2769.
- Crisafulli E., Zanini A., Pisi G., Pignatti P. Poli G., Scuri M., Chetta A. Inhaled beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate extrafine fixed combination for the treatment of asthma. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(5):481-90. doi: 10.1586/17476348.2016.1161508.
 - Игнатова Г.Л., Белевский А.С. Современные способы ингаляционной доставки лекарств при лечении бронхообструктивных заболеваний. *Астма и аллергия*. 2018;(2):21-28. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/astma/Asthma_2_2018_21.pdf.
 - Зырянов С.К., Галеева Ж.А., Белоусов Ю.Б. Качественные генерики для лечения бронхообструктивных заболеваний: свет в конце тоннеля есть! *Лечащий врач*. 2014;(11):72-75. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2014/11/15436100/>.
 - Елисеева Е.В., Невзорова В.А., Манеева Е.С., Гончарова Р.К. Лекарственное обеспечение при заболеваниях органов дыхания: возможности и решения. *РМЖ*. 2018;10(1):28-35. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Lekarstvennoe_obespechenie_pri_zabolevaniyah_organov_dyhaniya_vozmoghnosti_iresheniya/#ixzz62Jx0KVtX.
 - Белевский А.С., Зайцев А.А. Фармакоэкономические аспекты терапии бронхиальной астмы. *Медицинский совет*. 2018;(15):60-68. doi: 10.21518/2079-701X-2018-15-60-68.
-
- ### References
- Tan K.S., Grove A., McLean A., Gnospelius Y., Hall I.P., Lipworth B.J. Systemic corticosteroid rapidly reverses bronchodilator subsensitivity induced by formoterol in asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(1):28-35. doi: 10.1164/ajrccm.156.1.9610113.
 - McGavin J.K., Goa K.L., Jarvis B. Inhaled budesonide/formoterol combination. *Drugs*. 2001;61(1):71-8; discussion 79-80. doi: 10.2165/00003495-200161010-00007.
 - Vizel A.A., Vizel I.Yu., Salakhova I.N., Vafina A.R. Adherence in bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease: from a problem to a solution. *Pharmateca = Farmateka*. 2019;26(5):34-38. (In Russ.) doi: 10.18565/pharmateca.2019.5.122-126.
 - Partridge M.R., van der Molen T., Myrseth S.E., Busse W.W. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm Med*. 2006;6:13. doi: 10.1186/1471-2466-6-13.
 - Vizel A.A., Vafina A.R., Vizel I.Yu., Salakhova I.N., Dyakova E.V., Kudryavtseva E.Z. Characteristics of patients with bronchial asthma have admitted to the stationers of the city of Kazan. *Siberian Medical Review*. 2017;(5):40-47. (In Russ.) doi: 10.20333/2500136-2017-5-40-47.
 - Sobieraj D.M., Weeda E.R., Nguyen E., Coleman C.I., White C.M., Lazarus S.C., Blake K.V., Lang J.E., Baker W.L. Association of inhaled corticosteroids and long-acting β -agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018;319(14):1485-1496. doi: 10.1001/jama.2018.2769.
 - Crisafulli E., Zanini A., Pisi G., Pignatti P. Poli G., Scuri M., Chetta A. Inhaled beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate extrafine fixed combination for the treatment of asthma. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(5):481-90. doi: 10.1586/17476348.2016.1161508.
 - Ignatova G.L., Belevskiy A.S. Modern techniques for inhalation drug delivery in the treatment of bronchial obstructive diseases. *Astma i allergiya = Asthma and Allergy*. 2018;(2):21-28. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/astma/Asthma_2_2018_21.pdf.
 - Zyryanov S.K., Galeeva Zh.A., Belousov Yu.B. High-quality generics for treatment of broncho-obstructive diseases: There is a light at the end of the tunnel! *Lechashchiy vrach = Attending Physician*. 2014;(11):72-75. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2014/11/15436100/>
 - Eliseeva E.V., Nevzorova V.A., Maneeva E.S., Goncharova R.K. Medicine provision in case of diseases of the respiratory system: opportunities and solutions. *RMZH = RMJ*. 2018;10(1):28-35. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Lekarstvennoe_obespechenie_pri_zabolevaniyah_organov_dyhaniya_vozmoghnosti_iresheniya/#ixzz62Jx0KVtX.
 - Belevskiy A.S., Zaitsev A.A. Pharmacoeconomic aspects of bronchial asthma therapy: real clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(15):60-68. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-15-60-68.

Информация об авторах:

Визель Александр Андреевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; SPIN-kod: 5918-5465; Author ID: 195 447; e-mail: lordara@inbox.ru

Визель Ирина Юрьевна, д.м.н., профессор РАЕ, доцент кафедры фтизиопульмонологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2; e-mail: tatpulmo@mail.ru

Information about the authors:

Aleksandr A. Vizel, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Phthisiopulmonology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Kazan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 49 Butlerova St., Kazan, 420012, Russia; SPIN-kod: 5918-5465; Author ID: 195 447; e-mail: lordara@inbox.ru

Irina Yu. Vizel, Dr. of Sci. (Med.), Professor of RANH, Associate Professor of Chair for Phthisiopulmonology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Kazan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 49 Butlerova St., Kazan, 420012, Russia; Researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution «Central Research Institute of Tuberculosis»; 2 Yauzskaya Alley, Moscow, 107564, Russia; e-mail: tatpulmo@mail.ru