

УДК 615.032

DOI 10.23648/UMBJ.2017.28.8738

ВЗГЛЯД КЛИНИЧЕСКОГО ФАРМАКОЛОГА НА ВЫБОР ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ БУДЕСОНИДА И ФОРМОТЕРОЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

В.А. Серов, М.Ю. Кузовенкова, Д.В. Серова

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

e-mail: valery_serov@mail.ru

В последние годы стремительно растет распространенность бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В обзоре с позиции клинического фармаколога представлен сравнительный анализ клинического применения и фармакоэкономической эффективности различных представителей фиксированной комбинации ингаляционного глюкокортикоидного будесонида и селективного β_2 -агониста длительного действия формотерола. Современные международные рекомендации по диагностике и лечению БА (GINA, 2016) и ХОБЛ (GOLD, 2016) предусматривают расширение показаний к использованию данной комбинации лекарственных средств.

Большое количество дженериков затрудняет выбор практическими врачами конкретного лекарственного средства. Критериями предпочтений при назначении лекарственных средств являются, наряду с клинической, клинико-экономическая эффективность и удобство применения в реальной клинической практике. В обзоре представлены сравнительные клинико-экономические характеристики, особенности применения, а также доказательная база для применения фиксированной комбинации будесонида и формотерола.

Малое количество небольших по объему имеющихся исследований, сравнивающих клиническую эффективность различных дженериков, не позволяет сделать окончательных выводов по их применению. Авторами работы показано, что лекарственные средства, наиболее эффективные с экономической точки зрения, как правило, имеют небольшую доказательную базу, часто обладают определенными недостатками в применении (сложность использования, особенно для пожилых людей и детей, ограничения в температурном режиме при хранении медикаментов). Поиск информации о проведении клинических испытаний и стоимости терапии различными дженериками осуществлен по базам данных ClinicalTrials.gov, PubMed и grrls.rosminzdrav.ru. Представленная информация позволяет понять основные отличия зарегистрированных в России фиксированных комбинаций будесонида и формотерола, что является необходимым для принятия рационального решения по лечению больных БА и ХОБЛ, выбора наиболее приемлемых дженериков для определенных категорий больных.

Ключевые слова: лечение бронхиальной астмы, лечение хронической обструктивной болезни легких, фиксированная комбинация будесонида и формотерола, фармакоэкономическая эффективность.

В последние годы стремительно растет распространенность бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Количество больных БА в мире достигает 300 млн чел., болезнь является причиной смерти 346 тыс. чел. ежегодно [1]. По данным Министерства здравоохране-

ния РФ, число больных БА в России ежегодно увеличивается в среднем на 7 %, заболеваемость БА за последние 15–20 лет выросла более чем в 3 раза и составляла в 2007 г. 902,8 на 100 000 населения [2]. Еще более широко распространена ХОБЛ. По данным эпидемиологического исследования, прове-

денного в 12 регионах России в период 2010–2011 гг., среди лиц с клиническими симптомами распространенность больных ХОБЛ составила 21,8 %, а при экстраполяции на общую популяцию населения – 15,3 % [3]. Заболеваемость ХОБЛ в мире в 2010 г. достигла 11,7 % и явилась причиной 3 млн смертей. Учитывая растущее количество курящего населения в развивающихся странах и увеличение доли пожилого населения в развитых странах, к 2030 г. ожидается, что ХОБЛ будет причиной смерти уже 4,5 млн чел. [4].

Основными задачами в лечении БА и ХОБЛ являются купирование бронхообструктивного синдрома и снятие воспаления дыхательных путей. Наиболее эффективной группой бронходилатирующих препаратов являются селективные β_2 -адреномиметики, основой поддерживающей терапии БА служат ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) – мощные противовоспалительные лекарственные средства. Комбинированная терапия ИГКС и β_2 -агонистами длительного действия (ДДБА) снижает выраженность симптомов БА, увеличивает объем форсированного выдоха за первую секунду, уменьшает потребность в ингаляционных β_2 -адреномиметиках быстрого действия, позволяет контролировать БА, используя меньшие дозы ИГКС [5–7]. Показано применение ИГКС у больных с определенными фенотипами ХОБЛ (с частыми неинфекционными обострениями, при недостаточной эффективности ДДБА, при сочетании с БА) [8]. Наиболее эффективно комбинированное лечение ИГКС, ДДБА и тиотропиумом [9].

В связи с наличием на фармацевтическом рынке России большого количества, казалось бы, однотипных, часто дженерических, препаратов, для практического врача необходимо получение информации об особенностях различных лекарственных средств, знание которых поможет сделать осознанный выбор при назначении лечения конкретному больному. В данной работе рассмотрены особенности различных дженериков фиксированной комбинации ИГКС будесонида и ДДБА формотерола.

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано 6 комбинаций ИГКС

и β_2 -агонистов, в т.ч. 5 комбинаций ИГКС с ДДБА: будесонид + формотерол («ДуоРесп Спиромакс», «Формисонид-натив», «Симби-корт Турбухалер», «Форадил Комби»), беклометазон + формотерол («Фостер»), мометазон + формотерол («Зенхейл»), флутиказон пропионат + сальметерол («Сальтиказон-натив», «Сальтиказон-аэронатив», «Тевакомб Мультихалер», «Сальмекорт», «Серетид» и «Серетид Мультидиск»), флутиказона фуорат + вилантерол («Релвар Эллипта»). В перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) входит только комбинация будесонида и формотерола. Противовоспалительный эффект эквивалентных доз различных ИГКС примерно одинаков. Выбор определенной комбинации ИГКС с β_2 -адреномиметиком основывается прежде всего на особенностях бронходилатирующего действия ДДБА, фармакоэкономической эффективности, возможности выбора оптимальной дозировки препарата и удобстве применения, повышающем приверженность больных к лечению и, следовательно, его результативность.

Все вышеперечисленные комбинации эффективны для профилактики бронхообструктивного синдрома, однако лекарственные средства, включающие формотерол, обладающий, наряду с длительным действием, быстрым наступлением эффекта, могут применяться и для купирования приступов бронхообструкции [10]. Это послужило основой для обоснования концепции SMART (Single Maintenance And Reliever Therapy): использование комбинации будесонида и формотерола одновременно и в качестве базисной терапии, и для купирования симптомов БА. В ряде исследований показано выраженное противовоспалительное действие данной комбинации [11, 12]. В международных рекомендациях GINA, начиная с пересмотра 2014 г., предложено назначение малых доз ИГКС в комбинации с формотеролом как альтернатива короткодействующим β_2 -адреномиметикам на 3–5-й ступенях лечения БА, причем указано, что для взрослых и подростков с более чем одним обострением БА в течение предыдущего года терапия в режиме SMART более эффективна для уменьшения количе-

ства обострений, чем терапия фиксированными дозами ИГКС/ДДБА или более высокими дозами ИГКС (уровень доказательности А). По согласованному мнению российских экспертов, «применение низких доз фиксированной комбинации будесонид/формотерол в режиме поддерживающей терапии и для купирования симптомов (SMART) у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА является в условиях реальной российской клинической практики наиболее оптимальной стратегией профилактики обострений и достижения контроля заболевания» [13].

Результаты исследований STEP, STAY, STEAM, SMILE показали, что при среднетяжелой и тяжелой БА фиксированная комбинация будесонида и формотерола («Симбикорт») в режиме SMART снижает количество тяжелых обострений БА и госпитализаций, позволяет добиться контроля заболевания при использовании меньших среднесуточных доз ИГКС по сравнению с терапией фиксированными дозами будесонида или будесонида и формотерола в комбинации с β 2-адреномиметиками короткого действия по потребности [14–17]. В исследовании AHEAD лечение фиксированной комбинацией будесонида и формотерола в режиме SMART уменьшало частоту обострений БА с 31 до 25 на 100 пациентов в год, причем частота обострений, потребовавших госпитализации или неотложной помощи, снижалась с 13 до 9 на 100 пациентов в год ($p < 0,05$) по сравнению терапией высокими дозами салметерола/флутиказона пропионата [18]. Результаты исследования J. Pichler et al. показали высокую эффективность SMART-терапии у больных БА высокого риска независимо от наличия такого фактора, как курение [19]. Европейское наблюдательное исследование, проводимое в течение года в 12 странах (Бельгия, Болгария, Чешская Республика, Дания, Германия, Греция, Венгрия, Нидерланды, Норвегия, Португалия, Швеция и Великобритания) и включавшее 4581 больного БА, показало, что применение комбинации будесонида и формотерола по методу SMART в реальной клинической практике приводит к значительному увеличению доли бесприступных дней, что свидетельствует о приемлемом уровне

контроля заболевания [20]. В 2016 г. были опубликованы результаты многоцентрового, двойного слепого 26-недельного исследования, включавшего 11 693 пациента со среднетяжелой и тяжелой БА, которое продемонстрировало, что лечение комбинацией будесонида и формотерола снижает риск обострений БА по сравнению с лечением будесонидом [21].

Подобные результаты наблюдались при лечении БА независимо от расовой принадлежности больных [22–25].

Опасения по поводу возможности передозировки больными лекарственных средств были опровергнуты данными, полученными W. Boonsawat и B. Thinkhamrop. При наблюдении в течение 28,2 мес. 792 пациентов, применявших комбинацию будесонида и формотерола, было установлено, что только 1 из них использовал более 12 доз препарата в течение 3 дней. В среднем частота передозировки составила 0,015 дня на 1 пациента в год [26]. Использование комбинации будесонида и формотерола безопасно и у пожилых пациентов [27].

Проведенное в России многоцентровое клинико-экономическое исследование показало, что среднегодовая стоимость лекарственной терапии фиксированной комбинацией будесонида и формотерола («Симбикорт») в режиме SMART в 1,2–1,4 раза выше, чем стоимость рутинной терапии. Однако в процессе лечения пациенты реже использовали «Симбикорт» по потребности, и стоимость SMART-терапии снижалась на 14 % в год. Полное бремя болезни (сумма прямых медицинских затрат, социальных выплат по причине нетрудоспособности и потерь налоговых поступлений в консолидированный бюджет РФ) при SMART-терапии было в 2–3 раза меньше, чем при рутинной терапии, за счет уменьшения затрат на госпитализации и социальные выплаты, на которые приходилось 9 и 2 % от общего бремени болезни (при рутинной терапии – 47 и 34 %) соответственно. Моделирование показало, что каждый дополнительный рубль, потраченный на SMART-терапию будесонидом и формотеролом, снижает общие затраты системы здравоохранения по сравнению с рутинной практи-

кой на 3,19–10,45 руб. (в зависимости от модели и длительности госпитализации), в то время как для салметерола и флутиказона пропионата этот коэффициент оказался ниже – 2,33–3,64 руб. на каждый дополнительно потраченный рубль [28].

В другом российском многоцентровом клинико-экономическом исследовании, проведенном в 16 городах РФ межрегиональной общественной организацией «Общество фармакоэкономических исследований», показано, что в первый месяц лечения общие затраты на одного больного при применении «Симбикорта» были несколько выше (статистически недостоверно), чем в группе «типичной практики», однако соотношение «затраты – эффективность» по критерию «отсутствие умеренных или тяжелых нарушений по всем использованным шкалам» оказалось на 23 % более благоприятным, а по критерию «прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду» – на 57 % [29].

Несмотря на то что предельно допустимые отпускные цены организаций-производителей на лекарственные препараты, входящие в перечень ЖНВЛП, регулируются государством, а также установлены предельные оптовые и предельные розничные надбавки к фактическим отпускным ценам производителей, конкретные значения предельных оптовых и розничных надбавок на лекарственные средства устанавливают органы исполнительной власти субъектов РФ в соответствии с разработанными правительством методиками расчета. При этом и оптовые, и розничные надбавки на ЖНВЛП зависят от того, какой системы налогообложения придерживается оптовик или аптека. Кроме того, периодически фирмы-производители и оптовики проводят акционное снижение цен на отдельные препараты, что может существенно повлиять по среднюю цену данного лекарственного препарата в определенный временной промежуток. Поэтому имеются существенные различия в ценах на лекарственные препараты как в различных регионах РФ, так и в разных аптеках одного региона. В табл. 1 приведены предельные отпускные цены из государственного реестра (на 14.01.2017, <http://grls.rosminzdrav.ru>).

Из представленных в табл. 1 данных видно, что наиболее низкая стоимость лечения при назначении одинаковых доз будесонида и формотерола – при использовании препарата «ДуоРесп Спиромакс»: экономия по сравнению с препаратом «Симбикорт Турбухалер» составляет от 25,3 до 27,8 % (в зависимости от количества доз в упаковке «Симбикорта»). Однако следует учитывать, что доказательная база эффективности SMART-терапии собрана при клинических испытаниях именно с использованием «Симбикорта». На сайте <https://clinicaltrials.gov> найдено 173 ссылки на клинические исследования «Симбикорта» и только 3 – «ДуоРесп Спиромакса», в базе данных PubMed – 462 статьи, найденных по ключевому слову Symbicort, и 7 – по ключевым словам DuoResp Spiromax. В базе данных государственного реестра лекарственных средств в России было зарегистрировано 3 рандомизированных клинических исследования с препаратом «Симбикорт». С препаратом «ДуоРесп Спиромакс» в России зарегистрировано 1 клиническое исследование. Данное многоцентровое международное двойное слепое исследование, включавшее 574 пациентов, в т.ч. 150 – из российских центров, оценивало 12-недельную эффективность и безопасность «ДуоРесп Спиромакса» в сравнении с «Симбикортом» у взрослых и подростков с персистирующей астмой [30]. При этом статистически значимых отличий по эффективности, безопасности и приверженности больных к лечению между этими двумя препаратами выявлено не было. Дополнительным преимуществом «Симбикорта» является более широкий спектр дозировок. Однако единственное исследование, проведенное только с одной дозировкой и по строгим критериям отбора больных, не позволяет провести фармакоэкономический анализ по методу минимизации затрат – требуются дополнительные исследования.

Второе место по экономичности занимает отечественный препарат «Формисонид-натив», имеющий полную идентичность действующих веществ и одинаковую линейку дозировок с «Симбикортом Турбухалером». Однако следует указать на отсутствие международных многоцентровых клинических

испытаний данного препарата в базах данных ClinicalTrials.gov и PubMed. В базе данных государственного реестра лекарственных

средств в России было зарегистрировано 1 рандомизированное клиническое исследование с препаратом «Формисонид-натив».

Таблица 1

Стоимость базисной терапии бронхиальной астмы комбинацией будесонида и формотерола

Препарат	Доза, мкг	Пределная отпускная цена, руб.	Количество доз в упаковке	Среднее рекомендуемое количество доз в день	Стоимость одного дня лечения, руб.	Стоимость одного года лечения, руб.
«Симбикорт Турбухалер»	80+4,5	900	60	2	30,00	10 950,00
«Симбикорт Турбухалер»	80+4,5	1678,4	120	2	27,97	10 210,27
«Формисонид-натив»	80+4,5	330,6	30	2	22,04	8044,60
«Формисонид-натив»	80+4,5	661,2	60	2	22,04	8044,60
«Формисонид-натив»	80+4,5	1322,4	120	2	22,04	8044,60
«Симбикорт Турбухалер»	160+4,5	2198,4	120	2	36,64	13 373,6
«Симбикорт Турбухалер»	160+4,5	1176,5	60	2	39,17	14 314,08
«Формисонид-натив»	160+4,5	432,3	30	2	28,82	10 519,3
«Формисонид-натив»	160+4,5	864,6	60	2	28,82	10 519,3
«Формисонид-натив»	160+4,5	1729,2	120	2	28,82	10 519,3
«ДуоРесп Спиромакс»	160+4,5	4928,22	360	2	27,38	9993,34
«ДуоРесп Спиромакс»	160+4,5	1642,74	120	2	27,38	9993,34
«Симбикорт Турбухалер»	320+9	2182,1	60	2	72,74	26 548,88
«Формисонид-натив»	320+9	3316,8	120	2	55,28	20 177,2
«Формисонид-натив»	320+9	1658,4	60	2	55,28	20 177,2
«Формисонид-натив»	320+9	829,20	30	2	55,28	20 177,2
«ДуоРесп Спиромакс»	320+9	4726,44	180	2	52,52	19 168,34
«ДуоРесп Спиромакс»	320+9	1575,48	60	2	52,52	19 168,34
«Форадил Комби»	Капсулы 2 видов: Будесонид – 400; Формотерол – 12	1139,05	120	2	18,98	6929,22

«Форадил Комби»	Капсулы 2 видов: Будесонид – 200; Формотерол – 12	959,0	120	2	15,98	5833,92
-----------------	--	-------	-----	---	-------	---------

Несколько обособленно стоит комбинированный препарат «Форадил Комби», имеющий отличающийся от других комбинированных препаратов будесонида и формотерола спектр дозировок и наименьшую стоимость лечения. Препарат представляет собой набор отдельных капсул с будесонидом и формотеролом, которые больной должен последовательно ингалировать. Это затрудняет практическое применение «Форадил Комби» и снижает приверженность больных к лечению. Особенно проблематично использование препарата пожилыми пациентами с нарушениями координации движений и когнитивными расстройствами. Ошибки в технике ингаляции уменьшают дозу, достигающую клетки-мишени, снижая эффективность терапии. Поэтому очень важно, чтобы больной умел правильно пользоваться порошковыми ингаляторами и следовал предписаниям врача.

Следует учитывать, что эффективность различных порошковых ингаляторов может существенно отличаться в связи с различными характеристиками приспособлений для доставки лекарственных средств (ЛС) в дыхательные пути.

Приспособления для доставки ЛС в дыхательные пути (ингаляторы) должны отвечать следующим требованиям: простота в использовании ингалятора, небольшие размеры, отсутствие раздражающего действия, неприятного вкуса и запаха, умеренная стоимость, что оказывает влияние на приверженность больных к лечению и эффективность терапии в целом; достаточная и воспроизводимая легочная депозиция лекарственного препарата, что особенно важно при использовании лекарственных средств, содержащих глюкокортикостероиды.

Этим требованиям отвечает «Турбухалер» – многодозовый ингалятор резервуарного типа. Разовая доза порошка отмеряется простым поворотом диска в нижней части ингалятора, причем точность дозирования обеспечивается независимо от количества

препарата, оставшегося в ингаляторе. Во время вдоха создается турбулентный поток воздуха, захватывающий и интенсивно перемешивающий отмеренную дозу препарата, при этом порошок ЛС диспергируется с образованием мельчайших частичек ЛС диаметром менее 6 мкм (респирабельная фракция). Случайное или преднамеренное превышение установленной дозы препарата исключается, так как избыток ЛС автоматически возвращается в резервуар. «Турбухалер» снабжен счетчиком доз, и больной в контрольном окошке может узнать, сколько доз остается в ингаляторе. «Турбухалер» отличается простотой применения, не требует синхронизации вдоха с активацией ингалятора, а также дает возможность проводить ингаляции даже при низких значениях инспираторного потока (от 30 л/мин). Легочная депозиция будесонида при ингаляции с использованием «Турбухалера» составила 36 % у здоровых добровольцев и 38 % у больных БА по сравнению с 13 и 14 % соответственно при ингаляции флутиказона с использованием «Мультидиска», вариабельность легочной депозиции – 21 и 9 % против 40 и 37 % соответственно [31]. При сравнении удовлетворенности пациентов использованием 3 видов порошковых ингаляторов (Diskus®, Elpenhaler® и Turbuhaler®) в открытом многоцентровом параллельном исследовании (АНАСА), включавшем 560 больных БА и 561 больного ХОБЛ, наилучшие результаты были получены для Elpenhaler, наиболее низкие – для «Дискуса» [32].

При назначении ингаляторов нельзя забывать, что разные ЛС имеют разные возрастные ограничения. Так, если «Симбикорт Турбухалер» и «Форадил Комби» можно использовать начиная с 6-летнего возраста, то «ДуоРесп Спиромакс» и «Формисонид-натив» – только с 18 лет.

Так как далеко не всегда больными соблюдаются условия хранения медикаментов, что может привести к изменению фармакологических свойств ЛС, необходимо уделить

внимание устойчивости лекарственных форм к воздействию факторов внешней среды. Наиболее устойчивым к температурным колебаниям является «Симбикорт Турбухалер», при хранении которого допускается повышение температуры до 30 °С, все остальные комбинированные препараты будесонида и формотерола («ДуоРесп Спиромакс», «Форадил Комби», «Формисонид-натив») должны храниться при температуре не выше 25 °С.

Таким образом, в настоящее время в РФ

имеется довольно большой ассортимент комбинированных препаратов будесонида и формотерола с широким диапазоном как дозировок, так и стоимости лечения. Выбор конкретного лекарственного препарата должен быть индивидуален и учитывать не только экономичность лечения, но и наличие доказательной базы по эффективности и безопасности использования лекарственного средства, а также удобство его применения.

Литература

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention Online Appendix 2015 update. URL: <http://www.ginasthma.com> (дата обращения: 18.01.2017).
2. Федеральная целевая программа «Бронхиальная астма» (2011–2015 гг.). URL: www.pulmonology.ru/publications/files/FCP-bronhialqnaq_astma.doc (дата обращения: 18.01.2017).
3. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S., Galkin D.V., Manakov L.G., Antonini P., Murphy M., Solodovnikov A.G., Bousquet J., Pereira M.H., Demko I.V. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 963–974.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2017. URL: <http://www.goldcopd.org> (дата обращения: 18.01.2017).
5. Aalbers R., Vogelmeier C., Kuna P. Achieving asthma control with ICS/LABA: A review of strategies for asthma management and prevention. *Respir. Med.* 2016; 111: 1–7.
6. Kardos P. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy versus free-combination therapy for asthma: a real-life study. *Pneumologie.* 2013; 67 (8): 463–470.
7. Buhl R., Kuna P., Peters M.J., Andersson T.L., Naya I.P., Peterson S., Rabe K.F. The effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on the risk of severe asthma exacerbations following episodes of high reliever use: an exploratory analysis of two randomised, controlled studies with comparisons to standard therapy. *Respir. Res.* 2012; 13: 59.
8. Шмелев Е.И., Жестков А.В., Визель А.А., Загидуллин Ш.З., Кароли Н.А., Мишланов В.Ю., Фассахов Р.С., Хамитов Р.Ф., Вавашкина Е.А., Визель И.Ю., Воробьева Н.Б., Кулбаисов А.М., Костина Е.М., Куняева Т.А., Павлов П.И., Песков А.Б., Постникова Л.Б., Стародубцева О.И., Сушенцов В.Г., Фархутдинов У.Р. Оптимизация лечения хронической обструктивной болезни легких: путь к двойной бронходилатации (заключение совета экспертов Приволжского федерального округа России). *Вестник современной клинической медицины.* 2016; 9 (3): 82–89.
9. Lee S.D., Xie C.M., Yunus F., Itoh Y., Ling X., Yu W.C., Kiatboonsri S. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium compared with tiotropium alone in patients with severe or very severe COPD: A randomized, multicentre study in East Asia. *Respirology.* 2016; 21 (1): 119–127.
10. Bayiz H., Ozkaya S., Dirican A., Ece F. The rapid effects of budesonide plus formoterol in patients with obstructive airway diseases. *Drug Des. Devel. Ther.* 2015; 9: 5287–5590.
11. Takeyama K., Kondo M., Tagaya E., Kirishi S., Ishii M., Ochiai K., Isono K., Tamaoki J. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in moderate-to-severe asthma: effects on eosinophilic airway inflammation. *Allergy Asthma Proc.* 2014; 35 (2): 141–147.
12. Lin C.H., Hsu J.Y., Hsiao Y.H., Tseng C.M., Su V.Y., Chen Y.H., Yang S.N., Lee Y.C., Su K.C., Perng D.W. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in asthma control: Acute, dose-related effects and real-life effectiveness. *Respirology.* 2015; 20 (2): 264–272.
13. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Игнатова Г.Л., Ильина Н.И., Емельянов А.В., Княжеская Н.П., Курбачева О.М., Лещенко И.В., Ненашева Н.М., Фассахов Р.С. Согласованные рекомендации по применению режима единого ингалятора фиксированной комбинации будесонид/формотерол (SMART) в терапии пациентов с бронхиальной астмой. *Практическая пульмонология.* 2016; 1: 2–15.

14. Scicchitano R., Aalbers R., Ukena D., Manjra A., Fouquert L., Centanni S., Boulet L.P., Naya I.P., Hultquist C. Efficacy and safety of Budesonide/Formoterol a single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr. Med. Res. Opin.* 2004; 20 (9): 1403–1418.
15. O'Byrne P.M., Bisgaard H., Godard P.P., Pistolesi M., Palmqvist M., Zhu Y., Ekström T., Bateman E.D. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (2): 129–136.
16. Rabe K.F., Pizzichini E., Ställberg B., Romero S., Balanzat A.M., Atienza T., Lier P.A., Jorup C. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and reliever therapy in mild-moderate asthma. *Chest.* 2006; 129: 246–256.
17. Rabe K.F., Atienza T., Magyar P., Larsson P., Jorup C., Laloo U.G. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet.* 2006; 368: 744–753.
18. Bousquet J., Boulet L.P., Peters M.J., Magnussen H., Quirarte J., Martinez-Aquilar N.E., Carlshamer A. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir. Med.* 2007; 101 (12): 2437–2446.
19. Pichler J., Patel M., Reddel H. Effect of smoking status on the efficacy of the SMART regimen in high risk asthma. *Respirology.* 2016; 21 (5): 858–866.
20. Ställberg B., Naya I., Ekelund J., Eckerwall G. Real-life use of budesonide/formoterol in clinical practice: a 12-month follow-up assessment in a multi-national study of asthma patients established on single-inhaler maintenance and reliever therapy. *Int. J. Clin. Pharmacol Ther.* 2015; 53 (6): 447–455.
21. Peters S.P., Bleeker E.R., Canonica G.W., Park Y.B., Ramirez R., Hollis S., Fjallbrant H., Jorup C., Martin U.J. Serious Asthma Events with Budesonide plus Formoterol vs. Budesonide Alone. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375 (9): 850–860.
22. Lin J., Tang Y., Xiu Q., Kang J., Cai S., Huang K., Itoh Y., Ling X., Zhong N. Real-life effectiveness of budesonide/formoterol therapy in asthma: A subanalysis of the SMARTASIA study. *Allergy Asthma Proc.* 2016; 37 (1): 27–34.
23. Vogelmeier C., Naya I., Ekelund J. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in Asian patients (aged ≥ 16 years) with asthma: a sub-analysis of the COSMOS study. *Clin. Drug Investig.* 2012; 32 (7): 439–449.
24. Saito T., Hasunuma T. Safety and Tolerability of High-Dose Budesonide/Formoterol via Turbuhaler® in Japanese Patients with Asthma: A Randomized, Double-Blind, Crossover, Active Comparator-Controlled, Phase III Study. *Clin. Drug Investig.* 2012; 32 (1): 51–61.
25. Imad H., Yasir G. Epidemiological and clinical characteristics, spirometric parameters and response to budesonide/formoterol in patients attending an asthma clinic: an experience in a developing country. *Pan. Afr. Med. J.* 2015; 21: 154.
26. Boonsawat W., Thinkhamrop B. Role of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: a pragmatic study. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2014; 32 (2): 160–165.
27. Kagohashi K., Satoh H., Ohara G., Miyazaki K., Kawaguchi M., Kurishima K., Hizawa N. Long-term safety of budesonide/formoterol for the treatment of elderly patients with bronchial asthma. *Exp. Ther. Med.* 2014; 7 (4): 1005–1009.
28. Цой А.Н., Архипов В.В., Чанурин С.А., Чурилин Ю.Ю. Фармакоэкономическое исследование новой концепции применения Симбикорта у больных бронхиальной астмой. *Пульмонология.* 2007; 3: 34–40.
29. Воробьев П.А., Белевский А.С., Авксентьева М.В., Смирнова М.С., Максимова Л.В., Сура М.В. Клинико-экономическое исследование целесообразности применения препарата Симбикорт Турбухалер для лечения бронхиальной астмы. *Пульмонология.* 2007; 1: 54–59.
30. Virchow J.C., Rodriguez-Roisin R., Papi A., Shah T.P., Gopalan G. A randomized, double-blinded, double-dummy efficacy and safety study of budesonide-formoterol Spiromax® compared to budesonide-formoterol Turbuhaler® in adults and adolescents with persistent asthma. *BMC Pulm. Med.* 2016; 16: 42.
31. Thorsson L., Edsbacker S. Less variability in lung deposition of budesonide via Turbuhaler® than of fluticasone via Discus®/Accuhaler® and pMDI in adults. *AJRCCM.* 2003; 167 (7): A896.
32. Zervas E., Samitas K., Gaga M. Assessment of satisfaction with different dry powder inhalation devices in Greek patients with COPD and asthma: the ANASA study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*

2016; 11: 1845–1855.

CLINICAL PHARMACOLOGIST ON BUDESONIDE AND FORMOTEROL FIXED DOSE COMBINATION FOR TREATING PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE

V.A. Serov, M.Yu. Kuzovenkova, D.V. Serova

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

e-mail: valery_serov@mail.ru

In recent years, the incidence rate of bronchial asthma (BA) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is increasing. This review presents a comparative analysis of clinical administration and cost-effectiveness of a fixed combination of inhaled glucocorticosteroid, budesonide, and selective long-acting beta2-agonist, formoterol. Clinical pharmacologists try to express their point of view on the above-mentioned problem. Global Initiative for Asthma (GINA, 2016) and Global Initiative for Chronic Obstruction Lung Disease (GOLD, 2016) provide for a wider indication of this combination of drugs.

It is difficult for practitioners to choose a particular drug because of a large number of generics. Criteria of preferences in prescribing such drugs are clinical efficacy, cost-effectiveness, and ease of usability in real clinical practice. The review presents comparative clinical and cost performance, administration details, as well as the evidence base for using budesonide/formoterol fixed combination.

The number of available small-scale studies, comparing the clinical performance of various generics, does not allow us to draw definitive conclusions on their use. The authors of the paper prove that the most cost-effective pharmacologic agents, as a rule, have a small evidence base, often have certain disadvantages in administration (complexity of use, especially for the elderly patients and children, and storing temperature restrictions). The search for information on existing clinical trials and the cost-effectiveness of various generics was carried out using ClinicalTrials.gov, PubMed and grls.rosminzdrav.ru databases. The given data make it possible to understand the main differences between budesonide/formoterol combinations registered in Russia. This information can help to make rational decisions while treating patients with BA and COPD, and choosing the most suitable generics for certain groups of patients.

Keywords: asthma management, COPD management, budesonide/formoterol fixed combination, cost-effectiveness.

References

1. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention Online Appendix 2015 update*. Available at: <http://www.ginasthma.com> (accessed: 18.01.2017).
2. *Federal'naya tselevaya programma «Bronkhial'naya astma» (2011–2015 gody)* [Federal Target Programme “Bronchial asthma” (2011–2015)]. Moscow; 2009. Available at: http://www.pulmonology.ru/publications/files/FCP-bronhialqnaq_astma.doc (accessed: 18.01.2017) (in Russian).
3. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S., Galkin D.V., Manakov L.G., Antonini P., Murphy M., Solodovnikov A.G., Bousquet J., Pereira M.H., Demko I.V. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 963–974.
4. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2017. Available at: <http://www.goldcopd.org> (accessed: 18.01.2017).
5. Aalbers R., Vogelmeier C., Kuna P. Achieving asthma control with ICS/LABA: A review of strategies for asthma management and prevention. *Respir. Med.* 2016; 111: 1–7.
6. Kardos P. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy versus free-combination therapy for asthma: a real-life study. *Pneumologie*. 2013; 67 (8): 463–470.
7. Buhl R., Kuna P., Peters M.J., Andersson T.L., Naya I.P., Peterson S., Rabe K.F. The effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on the risk of severe asthma exacerbations following episodes of high reliever use: an exploratory analysis of two randomised, controlled studies with comparisons to standard therapy. *Respir. Res.* 2012; 13: 59.

8. Shmelev E.I., Zhestkov A.V., Vizel' A.A., Zagidullin Sh.Z., Karoli N.A., Mishlanov V.Yu., Fassakhov R.S., Khamitov R.F., Vavashkina E.A., Vizel' I.Yu., Vorob'eva N.B., Kulbaisov A.M., Kostina E.M., Kunyaeva T.A., Pavlov P.I., Peskov A.B., Postnikova L.B., Starodubtseva O.I., Sushentsov V.G., Farkhutdinov U.R. Optimizatsiya lecheniya khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh: put' k dvoynoy bronkhodilatatsii (zaklyuchenie soveta ekspertov Privolzhskogo federal'nogo okruga Rossii) [Optimization of chronic obstructive pulmonary disease treatment: the way to double bronchodilation (Report of the Expert Council of the Volga Federal District of Russia)]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2016; 9 (3): 82–89 (in Russian).
9. Lee S.D., Xie C.M., Yunus F., Itoh Y., Ling X., Yu W.C., Kiatboonsri S. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium compared with tiotropium alone in patients with severe or very severe COPD: A randomized, multicentre study in East Asia. *Respirology*. 2016; 21 (1): 119–127.
10. Bayiz H., Ozkaya S., Dirican A., Ece F. The rapid effects of budesonide plus formoterol in patients with obstructive airway diseases. *Drug Des. Devel. Ther.* 2015; 9: 5287–5290.
11. Takeyama K., Kondo M., Tagaya E., Kirishi S., Ishii M., Ochiai K., Isono K., Tamaoki J. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in moderate-to-severe asthma: effects on eosinophilic airway inflammation. *Allergy Asthma Proc.* 2014; 35 (2): 141–147.
12. Lin C.H., Hsu J.Y., Hsiao Y.H., Tseng C.M., Su V.Y., Chen Y.H., Yang S.N., Lee Y.C., Su K.C., Perng D.W. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in asthma control: Acute, dose-related effects and real-life effectiveness. *Respirology*. 2015; 20 (2): 264–272.
13. Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Arkhipov V.V., Belevskiy A.S., Ignatova G.L., Il'ina N.I., Emel'yanov A.V., Knyazheskaya N.P., Kurbacheva O.M., Leshchenko I.V., Nenashva N.M., Fassakhov R.S. Soglasovannye rekomendatsii po primeneniyu rezhima edinogo ingyalyatora fiksirovannoy kombinatsii budesonid/formoterol (SMART) v terapii patsientov s bronkhial'noy astmoy [Concerted recommendations for the use of common inhalers for budesonide/formoterol fixed combination inhaler (SMART) while treating patients with bronchial asthma]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2016; 1: 2–15 (in Russian).
14. Scicchitano R., Aalbers R., Ukena D., Manjra A., Fouquert L., Centanni S., Boulet L.P., Naya I.P., Hultquist C. Efficacy and safety of Budesonide/Formoterol a single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr. Med. Res. Opin.* 2004; 20 (9): 1403–1418.
15. O'Byrne P.M., Bisgaard H., Godard P.P., Pistolesi M., Palmqvist M., Zhu Y., Ekström T., Bate-man E.D. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (2): 129–136.
16. Rabe K.F., Pizzichini E., Ställberg B., Romero S., Balanzat A.M., Atienza T., Lier P.A., Jorup C. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and reliever therapy in mild-moderate asthma. *Chest*. 2006; 129: 246–256.
17. Rabe K.F., Atienza T., Magyar P., Larsson P., Jorup C., Laloo U.G. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet*. 2006; 368: 744–753.
18. Bousquet J., Boulet L.P., Peters M.J., Magnussen H., Quiralte J., Martinez-Aguilar N.E., Carlshiemer A. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir. Med.* 2007; 101 (12): 2437–2446.
19. Pichler J., Patel M., Reddel H. Effect of smoking status on the efficacy of the SMART regimen in high risk asthma. *Respirology*. 2016; 21 (5): 858–866.
20. Ställberg B., Naya I., Ekelund J., Eckerwall G. Real-life use of budesonide/formoterol in clinical practice: a 12-month follow-up assessment in a multi-national study of asthma patients established on single-inhaler maintenance and reliever therapy. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2015; 53 (6): 447–455.
21. Peters S.P., Bleecker E.R., Canonica G.W., Park Y.B., Ramirez R., Hollis S., Fjallbrant H., Jorup C., Martin U.J. Serious Asthma Events with Budesonide plus Formoterol vs. Budesonide Alone. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375 (9): 850–860.
22. Lin J., Tang Y., Xiu Q., Kang J., Cai S., Huang K., Itoh Y., Ling X., Zhong N. Real-life effectiveness of budesonide/formoterol therapy in asthma: A subanalysis of the SMARTASIA study. *Allergy Asthma Proc.* 2016; 37 (1): 27–34.

23. Vogelmeier C., Naya I., Ekelund J. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in Asian patients (aged ≥ 16 years) with asthma: a sub-analysis of the COSMOS study. *Clin. Drug Investig.* 2012; 32 (7): 439–449.
24. Saito T., Hasunuma T. Safety and Tolerability of High-Dose Budesonide/Formoterol via Turbuhaler® in Japanese Patients with Asthma : A Randomized, Double-Blind, Crossover, Active Comparator-Controlled, Phase III Study. *Clin. Drug Investig.* 2012; 32 (1): 51–61.
25. Imad H., Yasir G. Epidemiological and clinical characteristics, spirometric parameters and response to budesonide/formoterol in patients attending an asthma clinic: an experience in a developing country. *Pan. Afr. Med. J.* 2015; 21: 154.
26. Boonsawat W., Thinkhamrop B. Role of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: a pragmatic study. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2014; 32 (2): 160–165.
27. Kagohashi K., Satoh H., Ohara G., Miyazaki K., Kawaguchi M., Kurishima K., Hizawa N. Long-term safety of budesonide/formoterol for the treatment of elderly patients with bronchial asthma. *Exp. Ther. Med.* 2014; 7 (4): 1005–1009.
28. Tsoy A.N., Arkhipov V.V., Chapurin S.A., Churilin Yu.Yu. Farmakoeconomicheskoe issledovanie novoy kontseptsii primeneniya Simbikorta u bol'nykh bronkhial'noy astmoy [Pharmacoeconomic trial on novelty of Symbicort administration in patients with bronchial asthma]. *Pul'monologiya.* 2007; 3: 34–40 (in Russian).
29. Vorob'ev P.A., Belevskiy A.S., Avksent'eva M.V., Smirnova M.S., Maksimova L.V., Sura M.V. Kliniko-ekonomicheskoe issledovanie tselesoobraznosti primeneniya preparata Simbikort Turbuhaler dlya lecheniya bronkhial'noy astmy [Clinical and cost-effective performance of Symbicort Turbuhaler administration while treating patients with bronchial asthma]. *Pul'monologiya.* 2007; 1: 54–59 (in Russian).
30. Virchow J.C., Rodriguez-Roisin R., Papi A., Shah T.P., Gopalan G. A randomized, double-blinded, double-dummy efficacy and safety study of budesonide-formoterol Spiromax® compared to budesonide-formoterol Turbuhaler® in adults and adolescents with persistent asthma. *BMC Pulm. Med.* 2016; 16: 42.
31. Thorsson L., Edsbacker S. Less variability in lung deposition of budesonide via Turbuhaler® than of fluticasone via Discus®/Accuhaler® and pMDI in adults. *AJRCCM.* 2003; 167 (7 Suppl): A 896.
32. Zervas E., Samitas K., Gaga M. Assessment of satisfaction with different dry powder inhalation devices in Greek patients with COPD and asthma: the ANASA study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11: 1845–1855.