

Бронхолитическая и противовоспалительная терапия хронической обструктивной болезни легких с позиции взаимозаменяемости

Е.А.Орлова , И.П.Дорфман, М.А.Орлов, А.К.Андреева, М.А.Абдуллаев

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121

Резюме

В статье рассматривается выбор препаратов, используемых для лечения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), — ингаляционных β -агонистов, М-холинолитических препаратов, ингаляционных глюкокортикостероидов — согласно их взаимозаменяемости, что особенно важно для практикующих врачей при выборе эффективного и безопасного лечения ХОБЛ и повышения приверженности пациентов лечению. **Целью** работы явилась оценка соотношения количества референтных (оригинальных), взаимозаменяемых и воспроизведенных препаратов, применяемых для терапии ХОБЛ. **Материалы и методы.** В соответствии с положениями Российских клинических рекомендаций (2018) и Глобальной стратегии по диагностике и лечению ХОБЛ (*Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease — GOLD*, 2019) отобраны современные препараты для лечения ХОБЛ, обладающие бронхолитической и противовоспалительной активностью. На сайте Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС) по каждому международному непатентованному наименованию рассматривались все торговые наименования соответствующих им препаратов. Анализировалась информация о наличии референтных (оригинальных) препаратов и их взаимозаменяемых форм, а также их присутствие в Перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. **Результаты.** Показано наличие большого количества воспроизведенных форм, зарегистрированных в ГРЛС, однако лишь немногие из них являются взаимозаменяемыми соответствующего референтного (оригинального) лекарственного препарата. **Заключение.** Проведенный анализ будет способствовать увеличению возможности выбора врачами взаимозаменяемых препаратов с эквивалентным эффектом и безопасностью референтных лекарственных препаратов, применяемых для терапии ХОБЛ, а также повышению приверженности пациентов лечению.

Ключевые слова: референтный лекарственный препарат, воспроизведенный лекарственный препарат, взаимозаменяемый лекарственный препарат, хроническая обструктивная болезнь легких, короткодействующие бронхолитические препараты, длительно действующие бронхолитические препараты, фиксированные комбинации, ингаляционные глюкокортикостероиды, Государственный реестр лекарственных средств.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Данная статья не имела финансовой и спонсорской помощи.

Благодарности. Авторы выражают благодарность редакционной коллегии журнала «Пульмонология» и рецензентам статьи за ценные рекомендации при оформлении статьи.

Для цитирования: Орлова Е.А., Дорфман И.П., Орлов М.А., Андреева А.К., Абдуллаев М.А. Бронхолитическая и противовоспалительная терапия хронической обструктивной болезни легких с позиции взаимозаменяемости. *Пульмонология*. 2021; 31 (4): 518–529. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-518-529

Bronchodilator and anti-inflammatory therapy of chronic obstructive pulmonary disease from the position of interchangeability

Ekaterina A. Orlova , Inna P. Dorfman, Mihail A. Orlov, Anna K. Andreeva, Musalitdin A. Abdullaev

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Astrakhan State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Bakinskaya 121, Astrakhan, 414000, Russia

Abstract

The choice of drugs used to treat patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (inhaled β -agonists, M-anticholinergic drugs, inhaled corticosteroids (ICS)) in view of their interchangeability is reviewed in this article. This aspect is especially important for clinicians when choosing an effective and safe treatment for COPD and for increasing patient adherence to treatment. **The aim** of this study was to assess the ratio of the number of reference (original), interchangeable, and generic drugs used in COPD. **Methods.** In accordance with the Russian clinical guidelines 2018 and GOLD 2019, modern drugs for the treatment of COPD with bronchodilator and anti-inflammatory activity were selected. All trade names of the corresponding drugs for each international non-proprietary name (INN) in the State Register of Medicines website were considered. The information on the availability of reference (original) drugs and the corresponding interchangeable products, as well as their presence in the List of vital and essential drugs was analyzed. **Results.** A large number of generic products are registered in the State Register of Medicines, and only a few of them are interchangeable with the corresponding reference (original) drug. **Conclusion.** The analysis will help widen the doctors' choice of interchangeable drugs in treatment of COPD with an equivalent effect and safety of reference drugs, as well as to increase the patients' adherence to treatment.

Key words: reference drug, generic drug, interchangeable drug, chronic obstructive pulmonary disease, short-acting bronchodilators, long-acting bronchodilators, fixed-dose combinations, inhaled corticosteroids, State Register of Medicines.

Conflict of interest. No conflict of interest has been declared by the authors.

Funding. This article did not have any third party funding.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the editorial board of the journal and reviewers of the article for recommendations in preparing the article.

For citation: Orlova E.A., Dorfman I.P., Orlov M.A., Andreeva A.K., Abdullaev M.A. Bronchodilator and anti-inflammatory therapy of chronic obstructive pulmonary disease from the position of interchangeability. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (4): 518–529 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-518-529

В последние годы в Российской Федерации (РФ) особое внимание уделяется созданию системы рационального использования лекарственных средств. Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.02.13 № 66 (ред. от 07.04.16) утверждены стратегия лекарственного обеспечения РФ на период до 2025 г. и план ее реализации. Однако на фармацевтическом рынке появляется все больше и больше воспроизведенных лекарственных препаратов (ЛП) как отечественного, так и импортного производства, но при этом отсутствуют доступные информационные базы данных об их взаимозаменяемости с оригинальными препаратами. Федеральным законом от 27.12.19 № 475-ФЗ внесены изменения в законодательство об обращении лекарственных средств (ФЗ от 12.04.10 № 61 и ФЗ от 22.12.14 № 429). Изменяется порядок определения взаимозаменяемых ЛП для медицинского применения. В целях определения взаимозаменяемости ЛП возвращается понятие «оригинальный ЛП», трактуемый как «ЛП с новым действующим веществом, который первым зарегистрирован в РФ или в иностранных государствах на основании результатов доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований ЛП, по результатам которых подтверждены его качество, эффективность и безопасность». Кроме того, изменяется понятие референтного ЛП как «ЛП, который используется для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного ЛП или биоаналогового (биоподобного) ЛП (биоаналога)». В качестве референтного ЛП для медицинского применения используется оригинальный ЛП либо, если он не зарегистрирован или не находится в обороте в РФ, воспроизведенный ЛП, который первым зарегистрирован из числа находящихся в обороте в РФ, биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность, качество, эффективность и безопасность которого оценивались по отношению к оригинальному ЛП. Данный документ дополняется новыми понятиями «терапевтическая эквивалентность» и «биоэквивалентность». В настоящее время формируется перечень взаимозаменяемых препаратов экспертным учреждением Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Лекарства будут объединены в группы, в каждой из которых препараты будут взаимозаменяемы, список будет размещен на сайте Министерства здравоохранения РФ. Это позволит врачам и пациентам ориентироваться в аналогах препаратов.

Сведения о взаимозаменяемости лекарственных средств можно получить в Государственном реестре лекарственных средств (ГРЛС). Кроме того, данный ресурс содержит ценную информацию о наличии ЛП в Перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) [1].

Практикующие врачи подчас не обладают навыками поиска необходимой объективной и независимой информации о взаимозаменяемости ЛП. Такая информация крайне необходима для назначения правильного лечения, получения хороших результатов терапии и повышения приверженности пациентов лечению. Особенно это важно для заболеваний, при которых требуется назначение комбинаций однопавленных ЛП из разных фармакологических групп, например при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Рациональная терапия ХОБЛ является важной проблемой, т. к. в структуре смертности ХОБЛ занимает 3-ю позицию после ишемической болезни сердца [2].

Для достижения основных целей терапии ХОБЛ — контроля над симптомами и снижения риска обострений — используются ЛП различных фармакологических классов. По данным клинических рекомендаций по ХОБЛ (2018), разработанных Российским респираторным обществом, и доклада рабочей группы Глобальной инициативы по ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease — GOLD*, 2020) терапия представлена лекарственными средствами различных классов, в т. ч. короткодействующими β-агонистами (КДБА), длительно действующими β-агонистами (ДДБА), короткодействующими (КДАХП), длительно действующими (ДДАХП) антихолинергическими препаратами (АХП), ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС), а также фиксированными комбинациями ДДАХП / ДДБА, иГКС / ДДБА [3, 4]. Терапевтические возможности для лечения ХОБЛ за последние годы значительно расширились за счет появления новых комбинированных препаратов и усовершенствования средств их доставки — различных дозированных аэрозольных (ДАИ) и порошковых (ДПИ) ингаляторов, небулайзеров. Ежегодно увеличивается ассортимент как брендовых, так и воспроизведенных ЛП каждого из этих фармакологических классов. Однако информация о взаимозаменяемости референтных препаратов воспроизведенными ЛП не всегда доступна.

Целью данной работы явилась оценка ассортимента бронхолитических и противовоспалительных препаратов, зарегистрированных в РФ, и соотношение их референтных и взаимозаменяемых форм, используемых для терапии ХОБЛ.

Материалы и методы

В соответствии с Российскими клиническими рекомендациями (2018) и GOLD (2020) отобраны препараты для лечения ХОБЛ, обладающие бронхолитической и противовоспалительной активностью [3, 4]. На сайте ГРЛС (дата обращения: 25.02.20) по каждому международному непатентованному наименованию (МНН) рассматривались все торговые наименования соответствующих им препаратов. Анализировалась информация по наличию референтных препаратов и их взаимозаменяемых форм, а также присутствие этих групп лекарственных средств в перечне ЖНВЛП.

Результаты

Стимуляторы β -адренергических рецепторов

У всех пациентов с ХОБЛ, включая регулярно получающих ДДБА, для купирования обструкции применяются КДБА по потребности. Однако при частом применении КДБА на фоне постоянного использования ДДБА, в т. ч. через небулайзер, могут усугубиться тахикардия и другие нежелательные побочные реакции. По данным работы [3] отмечено, что «... в таких ситуациях необходимо всесторонне оценить необходимость сочетания ДДБА и КДБА и обучать пациентов правильному проведению ингаляции данных препаратов».

На российском фармацевтическом рынке присутствуют 2 препарата класса КДБА — **сальбутамол** и **фенотерол**. Референтный (оригинальный) препарат сальбутамола — Вентолин — может использоваться как в виде ДАИ, так и раствора для ингаляций (Вентолин Небулы) и не является взаимозаменяемым. В виде ДАИ, помимо референтного, в ГРЛС представлены 12 препаратов (Сальбутамол Фармстандарт ВЧ; Сальбутамол Фармстандарт; Вертосор; Сальбутамол АВ; Сальбутамол; Сальбутамол-МХФП; Сальбутамол-Тева; Сальбутамол (ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Н.А.Семашко»); Сальбутамол (АО «Биннофарм»); Сальбутамол (ЗАО «Алтайвитамины»); Асталин®, в т. ч. в виде аэрозоля, активируемого вдохом — Саламол Эко Легкое Дыхание). Кроме Вентолин Небулы в виде раствора для ингаляций, могут использоваться 3 воспроизведенных препарата — Новатрон, Саламол Стери-Неб и Сальбутамол-натив. **Сальбутамол** в виде таблеток пролонгированного действия зарегистрирован под торговым названием Сальбутабс. Также зарегистрированы формы выпуска сальбутамола в виде капсул для ингаляций (Цибутол циклокапс) и порошка для ингаляций (Сальгим®). В перечне ГРЛС в разделе «Взаимозаменяемость» отмечено, что все формы сальбутамола не подлежат определению взаимозаменяемости, т. к. ее невозможно определить в связи с тем, что эти ЛП разрешены к использованию в Российской Федерации > 20 лет и исследования по определению их биоэквивалентности отсутствуют.

Второй короткодействующий бронхолитический препарат — **фенотерол** представлен референтным (ори-

гинальным) препаратом Беротек в 2 формах выпуска — раствор для ингаляций и ДАИ. Данный препарат не является взаимозаменяемым. В РФ зарегистрированы 3 воспроизведенных препарата фенотерола — Фенотэйр®, Фенотерол-аэронатив (в форме ДАИ) и Фенотерол-натив (в форме раствора для ингаляций). Так же, как и препараты сальбутамола, все препараты фенотерола не подлежат определению взаимозаменяемости (табл. 1).

Для достижения основной цели фармакотерапии ХОБЛ — продолжительного уменьшения симптомов (удушье, одышка) применяются ДДБА. Традиционно > 20 лет используются представители ДДБА — формотерол и салметерол. При сопоставимой терапевтической эффективности при их приме увеличивается регресс одышки, способствует возрастанию объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁). В отличие от терапии бронхиальной астмы (БА), при лечении ХОБЛ ДДБА могут применяться в виде монотерапии (без иГКС) [5, 6].

Преимущества формотерола заключается в том, что в данном ЛП сочетаются свойства как пролонгированных (длительность бронхорасширяющего эффекта до 12 ч), так и короткодействующих (быстрое начало эффекта) бронходилататоров [7]. Референтным препаратом формотерола в виде капсул для ингаляций с помощью порошкового ингалятора Аэролайзер является Форадил. В ГРЛС зарегистрированы соответствующие взаимозаменяемые ЛП Форадил с эквивалентной лекарственной формой (ЛФ) и дозировкой — Формотерол Натив, Формотерол Изихейлер и Формотерол. Формотерол с формой ДПИ в виде порошкового ингалятора Турбухалер представлен референтным препаратом Оксис® Турбухалер®, который не имеет аналогов. Кроме того, на российском фармацевтическом рынке имеется формотерол как в виде оригинального препарата Атимос, так и воспроизведенного — Астманон® в форме ДАИ. Данные препараты не являются взаимозаменяемыми (см. табл. 1).

Салметерол в ГРЛС представлен только в комбинации с иГКС флутиказоном. В настоящее время класс ДДБА пополнился новыми представителями — вилантеролом, индакатеролом и олодатеролом, которые эффективно используются в комбинации с ДДАХП и иГКС. Отличительной особенностью данных препаратов является быстрое наступление эффекта и длительно сохраняющееся действие в течение 24 ч, что позволяет использовать их 1 раз в сутки. Вилантерол как монопрепарат не зарегистрирован в ГРЛС и представлен только в комбинации с флутиказона фууроатом под торговым наименованием Релвар Эллипта, с умеклидиния бромидом — Аноро Эллипта, а также в тройной комбинации с умеклидиния бромидом и флутиказона фууроатом — Треледжи Эллипта. Референтным (оригинальным) и единственным на российском фармацевтическом рынке препаратом, содержащим индакатерол как монопрепарат, является Онбрез® Бризхайлер® в форме капсульного порошкового ингалятора. Средство доставки Бризхайлер позволяет достичь высокого инспираторного потока за счет

Таблица 1
 β_2 -Адреностимуляторы. Референтные и взаимозаменяемые препаратыTable 1
 β_2 -Adrenergic agonists. Reference and interchangeable drugs

Фармакологический класс	Препарат	Торговые наименования, производитель, референтность	Лекарственная форма, дозировка	Взаимозаменяемые препараты	Наличие лекарственного препарата в Перечне ЖНВЛП
КДБА	Сальбутамол	Вентолин (АО «ГлаксоСмитКляйнТрейдинг» (референтный))	Аэрозоль для ингаляций дозированный 100 мкг / доза	Нет	Да
		Вентолин® Небулы (АО «ГлаксоСмитКляйнТрейдинг» (референтный))	Раствор для ингаляций 1 мг / мл	Нет	Да
		Сальбутабс (ООО «Натива» (референтный))	Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой 7,23 мг	Нет	Да
	Фенотерол	Беротек®Н («Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ» (референтный))	Аэрозоль для ингаляций дозированный 100 мкг / доза	Нет	Нет
		Беротек® («Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ» (референтный))	Раствор для ингаляций 1 мг / мл	Нет	Нет
ДДБА	Формотерол	Атимос («Къези Фармацевтичи С.п.А.» (референтный))	Аэрозоль для ингаляций дозированный 12 мкг / доза	Нет	Да
		Форадил («Новартис Фарма АГ» (референтный))	Капсулы с порошком для ингаляций 12 мкг	Формотерол Натив	
				Формотерол Изихейлер	Да
				Формотерол («ПСК Фарма»)	
		Окис®Турбухалер® («АстраЗенека АБ» (референтный))	Порошок для ингаляций дозированный 4,5; 9 мкг / доза	Нет	Нет
		Формотерол Натив («Фармстандарт-Лексредства»)	Капсулы с порошком для ингаляций 12 мкг / доза	Форадил	Да
		Формотерол Изихейлер («Орион Корпорейшн»)	Порошок для ингаляций дозированный 12 мкг / доза	Форадил	Да
		Формотерол («ПСК Фарма»)	Капсулы с порошком для ингаляций 12 мкг / доза	Форадил	Да
	Индакатерол	Онбрез®Бризхалер® («Новартис Фарма АГ» (референтный))	Капсулы с порошком для ингаляций 150, 300 мкг	Нет	Да
	Олодатерол	Стриверди® Респимат® («Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ»)	Раствор для ингаляций дозированный 2,5 мкг / доза	Нет	Нет

Примечание: ЖНВЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты; КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты.

более низкого сопротивления, а также средства молекулы индакатерола к липидным структурам клетки, где расположены β_2 -рецепторы, что позволяет использовать данный препарат в качестве поддерживающей терапии ХОБЛ II–IV стадии [8]. Олодатерол зарегистрирован под торговым наименованием Стриверди® Респимат (форма выпуска – раствор для ингаляций дозированный). Как монопрепарат он используется редко, преимущественно применяется в комбинации с ДДАХП. В перечень ЖНВЛП из КДБА входят сальбутамол из ДДБА – формотерол и индакатерол (см. табл. 1).

Антихолинергические препараты

АХП, блокируя мускариновые рецепторы, противодействуют сокращению гладкой мускулатуры бронхов, вызванной ацетилхолином, также уменьшают влияние блуждающего нерва на бронхи, тонус которого у больных ХОБЛ повышен. Бронхолитический эффект АХП

продолжительнее эффекта КДБА. Они представлены 2 подгруппами препаратов – КДАХП и ДДАХП [3].

К КДАХП относится **ипратропия бромид**, который в ГРЛС представлен оригинальным препаратом Атровент®, выпускаемый в 2 формах – раствор для ингаляций и ДАИ. Воспроизведенными препаратами являются Ипратропиум Стери-Неб в форме раствора для ингаляций и Ипратропиум-натив с возможностью применения как в виде ДАИ, так и для ингаляций через небулайзер. Взаимозаменяемость этих препаратов не подлежит определению, т. к. данные ЛС были разрешены для медицинского применения в РФ > 20 лет (<http://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>).

Первым из ДДАХП стал использоваться тиотропия бромид в форме капсульного дозированного ингалятора типа ХандиХалер® (оригинальный бренд Спирива®). Соответствующим взаимозаменяемым ЛП с эквивалентной ЛФ и дозировкой является Тиотропиум натив. В настоящее время тиотропия бромид также используется в форме раствора для ингаляции

Таблица 2
М-холинолитические препараты. Референтные и взаимозаменяемые препараты

Table 2
M-cholinergic antagonists. Reference and interchangeable drugs

Фармакологический класс	Препарат	Торговое наименование референтного препарата, производитель,	Лекарственная форма, дозировка	Взаимо-заменяемые препараты	Перечень ЖНВЛП
КДАХП	Ипратропия бромид	Атровент® («Берингер Ингельхайм Интернешил ГмбХ» (референтный))	Раствор для ингаляций 0,25 мг / мл	Нет	Да
		Атровент®Н («Берингер Ингельхайм Интернешил ГмбХ» (референтный))	Аэрозоль для ингаляций дозированный 20 мкг / доза	Нет	Да
ДДАХП	Аклидиния бромид	Бретарис®Дженуэйр® («АстраЗенека ЮК Лимитед» (референтный))	Порошок для ингаляций дозированный 322 мкг / доза	Нет	Нет
	Гликопиррония бромид	Сибри®Бризхлер® («Новартис Фарма АГ» (референтный))	Капсулы с порошком для ингаляций 50 мкг	Нет	Да
	Умеклидиния бромид	Инкруз Эллипта® (АО «ГлаксоСмитКляйнТрейдинг» (референтный))	Порошок для ингаляций дозированный	Нет	Нет
	Тиотропия бромид	Спирива®Респимат® («Берингер Ингельхайм Интернешил ГмбХ» (референтный))	Раствор для ингаляций 2,5 мкг / доза	Нет	Да
		Спирива® («Берингер Ингельхайм Интернешил ГмбХ» (референтный))	Капсулы с порошком для ингаляций 18 мкг	Тиотропиум-натив	Да
		Тиотропиум-натив (ООО «Натива»)	Капсулы с порошком для ингаляций 18 мкг	Спирива®	Да

Примечание: ЖНВЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты; КДАХП – короткодействующие, ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты.

(Спирива® Респимат®). Благодаря жидкостному ингалятору медленно выделяемый аэрозоль Респимат® в процессе ингаляции не вызывает проблем с координацией вдоха и создает незначительные инспираторные потери препарата. Это позволяет снизить эффективную дозу препаратов и обеспечить высокую безопасность терапии у больных ХОБЛ. Аналоги Спирива® Респимат® отсутствуют [9].

В настоящее время список ДДАХП пополнился новыми пролонгированными АХП (аклидиния бромид, гликопиррония бромид, умеклидиния бромид). Препараты этого класса имеют различную продолжительность действия, если у аклидиния она составляет 12 ч, то у гликопиррония, тиотропия, умеклидиния – увеличена до 24 ч. Референтными монопрепаратами аклидиния бромида, гликопиррония бромида и умеклидиния бромида являются Бретарис®Дженуэйр®, Сибри®Бризхлер® и Инкруз Эллипта® соответственно. Все эти препараты за счет усовершенствованных средств доставки (Дженуэйр, Бризхлер, Эллипта) увеличивают уровень легочной депозиции по сравнению со своими предшественниками [9].

Из КДАХП в перечень ЖНВЛП входит ипратропия бромид, из ДДАХП – тиотропия бромид и гликопиррония бромид (табл. 2).

Фиксированные комбинации короткодействующих антихолинергических препаратов / короткодействующих β_2 -агонистов, длительно действующих антихолинергических препаратов / длительно действующих β_2 -агонистов

С целью достижения более стабильной бронходилатации и облегчения симптомов обструкции рекомен-

дуется использовать комбинации бронходилататоров с разными механизмами действия [3]. Существуют фиксированные комбинации КДБА с КДАХП. Такое сочетание способствует содружественному эффекту расслабления гладкой мускулатуры бронхов посредством стимуляции β_2 -адренорецепторов бронхов и предупреждению сокращения гладкой мускулатуры, блокады М-холинорецепторов, при этом повышается бронхорасширяющий эффект. В случае ХОБЛ при приеме комбинации КДАХП с КДБА или ДДБА показатель ОФВ₁ улучшается в большей степени, чем при монотерапии любым из компонентов. КДБА сальбутамол и КДАХП ипратропия бромид сочетает в себе референтный препарат Ипрамол Стери-Неб в форме раствора для ингаляций. Воспроизведенные препараты с таким составом отсутствуют. Комбинация фенотерола и ипратропия бромида представлена под оригинальными торговыми брендами Беродуал® Н и Беродуал®. Беродуал® Н выпускается в форме ДАИ. Аналогичные форма выпуска и дозировка – у воспроизведенных препаратов Инспиракс®, Фенипра, Ипратерол-аэронатив, Астмасол® нео. Беродуал® в форме раствора для ингаляций имеет воспроизведенные препараты Инспиракс®, Астмасол®-СОЛОфарм, Ипратерол-натив. Однако все указанные комбинации определению взаимозаменяемости не подлежат (<http://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>). Следует отметить, что С.К.Зыряновым и соавт. при анализе информации о нежелательных реакциях (НР) из федеральной базы данных спонтанных сообщений выявлены сведения о НР или неэффективности при замене препарата ипратропия бромид + фенотерол в рамках 1 МНН. При этом преобладали случаи развития НР или неэффективности терапии при замене оригинального

ЛП на воспроизведенный. В $1/3$ поступивших спонтанных сообщений зарегистрированы серьезные НР. О неэффективности сообщалось в 18,8 % спонтанных сообщений [10].

Применение двойных бронхолитических препаратов длительного действия оказывают стабильно лучшее влияние на функцию легких, чем различные варианты монотерапии и комбинаций короткодействующих бронхолитических препаратов [11]. В соответствии с Российскими клиническими рекомендациями в терапии ХОБЛ предложено использовать следующие фиксированные комбинации ДДАХП / ДДБА (продолжительность действия до 24 ч):

- гликопиррония бромид / индакатерол (Ультибро® Бризхалер®);
- тиотропия бромид / олодатерол (Спиолто® Респимат®);
- умеклидиния бромид / вилантерол (Аноро Эллипта).

Продолжительность действия фиксированных комбинаций ЛП аклидиния бромид / формотерол (Дуаклир Джентуэйр) — 12 ч. Помимо этих комбинаций, GOLD рекомендуется применять сочетание гликопиррония бромида с формотеролом под торговым наименованием Бевеспи Аэросфера в форме ДАИ, которое зарегистрировано в РФ 04.02.20. Длительность действия Бевеспи Аэросфера составляет 12 ч. В перечень ЖНВЛП из КДАХП / КДБА входят Беродуал® и Беродуал®Н, из ДДАХП / ДДБА — Ультибро®Бризхалер®, Спиолто®Респимат® и Аноро Эллипта (табл. 3).

При приеме иГКС и комбинации иГКС / ДДБА снижается частота обострений ХОБЛ и улучшается качество жизни. Однако учитывая нежелательные эффекты иГКС (кандидоз полости рта, осиплость голоса, прогрессирование остеопороза и переломов, повышенный риск пневмонии и сахарного диабета), ЛП этого класса преимущественно назначаются при фенотипе сочетания ХОБЛ с БА, а также при наличии у пациентов эозинофилии в мокроте и / или крови даже вне обострения. Кроме того, иГКС показаны при частых обострениях, возникающих у пациентов с эмфизематозным и бронхитическим типами; иГКС не рекомендуется назначать в качестве стартовой терапии [12–17].

Современные иГКС (будесонид, беклометазона дипропионат, флутиказона пропионат, мометазон, циклесонид) отличаются по биодоступности и активности, обладают минимальным системным воздействием [18]. «Золотым стандартом» терапии иГКС является беклометазона дипропионат, которому соответствуют 2 референтных препарата — Кленил® в форме ДАИ и Кленил® УДВ в форме суспензии для ингаляций. В ГРЛС представлены следующие воспроизведенные препараты беклометазона, выпускаемые в форме ДАИ:

- Беклометазон (ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Н.А.Семашко»);
- Беклометазон (АО «Биннофарм»);
- Беклометазон-аэронатив, Беклозон Эко;
- Беклоспир®;
- Беклазон эко Легкое Дыхание, Беклометазон ДС, Беклат.

Таблица 3
Фиксированные комбинации короткодействующих антихолинергических препаратов / короткодействующих β_2 -агонистов, длительно действующих антихолинергических препаратов / длительно действующих β_2 -агонистов. Референтные и взаимозаменяемые лекарственные препараты

Table 3
Fixed-dose combinations of short-acting anticholinergics/short-acting β_2 -agonists, long-acting anticholinergics/long-acting β_2 -agonists. Reference and interchangeable drugs

Фиксированные комбинации	Препарат	Торговые наименования, производитель, референтность	Лекарственная форма, дозировка	Взаимо-заменяемые препараты	Перечень ЖНВЛП
КДАХП / КДБА	Ипратропия бромид + Фенотерол	Беродуал® («Берингер Ингельхайм Интернешил ГмбХ» (референтный))	Раствор для ингаляций 0,25 + 0,5 мг / мл	Нет	Да
		Беродуал®Н («Берингер Ингельхайм Интернешил ГмбХ» (референтный))	Аэрозоль для ингаляций дозированный 20 + 50 мкг / доза	Нет	Да
	Ипратропия бромид + сальбутамол	Ипратроп Стери-Неб («Айвэкс Фармасьютикал Юкей» (референтный))	Раствор для ингаляций 0,2 мг + 1 мг / мл	Нет	Нет
ДДАХП / ДДБА	Гликопиррония бромид / Индакатерол	Ультибро®Бризхалер® («Новартис Фарма АГ» (референтный))	Капсулы с порошком для ингаляций 50 + 110 мкг	Нет	Да
	Тиотропия бромид / олодатерол	Спиолто®Респимат® («Берингер Ингельхайм Интернешил ГмбХ» (референтный))	Раствор для ингаляций дозированный 2,5 + 2,5 мкг / доза	Нет	Да
	Умеклидиния бромид / вилантерол	Аноро Эллипта (АО «ГласкоСмитКляйнТрейдинг» (референтный))	Порошок для ингаляций дозированный 22 + 55 мкг / доза	Нет	Да
	Аклидиния бромид / формотерол	Дуаклир Джентуэйр («АстраЗенека ЮК Лимитед» (референтный))	Порошок для ингаляций дозированный 340 + 11,8 мкг / доза	Нет	Нет
	Гликопиррония бромид / формотерол	Бевеспи Аэросфера («АстраЗенека АБ» (референтный))	Аэрозоль для ингаляций дозированный 7,2 + 5,0 мкг / доза	Нет	Нет

Примечание: ЖНВЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты; КДАХП – короткодействующие антихолинергические препараты; КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты.

Взаимозаменяемость данных препаратов не подлежит определению в связи с длительностью применения беклометазона дипропионата в РФ > 20 лет (<http://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>).

Другим часто используемым иГКС является будесонид. В ГРЛС он представлен референтными препаратами Пульмикорт® в форме суспензий для ингаляций и Пульмикорт® Турбухалер®. У препарата Пульмикорт® имеется 8 воспроизведенных его форм, однако единственным взаимозаменяемым препаратом является Буденит стери-неб. Кроме уже известного устройства доставки будесонида через ДПИ – Турбухалер, в последние годы препарат выпускается в усовершенствованных устройствах типа Новолайзер (Новопульмон Е Новолайзер®), Изихейлер, Будесонид (Изихейлер) [19].

Мометазона фураат зарегистрирован только под оригинальным брендом Асманекс® Твистхейлер® в форме порошка для ингаляций.

Референтным и единственным препаратом флутиказона в форме ДАИ является Фликсотид®. По рекомендациям GOLD для лечения больных ХОБЛ также можно использовать Циклесонид [4]. На российском фармацевтическом рынке он представлен препаратом Альвеско® в виде ДАИ.

В Перечне ЖНВЛП присутствует 5 торговых наименований иГКС – Кленил®, Кленил® УДВ, Пульмикорт®, Пульмикорт®Турбухалер®, Асманекс®Твистхейлер® (табл. 4).

В составе либо двойной (в сочетании с β_2 -агонистами), либо тройной (в сочетании с β_2 -агонистами и АХП) терапии можно также использовать иГКС.

Фиксированные комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов / короткодействующих β_2 -агонистов, ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих β_2 -агонистов

В России комбинация КДБА (сальбутамол) и иГКС (беклометазон) в форме ДАИ представлена оригинальным препаратом СабаКомб®. Эта комбинация рекомендуется к использованию для купирования симптомов и поддерживающей терапии БА у взрослых пациентов с легким течением БА [20, 21].

В настоящее время существуют различные фиксированные комбинации иГКС / ДДБА:

- беклометазон / формотерол;
- флутиказон / салметерол;
- будесонид / формотерол;
- флутиказона фураат / вилантерол;
- мометазон / формотерол.

Симбикорт® Турбухалер® – это референтный препарат, который сочетает в себе будесонид и формотерол, выпускаемый в виде порошка для ингаляций. Соответствующим взаимозаменяемым препаратом является Формисонид®Натив. ДуоРесп Спиромакс, хотя и имеет аналогичную форму выпуска и дозировку, не является взаимозаменяемым с референтным ЛП из-за отличия способа введения и применения. С мая 2019 г. на российском рынке появилась комбинация будесонида и формотерола под брендом Симбикорт® Рапихалер, которую можно использовать в форме ДАИ. Референтным препаратом, также содержащим данную комбинацию, но в виде набора капсул с порошком для ингаляций через аэролайзер является Форадил Комби производства

Таблица 4
Ингаляционные глюкокортикостероиды. Референтные и взаимозаменяемые препараты

Table 4
Inhaled glucocorticosteroids. Reference and interchangeable drugs

Фармакологический класс	Препарат	Торговое наименование, производитель, референтность	Лекарственная форма, дозировка	Взаимо-заменяемые препараты	Перечень ЖНЛП
иГКС	Беклометазон	Кленил® («Къези Фармацевтичи С.п.А.» (референтный))	Аэрозоль для ингаляций дозированный 50 мкг / доза; 250 мкг / доза	Нет	Да
		Кленил® УДВ («Къези Фармацевтичи С.п.А.» (референтный))	Суспензия для ингаляций 800 мкг / 2 мл	Нет	Да
	Будесонид	Пульмикорт® («АстраЗенека ЮК Лимитед» (референтный))	Суспензия для ингаляций дозированная 0,25; 0,5 мг / мл	Буденит стери-неб	Да
		Пульмикорт®Турбухалер® («АстраЗенека ЮК Лимитед» (референтный))	Порошок для ингаляций дозированный 100, 200 мкг / доза	Нет	Да
		Буденит стери-неб («Айвэкс Фармасьютикал Юкей»)	Суспензия для ингаляций дозированная 0,5; 0,25 мг / мл	Пульмикорт®	Да
	Мометазон	Асманекс®Твистхейлер® («Шеринг-Плау Лабо Н.В.» (референтный))	Порошок для ингаляций дозированный 200, 400 мкг / доза	Нет	Да
	Циклесонид	Альвеско® («АстраЗенека АБ» (референтный))	Аэрозоль для ингаляций дозированный 40, 80, 160 мкг / доза	Нет	Нет
	Флутиказон	Фликсотид® (АО «ГлаксоСмитКляйнТрейдинг» (референтный))	Аэрозоль для ингаляций дозированный 50, 125, 250 мкг / доза	Нет	Нет

Примечание: ЖНВЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

«Новартис Фарма АГ». Взаимозаменяемым препаратом является Респифорб® Комби. Комбинированный препарат, содержащий также формотерол, но в комбинации с другим иГКС – беклометазоном присутствует на фармацевтическом рынке под оригинальным торговым наименованием Фостер в форме ДАИ.

Референтными препаратами, содержащими комбинацию салметерола и флутиказона, являются Серетид в форме ДАИ и Серетид мультидиск в виде ДПИ.

Фиксированная комбинация флутиказон / салметерол имеет самое большое число воспроизведенных форм. ЛП Серетид мультидиск соответствуют 5 взаимозаменяемых ЛП с эквивалентной ЛФ и дозировкой:

- Салтиказон-натив;
- Серофло Мультихалер;
- Тевакомб мультихалер;
- Респисальф® (капсулы с порошком для ингаляций);
- Серофло.

Таблица 5
Фиксированные комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов / короткодействующих β_2 -агонистов, ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих β_2 -агонистов. Референтные и взаимозаменяемые лекарственные препараты

Table 5
Fixed-dose combinations of inhaled corticosteroids / short-acting β_2 -agonists, inhaled corticosteroids / long-acting β_2 -agonists. Reference and interchangeable drugs

Фиксированные комбинации	Препарат	Торговые наименования, производитель, референтность	Лекарственная форма, дозировка	Взаимозаменяемые препараты	Перечень ЖНЛВП
иГКС / КДБА	Беклометазон + салбутамол	СабаКомб® (ООО «Къези Фармасьютикалс» (референтный))	Аэрозоль для ингаляций дозированный 250 + 100 мкг / доза	Нет	Нет
иГКС / ДДБА	Беклометазон / формотерол	Фостер («Къези Фармацевтичи С.п.А.» (референтный))	Аэрозоль для ингаляций дозированный 100 + 6 мкг / доза	Нет	Да
	Будесонид / формотерол	Симбикорт®Турбухалер® («АстраЗенека АБ» (референтный))	Порошок для ингаляций дозированный 80 / 4,5; 160 / 4,5 мкг / доза	Формисонид®-натив	Да
		Симбикорт®Рапихалер® («АстраЗенека АБ» (референтный))	Аэрозоль для ингаляций дозированный 80 + 4,5; 160 + 4,5 мкг / доза	Нет	Нет
		Форадил Комби «Новартис Фарма АГ» (референтный))	Капсулы с порошком для ингаляций 200 / 12; 400 / 12 мкг / доза	Респифорб®комби	Да
		Формисонид®-натив	Порошок для ингаляций дозированный 320 / 9; 80 / 4,5 мкг / доза	Симбикорт®Турбухалер®	Да
	Флутиказон / салметерол	Серетид Мультидиск® (ЗАО «ГлаксоСмитКляйнТрейдинг» (референтный))	Порошок для ингаляций дозированный 50 + 100; 50 + 250; 50 + 500 мкг / доза	Салтиказон®-натив, Серофло Мультихалер, Тевакомб Мультихалер, Респисальф®, Серофло	Да
		Салтиказон®-натив (ООО «Натива»)	Порошок для ингаляций дозированный 50 + 100 / 250 / 500 мкг / доза	Серетид Мультидиск®	Да
		Серофло Мультихалер («Ципла Лтд»)	Порошок для ингаляций дозированный 50 + 100 / 250 / 500 мкг / доза	Серетид Мультидиск®	Да
		Тевакомб Мультихалер («Ципла Лтд»)	Порошок для ингаляций дозированный 50 + 100 / 250 / 500 мкг / доза	Серетид Мультидиск®	Да
		Респисальф® («ПСК Фарма»)	Капсулы с порошком для ингаляций 50 + 100 / 250 / 500 мкг / доза	Серетид Мультидиск®	Да
		Серофло («Ципла Лтд»)	Капсулы с порошком для ингаляций 50 + 100 / 250 / 500 мкг / доза	Серетид Мультидиск®	Да
		Серетид® (ЗАО «ГлаксоСмитКляйнТрейдинг» (референтный))	Аэрозоль для ингаляций дозированный 25 + 50 / 125 / 250 мкг / доза	Сальмекорт Салтиказон®-азронатив	Да
		Сальмекорт («Гленмарк Фармасьютикалз Лимитед»)	Аэрозоль для ингаляций дозированный 25 + 50 / 125 / 250 мкг / доза	Серетид®	Да
		Салтиказон®-азронатив (ООО «Натива»)	Аэрозоль для ингаляций дозированный 25 + 50 / 125 / 250 мкг / доза	Серетид®	Да
	Мометазон + формотерол	Зенхейл® (ООО «МСД Фармасьютикалс» (референтный))	Аэрозоль для ингаляций дозированный 50 / 100 / 200 + 5 мкг / доза	Нет	Да
	Флутиказона фураат / вилантерол	Релвар Эллипта (АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» (референтный))	Порошок для ингаляций дозированный 22 + 92 / 184 мкг / доза	Нет	Да
иГКС / ДДБА / ДДАХП	Флутиказона фураат / вилантерол / умеклидиния бромид	Треледжи Эллипта (АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» (референтный))	Порошок для ингаляций дозированный 22 + 55 + 92 мкг / доза	Нет	Нет

Примечание: ЖНЛВП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты.

Салтиказон натив имеет инновационную форму доставки лекарственного вещества — Инхалер, которая позволяет реализовать основную задачу устройства доставки — гарантировать полноту доставляемой дозы и обеспечивать контроль над ее приемом [22]. Воспроизведенный препарат Эрфлюсал® (ДПИ) не является взаимозаменяемым, т. к. способ введения и применения не идентичен таковому референтного ЛП Серетид Мультидиск. Серетид® имеет 2 взаимозаменяемых ЛП с эквивалентной ЛФ и дозировкой — Салмекорт и Салтиказон®-аэронатив. В связи с отличием от референтного препарата способа введения и применения Респисальф Эйр (ДАИ) не является взаимозаменяемым. Серофло инхалер также нельзя отнести к взаимозаменяемым по причине содержания веществ, в отличие от референтного ЛП, при использовании которых отмечается риск серьезных НР у указанных отдельных групп. Комбинация флутиказона фуруата и вилантерола зарегистрирована под торговым наименованием Релвар Эллипта в форме порошка для ингаляций. Особенность этого препарата заключается в том, что наряду с длительно действующим вилантеролом Релвар Эллипта сочетает в себе единственный иГКС — флутиказона фуруат с 24-часовым действием. Это обеспечивает возможность применения препарата 1 раз в сутки, что наряду с удобством применения порошкового ингалятора Эллипта, облегчающего технику ингаляции, повышает комплаенс и увеличивает эффективность лечения [23]. В отличие от федеральных клинических рекомендаций, GOLD рекомендуется комбинация **мометазона фуруата** с формотеролом под торговым наименованием Зенхейл® в форме ДАИ [3, 4].

В соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по лечению ХОБЛ (2018) [3], пациентам с ХОБЛ при > 2 повторных среднетяжелых обострениях в течение 1 года или 1, но тяжелом, при котором требуется госпитализация, а также при наличии у больного фенотипа ХОБЛ / БА показана тройная терапия. Испанским обществом пульмонологов и торакальных хирургов рекомендуется прибегать к назначению тройной терапии также лицам с частыми обострениями эмфизематозного и бронхитического типов [24, 25]. В настоящее время в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями тройную терапию ДДАХП / ДДБА / иГКС следует проводить либо с использованием фиксированной комбинации ДДАХП / ДДБА и отдельного ингалятора иГКС, либо добавлением к фиксированной комбинации ДДБА / иГКС ингалятора ДДАХП. Выбор тактики зависит от исходной терапии, приверженности пациента различным ингаляторам и доступности препаратов [3]. GOLD рекомендуется 2 вида тройной фиксированной комбинации — умеклидиния бромид / вилантерол / флутиказона фуруат или гликопиррония бромид / формотерол / беклометазон [4].

В настоящее время в РФ зарегистрирован единственный трехкомпонентный препарат Треледжи Эллипта, состоящий из вилантерола, умеклидиния бромида и флутиказона фуруата, применяемый 1 раз в сутки с помощью порошкового ингалятора Эллипта.

Тройная терапия с помощью 1 ингалятора позволит сделать лечение более комфортным для пациента и увеличить его комплаенс. В Перечне ЖНВЛП фиксированные комбинации иГКС / ДДБА представлены препаратами Фостер®, Симбикорт® Турбухалер, Форадил комби, Серетид Мультидиск®, Серетид®, Зенхейл®, Релвар Эллипта (табл. 5).

Обсуждение

При изучении взаимозаменяемых форм бронхолитических и противовоспалительных препаратов, используемых в терапии ХОБЛ, показано большое количество воспроизведенных ЛС и ограниченное число их взаимозаменяемых форм. Одной из причин этого является длительный период (> 20 лет) использования этих препаратов на российском фармацевтическом рынке, при этом исследования по биоэквивалентности не проводились. Это касается КДБА, КДАХП и беклометазона.

Среди ДДБА у формотерола имеется 3 взаимозаменяемых препарата, у ДДАХП тиотропия бромида — 1. Бронхолитические препараты из группы фиксированных комбинаций ДДАХП / ДДБА имеют инновационные средства доставки, обладают пролонгированным действием, являясь референтными, не имеют ни воспроизведенных, ни взаимозаменяемых форм.

Среди монопрепаратов иГКС только будесонид с торговым наименованием Пульмикорт® имеет 1 взаимозаменяемый препарат. Наибольшее число взаимозаменяемых препаратов существует в фиксированных комбинациях иГКС / ДДБА, в частности, комбинация флутиказон / сальметерол в форме ДПИ представлена 1 референтным препаратом, имеющим 5 взаимозаменяемых ЛП с эквивалентной ЛФ и дозировкой. Однако согласно данным исследования *Е.Ю. Пастернак и соавт.* (2016), большое число извещений о НР или неэффективности лечения отмечено при переходе с флутиказона / сальметерола одного производителя на аналогичный препарат другого производителя. Снижение терапевтического эффекта также замечено при замене референтного ЛП ипратропия бромид / фенотерол на аналогичный препарат иного производителя [26].

Несмотря на имеющиеся данные о взаимозаменяемости, по результатам многих исследований показана различная клиническая эффективность для ингаляционных ЛП с одинаковым составом. Данное явление связано с тем, что каждое ингаляционное средство доставки обладает уникальными свойствами, которые, в свою очередь, делают процесс установления взаимозаменяемости по критериям одинакового применения и способа введения практически невыполнимым [10]. Это должны учитывать практикующие врачи при использовании ингаляционных взаимозаменяемых ЛП.

Заключение

Проведенный анализ количества референтных и соответствующих взаимозаменяемых форм бронхолитических препаратов и противовоспалительных средств

позволит оптимизировать лечение пациентов с ХОБЛ различных фенотипов и степени тяжести течения. Информированность практических врачей об ассортименте одинаковых по эффективности и безопасности ЛП будет способствовать сохранению приверженности пациентов лечению и увеличению возможности выбора ЛС среди взаимозаменяемых препаратов с эквивалентным эффектом референтных ЛС. При этом необходимо соблюдать особую осторожность при проведении замены ЛП в рамках одного МНН, т. к. возможны риски развития НР и неэффективности терапии при использовании препаратов, не являющихся взаимозаменяемыми. Это может сказаться на отдаленном исходе заболевания и привести к дополнительным расходам на лечение.

Литература

- Ковальская Г.Н., Михалевич Е.Н. Референтные и взаимозаменяемые лекарственные препараты в Государственном реестре лекарственных средств. *Русский медицинский журнал*. 2019; 8 (1): 65–69. Доступно на: https://www.rmj.ru/articles/klinicheskaya_farmakologiya/Referentnye_i_vzaimozamenyaemye_lekarstvennye_preparaty_v_Gosudarstvennom_reestre_lekarstvennyh_sredstv/
- Всемирная организация здравоохранения. 10 ведущих причин смерти в мире. Доступно на: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> [Дата обращения 12.12.20].
- Российское респираторное общество. Хроническая обструктивная болезнь легких: Федеральные клинические рекомендации. 2018. Доступно на: https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendacii_hobl.pdf [Дата обращения: 05.01.21].
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf [Accessed: January 24, 2020].
- Decramer M.L., Hanania N.A., Lötvall J.O., Yawn B.P. The safety of long-acting β_2 -agonists in the treatment of stable chronic obstructive disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2013; 8: 53–64. DOI: 10.2147/COPD.S39018.
- Kew K.M., Mavergames C., Walters J.A.E. Long-acting beta₂-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; (10): CD010177. DOI: 10.1002/14651858.CD010177.pub2.
- Вознесенский Н.А. Формотерол в лечении бронхиальной астмы. *Русский медицинский журнал*. 2006; 14 (7): 514–517. Доступно на: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-statii/Formoterol_v_lechenii_bronhialnoy_astmy/
- Визель А.А. Индакатерол – новый бронхолитик с 24-часовым действием при ХОБЛ (обзор литературы). *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2011; (4): 65–71. Доступно на: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap_4_2011_65.pdf
- Архипов В.В., Архипова Д.Е., Лазарева Н.Б. Новые ингаляционные устройства для терапии хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2016; 26 (3): 352–356. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-352-356.
- Зырянов С.К., Затолочина К.Э., Асеская И.Л. Проблема взаимозаменяемости ингаляционных лекарственных препаратов: анализ информации о нежелательных реакциях из федеральной базы данных спонтанных сообщений. *Пульмонология*. 2018; 28 (4): 424–429. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-424-429.
- Барабанова Е.Н. GOLD (2017): что и почему изменилось в глобальной стратегии лечения хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2017; 27 (2): 274–282. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-274-282.
- Yang I.A., Clarke M.S., Sim E.H.A., Fong K.M. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (7): CD002991. DOI: 10.1002/14651858.CD002991.pub3.
- Loke Y.K., Cavallazzi R., Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax*. 2011; 66 (8): 699–708. DOI: 10.1136/thx.2011.160028.
- Nannini L.J., Cates C.J., Lasserson T.J., Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta₂-agonist in one inhaler versus long-acting beta₂-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; (4): CD006829. DOI: 10.1002/14651858.CD006829.
- Suissa S., Patenaude V., Lapi F., Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax*. 2013; 68 (11): 1029–1036. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-202872.
- Janson C., Larsson K., Lisspers K.H., Ställberg B. et al. Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroids and long acting β_2 agonist: observational matched cohort study (PATHOS). *BMJ*. 2013; 346: f3306. DOI: 10.1136/bmj.f3306.
- Kew K.M., Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (3): CD010115. DOI: 10.1002/14651858.CD010115.pub2.
- Российское респираторное общество. Бронхиальная астма: Федеральные клинические рекомендации. 2019. Доступно на: https://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf [Дата обращения: 15.04.2020].
- Вылегжанина Т.Г. Новые устройства доставки ингаляционных лекарственных средств для лечения бронхиальной астмы. Мультидозный порошковый ингалятор Изихейлер. *Российский аллергологический журнал*. 2014; 11 (2): 37–40. Доступно на: <https://rusalljournal.ru/ra/article/view/509>
- Papi A., Canonica G.W., Maestrelli P. et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (20): 2040–2052. DOI: 10.1056/NEJMoa063861.
- Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В. и др. Принципы выбора терапии для больных легкой бронхиальной астмой. Согласованные рекомендации РААКИ и РРО. *Практическая пульмонология*. 2017; (1): 82–92. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/printsipy-vybora-terapii-dlya-bolnyh-legkoy-bronhialnoy-astmy-soglasovannye-rekomendatsii-raaki-i-rro/viewer>
- Игнатова Г.Л., Белевский А.С. Современные способы ингаляционной доставки лекарств при лечении бронхообструктивных заболеваний. *Астма и аллергия*. 2018; (2): 21–28. Доступно на: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/astma/Asthma_2_2018_21.pdf
- Чикина С.Ю. Комбинация вилантерол / флутиказона фуорат (Релвар Эллипта®) при бронхиальной астме: обзор клинических исследований. *Пульмонология*. 2015; 25 (5): 622–627. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-622-627.
- Авдеев С.Н., Трущенко Н.В. Тройная терапия в лечении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2019; 29 (2): 199–206. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-199-206.
- Визель А.А., Визель И.Ю., Салахова И.Н., Вафина А.Р. Тройная терапия хронической обструктивной болезни легких: от анализа к практике. *Фарматека*. 2017; (14): 34–41. Доступно на: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/35600>
- Пастернак Е.Ю., Затолочина К.Э., Аляутдин Р.Н. и др. Метод спонтанных сообщений как инструмент контроля взаимозаменяемых лекарственных препаратов в условиях их широкого применения. *Врач*. 2016; (9): 2–5. Доступно на: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2016-09-01>

Поступила: 14.10.20
Принята к печати: 18.03.21

References

- Koval'skaya G.N., Mikhalevich E.N. [Reference and interchangeable medicinal products in the State Register of Medicines]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2019; 8 (1): 65–69. Available at: https://www.rmj.ru/articles/klinicheskaya_farmakologiya/Referentnye_i_vzaimozamenyaemye_lekarstvennye_preparaty_v_Gosudarstvennom_reestre_lekarstvennyh_sredstv/ (in Russian).
- World Health Organization. [The top 10 causes of death]. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> [Accessed: December 12, 2020] (in Russian).

3. Russian Respiratory Society. [Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Federal Clinical Guidelines]. 2018. Available at: https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskije_rekomendacii_hobl.pdf [Accessed: January 5, 2021] (in Russian).
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf [Accessed: January 24, 2020].
5. Decramer M.L., Hanania N.A., Lötvall J.O., Yawn B.P. The safety of long-acting β_2 -agonists in the treatment of stable chronic obstructive disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2013; 8: 53–64. DOI: 10.2147/COPD.S39018.
6. Kew K.M., Mavergames C., Walters J.A.E. Long-acting beta $_2$ -agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; (10): CD010177. DOI: 10.1002/14651858.CD010177.pub2.
7. Voznesenskij N.A. [Formoterol in treatment of bronchial asthma]. *Russkiy medicinskiy zhurnal.* 2006; 14 (7): 514–517. Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-statii/Formoterol_v_lechenii_bronhialnoy_astmy/ (in Russian).
8. Vizeľ A.A. [Indacaterol is a novel 24-h acting bronchodilator for treatment of COPD (literature review)]. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya.* 2011; (4): 65–71. Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap_4_2011_65.pdf (in Russian).
9. Arkhipov V.V., Arkhipova D.E., Lazareva N.B. [Novel inhalation devices for treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya.* 2016; 26 (3): 352–356. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-352-356 (in Russian).
10. Zyryanov S.K., Zatolochina K.E., Aseckaya I.L. [A problem of inhaled drug substitutions: an analysis of data from Russian database on adverse events]. *Pul'monologiya.* 2018; 28 (4): 424–429. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-424-429 (in Russian).
11. Barabanova E.N. [GOLD (2017): what change were made in global strategy of treatment of chronic obstructive pulmonary disease and why?]. *Pul'monologiya.* 2017; 27 (2): 274–282. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-274-282 (in Russian).
12. Yang I.A., Clarke M.S., Sim E.H.A., Fong K.M. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (7): CD002991. DOI: 10.1002/14651858.CD002991.pub3.
13. Loke Y.K., Cavallazzi R., Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax.* 2011; 66 (8): 699–708. DOI: 10.1136/thx.2011.160028.
14. Nannini L.J., Cates C.J., Lasserson T.J., Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; (4): CD006829. DOI: 10.1002/14651858.CD006829.
15. Suissa S., Patenaude V., Lapi F., Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax.* 2013; 68 (11): 1029–1036. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-202872.
16. Janson C., Larsson K., Lisspers K.H., Ställberg B. et al. Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroids and long acting β_2 agonist: observational matched cohort study (PATHOS). *BMJ.* 2013; 346: f3306. DOI: 10.1136/bmj.f3306.
17. Kew K.M., Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (3): CD010115. DOI: 10.1002/14651858.CD010115.pub2.
18. Russian Respiratory Society. [Bronchial Asthma: Federal Clinical Guidelines]. 2019. Available at: https://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf [Accessed: April 15, 2019].
19. Vylegzhanina T.G. [New delivery device for inhaled drugs for bronchial asthma treatment. Multidose Easyhaler dry powder inhaler]. *Rossiyskiy allergologicheskij zhurnal.* 2014; 11 (2): 37–40. Available at: <https://rusalljournal.ru/raj/article/view/509> (in Russian).
20. Papi A., Canonica G.W., Maestrelli P. et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (20): 2040–2052. DOI: 10.1056/NEJMoa063861.
21. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V. et al. [The Principles of the Treatment of Mild Asthma: Consistent Guidelines of the Russian Association of Allergology and Clinical Immunology and the Russian Respiratory Society]. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2017; (1): 82–92. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/printsipy-vybora-terapii-dlya-bolnyh-legkoy-bronhialnoy-astmy-soglasovannye-rekomendatsii-raaki-i-rrro/viewer> (in Russian).
22. Ignatova G.L., Belevskiy A.S. [Modern techniques for inhalation drug delivery in the treatment of bronchial obstructive diseases]. *Astma i allergiya.* 2018; (2): 21–28. Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/astma/Asthma_2_2018_21.pdf (in Russian).
23. Chikina S.Yu. [Fluticasone furoate/vilanterol combination (Relvar Ellipta®) in bronchial asthma: a review of clinical trials]. *Pul'monologiya.* 2015; 25 (5): 622–627. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-622-627 (in Russian).
24. Avdeev S.N., Trushenko N.V. [Triple therapy in chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya.* 2019; 29 (2): 199–206. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-199-206 (in Russian).
25. Vizeľ A.A., Vizeľ I.Yu., Salakhova I.N., Vafina A.R. [Triple therapy for chronic obstructive pulmonary disease: from analysis to practice]. *Farmateka.* 2017; (14): 34–41. Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/35600> (in Russian).
26. Pasternak E.Yu., Zatolochina K.E., Alyautdin R.N. et al. [Method of spontaneous reports as an instrument controlling widely used interchangeable drugs]. *Vrach.* 2016; (9): 2–5. Available at: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2016-09-01> (in Russian).

Received: October 14, 2020

Accepted for publication: March 18, 2021

Информация об авторах / Author Information

Орлова Екатерина Алексеевна — к. м. н., доцент, заведующая кафедрой фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (927) 556-61-58; e-mail: eorlova56@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7169-3586>)

Ekaterina A. Orlova — Candidate of Medicine, Associate Professor, Head of Pharmacology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Astrakhan State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (927) 556-61-58; e-mail: eorlova56@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7169-3586>)

Дорфман Инна Петровна — к. м. н., доцент, доцент кафедры клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (902) 350-32-56; e-mail: inna1977@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1561-0592>)

Inna P. Dorfman — Candidate of Medicine, Associate Professor, Associate Professor of Clinical Pharmacology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Astrakhan State Medical University"

of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (902) 350-32-56; e-mail: inna1977@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1561-0592>)

Орлов Михаил Александрович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (917) 187-77-12; e-mail: orlovdoc56@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8995-6572>)

Mikhail A. Orlov — Doctor of Medicine, Professor, Head of Medical Rehabilitation Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Astrakhan State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (917) 187-77-12; e-mail: orlovdoc56@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8995-6572>)

Андреева Анна Константиновна — к. б. н., ассистент кафедры фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (927) 560-21-58; e-mail: aanna.andreeva@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8868-5432>)

Anna K. Andreeva — Candidate of Biology, Assistant of Pharmacology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Astrakhan State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (927) 560-21-58; e-mail: aanna.andreeva@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8868-5432>)

Абдуллаев Мусалитдин Абсаламович — аспирант кафедры фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский

университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (988) 067-64-84; e-mail: abdullaev-musalitdin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7374-2660>)

Musalitdin A. Abdullaev — Post graduate student of Pharmacology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Astrakhan State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (988) 067-64-84; e-mail: abdullaev-musalitdin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7374-2660>)

Участие авторов

Орлова Е.А. — сбор материала и написание текста

Дорфман И.П. — сбор материала и редактирование

Орлов М.А. — редактирование

Андреева А.К. — сбор материала

Абдуллаев М.А. — написание текста и редактирование

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Orlova E.A. — data collection and writing the text

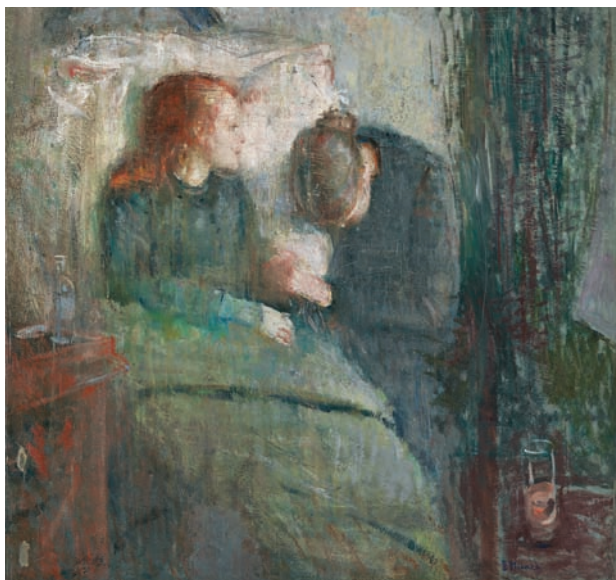
Dorfman I.P. — data collection and editing

Orlov M.A. — editing

Andreeva A.K. — data collection

Abdullaev M.A. — writing and editing the text

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.



Эдвард Мунк (1886). «Больная девочка». Национальная галерея, Осло (Норвегия)

Edvard Munch, 1886. “The Sick Child”. National Gallery, Oslo (Norway)

Картина «Больная девочка» принадлежит кисти норвежского живописца Эдварда Мунка (1863–1944) — автора культового полотна «Крик», проданного в 2012 г. на аукционе Сотбис (Sotheby's) за рекордную сумму — 119 млн долларов.

На мировосприятие и творчество художника большое влияние оказали трагические события собственной жизни. «Духи страха, скорби и смерти окружали меня с момента рождения», — говорил о себе Мунк.

Эдвард был вторым из пятерых детей доктора Кристиана Мунка. Когда мальчику было 5 лет, от туберкулеза умерла мать семейства Лаура Мунк. В 13 лет он сам заболел туберкулезом, но его удалось вылечить. Однако от скоротечной чахотки скончалась старшая сестра Эдварда, 15-летняя Софи. Болезнь и смерть любимой сестры стали одними из самых сильных впечатлений в жизни будущего художника.

Позже в возрасте 30 лет от воспаления легких умер единственный брат Эдварда, а одна из его сестер провела большую часть жизни в психиатрической лечебнице. Психическим недугом страдали отец Мунка и он сам.

Острую боль и отчаяние от потери близких скрашивало лишь присутствие тети Карен Бьёльстад, взявшей на себя заботу о детях после

смерти своей старшей сестры. Карен была художницей-самоучкой, именно она пробудила в племяннике страстную любовь к живописи. Основными темами картин Мунка становятся хрупкость жизни, постоянная близость смерти, враждебность природы.

«Больная девочка» — раннее произведение и одна из первых картин, представленных Мунком на Осенней художественной выставке (1886) в Христиании (ныне — Осло). Сюжет картины был очень личным для молодого художника, надеявшегося, что публика сможет по достоинству оценить ее эмоциональную глубину. Однако на автора обрушился шквал критики. Картину называли незаконченным этюдом. Возмущение вызывали непроработанность деталей (плохо прорисованная ладонь девочки), вертикальные полосы, проходящие через полотно, грубо обработанные переходы. Тем не менее уже в этой работе был виден особый почерк Мунка, его своеобразие и болезненная искренность. Прошло около полувека, прежде чем художественный мир оценил эту работу по достоинству.

На картине изображена рыжеволосая девочка, лежащая в кровати, рядом, склонившись, сидит женщина в черном платье. Ярко-рыжие волосы девочки подчеркивают бледный цвет ее кожи. В комнате царит полумрак, единственное светлое пятно — лицо умирающей, от которого будто исходит сияние, что олицетворяет скорый отход ее в мир иной. Женщина держит хрупкое дитя за руку, возможно, вознося отчаянные молитвы к небесам.

Хотя на полотне есть яркие краски, оживляющие его вид, в целом работа Эдварда Мунка производит довольно тяжелое впечатление, наводя на мысли о скорой неминуемой смерти.

Несмотря на всю мрачность комнаты и обстановки в целом, глаза больной девочки не выражают боли или страха. Ее взгляд полон смирения и спокойствия, быть может, она не понимает, что с ней должно произойти. Это заставляет смотрящего сопереживать страданиям несчастной больной.

Работать над картиной Мунк начал в возрасте 22 лет. Окончательно замысел работы сложился во время визита в дом Нильсенов. Эдвард тогда ассистировал своему отцу-врачу при оказании помощи мальчику, сломавшему ногу. Художник был впечатлен видом 11-летней Бетси, тем как нежно и трогательно, со слезами на глазах она утешала младшего брата. Перед уходом Мунк попросил разрешения сделать с ней несколько набросков. Бетси стала моделью художника при работе над несколькими картинами, в том числе «Больная девочка».

До конца жизни Мунк считал «Больную девочку» своей лучшей и самой значительной работой. Она вошла в его главный (хотя и незаконченный) художественный цикл «Фриз Жизни». Под этим названием объединены работы, связанные единой темой «Поэзия Любви и Смерти» (в этот цикл входит и знаменитый «Крик»).

Тема картины не отпускала Мунка всю жизнь. Он нарисовал шесть ее вариантов, различающихся по стилю и цветовой гамме. Первая и последняя версии выставляются в Осло: ранняя — в Национальной галерее, поздняя — в музее Мунка.