

Практические аспекты применения левосальбутамола у взрослых и детей: резолюция Совета экспертов

С.Н.Авдеев^{1,2} , Л.С.Намазова-Баранова^{3,4}, З.Р.Айсанов³, В.Н.Антонов⁵, В.В.Архипов⁶,
Е.А.Бородулина⁷, А.А.Визель⁸, Е.А.Вишнева^{4,3}, И.В.Демко⁹, А.И.Емельянов¹⁰, Г.Л.Игнатова⁵,
О.М.Курбачева^{11,12}, И.В.Лещенко¹³⁻¹⁵, Н.М.Ненашева⁶

- ¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
- ² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28
- ³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1
- ⁴ Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей научно-клинического центра № 2 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени акад. Б.В.Петровского»: 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1
- ⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64
- ⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1
- ⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 443099, Россия, Самара, Чапаевская, 89
- ⁸ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49
- ⁹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1
- ¹⁰ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41
- ¹¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства: 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 2
- ¹² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1
- ¹³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3
- ¹⁴ Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620039, Россия, Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, 5
- ¹⁵ Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение «Новая больница»»: 620109, Россия, Екатеринбург, ул. Заводская, 29

Резюме

Целью публикации резолюции Междисциплинарного Совета экспертов в области пульмонологии, аллергологии, педиатрии и клинической фармакологии явилось обсуждение эффективности и безопасности нового в Российской Федерации короткодействующего β_2 -агониста адренорецепторов — левосальбутамола. Междисциплинарный Совет экспертов в области пульмонологии, аллергологии, педиатрии и клинической фармакологии состоялся 19.03.24 в Москве. **Результаты.** По результатам исследований продемонстрированы следующие преимущества применения левосальбутамола: аффинность к β_2 -адренорецепторам в 2 раза выше по сравнению с сальбутамолом; препарат оказывает меньшее влияние на сенситизацию β_2 -рецепторов; не вызывает повышения гиперреактивности дыхательных путей; более выраженное противовоспалительное действие; большая безопасность в отношении влияния на сердечно-сосудистую систему. **Заключение.** Согласно представленным данным обосновано включение левосальбутамола в клинические рекомендации по бронхиальной астме (возрастная категория «Дети, взрослые») и хронической обструктивной болезни легких (возрастная категория «Взрослые»).

Ключевые слова: бронхиальная астма, короткодействующие β_2 -агонисты, сальбутамол, левосальбутамол.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Статья подготовлена при финансовой поддержке компании Glenmark Pharmaceuticals, Ltd.

Междисциплинарный Совет экспертов в области пульмонологии, аллергологии, педиатрии и клинической фармакологии состоялся 19.03.24 в Москве. В Совет экспертов под председательством академика Российской академии наук С.Н.Авдеева и президента Союза педиатров России Л.С.Намазовой-Барановой вошли З.Р.Айсанов, В.Н.Антонов, В.В.Архипов, Е.А.Бородулина, А.А.Визель, Е.А.Вишнева, И.В.Демко, А.И.Емельянов, Г.Л.Игнатова, О.М.Курбачева, И.В.Лещенко, Н.М.Ненасева.

© Авдеев С.Н. и соавт., 2024

Для цитирования: Авдеев С.Н., Намазова-Баранова Л.С., Айсанов З.Р., Антонов В.Н., Архипов В.В., Бородулина Е.А., Визель А.А., Вишнева Е.А., Демко И.В., Емельянов А.И., Игнатова Г.Л., Курбачева О.М., Лещенко И.В., Ненасева Н.М. Практические аспекты применения левосальбутамола у взрослых и детей: резолюция Совета экспертов. *Пульмонология*. 2024; 34 (4): 576–584. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-576-584

Practical aspects of the using levosalbutamol in adults and children: Resolution of the Council of Experts

Sergey N. Avdeev^{1,2} ✉, Leyla S. Namazova-Baranova^{3,4}, Zaurbek R. Aisanov³, Vladimir N. Antonov⁵, Vladimir V. Arkhipov⁶, Elena A. Borodulina⁷, Alexander A. Vizel⁸, Elena A. Vishneva^{4,3}, Irina V. Demko⁹, Alexander V. Emelyanov¹⁰, Galina L. Ignatova⁵, Oksana M. Kurbacheva^{11,12}, Igor V. Leshchenko¹³⁻¹⁵, Natal'ya M. Nenasheva⁶

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

² Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

⁴ Research Institute of Pediatrics and Children's Health, Scientific and Clinical Center No.2, Federal State Budgetary Scientific Institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery": ul. Fotiyevoy 10, build. 1, Moscow, 117593, Russia

⁵ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Vorovskogo 64, Chelyabinsk, 454092, Russia

⁶ Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education", Ministry of Health of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995, Russia

⁷ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Chapayevskaya 89, Samara, 443099, Russia

⁸ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Butlerova 49, Kazan, 420012, Republic of Tatarstan, Russia

⁹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasenetsky" of the: ul. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia

¹⁰ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov", Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Kirochnaya 41, Saint-Petersburg, 191015, Russia

¹¹ National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia: Kashirskoe shosse 24, Moscow, 115522, Russia

¹² Federal state budgetary educational institution of higher education "Russian University of Medicine" of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Delegatskaya 20/1, Moscow, 127473, Russia

¹³ Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia

¹⁴ Ural Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology – A Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia: ul. 22-go Parts'ezda 50, Ekaterinburg, 620039, Russia

¹⁵ Limited Liability Company "Novaya bol'nitsa" Clinical Association: ul. Zavodskaya 29, Ekaterinburg, 620109, Russia

Abstract

The purpose of publishing the resolution of the Interdisciplinary Council of Experts in the fields of pulmonology, allergology, pediatrics, and clinical pharmacology was to discuss the effectiveness and safety of a new short-acting β_2 -adrenergic receptor agonist in the Russian Federation — levosalbutamol. The Interdisciplinary Council of Experts in the fields of pulmonology, allergology, pediatrics, and clinical pharmacology took place on March 19, 2024 in Moscow. **Results.** According to the research results, the following advantages of using levosalbutamol have been demonstrated: the affinity for β_2 -adrenergic receptors is 2 times higher compared to salbutamol; the drug affects the sensitization of β_2 receptors to a lesser degree; levosalbutamol does not cause increased airway hyperresponsiveness; levosalbutamol has a more pronounced anti-inflammatory effect; greater safety for the cardiovascular system was noted. **Conclusion.** According to the presented data, the inclusion of levosalbutamol in clinical guidelines for asthma (age category “children, adults”) and chronic obstructive pulmonary disease (age category “adults”) is justified.

Key words: asthma, short-acting β_2 -agonists, salbutamol, levosalbutamol.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interest.

Funding. This article was prepared with the financial support of Glenmark Pharmaceuticals, Ltd.

The Interdisciplinary Council of Experts in the fields of pulmonology, allergology, pediatrics, and clinical pharmacology took place on March 19, 2024 in Moscow. The Council of Experts chaired by Academician of the Russian Academy of Sciences S.N. Avdeev and President of the Union of Pediatricians of Russia L.S. Namazova-Baranova included: Z.R. Aisanov, V.N. Antonov, V.V. Arkhipov, E.A. Borodulina, A.A. Vizel, E.A. Vishneva, I.V. Demko, A.V. Emelyanov, G.L. Ignatova, O.M. Kurbacheva, I.V. Leshchenko, N.M. Nenasheva.

© Avdeev S.N. et al., 2024

For citation: Avdeev S.N., Namazova-Baranova L.S., Aisanov Z.R., Antonov V.N., Arkhipov V.V., Borodulina E.A., Vizel A.A., Vishneva E.A., Demko I.V., Emelyanov A.V., Ignatova G.L., Kurbacheva O.M., Leshchenko I.V., Nenasheva N.M. Practical aspects of the using levosalbutamol in adults and children: Resolution of the Council of Experts. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (4): 576–584 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-576-584

Долгосрочной целью терапии бронхиальной астмы (БА) является снижение смертности, частоты госпитализаций, а также контроль над БА у пациентов — уменьшение симптомов, предотвращение обострений, восстановление функции легких и повышение качества жизни [1]. Современные методы лечения направлены на достижение контроля над БА, при этом оптимальным считается применение ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) или комбинированной терапии иГКС в сочетании с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА). В качестве препаратов, облегчающих симптомы у пациентов, получающих иГКС или иГКС / ДДБА, наряду с применением по требованию иГКС / ДДБА, применяются короткодействующие β_2 -агонисты (КДБА) адренорецепторов в качестве монотерапии или в сочетании с иГКС [1–5].

В рамках заседания Совета экспертов обсуждались следующие вопросы:

- место КДБА в терапии БА, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и других обструктивных заболеваний легких у взрослых и детей;
- эффективность и безопасность левосальбутамола по данным доклинических исследований и международных клинических исследований;
- данные регистрационного исследования левосальбутамола в России;
- место левосальбутамола в клинических рекомендациях.

β -Агонисты использовались для лечения БА на протяжении тысячелетий. Благодаря разработке в 1950-х годах β_2 -селективных КДБА, таких как салбутамол, и появлению дозированных ингаляторов была заложена основа для современной терапии ингаляционными β -агонистами.

При использовании КДБА купируется обратимый бронхоспазм, действуя на β_2 -адренорецепторы и расслабляя гладкую мускулатуру бронхов. КДБА также являются неотъемлемой частью терапии БА и рекомендуются для купирования симптомов у взрос-

слых пациентов с БА, получающих базисную терапию в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями и положениями Глобальной инициативы по лечению и профилактике БА (*Global INitiative for Asthma* — GINA), а также для предотвращения бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой [1, 4].

КДБА являются препаратами первой линии при обострении БА: рекомендуется назначение повторных ингаляций КДБА в виде монотерапии или в сочетании с короткодействующими антихолинергическими препаратами всем пациентам при обострении БА [1, 4].

Рекомендации GINA по лечению БА постоянно совершенствуются. С 2019 г. GINA рекомендуется использовать КДБА только в комплексе с противовоспалительной терапией, т. к. только при назначении этого сочетания повышается контроль над заболеванием и возможно предотвратить тяжелые обострения [1]. В России наблюдается очень высокий уровень назначения КДБА в монотерапии, что потенциально связано с плохим контролем над БА. Соблюдение рекомендаций по назначению базовой противовоспалительной терапии, а также корректный подход к купированию приступов и обострений БА с помощью КДБА позволяют сохранить чувствительность β_2 -рецепторов и обеспечить оптимальную величину и продолжительность бронхолитического ответа при применении КДБА, предотвратить бронхиальную гиперреактивность, снизить риск воспаления в нижних дыхательных путях. При правильном применении препаратов различных классов с учетом современных рекомендаций и индивидуальных особенностей пациента возможно снизить не только уязвимость к бронхиальным триггерам, но и частоту развития обострений [6–9].

Комбинированная терапия иГКС / ДДБА (а именно — рекомендуемая экспертами GINA стратегия назначения комбинации будесонида с формотеролом в едином ингаляторе) обеспечивает купирование воспаления у пациентов с низкой приверженностью к поддерживающему лечению [1]. Однако альтернативный вариант терапии — базисное, постоянное,

применение иГКС с добавлением КДБА для купирования симптомов, обладает определенными преимуществами в сравнении с комбинацией будесонида с формотеролом как в отношении скорости купирования проявлений, так и в достижении контроля над воспалением за счет регулярного приема иГКС при легкой персистирующей БА [10]. Несомненно, условием эффективности такой стратегии является хорошая приверженность назначению, т. к. у пациентов, не следующих рекомендациям, нельзя полностью исключить риски как чрезмерного использования КДБА, так и развития обострений.

Логично, что при определении места КДБА в ступенчатой схеме терапии БА важно выявить целевую группу пациентов, для которых данная стратегия лечения является оптимальной, а в отдельных случаях — единственной. Ключевые позиции в отношении КДБА сформулированы *C.Domingo* [11]:

- стратегия «КДБА в дополнение к базисной терапии иГКС» хорошо зарекомендовала себя в лечении БА;
- при данной стратегии применение КДБА — полезный инструмент для оценки контроля над БА, а также для решения вопроса о коррекции терапии;
- по результатам рандомизированных клинических исследований SYGMA и открытых исследований PRACTICAL и Novel START показан лучший контроль над БА при регулярном применении иГКС плюс КДБА по мере необходимости, при этом польза от иГКС / формотерола при обострениях была очевидна у пациентов с плохой приверженностью лечению [12–15].

Пациенты детского возраста, страдающие БА, испытывающие регулярные симптомы, нуждаются в регулярном лечении, что логично означает постоянное использование базисной терапии на основе иГКС для патофизиологической, противовоспалительной терапии БА. Преимущества регулярного приема иГКС в сравнении с применением комбинации иГКС / формотерол очевидны и рекомендации не должны подвергать пациента риску неоптимального лечения (и снижения контроля над БА) за счет полного смещения вектора внимания специалистов к проблеме плохой приверженности. Активные усилия, направленные на повышение осведомленности, обучение пациентов, могут помочь достичь наилучшей приверженности у конкретного пациента. Правильное использование КДБА (в качестве нечастого скоропомощного средства) дополняется регулярным приемом иГКС, при этом регулярное использование иГКС поддерживает правильное применение КДБА, контролируя воспаление и минимизируя симптомы [11].

Роль КДБА как скоропомощного средства при БА обсуждается в профессиональном сообществе, поэтому существует необходимость в практических рекомендациях, которые помогут одновременно обеспечить правильное использование КДБА и выявить пациентов, у которых высок риск неправильного использования данных препаратов [16]. Правильное использование варианта терапии иГКС плюс КДБА по потребности является эффективным и безопасным

для пациентов с БА, а по данным рандомизированных контролируемых исследований причинной связи между применением КДБА в качестве средства для купирования симптомов и смертностью или серьезными нежелательными явлениями (включая обострения) не доказано [16]. Для отдельных клинических ситуаций (у детей младше 5 лет, в случае обострения БА) КДБА — единственный вариант купирования симптомов. Четко спланированные, регулярные, адаптированные под разные группы пациентов образовательные мероприятия могут обеспечить правильное использование фармакотерапии и повысить приверженность назначению [16].

В терапии ХОБЛ, так же, как и при БА, за последние 30 лет произошли кардинальные изменения. В рекомендациях по лечению ХОБЛ (1995) короткодействующие препараты, в т. ч. КДБА, являлись единственной стратегией лечения. В современных рекомендациях к препаратам базисной терапии ХОБЛ относятся длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) или ДДБА в монотерапии, двойные (ДДБА / ДДАХП) и тройные (ДДБА / ДДАХП / иГКС) комбинации, однако КДБА могут применяться по потребности [17]. Количество исследований применения КДБА при ХОБЛ достаточно ограничено, однако показано, что при назначении КДБА имеет место не столько прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), сколько эффект «дефляции», что приводит к уменьшению одышки и увеличению физической работоспособности [18–20]. При этом надо учитывать, что ответ на терапию КДБА может быть разным, у некоторых пациентов не изменяется $ОФВ_1$, но при этом уменьшаются легочные объемы. Что касается применения КДБА, то следует отметить, что наиболее эффективной является комбинированная терапия КДБА с короткодействующими антихолинергическими препаратами, например ипратропия бромидом, в т. ч. при обострении ХОБЛ.

По результатам исследований показаны определенные преимущества левосальбутамола при ХОБЛ: уменьшение потребности в КДБА, длительности пребывания в стационаре при обострении заболевания и затрат на лечение [21].

Проблема низкой приверженности назначенной терапии у российских пациентов с БА и ХОБЛ на разных этапах оказания медицинской помощи выявлена по результатам исследований, проведенных в Татарстане. Установлено, что приверженность терапии составила немногим выше 50 % [22, 23]. Показано также, что контроль над заболеванием и повышение приверженности назначениям без увеличения затрат на оказание помощи пациентам с ХОБЛ и БА достигаются за счет обучения пациентов правильному применению ингаляторов.

Молекула левосальбутамола является R-изомером салбутамола. Сальбутамол представляет собой рацемическую смесь, т. е. содержит в себе 2 изомера (энантиомера) в равных пропорциях: R-изомер и S-изомер являются зеркальными отражениями друг друга, хотя β_2 -агонистическая активность присуща практически только R-изомеру (левосальбутамолу) [24, 25].

Энантиомеры целого ряда лекарственных средств могут существенно отличаться по своей активности, безопасности и особенностям метаболизма [26]. Так, адреналин и другие природные стимуляторы β_2 -адренорецепторов имеют только R-конфигурацию. Среди синтетических β_2 -агонистов, представленных в виде рацемической смеси двух изомеров (сальбутамол, формотерол, сальметерол), бронхолитической активностью обладают только R-изомеры. Наконец, целый ряд современных β_2 -агонистов представлен только R-формами (индакатерол, олодатерол, вилантерол) [27].

По данным исследований *in vitro* показано, что у R-изомера (левосальбутамол) аффинность к β_2 -адренорецепторам примерно в 2 раза выше по сравнению с сальбутолом, и в 100 раз выше, чем у S-изомера [24, 25]. Инкубация клеток с S-сальбутолом не приводила к увеличению концентрации циклического аденозинмонофосфата (центральное звено в каскаде передачи сигнала β_2 -рецепторов). Более того, существуют доказательства того, что S-сальбутамол не способен активировать как легочные, так и внелегочные β_2 -рецепторы [28]. С другой стороны, при инкубации клеток с S-сальбутолом отмечалось увеличение внутриклеточной концентрации свободных ионов калия. С целью объяснения этого факта исследователями предложена гипотеза, согласно которой, S-сальбутамол может взаимодействовать с холинорецепторами. Доказательством этого предположения является тот факт, что атропин блокирует способность S-сальбутамола увеличивать концентрации калия [29]. Таким образом, S-сальбутамол, активируя холинорецепторы, может выступать в качестве антагониста β_2 -рецепторов [30].

При уменьшении числа и чувствительности β_2 -рецепторов (десенситизация) может снижаться активность бронхолитических препаратов при их повторных назначениях. Показано, что рацемические смеси 2 изомеров вызывают более выраженную десенситизацию по сравнению с R-изомерами [31, 32], причем связанная с S-изомерами десенситизация β_2 -рецепторов больше выражена у больных, не получающих ГКС [33]. Другой отрицательной особенностью S-сальбутамола является активация эозинофилов: при инкубации с S-сальбутолом концентрация эозинофильного супероксида в 1,5–2 раза выше, чем после воздействия R-сальбутамола [34].

В организме человека левосальбутамол подвергается метаболизму и экскреции в 10 раз быстрее по сравнению с S-изомером, которая способна циркулировать в плазме в значимых концентрациях даже спустя 10–12 ч после ингаляции [34]. При этом у части пациентов, у которых метаболизм S-сальбутамола протекает особенно медленно, дополнительно увеличивается концентрация этого изомера в плазме. Показано, что высокие концентрации S-сальбутамола связаны с плохим ответом на терапию и высоким риском госпитализаций [36].

Таким образом, R- и S-изомеры сальбутамола отличаются по своей активности (у S-сальбутамола нет бронхолитического действия). S-сальбутамол может

выступать в качестве антагониста R-сальбутамола, увеличивая концентрации свободного кальция внутри гладких миоцитов, повышая активность эозинофилов и стимулируя снижение чувствительности β_2 -рецепторов. Кроме того, S-сальбутамол выводится из организма значительно медленнее, чем R-сальбутамол. С точки зрения клинической фармакологии применение левосальбутамола может иметь преимущества по сравнению с сальбутолом.

По данным международных исследований показана сходная эффективность с сальбутолом и хорошая переносимость левосальбутамола в форме дозированного аэрозоля [37–39].

Левосальбутамол в форме дозированного аэрозоля (препарат ЛанфриЛС) зарегистрирован в России в декабре 2023 г. В ходе российского многоцентрового рандомизированного перекрестного плацебо-контролируемого исследования у всех пациентов с БА ($n = 91$), которые получали левосальбутамол (90 мкг), сальбутамол (180 мкг) и плацебо однократно, ОФВ₁ и форсированная жизненная емкость (ФЖЕЛ) измерялись за 45 и 15 мин до и через 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300 и 360 мин после введения препарата [39].

По данным анализа ОФВ₁, площадь под кривой «концентрация–время» ($AUC_{0-6 ч}$) показан сходный по величине бронходилатирующий эффект при введении левосальбутамола или сальбутамола ($p = 0,595$), статистически значимо превосходящий эффект плацебо ($p < 0,001$). Пиковые значения ОФВ₁ и ФЖЕЛ, достигнутые при терапии левосальбутолом или сальбутолом, были схожими ($p = 0,643$) и статистически значимо более высокими, чем в группе плацебо ($p < 0,001$). Эффект наблюдался через 5 мин после введения дозы препаратов активной терапии и на протяжении всего периода наблюдения (до 6 ч), при этом наблюдалась некоторая тенденция к более длительному действию левосальбутамола по сравнению с сальбутолом. Левосальбутамол хорошо переносился пациентами, после его введения наблюдалось в 2 раза меньше различных нежелательных реакций по сравнению с сальбутолом.

Таким образом, показана сходная эффективность левосальбутамола в дозе 90 мкг с таковой при назначении сальбутамола в дозе 180 мкг в сочетании с хорошим профилем безопасности [40].

Заключение

По результатам обсуждения Советом экспертов сделаны следующие выводы:

- регулярная базисная противовоспалительная терапия является важным фактором достижения контроля над БА. У пациентов с хорошей приверженностью, получающих базисную терапию БА согласно положениям российских клинических рекомендаций и GINA (2024), в качестве препаратов для симптоматической терапии наряду с иГКС / формотеролом могут применяться КДБА;
- КДБА являются необходимыми лекарственными средствами при обострении БА;

- применение КДБА при ХОБЛ оправдано в терапии по требованию и при обострениях;
- среди препаратов КДБА левосальбутамол обладает преимуществами перед сальбутамолом: в исследованиях *in vitro* показаны не только в 2 раза более высокая аффинность к β_2 -адренорецепторам у левосальбутамола по сравнению с сальбутамолом, но и меньшее влияние на сенситизацию β_2 -рецепторов. Левосальбутамол не вызывает повышения гиперреактивности дыхательных путей и имеет более выраженное противовоспалительное действие. По данным некоторых исследований показана большая безопасность в отношении влияния на сердечно-сосудистую систему;
- согласно представленным данным обосновано включение левосальбутамола в клинические рекомендации по БА (возрастная категория «Дети, взрослые») и клинические рекомендации по ХОБЛ (возрастная категория «Взрослые»);
- Советом экспертов предлагается проведение дополнительных исследований по выявлению возможной корреляции между очень частым использованием КДБА и повышенным риском увеличения числа летальных исходов от БА в регионах Российской Федерации.

Литература

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023 GINA Report. Available at: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/> [Accessed November 21, 2023].
2. World Health Organization. Asthma. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma> [Accessed November 21, 2023].
3. Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н. Обзор общей заболеваемости населения Российской Федерации бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2022; 32 (5): 651–660. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-651-660.
4. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022; 32 (3): 393–447. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447.
5. Drugbank online. Salbutamol. Available at: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01001> [Accessed: November 21, 2023].
6. Aldridge R.E., Hancox R.J., Robin T.D. et al. Effects of terbutaline and budesonide on sputum cells and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (5): 1459–1464. DOI: 10.1164/ajrccm.161.5.9906052.
7. Cockcroft D.W., Swystun V.A. Functional antagonism: tolerance produced by inhaled beta 2 agonists. *Thorax*. 1996; 51 (10): 1051–1056. DOI: 10.1136/thx.51.10.1051.
8. Mitchell E.A. Is current treatment increasing asthma mortality and morbidity? *Thorax*. 1989; 44 (2): 81–84. DOI: 10.1136/thx.44.2.81.
9. Wraight J.M., Hancox R.J., Herbison G.P. et al. Bronchodilator tolerance: the impact of increasing bronchoconstriction. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (5): 810–815. DOI: 10.1183/09031936.03.00067503.
10. Daley-Yates P., Aggarwal B., Lulic Z. et al. Pharmacology versus convenience: a benefit/risk analysis of regular maintenance versus infrequent or as-needed inhaled corticosteroid use in mild asthma. *Adv. Ther.* 2022; 39 (1): 706–726. DOI: 10.1007/s12325-021-01976-4.
11. Domingo C., Singh D. The changing asthma management landscape and need for appropriate SABA prescription. *Adv. Ther.* 2023; 40 (4): 1301–1316. DOI: 10.1007/s12325-022-02410-z.
12. O'Byrne P.M., FitzGerald J.M., Bateman E.D. et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (20): 1865–1876. DOI: 10.1056/NEJMoa1715274.
13. Bateman E.D., Reddel H.K., O'Byrne P.M. et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (20): 1877–1887. DOI: 10.1056/NEJMoa1715275.
14. Hardy J., Baggott C., Fingleton J. et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, openlabel, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019; 394 (10202): 919–912. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31948-8.
15. Beasley R., Holliday M., Reddel H.K. et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380 (21): 2020–2030. DOI: 10.1056/NEJMoa1901963.
16. Amirav I., Garcia G., Le B.K. et al. SABAs as reliever medications in asthma management: evidence-based science. *Adv. Ther.* 2023; 40 (7): 2927–2943. DOI: 10.1007/s12325-023-02543-9.
17. Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Айсанов З.Р. Новая концепция и алгоритм ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2023; 33 (5): 587–594. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-587-594.
18. Bellamy D., Hutchison D.C. The effects of salbutamol aerosol on lung function in patients with pulmonary emphysema. *Br. J. Dis. Chest*. 1981; 75 (2): 190–196. DOI: 10.1016/0007-0971(81)90052-8.
19. Chan C.S., Brown I.G., Kelly C.A. et al. Bronchodilator responses to nebulised ipratropium and salbutamol singly and in combination in chronic bronchitis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1984; 17: 103–105. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1984.tb05008.x.
20. Черняк А.В., Авдеев С.Н., Пашкова Т.Л., Айсанов З.Р. Бронходилаторный тест у больных с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2003; (1): 51–56. Доступно на: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/2702/2131>
21. Truitt T., Witko J., Halpern M. Levalbuterol compared to racemic albuterol: efficacy and outcomes in patients hospitalized with COPD or asthma. *Chest*. 2003; 123 (1): 128–135. DOI: 10.1378/chest.123.1.128.
22. Визель И.Ю., Салахова И.Н., Шмелев Е.И. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких: от рекомендаций к реальной практике в Республике Татарстан. *Вестник ЦНИИТ*. 2020; (3): 49–57. DOI: 10.7868/S2587667820030073.
23. Визель А.А., Резяпова А.И., Визель И.Ю. Сопоставление правильности применения ингаляторов разного типа у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой. *Туберкулез и болезни легких*. 2023; 101 (3): 6–14. DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-3-6-14.
24. Page C.P., Morley J. Contrasting properties of albuterol stereoisomers. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104 (2, Pt 2): S31–S41. DOI: 10.1016/S0091-6749(99)70271-x.
25. Penn R.B., Frielle T., McCullough J.R. et al. Comparison of R-, S-, and RS-albuterol interaction with human beta 1- and beta 2-adrenergic receptors. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 1996; 14 (1): 37–45. DOI: 10.1007/BF02772201.
26. Chhabra N., Aseri M.L., Padmanabhan D. A review of drug isomerism and its significance. *Int. J. Appl. Basic Med. Res.* 2013; 3 (1): 16–18. DOI: 10.4103/2229-516X.112233.
27. Čizmaríková R., Valentová J., Horáková R. Chirality of β_2 -agonists. An overview of pharmacological activity, stereoselective analysis, and synthesis. *Open Chemistry*. 2020; 18 (1): 628–647. DOI: 10.1515/chem-2020-0056.
28. Penn R.B., Frielle T., McCullough J.R. et al. Comparison of R-, S-, and RS-albuterol interaction with human beta 1- and beta 2-adrenergic receptors. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 1996; 14 (1): 37–45. DOI: 10.1007/BF02772201.
29. Mitra S., Ugur M., Ugur O. et al. (S)-Albuterol increases intracellular free calcium by muscarinic receptor activation and a phospholipase C-dependent mechanism in airway smooth muscle. *Mol. Pharmacol.* 1998; 53 (3): 347–354. DOI: 10.1124/mol.53.3.347.
30. Williams D.M., Rubin B.K. Clinical pharmacology of bronchodilator medications. *Respir. Care*. 2018; 63 (6): 641–654. DOI: 10.4187/respcare.06051.
31. Lötvall J., Palmqvist M., Ankerst J. et al. The effect of formoterol over 24 h in patients with asthma: the role of enantiomers. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2005; 18 (2): 109–113. DOI: 10.1016/j.pupt.2004.10.007.
32. Matera M.G., Ora J., Cazzola M. et al. Differential pharmacology and clinical utility of long-acting bronchodilators in COPD – focus on olodaterol. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2015; 11: 1805–1811. DOI: 10.2147/TCRM.S73581.

33. Nelson H.S., Bensch G., Pleskow W.W. et al. Improved bronchodilation with levalbuterol compared with racemic albuterol in patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 102 (6, Pt 1): 943–952. DOI: 10.1016/s0091-6749(98)70332-x.
34. Volcheck G.W., Kelkar P., Bartemes K.R. et al. Effects of (R)- and (S)-isomers of beta-adrenergic agonists on eosinophil response to interleukin-5. *Clin. Exp. Allergy.* 2005; 35 (10): 1341–1346. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2005.02347.x.
35. Gumbhir-Shah K., Kellerman D.J., DeGraw S. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics and safety of inhaled albuterol enantiomers in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* 1998; 38 (12): 1096–1106. Available at: <https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1177/009127009803801203>
36. Nowak R., Emerman C., Hanrahan J.P. et al. A comparison of levalbuterol with racemic albuterol in the treatment of acute severe asthma exacerbations in adults. *Am. J. Emerg. Med.* 2006; 24 (3): 259–267. DOI: 10.1016/j.ajem.2006.01.027.
37. Xopenex HFA (levalbuterol tartrate). Inhalation aerosol. 1999. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021730s024lbl.pdf [Accessed: Januar 01, 2024].
38. Berger W.E., Milgrom H., Skoner D.P. et al. Evaluation of levalbuterol metered dose inhaler in pediatric patients with asthma: a double-blind, randomized, placebo- and active-controlled trial. 2006; 22 (6): 1217–1226. DOI: 10.1185/030079906X112534.
39. Tripp K., McVicar W.K., Nair P. et al. A cumulative dose study of levalbuterol and racemic albuterol administered by hydrofluoroalkane-134a metered dose inhaler in asthmatic subjects. 2008; 122 (3): 544–549. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.06.015.
40. Курбачева О.М., Ильина Н.И., Авдеев С.Н. др. Эффективность и безопасность левосальбутамола у пациентов с бронхиальной астмой легкой и средней тяжести в сравнении с рацемическим салбутамолом: результаты перекрестного плацебо-контролируемого исследования. *Терапевтический архив.* 2024; 96 (4): 370–377. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202696.
12. O'Byrne P.M., FitzGerald J.M., Bateman E.D. et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (20): 1865–1876. DOI: 10.1056/NEJMoa1715274.
13. Bateman E.D., Reddel H.K., O'Byrne P.M. et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (20): 1877–1887. DOI: 10.1056/NEJMoa1715275.
14. Hardy J., Baggott C., Fingleton J. et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, openlabel, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019; 394 (10202): 919–912. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31948-8.
15. Beasley R., Holliday M., Reddel H.K. et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380 (21): 2020–2030. DOI: 10.1056/NEJMoa1901963.
16. Amirav I., Garcia G., Le B.K. et al. SABAs as reliever medications in asthma management: evidence-based science. *Adv. Ther.* 2023; 40 (7): 2927–2943. DOI: 10.1007/s12325-023-02543-9.
17. Avdeev S.N., Leshchenko I.V., Aisanov Z.R. [New concept and algorithm for the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya.* 2023; 33 (5): 587–594. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-587-594 (in Russian).
18. Bellamy D., Hutchison D.C. The effects of salbutamol aerosol on lung function in patients with pulmonary emphysema. *Br. J. Dis. Chest.* 1981; 75 (2): 190–196. DOI: 10.1016/0007-0971(81)90052-8.
19. Chan C.S., Brown I.G., Kelly C.A. et al. Bronchodilator responses to nebulised ipratropium and salbutamol singly and in combination in chronic bronchitis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1984; 17: 103–105. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1984.tb05008.x.
20. Cherniak A.V., Avdeev S.N., Pashkova T.L., Aisanov Z.R. [Bronchodilating test in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya.* 2003; (1): 51–56. Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/2702/2131> (in Russian).
21. Truitt T., Witko J., Halpern M. Levalbuterol compared to racemic albuterol: efficacy and outcomes in patients hospitalized with COPD or asthma. *Chest.* 2003; 123 (1): 128–135. DOI: 10.1378/chest.123.1.128.
22. Vize I.Yu., Salakhova I.N., Shmelev E.I. [Chronic obstructive pulmonary disease: from recommendations to actual practice in the Republic of Tatarstan]. *Vestnik TsNIIT.* 2020; (3): 49–57. DOI: 10.7868/S2587667820030073 (in Russian).
23. Vize A.A., Rezyapova A.I., Vize I.Yu. [Comparison of the correct use of different types of inhalers in patients with COPD and bronchial asthma]. *Tuberkulez i bolezni legkikh.* 2023; 101 (3): 6–14. DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-3-6-14 (in Russian).
24. Page C.P., Morley J. Contrasting properties of albuterol stereoisomers. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104 (2, Pt 2): S31–S41. DOI: 10.1016/s0091-6749(99)70271-x.
25. Penn R.B., Frielle T., McCullough J.R. et al. Comparison of R-, S-, and RS-albuterol interaction with human beta 1- and beta 2-adrenergic receptors. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 1996; 14 (1): 37–45. DOI: 10.1007/BF02772201.
26. Chhabra N., Aseri M.L., Padmanabhan D. A review of drug isomerism and its significance. *Int. J. Appl. Basic Med. Res.* 2013; 3 (1): 16–18. DOI: 10.4103/2229-516X.112233.
27. Čiznářiková R., Valentová J., Horáková R. Chirality of β_2 -agonists. An overview of pharmacological activity, stereoselective analysis, and synthesis. *Open Chemistry.* 2020; 18 (1): 628–647. DOI: 10.1515/chem-2020-0056.
28. Penn R.B., Frielle T., McCullough J.R. et al. Comparison of R-, S-, and RS-albuterol interaction with human beta 1- and beta 2-adrenergic receptors. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 1996; 14 (1): 37–45. DOI: 10.1007/BF02772201.
29. Mitra S., Ugur M., Ugur O. et al. (S)-Albuterol increases intracellular free calcium by muscarinic receptor activation and a phospholipase C-dependent mechanism in airway smooth muscle. *Mol. Pharmacol.* 1998; 53 (3): 347–354. DOI: 10.1124/mol.53.3.347.
30. Williams D.M., Rubin B.K. Clinical pharmacology of bronchodilator medications. *Respir. Care.* 2018; 63 (6): 641–654. DOI: 10.4187/respcare.06051.
31. Lötvall J., Palmqvist M., Ankerst J. et al. The effect of formoterol over 24 h in patients with asthma: the role of enantiomers. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2005; 18 (2): 109–113. DOI: 10.1016/j.pupt.2004.10.007.

Поступила: 05.06.24
Принята к печати: 16.07.24

References

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023 GINA Report. Available at: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/> [Accessed November 21, 2023].
2. World Health Organization. Asthma. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma> [Accessed November 21, 2023].
3. Bystritskaya E.V., Bilichenko T.N. [The review of the bronchial asthma morbidity in the population of the Russian Federation]. *Pul'monologiya.* 2022; 32 (5): 651–660. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-651-660 (in Russian).
4. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. [Federal guidelines on diagnosis and treatment of bronchial asthma]. *Pul'monologiya.* 2022; 32 (3): 393–447. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447 (in Russian).
5. Drugbank online. Salbutamol. Available at: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01001> [Accessed: November 21, 2023].
6. Aldridge R.E., Hancox R.J., Robin T.D. et al. Effects of terbutaline and budesonide on sputum cells and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (5): 1459–1464. DOI: 10.1164/ajrccm.161.5.9906052.
7. Cockcroft D.W., Swystun V.A. Functional antagonism: tolerance produced by inhaled beta 2 agonists. *Thorax.* 1996; 51 (10): 1051–1056. DOI: 10.1136/thx.51.10.1051.
8. Mitchell E.A. Is current treatment increasing asthma mortality and morbidity? *Thorax.* 1989; 44 (2): 81–84. DOI: 10.1136/thx.44.2.81.
9. Wraight J.M., Hancox R.J., Herbison G.P. et al. Bronchodilator tolerance: the impact of increasing bronchoconstriction. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (5): 810–815. DOI: 10.1183/09031936.03.00067503.
10. Daley-Yates P., Aggarwal B., Lulic Z. et al. Pharmacology versus convenience: a benefit/risk analysis of regular maintenance versus infrequent or as-needed inhaled corticosteroid use in mild asthma. *Adv. Ther.* 2022; 39 (1): 706–726. DOI: 10.1007/s12325-021-01976-4.
11. Domingo C., Singh D. The changing asthma management landscape and need for appropriate SABA prescription. *Adv. Ther.* 2023; 40 (4): 1301–1316. DOI: 10.1007/s12325-022-02410-z.

32. Matera M.G., Ora J., Cazzola M. et al. Differential pharmacology and clinical utility of long-acting bronchodilators in COPD – focus on olodaterol. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2015; 11: 1805–1811. DOI: 10.2147/TCRM.S73581.
33. Nelson H.S., Bensch G., Pleskow W.W. et al. Improved bronchodilation with levalbuterol compared with racemic albuterol in patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 102 (6, Pt 1): 943–952. DOI: 10.1016/s0091-6749(98)70332-x.
34. Volcheck G.W., Kelkar P., Bartemes K.R. et al. Effects of (R)- and (S)-isomers of beta-adrenergic agonists on eosinophil response to interleukin-5. *Clin. Exp. Allergy.* 2005; 35 (10): 1341–1346. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2005.02347.x.
35. Gumbhir-Shah K., Kellerman D.J., DeGraw S. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics and safety of inhaled albuterol enantiomers in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* 1998; 38 (12): 1096–1106. Available at: <https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1177/009127009803801203>
36. Nowak R., Emerman C., Hanrahan J.P. et al. A comparison of levalbuterol with racemic albuterol in the treatment of acute severe asthma exacerbations in adults. *Am. J. Emerg. Med.* 2006; 24 (3): 259–267. DOI: 10.1016/j.ajem.2006.01.027.
37. Xopenex HFA (levalbuterol tartrate). Inhalation aerosol. 1999. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021730s024lbl.pdf [Accessed: Januar 01, 2024].
38. Berger W.E., Milgrom H., Skoner D.P. et al. Evaluation of levalbuterol metered dose inhaler in pediatric patients with asthma: a double-blind, randomized, placebo- and active-controlled trial. 2006; 22 (6): 1217–1226. DOI: 10.1185/030079906X112534.
39. Tripp K., McVicar W.K., Nair P. et al. A cumulative dose study of levalbuterol and racemic albuterol administered by hydrofluoroalkane-134a metereddose inhaler in asthmatic subjects. 2008; 122 (3): 544–549. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.06.015.
40. Kurbacheva O.M., Ilina N.I., Avdeev S.N. et al. [Efficacy and safety of levosalbutamol in patients with mild to moderate asthma compared with racemic salbutamol: results of a crossover placebo-controlled study]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2024; 96 (4): 370–377. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202696 (in Russian).

Received: June 05, 2024

Accepted for publication: July 16, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология»; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklyafosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Leading Researcher, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; Director of the National Medical Research Center for Pulmonology tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинического центра № 2 Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского»; тел.: (499) 400-47-33; e-mail: orgkomitet@pediatr-russia.ru (SPIN: 1312-2147; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>)

Leyla S. Namazova-Baranova, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Faculty Pediatrics Department, Pediatric Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Head of the Research Institute of Pediatrics and Children’s Health, Scientific and Clinical Center No.2, Federal State Budgetary Scientific Institution “Petrovsky National Research Centre of Surgery”; tel.: (499) 400-47-33; e-mail: orgkomitet@pediatr-russia.ru (SPIN: 1312-2147; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>)

Айсанов Заурбек Рамазанович — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (SPIN-code: 2723-6685; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-6743>)

Zaurbek R. Aisanov, Doctor of Medicine, Professor, Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Rus-

sian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (SPIN-code: 2723-6685; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-6743>)

Антонов Владимир Николаевич — д. м. н., профессор кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования, главный научный сотрудник Института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (351) 742-66-40; e-mail: ant-vn@yandex.ru (SPIN: 5660-2160; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3531-3491>)

Vladimir N. Antonov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Therapy, Institute of Additional Professional Education, Chief Researcher, Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South-Ural State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: ant-vn@yandex.ru (SPIN: 5660-2160; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3531-3491>)

Архипов Владимир Владимирович — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 252-21-04; e-mail: arkhipov@gmx.us (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5671-3478>)

Vladimir V. Arkhipov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”, Ministry of Health of Russia; tel.: (499) 252-21-04; e-mail: arkhipov@gmx.us (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5671-3478>)

Бородулина Елена Александровна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой физиологии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 374-10-04 (доб. 4763); e-mail: borodulinbe@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3063-1538>)

Elena A. Borodulina, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Phthysiology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; borodulinbe@yandex.ru; tel.: (846) 374-10-04 (add. 4763); e-mail: borodulinbe@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3063-1538>)

Визель Александр Андреевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (843) 236-09-22; e-mail: lordara@inbox.ru (SPIN: 5918-5465; Author ID: 195447; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>)

Aleksandr A. Vizel, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthysiology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kazan State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (843) 236-09-22; e-mail: lordara@inbox.ru (SPIN: 5918-5465; Author ID: 195447; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>)

Вишнева Елена Александровна — д. м. н., профессор Российской академии наук, заместитель руководителя по науке Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинического центра № 2 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского»; профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 400-47-33; e-mail: vishneva.e@yandex.ru (SPIN: 1109-2810; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>)

Elena A. Vishneva, Doctor of Medicine, Professor of Russian Academy of Sciences, Deputy Head for Science, Research Institute of Pediatrics and Children's Health, Scientific and Clinical Center No.2, Federal State Budgetary Scientific Institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery"; Professor, Department of Faculty Pediatrics of the Pediatric Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 400-47-33; e-mail: vishneva.e@yandex.ru (SPIN: 1109-2810; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>)

Демко Ирина Владимировна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный пульмонолог-аллерголог Сибирского федерального округа; тел.: (913) 507-84-08; e-mail: demko64@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>)

Irina V. Demko, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and Immunology with postgraduate education course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasenyetsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation; Chief Pulmonologist-Allergist of the Siberian Federal District; tel.: (913) 507-84-08; e-mail: demko64@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>)

Емельянов Александр Викторович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8574-6869>)

Alexander V. Emelyanov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (812) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8574-6869>)

Игнатова Галина Львовна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой терапии Института дополнительного профессионального образования, директор Института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист-пульмонолог Уральского федерального округа; тел.: (351) 742-66-40; e-mail: iglign@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>)

Galina L. Ignatova, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Therapy, Institute of Postgraduate Physician Training, Director, Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Chief Pulmonologist, Ural Federal District; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: iglign@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>)

Курбачева Оксана Михайловна — д. м. н., профессор, заведующая отделением бронхиальной астмы Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства; доцент кафедры клинической аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 311-67-78; e-mail: kurbacheva@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>)

Oksana M. Kurbacheva, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Bronchial Asthma, National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; Associate Professor, Department of Clinical Allergology and Immunology, Federal state budgetary educational institution of higher education "Russian University of Medicine" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 311-67-78; e-mail: kurbacheva@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>)

Лещенко Игорь Викторович — д. м. н., профессор; профессор кафедры инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный научный сотрудник Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; научный руководитель клиники Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение "Новая больница"»; главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Свердловской области, заслуженный врач Российской Федерации; тел.: (912) 288-28-23; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (SPIN-code: 1851-8986; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Igor V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Professor, Department of Infectious Diseases, Phthisiology and Pulmonology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; Chief Researcher, Ural Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology — a Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; Scientific Director, Limited Liability Company "Novaya bol'nitsa" Clinical Association, Chief Freelance Pulmonologist, Healthcare Ministry of the Sverdlovsk Region, Honored Doctor of the Russian Federation; tel.: (912) 288-28-23; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (SPIN-code: 1851-8986; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Ненасшева Наталья Михайловна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 685-13-95; e-mail: 1444031@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3162-2510>)

Natal'ya M. Nenasheva, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Allergology and Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education", Ministry of Health of Russia; tel.: (495) 685-13-95; e-mail: 1444031@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3162-2510>)

Участие авторов

Авдеев С.Н. — национальный координатор исследования, сбор и обработка данных, написание текста

Намазова-Баранова Л.С., Айсанов З.Р. — разработка алгоритма терапевтического континуума, поиск и анализ научных доказательных данных, научное редактирование статьи

Антонов В.Н., Архипов В.В., Бородулина Е.А., Визель А.А., Вишнева Е.А., Демко И.В., Емельянов А.И., Игнатова Г.Л. — подготовка и научное редактирование текста, статистическая обработка данных, интерпретация полученных данных, подготовка выводов

Курбачева О.М., Лещенко И.В., Ненасшева Н.М. — подготовка и научное редактирование текста, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация полученных данных

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

Authors Contribution

Avdeev S.N. — national coordinator of the study, data collection and processing, text writing

Namazova-Baranova L.S., Aisanov Z.R. — development of a therapeutic continuum algorithm, search and analysis of scientific evidence, scientific editing of the article

Antonov V.N., Arkhipov V.V., Borodulina E.A., Vigel A.A., Vishneva E.A., Demko I.V., Emelyanov A.V., Ignatova G.L. — preparation and scientific editing of the text, statistical data processing, interpretation of the data obtained, preparation of the conclusions

Kurbacheva O.M., Leshchenko I.V., Nenasheva N.M. — preparation and scientific editing of the text, statistical data processing, analysis and interpretation of the data obtained

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