

Эффективность дозированного аэрозольного ингалятора сальбутамола и будесонида в качестве профилактики бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, у пациентов с легкой бронхиальной астмой

А.Р.Доротенко¹✉, М.С.Шустова¹, Е.А.Орлова^{2,3}, М.В.Вершинина^{4,5}, А.Б.Песков^{6,7}, Ю.Г.Шварц⁸, Л.И.Сурсякова⁹, Р.Т.Сардинов^{10,11}

- ¹ Общество с ограниченной ответственностью «АстраЗенека Фармасьютикалз»: 123112, Россия, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, 21, стр. 1
- ² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая больница № 4»: 440067, Россия, Пенза, ул. Светлая, 1
- ³ Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 440060, Россия, Пенза, ул. Стасова, 8А
- ⁴ Общество с ограниченной ответственностью «ОЛИА-МЕД»: 105554, Россия, Москва, ул. 9-я Парковая, 8А
- ⁵ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»: 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61 / 2
- ⁶ Государственное учреждение здравоохранения «Ульяновская областная клиническая больница»: 432063, Россия, Ульяновск, ул. 3-го Интернационала, 7
- ⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42
- ⁸ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112
- ⁹ Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Пермский клинический центр Федерального медико-биологического агентства»: 614054, Россия, Пермь, ул. Целинная, 27
- ¹⁰ Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника № 44 Территориального управления Фрунзенского административного района»: 192071, Россия, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 20
- ¹¹ Частное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт»: 195271, Санкт-Петербург, Россия, Кондратьевский проспект, 72, лит. А

Резюме

Фиксированная комбинация будесонида и альбутерола (сальбутамола) (БДА) в виде дозированного аэрозоля для ингаляций продемонстрировала эффективность и безопасность по результатам нескольких международных клинических исследований III фазы у взрослых, подростков и детей с бронхиальной астмой (БА). Представленное клиническое исследование является частью программы по изучению применения БДА у пациентов с БА в сочетании с бронхоспазмом, вызванным физической нагрузкой (БФН). **Целью** исследования являлась оценка эффективности и безопасности применения комбинации будесонид / сальбутамол по сравнению с плацебо у пациентов с БА в сочетании с БФН. **Материалы и методы.** Взрослые пациенты с БФН (определялся как падение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) ≥ 20 % от показателей до физической нагрузки (ФН)), принимавшие участие в двойном слепом перекрестном исследовании, были рандомизированы в группы однократного применения исследуемых препаратов в последовательности БДА (160 / 180 мкг) / плацебо ($n = 31$) или в обратной последовательности ($n = 33$). Серийные измерения $ОФВ_1$ проводились за 5 мин до и через 30 мин после применения препаратов (т. е. за 5 мин до теста с ФН (ТФН) на тредмиле; исходное значение), а также через 5, 10, 15, 30 и 60 мин после ФН. В качестве первичной конечной точки эффективности использовался максимальный процент падения $ОФВ_1$ от исходных значений в течение 60 мин после ТФН. **Результаты.** При применении БДА средний максимальный процент падения $ОФВ_1$ в течение 60 мин после ТФН составил 6,95 % vs 22,4 % при применении плацебо (разность между препаратами — 17,52 % (95%-ный доверительный интервал — 15,25–19,78 %; $p < 0,001$). Протективный эффект в отношении предотвращения БФН (определялся максимальным падением $ОФВ_1$ после ТФН < 10 %) был достигнут у большего числа пациентов после применения БДА по сравнению с плацебо (75,0 и 3,1 % соответственно; $p < 0,001$). Продемонстрировано наличие эффекта как в общей популяции исследования, так и в субпопуляциях пациентов, у которых применялись и не применялись ингаляционные глюкокортикостероиды. В рамках исследования однократное применение БДА отмечено удовлетворительной переносимостью. **Заключение.** По результатам исследования подтверждена возможность применения БДА (160 / 180 мкг) в качестве нового и эффективного фармакологического метода профилактики БФН.

Ключевые слова: бронхоспазм, бронхиальная астма, сальбутамол, будесонид, ингаляционные глюкокортикостероиды, астма физического усилия.

Конфликт интересов. Доротенко А.Р., Шустова М.С. — сотрудники компании ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз». Остальные авторы принимали участие в настоящем исследовании, спонсируемом ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз». Всеми авторами подтверждено отсутствие другого конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Финансирование. Клиническое исследование, являющееся предметом оригинальной статьи, осуществлялось при спонсорской поддержке ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз».

Этическая экспертиза. Исследование проводилось в соответствии с протоколом, принципами Хельсинкской декларации, стандартами Руководства по надлежащей клинической практике (*Consolidated Guideline for Good Clinical Practice*) Международной конференции

по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком (*International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*), а также в соответствии с другим законодательством, принятым в Российской Федерации и Евразийском экономическом союзе. Условием для проведения данного исследования являлись Разрешение Министерства здравоохранения Российской Федерации от 17.10.23 № 592 и одобрение исследования Советом по этике, локальными этическими комитетами исследовательских центров. Все пациенты подписали форму информированного согласия до проведения каких-либо процедур.

© Доротенко А.Р. и соавт., 2025

Для цитирования: Доротенко А.Р., Шустова М.С., Орлова Е.А., Вершинина М.В., Песков А.Б., Шварц Ю.Г., Сурякова Л.И., Сардинов Р.Т. Эффективность дозированного аэрозольного ингалятора салбутамола и будесонида в качестве профилактики бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, у пациентов с легкой бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2025; 35 (3): 390–401. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-3-390-401

Efficacy of salbutamol and budesonide metered-dose inhaler in preventing exercise-induced bronchoconstriction in patients with mild asthma

Artem R. Dorotenko¹✉, Mariia S. Shustova¹, Ekaterina A. Orlova^{2,3}, Maria V. Vershinina^{4,5},
Andrey B. Peskov^{6,7}, Yuri G. Schwartz⁸, Larisa I. Sursiakova⁹, Ruslan T. Sardinov^{10,11}

¹ Limited Liability Company “AstraZeneca Pharmaceuticals”: 1-y Krasnogvardeyskiy pr-d 21, build. 1, Moscow, 123112, Russia

² State Budgetary Institution of Healthcare “Clinical Hospital No.4”: ul. Svetlaya 1, Penza, 440067, Russia

³ Penza Institute for Advanced Medical Studies – A branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”, Ministry of Health of Russian Federation: ul. Stasova 8A, Penza, 440060, Russia

⁴ Limited Liability Company “OLLA-MED”: ul. 9-ya Parkovaya 8A, Moscow, 105554, Russia

⁵ Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”): ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russia

⁶ State Healthcare Institution “Ulyanovsk Regional Clinical Hospital”: ul. 3-go Internacionala 7, Ulyanovsk, 432063, Russia

⁷ The Federal State-Funded Educational Institution of Higher Education “Ulyanovsk State University”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. L’va Tolstogo 42, Ulyanovsk, 432017, Russia

⁸ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky”, Healthcare Ministry of the Russian Federation: ul. Bol’shaya Kazach’ya 112, Saratov, 410012, Russia

⁹ Federal State Budgetary Institution of Health Care “Perm Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency”: ul. Tselinnaya 27, Perm’, 614054, Russia

¹⁰ Saint Petersburg State Healthcare Institution “City Polyclinic No.44, Frunzensky Administrative District Territorial Administration”: ul. Budapeshtskaya 20, Saint Petersburg, 192071, Russia

¹¹ Private Educational Institution of Higher Education “St. Petersburg Medical and Social Institute”: Kondrat’evskiy prosp. 72, lit. A, Saint Petersburg, 195271, Russia

Abstract

Budesonide/albuterol (salbutamol) combination (BDA) is a fixed combination of salbutamol (albuterol) and budesonide in the form of a metered-dose aerosol for inhalation, the efficacy and safety of which have been demonstrated by several international phase III clinical trials in adults, adolescents, and children with asthma. This clinical trial is part of a program to study BDA in asthma patients with exercise-induced bronchospasm (EIB). **The aim** of the study was to evaluate the efficacy and safety of budesonide/salbutamol compared with placebo in patients with asthma and EIB. **Methods.** Adult patients with EIB (defined as a fall in forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) ≥ 20% from pre-exercise (PE) values) participating in a double-blind, crossover study were randomized to a single dose of study medication in the sequence BDA (160/180 mcg)/placebo ($n = 31$) or the reverse sequence ($n = 33$). Serial FEV₁ measurements were made 5 min before and 30 min after drug administration (i.e., 5 min before the treadmill exercise challenge (ECT); baseline) and 5, 10, 15, 30, and 60 min after PE. The primary efficacy endpoint was the maximum percentage fall in FEV₁ from baseline at 60 min after ECT. **Results.** With BDA, the mean maximum percentage of FEV₁ decline within 60 minutes after ECT was 6.95% vs 22.4% with placebo (the difference between the drugs was 17.52% (95% confidence interval was 15.25 – 19.78%; $p < 0.001$). The protective effect in preventing EIB (determined by the maximum decline in FEV₁ after ECT < 10%) was achieved in a greater number of patients after BDA compared with placebo (75.0% and 3.1%, respectively; $p < 0.001$). The effect was demonstrated both in the overall study population and in the subpopulations of patients who received and did not receive inhaled corticosteroids. The single dose of BDA showed satisfactory tolerability in the study. **Conclusion.** The study results confirmed the possibility of using BDA (160/180 mcg) as a new and effective pharmacological method to prevent EIB.

Key words: bronchospasm, asthma, salbutamol, budesonide, inhaled corticosteroids, exercise-induced asthma.

Conflict of interest. A.R.Dorotenko and M.S.Shustova are employees of AstraZeneca Pharmaceuticals LLC. The remaining authors participated in this study sponsored by AstraZeneca Pharmaceuticals LLC. All authors confirmed the absence of other conflicts of interest that must be reported.

Funding. The clinical trial described in this original article was carried out with the sponsorship of AstraZeneca Pharmaceuticals LLC.

Ethical review. The study was conducted in accordance with the protocol, principles of the Helsinki Declaration, standards of the Consolidated Guideline for Good Clinical Practice of the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, and other legislation adopted in the Russian Federation and the Eurasian Economic Union. The study was

conducted with the Permission of the Ministry of Health of the Russian Federation No.592 dated 17.10.23 and approval of the study by the Ethics Council and local ethics committees of the study sites. All patients signed an informed consent form before any procedures.

© Dorotenko A.R. et al., 2025

For citation: Dorotenko A.R., Shustova M.S., Orlova E.A., Vershinina M.V., Peskov A.B., Schwartz Yu.G., Sursiakova L.I., Sardinov R.T. Efficacy of salbutamol and budesonide metered-dose inhaler in preventing exercise-induced bronchoconstriction in patients with mild asthma. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (3): 390–401 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-3-390-401

Бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой (БФН) — термин, используемый для описания острого уменьшения просвета дыхательных путей в связи с увеличением физической активности. Несмотря на то, что БФН часто присутствует у пациентов с бронхиальной астмой (БА), он также может развиваться у лиц без соответствующего диагноза [1]. Как правило, БФН выявляется при проведении серийных спирометрических измерений, включая временные точки до и после физической нагрузки (ФН) [2]. При этом в различных литературных источниках описано использование различных пороговых значений ухудшения легочной функции, соответствующих БФН. Так, одним из критериев, наиболее часто используемых для выявления БФН, является снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) после ФН на $\geq 10\%$ [2]. Тем не менее для целей использования в качестве критерия включения в клинических исследованиях принято использовать более консервативный подход, основанный на выборе порогового уровня 20% [3–5].

По данным существующих рекомендаций по контролю над БФН описываются как фармакологические, так и нефармакологические способы лечения данного состояния, степень доказательности которых сильно варьируется. Так, описано применение ингаляционных короткодействующих β_2 -агонистов (КДБА) как минимум за 15 мин до начала выполнения ФН пациентами с БФН [2]. Если симптоматика БФН сохраняется, несмотря на ингаляцию КДБА до ФН, имеющиеся данные свидетельствуют в пользу целесообразности ежедневного применения ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС), а также ежедневного приема антагониста лейкотриеновых рецепторов или приема стабилизатора тучных клеток перед выполнением ФН [2]. Кроме того, для снижения частоты и тяжести БФН рекомендуется использовать и немедикаментозные методы, например, проведение соответствующей разминки и разогрева перед ФН, а также проведение регулярных тренировок адекватной интенсивности [6].

Разработана новая фиксированная комбинация иГКС будесонида и коротко- / быстродействующего агониста β_2 -адренорецепторов альбутерола (сальбутамола сульфата) в форме дозированного аэрозоля для ингаляций (ДАИ). Эффективность и безопасность данной комбинации ранее была продемонстрирована по результатам нескольких международных клинических исследований III фазы у взрослых пациентов, подростков и детей с БА [7, 8]. Описанная комбинация будесонид / альбутерол (сальбутамол) (БДА) также была зарегистрирована Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных

средств США (*The Food and Drug Administration* — FDA от 10.01.23) в качестве нового лекарственного препарата для применения под торговым наименованием Айрсупра® (*Airsupra*®).

БДА ДАИ предполагается применять по потребности в случае развития соответствующей симптоматики у взрослых пациентов с БА вне зависимости от типа базисной терапии. При назначении БДА ДАИ дополнительно улучшается функция легких, при этом возможно добиться лучшего контроля над БА по сравнению с применением как сальбутамола, так и будесонида по отдельности [7]. При использовании «по требованию» фиксированной комбинации, содержащей как противовоспалительный препарат, так и бронходилататор, обеспечивается лучший контроль над БА, снижается риск развития симптомов по сравнению с применением только одного бронходилататора [8].

Важно отметить, что механизм действия БДА ДАИ также потенциально позволяет предотвращать БФН. Благоприятный эффект БДА ДАИ в отношении БФН показан по данным клинического исследования [5].

Целью исследования III фазы является оценка эффективности и безопасности однократного применения комбинации будесонида и сальбутамола в форме ДАИ у взрослых пациентов с БА, осложненной БФН, для подтверждения протективных эффектов данной терапии у пациентов указанной категории и получения клинических данных для последующей регистрации лекарственного препарата в Российской Федерации.

Материалы и методы

Дизайн и процедуры исследования. В рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого перекрестного исследования 2 исследуемых препарата (ИП) применялись в 2 последовательностях, при этом подразумевалось однократное применение каждого из них в 2 периодах.

Исследование (NCT06245551) проводилось в 6 центрах различных регионов Российской Федерации с декабря 2023 по июнь 2024 г. В рамках данного исследования осуществлялись 2 визита скрининга (визит 1 и визит 2), 2 визита применения исследуемой терапии (визит 3 и визит 4), а также телефонный звонок в рамках последующего наблюдения (рис. 1). На каждом визите у пациентов выполнялась спирометрия на временных точках до и после теста с ФН (ТФН) на тредмиле (беговой дорожке). В рамках каждого визита первые спирометрические измерения до ФН проводились в одно и то же время (в течение 1 ч от времени проведения спирометрии на визите 1, но не позднее 11 : 00 утра).

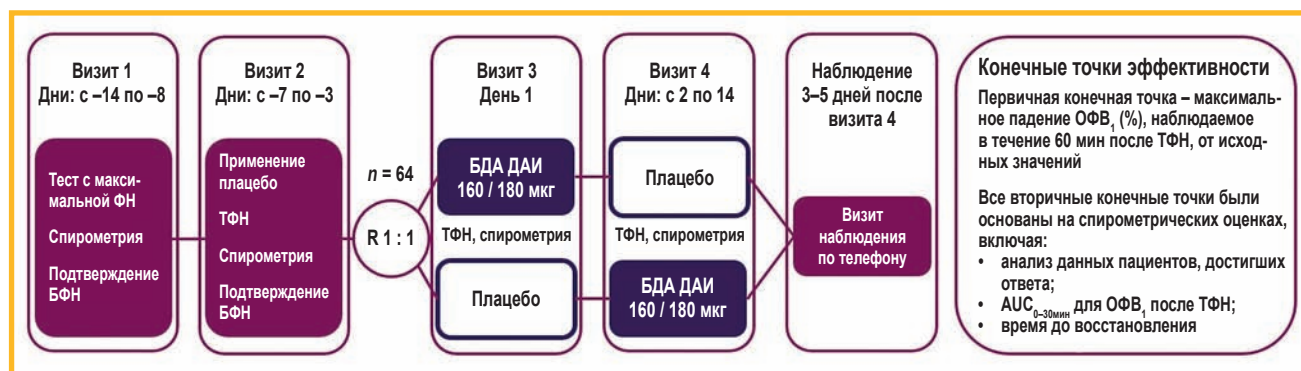


Рис. 1. Дизайн исследования

Примечание: ФН — физическая нагрузка; БФН — бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой; ТФН — тест с физической нагрузкой; БДА — фиксированная комбинация будесонид / сальбутамол; ДАИ — дозированный аэрозоль для ингаляций; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; AUC_{0–30 мин} — площадь под кривой в интервале от 0 до 30 мин.

Figure 1. Study design

Пациенты были рандомизированы централизованно в соотношении 1 : 1 с помощью соответствующей интерактивной системы в одну из двух последовательностей применения ИП: БДА / плацебо или плацебо / БДА, где БДА — будесонид / сальбутамол 160 / 180 мкг (в виде 2 ингаляций по 80 / 90 мкг); плацебо также применялось в виде 2 ингаляций.

В рамках рандомизации пациенты также были стратифицированы в зависимости от того, проводилась ли у них базисная терапия иГКС — с иГКС (т. е. пациент использует иГКС в качестве базисной терапии с добавлением КДБА «по требованию») либо без иГКС (т. е. пациент использует только КДБА «по требованию»). Оба ИП были представлены в лекарственной форме ДАИ с применением технологии *Aerosphere* для доставки суспензии, которая позволяет обеспечить единообразное получение дозы при ингаляции [9], и были произведены французским подразделением компании «АстраЗенека».

Кроме того, на визите 2 (2-й визит скрининга) у пациентов также однократно проводилась ингаляция плацебо. ТФН с соответствующими спирометрическими измерениями проводился каждый раз во время визитов в исследовательский центр.

От момента рандомизации и до закрытия базы данных в отношении пациентов, а также исследователей и сотрудников спонсора, участвующих в проведении лечения и клинической оценке состояния пациентов, был предусмотрен режим заслепления, подразумевающий скрывание информации об использованном ИП. БДА и плацебо были визуальными идентичны, за исключением этикеток. Для поддержания заслепления соответствующий разослепленный сотрудник клинических центров проводил дополнительную маркировку ИП; при этом разослепленные сотрудники не участвовали в проведении лечения и клинической оценке состояния пациентов исследования.

Критерии отбора пациентов. К участию в исследовании были допущены пациенты женского или мужского пола в возрасте 18–70 лет включительно при наличии диагноза БА (согласно критериям Глобальной инициативы по лечению и профилактике БА (*Global INitiative for Asthma* — GINA)) на протяжении

как минимум 6 мес. до визита 1. В качестве терапии БА пациенты должны были получать либо КДБА в режиме «по требованию», либо базисную терапию иГКС в стабильных дозах, от низких до средних (согласно GINA, 2023 [10] и локальным клиническим рекомендациям) с возможностью применения КДБА «по требованию» на протяжении по крайней мере 4 нед.

На визите 1 требовалось подтвердить наличие у пациента БФН, что определялось как падение абсолютных значений ОФВ₁, наблюдаемых в течение 60 мин после ТФН, на $\geq 20\%$ от значений, измеренных за 5 мин до ФН; при этом наилучшие значения ОФВ₁ до теста с ФН должны были составлять $\geq 70\%$ долж. На визите 2 все пациенты получали плацебо и были допущены к участию в исследовании при наличии следующих критериев:

- ОФВ₁ $\geq 70\%$ долж. на временных точках до ФН, до и после применения препарата, при этом наилучшие значения до применения препарата и до нагрузки должны были отличаться от соответствующего значения на визите 1 не более чем на $\pm 20\%$;
- подтверждение БФН (как на визите 1, так и на визите 2);
- отсутствие инфекции дыхательных путей или обострения БА в промежутке между визитами 1 и 2.

Критерии невключения:

- наличие хронической обструктивной болезни легких или прочих клинически значимых заболеваний легких;
- наличие в анамнезе жизнеугрожающей БА;
- сохраняющейся инфекции дыхательных путей;
- наличие каких-либо клинически значимых острых или хронических заболеваний, отличных от БА, которые, по мнению исследователя, могли повлиять на параметры эффективности или безопасности;
- наличие непереносимости ФН;
- применение системных ГКС в течение последних 3 мес. от визита 1;
- если базисная терапия БА не соответствовала разрешенным в исследовании опциям (прием КДБА или иГКС на протяжении как минимум 4 нед. перед визитом 1).

Пациенты были рандомизированы для последующего назначения ИП при условии соответствия перечисленным критериям, а также при условии подтверждения стабильности спирометрических показателей.

Тест с физической нагрузкой и спирометрия. Во время исследования запланировано проведение стандартизированного ТФН на моторизованном тредмиле в соответствии с руководством Американского торакального общества (*American Thoracic Society — ATS*) [11]. В помещении для проведения ТФН поддерживались следующие условия окружающей среды:

- низкая относительная влажность воздуха ($\leq 35\%$);
- комнатная температура ($20\text{--}25\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Для коррекции данных параметров в центрах использовались осушитель воздуха или кондиционер. Пациенты выполняли ТФН без лицевой маски.

На всех визитах ТФН проводился примерно в одно и то же время (± 2 ч от времени проведения ТФН на визите 1), длительность каждого ТФН составляла 6–8 мин.

На визите 1 проводился тест с максимальной ФН, целью которого являлось определение уровня индивидуальной ФН пациента. Во время ТФН на визите 1 проводилась коррекция скорости и угла наклона тредмила с целью достижения индивидуальной максимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС) (рассчитываемой как 220 минус возраст в годах) и поддержания ЧСС на уровне $\geq 80\%_{\text{max}}$. Во время последующих ТФН, проводимых на визитах 2, 3 и 4, были использованы индивидуальные настройки для каждого пациента с незначительной их коррекцией при необходимости. Дополнительно проводился непрерывный мониторинг ЧСС с помощью нагрудного датчика от момента начала ТФН и вплоть до 60-й минуты после его завершения.

Спирометрия проводилась согласно стандартам ATS / Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society — ERS*) и локальным руководствам с использованием собственного оборудования клинических центров [12, 13]. Проведение ТФН соответствовало расписанию серийных спирометрических измерений. Спирометрия до ТФН проводилась примерно за 35 и 5 мин перед ФН на визите 1 (измерение исходных значений), а на других визитах — примерно за 5 мин до применения препарата и через 30 мин после (т. е. за 5 мин до ТФН; измерение исходных значений). Спирометрия после ТФН выполнялась через 5, 10, 15, 30 и 60 мин после завершения ТФН. Каждый раз при проведении спирометрии до применения препарата и до ТФН максимальное количество маневров не превышало 8, при этом для анализа выбиралось наивысшее значение из 3 приемлемых и 2 воспроизводимых спирометрических маневров. При проведении каждой спирометрии после ТФН использовалось наивысшее значение из 2 приемлемых спирограмм.

Для достижения целей исследования были проанализированы следующие спирометрические параметры: ОФВ_1 , форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), ОФВ_1 / ФЖЕЛ и пиковая скорость выдоха. Должные значения ОФВ_1 и ФЖЕЛ рассчитывались

при помощи системы должных уравнений Европейского сообщества угля и стали (*European Community for Coal and Steel — ECCS*, 1993) [14].

Конечные точки. Первичной конечной точкой являлся максимальный процент падения значений ОФВ_1 , наблюдаемых на протяжении до 60 мин после ТФН от исходных значений. В качестве исходных использовались значения ОФВ_1 , полученные после применения препарата, но до ФН, что соответствовало значению, полученному через 30 мин после применения ИП, т. е. за 5 мин до ТФН на визитах 3 и 4 (применительно к соответствующему ИП).

В качестве вторичной конечной точки эффективности использовался показатель доли (%) пациентов, в отношении которых был продемонстрирован протективный эффект препарата (далее — пациенты, достигшие ответа). Данная конечная точка оценивалась с использованием 2 различных пороговых уровней максимального падения ОФВ_1 после ТФН: < 10 и $< 20\%$. Кроме того, в качестве вторичной конечной точки был изучен показатель доли (%) падения ОФВ_1 от исходных значений к каждой временной точке в течение 60 мин после ТФН, а также площадь под кривой изменения значений ОФВ_1 от исходных значений за интервал от 0 до 30 мин ($\text{AUC}_{0-30 \text{ мин}}$) после ТФН.

Оценка безопасности и переносимости проводилась на основании нежелательных явлений (НЯ) и серьезных НЯ.

Статистический анализ. Допущения, заложенные в определение размера выборки, были основаны на ранее проведенном клиническом исследовании будесонида / сальбутамола со схожим дизайном и популяцией пациентов [5]. При условии использования разности максимального падения ОФВ_1 от исходных значений до 60 мин после ТФН, составлявшей $-6,52\%$, и соответствующего стандартного отклонения $13,27\%$, размер выборки, составлявший 28 участников на каждую последовательность применения ИП, позволяет обеспечить 95%-ную статистическую мощность для выявления различий между БДА и плацебо на основании 2-стороннего 95%-го доверительного интервала (ДИ).

Исходя из допущения о частоте выбывания примерно 8 (10 %) участников, размер выборки в этом исследовании составил 64 рандомизированных участника (32 рандомизированных участника на каждую последовательность).

Анализ первичной конечной точки эффективности был проведен с использованием модели смешанных эффектов, в которую в качестве категориальных фиксированных эффектов были включены вид терапии, период терапии и последовательность применения вида терапии, а специфичные для конкретных периодов исходные значения ОФВ_1 и усредненные по периодам исходные значения ОФВ_1 — в качестве непрерывных ковариат; кроме того, пациент учитывался как случайный эффект внутри последовательности применения терапии. Результаты были приведены в виде оценки средней разности между видами терапии, соответствующего 95%-го ДИ и значения p . Аналогично при помощи добавления в модель факто-

ра фоновой терапии (с иГКС и без иГКС) и его взаимодействия с фактором терапии исследования были оценены разности между видами терапии в субпопуляциях по фоновой терапии.

Анализ вторичных конечных точек — максимального процента падения $ОФВ_1$ от исходных значений к 60-й минуте после ТФН, с использованием пороговых значений как $< 10\%$, так и $< 20\%$, проводился путем оценки шансов достижения протективного эффекта и предотвращения БФН с использованием обобщенной линейной смешанной модели с функцией логарифмических связей для сравнения видов терапии. Для анализа были использованы те же факторы, что и для первичной конечной точки.

Значения $AUC_{0-30 \text{ мин}}$ для $ОФВ_1$ после физической нагрузки. Указанные значения анализировались в качестве дополнительной вторичной конечной точки с использованием модели смешанных эффектов, аналогичной описанной для первичной конечной точки.

Для контроля ошибки I типа на уровне 5% применялась стратегия иерархического проведения тестирования [15, 16]. Сравнение ИП проводилось в общей популяции в следующем порядке: первичная конечная точка и вторичная конечная точка, представляющая особый интерес (доля участников (%), максимальный показатель падения $ОФВ_1$ после ТФН у которых составлял $< 10\%$). В отношении прочих вторичных конечных точек и анализа в подгруппах участников в зависимости от режима фоновой терапии коррекция на множественность сравнений не проводилась; они представлены лишь с описательными целями.

Параметры безопасности представлены с использованием описательной статистики.

Результаты

Распределение пациентов и исходные характеристики. Процедуры скрининга прошли 77 пациентов, 64 из них были рандомизированы следующим образом:

- 31 — в последовательность БДА / плацебо;
- 33 — в последовательность плацебо / БДА.

Все 64 пациента завершили исследование и были включены в анализ эффективности и безопасности. Из всех рандомизированных базисную терапию иГКС получал 41 (64,1 %) пациент.

Обе последовательности применения ИП были хорошо сбалансированы по демографическим характеристикам и исходным показателям функции внешнего дыхания (ФВД) (см. таблицу). В группе БДА / плацебо доля женщин была выше, чем мужчин (61,3 % vs 38,7 %) по сравнению с группой плацебо / БДА (51,5 % vs 48,5 %). Средний возраст пациентов общей популяции составлял 41,1 года (18–66 лет), за исключением 2 пациентов; все пациенты были моложе 65 лет.

Оценка исходных характеристик ФВД проводилась на визитах 1, 2 и 3 (до рандомизации): на всех 3 визитах значения $ОФВ_1$ до ТФН составляли 70–164 %^{дож.}, в то время как медиана максимального падения $ОФВ_1$ после ТФН составила 24,5 % на визите 1 и 25,1 % — на визите 2.

Подробный обзор демографических и исходных характеристик приведен в таблице.

Эффективность. Максимальный процент падения $ОФВ_1$ от значений после применения препарата до ТФН. По результатам основного анализа эффективности средняя максимальная доля падения $ОФВ_1$ от значений после применения препа-

Таблица
Демографические и исходные характеристики
Table
Demographic and baseline characteristics

Характеристика	БДА / плацебо (n = 31)	Плацебо / БДА (n = 33)	Всего (n = 64)
Средний возраст, годы (СО)	39,0 (14,5)	43,2 (13,9)	41,1 (14,2)
Возрастная группа, годы, n (%):			
• < 65	30 (96,8)	32 (97,0)	62 (96,9)
• ≥ 65	1 (3,2)	1 (3,0)	2 (3,1)
Пациенты женского пола, %	61,3	51,5	56,3
Раса, n (%):			
• европеоидная	31 (100)	33 (100)	64 (100)
ИМТ, средний (СО), кг / м ²	27,3 (4,7)	27,3 (3,7)	27,3 (4,2)
Функция внешнего дыхания на скрининге, среднее значение (СО)			
Визит 1:			
• $ОФВ_{1 \text{ иск.}}$ до ТФН, % ^{дож.}	91,76 (21,77)	92,78 (17,59)	92,29 (19,57)
• максимальный процент падения $ОФВ_{1 \text{ иск.}}$	25,90 (5,88)	26,78 (6,68)	26,35 (6,27)
Визит 2:			
• $ОФВ_1$ до применения препарата до ТФН, % ^{дож.}	91,54 (19,60)	93,79 (17,05)	92,70 (18,22)
• $ОФВ_{1 \text{ иск.}}$ после применения препарата до ТФН, % ^{дож.}	91,97 (19,69)	93,44 (17,06)	92,73 (18,25)
• максимальный процент падения $ОФВ_{1 \text{ иск.}}$	25,90 (3,32)	26,14 (5,05)	26,02 (4,27)

Начало. Продолжение таблицы см. на стр. 396

Окончание таблицы. Начало см. на стр. 395

Визит 3:			
• ОФВ ₁ до применения препарата до ТФН, л	2,925 (0,826)	3,042 (0,877)	2,985 (0,848)
• ОФВ ₁ до применения препарата до ТФН, % _{доп.}	89,67 (19,88)	92,90 (17,68)	91,33 (18,70)
• ФЖЕЛ до применения препарата до ТФН, л	4,013 (1,063)	4,122 (1,010)	4,069 (1,029)
• ОФВ ₁ / ФЖЕЛ до применения препарата до ТФН, %	73,32 (8,70)	73,56 (8,40)	73,44 (8,48)

Примечание: БДА – фиксированная комбинация будесонид / сальбутамола; СО – стандартное отклонение; ИМТ – индекс массы тела; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; визит 3 – визит рандомизации; ТФН – тест с физической нагрузкой; на визите 1 показатели, измеренные на временной точке за 5 мин до теста с физической нагрузкой, рассматривались как исходные.

Note: The values measured at the time point 5 min before the exercise test at Visit 1 were considered as baseline.

рата и до ТФН составил 6,95 % после применения БДА по сравнению с 24,46 % – после применения плацебо. Максимальная доля падения ОФВ₁ от значений после применения препарата и до ТФН уменьшилась на 17,52 % (95%-ный ДИ – 15,25–19,78 %) после применения БДА по сравнению с плацебо. Средняя разность была статистически значима ($p < 0,001$). В субпопуляции пациентов, не принимавших иГКС в качестве базисной терапии, среднее максимальное падение составило 6,28 % при применении БДА и 26,62 % – при применении плацебо (разность – 20,35 %; 95%-ный ДИ – 16,66–24,03 %; $p < 0,001$). В субпопуляции пациентов, получавших иГКС в качестве базисной терапии, среднее максимальное падение составило 7,29 % при применении БДА и 23,28 % – при применении плацебо (разность – 16,0 %; 95%-ный ДИ – 13,27–18,72 %; $p < 0,001$) (рис. 2). Средний процент падения ОФВ₁ от исходных значений после применения препарата до ФН по временным точкам для каждого ИП в общей популяции представлен на рис. 3.

Во всех подгруппах неизменно отмечался тренд к уменьшению максимального процента падения ОФВ₁ от исходных значений при применении БДА (рис. 4).

Пациенты, достигшие ответа: максимальная доля падения ОФВ₁ от значений после применения препарата до ТФН у пациентов, достигших ответа, составила < 10 %.

В общей популяции доля участников, у которых был достигнут протективный эффект, была выше при применении БДА по сравнению с плацебо (48 (75,0 %) и 2 (3,1 %) соответственно). Шансы достижения протективного эффекта в виде предотвращения БФН после применения БДА были статистически значимо выше, чем после применения плацебо ($p < 0,001$) (рис. 5).

В субпопуляции пациентов, не принимавших иГКС, доля участников, у которых был достигнут протективный эффект, была выше при применении БДА по сравнению с плацебо (15 (65,2 %) и 0 % соответственно). В субпопуляции пациентов, принимавших

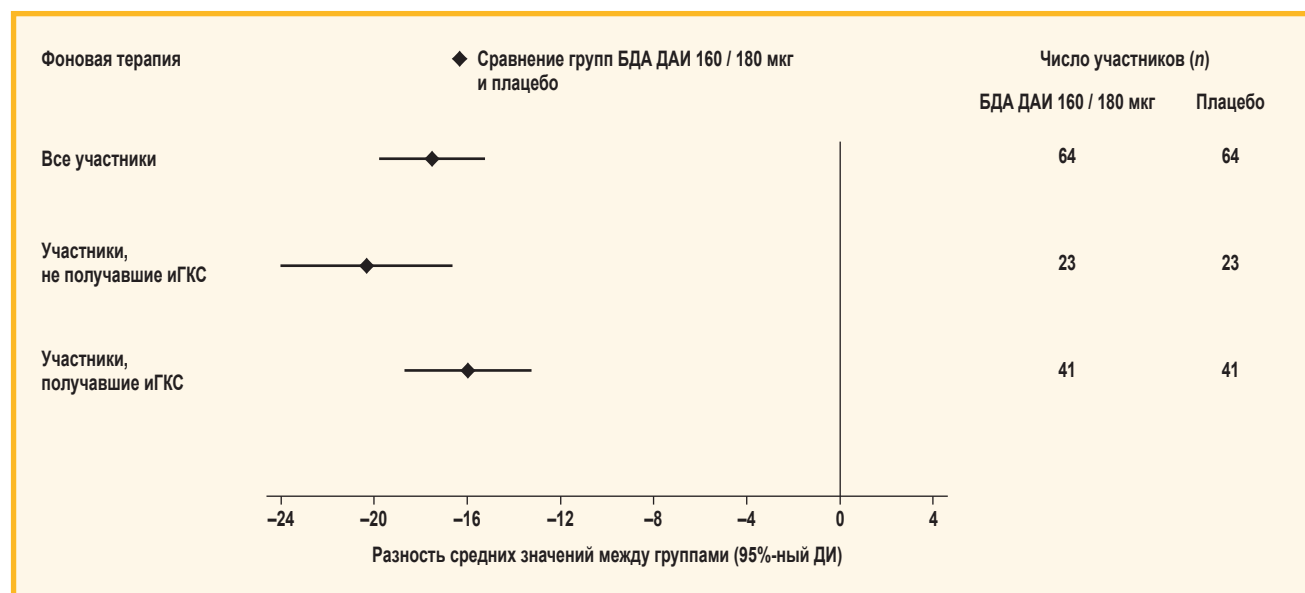


Рис. 2. Основной анализ эффективности: максимальный процент падения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду по сравнению с исходным значением после применения препарата до физической нагрузки, в течение ≤ 60 мин после физической нагрузки (лесовидная диаграмма)

Примечание: иГКС – ингаляционный глюкокортикостероид; БДА – фиксированная комбинация будесонид / сальбутамола; ДАИ – дозированный аэрозоль для ингаляций; ДИ – доверительный интервал; горизонтальные отрезки соответствуют 95%-ным доверительным интервалам.

Figure 2. Primary efficacy analysis: Maximum percentage fall from baseline in forced expiratory volume in 1 second after pre-exercise dosing for ≤ 60 min post-exercise (forest plot)

Note: Horizontal bars represent 95% confidence intervals.

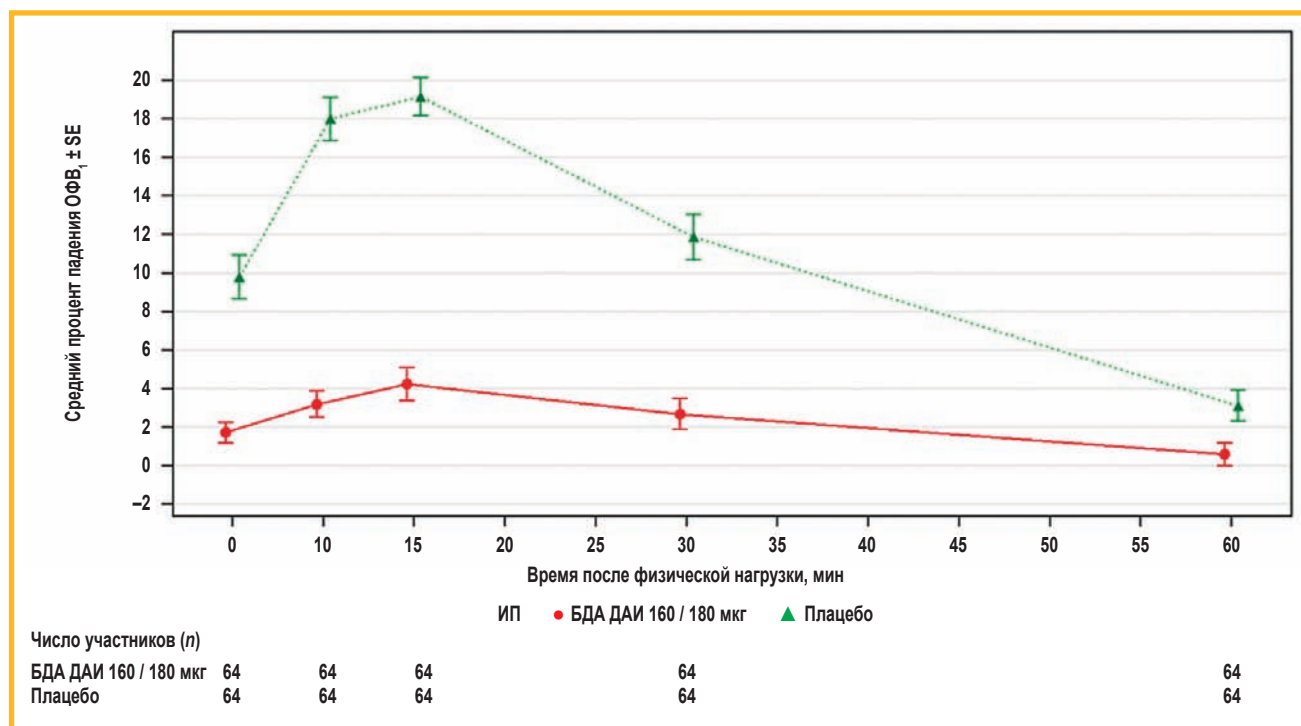


Рис. 3. Средний процент падения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду от исходных значений после применения препарата до физической нагрузки по временным точкам (общая популяция)

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; SE – стандартная ошибка среднего; ИП – исследуемый препарат; БДА – фиксированная комбинация будесонид / сальбутамол; ДАИ – дозированный аэрозоль для ингаляций; N – число участников, получивших терапию; n – число участников, включенных в анализ.

Figure 3. Mean percentage drop in forced expiratory volume in 1 second from baseline after drug administration before exercise, by time points (general population)

Note: N – number of participants who received treatment; n – number of participants included in the analysis.

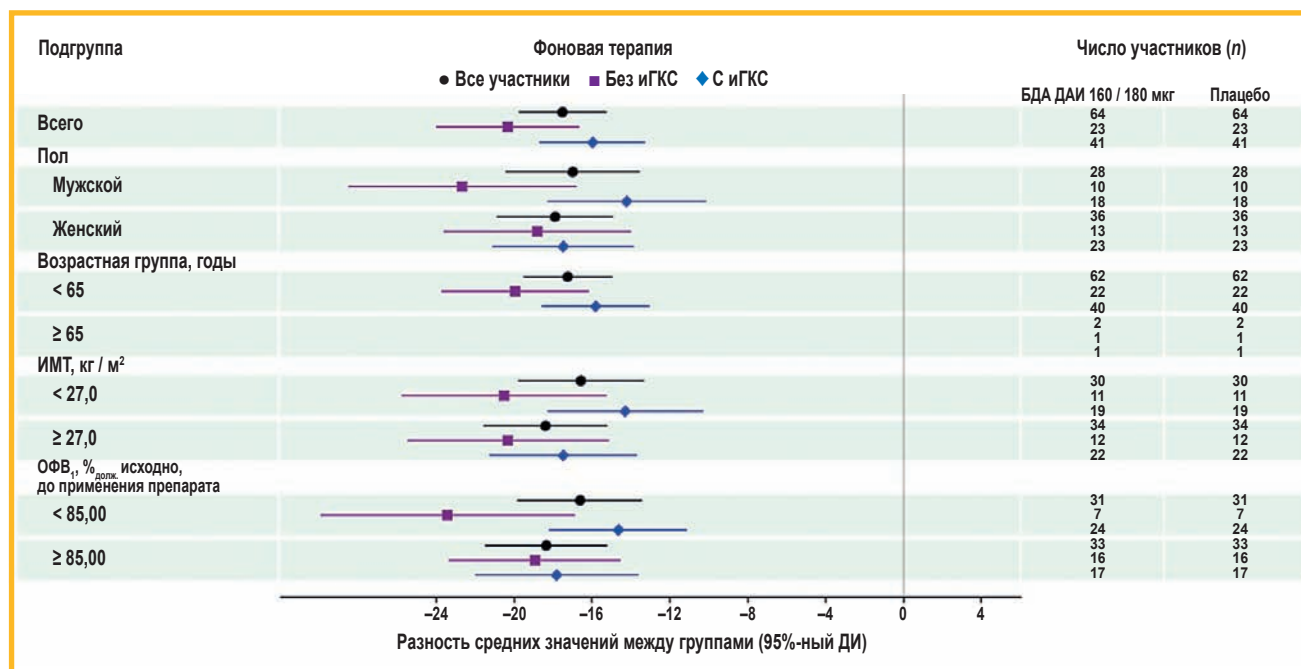


Рис. 4. Анализ по подгруппам: максимальный процент падения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду от исходных значений после применения препарата до физической нагрузки в течение до 60-й минуты после физической нагрузки (лесовидная диаграмма)

Примечание: ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; БДА – фиксированная комбинация будесонид / сальбутамол; ДАИ – дозированный аэрозоль для ингаляций; ДИ – доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; горизонтальные отрезки соответствуют 95%-ным доверительным интервалам; N – число участников, получивших терапию; n – число участников, включенных в анализ.

Figure 4. Subgroup analysis: maximum percentage drop in forced expiratory volume in 1 second from baseline after pre-exercise to 60 min after exercise (forest plot)

Note: Horizontal bars represent 95% confidence intervals; N – number of participants who received therapy; n – number of participants included in the analysis.

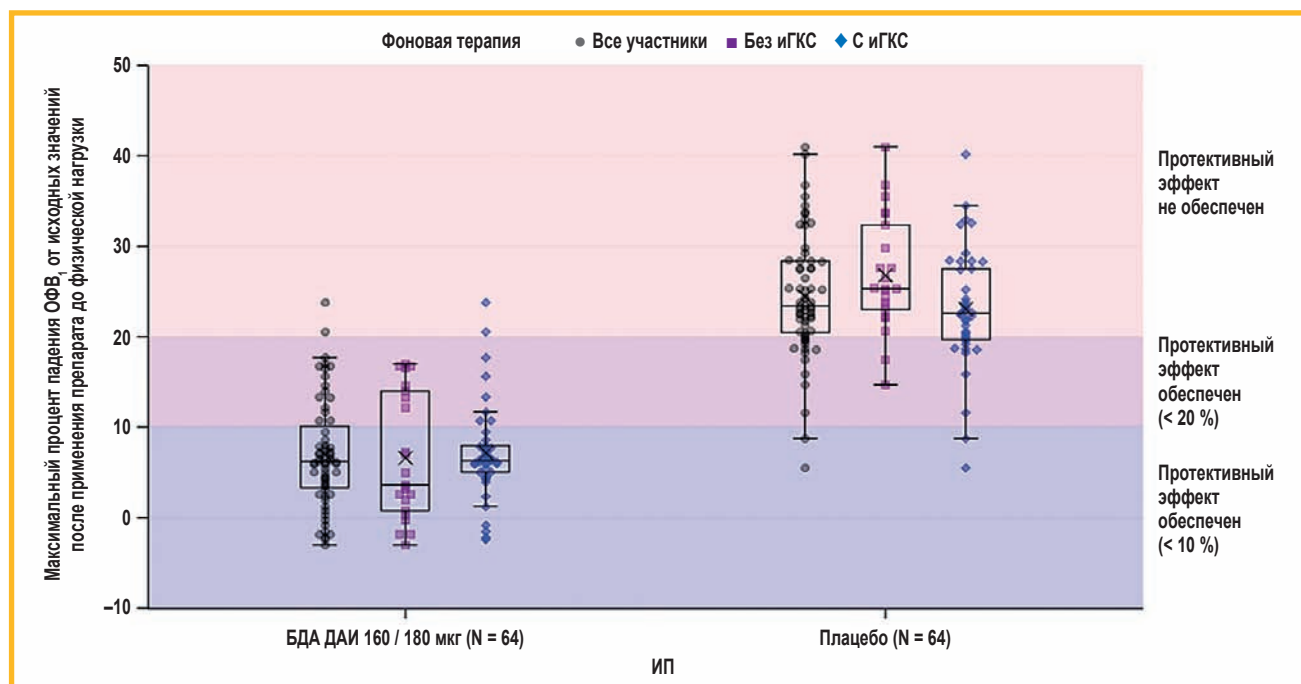


Рис. 5. Анализ данных пациентов, у которых достигнут ответ: максимальная доля падения после применения препарата и до физической нагрузки в течение ≤ 60 мин (диаграмма «ящик с усами»)

Примечание: ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; БДА — фиксированная комбинация будесонид / сальбутамола; ДАИ — дозированный аэрозоль для ингаляций; ИП — исследуемый препарат; иГКС — ингаляционный глюкокортикостероид; среднее значение приведено на диаграмме как X внутри прямоугольника. Горизонтальная линия в прямоугольнике соответствует медиане. Выбросы соответствуют максимальному значению в пределах 1,5* (межквартильный размах). Все наблюдения, выходящие за рамки 1,5* (межквартильный размах), представлены на диаграмме в индивидуальном порядке; N — число участников, получивших терапию.

Figure 5. Analysis of the responder data: Maximum fall after drug administration and before exercise for ≤ 60 min, in percentage (box plot)

Note: The mean is shown in the box plot as an X inside a box. The horizontal line in the box represents the median. Outliers represent the maximum value within 1.5* (interquartile range). All observations outside 1.5* (interquartile range) are shown individually in the box plot.

иГКС, у 33 (80,4 %) участников был достигнут протективный эффект при применении БДА, в то время как при применении плацебо — лишь у 2 (4,8 %). В обеих субпопуляциях вероятность достижения протективного эффекта в виде предотвращения БФН после применения БДА была количественно выше, чем после применения плацебо (см. рис. 5).

Пациенты, достигшие ответа: максимальная доля падения ОФВ₁ от значений после применения препарата до ТФН у пациентов, достигших ответа, составила < 20 %.

В общей популяции доля участников, у которых был достигнут протективный эффект, была выше при применении БДА, чем при применении плацебо (62 (96,8 %) и 14 (21,8 %) соответственно).

В субпопуляции пациентов, не принимавших иГКС, доля участников, у которых достигнут протективный эффект, была выше при применении БДА по сравнению с плацебо (23 (100 %) и 2 (8,6 %) соответственно). В субпопуляции пациентов, принимавших иГКС, у 39 (95,1 %) участников достигнут протективный эффект при применении БДА, в то время как лишь у 12 (29,2 %) — при применении плацебо (см. рис. 5).

Значения $AUC_{0-30 \text{ мин}}$ ОФВ₁ после физической нагрузки. В общей популяции средние изменения $AUC_{0-30 \text{ мин}}$ ОФВ₁ от значений после применения препарата до ФН были меньше при применении БДА ($-0,10$ л), чем при применении плацебо ($-0,43$ л), при этом разность средних между ИП составила 0,33 л

(95%-ный ДИ — 0,27–0,39 л). В субпопуляции пациентов, не принимавших иГКС, среднее изменение $AUC_{0-30 \text{ мин}}$ при применении БДА составило $-0,05$ л по сравнению с $-0,47$ л при применении плацебо. Разность между ИП составила 0,41 л (95%-ный ДИ — 0,31–0,52 л). В субпопуляции пациентов, принимавших иГКС, среднее изменение $AUC_{0-30 \text{ мин}}$ при применении БДА составило $-0,13$ л по сравнению с $-0,42$ л при применении плацебо. Разность ИП составила 0,29 л (95%-ный ДИ — 0,21–0,36 л).

Безопасность. В рамках настоящего исследования не наблюдалось смертельных исходов, случаев отмены терапии вследствие НЯ или серьезных НЯ. НЯ после рандомизации отмечались у 3 пациентов: у 2 (3,1 %) — после применения плацебо отмечены диарея и головная боль, у 1 (1,6 %) пациента после применения БДА выявлено раздражение бронхов. Ни одно из этих явлений не было расценено как тяжелое. Раздражение бронхов было расценено исследователем как связанное с БДА. Выраженных изменений со стороны жизненно важных показателей во время исследования не наблюдалось, за исключением изменений, связанных с ФН. Клинически значимых находок по данным электрокардиографии не отмечено.

Обсуждение

В настоящем исследовании III фазы изучалось применение новой фиксированной комбинации будесонид /

сальбутамол в дозе 160 / 180 мкг (ДАИ) у взрослых пациентов с БА в сочетании с БФН. Продемонстрировано, что при однократном приеме препарата перед ФН успешно предотвращается БФН, т. е. прием ИП позволяет значительно снизить максимальный процент падения $ОФВ_1$ от исходных значений за 60 мин после ФН по сравнению с плацебо. При этом описанный эффект препарата был воспроизведен как в общей популяции, так и в субпопуляциях пациентов, принимавших и не принимавших иГКС в качестве фоновой терапии БА.

По результатам данного исследования также продемонстрировано, что применение сальбутамола в комбинации с будесонидом в форме ДАИ обеспечивает клинически значимый протективный эффект в отношении БФН (с учетом использования порогового уровня $< 10\%$ снижения $ОФВ_1$ после ТФН в качестве эквивалента полного протективного эффекта) [17]. Это объективно подтверждалось значительно более высокой долей пациентов, у которых достигался полный протективный эффект после применения БДА по сравнению с плацебо.

Результаты оценки прочих вторичных конечных точек эффективности, а также проведенного анализа в подгруппах дополнительно свидетельствуют об эффективности ИП. Профиль безопасности соответствовал исходным ожиданиям, непредвиденных сигналов по безопасности при применении БДА не отмечалось.

Эффективность комбинации будесонид / сальбутамол, продемонстрированная в исследовании BREATH и основанная на выраженности доли (%) падения $ОФВ_1$ от исходных значений, была сопоставима с эффективностью препаратов, содержащих сальбутамол, в ранее проведенных исследованиях [3, 4]. Однако что касается предотвращения БФН в группе БДА, пациентов, у которых не был достигнут протективный эффект (т. е. пациентов, у которых падение $ОФВ_1$ после ФН превышало бы 20 %), было количественно меньше, чем при применении только лишь сальбутамола [4]. Тем не менее для однозначного и объективного подтверждения пользы добавления иГКС требуется провести отдельное исследование с активным препаратом сравнения.

Согласно ранее опубликованным данным предполагается, что 6-недельная терапия комбинацией будесонида и формотерола в режиме «по требованию» превосходит по эффективности применение КДБА при оценке с помощью теста на тредмиле, проводимого по прошествии 24-часового периода, в течение которого не применялся ни один из препаратов [18]. По результатам этого исследования продемонстрировано, что комбинация иГКС с адrenomитическим бронходилататором способствует предотвращению БФН, тем самым подтверждая концепцию достижения более глубокого протективного эффекта путем добавления иГКС к бронходилататору.

Результаты исследования BREATH в целом соответствуют ранее опубликованным данным исследования TYREE (NCT04234464) [5] в отношении эффективности сальбутамола в комбинации с будесонидом для предотвращения БФН. Вместе с тем важно от-

метить, что между результатами этих 2 весьма схожих исследований имеются определенные различия в величине достигаемого эффекта. Так, в исследовании BREATH разность между ИП как по проценту падения $ОФВ_1$ от исходных значений, так и по доле участников, у которых достигался протективный эффект, была более выраженной. Возможны как минимум 3 объяснения этой находке:

- во-первых, выявлены некоторые различия в дизайне этих клинических исследований, наиболее существенные из которых затрагивали способ провокации БФН. В отличие от исследования BREATH, в исследовании TYREE при проведении ТФН дополнительно применялась подача сжатого сухого воздуха из резервуара для обеспечения дыхания пациента через лицевую маску с двусторонним неререверсивным клапаном. Подобный подход создает дополнительное сопротивление во время вдоха [11], которое потенциально и могло бы объяснить наблюдаемые различия;
- во-вторых, у пациентов, включенных в исследование BREATH, исходно были более высокие значения $ОФВ_1$ (%_{долж.}), что могло повлиять на степень БФН; так, наиболее глубокое падение $ОФВ_1$ отмечалось в популяции пациентов именно с более высокими значениями $ОФВ_{1\text{долж.}}$;
- в третьих, по данным исследования TYREE отмечен более выраженный эффект плацебо по сравнению со схожими исследованиями [5], в то время как в исследовании BREATH результаты, полученные в группе плацебо, в целом вполне соответствовали ранее опубликованным данным [3, 4].

Заключение

БДА — комбинация иГКС и сальбутамола (160 / 180 мкг), применяемая в качестве препарата «по требованию», зарегистрирована в нескольких юрисдикциях и показана для лечения взрослых пациентов с БА вне зависимости от характера проводимой базисной терапии. Результаты исследования BREATH служат дополнением к опубликованным ранее данным. Благодаря полученным данным подтверждена эффективность БДА (160 / 180 мкг) в качестве новой фармакологической опции предотвращения БФН.

Литература / References

1. Aggarwal B., Mulgirigama A., Berend N. Exercise-induced bronchoconstriction: prevalence, pathophysiology, patient impact, diagnosis and management. *NPJ. Prim. Care Respir. Med.* 2018; 28 (1): 31. DOI: 10.1038/s41533-018-0098-2.
2. Parsons J.P., Hallstrand T.S., Mastrorand J.G. et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (9): 1016–1027. DOI: 10.1164/rccm.201303-0437st.
3. Ostrom N.K., Taveras H., Iverson H., Pearlman D.S. Novel albuterol multidose dry powder inhaler in patients with exercise-induced bronchoconstriction: a single-dose, double-blind, randomized, 2-way crossover study. *Respir. Med.* 2015; 109 (11): 1410–1415. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.09.004.
4. Hawksworth R.J., Sykes A.P., Faris M. et al. Albuterol HFA is as effective as albuterol CFC in preventing exercise-induced bronchoc-

- onstriction. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2002; 88 (5): 473–477. DOI: 10.1016/s1081-1206(10)62385-x.
5. LaForce C., Chipps B.E., Albers F.C. et al. Albuterol/budesonide for the treatment of exercise-induced bronchoconstriction in patients with asthma: the TYREE study. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2022; 128 (2): 169–177. DOI: 10.1016/j.anai.2021.10.020.
 6. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2024. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf
 7. Chipps B.E., Israel E., Beasley R. et al. Albuterol–Budesonide pressurized metered dose inhaler in patients with mild-to-moderate asthma: results of the DENALI double-blind randomized controlled trial. *Chest.* 2023; 164 (3): 585–595. DOI: 10.1016/j.chest.2023.03.035.
 8. Papi A., Chipps B.E., Beasley R. et al. Albuterol–Budesonide fixed-dose combination rescue inhaler for asthma. *N. Engl. J. Med.* 2022; 386 (22): 2071–2083. DOI: 10.1056/nejmoa2203163.
 9. Usmani O.S., Roche N., Jenkins M. et al. Consistent pulmonary drug delivery with whole lung deposition using the aerosphere inhaler: a review of the evidence. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021; 16: 113–124. DOI: 10.2147/copd.s274846.
 10. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2023. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf
 11. Crapo R.O., Casaburi R., Coates A.L. et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS board of directors, July 1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (1): 309–329. DOI: 10.1164/ajrccm.161.1.ats11-99.
 12. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R. et al. Standardization of spirometry 2019 pdate. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (8): E70–88. DOI: 10.1164/rccm.201908-1590st.
 13. Российское респираторное общество. Клинические рекомендации: Спирометрия. 2023. Доступно на: https://spulmo.ru/upload/kr/Spirometria_2023.pdf?t=1 / Russian Respiratory Society. [Methodological guide: Spirometry]. 2023. Available at: https://spulmo.ru/upload/kr/Spirometria_2023.pdf?t=1 (in Russian).
 14. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (Suppl. 16): 5–40. DOI: 10.1183/09041950.005s1693.
 15. Maurer W., Hothorn L.A. Lehman W. Multiple comparisons in drug clinical trials and preclinical assays: a-priori ordered hypothesis. *Biomed. Chem. Pharm. Ind.* 1995; 6: 3–18. Available at: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1570291224717021312>
 16. Westfall P.H., Krishen A. Optimally weighted, fixed sequence and gatekeeper multiple testing procedures. *J. Statist. Plann. Inference.* 2001; 99 (1): 25–40. DOI: 10.1016/S0378-3758(01)00077-5.
 17. Weiler J.M., Anderson S.D., Randolph C. et al. Pathogenesis, prevalence, diagnosis, and management of exercise-induced bronchoconstriction: a practice parameter. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2010; 105 (6, Suppl.): S1–47. DOI: 10.1016/j.anai.2010.09.021.
 18. Lazarinis N., Jørgensen L., Ekström T. et al. Combination of budesonide/formoterol on demand improves asthma control by reducing exercise-induced bronchoconstriction. *Thorax.* 2014; 69 (2): 130–136. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203557.

Поступила: 24.04.25

Принята к печати: 22.05.25

Received: April 24, 2025

Accepted for publication: May 22, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Доротенко Артем Романович — научный советник по клиническим исследованиям Общества с ограниченной ответственностью «АстраЗенека Фармасытикалз»; тел.: (981) 845-95-93; e-mail: artem.dorotenko@astrazeneca.com (SPIN-код: 6925-2712; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1142-6325>)

Artem R. Dorotenko, Scientific Advisor for Clinical Research, Limited Liability Company “AstraZeneca Pharmaceuticals”; tel.: (981) 845-95-93; e-mail: artem.dorotenko@astrazeneca.com (SPIN-code: 6925-2712; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1142-6325>)

Шустова Мария Станиславовна — директор по стратегии предрегистрационных исследований Общества с ограниченной ответственностью «АстраЗенека Фармасытикалз»; тел.: (950) 029-67-77; e-mail: mariia.shustova@astrazeneca.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4765-5939>)

Mariia S. Shustova, Director of Pre-registration Research Strategy, Limited Liability Company “AstraZeneca Pharmaceuticals”; tel.: (950) 029-67-77; e-mail: mariia.shustova@astrazeneca.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4765-5939>)

Орлова Екатерина Александровна — д. м. н., врач-терапевт Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая больница № 4»; заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии, доцент Пензенского института усовершенствования врачей — филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (902) 352-45-92; e-mail: lisaorl@yandex (SPIN-код: 1700-4848; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3902-2018>)

Ekaterina A. Orlova, Doctor of Medicine, Physician-Therapist, State Budgetary Institution of Healthcare “Clinical Hospital No.4”; Head of the Department of Allergology and Immunology, Penza Institute for Advanced Medical Studies — A branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”, Ministry of Health of Russian Federation; tel.: (902) 352-45-92; e-mail: lisaorl@yandex (SPIN-code: 1700-4848; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3902-2018>)

Вершинина Мария Вячеславовна — д. м. н., врач-пульмонолог Общества с ограниченной ответственностью «ОЛЛА-МЕД», профессор кафедры фтизиатрии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»; тел.: (913)

973-67-40; e-mail: mver@yandex.ru (SPIN-код: 9095-9307; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6172-9012>)

Maria V. Vershinina, Doctor of Medicine, Pulmonologist, Limited Liability Company “OLLA-MED”; Professor, Department of Phthysiology, Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”); tel.: (913) 973-67-40; e-mail: mver@yandex.ru (SPIN-code: 9095-9307; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6172-9012>)

Песков Андрей Борисович — д. м. н., врач-пульмонолог Государственного учреждения здравоохранения «Ульяновская областная клиническая больница»; профессор кафедры последипломного образования и семейной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ульяновский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (903) 320-17-11; e-mail: abp_sim@mail.ru (SPIN-код: 9011-4322; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7323-9934>)

Andrey B. Peskov, Doctor of Medicine, Physician-Pulmonologist, State Healthcare Institution Ulyanovsk Regional Clinical Hospital; Professor, Department of Family Medicine, The Federal State-Funded Educational Institution of Higher Education “Ulyanovsk State University”; Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (903) 320-17-11; e-mail: abp_sim@mail.ru (SPIN-code: 9011-4322; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7323-9934>)

Шварц Юрий Григорьевич — д. м. н., заведующий кафедрой факультетской терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (927) 220-11-01; e-mail: shwartz58@yandex.ru (SPIN-код: 7051-0601; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5205-7311>)

Yuri G. Schwartz, Doctor of Medicine, Head of the Department of Faculty Therapy, Medicine Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky”; Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (927) 220-11-01; e-mail: shwartz58@yandex.ru (SPIN-code: 7051-0601; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5205-7311>)

Сурская Лариса Ивановна — к. м. н., заведующая научно-исследовательским отделом Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Пермский клинический центр Федерального медико-биологического агентства»; тел.: (902) 795-77-39; e-mail: obrossova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6831-4647>)

Larisa I. Sursiakova, Candidate of Medicine, Head of the Scientific Department, Federal State Budgetary Institution of Health Care "Perm Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency"; tel.: (902) 795-77-39; e-mail: obrossova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6831-4647>)

Сардинов Руслан Тальгатович — к. м. н., врач-терапевт Санкт-Петербургского государственного учреждения здравоохранения «Городская поликлиника № 44 Территориального управления Фрунзенского административного района»; доцент кафедры поликлинической терапии и пропедевтики внутренних болезней Частного образовательного учреж-

дения высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт»; тел.: (911) 958-18-72; e-mail: 9117032134@mail.ru (SPIN-код: 8368-3215; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5402-3975>)

Ruslan T. Sardinov, Candidate of Medicine, Therapist, Saint Petersburg State Healthcare Institution "City Polyclinic No.44, Frunzensky Administrative District Territorial Administration"; Associate Professor, Department of Outpatient Therapy and Propaedeutics of Internal Medicine, Private Private Educational Institution of Higher Education "St. Petersburg Medical and Social Institute"; tel.: (911) 958-18-72; e-mail: 9117032134@mail.ru (SPIN-code: 8368-3215; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5402-3975>)

Участие авторов

Доротенко А.Р. — концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретации полученных результатов, написание текста, рецензирование рукописи

Шустова М.С. — концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретации полученных результатов, рецензирование рукописи

Орлова Е.А., Вершинина М.В., Песков А.Б., Шварц Ю.Г., Сурякова Л.И., Сардинов Р.Т. — сбор и получение данных, интерпретация полученных результатов, рецензирование рукописи

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Dorotenko A.R. — concept and design of the study, as well as analysis and interpretation of the findings, writing the text, revision of the manuscript

Shustova M.S. — concept and design of the study, as well as analysis and interpretation of the findings, writing the text, revision of the manuscript

Orlova E.A., Vershinina M.V., Peskov A.B., Schwartz Yu.G., Sursiakova L.I., Sardinov R.T. — collection and receipt of the data, interpretation of the findings, revision of the manuscript

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