

Эффективность и безопасность левосальбутамола у пациентов с бронхиальной астмой легкой и средней тяжести в сравнении с рацемическим салбутамолом: результаты перекрестного плацебо-контролируемого исследования

О.М. Курбачева^{✉1}, Н.И. Ильина¹, С.Н. Авдеев², Н.М. Ненашева³, И.И. Исакова¹, Е.В. Назарова¹, О.П. Уханова⁴, М.В. Вершинина⁵

¹ФГБУ «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» ФМБА России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия;

⁵ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Сравнение эффективности и безопасности нового препарата левосальбутамола, аэрозоля для ингаляций дозированного, с плацебо и препаратом салбутамола.

Материалы и методы. В многоцентровом рандомизированном перекрестном с тремя периодами, тремя последовательностями плацебо-контролируемом исследовании все пациенты ($n=91$) с бронхиальной астмой получали левосальбутамол (90 мкг), салбутамола (180 мкг) и плацебо однократно с помощью стандартных дозирующих ингаляторов. Параметры функции легких – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – измеряли за 45 и 15 мин до и через 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300 и 360 мин после введения препарата. Оценку эффективности проводили по скорректированной по исходному уровню площади под кривой ОФВ₁ от 0 до 6 ч (AUC_(0-6ч)). Определяли скорректированные по исходному уровню пиковые значения ОФВ₁ и ФЖЕЛ, а также начало действия препарата.

Результаты. Анализ ОФВ₁, AUC_(0-6ч) показал сходный по величине бронходилатирующий эффект при введении левосальбутамола или салбутамола ($p=0,595$), статистически значимо превосходящий эффект плацебо ($p<0,001$). Пиковые значения ОФВ₁ и ФЖЕЛ, достигнутые при терапии левосальбутамолом или салбутамолом, были схожими ($p=0,643$) и статистически значимо выше, 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 отмечена некоторая тенденция к более длительному действию левосальбутамола по сравнению с салбутамолом. Левосальбутамол хорошо переносился пациентами, после его введения наблюдалось в 2 раза меньше различных нежелательных реакций по сравнению с салбутамолом.

Заключение. Левосальбутамол в дозе 90 мкг показал эффективность, близкую к эффективности салбутамола в дозе 180 мкг, в сочетании с хорошим профилем безопасности.

Ключевые слова: левосальбутамол, салбутамола, бронхиальная астма, спирометрия, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ОФВ₁, клиническое исследование

Для цитирования: Курбачева О.М., Ильина Н.И., Авдеев С.Н., Ненашева Н.М., Исакова И.И., Назарова Е.В., Уханова О.П., Вершинина М.В. 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

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Курбачева Оксана Михайловна** – д-р мед. наук, проф., зав. отд. бронхиальной астмы ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии». E-mail: kurbacheva@gmail.com

Ильина Наталья Ивановна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по клинической работе ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии»

Авдеев Сергей Николаевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии лечебного фак-та, дир. НИИЦ по профилю «Пульмонология» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Ненашева Наталья Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. алергологии и иммунологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Исакова Ирина Игоревна – канд. мед. наук, врач – алерголог-иммунолог ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии»

Назарова Евгения Валерьевна – канд. мед. наук, зам. глав. врача по клинико-экспертной работе, зав. отд-нием госпитализации ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии»

Уханова Ольга Петровна – д-р мед. наук, проф. каф. иммунологии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СтГМУ

Вершинина Мария Вячеславовна – д-р мед. наук, проф. каф. фтизиатрии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

✉ **Oksana M. Kurbacheva.** E-mail: kurbacheva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3250-0694

Natalia I. Ilina. ORCID: 0000-0002-3556-969X

Sergey N. Avdeev. ORCID: 0000-0002-5999-2150

Natalia M. Nenasheva. ORCID: 0000-0002-3162-2510

Irina I. Isakova. ORCID: 0000-0003-4973-8930

Evgeniya V. Nazarova. ORCID: 0000-0003-0380-6205

Olga P. Ukhanova. ORCID: 0000-0002-7247-0621

Maria V. Vershinina. ORCID: 0000-0001-6172-9012

Efficacy and safety of levosalbutamol in patients with mild to moderate asthma compared with racemic salbutamol: results of a crossover placebo-controlled study

Oksana M. Kurbacheva¹, Natalia I. Ilina¹, Sergey N. Avdeev², Natalia M. Nenasheva³, Irina I. Isakova¹, Evgeniya V. Nazarova¹, Olga P. Ukhanova⁴, Maria V. Vershinina⁵

¹NRC "Institute of Immunology", Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁴Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia;

⁵Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Abstract

Aim. Effectiveness and safety of levosalbutamol metered dose inhaler (MDI) in comparison with placebo and salbutamol.

Materials and methods. In this multicenter, randomized, placebo-controlled, 3-period crossover study, all asthma patients ($n=91$) received levosalbutamol (90 mcg), salbutamol (180 mcg), and placebo using standard MDI. Pulmonary function testing – forced expiratory volume in the first second (FEV₁) and forced vital capacity (FVC) – was performed 45 and 15 minutes before and 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300 and 360 minutes after dosing. The primary efficacy endpoint was the baseline-corrected area under FEV₁ curve from 0 to 6 hours (AUC_(0-6h)). Secondary endpoints were the baseline adjusted FEV₁ and FVC peak values, as well as the onset of drug action.

Results. The FEV₁ AUC_(0-6 hours) analysis confirmed similar bronchodilatory levosalbutamol and salbutamol effect ($p=0.595$), significantly improved compared with placebo ($p<0.001$). The peak values of FEV₁ and FVC after levosalbutamol or salbutamol dosing were similar ($p=0.643$) and significantly higher compared with placebo group ($p<0.001$). The active therapy effect was observed 5 minutes after dosing and throughout the entire observation period up to 6 hours, however, there was some tendency towards a longer duration of action of levosalbutamol compared to salbutamol. Levosalbutamol was well tolerated by patients; after levosalbutamol dosing twice fewer adverse reactions were observed compared to salbutamol.

Conclusion. Levosalbutamol at a 90-mcg dose showed efficacy similar to that of salbutamol at a dose of 180 mcg, associated with a good safety profile.

Keywords: levosalbutamol, salbutamol, asthma, spirometry, forced expiratory volume in 1st second, FEV₁, clinical trial

For citation: Kurbacheva OM, Ilina NI, Avdeev SN, Nenasheva NM, Isakova II, Nazarova EV, Ukhanova OP, Vershinina MV. Efficacy and safety of levosalbutamol in patients with mild to moderate asthma compared with racemic salbutamol: results of a crossover placebo-controlled study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(4):370–377. DOI: 10.26442/00403660.2024.4.202696

Введение

Бронхиальная астма (БА) является распространенным респираторным заболеванием, затрагивающим от 1 до 29% населения в различных странах [1]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2019 г. БА затронула 262 млн человек в мире [2]. По данным недавно проведенного анализа в России общая заболеваемость БА составила 961,6 и 1 085,0 на 100 тыс. населения в 2014 и 2019 гг. соответственно, показав прирост 11,4% [3].

Долгосрочная цель терапии БА – снижение смертности и частоты госпитализаций, а также контроль БА у больных: уменьшение симптомов, предотвращение обострений и восстановление функции легких, повышение качества жизни пациентов [1]. Современные методы лечения направлены на достижение контроля симптомов БА, оптимальным считается применение комбинированной терапии, содержащей бронхолитический и противовоспалительный компоненты [1, 4]. В качестве противовоспалительной терапии рекомендуются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), которые могут сочетаться с длительно действующими β_2 -агонистами. В качестве препаратов, облегчающих дыхание (так называемых ингаляторов скорой помощи), применяют β_2 -агонисты короткого действия (КДБА) или комбинированные препараты ИГКС/формотерол. Сальбутамол – первый селективный КДБА, широко используемый в клинической практике с 1970 г. Это селективный агонист β_2 -адренорецепторов (β_2 АР), наиболее часто назначаемый

при острых эпизодах бронхоспазма при БА и других хронических заболеваниях легких, сопровождающихся обратной обструкцией дыхательных путей¹. Сальбутамол индуцирует бронходилатацию в результате немедленного расслабления гладких мышц трахеи и бронхов, что обеспечивает быстрое облегчение острых симптомов БА: уменьшение кашля, свистящего дыхания, стеснения в груди и одышки² [5].

Сальбутамол представляет собой хиральную молекулу, т.е. существует в виде двух энантиомеров: R- и S-изомера, которые являются зеркальными отражениями друг друга (рис. 1). Как и большинство хиральных фармацевтических веществ [6], сальбутамол используется в виде рацемической смеси (соотношение R- и S-изомеров 1:1), хотя β_2 -агонистическая активность присуща практически только R-энантиомеру. Так, исследования *in vitro* показали, что у (R)-сальбутамола (левосальбутамола) аффинность к β_2 АР примерно в 2 раза выше по сравнению с рацемическим сальбутамолом и в 100 раз выше, чем у (S)-сальбутамола [7, 8]. Энантиоселективность сальбутамола и накопление данных о возможных неблагоприятных эффектах (S)-сальбутамола привели к разработке препарата энантиомерно чистого (R)-сальбутамола, известного как левосальбутамол³ (левальбутерол).

В 1999 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA) одобрило применение R-энантиомера сальбутамола⁴, за два прошедших десятилетия препарат изучен в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях (КИ) [9], также разработаны

¹Salbutamol: Uses, Interactions, Mechanism of Action. DrugBank Online.

²Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Лонгидаза®, лиофилизата для приготовления раствора для инъекций, 3000 МЕ (версия 02.03.2021).

³В литературе встречаются оба термина, сальбутамол и альбутерол являются синонимами и обозначают рацемат; левальбутерол, левосальбутамол, (R)-сальбутамол, (R)-альбутерол также синонимы для обозначения R-энантиомера.

⁴FDA. XOPENEX HFA® (levalbuterol tartrate) inhalation aerosol, for oral inhalation use. 2017. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021730s0391bl.pdf. Accessed: 21.11.2023.

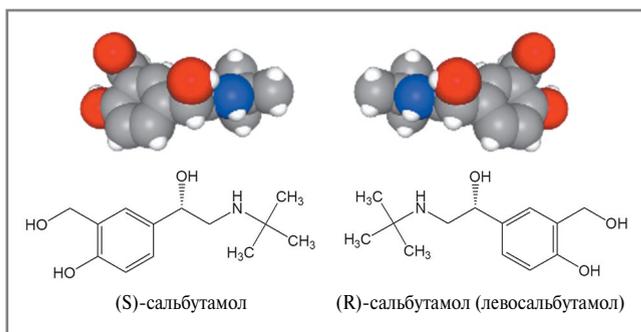


Рис. 1. Химическая структура салбутамола.

Fig. 1. Salbutamol chemical structure.

и изучены в сравнительных КИ воспроизведенные препараты (дженерики) левосальбутамола [10–12]. В России в 2023 г. зарегистрирован первый ингаляционный препарат, содержащий в качестве действующего вещества левосальбутамол. Препарат ЛанфриЛС применяется у взрослых и детей от 4 лет и старше для купирования и предотвращения приступов бронхоспазма (приступ затрудненного дыхания) при БА и других заболеваниях, сопровождающихся обратимой обструкцией дыхательных путей.

Целью настоящего исследования было изучение эффективности, безопасности и переносимости нового препарата левосальбутамола (ЛанфриЛС, аэрозоль для ингаляций дозированный производства компании «Гленмарк Фармасьютикалз Лимитед», Индия) у пациентов с легкой и умеренно тяжелой БА. В ходе исследования проводилось сравнение эффективности разрабатываемого препарата с плацебо и препаратом рацемического салбутамола.

Материалы и методы

Рандомизированное перекрестное с тремя периодами, тремя последовательностями плацебо-контролируемое с применением незаслепленного (открытого) активного препарата сравнения исследование проводилось у пациентов с БА. В исследование включали некурящих пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 65 лет включительно, у которых была диагностирована БА легкой и средней тяжести, определяемая согласно классификации впервые выявленной астмы [4]. Пациентам, которые регулярно в течение как минимум 1 мес принимали ИГКС, разрешалось про-

должать прием в той же дозе на протяжении всего исследования. Если пациент дополнительно получал длительно действующие β -агонисты, их применение было прекращено на скрининге. В исследовании не включали беременных или кормящих грудью пациенток.

Исследование проводилось в 8 клинических центрах на территории Российской Федерации в городах Москве, Новосибирске, Омске, Санкт-Петербурге, Саратове, Смоленске, Ставрополе в 2020–2021 гг. (в течение 11 мес). Протокол исследования был одобрен Советом по этике Министерства здравоохранения Российской Федерации и локальными этическими комитетами исследовательских центров. Все пациенты получали информацию о данном исследовании в доступной форме и подписывали информированное согласие на участие до начала любых процедур, связанных с исследованием.

Исследование включало период скрининга длительностью не более 4 дней и 3 периода лечения (периоды 1–3). Каждый период лечения длился 1 день, отмывочный период – не менее 1 дня (т.е. не менее 24 ч, но не более 7 дней) **рис. 2**. Пациентам, которые на визитах лечения не соответствовали критериям в отношении исходного $ОФВ_1$ (в пределах $\pm 15\%$), дозирование препарата не проводилось и их визит переносился на другой день в пределах 7 дней.

Все пациенты получали исследуемый препарат, действующим веществом которого является левосальбутамол (ЛанфриЛС, аэрозоль для ингаляций дозированный, 45 мкг/доза, «Гленмарк Фармасьютикалз Лимитед», Индия), плацебо и активный препарат сравнения, содержащий в качестве действующего вещества салбутамол (Вентолин®, аэрозоль для ингаляций дозированный, 100 мкг/доза, «Глаксо Вэллком Продакшен», Франция), в 3 перекрестных периодах лечения с помощью стандартных дозирующих ингаляторов (тип дозирующих ингаляторов под давлением – pressured metered-dose aerosol inhaler, подтип – аэрозольные дозирующие ингаляторы, не активирующиеся дыханием). Дозы препаратов в каждом периоде лечения составляли по 2 ингаляции (на вдохе) с интервалом 1 мин между ингаляциями, что соответствует доставленной дозе 90 мкг левосальбутамола или 180 мкг салбутамола. Проводился контроль того, чтобы участники не принимали КДБА в течение как минимум 6 ч, а также ИГКС в течение как минимум 12 ч до спирометрии перед введением препаратов исследования.

Параметры функции легких – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) и форсированную жизнен-

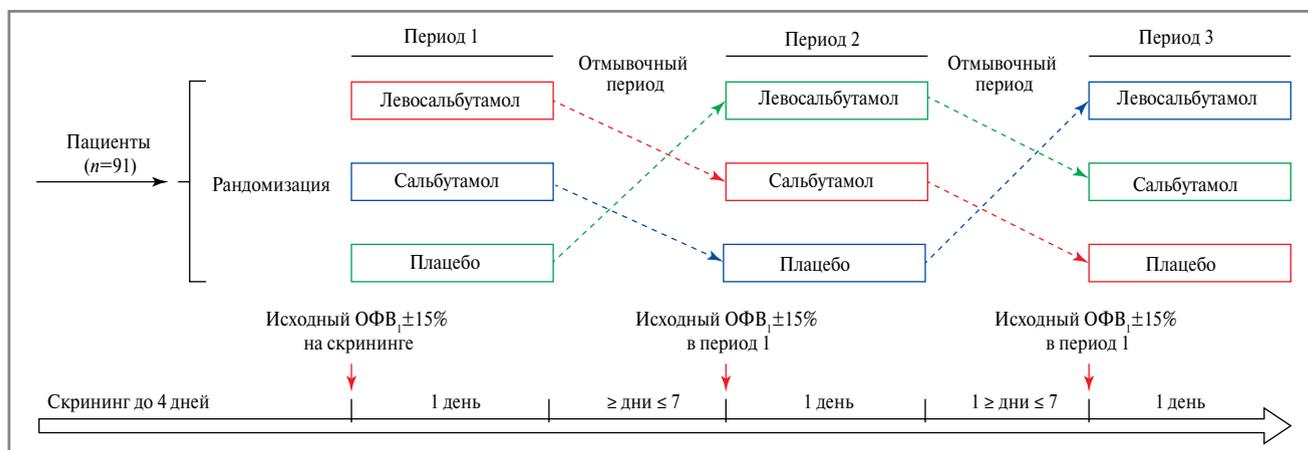


Рис. 2. Дизайн исследования.

Fig. 2. Study design.

ную емкость легких (ФЖЕЛ) – измеряли за 45 и 15 мин до и через 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300 и 360 мин после введения исследуемого препарата с использованием микро-процессорных портативных спирографов СМП-21/01-«Р-Д» (ООО «НПП «Монитор»). В качестве исходного принималось среднее значение двух измерений ОФВ₁ за 45 и 15 мин до дозирования.

Первичной точкой оценки эффективности являлась скорректированная по исходному уровню площадь под кривой ОФВ₁ от 0 до 6 ч ($AUC_{(0-6ч)}$). Вторичными показателями эффективности являлись скорректированные по исходному уровню пиковые значения ОФВ₁ и ФЖЕЛ, а также начало действия препарата. Пиковые значения ОФВ₁ и ФЖЕЛ определялись как максимальное значение за период времени от 5 до 360 мин. Для оценки начала действия препарата в каждой временной точке определяли долю пациентов, у которых прирост ОФВ₁ после дозирования достигал не менее 12% от исходного уровня.

Анализ данных по эффективности проводили в модифицированной популяции пациентов по намерению лечить (mITT – modified intend-to-treat), которая состояла из всех рандомизированных пациентов, получивших хотя бы одну дозу препарата исследования и имевших данные не менее одной спирометрической оценки после исходного уровня. В популяцию пациентов по протоколу (PP – per protocol) вошли все пациенты популяции mITT, которые закончили исследование и у которых не было каких-либо значительных отклонений от протокола.

На каждом визите также проводились процедуры оценки безопасности: измерение показателей жизненно важных функций, физикальное обследование, регистрация нежелательных явлений (НЯ), возникших во время лечения. Клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, запись стандартной электрокардиограммы выполнены в период отбора пациентов и на завершающем визите исследования.

Оценка размера выборки для этого исследования была выполнена с учетом стандартного отклонения 1,69 лхч для определения разницы 0,827 лхч относительно ОФВ₁, $AUC_{(0-6ч)}$ между препаратом левосальбутамол и плацебо. Размер выборки 77 пациентов был необходим для обнаружения различий между препаратом левосальбутамол и плацебо с мощностью 85% при уровне значимости 5%.

Статистический анализ выполнялся с использованием R Project for Statistical Computing (<https://www.r-project.org>) версии ≥ 4.0 . Анализ переменных эффективности выполнялся с использованием SAS® (www.sas.com) версии 9.4M7. Использована методика моделирования Kenward и Roger для перекрестного дизайна со случайным эффектом и зависящими от периода исходными условиями и модель анализа для планов высокого порядка с двоичным откликом Jones и Kenward [13]. Вероятность ошибки 1-го рода установлена на уровне 5% (двусторонний; $p=0,05$) для проверки гипотез и сравнений.

Результаты

В исследовании скринированы 98 пациентов, из них 7 пациентов не прошли скрининг и не включены в исследование; 91 пациент был рандомизирован. Завершили исследование 90 (98,9%) пациентов, 1 пациент досрочно выбыл из исследования по причине развития 2 НЯ легкой степени тяжести (головная боль и заложенность носа), не относящихся к категории серьезных и не связанных с препаратом. В популяцию безопасности и популяцию mITT вошли все рандомизированные пациенты – 91 (100,0%) человек, в

Таблица 1. Демографические и другие исходные характеристики пациентов, включенных в популяцию mITT (n=91)

Table 1. Demographic and other baseline characteristics of patients included in the modified intend-to-treat (mITT) population (n=91)

Показатель	Среднее (стандартное отклонение)
Возраст, лет	47,2 (13,3)
Пол	63 (69,2%) женщины; 28 (30,8%) мужчины
Индекс массы тела, кг/м ²	27,1 (5,3)
Продолжительность астмы, лет	12,3 (9,8)
Степень тяжести	20 (22,0%) персистирующая легкая 1 (78,0%) персистирующая средняя
Степень терапии [14]	54 (59,3%) степень 2 37 (40,7%) степень 3
ОФВ ₁ на скрининге до применения бронходилататора, л	2,00 (0,51)
ОФВ ₁ на скрининге после применения бронходилататора*, л	2,49 (0,63)
ОФВ ₁ на скрининге до применения бронходилататора, % от прогнозируемого нормального	64,9 (12,2)
ОФВ ₁ на скрининге после применения бронходилататора*, % от прогнозируемого нормального	81,0 (16,1)
ФЖЕЛ на скрининге до применения бронходилататора, л	3,10 (0,84)
ФЖЕЛ на скрининге после применения бронходилататора*, л	3,55 (0,88)
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ на скрининге до применения бронходилататора (данные спирографа)	0,65 (0,10)
ОФВ ₁ на скрининге обратимость, %	24,6 (11,2)
ОФВ ₁ на скрининге обратимость, л	0,52 (0,36)

Примечание. *препарат Вентолин®, через 15–30 мин.

популяцию PP вошел 81 (89,0%) больной. Демографические и другие исходные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Введение однократных доз 90 мкг левосальбутамола или 180 мкг салбутамола оказывало выраженное бронходилатирующее действие, что подтверждается статистически значимо большей площадью под кривой зависимости ОФВ₁ от времени в течение 6 ч после ингаляции (ОФВ₁, $AUC_{(0-6ч)}$) по сравнению с плацебо ($p<0,001$ – для левосальбутамола и $p<0,001$ – для рацемического салбутамола), **рис. 3**. Сравнительная оценка однократных доз 90 мкг левосальбутамола и 180 мкг салбутамола показала сходный по величине бронходилатирующий эффект ($p=0,595$; **см. рис. 3**). Анализ чувствительности, проведенный в популяции PP, подтвердил результаты первичного анализа, полученные для популяции mITT: статистически значимо большая ОФВ₁, $AUC_{(0-6ч)}$ после введения левосальбутамола

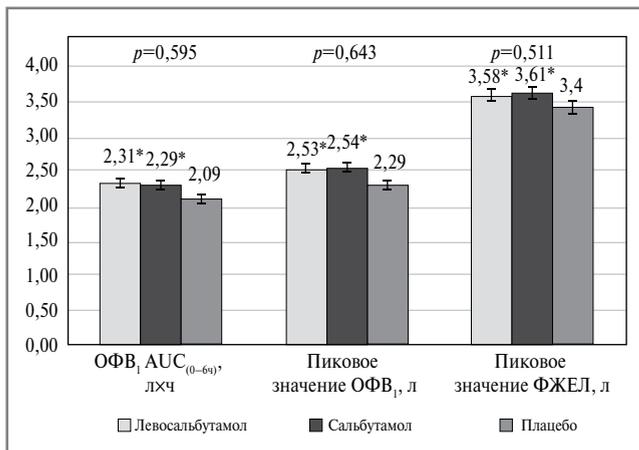


Рис. 3. Анализ скорректированных по исходному уровню ОФВ₁ AUC_(0-6h) после введения препаратов исследования, пиковых значений ОФВ₁ и ФЖЕЛ. Популяция mITT. Представлены среднеквадратичные значения (\pm ошибка среднего); * $p < 0,001$ по сравнению с группой плацебо; указаны p -значения для группы левосальбутамол по сравнению с группой сальбутамол.

Fig. 3. Analysis of pretreatment-adjusted area under the FEV₁ curve over time 0 to 6 h following exposure to study drugs (FEV₁ AUC_(0-6h)), peak FEV₁ and FVC. mITT population. Data presented LSmean (\pm SE); * $p < 0,001$ vs the placebo group; p -value shown for levosalbutamol group vs salbutamol group.

или сальбутамол по сравнению с плацебо ($p < 0,001$), а также сходный бронходилатирующий эффект терапии активными препаратами исследования ($p = 0,669$).

Анализ скорректированного по исходному уровню пикового значения ОФВ₁ показал, что для левосальбутамол и сальбутамол среднеквадратичные пиковых значений ОФВ₁ были статистически значимо выше, чем данный показатель в группе плацебо ($p < 0,001$ для левосальбутамол и сальбутамол; см. рис. 3). Пиковые значения ОФВ₁, достигнутые в ходе терапии левосальбутамол и сальбутамол, были схожими ($p = 0,643$; см. рис. 3). Анализ скорректированного по исходному уровню пикового значения ФЖЕЛ показал, что для левосальбутамол и сальбутамол среднеквадратичные пиковые значения ФЖЕЛ были статистически значимо выше, чем в группе, получавшей плацебо ($p < 0,001$ для левосальбутамол и сальбутамол; см. рис. 3). При этом пиковые значения ФЖЕЛ, достигнутые в ходе терапии левосальбутамол и сальбутамол, были схожими ($p = 0,511$; см. рис. 3).

Доля пациентов с приростом ОФВ₁ на $\geq 12\%$ относительно исходного уровня через 5 мин после дозирования 90 мг левосальбутамол составила 50,9%, 180 мг сальбутамол – 55,8% и плацебо – 16,3% (рис. 4).

В течение 15 мин после дозирования препаратов исследования наблюдалось увеличение доли пациентов с приростом ОФВ₁. После 60-й минуты и до конца периода наблюдения происходило плавное снижение доли пациентов с приростом ОФВ₁ на $\geq 12\%$ (см. рис. 4). На протяжении всего наблюдения сохранялось статистически значимое различие доли пациентов с приростом ОФВ₁ после введения левосальбутамол или сальбутамол в сравнении с плацебо ($p < 0,05$) и отсутствие статистически значимых различий при сравнении препаратов активной терапии ($p > 0,05$). Через 360 мин после дозирования левосальбутамол число

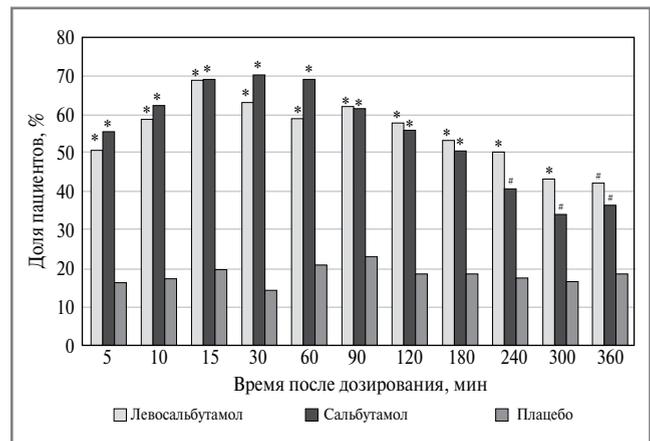


Рис. 4. Доля пациентов с приростом ОФВ₁ на $\geq 12\%$ относительно исходного уровня. Популяция mITT. * $p < 0,001$ по сравнению с группой плацебо; # $p < 0,01$ по сравнению с группой плацебо.

Fig. 4. Percentage of patients with an increase in FEV₁ by $\geq 12\%$ relative to pretreatment value. mITT population. * $p < 0,001$ vs the placebo group; # $p < 0,01$ vs the placebo group.

пациентов с выраженным эффектом было больше по сравнению с сальбутамол: 42,2% пациентов по сравнению с 36,3% в группе сальбутамол.

Таким образом, показано начало действия активной терапии через 5 мин после введения дозы препарата и на протяжении всего периода наблюдения в течение 6 ч с некоторой тенденцией к более длительному действию левосальбутамол по сравнению с сальбутамол (см. рис. 4).

Исследование подтвердило благоприятный профиль безопасности левосальбутамол – после введения левосальбутамол наблюдалось меньше НЯ, чем в других группах терапии. Так, после введения дозы 90 мкг левосальбутамол отмечено 4 НЯ у 4 (4,4%) пациентов, после дозы 180 мкг рацемического сальбутамол – 9 НЯ у 9 (9,9%) пациентов, после введения плацебо – 11 НЯ у 7 (7,7%) пациентов (табл. 2). Все НЯ были легкой степени тяжести. Наиболее частым НЯ, развившимся после применения левосальбутамол или сальбутамол, был кашель: отмечено по 3 случая у 3 (3,3%) пациентов после введения каждого из препаратов. Из часто встречающихся для сальбутамол нежелательных реакций (НР) в ходе исследования наблюдалась только 1 НР у 1 (1,1%) пациента (тремор) после введения левосальбутамол и 1 НР у 1 (1,1%) пациента (головная боль) после введения сальбутамол, тогда как после введения плацебо головная боль отмечена у 2 (2,2%) и тахикардия – у 1 (1,1%) пациента.

Обсуждение

В ходе проведенного исследования показано сходное бронходилатирующее действие однократных доз левосальбутамол 90 мкг и сальбутамол 180 мкг в течение 6 ч. Таким образом, в 2 раза более низкая доза чистого энантиомера обеспечила сходное с наблюдаемым для сальбутамол статистически значимое увеличение ОФВ₁ AUC_(0-6h) по сравнению с плацебо. В приведенном исследовании на основании данных о пиковых значениях ОФВ₁ и ФЖЕЛ после введения левосальбутамол или сальбутамол также можно говорить о сходных максимальных ОФВ₁ и ФЖЕЛ для двух препаратов терапии, статистически значимо больших, чем в группе плацебо. Аналогично в исследовании с участием 150 детей в возрасте

Таблица 2. НЯ в популяции безопасности

Table 2. Adverse events in the safety population

Системно-органный класс. Предпочтительный термин	Левосальбутамол (n=90)	Сальбутамол (n=91)	Плацебо (n=91)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:	0 (0,0)/0	0 (0,0)/0	1 (1,1)/2
лейкоцитоз	0 (0,0)/0	0 (0,0)/0	1 (1,1)/1
нейтрофилия	0 (0,0)/0	0 (0,0)/0	1 (1,1)/1
Нарушения со стороны сердца:	0 (0,0)/0	0 (0,0)/0	2 (2,2)/2
аритмия	0 (0,0)/0	0 (0,0)/0	1 (1,1)/1
тахикардия	0 (0,0)/0	0 (0,0)/0	1 (1,1)/1
Желудочно-кишечные нарушения:	0 (0,0)/0	1 (1,1)/1	0 (0,0)/0
диарея	0 (0,0)/0	1 (1,1)/1	0 (0,0)/0
Травмы, интоксикации и осложнения процедур:	0 (0,0)/0	1 (1,1)/1	1 (1,1)/1
послепроцедурная головная боль	0 (0,0)/0	1 (1,1)/1	1 (1,1)/1
Лабораторные и инструментальные данные:	0 (0,0)/0	1 (1,1)/1	2 (2,2)/2
повышение уровня глюкозы	0 (0,0)/0	0 (0,0)/0	1 (1,1)/1
повышение кровяного давления	0 (0,0)/0	1 (1,1)/1	1 (1,1)/1
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:	0 (0,0)/0	1 (1,1)/1	0 (0,0)/0
артралгия	0 (0,0)/0	1 (1,1)/1	0 (0,0)/0
Нарушения со стороны нервной системы:	1 (1,1)/1	2 (2,2)/2	2 (2,2)/2
дисгевзия	0 (0,0)/0	1 (1,1)/1	0 (0,0)/0
головная боль	0 (0,0)/0	1 (1,1)/1	2 (2,2)/2
тремор	1 (1,1)/1	0 (0,0)/0	0 (0,0)/0
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:	3 (3,3)/3	3 (3,3)/3	2 (2,2)/2
кашель	3 (3,3)/3	3 (3,3)/3	1 (1,1)/1
заложенность носа	0 (0,0)/0	0 (0,0)/0	1 (1,1)/1
Всего	4 (4,4)/4	9 (9,9)/9	7 (7,7)/11

Примечание. Указаны число пациентов, доля (%) и количество событий *n*.

4–11 лет при введении с помощью дозирующих ингаляторов 90 мкг левосальбутамол, 180 мкг сальбутамол и плацебо наблюдалось значительное улучшение пикового изменения ОФВ₁ после однократной дозы активного препарата (левосальбутамол – 33,1%, сальбутамол – 29,6%, плацебо – 17,8%) по сравнению с плацебо ($p < 0,05$), причем для активной терапии эффективность была также сходной [15]. Исследование кумулятивных доз левосальбутамол (45 мкг) и сальбутамол (90 мкг) у пациентов с астмой показало равную эффективность для обоих препаратов: относительная эффективность по показателю ОФВ₁ для двух препаратов была сходной (соотношение 1,1; 90% доверительный интервал 0,9–1,2) [16].

Важно отметить, что после временной точки 90 мин и до конца периода наблюдения через 6 ч доля пациентов с приростом ОФВ₁ на $\geq 12\%$ относительно исходного уровня была незначительно выше после приема левосальбутамол по сравнению с сальбутолом (см. рис. 4). Данная тенденция позволяет ожидать более длительного интервала действия терапии левосальбутолом. Для того чтобы оценить различия между препаратами в течение более длительного интервала времени после приема, необходимы дальнейшие исследования с более длительным периодом наблюдения.

В КИ левосальбутолом в форме раствора для небулайзерной терапии был более эффективен, чем сальбутолом,

т.е. оказывал более выраженный бронхолитический эффект, чем эквивалентные дозы сальбутолом [17–19]. Сопоставимость эффекта на ОФВ₁ сальбутолом и в 2 раза меньшей дозы левосальбутолом подтверждена результатами исследования Н. Milgrom и соавт. [17], в котором значительно меньшая доза левосальбутолом (0,31 мг) приводила к бронходилатации (оцененной по показателю процент пикового изменения ОФВ₁), эквивалентной бронходилатации после введения 2,5 мг сальбутолом, т.е. в 4 раза больше эквивалентной дозы. В 4-недельном исследовании при приеме препаратов 3 раза в день средняя ОФВ₁ AUC для левосальбутолом в дозе 1,25 мг была значительно больше ($p < 0,05$) по сравнению с таковой для сальбутолом (1,25 и 2,5 мг) после 1-й дозы у всех пациентов, т.е. бронходилатирующий эффект левосальбутолом был даже более сильным, чем у сальбутолом [19]. В этом исследовании левосальбутолом в дозе 1,25 мг также оказывал и значительно более сильный эффект на среднее пиковое изменение ОФВ₁ по сравнению с дозами 1,25 или 2,5 мг сальбутолом ($p < 0,03$) у всех пациентов [19]. На этом основании был сделан вывод о том, что левосальбутолом в отсутствие S-изомера оказывает более выраженный бронходилатирующий эффект, чем такое же количество (R)-сальбутолом, но доставленное в составе сальбутолом. Эти данные позво-

лили предположить, что (S)-сальбутамол может снижать эффективность (R)-сальбутамола [19]. В 4-недельном КИ с участием 328 пациентов старше 12 лет при приеме 3 раза в день левосальбутамол вызывал бронходилатацию в большей степени, чем эквивалентное количество левосальбутамола, вводимое в составе сальбутамола [18]. Эффект дозы левосальбутамола 0,63 мг на ОФВ₁ сопоставим с эффектом сальбутамола в дозе 2,5 мг, т.е. в 2 раза больше эквивалентной дозы [20]. В ходе данного КИ аналогичным образом продемонстрирована сопоставимая эффективность дозы левосальбутамола 90 мкг и дозы сальбутамола 180 мкг в отношении увеличения ОФВ₁ при однократном введении.

Сообщалось, что левосальбутамол в меньшей степени, чем сальбутамол, вызывает НР, связанные с воздействием на β_2 АР – тахикардию, тремор, нервозность и гиперчувствительность дыхательных путей [20–22]. Так, сходная по эффективности доза сальбутамола (2,5 мг) повышала частоту сердечных сокращений (ЧСС) на 12 уд/мин, тогда как при применении левосальбутамола (0,31 мг) ЧСС повышалась на 2 уд/мин [17]. Клинически значимая тахикардия (увеличение желудочковой ЧСС на ≥ 15 уд/мин) наблюдалась у 35% пациентов после приема сальбутамола в дозе 2,5 мг по сравнению с 3 и 1% пациентов с тахикардией после приема плацебо или левосальбутамола в дозе 0,31 мг соответственно [17]. Воздействие левосальбутамола в дозе 0,31 мг не отличалось от плацебо в отношении изменения ЧСС, уровня глюкозы в сыворотке и интервала QT_c после 1-й дозы. Кроме того, наблюдалось значительно меньшее влияние левосальбутамола (0,31 мг) на уровень калия в сыворотке по сравнению с сальбутолом (2,5 мг). Поскольку β -опосредованные побочные эффекты связаны с количеством активного энантиомера (R)-сальбутамола, это было ожидаемым [17]. В другом исследовании эффект приема препарата на ЧСС был значительно слабее в группе, принимавшей левосальбутамол 0,63 мг, чем в группе, принимавшей сальбутамол в дозе 2,5 мг, как после первой дозы, так и на 4-й неделе [20], т.е. эквивалентная в отношении бронходилатации доза активного R-энантиомера вызывала меньше НР.

В исследовании с участием 80 пациентов, получавших левосальбутамол (0,63 мг) и сальбутамол (2,5 мг) в эквивалентных концентрациях, снижение уровня калия в сыворотке крови после терапии в обеих группах было статистически значимым, но в группе сальбутамола оно было более сильным, чем в группе левосальбутамола [12]. Таким образом, при применении левосальбутамола можно ожидать более низкую частоту развития гипокалиемии и, как следствие этого, меньшее нежелательное воздействие на сердечно-сосудистую систему.

В целом полученные данные свидетельствуют о том, что применение энантиомерно чистого препарата левосальбутамола в более низкой дозе позволяет достигать эффективности, сходной с сальбутолом, это позволяет снизить фармакологическую нагрузку на организм пациента и вероятность возникновения НР. Кроме того, среди пациентов с БА описан такой положительный эффект ле-

восальбутамола, как меньшее количество связанных с БА последующих посещений отделений неотложной помощи. В исследовании с участием 9612 детей с БА в возрасте 2–18 лет сравнение групп левосальбутамола и сальбутамола показало сокращение частоты обращений за неотложной помощью в течение 12 мес наблюдения: отношение частот инцидентности составило 0,57 (95% доверительный интервал 0,49–0,65) для связанных с БА посещений отделений неотложной помощи [23].

В ходе проведенного исследования левосальбутамол хорошо переносился пациентами: частота возникновения НР была в 2 раза меньше по сравнению с сальбутолом, что можно объяснить применением препарата в более низкой дозе и снижением фармакологической нагрузки.

Заключение

Однократная доза левосальбутамола 90 мкг (ЛанфриЛС производства «Гленмарк Фармасьютикалз Лимитед», Индия), введенная с помощью стандартного аэрозольного дозирующего ингалятора, показала отсутствие статистически значимых отличий от сальбутамола в дозе 180 мкг в формировании бронходилатирующего ответа в течение 6 ч. В сочетании с лучшим профилем безопасности это позволяет отдавать предпочтение ингаляционному применению левосальбутамола в рутинной практике облегчения острых симптомов у пациентов с БА.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Спонсор исследования и размещения публикации: ООО «Гленмарк Импэкс».

Funding source. Research and publication sponsor: Glenmark Impex LLC.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

БА – бронхиальная астма
ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты
КИ – клиническое исследование
НР – нежелательная реакция
НЯ – нежелательное явление
ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
ЧСС – частота сердечных сокращений
 β_2 АР – селективный агонист β_2 -адренорецепторов
mITT (modified intend-to-treat) – модифицированная популяция пациентов по намерению лечить
PP (per protocol) – популяция пациентов по протоколу

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023. Available at: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/> Accessed: 21.11.2023.
2. World Health Organization. Asthma. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>. Accessed: 21.11.2023.
3. Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н. Обзор общей заболеваемости населения Российской Федерации бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2022;32(5):651-60 [Bystritskaya EV, Bilichenko TN. The review of the bronchial asthma morbidity in the population of the Russian Federation. *Pulmonologiya*. 2022;32(5):651-60 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2022-32-5-651-660
4. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации, 2021. Режим доступа: https://spulmo.ru/upload/kr/BA_2021.pdf. Ссылка активна на 21.11.2023 [Bronkhial'naia astma. Klinicheskie rekomendatsii, 2021. Available at: https://spulmo.ru/upload/kr/BA_2021.pdf. Accessed: 21.11.2023 (in Russian)].
5. Ullmann N, Caggiano S, Cutrera R. Salbutamol and around. *Italian Journal of pediatrics*. 2015;41(Suppl. 2):A74. DOI:10.1186/1824-7288-41-S2-A74
6. Nguyen LA, He H, Pham-Huy C. Chiral drugs: An overview. *Int J Biomed Sci*. 2006;2(2):85-100. PMID:23674971
7. Page CP, Morley J. Contrasting properties of albuterol stereoisomers. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(2 Pt. 2):S31-41. DOI:10.1016/s0091-6749(99)70271-x
8. Penn RB, Frielle T, McCullough JR, 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
9. Jat KR, Khairwa A. Levalbuterol versus albuterol for acute asthma: A systematic review and meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013;26(2):239-48. DOI:10.1016/j.pupt.2012.11.003
10. Jantikar A, Brashier B, Maganji M, et al. Comparison of bronchodilator responses of levosaltamol and salbutamol given via a pressurized metered dose inhaler: A randomized, double blind, single-dose, crossover study. *Respir Med*. 2007;101(4):845-9. DOI:10.1016/j.rmed.2006.02.020
11. Punj A, Prakash A, Bhasin A. Levosalbutamol vs racemic salbutamol in the treatment of acute exacerbation of asthma. *Indian J Pediatr*. 2009;76(11):1131-5. DOI:10.1007/s12098-009-0245-4
12. Rathore K, Sharma TK, Aseri M, et al. Comparative study of pulmonary functions after administration of albuterol and levalbuterol in patients with moderate to severe bronchial asthma. *IJMMS*. 2012;4(2):39-44. DOI:10.5897/IJMMS11.140
13. Jones B, Kenward MG. Design and analysis of cross-over trials. 3rd ed. New York: CRC press, 2014.
14. Global Initiative for Asthma. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention (for adults and children older than 5 years). Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-2019-main-Pocket-Guide-wms.pdf>. Accessed: 21.11.2023.
15. Berger WE, Milgrom H, Skoner DP, et al. Evaluation of levalbuterol metered dose inhaler in pediatric patients with asthma: A double-blind, randomized, placebo- and active-controlled trial. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(6):1217-26. DOI:10.1185/030079906X112534
16. Tripp K, McVicar WK, Nair P, et al. A cumulative dose study of levalbuterol and racemic albuterol administered by hydrofluoroalkane-134a metered-dose inhaler in asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(3):544-9. DOI:10.1016/j.jaci.2008.06.015
17. Milgrom H, Skoner DP, Bensch G, et al. Low-dose levalbuterol in children with asthma: Safety and efficacy in comparison with placebo and racemic albuterol. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(6):938-45. DOI:10.1067/mai.2001.120134
18. Nelson HS. Clinical experience with levalbuterol. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(2 Pt. 2):S77-84. DOI:10.1016/s0091-6749(99)70277-0
19. Pleskow WW, Nelson HS, Schaefer K, et al. Pairwise comparison of levalbuterol versus racemic albuterol in the treatment of moderate-to-severe asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2004;25(6):429-36. PMID:15709454
20. Nelson HS, Bensch G, Pleskow WW, et al. Improved bronchodilation with levalbuterol compared with racemic albuterol in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102(6 Pt. 1):943-52. DOI:10.1016/s0091-6749(98)70332-x
21. Gawchik SM, Saccar CL, Noonan M, et al. The safety and efficacy of nebulized levalbuterol compared with racemic albuterol and placebo in the treatment of asthma in pediatric patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(4):615-21. DOI:10.1016/s0091-6749(99)70233-2
22. Handley DA, Tinkelman D, Noonan M, et al. Dose-response evaluation of levalbuterol versus racemic albuterol in patients with asthma. *J Asthma*. 2000;37(4):319-27. DOI:10.3109/02770900009055455
23. Yuan J, Lu ZK, Zhang Y, et al. Clinical outcomes of levalbuterol versus racemic albuterol in pediatric patients with asthma: Propensity score matching approach in a medicaid population. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(4):516-23. DOI:10.1002/ppul.23565

Статья поступила в редакцию/The article received: 27.03.2024



OMNIDOCTOR.RU