

Левосальбутамол – новые возможности лечения бронхиальной астмы (обзор исследований)

А.А. Лиджиева, Е.А. Смолярчук

Научно-исследовательский институт фармации
Первого Московского государственного медицинского университета
им. И.М. Сеченова, 117418, Москва, Россия

Резюме: В обзоре рассматривается новое хирально чистое лекарственное средство – левосальбутамол, предназначенное для лечения бронхиальной астмы. Кратко изложены историческая справка о создании препарата, данные о его фармакологических свойствах и результаты клинических исследований, проводимые как на здоровых добровольцах, так и на пациентах. Представленные данные позволяют сделать выводы о фармакокинетических параметрах препарата, его эффективности и безопасности у пациентов, страдающих бронхиальной астмой.

Ключевые слова: левосальбутамол; бронхиальная астма; клинические исследования; исследования I фазы; салбутамол.

Библиографическое описание: Лиджиева АА, Смолярчук ЕА. Левосальбутамол – новые возможности лечения бронхиальной астмы (обзор исследований). Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (2): 25–28.

LEVOSALBUTAMOL AND NEW OPPORTUNITIES FOR THE TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA (REVIEW OF THE RELATED STUDIES)

A.A. Lidzhiyeva, E.A. Smolyarchuk

Research Institute of Pharmacy of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
117418, Moscow, Russia

Abstract: The review describes the new chirally pure drug – levosalbutamol for the treatment of bronchial asthma. It summarizes historical information about the development of the product, data on its pharmacological properties and the results of clinical trials conducted in healthy volunteers and in patients. The presented data allow to draw conclusions on the drug pharmacokinetic properties, its efficacy and safety in patients suffering from bronchial asthma.

Key words: levosalbutamol; bronchial asthma; clinical trials; phase I trials; salbutamol.

Bibliographic description: Lidzhiyeva AA, Smolyarchuk EA. Levosalbutamol and new opportunities for the treatment of bronchial asthma (review of the related studies). Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (2): 25–28.

Бронхиальная астма (БА) является серьезной проблемой современного общества, которая наносит ущерб, связанный не только с затратами на лечение, но также с потерей трудоспособности и снижением качества жизни. По последним данным БА страдает около 300 млн людей на планете [1].

Ежегодный рост заболеваемости и смертности, связанных с БА, сохраняется, несмотря на очевидные успехи в понимании механизмов возникновения заболевания и постоянно увеличивающемуся производству противоастматических средств.

Терапия БА может быть условно разделена на два основных направления. Первым направлением является симптоматическая терапия, быстро и эффективно купирующая бронхоспазм, ведущий клинический симптом бронхиальной астмы. Второе направление – это противовоспалительная терапия, способствующая модификации главного патогенетического механизма заболевания, а именно, воспаления слизистой оболочки дыхательных путей [2].

Центральное место среди средств симптоматического контроля бронхиальной астмы занимают бета-2-адреномиметики, характеризующиеся выраженной бронхолитической активностью, бронхопротективным действием и минимальным числом нежелательных побочных явлений при их правильном использовании.

История применения бета-2-адреномиметиков в XX веке – это последовательная разработка и внедрение в клиническую практику лекарственных средств, обладающих все более возрастающей бета-2-адренергической

селективностью и увеличивающейся продолжительностью действия.

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Первым селективным бета-2-адреномиметиком стал появившийся в 1970 году салбутамол, характеризовавшийся минимальной и клинически незначимой активностью в отношении альфа- и бета-1-рецепторов. Он по праву приобрел статус «золотого стандарта» в ряду бета-2-адреномиметиков. За салбутамолом последовало внедрение в клиническую практику других препаратов – тербуталина, фенотерола и т.д. Эти препараты оказались столь же эффективны в качестве бронхолитиков, как и неселективные бета-адреномиметики, поскольку бронхолитический эффект препаратов обеих групп реализуется через бета-2-адренорецепторы [3].

Наиболее эффективным путем введения лекарственных препаратов при БА, в том числе и бета-2-адреномиметиков, признан ингаляционный. Важными преимуществами этого пути являются возможность непосредственной доставки лекарственных препаратов к органу-мишени (что в значительной степени обеспечивает быстрое действие бронходилататоров) и минимизация нежелательных эффектов. Из известных в настоящее время средств доставки наиболее часто используются дозированные аэрозольные ингаляторы, реже дозированные порошковые ингаляторы и небулайзеры.

Оптимальная техника доставки ингаляционных препаратов обеспечивается компрессорными небулайзера-

ми. Их применение необходимо, во-первых, в ситуациях, когда лекарственное средство не может быть доставлено в дыхательные пути при помощи дозированных и порошковых ингаляторов, и, во-вторых, если тяжесть состояния пациента не позволяет правильно использовать портативные ингаляторы [4].

Изобретение новых хиральных лекарств. В 90-е годы XX века компанией «Sunovion» (США) был создан новый препарат – левосальбутамол (МНН – Левосальбутамол, USAN – Levalbuterol), содержащий только R-изомер салбутамола. В результате клинических исследований было показано, что бронхолитическая активность левосальбутамола в 4 раза выше, чем рацемического салбутамола [5]. Эквивалентный салбутамолу эффект, левосальбутамол демонстрирует в дозе, равной 25% рацемической смеси. К тому же, ввиду отсутствия противодействующего S-изомера, при применении левосальбутамола наблюдается меньшее количество нежелательных явлений [6, 7].

Впервые левосальбутамол был зарегистрирован в 1999 году в США компанией «Sunovion» под торговым названием «Хорепех» (FDA Application No. (NDA) 020837). Препарат «Хорепех» содержит левосальбутамол гидрохлорид и выпускается в трех дозировках: 0,31 мг / 3 мл (для детей от 6 до 12 лет), 0,63 мг / 3 мл и 1,25 мг / 3 мл (для детей старше 12 лет и взрослых) в форме раствора для ингаляций при помощи небулайзера. В 2005 году в США компанией «Sunovion» был зарегистрирован препарат «Хорепех HFA» (FDA Application No. (NDA) 021730), содержащий левосальбутамол тартрат и выпускающийся в форме дозированного аэрозольного ингалятора.

Также в США зарегистрированы генерические препараты левосальбутамола компанией «Watson Labs Inc» в 2008 году под названием «Levalbuterolhydrochloride» (FDA Application No. (NDA) 077756) и компанией «Day» в 2009 году под названием «Levalbuterolhydrochloride» (FDA Application No. (NDA) 078309) [8].

Левосальбутамол как новое средство лечения бронхиальной астмы. Левосальбутамол является селективным агонистом бета-2-адренорецепторов. В терапевтических дозах действует на бета-2-адренорецепторы гладкой мускулатуры бронхов, оказывая незначительное влияние на бета-1-адренорецепторы миокарда.

Левосальбутамол ингибирует высвобождение из тучных клеток гистамина, лейкотриенов, простагландина D2 и других биологически активных веществ в течение длительного времени. Подавляет раннюю и позднюю реактивность бронхов. Оказывает выраженный бронходилатирующий эффект, предупреждая или купируя спазм бронхов, снижает сопротивление в дыхательных путях. Увеличивает жизненную емкость легких. Увеличивает мукоцилиарный клиренс, стимулирует секрецию слизи, активирует функции мерцательного эпителия.

Тормозит выброс медиаторов воспаления из тучных клеток и базофилов, в частности, выброс гистамина, индуцированный антителами к иммуноглобулину E, устраняет антигензависимое подавление мукоцилиарного транспорта и выделение фактора хемотаксиса нейтрофилов. Предупреждает развитие индуцированного аллергеном бронхоспазма. Может приводить к снижению числа бета-1-адренорецепторов, в т.ч. на лимфоцитах. Обладает рядом метаболических эффектов: снижает концентрацию калия в плазме, влияет на гликоге-

нолиз и выделение инсулина, оказывает гипергликемический (особенно у пациентов с бронхиальной астмой) и липолитический эффект, увеличивает риск развития ацидоза.

В рекомендуемых терапевтических дозах не оказывает отрицательного влияния на сердечно-сосудистую систему, не вызывает повышения артериального давления. В меньшей степени, по сравнению с лекарственными средствами этой группы, оказывает положительное хроно- и инотропное действие. Вызывает расширение коронарных артерий.

После применения ингаляционных форм действие развивается быстро, начало эффекта – через 10–20 минут, максимум – через 30–90 минут, продолжительность – 6–8 часов [9–11].

Доклинические исследования левосальбутамола. Левосальбутамол вызывает бронходилатацию в первую очередь в результате непосредственной стимуляции бета-2-адренорецепторов гладких мышц дыхательных путей. Доказательства этого механизма были получены как *in vitro* (при воздействии препарата происходило расслабление бронхов человека и отрезков легочной ткани), так и *in vivo* (быстрое падение сопротивления дыхательных путей после ингаляций бронхолитика) [12, 13].

Результаты исследований *in vitro* по изучению сродства левосальбутамола к бета-адренергическим рецепторам человека показали, что левосальбутамол имеет приблизительно в 2 раза больший эффект сродства, чем рацемический салбутамол и в 100 раз больший эффект сродства, чем S-энантиомер салбутамола [14].

В исследовании на морских свинках левосальбутамол и рацемический салбутамол снижали реакцию бронхоспазма, вызванную введением ацетилхолина и гистамина, а S-энантиомер был неэффективен. В результате чего можно сделать вывод о том, что бронходилатирующий эффект рацемического салбутамола обеспечивается R-энантиомером [15].

Изучение левосальбутамола в клинической практике. Было проведено рандомизированное перекрестное исследование по изучению фармакокинетических параметров левосальбутамола в сравнении с рацемическим салбутамолом. В исследовании участвовали 30 здоровых добровольцев. Добровольцам ингаляционно вводили левосальбутамол в дозировке 1,25 мг или 5 мг (1,25 мг × 4 каждые 30 минут) и рацемический салбутамол в дозировке 2,5 мг или 10 мг (2,5 мг × 4 каждые 30 минут). После однократного применения левосальбутамола в дозе 1,25 мг его содержание в плазме крови (AUC 3.3 нг × ч/мл) было приблизительно в два раза выше, чем после однократного применения салбутамола в дозе 2,5 мг (AUC 1,7 нг × ч/мл). После введения левосальбутамола в дозе 5 мг (1,25 мг × 4 каждые 30 минут) и салбутамола в дозе 10 мг (2,5 мг × 4 каждые 30 минут) значения C_{max} и AUC левосальбутамола были схожими [16].

Также фармакокинетические параметры левосальбутамола были изучены у детей в возрасте от 6 до 12 лет, больных бронхиальной астмой. У детей значения AUC и C_{max} левосальбутамола после его ингаляционного введения в дозировке 0,63 мг и рацемического салбутамола в дозировке 1,25 мг были схожими [17].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании 20 пациентов с бронхиальной астмой от легкой до умеренной степени тяжести принимали однократно ингаляционно

левосальбутамол в дозе (0,31, 0,63 и 1,25 мг) и рацемический салбутамол в дозе 2,5 мг или плацебо. Во всех группах активной терапии был выявлен значительный бронходилатирующий эффект по сравнению с группой плацебо. Бронходилатирующие эффекты после применения левосальбутамола в дозе 1,25 мг и рацемического салбутамола в дозе 2,5 мг были клинически схожи, эффект оценивался в течение 6-ти часов. Длительность действия (период времени, когда уровень FEV1 был, по крайней мере, на 15% выше базового) левосальбутамола в дозе 1,25 мг была немного больше, чем у рацемического салбутамола. Побочные эффекты, характерные для системных бета-адреномиметиков, наблюдались во всех группах активной терапии и были обычно дозозависимы от содержания левосальбутамола. Левосальбутамол только в дозе 1,25 мг вызывал немного большее количество побочных эффектов, чем рацемический салбутамол в дозе 2,5 мг.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании 12-ти пациентам с бронхиальной астмой от легкой до умеренной степени тяжести ингаляционно вводили метахолина хлорид, а затем, через 20 и 180 минут, однократно рацемический салбутамол в дозе 2,5 мг, левосальбутамол в дозе 1,25 мг, S-энантиомер салбутамола в дозе 1,25 мг или плацебо. Рацемический салбутамол, левосальбутамол и S-энантиомер салбутамола демонстрировали бронхопротективный эффект после бронхоконстрикции, вызванной метахолина хлоридом, через 20 минут после его введения, хотя бронхопротективный эффект S-энантиомера был минимален. Через 180 минут после введения метахолина хлорида рацемический салбутамол и левосальбутамол показали схожий бронхопротективный эффект [18].

В клиническом исследовании на взрослых пациентах с бронхиальной астмой от легкой до умеренной степени тяжести были показаны схожие параметры фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности (безопасность оценивалась по показателям: АД, ЧСС, ЭКГ, тремор, содержание калия в сыворотке крови) левосальбутамола в дозе 5 мг (4 последовательные дозы по 1,25 мг

каждые 30 минут) и салбутамола в дозе 10 мг (4 последовательные дозы по 2,5 мг каждые 30 минут) [19].

Для сравнения эффективности и безопасности левосальбутамола и рацемического салбутамола было проведено двойное слепое перекрестное плацебо контролируемое исследование на 20-ти пациентах с бронхиальной астмой. Пациенты получали левосальбутамол, S-энантиомер салбутамола, салбутамол или плацебо, причем доза левосальбутамола и S-энантиомера салбутамола была в 2 раза меньше дозы рацемического салбутамола. Через 20 минут после каждого введения препарата у пациентов измеряли FEV1, пульс и содержание ионов калия в крови. Левосальбутамол и рацемический салбутамол вызывали дозозависимое увеличение FEV1 и, в высоких дозах, вызывали увеличение ЧСС и снижение содержания ионов калия в крови. S-энантиомер и плацебо не показали достоверного эффекта. Индивидуальная оценка эффективности левосальбутамола / рацемического салбутамола была произведена для каждого пациента. По результатам исследования был сделан вывод о том, что фармакологический эффект рацемического салбутамола опосредован наличием R-изомера в его составе, а S-изомер клинически неэффективен. Параметры эффективности и безопасности левосальбутамола и рацемического салбутамола были практически идентичны [20].

Клиническое исследование сравнительной эффективности и безопасности левосальбутамола и салбутамола было проведено также в Индии в 2010–2011 г. В исследование было включено 80 пациентов с диагностированной бронхиальной астмой от легкой до умеренной степени тяжести. Пациенты были рандомизированы на 2 группы. Пациенты группы 1 получали салбутамол в дозировке 2,5 мг/2,5 мл, а пациенты группы 2 – левосальбутамол в дозировке 0,63 мг/2,5 мл, длительность терапии составила 4 недели. В течение исследования проводилась оценка функции легких, частоты дыхания, содержания лейкоцитов и эозинофилов в крови, а также содержание ионов калия в крови и частота сердечных сокращений. В целом, левосальбутамол был более эффективен и лучше переносился пациентами по сравнению с салбутамолом [21].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Пульмонология 1996; Прил. 166.
2. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997.
3. Jonson M. β_2 -adrenoceptor agonists: optimal pharmacological profile. In: The role of β_2 -agonists in asthma management. Oxford: The Medicine Group; 1993.
4. Авдеев С.Н. Устройства доставки ингаляционных препаратов, используемых при терапии заболеваний дыхательных путей. Российский медицинский журнал 2002; (5): 255–261.
5. Dhand R, Goode M, Reid R, et al. Preferential pulmonary retention of (S) – albuterol after inhalation of racemic albuterol. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 160: 1136–41.
6. Prior JG, Cochrane GM, Raper SM, Ali C, Volans GN. Self-poisoning with oral salbutamol. BMJ 1981; 282: 1932.
7. Handley D. The asthma-like pharmacology and toxicology of (S)-isomers of beta agonists. J Allergy Clin Immunol. 1999; 104: S69–S76.
8. Drugs@FDA. FDA Approved Drug Products. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>.
9. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel Report 2: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda, Md: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; April 1997. NIH publication 97–4051.
10. Penn RB, Frielle T, McCullough JR, Aberg G, Benovic JL. Comparison of R-, S-, and RS-albuterol interaction with human beta 1- and beta 2-adrenergic receptors. Clin Rev Allergy Immunol 1996; 14: 37–45.

REFERENCES

1. Bronchial asthma. Global Strategy. Pulmonologiya 1996; Suppl. 166 (in Russian).
2. Chuchalin AG, Chuchalin AG. Bronchial asthma. Moscow: Agar; 1997 (in Russian).
3. Jonson M. β_2 -adrenoceptor agonists: optimal pharmacological profile. In: The role of β_2 -agonists in asthma management. Oxford: The Medicine Group; 1993.
4. Avdeev SN. Inhaled drug delivery device used in the therapy of airway diseases. Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal 2002; (5): 255–261 (in Russian).
5. Dhand R, Goode M, Reid R, et al. Preferential pulmonary retention of (S) – albuterol after inhalation of racemic albuterol. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 160: 1136–41.
6. Prior JG, Cochrane GM, Raper SM, Ali C, Volans GN. Self-poisoning with oral salbutamol. BMJ 1981; 282: 1932.
7. Handley D. The asthma-like pharmacology and toxicology of (S)-isomers of beta agonists. J Allergy Clin Immunol. 1999; 104: S69–S76.
8. Drugs@FDA. FDA Approved Drug Products. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>.
9. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel Report 2: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda, Md: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; April 1997. NIH publication 97–4051.
10. Penn RB, Frielle T, McCullough JR, Aberg G, Benovic JL. Comparison of R-, S-, and RS-albuterol interaction with human beta 1- and beta 2-adrenergic receptors. Clin Rev Allergy Immunol 1996; 14: 37–45.

11. Johansson F, Rydberg I, Aberg G, et al. Effects of albuterol enantiomers on in vitro bronchial reactivity. *Clin Rev Allergy Immunol* 1996; 14: 57–64.
12. Matthew J. Randall, Shannon F. Kostin, Edward J. Burgess, Laura R. Hoyt, Jennifer L. Ather, Lennart K. Lundblad, Matthew E. Poynter. Anti-Inflammatory Effects of Levalbuterol-Induced 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 Activity in Airway Epithelial Cells. *Front Endocrinol.* 2015 Jan 12; (5): 236.
13. Raffay T, Ko P, Reynolds J, Di Fiore J, MacFarlane P, Martin RJ. Repeated β 2-adrenergic receptor agonist therapy attenuates the response to rescue bronchodilation in a hyperoxic newborn mouse model. *Neonatology* 2014; 106(2): 126–32
14. Johansson F, Rydberg I, Aberg G, et al. Effects of albuterol enantiomers on in vitro bronchial reactivity. *Clin Rev Allergy Immunol.* 1996; 14: 57–64.
15. Penn RB, Frielle T, McCullough JR, Aberg G, Benovic JL. Comparison of R-, S-, and RS-albuterol interaction with human beta 1- and beta 2-adrenergic receptors. *Clin Rev Allergy Immunol.* 1996; 14: 37–45.
16. Morley J. Anomalous effects of albuterol and other sympathomimetics in the guinea pig. *Clin Rev Allergy Immunol.* 1996; 14: 65–89.
17. Lipworth BJ, Clark DJ, Koch P, Arbeeny C. Pharmacokinetics and extrapulmonary beta 2 adrenoceptor activity of nebulised racemic salbutamol and its R and S isomers in healthy volunteers. *Thorax* 1997; 52: 849–52.
18. Carl J, Myers T, Kerckmar C. Comparison of levalbuterol and racemic albuterol for treatment of acute asthma in pediatric patients [abstract]. *Chest* 2001; 120(suppl): 137S.
19. Nelson HS, Bensch G, Pleskow WW, DiSantostefano R, DeGraw S, Reasner DS, et al. Improved bronchodilation with levalbuterol compared with racemic albuterol in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 102: 943–52.
20. Gumbhir-Shah K, Kellerman DJ, DeGraw S, Koch P, Jusko WJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cumulative single dose of inhaled salbutamol enantiomers in asthmatic subjects. *Pulm Pharmacol Ther.* 1999; 12(6): 353–62.
21. Jan Lötval, Mona Palmqvist, Peter Arvidsson, Alan Maloney, Pietro Ventresca, Jonathan Ward. The therapeutic ratio of R-albuterol is comparable with that of RS-albuterol in asthmatic patients. Göteborg, Sweden, and Greenford, United Kingdom. July 27, 2001; S-413 45 Gothenburg, Sweden.
22. Kavita Rathore, Tarun Kumar Sharma, ML Aseri, Sunil Kumar Mathur, Rakesh Chandra Gupta, Satish Kumar Vardey, GG Kaushik, Maheep Sinha. Comparative study of pulmonary functions after administration of albuterol and levalbuterol in patients with moderate to severe bronchial asthma. *International Journal of Medicine and Medical Sciences* 2012; 4(2): 39–44.
11. Johansson F, Rydberg I, Aberg G, et al. Effects of albuterol enantiomers on in vitro bronchial reactivity. *Clin Rev Allergy Immunol* 1996; 14: 57–64.
12. Matthew J. Randall, Shannon F. Kostin, Edward J. Burgess, Laura R. Hoyt, Jennifer L. Ather, Lennart K. Lundblad, Matthew E. Poynter. Anti-Inflammatory Effects of Levalbuterol-Induced 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 Activity in Airway Epithelial Cells. *Front Endocrinol.* 2015 Jan 12; (5): 236.
13. Raffay T, Ko P, Reynolds J, Di Fiore J, MacFarlane P, Martin RJ. Repeated β 2-adrenergic receptor agonist therapy attenuates the response to rescue bronchodilation in a hyperoxic newborn mouse model. *Neonatology* 2014; 106(2): 126–32
14. Johansson F, Rydberg I, Aberg G, et al. Effects of albuterol enantiomers on in vitro bronchial reactivity. *Clin Rev Allergy Immunol.* 1996; 14: 57–64.
15. Penn RB, Frielle T, McCullough JR, Aberg G, Benovic JL. Comparison of R-, S-, and RS-albuterol interaction with human beta 1- and beta 2-adrenergic receptors. *Clin Rev Allergy Immunol.* 1996; 14: 37–45.
16. Morley J. Anomalous effects of albuterol and other sympathomimetics in the guinea pig. *Clin Rev Allergy Immunol.* 1996; 14: 65–89.
17. Lipworth BJ, Clark DJ, Koch P, Arbeeny C. Pharmacokinetics and extrapulmonary beta 2 adrenoceptor activity of nebulised racemic salbutamol and its R and S isomers in healthy volunteers. *Thorax* 1997; 52: 849–52.
18. Carl J, Myers T, Kerckmar C. Comparison of levalbuterol and racemic albuterol for treatment of acute asthma in pediatric patients [abstract]. *Chest* 2001; 120(suppl): 137S.
19. Nelson HS, Bensch G, Pleskow WW, DiSantostefano R, DeGraw S, Reasner DS, et al. Improved bronchodilation with levalbuterol compared with racemic albuterol in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 102: 943–52.
20. Gumbhir-Shah K, Kellerman DJ, DeGraw S, Koch P, Jusko WJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cumulative single dose of inhaled salbutamol enantiomers in asthmatic subjects. *Pulm Pharmacol Ther.* 1999; 12(6): 353–62.
21. Jan Lötval, Mona Palmqvist, Peter Arvidsson, Alan Maloney, Pietro Ventresca, Jonathan Ward. The therapeutic ratio of R-albuterol is comparable with that of RS-albuterol in asthmatic patients. Göteborg, Sweden, and Greenford, United Kingdom. July 27, 2001; S-413 45 Gothenburg, Sweden.
22. Kavita Rathore, Tarun Kumar Sharma, ML Aseri, Sunil Kumar Mathur, Rakesh Chandra Gupta, Satish Kumar Vardey, GG Kaushik, Maheep Sinha. Comparative study of pulmonary functions after administration of albuterol and levalbuterol in patients with moderate to severe bronchial asthma. *International Journal of Medicine and Medical Sciences* 2012; 4(2): 39–44.

ОБ АВТОРАХ:

Научно-исследовательский институт фармации Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. Российская Федерация, 117418, Москва, Нахимовский проспект, 45.
Лиджиева Алевтина Анатольевна. Аспирант.
Смолярчук Елена Анатольевна. Заведующая отделом внедрения новых лекарственных средств, канд. мед наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Смолярчук Елена Анатольевна; smolyarchuk@mail.ru

Статья поступила 12.05.2015 г.

AUTHORS:

Research Institute of Pharmacy of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 45, Nahimovsky avenue, Moscow, 119991, Russian Federation.
Lidzhieva AA. Graduate student.
Smolyarchuk EA. Head of Department of new medicines introduction. Candidate of Medical Sciences.

Принята к печати 19.05.2015 г.