

УДК 616.24-08:615.23(005)

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-86-138-148

АНАЛИЗ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Ли Ефэй, Чжан Вэй, Чен Сюэ, Пан Чэнью

Первая больница Харбинского медицинского университета, отдел респираторной медицины, КНР, 150001,
г. Харбин, район Нэнган, ул. Южэнь, 23

РЕЗЮМЕ. В обзоре рассматриваются основные группы лекарственных препаратов, применяемых для лечения бронхиальной астмы (БА) в зависимости от степени тяжести заболевания. Подробно освещены механизмы действия и эффективность приема противоастматических препаратов, их комбинации и побочные эффекты. Особое внимание уделено таргетной терапии биологическими препаратами, действие которых направлено на снижение аллергического и воспалительного ответа у пациентов с тяжелой БА. Такой подход к терапии позволяет изменить естественный ход заболевания, уменьшить воспаление дыхательных путей без побочного повреждения, связанного с глюкокортикостероидами (ГКС). Изложенный обзор современных методов медикаментозной терапии, доступных в настоящее время, может быть полезен клиницистам для выбора подходящих стратегий лечения БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, лекарственная терапия.

ANALYSIS OF DRUG THERAPY FOR BRONCHIAL ASTHMA

Li Yefei, Zhang Wei, Chen Xue, Pang Chenyou

The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Department of Respiratory Medicine, 23 Youzheng Str.,
Nangang District, Harbin, 150001, P.R.China

SUMMARY. The review considers the main groups of drugs used to treat bronchial asthma depending on the severity of the disease. The mechanisms of action and effectiveness of taking anti-asthma drugs, their combinations and side effects are covered in detail. Particular attention is paid to targeted therapy with biological drugs, the action of which is aimed at reducing the allergic and inflammatory response in patients with severe asthma. This approach to therapy allows to change the natural course of the disease, reduce airway inflammation without side effects associated with glucocorticosteroids. The review of the current available drug therapies may be useful to clinicians in selecting appropriate strategies for the asthma treatment.

Key words: bronchial asthma, drug therapy.

Бронхиальная астма (БА) относится к гетерогенной группе тяжелых респираторных заболеваний, требующих индивидуальной оценки и лечения. В мире более 330 млн больных БА, у 5-10% больных астма остается плохо контролируемой, несмотря на высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) с дополнительной контролируемой терапией или без нее, включая бета-2-агонисты длительного действия, мускариновые антагонисты длительного действия, модификаторы лейкотриенов и/или теофиллин. Неконтролируемая БА значительно влияет на повседневную активность, заболеваемость, смертность, качество жизни и предоставление медицинских услуг. Несмотря на значительный прогресс в понимании па-

тогенеза БА, заболевание продолжает вызывать трудности у клиницистов с выбором тактики ведения таких пациентов и назначения лечебной терапии в зависимости от степени тяжести заболевания. Ниже представлены основные группы лекарственных препаратов, применяемых при лечении БА.

Глюкокортикостероиды

Ингаляционные ГКС (беклометазон, флутиказон, будесонид, циклесонид) обладают выраженным противовоспалительным действием и являются препаратом выбора для больных с персистирующей БА любой степени тяжести. Они эффективны для улучшения функции внешнего дыхания, снижения гиперреактивности

Контактная информация

Ли Ефэй, врач (магистр), отдел респираторной медицины, Первая больница при Харбинском медицинском университете, 150001, КНР, г. Харбин, район Нэнган, ул. Дажи, 199. E-mail: ly13304560872@163.com

Correspondence should be addressed to

Li Yefei, Physician (M.Sc.), Department of Respiratory Medicine, Harbin Medical University First Hospital, 199 Dazhi Str., Nangang District, Harbin, 150001, P.R.China. E-mail: ly13304560872@163.com

Для цитирования:

Ли Ефэй, Чжан Вэй, Чен Сюэ, Пан Чэнью. Анализ медикаментозной терапии бронхиальной астмы // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.86. С.138–148. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-86-138-148

For citation:

Li Yefei, Zhang Wei, Chen Xue, Pang Chenyou. Analysis of drug therapy for bronchial asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (86):138–148 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-86-138-148

дыхательных путей, уменьшения выраженности симптомов, снижения частоты и тяжести обострений, улучшения качества жизни пациента. Точная доза ИГКС зависит от степени тяжести заболевания. Исследования показали, что низкие дозы ИГКС эффективно влияют на функцию легких и клинические симптомы у большинства пациентов без побочных системных эффектов [1]. Применение высоких доз ИГКС (>1000 мкг/сут) часто сопряжено с развитием побочных реакций в виде остеопороза, инфекции и задержки роста, особенно у детей. Может наблюдаться реактивация латентного туберкулеза. Системные ГКС (преднизолон, беклометазон) применяют перорально при тяжелом течении БА, когда ингаляционные формы препаратов не улучшают или плохо контролируют симптомы астмы. Для внутривенного введения используют сукцинат метилпреднизолона натрия, сукцинат гидрокортизона или дексаметазон. После достижения контроля астмы пациента переводят на поддерживающую терапию пероральными или ингаляционными ГКС [2].

Бета-2-адреноблокаторы

Бета-2-агонисты (адреномиметики) широко используются как бронходилататоры при купировании приступов БА и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [3, 4]. Действие препаратов основано на расслаблении гладкой мускулатуры бронхов с подавлением дегрануляции тучных клеток и высвобождения гистамина, уменьшении капиллярной утечки в дыхательные пути, усилении мукоцилиарного клиренса [5].

По сроку действия бета-2-агонисты могут быть короткодействующими (КДБА, эффект сохраняется в течение 4-6 часов) и пролонгированными, в т.ч. длительно действующими (ДДБА, эффективны в течение 10-12 часов) и ультрадлительного действия (до 24 часов). Сальбутамол и тербуталин относятся к КДБА и используются в клинической практике SABA (Short-acting beta agonists) для купирования симптомов БА. Бета-2-агонисты делят на пероральные и ингаляционные препараты. Пероральные препараты применяют у больных БА, которые не могут использовать ингаляционные препараты. Длительное применение и/или передозировка КДБА может вызывать определенные негативные эффекты, связанные с аритмией, мышечным тремором, желудочно-кишечными реакциями, гипокалиемией и другими побочными реакциями. Препараты подходят для длительного и однократного использования.

В клинической практике LABA (Long-acting beta agonists) используют ингаляционные ДДБА (сальметерол, формотерол). Сальметерол является представителем медленно действующих ДДБА. Обычно препарат начинает действовать через 30 минут после применения, но эффект его может сохраняться не менее 12 часов. Формотерол является представителем быстродействующих ДДБА, эффект наступает только через 3-5

минут после применения препарата, ингаляционная доза составляет от 4,5 до 9 мкг, а эффект сохраняется не менее 8-12 часов [6]. ДДБА применяют в комбинации с ГКС. Обычно используются препараты для ингаляций флутиказон/сальметерол и будесонид/формотерол. В эксперименте [7] сравнивали эффект комбинации ИГКС/ДДБА и ИГКС/КДБА и обнаружили, что будесонид/формотерол в качестве вспомогательного средства для лечения БА оказывает большее влияние на снижение риска тяжелого течения астмы. Комбинация ИГКС и ДДБА может быть показана пациентам с рефрактерной или другими типами БА для улучшения симптомов заболевания. К пероральным препаратам ДДБА быстрого бронхолитического действия относится кленбутерол. Новый класс бета-2-агонистов ультрадлительного действия (индакатерол, вилантерол, олодатерол) позволяет добиться лучшего контроля БА и ХОБЛ за счет повышения приверженности к лечению и длительного бронходилатационного эффекта.

Альфа-адреноблокаторы

Альфа-адреноблокаторы (альфа-АБ), блокирующие разные виды альфа-рецепторов, действуют одинаково, реализуя одни и те же фармакологические эффекты, а отличие при их применении состоит в числе побочных реакций, которых больше у неселективных альфа-1,2-блокаторов [8]. Альфа-АБ могут снимать спазм гладкой мускулатуры, тем самым снижая сопротивление дыхательных путей, дополнительно улучшая вентиляционную способность легких у пациентов и облегчая приступы БА. Этот тип препаратов используется при снижении количества бета-2-адренорецепторов или относительном увеличении альфа-1,2-адренорецепторов. К числу таких препаратов относят фентоламин, который используют в комбинации с бета-2-агонистами для усиления терапевтического эффекта последнего. Применение альфа-АБ позволяет добиться улучшения контроля астмы, особенно при снижении регуляции бета-2-адренорецепторов. Монотерапия фентоламином у определенного контингента пациентов с БА не вызывает миорелаксирующего эффекта после индукции бронхоконстрикции, по сравнению с агонистами бета-2-адренорецепторов [9].

Модификаторы лейкотриенов

Антилейкотриеновые препараты представлены ингибиторами 5-липоксигеназы и антагонистами рецепторов лейкотриенов (ЛТ). Зилеутон – селективный и обратимый ингибитор 5-липоксигеназы, подавляет синтез всех ЛТ. Монтелукаст, пранлукаст и зафирлукаст – антагонисты рецепторов ЛТ, ингибируют цис-ЛТ₁-рецепторы гладкой мускулатуры бронхов и других клеток и, тем самым, угнетают эффекты цис-ЛТ, которые высвобождаются из тучных клеток и эозинофилов. Эти механизмы запускают нерезко выраженное расширение бронхов и уменьшают бронхоконстрикцию,

индуцированную аллергенами, физической нагрузкой и двуокисью серы [10]. Такие препараты часто используются в клинической практике в качестве заменителя ИГКС у пациентов с легкой астмой и в сочетании с салметеролом – у больных астмой средней и тяжелой степени. При сравнении эффекта комбинации антилейкотриеновые препараты/ИГКС и ДДБА/ИГКС при лечении БА показано, что модуляторы ЛТ в качестве адъювантного препарата могут значительно уменьшить симптомы астмы у больных [11]. Препараты обладают хорошей переносимостью и безопасностью. Побочные реакции в основном проявляются в виде желудочно-кишечных реакций, а некоторые в виде сыпи и отеков, и нормализуются после отмены препарата.

Ингибиторы фосфодиэстераз

К группе ингибиторов фосфодиэстераз относятся бронхолитические препараты пролонгированного действия – аминофиллин и теофиллин (производные метилксантина). Применяются перорально или внутривенно. Перорально используется для поддерживающей терапии обострений БА у пациентов с легкой и средней степенью тяжести, внутривенно – при тяжелом течении астмы. Использование теофиллина осложняется его взаимодействием с различными лекарствами и тем фактом, что он имеет узкое терапевтическое окно. Поэтому при применении препаратов теофиллина следует тщательно контролировать его концентрацию в крови на уровне 5-150 мкг/мл, чтобы избежать токсичности [12]. Доксофиллин представляет собой новый тип производных ксантина. Он может не только ингибировать активность фосфодиэстеразы, повышать внутриклеточное содержание циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), расширять гладкую мускулатуру бронхов, снижать интенсивность застоя и отека слизистой оболочки, но также оказывать определенное иммуномодулирующее действие и противовоспалительные эффекты [13, 14]. Применение доксофиллина у больных пожилого возраста с острой БА, по сравнению с аминофиллином, позволяет улучшить клинический эффект лечения и снизить уровень провоспалительных цитокинов. Клинически доксофиллин часто используется в сочетании с ГКС, что приводит к лучшему контролю БА, чем использование только ИГКС.

Антихолинергические средства

Антихолинергические препараты (АХП) – бронхолитики, блокирующие эффект ацетилхолина, высвобождающегося из холинергических нервных окончаний в дыхательных путях. Различают АХП короткого (КД) и длительного действия (ДД). Антихолинергические препараты короткого действия (ипратропий, окситропий) применяются в течение многих лет у пациентов со средней и тяжелой степенью БА для контроля приступов астмы, но широкого распро-

странения не получили из-за того, что в острых ситуациях препараты уступают по бронходилатирующей активности КДБА, а небольшая продолжительность действия не позволяет использовать их в качестве средств поддерживающей терапии [15].

Среди АХПДД наиболее изучен тиотропия бромид. Препарат обладает выраженными противовоспалительными и антиаллергическими свойствами. Применяется для лечения ХОБЛ и тяжелой плохо контролируемой БА. В экспериментальной модели ХОБЛ тиотропий вызывал зависимое от концентрации снижение в бронхоальвеолярном лаваже числа нейтрофилов и уровня цитокинов – IL-6, TNF α , а также ЛТВ4 [16], а в модели аллергической БА угнетал увеличение массы и сократимости гладкой мускулатуры дыхательных путей, снижал аллерген-индуцированную гипертрофию слизистых желез, число бокаловидных клеток и эозинофилию [17]. О потенциальном противовоспалительном эффекте АХП свидетельствует и экспрессия холинергических рецепторов на провоспалительных клетках (лимфоцитах, эозинофилах, тучных клетках). В эксперименте показано, что АХП способны предотвращать ремоделирование дыхательных путей при БА у человека [18, 19]. Медленная диссоциация из связи с М1- и М3-рецепторами обуславливает длительность действия тиотропия (в течение 24 часов) и возможность однократного введения в сутки, что значительно повышает приверженность пациентов к лечению [20]. При этом эффект препарата развивается достаточно быстро, что обусловлено преимущественно местным (дыхательные пути), а не системным действием. Низкая степень всасывания со слизистой оболочки дыхательных путей (менее 20%) обеспечивает тиотропию достаточно высокую безопасность, связанную с низким риском развития системных побочных эффектов [21]. Единственный побочный эффект, который чаще встречается при использовании тиотропия в относительно высоких дозах, чем при применении плацебо, это сухость во рту [22].

Антитела к IgE

Омализумаб представляет собой гуманизированное рекомбинантное мышиное моноклональное антитело против человеческого иммуноглобулина (Ig) E, которое используется у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА [23]. Препарат ингибирует связывание IgE с высокоаффинными рецепторами IgE (Fc ϵ RI), расположенными на поверхности тучных клеток и базофилов, уменьшая экспрессию рецепторов IgE на воспалительных клетках [24]. Применение омализумаба значительно улучшает качество жизни, а также позволяет пациентам сократить прием ИГКС, не увеличивая при этом вероятность возникновения неблагоприятных эффектов. Омализумаб также может использоваться в качестве адъювантной терапии при аллергических заболеваниях [25–27]. Долгосрочное лечение омализумабом безопасно, тяжелых побочных эффектов от при-

менения препарата нет. Однако имеют место такие состояния, как назофарингит, экзема, угревая сыпь, крапивница, артралгии, миалгии. Побочные эффекты омализумаба не зависят от длительности его приема и в большинстве случаев не ограничивают его применение среди пациентов всех возрастных групп.

Ингибиторы интерлейкина 5

Меполизумаб и реслизумаб представители ингибиторов IL-5, а бенрализумаб – блокатор альфа рецепторов IL-5. Биологические препараты используются для лечения тяжелой эозинофильной БА. Меполизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, направленное против IL-5 человека с высоким сродством и специфичностью. Препарат блокирует связывание IL-5 с рецепторами на клеточной мембране эозинофилов и их предшественников (CD34+), подавляя передачу сигнала с последующим уменьшением продукции и выживаемости эозинофилов, снижением их функциональной активности [28]. Рецептор (R) IL-5 состоит из индивидуальной субъединицы альфа (α) (CD125+) и субъединицы бета (β) (CD131+), которая является общей молекулой для передачи сигналов от рецепторов IL-5, IL-3 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора [29]. Несмотря на общий функциональный рецептор R β c, действие IL-5 не совпадает полностью с действием других цитокинов. После специфического связывания IL-5 с R α функциональная субъединица β c реализует проведение сигнала с комплекса IL-5R α /IL-5 и активирует сложную сеть внутриклеточных сигнальных путей [30]. Происходит фосфорилирование тирозина различных клеточных белков (киназ и факторов транскрипции, включая JAK1, JAK2, STAT5, Raf-1), которые в свою очередь активируют дальнейшие внутриклеточные сигнальные каскады, приводящие к функциональным изменениям эозинофилов [28], сигнальные пути Raf/MEK/ERK и JAK/STAT, предотвращают апоптоз эозинофилов, что увеличивает срок их жизни.

В результате сравнительного анализа 11 исследований эффективности меполизумаба, бенрализумаба и реслизумаба с учетом выраженности периферической эозинофилии у пациентов с тяжелой БА [31] отмечено, что при аналогичном уровне эозинофилов крови лечение меполизумабом сопровождалось достоверным уменьшением числа клинически значимых обострений на 34-45% по сравнению с бенрализумабом, и на 45% по сравнению с реслизумабом. Меполизумаб позволял лучше контролировать астму, чем бенрализумаб. Бенрализумаб обеспечивал более значительное улучшение легочной функции, чем реслизумаб.

Накопленные данные свидетельствуют, что применение меполизумаба или бенрализумаба для лечения тяжелой эозинофильной БА эффективно контролирует ее проявления, снижая риск рецидива, что позволяет уменьшить дозу ГКС [32] и повысить качество жизни

пациентов с БА [33].

БЦЖ

Основными компонентами вакцины БЦЖ (бациллы Кальметта-Герена) являются липиды, полисахариды, белки и нуклеиновые кислоты, среди которых важным иммуномодулирующим эффектом обладают полисахариды и нуклеиновые кислоты. БЦЖ-полисахарид нуклеиновой кислоты (ПСН) – препарат, используемый при лечении БА. Исследования показали, что БЦЖ и БЦЖ-ПСН могут ингибировать выработку антигенспецифического IgE, значительно уменьшать эозинофильное воспаление и ингибировать гиперреактивность дыхательных путей при моделировании астмы у животных [34]. В клинических условиях БЦЖ используется только в качестве адъювантного препарата. В последние годы появились доказательства терапевтической эффективности препарата БЦЖ-ПСН у пациентов с БА. Механизм действия БЦЖ-ПСН до конца не изучен. По некоторым данным введение препарата пациентам с БА вызывает изменение экспрессии костимулирующих молекул на поверхности дендритных клеток, способствует их созреванию и миграции в лимфатические узлы и селезенки с последующей презентацией БЦЖ эффекторным иммунным клеткам [35]. В результате повышался уровень Th1-цитокинов, снижался уровень IgE и IL-5, что приводило к снижению интенсивности симптомов БА. Дальнейшее исследование эффективности БЦЖ-ПСН может улучшить перспективы клинического применения препарата в лечении БА.

Антибиотики

Принято считать, что антибактериальных препараты оказывают значимое влияние на обострение БА при наличии клиники инфекционного воспаления. Наиболее часто в клинической практике используют макролиды (азитромицин, рокситромицин), что связывают с их выраженными противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами [36]. Макролидные антибиотики обладают антинейтрофильным действием, угнетая цитокиновый ответ (IL-8, TNF α) и стимулируя апоптоз. Экспериментально показано их участие в дегрануляции нейтрофилов, стимуляции фагоцитоза альвеолярных макрофагов и увеличении популяции лимфоцитов, но механизм плохо изучен [37]. Макролиды вызывают увеличение трансэпителиального электрического сопротивления эпителия дыхательных путей, изменяя процессинг белков плотных контактов [38], что уменьшает образование, вязкость и секрецию слизи и улучшает функцию легких [39].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании показано, что применение азитромицина у пациентов вызывало снижение тяжелых обострений БА [40]. Аналогичные результаты были получены при использовании комбинации рокситромицина/БЦЖ, в отличие от монотерапии рокситромицином, которая

имела менее выраженный терапевтический эффект [41]. Рекомендации по лечению астмы в настоящее время не включают использование макролидных антибиотиков [42]. Из-за достаточно ограниченного количества клинических данных пока невозможно определить, какие больные БА наиболее подходят для антибактериальной терапии. Возможно, что это будут пациенты с неэозинофильной астмой или со сниженной чувствительностью к ГКС [43].

Антигистаминные и другие противоаллергические препараты

Механизм действия антигистаминных препаратов при лечении БА до сих пор неясен. Антигистаминные препараты используют в основном для лечения аллергической БА легкой и средней степени тяжести и сочетанного аллергического ринита [44]. Ограниченность их применения вызвана побочным седативным эффектом.

В настоящее время часто при лечении аллергической БА назначают неседативные H1-антигистаминные препараты второго поколения, к которым относят цетиризин, левоцитиризин и биластин [45]. Цетиризин и левоцитиризин оказывают легкий седативный эффект, у биластина седация отсутствует. Преимуществом в лечении противоаллергическими средствами является снижение сопротивления дыхательных путей и улучшение бронхиальной проходимости. Однако механизм их действия подлежит дальнейшему изучению. Также при лечении БА показано возможно комбинированное применение антигистаминных препаратов и ГКС. В клиническом исследовании применение комбинации цетиризин/будесонид у детей с обострением БА выявило значительный терапевтический эффект, который проявлялся в быстром купировании приступов астмы [46]. Также отмечено снижение воспалительных реакций и улучшение функции легких.

Иммуномодуляторы

К иммуномодулирующим препаратам при лечении аллергической и стероидрезистентной БА относят циклоспорин А и метотрексат. Циклоспорин ингибирует активность кальцинейрина, что приводит к нарушению продукции IL-2, IL-3, IL-4, TNF α и других воспалительных цитокинов, и тем самым, инактивации активированных Т-лимфоцитов [47]. IL-4 участвует в выработке IgE, в связи с этим циклоспорин может ингибировать опосредованное IgE высвобождение гистамина из дегранулированных тучных клеток [48], а также мобилизацию и активацию эозинофилов [49]. Применение циклоспорина А сопровождается значительным снижением выраженности симптомов обострения БА, рекрутизации лейкоцитов в очаг воспаления, развития патологии тканей и гиперреактивности дыхательных путей. Несмотря на эффективность использования препарата в лечении БА, его применение ограничено низкой безопасностью для пациентов в

связи с высокой нефротоксичностью.

Метотрексат является антагонистом фолиевой кислоты и используется для лечения стероидрезистентной БА [50]. Метотрексат ингибирует рекрутирование нейтрофильных гранулоцитов в область воспаления, функцию тучных клеток, активацию базофильных гранулоцитов и макрофагов [51]. У пациентов с тяжелой БА метотрексат может снизить дозу пероральных глюкокортикоидов на 35% без потери контроля за заболеванием. Тем не менее применение препарата следует тщательно контролировать, чтобы избежать возникновения тяжелых побочных эффектов. К основным побочным эффектам относятся: легкие желудочно-кишечные реакции и головные боли, возможны кожная сыпь и нарушение функции печени; у небольшого числа пациентов могут возникать серьезные побочные эффекты, такие как фиброз легких и фиброз печени, угнетение костномозгового кроветворения, снижение иммунитета, инфицирование пневмоцистной и пневмоцистной пневмонией.

Кальцелитики

Ингаляционные антагонисты рецептора, чувствительного к кальцию (CaSR) (кальцелитики), являются новыми препаратами для лечения аллергической и стероидрезистентной БА. Действие препарата основано на блокировании эффектов, связанных с мобилизацией внутриклеточного кальция, распада цАМФ и фосфорилирования митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) p38 в гладкомышечных клетках дыхательных путей, участвующих в формировании гиперреактивности и ремоделирования дыхательных путей [52]. Согласно исследованию [53], применение кальцелитиков у больных БА значительно снижало экспрессию CaSR в дыхательных путях. В настоящее время неизвестно, является ли гиперэкспрессия CaSR и/или его реакция на кальцелитики одинаковой для различных клинических проявлений БА, особенно с учетом понимания того, что тяжелая астма может различаться по патофизиологическим механизмам и реакции на стандартную фармакотерапию. Несмотря на это вполне вероятно, что кальцелитики могут воздействовать на совершенно новую терапевтическую мишень в лечении БА.

Заключение

Несмотря на значительный прогресс в понимании патофизиологии и фармакотерапии БА, заболевание остается глобальным бременем для здравоохранения во всем мире. Хотя симптомы астмы поддаются контролю у большинства больных с легкой и среднетяжелой БА с помощью стандартной терапии, такой как местные бронходилататоры и ГКС, их эффективное введение затруднительно и возможно развитие нежелательных побочных эффектов. Остается значительное количество пациентов с неконтролируемой тяжелой БА, которые сталкиваются с проблемой неэффективности стандартной фармакотерапии, что сочетается с

хроническим ухудшением качества жизни, повышенным риском госпитализации и летальности.

Решение проблемы контролируемости заболевания возможно при использовании научного подхода к лечению и профилактике обострений БА, требующих использования эффективных медикаментозных средств и способов их доставки. Также требуется разработка режимов ведения пациентов и длительности лечения БА.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Dhar R., Talwar D., James P., Mishra A., Vachaparambil J., Patil S., Khatri N., Bhagat, S., Barkate H. ICS/Ultra LABA in the Treatment of Obstructive Airway Diseases: A Consensus of Indian Experts // Adv. Respir. Med. 2022. Vol.90, Iss.5. P.407–424. <https://doi.org/10.3390/arm90050051>
2. Ramsahai J.M., Wark P.A.B. Appropriate use of oral corticosteroids for severe asthma // Med. J. Aust. 2018. Vol.209, Iss.52. P.18–21. <https://doi.org/10.5694/mja18.00134>
3. Knox A.J., Mortimer K. Combining inhaled glucocorticoids and long acting beta (2)-adrenoceptor agonists in asthma and COPD // Br. J. Pharmacol. 2008. Vol.153, Iss.6. P.1085–1086. <https://doi.org/10.1038/bjp.2008.4>
4. Batrakova E., Kartashova O., Babaskina L., Pashanova O. Effect of combined glucocorticoid therapy on bronchial asthma dynamics // Allergol. Immunopathol. (Madr). 2022. Vol.50, Iss.1. P.68–74. <https://doi.org/10.15586/aei.v50i1.481>
5. Ogawa K., Tanaka S., Limin Y., Arata N., Sago H., Yamamoto-Hanada K., Narita M., Ohya Y. Beta-2 receptor agonist exposure in the uterus associated with subsequent risk of childhood asthma // Pediatr. Allergy Immunol. 2017. Vol.28, Iss.8. P.746–753. <https://doi.org/10.1111/pai.12805>
6. Joshi T., Johnson M., Newton R., Gienbycz M.A. The long-acting β 2-adrenoceptor agonist, indacaterol, enhances glucocorticoid receptor-mediated transcription in human airway epithelial cells in a gene- and agonist-dependent manner // Br. J. Pharmacol. 2015. Vol.172, Iss.10. P.2634–2653. <https://doi.org/10.1111/bph.13087>
7. Baggott C., Hardy J., Sparks J., Holliday M., Hall D., Vohlidkova A., Hancox R.J., Weatherall M., Fingleton J., Beasley R. PRACTICAL Study Team. Self-titration of inhaled corticosteroid and β 2-agonist in response to symptoms in mild asthma: a pre-specified analysis from the PRACTICAL randomised controlled trial // Eur. Respir. J. 2020. Vol.56, Iss.4. Article number: 2000170. <https://doi.org/10.1183/13993003.00170-2020>
8. Islami H., Krasniqi S., Ahmetaj H., Haliti N., Kurtishi I., Ahmetaj S., Ibrahim I. Phentolamine action in permeability of airways at patients with bronchial asthma // Med. Arh. 2011. Vol.65, Iss.1. P.4–8. PMID: 21534442.
9. Islami P., Ilazi A., Jakupi A., Bexheti S., Islami H. Importance of alpha-adrenergic receptor subtypes in regulating of airways tonus at patients with bronchial asthma // Acta Inform. Med. 2014. Vol.22, Iss.3. P.174–178. <https://doi.org/10.5455/aim.2014.22.174-178>
10. Han R.F., Li H.Y., Wang J.W., Cong X.J. Study on clinical effect and immunologic mechanism of infants capillary bronchitis secondary bronchial asthma treated with bacterial lysates Broncho-Vaxom // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2016. Vol.20, Iss.10. P.2151–2155. PMID: 27249617.
11. Manoharan A., Morrison A.E., Lipworth B.J. Effects of adding tiotropium or aclidinium as triple therapy using impulse oscillometry in COPD // Lung. 2016. Vol.194, Iss.2. P.259–266. <https://doi.org/10.1007/s00408-015-9839-y>
12. Chen Z.C., Ding J.J., Qian H.Y., Lin X.H., Feng K.Q., Wang J. Clinical efficacies of inhaled corticosteroids plus theophylline in the treatment of bronchial asthma // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2013. Vol.93, Iss.14. P.1076–1079. PMID: 23902840.
13. Calzetta L., Matera M.G., Goldstein M.F., Fairweather W.R., Howard W.W., Cazzola M., Rogliani P. A long-term clinical trial on the efficacy and safety profile of doxofylline in Asthma: The LESDA study // Pulm. Pharmacol. Ther. 2020. Vol.60. Article number: 101883. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2019.101883>
14. Page C.P. Doxofylline: a "novofylline" // Pulm. Pharmacol. Ther. 2010. Vol.23, Iss.4. P.231–234. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2010.04.002>
15. Qin J., Wang G., Han D. Benefits of LAMA in patients with asthma-COPD overlap: A systematic review and meta-analysis // Clin. Immunol. 2022. Vol.237. Article number: 108986. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2022.108986>
16. Wollin L., Pieper M. Tiotropiumbromide exerts anti-inflammatory activity in a cigarette smoke mouse model of COPD // Pulm. Pharmacol. Ther. 2010. Vol.23, Iss.4. P.345–354. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2010.03.008>
17. Bos I., Gosens R., Zuidhof A., Schaafsma D., Halayko A.J., Meurs H., Zaagsma J. Inhibition of allergen-induced airway remodelling by tiotropium and budesonide: a comparison // Eur. Respir. J. 2007. Vol.30, Iss.4. P.653–661. <https://doi.org/10.1183/09031936.00004907>
18. Gosens R., Bos I.S.T., Zaagsma J., Meurs H. Protective effects of tiotropium bromide in the progression of airway

- smooth muscle remodeling // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005. Vol.171, Iss.10. P.1096–1102. <https://doi.org/10.1164/rccm.200409-1249OC>
19. Restrepo R.D. Use of inhaled anticholinergic agents in obstructive airway disease // *Respir. Care* 2007. Vol.52, Iss.7. P.833–851. PMID: 17594728
20. Brown S.M., Koarai A., Sturton R.G., Nicholson A.G., Barnes P.J., Donnelly L.E. A role for M(2) and M(3) muscarinic receptors in the contraction of rat and human small airways // *Eur. J. Pharmacol.* 2013. Vol.702, Iss.1-3. P.109–115. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.01.054>
21. Befekadu E., Onofrei C., Colice G.L. Tiotropium in asthma: a systematic review // *J. Asthma Allergy*. 2014. Vol.27, Iss.7. P.11–21. <https://doi.org/10.2147/JAA.S38841>
22. Vogelberg C., Engel M., Moroni-Zentgraf P., Leonaviciute-Klimantaviciene M., Sigmund R., Downie J., Nething K., Vevere V., Vandewalker M. Tiotropium in asthmatic adolescents symptomatic despite inhaled corticosteroids: a randomised dose-ranging study // *Respir. Med.* 2014. Vol.108, Iss.9. P.1268–1276. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.06.011>
23. Schulman E.S. Development of a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) for the treatment of allergic respiratory disorders // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol.164, Iss.8(Pt2). S6–S11. https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.supplement_1.2103025
24. Pereira Santos M.C., Campos Melo A., Caetano A., Caiado J., Mendes A., Pereira Barbosa M., Branco Ferreira M. Longitudinal study of the expression of FcεRI and IgE on basophils and dendritic cells in association with basophil function in two patients with severe allergic asthma treated with omalizumab // *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2015. Vol.47, Iss.2. P.38–40. PMID: 25781192
25. Dantzer J.A., Wood R.A. Omalizumab as an adjuvant in food allergen immunotherapy // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2021. Vol.21, Iss.3. P.278–285. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000736>
26. Tampouratzi L., Kanni T., Katsantonis J., Douvali T. Maculopapular cutaneous mastocytosis successfully treated with omalizumab // *Acta Dermatovenereol. Croat.* 2021. Vol.291, Iss.1. P.60–61. PMID: 34477069.
27. Ermertcan A.T., Aktaş A., Öztürk F., Temiz P. Urticarial vasculitis successfully treated with omalizumab // *Cutis*. 2021. Vol.107, Iss.5. E19–E21. <https://doi.org/10.12788/cutis.0272>
28. Takatsu K. Interleukin-5 and IL-5 receptor in health and diseases // *Proc. Jpn Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* 2011. Vol.87, Iss.8. P.463–485. <https://doi.org/10.2183/pjab.87.463>
29. Yoshimura-Uchiyama C., Yamaguchi M., Nagase H., Matsushima K., Igarashi T., Iwata T., Yamamoto K., Hirai K. Changing expression of IL-3 and IL-5 receptors in cultured human eosinophils // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003. Vol.309, Iss.1. P.26–31. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(03\)01526-2](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(03)01526-2)
30. Molfino N.A., Gossage D., Kolbeck R., Parker J.M., Geba G.P. Molecular and clinical rationale for therapeutic targeting of interleukin-5 and its receptor // *Clin. Exp. Allergy*. 2012. Vol.42, Iss.5. P.712–737. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03854.x>
31. Busse W., Chupp G., Nagase H., Albers F.C., Doyle S., Shen Q., Bratton D.J., Gunsoy N.B. Anti-IL-5 treatments in patients with severe asthma by blood eosinophil thresholds: Indirect treatment comparison // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019. Vol.143, Iss.6. Article number: 2336. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.08.031>
32. Hillas G., Fouka E., Papaioannou A.I. Antibodies targeting the interleukin-5 signaling pathway used as add-on therapy for patients with severe eosinophilic asthma: a review of the mechanism of action, efficacy, and safety of the subcutaneously administered agents, mepolizumab and benralizumab // *Expert Rev. Respir. Med.* 2020. Vol.14, Iss.4. P.353–365. <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1718495>
33. Haldar P., Brightling C.E., Hargadon B., Gupta S., Monteiro W., Sousa A., Marshall R.P., Bradding P., Green R.H., Wardlaw A.J., Pavord I.D. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol.364, Iss.6. Article number: 588. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808991>
34. Yang W., Dong Z., Li Y., Zhang Y., Fu H., Xie Y. Therapeutic efficacy of chitosan nanoparticles loaded with BCG-polysaccharide nucleic acid and ovalbumin on airway inflammation in asthmatic mice // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2021. Vol.40, Iss.8. P.1623–1631. <https://doi.org/10.1007/s10096-021-04183-9>
35. Zhou Y. The clinical effect of BCG polysaccharide nucleic acid and live attenuated BCG on asthma and its effect on the level of serum cytokines and immune cells // *Medical Innovation of China*. 2020, Vol.17, Iss.5. P.101–104. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-4985.2020.05.026>
36. Badovinac M., Nadrah K., Harlander M. Role of macrolide antibiotics in the treatment of chronic pulmonary diseases // *Zdrav. Vestn.* 2020. Vol.89, Iss.7-8. P.446–457. <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.2955>
37. Altenburg J., de Graaff C.S., van der Werf T.S., Boersma W.G. Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics – part 1: biological mechanisms // *Respiration*. 2011. Vol.81, Iss.1. P.67–74. <https://doi.org/10.1159/000320319>
38. Asgrimsson V., Gudjonsson T., Gudmundsson G.H., Baldursson O. Novel effects of azithromycin on tight junction proteins in human airway epithelia // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006. Vol.50, Iss.5. P.1805–1812. <https://doi.org/10.1128/AAC.50.5.1805-1812.2006>
39. Tojima I., Shimizu S., Ogawa T., Kouzaki H., Omura S., Sunazuka T., Shimizu T. Anti-inflammatory effects of a

novel non-antibiotic macrolide, EM900, on mucus secretion of airway epithelium // *Auris. Nasus. Larynx*. 2015. Vol.42, Iss.4. P.332–336. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2015.02.003>

40. Gibson P.G., Yang I.A., Upham J.W., Reynolds P.N., Hodge S., James A.L., Jenkins C., Peters M.J., Marks G.B., Baraket M., Powell H., Taylor S.L., Leong LEX, Rogers G.B., Simpson J.L. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet*. 2017. Vol.390, Iss.10095. P.659–668. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31281-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31281-3)

41. Yang W., Dong Z., Li Y., Zhang Y., Fu H., Xie Y. Therapeutic efficacy of chitosan nanoparticles loaded with BCG-polysaccharide nucleic acid and ovalbumin on airway inflammation in asthmatic mice // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2021. Vol.40, Iss.8. P.1623–1631. <https://doi.org/10.1007/s10096-021-04183-9>

42. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Update 2019). URL: <http://www.ginasthma.org/>

43. Esteban-Gorgojo I., Antolín-Amérigo D., Domínguez-Ortega J., Quirce S. Non-eosinophilic asthma: current perspectives // *J. Asthma Allergy*. 2018. Iss.11. P.267–281. <https://doi.org/10.2147/JAA.S153097>

44. Nakao R., Yamamoto S., Yasumoto Y., Oishi K. Dosing schedule-dependent attenuation of dexamethasone-induced muscle atrophy in mice // *Chronobiol. Int.* 2014. Vol.31, Iss.4. P.506–514. <https://doi.org/10.3109/07420528.2013.872654>

45. Recto, M.T., Gabriel, M.T., Kulthanan, K., Tantilipikorn P., Aw D.C., Lee T.H., Chwen C.C., Mutusamy S., Hao N.T., Quang V.T., Canonica G.W. Selecting optimal second-generation antihistamines for allergic rhinitis and urticaria in Asia // *Clin. Mol. Allergy*. 2017. Vol.15. Article number: 19. <https://doi.org/10.1186/s12948-017-0074-3>

46. Fang L. Effects of cetirizine drops combined with budesonide inhaler on pulmonary function in children with acute asthma // *Journal of Clinical Medicine in Practice*. 2020. Vol.24, Iss.3. P.87–89 <https://doi.org/10.7619/jcmp.202003025>

47. Matsuda S., Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine // *Immunopharmacology*. 2000. Vol.47, Iss.2-3. P.119–125. [https://doi.org/10.1016/S0162-3109\(00\)00192-2](https://doi.org/10.1016/S0162-3109(00)00192-2)

48. Harrison C.A., Bastan R., Peirce M.J., Munday M.R., Peachell P.T. Role of calcineurin in the regulation of human lung mast cell and basophil function by cyclosporine and FK506 // *Br. J. Pharmacol.* 2007. Vol.150, Iss.4. P.509–518. <https://doi.org/10.1038/sj.bjpp.0707002>

49. Stemmy E.J., Balsley M.A., Jurjus R.A., Damsker J.M., Bukrinsky M.I., Constant S.L. Blocking cyclophilins in the chronic phase of asthma reduces the persistence of leukocytes and disease reactivation // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011. Vol.45, Iss.5. P.991–998. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2011-0007OC>

50. Bilocca D., Hargadon B., Pavord I.D., Green R.H., Brightling C.E., Bradding P., Wardlaw A.J., Martin N., Murphy A.C., Siddiqui S. The role of oral methotrexate as a steroid sparing agent in refractory eosinophilic asthma // *Chron. Respir. Dis.* 2018. Vol.15, Iss.1. P.85–87. <https://doi.org/10.1177/1479972317709650>

51. Knarborg M., Hilberg O., Dahl R. Methotrexate may be a useful corticosteroid reducing treatment of severe asthma // *Ugeskr. Laeger*. 2014. Vol.176, Iss.15. Article number: 10130598. PMID: 25350142.

52. Yarova P.L., Stewart A.L., Sathish V., Britt R.D. Jr, Thompson M.A., P Lowe A.P., Freeman M., Aravamudan B., Kita H., Brennan S.C., Schepelmann M., Davies T., Yung S., Cholisoh Z., Kidd E.J., Ford W.R., Broadley K.J., Rietdorf K., Chang W., Bin Khayat M.E., Ward D.T., Corrigan C.J., T Ward J.P., Kemp P.J., Pabelick C.M., Prakash Y.S., Riccardi D. Calcium-sensing receptor antagonists abrogate airway hyperresponsiveness and inflammation in allergic asthma // *Sci. Transl. Med.* 2015. Vol.7, Iss.284. Article number: 284ra60. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa0282>

53. Corrigan C.J. Calcilytics: a non-steroidal replacement for inhaled steroid and SABA/LABA therapy of human asthma? // *Expert Rev. Respir. Med.* 2020. Vol.14, Iss.8. P.807–816. <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1756779>

REFERENCES

1. Dhar R., Talwar D., James P., Mishra A., Vachaparambil J., Patil S., Khatri N., Bhagat, S., Barkate H. ICS/Ultra LABA in the Treatment of Obstructive Airway Diseases: A Consensus of Indian Experts. *Adv. Respir. Med.* 2022; 90(5):407–424. <https://doi.org/10.3390/arm90050051>

2. Ramsahai J.M., Wark P.A. Appropriate use of oral corticosteroids for severe asthma. *Med. J. Aust.* 2018; 209(52):18–21. <https://doi.org/10.5694/mja18.00134>

3. Knox A.J., Mortimer K. Combining inhaled glucocorticoids and long acting beta(2)-adrenoceptor agonists in asthma and COPD. *Br. J. Pharmacol.* 2008; 153(6):1085–1086. <https://doi.org/10.1038/bjp.2008.4>

4. Batrakova E., Kartashova O., Babaskina L., Pashanova O. Effect of combined glucocorticoid therapy on bronchial asthma dynamics. *Allergol. Immunopathol. (Madr)* 2022; 50(1):68–74. <https://doi.org/10.15586/aei.v50i1.481>

5. Ogawa K., Tanaka S., Limin Y., Arata N., Sago H., Yamamoto-Hanada K., Narita M., Ohya Y. Beta-2 receptor agonist exposure in the uterus associated with subsequent risk of childhood asthma. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2017; 28(8):746–753. <https://doi.org/10.1111/pai.12805>

6. Joshi T., Johnson M., Newton R., Giembycz M.A. The long-acting β 2-adrenoceptor agonist, indacaterol, enhances glucocorticoid receptor-mediated transcription in human airway epithelial cells in a gene- and agonist-dependent manner. *Br. J. Pharmacol.* 2015; 172(10):2634–2653. <https://doi.org/10.1111/bph.13087>

7. Baggott C., Hardy J., Sparks J., Holliday M., Hall D., Vohlidkova A., Hancox R.J., Weatherall M., Fingleton J., Beasley R. PRACTICAL Study Team. Self-titration of inhaled corticosteroid and β_2 -agonist in response to symptoms in mild asthma: a pre-specified analysis from the PRACTICAL randomised controlled trial. *Eur. Respir. J.* 2020; 56(4):2000170. <https://doi.org/10.1183/13993003.00170-2020>
8. Islami H., Krasniqi S., Ahmetaj H., Haliti N., Kurtishi I., Ahmetaj S., Ibrahim I. Phentolamine action in permeability of airways at patients with bronchial asthma. *Med. Arh.* 2011; 65(1):4–8. PMID: 21534442.
9. Islami P., Ilazi A., Jakupi A., Bexheti S., Islami H. Importance of alpha-adrenergic receptor subtypes in regulating of airways tonus at patients with bronchial asthma. *Acta Inform. Med.* 2014; 22(3):174–178. <https://doi.org/10.5455/aim.2014.22.174-178>
10. Han R.F., Li H.Y., Wang J.W., Cong X.J. Study on clinical effect and immunologic mechanism of infants capillary bronchitis secondary bronchial asthma treated with bacterial lysates Broncho-Vaxom. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016; 20(10):2151–2155. PMID: 27249617.
11. Manoharan A., Morrison A.E., Lipworth B.J. Effects of adding tiotropium or aclidinium as triple therapy using impulse oscillometry in COPD. *Lung* 2016; 194(2):259–266. <https://doi.org/10.1007/s00408-015-9839-y>
12. Chen Z.C., Ding J.J., Qian H.Y., Lin X.H., Feng K.Q., Wang J. [Clinical efficacies of inhaled corticosteroids plus theophylline in the treatment of bronchial asthma]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2013; 93(14):1076–1079 (in Chinese). PMID: 23902840.
13. Calzetta L., Matera M.G., Goldstein M.F., Fairweather W.R., Howard W.W., Cazzola M., Rogliani P. A long-term clinical trial on the efficacy and safety profile of doxofylline in Asthma: The LESDA study. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2020; 60:101883. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2019.101883>
14. Page C.P. Doxofylline: a "novofylline". *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2010; 23(4):231–234. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2010.04.002>
15. Qin J., Wang G., Han D. Benefits of LAMA in patients with asthma-COPD overlap: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Immunol.* 2022; 237:108986. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2022.108986>
16. Wollin L., Pieper M. Tiotropiumbromide exerts anti-inflammatory activity in a cigarette smoke mouse model of COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2010; 23(4):345–354. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2010.03.008>
17. Bos I., Gosens R., Zuidhof A., Schaafsma D., Halayko A.J., Meurs H., Zaagsma J. Inhibition of allergen-induced airway remodelling by tiotropium and budesonide: a comparison. *Eur. Respir. J.* 2007; 30(4):653–661. <https://doi.org/10.1183/09031936.00004907>
18. Gosens R., Bos I.S.T., Zaagsma J., Meurs H. Protective effects of tiotropium bromide in the progression of airway smooth muscle remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171(10):1096–1102. <https://doi.org/10.1164/rccm.200409-1249OC>
19. Restrepo R.D. Use of inhaled anticholinergic agents in obstructive airway disease. *Respir. Care* 2007; 52(7):833–851. PMID: 17594728
20. Brown S.M., Koarai A., Sturton R.G., Nicholson A.G., Barnes P.J., Donnelly L.E. A role for M(2) and M(3) muscarinic receptors in the contraction of rat and human small airways. *Eur. J. Pharmacol.* 2013; 702(1-3):109–115. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.01.054>
21. Befekadu E., Onofrei C., Colice G.L. Tiotropium in asthma: a systematic review. *J. Asthma Allergy* 2014; 27(7):11–21. <https://doi.org/10.2147/JAA.S38841>
22. Vogelberg C., Engel M., Moroni-Zentgraf P., Leonaviciute-Klimantaviciene M., Sigmund R., Downie J., Nething K., Vevere V., Vandewalker M. Tiotropium in asthmatic adolescents symptomatic despite inhaled corticosteroids: a randomised dose-ranging study. *Respir. Med.* 2014; 108(9):1268–1276. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.06.011>
23. Schulman E.S. Development of a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) for the treatment of allergic respiratory disorders. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164(8) (Pt2): S6–S11. https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.supplement_1.2103025
24. Pereira Santos M.C., Campos Melo A., Caetano A., Caiado J., Mendes A., Pereira Barbosa M., Branco Ferreira M. Longitudinal study of the expression of Fc ϵ RI and IgE on basophils and dendritic cells in association with basophil function in two patients with severe allergic asthma treated with omalizumab. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 47(2):38–40. PMID: 25781192
25. Dantzer J.A., Wood R.A. Omalizumab as an adjuvant in food allergen immunotherapy. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2021; 21(3):278–285. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000736>
26. Tampouratzi L., Kanni T., Katsantonis J., Douvali T. Maculopapular cutaneous mastocytosis successfully treated with omalizumab. *Acta Dermatovenerol. Croat.* 2021; 291(1):60–61. PMID: 34477069.
27. Ermercan A.T., Aktaş A., Öztürk F., Temiz P. Urticarial vasculitis successfully treated with omalizumab. *Cutis* 2021; 107(5):E19–E21. <https://doi.org/10.12788/cutis.0272>
28. Takatsu K. Interleukin-5 and IL-5 receptor in health and diseases. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* 2011; 87(8):463–485. <https://doi.org/10.2183/pjab.87.463>

29. Yoshimura-Uchiyama C., Yamaguchi M., Nagase H., Matsushima K., Igarashi T., Iwata T., Yamamoto K., Hirai K. Changing expression of IL-3 and IL-5 receptors in cultured human eosinophils. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003; 309(1):26–31. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(03\)01526-2](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(03)01526-2)
30. Molino N.A., Gossage D., Kolbeck R., Parker J.M., Geba G.P. Molecular and clinical rationale for therapeutic targeting of interleukin-5 and its receptor. *Clin. Exp. Allergy* 2012; 42(5):712–737. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03854.x>
31. Busse W., Chupp G., Nagase H., Albers F.C., Doyle S., Shen Q., Bratton D.J., Gunsoy N.B. Anti-IL-5 treatments in patients with severe asthma by blood eosinophil thresholds: Indirect treatment comparison. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 143(6):2336. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.08.031>
32. Hillas G., Fouka E., Papaioannou A.I. Antibodies targeting the interleukin-5 signaling pathway used as add-on therapy for patients with severe eosinophilic asthma: a review of the mechanism of action, efficacy, and safety of the subcutaneously administered agents, mepolizumab and benralizumab. *Expert Rev. Respir. Med.* 2020; 14(4):353–365. <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1718495>
33. Haldar P., Brightling C.E., Hargadon B., Gupta S., Monteiro W., Sousa A., Marshall R.P., Bradding P., Green R.H., Wardlaw A.J., Pavord I.D. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364(6):588. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808991>
34. Yang W., Dong Z., Li Y., Zhang Y., Fu H., Xie Y. Therapeutic efficacy of chitosan nanoparticles loaded with BCG-polysaccharide nucleic acid and ovalbumin on airway inflammation in asthmatic mice. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2021; 40(8):1623–1631. <https://doi.org/10.1007/s10096-021-04183-9>
35. Zhou Y. [The clinical effect of BCG polysaccharide nucleic acid and live attenuated BCG on asthma and its effect on the level of serum cytokines and immune cells]. *Medical Innovation of China* 2020; 17(5):101–104 (in Chinese). <https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-4985.2020.05.026>
36. Badovinac M., Nadrah K., Harlander M. Role of macrolide antibiotics in the treatment of chronic pulmonary diseases. *Zdrav. Vestn.* 2020; 89(7-8):446–457. <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.2955>
37. Altenburg J., de Graaff C.S., van der Werf T.S., Boersma W.G. Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics – part 1: biological mechanisms. *Respiration* 2011; 81(1):67–74. <https://doi.org/10.1159/000320319>
38. Asgrimsson V., Gudjonsson T., Gudmundsson G.H., Baldursson O. Novel effects of azithromycin on tight junction proteins in human airway epithelia. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006; 50(5):1805–1812. <https://doi.org/10.1128/AAC.50.5.1805-1812.2006>
39. Tojima I., Shimizu S., Ogawa T., Kouzaki H., Omura S., Sunazuka T., Shimizu T. Anti-inflammatory effects of a novel non-antibiotic macrolide, EM900, on mucus secretion of airway epithelium. *Auris. Nasus. Larynx* 2015; 42(4):332–336. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2015.02.003>
40. Gibson P.G., Yang I.A., Upham J.W., Reynolds P.N., Hodge S., James A.L., Jenkins C., Peters M.J., Marks G.B., Baraket M., Powell H., Taylor S.L., Leong LEX, Rogers G.B., Simpson J.L. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 390(10095):659–668. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31281-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31281-3)
41. Yang W., Dong Z., Li Y., Zhang Y., Fu H., Xie Y. Therapeutic efficacy of chitosan nanoparticles loaded with BCG-polysaccharide nucleic acid and ovalbumin on airway inflammation in asthmatic mice. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2021; 40(8):1623–1631. <https://doi.org/10.1007/s10096-021-04183-9>
42. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Update 2019). Available at: <http://www.ginasthma.org/>
43. Esteban-Gorgojo I., Antolín-Amérigo D., Domínguez-Ortega J., Quirce S. Non-eosinophilic asthma: current perspectives. *J. Asthma Allergy* 2018; 11:267–281. <https://doi.org/10.2147/JAA.S153097>
44. Nakao R., Yamamoto S., Yasumoto Y., Oishi K. Dosing schedule-dependent attenuation of dexamethasone-induced muscle atrophy in mice. *Chronobiol. Int.* 2014; 31(4):506–514. <https://doi.org/10.3109/07420528.2013.872654>
45. Recto, M.T., Gabriel, M.T., Kulthanan, K., Tantilipikorn P., Aw D.C., Lee T.H., Chwen C.C., Mutusamy S., Hao N.T., Quang V.T., Canonica G.W. Selecting optimal second-generation antihistamines for allergic rhinitis and urticaria in Asia. *Clin. Mol. Allergy* 2017; 15:19. <https://doi.org/10.1186/s12948-017-0074-3>
46. Fang L. [Effects of cetirizine drops combined with budesonide inhaler on pulmonary function in children with acute asthma]. *Journal of Clinical Medicine in Practice* 2020; 24(3):87–89 (in Chinese). <https://doi.org/10.7619/jcmp.202003025>
47. Matsuda S., Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology* 2000; 47(2-3):119–125. [https://doi.org/10.1016/S0162-3109\(00\)00192-2](https://doi.org/10.1016/S0162-3109(00)00192-2)
48. Harrison C.A., Bastan R., Peirce M.J., Munday M.R., Peachell P.T. Role of calcineurin in the regulation of human lung mast cell and basophil function by cyclosporine and FK506. *Br. J. Pharmacol.* 2007; 150(4):509–518. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707002>
49. Stemmy E.J., Balsley M.A., Jurjus R.A., Damsker J.M., Bukrinsky M.I., Constant S.L. Blocking cyclophilins in

the chronic phase of asthma reduces the persistence of leukocytes and disease reactivation. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011; 45(5):991–998. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2011-0007OC>

50. Bilocca D., Hargadon B., Pavord I.D., Green R.H., Brightling C.E., Bradding P., Wardlaw A.J., Martin N., Murphy A.C., Siddiqui S. The role of oral methotrexate as a steroid sparing agent in refractory eosinophilic asthma. *Chron. Respir. Dis.* 2018; 15(1):85–87. <https://doi.org/10.1177/1479972317709650>

51. Knarborg M., Hilberg O., Dahl R. [Methotrexate may be a useful corticosteroid reducing treatment of severe asthma]. *Ugeskr. Laeger* 2014; 176(15):10130598 (in Danish). PMID: 25350142.

52. Yarova P.L., Stewart A.L., Sathish V., Britt R.D. Jr, Thompson M.A., P Lowe A.P., Freeman M., Aravamudan B., Kita H., Brennan S.C., Schepelmann M., Davies T., Yung S., Cholisoh Z., Kidd E.J., Ford W.R., Broadley K.J., Rietdorf K., Chang W., Bin Khayat M.E., Ward D.T., Corrigan C.J., T Ward J.P., Kemp P.J., Pabelick C.M., Prakash Y.S., Riccardi D. Calcium-sensing receptor antagonists abrogate airway hyperresponsiveness and inflammation in allergic asthma. *Sci. Transl. Med.* 2015; 7(284):284ra60. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa0282>

53. Corrigan C.J. Calcilytics: a non-steroidal replacement for inhaled steroid and SABA/LABA therapy of human asthma? *Expert Rev. Respir. Med.* 2020; 14(8):807–816. <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1756779>

Информация об авторах:

Ли Ефэй, врач (магистр), отдел респираторной медицины, Первая больница при Харбинском медицинском университете, КНР; e-mail: ly13304560872@163.com

Чжан Вэй, профессор, заведующий отделением, отдел респираторной медицины, Первая больница при Харбинском медицинском университете, КНР

Чен Сюэ, врач (магистр), отдел респираторной медицины, Первая больница при Харбинском медицинском университете, КНР

Пан Чэнью, врач (магистр), отдел респираторной медицины, Первая больница при Харбинском медицинском университете, КНР

Author information:

Li Yefei, Physician (M.Sc.), Department of Respiratory Medicine, Harbin Medical University First Hospital, PRC; e-mail: ly13304560872@163.com

Zhang Wei, Professor, Head of Department, Department of Respiratory Medicine, Harbin Medical University First Hospital, PRC

Chen Xue, Physician (M.Sc.), Department of Respiratory Medicine, Harbin Medical University First Hospital, PRC

Pang Chenyou, Medical Doctor (M.Sc.), Department of Respiratory Medicine, Harbin Medical University First Hospital, PRC

Поступила 24.10.2022
Принята к печати 21.11.2022

Received October 24, 2022
Accepted November 21, 2022

Подписано к печати 21.12.2022. Дата выхода из печати 30.12.2022. Дата выхода в свет: 30.12.2022. Сверстано в ДНЦ ФПД, отпечатано в типографии ООО "Издательско-полиграфический комплекс ОДЕОН", г. Благовещенск, ул. Вокзальная, 75. Формат 60x84 1/8. Усл. печ. л. 17,2. Тираж 500 экз. Учредитель и издатель журнала Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания". Адрес издателя: 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. Телефон (факс) 77-28-00. Главный редактор академик РАН В.П. Колосов. Ответственный за выпуск д.м.н. А.Н. Одириев. Свободная цена.