

# Возможности использования иммуносупрессоров и их аэрозольной доставки в легкие при лечении тяжелой бронхиальной астмы

В.И. Кобылянский

ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России

**Для корреспонденции:**  
В.И. Кобылянский,  
115682, Москва,  
Ореховый б-р, 28.  
kobylyansky@mail.ru.

Ключевым звеном в лечении бронхиальной астмы (БА) остаются глюкокортикостероиды, основным недостатком которых являются системные побочные эффекты. Риск их развития значительно повышается при тяжелой БА, когда часто возникает потребность в высоких дозах глюкокортикостероидов, длительном и системном их применении. На протяжении последних 50 лет у пациентов с неконтролируемой БА предпринимались попытки использования различных препаратов, уменьшающих потребность в глюкокортикостероидах, т.е. оказывающих стероидосберегающее действие. Эффективность некоторых из них, в частности цитостатиков и ингибиторов кальциневрина, в том в виде аэрозолей, не была подтверждена в клинических исследованиях, поэтому сегодня они не используются в клинической практике. Более перспективными для лечения пациентов с тяжелой БА являются моноклональные антитела, которые блокируют действие IgE или основных цитокинов, участвующих в патогенезе заболевания.

**Ключевые слова.** Тяжелая бронхиальная астма, фенотипы, эндотипы, иммуносупрессоры, стероидосберегающий эффект, аэрозоль.

**Для цитирования:**  
Кобылянский В.И.  
Возможности использования иммуносупрессоров и их аэрозольной доставки в легкие при лечении тяжелой бронхиальной астмы. Клин фармако тер 2022; 31(2):69-75 [Kobylyansky V. Immunosuppressive agents and their aerosol delivery in severe bronchial asthma. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(2):69-75 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-2-69-75.

Важную роль в лечении бронхиальной астмы (БА) играют ингаляционные глюкокортикостероиды, эффективность и относительная безопасность которых при легком и среднетяжелом течении заболевания убедительно доказаны [1]. Однако при тяжелой БА, которая наблюдается у 5-20% пациентов, эффект глюкокортикостероидов часто оказывается недостаточным, что требует их длительного применения в более высоких суточных дозах, а также назначения внутрь [2]. Это увеличивает частоту и тяжесть системных побочных эффектов и вызывает ухудшение качества

жизни пациентов и рост затрат на лечение [3-5]. Соответственно, перед медициной стоит проблема, как повысить эффективность противоастматической терапии и одновременно свести к минимуму применение глюкокортикостероидов и их побочные эффекты.

Считается, что воспаление, лежащее в основе дисфункции дыхательных путей при БА, возникает в результате нарушения иммунного ответа на антигены окружающей среды у генетически предрасположенного человека [6,7]. Иммунный ответ формируется CD4+ Т-хелперными клетками (Th2), дифференцировка и многие эффекторные функции которых опосредуются различными цитокинами, играющими ключевую роль в развитии БА. В настоящее время существуют стероидосберегающие препараты, которые оказывают положительное влияние на функцию иммунной системы и Th2 воспаление и благодаря этому позволяют снизить эффективную дозу глюкокортикостероидов или даже полностью отказаться от их применения [8]. Некоторые из них используются off-label, т.е. без официально зарегистрированных показаний, как правило, в дополнение к стандартным средствам, в то время как другие предназначены для таргетной терапии и могут применяться как в составе комбинированного лечения, так и по отдельности.

Целью настоящего обзора был анализ эффективности стероидосберегающих препаратов и возможности их аэрозольной доставки в легкие при лечении БА. Поиск оригинальных исследований и обзоров проводился в базах данных PubMed, Cochrane и Index Medicus по ключевым словам тяжелая бронхиальная астма, фенотипы, эндотипы, иммуносупрессоры, стероидосберегающий эффект, аэрозоль. Большинство работ были опубликованы в 2015-2022 гг.

ТАБЛИЦА 1. Иммуносупрессивные препараты при тяжелой БА

	Цитостатики с анти-пролиферативным действием	Цитостатики с аниметаболическим действием	Ингибиторы кальциневрина	Моноклональные антитела
Учет фенотипа, эндотипа	-	-	-	+
Кортикостероидосберегающий эффект	±	±	±	++
Возможность отмены ГКС	-	-	-	+
Цитотоксическое действие	+	+	+	-
Другие побочные эффекты	++	++	++	+
Период исследования, годы	1950-2000	1950-2000	1950-2000	2000-наст. время
Официальные показания и рекомендации	-	-	-	+
Перспективы	-	-	-	+

### Иммуносупрессивные препараты в лечении тяжелой БА

БА — это неоднородное заболевание, при лечении которого необходимо учитывать его фенотипы и эндотипы, чтобы обеспечить стратифицированный и персонализированный подход к противоастматической терапии и, следовательно, ее максимальную эффективность. Это касается и возможного применения иммуносупрессивных препаратов, оказывающих действие на Th2 воспаление [9]. В зависимости от характера воспаления дыхательных путей выделяют эозинофильный и нейтрофильный фенотипы БА [10]. Первый характеризуется хорошим ответом на глюкокортикостероиды, в то время как второй обычно ассоциируется с тяжелым течением заболевания и относительной резистентностью к препаратам этой группы. Данные о взаимосвязи между клеточным воспалением и течением БА подтверждают концепцию о том, что пациенты с БА, несмотря на сходство клинических проявлений, могут быть распределены на определенные группы, имеющие некоторые специфические особенности. Эозинофильный и нейтрофильный варианты БА не являются взаимоисключающими подтипами [11,12]. Нейтрофилы накапливаются в дыхательных путях у пациентов с более тяжелой бронхиальной обструкцией, но одновременно в клеточных инфильтратах может содержаться большое количество и эозинофилов. Кроме того, количество нейтрофилов в бронхиальном секрете значительно увеличивается во время тяжелых обострений БА [13]. Эозинофильное воспаление также бывает устойчивым к глюкокортикостероидам, а комбинированное эозинофильное/нейтрофильное воспаление может рассматриваться как основа тяжелой БА [14].

В настоящее время выделяют также два эндотипа БА — T2-эндотип, обусловленный воспалением T2-типа, и не-T2-эндотип, который не связан с воспалением T2-типа (T2-high and T2-low, соответственно) [15-17]. T2-эндотип характеризуется повышенной секрецией интерлейкина (ИЛ)-4, ИЛ-5 и ИЛ-13, которые выделяются Th2-клетками и врожденными лимфоидными клетками 2-го типа, а также увеличением содержания общего IgE, количества эозинофилов в крови и мокроте, фракции NO в выдыхаемом воздухе. При не-T2-эндотипе БА наблюдаются нормальные количество эозинофилов и тучных клеток в подслизистом слое дыхательных путей и толщина субэпителиальной

базальной мембраны, нейтрофильное или пауцигранулоцитарное воспаление и неконтролируемое течение БА [15,17,18]. При этом может отсутствовать ответ даже на адекватную стандартную схему лечения, включающую глюкокортикостероиды [16,19]. Установить наличие не-T2-эндотипа БА в клинической практике позволяет отсутствие указанных выше биомаркеров (например, недостаток NO в выдыхаемом воздухе), а также увеличение содержания продуктов нейтрофилов, таких как нейтрофильная эластаза,  $\alpha_1$ -антитрипсин, ИЛ-8 и ИЛ-17 [18,20]. Определение фенотипа БА и доминирующего типа воспаления и его биологических маркеров необходимо для планирования эффективной стратегии противоастматической терапии [21,22].

Необходимо иметь в виду, что неконтролируемое течение БА может быть связано с действием многих других факторов, в том числе сопутствующих заболеваний (воспалительные заболевания верхних и нижних дыхательных путей, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ожирение, апноэ во время сна и др.), курения, нарушения режима аэрозольной терапии, взаимоотношений между пациентом и врачом, психологических отклонений и др. [22].

Ключевым звеном в лечении БА остаются глюкокортикостероиды, которые оказывают иммунорегуляторное, противовоспалительное и противоаллергическое действие. Однако глюкокортикостероиды вызывают различные системные нежелательные эффекты, которые максимально выражены при тяжелой БА, когда их суточные дозы и продолжительность приема значительно увеличиваются и требуется системное применение препаратов этой группы. В связи с этим представляют интерес другие иммуносупрессивные препараты (табл. 1), которые можно было бы использовать при тяжелом течении заболевания с целью ограничения применения глюкокортикостероидов и повышения эффективности лечения. С их помощью можно влиять на различные звенья воспалительного процесса, чтобы обеспечивать контроль над ним при терапии тяжелой БА. Иммуносупрессивной активностью обладают цитостатики, которые оказывают алкилирующее действие (циклофосфамид, мелфалан) или являются антиметаболитами фолиевой кислоты (метотрексат), и ингибиторы кальциневрина, действующие на иммунофилины (например, циклоспорин). К иммуносупрессивным средствам можно также отнести генно-инженерные биологические препараты, которые представляют собой

моноклональные антитела, целенаправленно нейтрализующие те или иные цитокины и другие биологически активные вещества и тем самым блокирующие T2-воспаление, играющее центральную роль в патогенезе персистирующей БА [23]. Предполагается, что применение подобных препаратов позволит не только повысить эффективность противоастматической терапии, но и улучшить ее безопасность [24].

### **Иммуносупрессивные препараты и их аэрозольная доставка в легкие при лечении БА**

Попытки применения цитостатиков и ингибиторов кальциневрина, которые традиционно использовали для лечения злокачественных заболеваний и в трансплантологии, для лечения тяжелой БА предпринимались с 70-х годов прошлого столетия [25,26]. Результаты этих исследований оказались весьма противоречивыми. Данные некоторых небольших исследований, проводившихся в 80-90-х годах прошлого века, выглядели обнадеживающими [27-29], однако другие исследования не подтверждали пользу применения подобных препаратов [30,31]. По мнению исследователей, потенциал иммуносупрессивных препаратов был явно недостаточным и не позволял компенсировать побочные эффекты, которые наблюдались примерно у двух третей пациентов, хотя и были менее выраженными, чем при химиотерапии злокачественных опухолей [32-34]. При этом подобные исследования согласно рекомендациям по работе с цитотоксическими средствами в силу их летучести и возможности воздействия на слизистую оболочку дыхательных путей и кожу, например, мелфалана, сопряжены с необходимостью соблюдать определенные условия. Особенно это касается применения данных препаратов в виде аэрозолей, требующего специального оборудования (вытяжные шкафы, отдельное помещение и т.п.) [35]. Необходимо учитывать, что алкирующие цитостатики, такие как циклофосфан или мелфалан, обладают канцерогенной активностью, а отдаленные эффекты их применения в низких дозах изучены далеко недостаточно [36,37].

С целью снижения эффективной дозы иммуносупрессивных препаратов и побочных эффектов были разработаны технологии их аэрозольной доставки в легкие для повышения локальных концентраций лекарственных средств в патологическом очаге и снижения эффективных доз. Например, путем создания комплекса с циклодекстрином циклоспорин и мелфалан были переведены из гидрофобного состояния, характеризующегося низкой биодоступностью, в гидрофильное состояние, обеспечивающее проникновение действующего вещества через клеточные мембраны [27,38]. С той же целью применяли и другие солилизаторы, такие как пропиленгликоль или этанол [39]. Однако солилизаторы могут оказывать раздражающее действие на слизистую оболочку дыхательных путей и вызывать ее гипергидратацию [40], а также могут подавлять активность ресничек [38,40]. Эти два фактора, ухудшающие, соответственно, слизистое и цилиарное звенья мукоци-

лиарной системы, имеют важное значение, так как нарушения мукоцилиарного клиренса вносят вклад в развитие бронхолегочной патологии [38,41]. Поэтому были предложены и другие составы аэрозолей на водной основе, в том числе предусматривающие применение липосом [42]. Оптимизация доставки лекарственных веществ может осуществляться также с помощью наноносителей. Использование подобных аэрозолей способствует улучшению степени проникновения и равномерному распределению лекарственного вещества в дыхательных путях, пролонгированному высвобождению и действию препарата, а также снижению частоты дозирования и повышению приверженности к лечению [43]. При этом отсутствует чрезмерная гидратация слизистой оболочки эпителиальной выстилки дыхательных путей, которая оказывает негативное влияние на мукоцилиарный клиренс. Эффективность аэрозолей может быть повышена путем предварительного восстановления бронхиальной проходимости и/или выбора режима ингаляции на основании параметров дыхания пациента и работы ингалятора [44,45].

Однако, несмотря на усовершенствования аэрозольной терапии, до сих пор нет исследований, убедительно подтверждающих эффективность ингаляционного применения иммуносупрессивных препаратов и/или их значимое стероидосберегающее действие у пациентов с БА. Более того, некоторые исследователи отмечают негативное их влияние на мукоцилиарный клиренс в результате уменьшения продукции как кислой, так и нейтральной слизи бокаловидными клетками, что может ухудшить течение БА [46,47].

С начала 2000-х годов исследования иммуносупрессивных препаратов в виде аэрозолей у пациентов с БА были прекращены в силу их бесперспективности. Исключение составили единичные исследования, которые имели существенные ограничения, в том числе отсутствие адекватной группы сравнения, учета ключевых факторов, влияющих на эффективность аэрозоля, отраженных выше, обоснования использованных доз и их значительный разброс, использование слишком низких доз и др. [48-50].

Таким образом, анализ результатов исследований иммуносупрессивных препаратов, в том числе в виде аэрозолей, у пациентов с тяжелой БА свидетельствует об их низкой эффективности на фоне риска побочных эффектов (табл. 1) [51]. В связи с этим на протяжении последних двух десятилетий исследования подобных препаратов при БА не проводились, а возврат в единичных отечественных работах за этот период к исследованию подобных препаратов не оправдан.

### **Генно-инженерные биологические препараты в лечении БА**

Расширение знаний о патогенезе тяжелой БА с учетом ее фенотипов и эндотипов послужило основой для разработки инновационных методов лечения, основанных на использовании генно-инженерных биологических препаратов (моноклональных антител). Их применение

представляет собой новый этап в лечении пациентов с БА. Моноклональные антитела оказывают действие на специфические механизмы развития заболевания путем блокады действия провоспалительных интерлейкинов и уменьшения Т2-воспаления. Лечение генно-инженерными биологическими препаратами позволяет не только улучшить течение БА и предупредить ее обострения, но и существенно снизить эффективные дозы глюкокортикостероидов или даже отменить их [52]. Результаты ряда фармакоэкономических исследований показали и экономическую целесообразность таргетной противоастматической терапии [53,54].

Для лечения тяжелой БА одобрены 5 препаратов на основе моноклональных антител, в том числе омализумаб, меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб и дупиломаб. Омализумаб – это рекомбинантное моноклональное антитело, взаимодействующее с IgE, который занимает центральное место в патогенезе аллергического воспаления при БА [55,56]. Омализумаб применяют у пациентов с БА, сопровождающейся высоким уровнем IgE. Связываясь с IgE, омализумаб снижает его содержание на 88-99% [57]. Более того, препарат снижает экспрессию рецептора IgE на воспалительных клетках, тучных клетках и базофилах, тем самым нивелируя аллергический ответ, что способствует предотвращению обострений БА. Высокая эффективность и хорошая переносимость омализумаба подтверждены в многочисленных клинических исследованиях, в том числе предполагавших изучение различных биомаркеров, включая определение общего и антигенспецифического IgE, количества эозинофилов в крови и NO в выдыхаемом воздухе.

Меполизумаб, реслизумаб и бенрализумаб применяют у пациентов с тяжелой БА, сопровождающейся эозинофилией крови. Они блокируют действие ИЛ-5, который регулирует дифференцировку, рост, активацию, выживание и рекрутирование эозинофилов в дыхательные пути и, следовательно, играет ключевую роль в патогенезе эозинофильной БА [58,59]. Эти препараты снижают число обострений БА и улучшают параметры функции легких, а также оказывают стероидосберегающее действие независимо от количества эозинофилов в периферической крови [60-62]. Меполизумаб и реслизумаб непосредственно взаимодействуют с ИЛ-5, а бенрализумаб – с рецептором цитокина.

Дупиломаб представляет собой моноклональное антитело, которое связывается с рецептором ИЛ-4 и блокирует пути передачи сигналов ИЛ-4 и ИЛ-13 [63,64]. Эффективность и безопасность длительной терапии дупиломабом были подтверждены в исследовании TRAVERSE, проводившемся в 362 клинических центрах 27 стран [65]. В международном многоцентровом исследовании Liberty Asthma VOYAGE лечение дупиломабом вызывало снижение частоты тяжелых обострений БА и улучшало функцию легких и контроль над БА у детей в возрасте 6-11 лет с неконтролируемой БА средней и тяжелой степени [66]. Кроме того, дупи-

ломаб оказался эффективным в лечении полипоза носа и атопического дерматита, которые могут сопутствовать БА [67,68].

Следует отметить, что все перечисленные препараты предназначены для лечения эозинофильной БА (Т2-эндотипа), в то время как подходы к диагностике и лечению не-Т2-эндотипа заболевания лишь разрабатываются. В качестве возможных мишеней рассматриваются ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-23 и другие цитокины [69,70].

В последние годы изменилось представление о роли эпителия дыхательных путей в патогенезе БА. Если первоначально ему придавали в основном барьерную функцию, определяющуюся мукоцилиарным клиренсом, то в настоящее время показано, что эпителий дыхательных путей принимает активное участие в иммунном ответе, инициируя ранние реакции на внешние триггеры и управляя воспалительным каскадом. В частности, установлено, что эпителий выделяет три цитокина, известные как “алармины”, в том числе тимусный стромальный лимфопоэтин (ТСЛП), ИЛ-33 и ИЛ-25 [71,72]. Эти цитокины вызывают воспалительные реакции через многочисленные нисходящие пути, включая Т2 (ИЛ-4, ИЛ-13 и ИЛ-5), а также Т1 и Т17 (ИЛ-17), которые участвуют в патогенезе БА [73]. Роль ТСЛП и ИЛ-33 в развитии воспаления 2 типа БА подтверждается достоверным повышением содержания этих медиаторов в бронхиальных смывах и биоптатах слизистой оболочки бронхов [74-76]. Эти изменения коррелировали с тяжестью заболевания у пациентов с аллергическим (эозинофильным) фенотипом БА [77,78]. В настоящее время разрабатываются генно-инженерные биологические препараты, блокирующие действие цитокинов эпителия дыхательных путей (антиалармины) [79,80]. Первым таким препаратом стал тезепелумаб – моноклональное антитело, блокирующее действие ТСЛП, которому Американская администрация по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (FDA) присвоила статус “прорывного” (*breakthrough*) препарата для лечения пациентов с неэозинофильным фенотипом БА [81,82]. Тезепелумаб предотвращает взаимодействие ТСЛП с его гетеродимерным рецептором [83]. В рандомизированном клиническом исследовании PATHWAY лечение тезепелумабом привело к значительному снижению частоты ежегодных обострений БА вне зависимости от ее фенотипа и позволяло уменьшить суточную дозу глюкокортикостероидов.

Моноклональные антитела, взаимодействующие с ИЛ-33 или его рецептором, находятся в стадии клинической разработки. Эффективность этокимаба, относящегося к этому классу, не была подтверждена у пациентов с атопическим дерматитом и полипозом носа [84].

Представляют интерес лебрикизумаб и тралокинумаб – моноклональные антитела, которые блокируют действие ИЛ-13, играющего важную роль в патогенезе БА. В плацебо-контролируемых исследованиях у взрослых



пациентов с БА легкой и средней степени тяжести лечение лебрикизумабом не позволило добиться снижения частоты обострений заболевания и не оказывало существенного влияния на показатели функции легких и содержание биомаркеров [85,86]. Однако результаты ингаляционного введения моноклональных антител к ИЛ-13 (например, фрагмента VR942 в форме сухой порошка) у пациентов с БА оказались обнадеживающими [87,88]. В исследовании II фазы изучается моноклональное антитело против ТСЛП (CSJ117) в виде сухого порошка. Предварительные результаты свидетельствуют о том, что препарат вызывает значительную положительную динамику показателей функции легких и биомаркеров [89].

Несомненно, таргетная терапия является эффективным и весьма перспективным направлением лечения тяжелой БА, хотя ее существенным недостатком является высокая стоимость.

В настоящее время разрабатываются конъюгированные вакцины (киноиды) против ИЛ-4 и ИЛ-13, являющихся ключевыми медиаторами воспаления примерно у половины пациентов с БА [90]. Вакцины состоят из полисахаридного антигена, конъюгированного с молекулой-носителем [90]. В экспериментальных исследованиях на мышах было показано, что антитела, образующиеся при вакцинации киноидами, обладают высокой нейтрализующей активностью в отношении указанных цитокинов и теоретически могут служить альтернативой терапевтическому введению моноклональных антител. Вакцинация вызывала также значительное снижение содержания IgE и количества тучных клеток, а ее эффект после первичной иммунизации сохранялся в течение 1 года более чем у 60% мышей. По мнению авторов исследования, двойная вакцинация против ИЛ-4 и ИЛ-13 будет более эффективной, чем вакцинация против одного из двух цитокинов, и может рассматриваться как многообещающая стратегия лечения аллергической БА, однако это предположение должно быть подтверждено в дополнительных исследованиях. Подобные исследования планируются французскими биохнологическими компаниями [91].

## Заключение

Важное значение для улучшения результатов лечения тяжелой БА имеет использование различных препаратов, оказывающих стероидосберегающее действие. С этой целью пытались применять цитостатики и ингибиторы кальциневрина, которые в небольших исследованиях давали некоторый положительный эффект у пациентов с тяжелой БА, в частности позволяли снизить дозы глюкокортикостероидов. Однако побочные эффекты этих препаратов ограничивали возможность их применения. Ингаляционное введение иммуносупрессивных препаратов позволило уменьшить эффективные дозы и улучшить безопасность лечения, однако их эффективность оставалась сомнительной. Кроме того, недостаточно изучена возможная канцерогенность длительной терапии подобными препаратами в низких

дозах. В связи с этим применение иммунодепрессантов для лечения БА нецелесообразно. Более перспективными для лечения пациентов с тяжелой БА являются моноклональные антитела, которые блокируют действие IgE или основных цитокинов, участвующих в патогенезе заболевания, и уже применяются в клинической практике.

## Конфликт интересов: нет.

1. Heck S, Nguyen J, Le D, et al. Pharmacological therapy of bronchial asthma: the role of biologicals. *Int Arch Allergy Immunol* 2015;168:241–52.
2. Chung LP, Upham JW, Bardin PG, Hew M. Rational oral corticosteroid use in adult severe asthma: A narrative review. *Respirology* 2020;25(2):161–72.
3. Bourdin A, Adcock I., Berger P. How can we minimise the use of regular oral corticosteroids in asthma. *Eur Respir J* 2020;29:190085.
4. Volmer T, Effenberger T, Trautner C, Buih R. Consequences of long-term OCS therapy and its side effects in severe asthma in adults: a focused review of the impact data in the literature. *Eur Respir J* 2018;52:1800703.
5. Canonica GW, Colombo GL, Bruno GM, et al. Shadow cost of oral corticosteroids-related adverse events: a pharmacoeconomic evaluation applied to real-life data from the Severe Asthma Network in Italy (SANI) registry. *World Allergy Organ J* 2019;12(1):100007.
6. Wills-Karp M. Immunologic basis of antigen-induced airway hyperresponsiveness. *Annu Rev Immunol* 1999;17:255–81.
7. Heijink IH, Kuchibhotla VNS, Roffel MP, et al. Epithelial cell dysfunction, a major driver of asthma development. *Allergy* 2020;75:1902–17.
8. Canonica GW, Blasi F, Paggiaro P, Senna G. Oral corticosteroid sparing with biologics in severe asthma: A remark of the Severe Asthma Network in Italy (SANI). *World Allergy Organ J* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100464>.
9. Pallet N, Fernandez-Ramos AA, Loriot M-A. Impact of immunosuppressive drugs on the metabolism of T cells. *Int Rev Cell Mol Biol* 2018;341:169–200.
10. Pelaia G, Vatrella A, Busceti M, et al. Cellular mechanisms underlying eosinophilic and neutrophilic airway inflammation in asthma. *Mediators Inflamm* 2015;879783.
11. Colas L, Hassoun D, Magnan A. Needs for systems approaches to better treat individuals with severe asthma: predicting phenotypes and responses to treatments. *Front Med* 2020;31 March.
12. Esteban-Gorgojo I, Antolin-Amérigo D, Dominguez-Ortega J, Quirce S. Non-eosinophilic asthma: current perspectives. *J Asthma Allergy* 2018;11:267–81.
13. Syabbalo N. Clinical features and management of neutrophilic asthma. *J Pulm Med Respir Res* 2020;6:036.
14. Wu W, Bleecker E, Moore W, et al. Unsupervised phenotyping of Severe Asthma Research Program participants using expanded lung data. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(5):1280–8.
15. Thomson N. Novel approaches to the management of noneosinophilic asthma. *Ther Adv Respir Dis* 2016;10(3):211–34.
16. Kuruvilla ME, Lee FE-H, Lee GB. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019;56:219–33.
17. Van Rijt L, von Richthofen H, van Ree R. Type 2 innate lymphoid cells: at the cross-roads in allergic asthma. *Semin Immunopathol* 2016;38:483–96.
18. Papaioannou AI, Diamant Z, Bakakos P, et al. Towards precision medicine in severe asthma: treatment algorithms based on treatable traits. *Respir Med* 2018;142:15–22.
19. Ramadan A, Gaffin J, Israel E, Phipatanakul W. Asthma and corticosteroid responses in childhood and adult asthma. *Clin Chest Med* 2019;40(1):163–77.
20. Cosmi L, Liotta F, Maggi E, et al. Th17 cells: new players in asthma pathogenesis. *Allergy* 2011;66:989–98.
21. Holguin F, Cardet JC, Chung K, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J* 2020; 55:1900588.
22. Papaioannou AI, Kostikas K, Zervas E, et al. Control of asthma in real life: still a valuable goal? *Europ Respir Rev* 2015;24:361–69.
23. Wu Y, Song H. A comparative and comprehensive review of antibody applications in the treatment of lung disease. *Life* 2022;12:130.
24. Diehl R, Ferrara F, Mjallner C. Immunosuppression for in vivo research: state-of-the-art protocols and experimental approaches. *Cell Mol Immunol* 2017;14(2): 146–79.
25. Немчинов Н.Н. Применение тиофосамада при лечении больных бронхиальной астмой. *Врачебное дело* 1973;9:9–11 [Nemchinov NN. The use of thiophosamide in the treatment of patients with bronchial asthma. *Vrachebnoe delo* 1973;9:9–11 (In Russ)].
26. Asmundsson T, Kilburn KH, Laszlo J, et al. Immunosuppressive therapy of asthma. *J All Clin Immunol* 1971;47(3):136–47.
27. Alexander AG, Kay AB, Barnes NC. Trial of cyclosporin in corticosteroid-dependent chronic severe asthma. *Lancet* 1992;339:324–8.
28. Lock SH, Kay AB, Barnes NC. Double-blind, placebo-controlled study of cyclosporin A as a corticosteroid-sparing agent in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(2):509–14.
29. Sihra BS, Kon OM, Durham SR, et al. Effect of cyclosporin A on the allergen-induced late asthmatic reaction. *Thorax* 1997;52(5):447–52.
30. Erzurum CS, Leff JA, Cochran JA, et al. Lack of benefit of methotrexate in severe, steroid-dependent asthma. A double-blind, placebo-controlled study. *Ann Intern Med* 1991;114(5):353–60.

31. Coren M, Rosenthal M, Bush A. The use of cyclosporin in corticosteroid dependent asthma. *Arch Dis Child* 1997; 77:52-3.
32. Nizankowska E, Soja J, Pinis G, et al. Treatment of steroid-dependent bronchial asthma with cyclosporine. *Eur Respir J* 1995;8(7):1091-9.
33. Davies HR, Olson LG, Gibson PG. Methotrexate as a steroid sparing agent for asthma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 1998;3:CD000391.
34. Evans DJ, Cullinan P, Geddes DM. Cyclosporin as an oral corticosteroid sparing agent in stable asthma". *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (2): CD002993. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002993>.
35. Rosiere R, Berghmans T, Vuyst P, et al. The position of inhaled chemotherapy in the care of patients with lung tumors: clinical feasibility and indications according to recent pharmaceutical progresses. *Cancers* 2019;11(3):329.
36. Тюлдин С.А., Самойленко И.В., Измерова Н.И. Руководство для медицинского персонала по безопасности обращения с противоопухолевыми препаратами. М., 2012.
37. ICRP, 1991b. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60, Ann. ICRP 21 (1-3).
38. Fukava H, Limura A, Hoshiko K6 et al. A cyclosporin A/maltosyl- $\alpha$ -cyclodextrin complex for inhalation therapy of asthma. *Europ Respir J* 2003;22:213-9.
39. Yuan Y, Che X, Zhao M. Development of cyclosporine A microemulsion for parenteral delivery. *J Microencapsul*. 2015;32(3):273-80.
40. Cyclosporine formulations for use in the prevention or treatment of pulmonary chronic graft rejection. European patent application 2015; Ep 3069711A1.
41. Bustamante-Marin XM, Ostrowski LE. Cilia and mucociliary clearance. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2017;9(4):a028241.
42. Trammer B, Amann A, Haltner-Ukomadu E, et al. Comparative permeability and diffusion kinetics of cyclosporine A liposomes and propylene glycol solution from human lung tissue into human blood ex vivo. *Eur J Pharm Biopharm* 2008;70(3): 758-64.
43. Ahmad J, Akhter S., Rizwanullah M, et al. Nanotechnology-based inhalation treatments for lung cancer: state of the art. *Nanotechnol Sci Appl* 2015;8:55-66.
44. Соколов Е.И., Стефани Д.В., Фионов В.К., Муромцев А.В. Способ лечения бронхиальной астмы. Патент. №701639.1979.
45. Кобылянский В.И., Артюшкин А.В. Способ аэрозольтерапии. Патент №1524904. 1989.
46. Silva MP, Sonia F, Soto F. Immunosuppression effects on airway mucociliary clearance: comparison between two triple therapies. *Ann Thorac Surg* 2013;96: 473-7.
47. Pazetti R, Pego-Fernandes PM, Ranzan OT. Cyclosporin A reduces airway mucus secretion and mucociliary clearance in rats. *Clinics (Sao Paulo)* 2007; 62(3):345-52.
48. Соколов Е.И., Зыков К.А., Пухальский А.Л. и др. Ингаляции ультрамалых доз алкирующих препаратов в лечении бронхиальной астмы. Пульмонология 2002;3:82-8 [Sokolov EI, Zykov KA, Pukhalsky AL, et al. Inhalation of ultra-low doses of alkaline drugs in the treatment of bronchial asthma. *Pulmonology* 2002;3:82-8 (In Russ)].
49. Соколов Е.И., Зыков К.А., Шилкин Г.М. Препарат для лечения бронхиальной астмы и способ ее лечения. Патент РФ №2162322. 2000.
50. Pukhalsky AL, Shmarina GV. Stimulatory and protective effects of alkylating agents applied in ultra-low concentrations. *Pharmacology* 2001;62(3):129-32.
51. Inhalations of Ultra-low Doses of Melphalan for the Treatment of Non-cystic Fibrosis Bronchiectasis (SEADIB1). 2018. [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04278040](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04278040).
52. Busse WW. Biological treatments for severe asthma: A major advance in asthma care. *Allergol Int* 2019;68(2):158-66.
53. Canonica GW, Blasi F, Paggiaro P, et al. Oral corticosteroid sparing with biologics in severe asthma: a remark of the severe asthma network in Italy (SANI). *World Allergy Organ J* 2020;13:100464.
54. Padilla-Galo A, GarcTa-Ruiz AJ, Levy Abitbol R, et al. Real-life cost-effectiveness of benralizumab in patients with severe asthma. *Respir Re* 2021;22:163.
55. Mautucci A, Vultaggio A, Maggi E, et al. Is IgE or eosinophils the key player in allergic asthma pathogenesis? Are we asking the right question? *Respir Res* 2018;19:113.
56. Incorvaia C, Mauro M, Makri E, et al. Two decades with omalizumab: what we still have to learn. *J Biologics Targets Ther* 2018;12:135-42.
57. Kotoulas Sch, Tsiouprou I, Fouka E, et al. Omalizumab: an optimal choice for patients with severe allergic asthma. *J Pers Med* 2022;12:165.
58. Akdis CA, Arkwright PD, Bruggen MC, et al. Type 2 immunity in the skin and lungs. *Allergy* 2020;75(7):1582-605.
59. Pelaia C, Paoletti G, Puggioni F, et al. Interleukin-5 in the pathophysiology of severe asthma. *Front Physiol* 2019;10:1514.
60. Khurana S, Brusselle GG, Bel EH, et al. Long-term safety and clinical benefit of mepolizumab in patients with the most severe eosinophilic asthma: the COSMEX study. *Clin Ther* 2019;41(10):2041-56.
61. Bernstein JA, Virchow JC, Murphy K, et al. Effect of fixed-dose subcutaneous reslizumab on asthma exacerbations in patients with severe uncontrolled asthma and corticosteroid sparing in patients with oral corticosteroid-dependent asthma: results from two phase 3, randomised, double-blind, placebo. *Lancet Respir Med* 2020;8(5):461-74.
62. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388(10056):2115-27.
63. Domingo C, Jorge R, Mario M, et al. Dupilumab reduced oral corticosteroid use and improved clinical outcomes regardless of baseline OCS dose in patients with uncontrolled, severe asthma in the Liberty Asthma VENTURE study. *CHEST* 2021; October 17-20, 2021; Orlando.
64. Lee YW, Kim CW. Dupilumab treatment for asthma: on the road to a new horizon beyond ethnic differences? *Allergy Asthma Immunol Res* 2022;14(2):147-50.
65. Wechsler ME, Ford LB, Maspero J, et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSER): an open-label extension study. *Lancet Respir Med* 2022;10(1):11-25.
66. [www.sciencedaily.com/releases/2021/12/211208182543](https://www.sciencedaily.com/releases/2021/12/211208182543).
67. Ricciardolo F, Silkoff PE. Perspectives on exhaled nitric oxide. *J Breath Res* 2017;11:047104.
68. Benzecry V, Pravettoni V, Segatto G, et al. Type 2 inflammation: atopic dermatitis, asthma, and hyper eosinophilia successfully treated with dupilumab. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2021;31:261-3.
69. Chris Kyriakopoulos C, Gogali A, Bartzioakas K, Kostikas K. Identification and treatment of T2-low asthma in the era of biologics. *ERJ Open Res* 2021;7:00309-2020.
70. Syabbalo N. Role of IL-17 and IL-23 in the pathogenesis of neutrophilic asthma. *Int J Immunol Immunother* 2020;7:049.
71. Pelaia G, Pelaia G, Longhin F, et al. Monoclonal antibodies targeting alarmins: a new perspective for biological therapies of severe asthma. 2021;9(9):1108.
72. Albrecht M. Turning off the alarm – Targeting alarmins and other epithelial mediators of allergic inflammation with biologics. *Allergol Select* 2021;5:82-8.
73. Mitchell PD, O'Byrne PM. Epithelial-derived cytokines in asthma. *Chest* 2017; 151:1338-44.
74. Shikotra A, Choy DF, Ohri CM, et al. Increased expression of immunoreactive thymic stromal lymphopoietin in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:104-11.
75. Kaur D, Gomez E, Doe C, et al. IL-33 drives airway hyper-responsiveness through IL-13-mediated mast cell: airway smooth muscle crosstalk. *Allergy* 2015;70:556-67.
76. Momen T, Ahanchian H, Reisi M, et al. Comparison of interleukin-33 serum levels in asthmatic patients with a control group and relation with the severity of the disease. *Int J Prev Med* 2017;363:1211-21.
77. Gasiuniene E, Janulaityte I, Zemeckiene Z, et al. Elevated levels of interleukin-33 are associated with allergic and eosinophilic asthma. *Scand J Immunol* 2019; 89:e12724.
78. Wang W, Li Y, Lv Z, et al. Bronchial allergen challenge of patients with atopic asthma triggers an alarmin (IL-33, TSLP, and IL-25) response in the airways epithelium and submucosa. *J Immunol* 2018;201:2221-31.
79. Al-Sajee D, Oliveria J, Sehmi P, Gauvreau G. Antialarmins for treatment of asthma: future perspectives. *Curr Opin Pulm Med* 2018;24(1):32-41.
80. Gauvreau GM, White L, Davis BE. Anti-alarmin approaches entering clinical trials. *Curr Opin Pulm Med* 2020;26(1):69-76.
81. Tezepelumab granted Breakthrough Therapy Designation by US FDA. 2018. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2018/tezepelumab-granted-breakthrough-therapy-designation-by-us-fda-07092018.html#>.
82. Porsbjerg CM, Sverrild A, Lloyd C, et al. Anti-alarmins in asthma: targeting the airway epithelium with next-generation biologics *Eur Respir J* 2020;56:2000260.
83. Pelaia C, Pelaia G, Crimi C. Tezepelumab: a potential new biological therapy for severe refractory asthma. *Int J Mol Sci* 2021;22(9):4369.
84. Another failure for AnaptysBio's etokimab, this time in rhinosinusitis with nasal polyps. 2020. <https://www.thepharmaletter.com/article/another-failure-for-anaptysbio-s-etokimab-this-time-in-rhinosinusitis-with-nasal-polyps>.
85. Korenblat P, Kerwin E, Leshchenko I, Yen K, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in adult patients with mild-to-moderate asthma not receiving inhaled corticosteroids. *Respir Med*. 2018;134:143-9.
86. Hanania NA, Korenblat P, Chapman KR, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA II and I): replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir Med* 2016;4(10):781-96.
87. Burgess G, Boyce M, Jones M. Randomized study of the safety and pharmacodynamics of inhaled interleukin-13 monoclonal antibody fragment VR942. *EBioMedicine* 2018;35:67-75.
88. Hufnagel S, Xu H, Sahakijijarn S, et al. Dry powders for inhalation containing monoclonal antibodies made by thin-film freeze-drying. *Int J Pharm* 2022;618: 121637.
89. Study of efficacy and safety of CSJ117 in patients with severe uncontrolled asthma. [ClinicalTrials.gov 2022:NCT04410523](https://clinicaltrials.gov/2022:NCT04410523).
90. Conde E, Bertrand R, Balbino B, et al. Dual vaccination against IL-4 and IL-13 protects against chronic allergic asthma in mice. *Nat Commun* 2021;12:2574.
91. Dockril P. Experimental asthma vaccine works in mice, and could be trialed in humans soon. <https://www.sciencealert.com/experimental-asthma-vaccine-works-in-mice-gives-new-hope-to-human-patients>.

## Immunosuppressive agents and their aerosol delivery in severe bronchial asthma

V.I. Kobylyansky

Scientific Research Institute for Pulmonology, Moscow, Russia

Systemic side effects are the main limitation of glucocorticoids that are essential for treatment of bronchial asthma. Their risk is higher in patients with severe asthma who frequently require high doses, prolonged treatment and oral administration. Over the last 50 years, various agents with potential steroid-sparing activity were tested in clinical studies. The efficacy of cytostatics and calcineurin inhibitors was

not proven both in oral or aerosol formulations, whereas monoclonal antibodies blocking IgE or cytokins have emerged as an effective option for severe, treatment-refractory asthma.

**Key words.** *Severe bronchial asthma, phenotypes, endotypes, immunosuppressive agents, steroid-sparing activity, aerosols.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** V. Kobylyansky. Orekhoviy bd, 28, Moscow 115682, Russia. kobylyansky@mail.ru.

**To cite:** Kobylaynsky V. Immunosuppressive agents and their aerosol delivery in severe bronchial asthma. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2022;31(2):69-75 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-2-69-75.