

Ю. В. Просветов, С. С. Баринов, О. В. Яценко, С. С. Боев БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И ТАБАКОКУРЕНИЕ: ТРУДНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МОЗ Украины»

БРОНХІАЛЬНА АСТМА ТА ТЮТЮНОПАЛІННЯ: ТРУДНОЩІ ЛІКУВАННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ВИРІШЕННЯ ПРОБЛЕМИ

Ю. В. Просветов, С. С. Баринов, О. В. Яценко, С. С. Боев

Резюме

У статті наводяться дані наукових досліджень про вплив тютюнопаління на розвиток і перебіг бронхіальної астми. Визначаються відмінності в показниках функції дихання у курців і некурящих хворих.

Механізм, за допомогою якого тютюновий дим змінює фенотип хвороби і ефективність лікування при астмі, до кінця невивчений. Хоча підкреслюється, що вплив тютюну збільшує ризик розвитку астми і погіршує її симптоми у пацієнтів. Активне куріння і пасивне куріння негативно позначаються на ефективності препаратів стандартної терапії, таких як інгаляційні кортикостероїди, у астматиків і погіршує результат захворювання. У статті обговорюються механізми стероїдної резистентності при палінні, а також особливості лікування загострення захворювання у пацієнтів, що палять.

Розглядаються можливості використання комбінації флутиказону пропіонату в капсулах для інгаляцій і формотеролу (Зафірон[®]) розсіяного за допомогою інгалятора циклохалер нового покоління як ефективною стратегією подолання кортикостероїдної резистентності за рахунок отримання дрібнодисперсних частинок. А також додаткові можливості антагоністів лейкотрієнових рецепторів (Монтелукаст[®]) і в якості адитивної терапії, що підсилює вплив ІГКС у пацієнтів, що палять. Використання комбінації флутиказону пропіонату в капсулах для інгаляцій (Флутіксон) і формотеролу (Зафірон), розсіяного за допомогою інгалятора циклохалер нового покоління, є ефективною стратегією подолання кортикостероїдної резистентності.

Підкреслюється, що докази недостатнього контролю бронхіальної астми при тютюнопалінні, незважаючи на нові і більш цілеспрямовані методи лікування, потребують подальшого вивчення цієї проблеми.

Ключові слова: бронхіальна астма, тютюнопаління, формотерол, флутиказону пропіонат.

Укр. пульмонол. журнал. 2019, № 1, С. 67–73.

Просветов Юрій Васильович

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

Завідувач кафедри фтизіатрії і пульмонології

Доктор мед. наук, професор,

20, б-р Винтера, г. Запоріжжя, 69096

Тел.: +38 061 717 17 51, zmapo38@gmail.com

ASTHMA AND TOBACCO SMOKING: DIFFICULTIES OF TREATMENT AND PROSPECTS FOR SOLVING THE PROBLEM

Y. V. Prosvetov, S. S. Barinov, O. V. Yatsenko, S. S. Boev

Abstract

The data of scientific research on the influence of tobacco smoking on the development and course of asthma are presented in current report. There are the differences in the lung function in smokers and non-smokers.

The mechanism by which tobacco smoke changes the phenotype of the disease and the effectiveness of asthma treatment is not fully understood. Although it is emphasized that exposure to tobacco increases the risk of asthma developing and worsens its symptoms in patients. Active smoking and the exposure to second-hand smoke affect the effectiveness of standard therapy, such as inhaled corticosteroids, in asthmatics, and worsen the outcome of the disease.

The article discusses the mechanisms of steroid resistance during smoking, as well as the peculiarities of treating the exacerbation of the disease in smoking patients. The possibility of using a combination of fluticasone propionate in capsules for inhalations and formoterol (Zafiron[®]) dispersed by novel delivery device Cyclochaler is an effective strategy for overcoming corticosteroid resistance by obtaining fine particles. The additional effect of leukotriene receptor antagonists (Montelukast[®]) which enhances the effect of inhaled corticosteroid in smoking patients is of great importance as well. It is emphasized that evidence of poor control of asthma in tobacco smoking, despite new and more targeted methods of treatment, requires further research.

Key words: asthma, tobacco smoking, formoterol, fluticasone propionate.

Ukr. Pulmonol. J. 2019; 1: 67–73.

Yurii V. Prosvetov

SI «Zaporozhye Medical Academy of Postgraduate Education»

Head of the Department of Phthysiology and Pulmonology

Doctor of medicine, professor

20, Vinter blvd, Zaporozhye, 69096, Ukraine

Tel.: 380504846453, zmapo38@gmail.com

Бронхиальная астма (БА) — гетерогенное заболевание, обычно характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей; определяется по наличию в анамнезе симптомов со стороны органов дыхания, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей. Астма является серьезной проблемой глобального здравоохранения, затрагивающей более 300 миллионов человек во всем мире и не менее 10 % всех европейцев. Люди с астмой подвергаются риску опасных для жизни приступов астмы, что приводит к более чем 500 000 госпитализаций каждый год. Приблизительно в

5–10 % случаев астмы общепринятые методы лечения неэффективны [1].

БА — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в формировании которого участвует множество клеток, медиаторов, цитокинов и хемокинов. Их активация происходит под воздействием различных факторов внешней среды, в том числе от прямого и опосредованного влияния табачного дыма.

Влияние табакокурения на развитие и течение бронхиальной астмы

В настоящее время табакокурение (ТК) является общепризнанным фактором риска развития БА. Так, по данным So Young Kim et al, активное курение (АК) значительно связано с астмой (ОР (отношение рисков) 1,57; 95 % ДИ 1,38–1,77, $p < 0,001$) для курения ≥ 20 дней / месяц. Пассивное курение (ПК) также связано с астмой (ОР 1,40;

95 % ДИ 1,28–1,53, $p < 0,001$) для курения ≥ 5 дней / неделю [2]. Исследование INSEARCH (The Indian Study on Epidemiology of Asthma, Respiratory symptom and chronic bronchitis) продемонстрировало коэффициенты ОР 1,82–2,87 для курения в популяции 169575 взрослых лиц старше 15 лет [3]. ПК увеличивает риск развития астмы у детей. В исследовании, проведенном среди 3761 детей в возрасте до 12 лет, было показано, что при ПК отмечается высокий риск развития БА (ОР 3,11; 95 % ДИ 1,24–1,76) [7]. Однако недавние исследования показывают, что ТК может увеличить риск развития астмы только у восприимчивой популяции [4, 5].

Таким образом, вопрос, является ли ТК активное и/или пассивное непосредственной причиной развития БА остаётся до настоящего времени дискуссионным. Не исключено, что это объясняется явлением, которое в зарубежной литературе получило название «healthy smoker effect»: курильщики с повышенным риском развития БА или прекращают курить при появлении первых респираторных симптомов, ещё до того, как диагноз подтверждается, или, по крайней мере, курят менее интенсивно.

В то же время имеется достаточно доказательств, указывающих на неблагоприятное воздействие курения на астму. Как активное курение, так и ПК влияет на астму тем или иным способом. У курящих больных БА по сравнению с некурящими пациентами наблюдается более выраженное ухудшение показателей проходимости дыхательных путей, со снижением индекса Тиффно. Клиническое исследование Broekema M. et al., включившее 147 больных БА, продемонстрировало более выраженный процесс ремоделирования бронхиальной стенки у курящих пациентов по сравнению с некурящими или бросившими курить больными БА [6]. При этом выраженность процесса ремоделирования коррелировала с выраженностью клинических симптомов БА. Кроме этого, количество тучных клеток было больше, а число эозинофилов меньше в слизистой оболочке дыхательных путей курящих больных по сравнению с некурящими пациентами, что было показано с помощью бронхиальной биопсии. Существуют исследования, доказывающие, что курение приводит к воспалительным изменениям и ремоделированию дыхательных путей независимо от наличия обструктивного синдрома, причем эти изменения развиваются как в центральных, так и в периферических бронхах (малых дыхательных путях) [7].

В ходе изучения тяжелой и резистентной к обычной терапии БА было выявлено, что ТК, наряду с длительностью БА, пожилым возрастом больных и эозинофилией мокроты, является фактором риска развития фиксированной обструкции бронхов у больных БА. По данным одного из последних метаанализов, ОР формирования у больного БА фиксированной бронхиальной обструкции в случае ТК составляет 1,79 (95 % ДИ 1,46–2,19) [8]. Причем ТК сопряжено с тяжёлым, неконтролируемым течением БА, независимо от стажа и интенсивности курения. Khokhawalla S.A. et al. по результатам анализа 12239 больных БА показали, что ТК ассоциировалось с повышением частоты госпитализаций в отделения ско-

рой медицинской помощи (ОР 1,46; 95% ДИ 1,05–2,03) при продолжающемся ТК, и после отказа от табака (ОР 1,30; 95% ДИ 0,97–1,74), обуславливая до 9 % случаев таких эпизодов [9].

Более того, доказано, что курение матерей во время беременности связано с плохим контролем над астмой в будущем у детей (ОР 1,5; 95 % ДИ 1,1–2,0) в возрасте от 8 до 17 лет, что подразумевает более поздние последствия внутриутробного воздействия табака. Были также другие вторичные результаты, такие как появление ранней астмы, дневных симптомов и связанное с астмой ограничение активности.

Следует подчеркнуть, что курение больных БА связано с индукцией воспаления (преимущественно нейтрофильного) в дыхательных путях, развитием ремоделирования дыхательных путей (в основном малых дыхательных путей), формированием воздушных ловушек и гетерогенностью вентиляции легких, усугубляющих течение БА. А вероятностная модель биологического старения легких убедительно демонстрирует, что сочетание курения с астмой (или ХОЗЛ) более опасно, чем только астма (или ХОЗЛ) [10].

Таким образом, достижение контролируемого течения БА у пациента, который курит, представляется более сложной задачей. Действия врача в данном случае складываются из двух направлений: лечения самой бронхиальной астмы и в отказе от АК и/или ПК.

Лечение больных БА

В соответствии с GINA (2018) [1] рекомендован ступенчатый подход к выбору объема фармакологического лечения БА. Основной группой фармакологических средств для базисной терапии БА являются ингаляционные кортикостероиды (ИКС). Они демонстрируют наибольшую эффективность из всех существующих препаратов для поддерживающей терапии. Однако медикаментозное лечение курящих больных БА может быть затруднено в связи со стероидной резистентностью, присущей таким пациентам.

По сравнению с некурящими больными, они в меньшей степени отзываются на назначаемую терапию ингаляционными кортикостероидами и оральными кортикостероидами (ОКС), даже пассивное курение, приводит к уменьшению реакции на ИКС [11]. Показано, что АК и ПК отрицательно влияют на эффективность ИКС у астматиков, что ухудшает исход заболевания [12]. Сопоставимые результаты лечения у курящих пациентов связаны только при значительном увеличении суточной дозы ИКС. В проспективном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании изучили эффективность высокой дозы флутиказона пропионата (ФП) (500 мкг дважды в день) или плацебо на протяжении 10 недель у пациентов с легкой БА. Некурящие пациенты продемонстрировали статистически значимое увеличение утренней пиковой скорости выдоха в ответ на терапию ФП по сравнению с плацебо и курящими больными, получавшими ФП и плацебо [13]. Cahn A. et al. в рандомизированном двойном слепом исследовании отметили, что недельный курс ФП заметно хуже подавлял бронхиальную гиперреактив-

ность у куривших больных БА по сравнению с теми, кто не курил [14].

К настоящему времени идентифицировано несколько молекулярных механизмов относительной резистентности к кортикостероидам. При курении под воздействием свободных радикалов активность гистондеацетилазы заметно уменьшается, так что воспаление становится устойчивым к противовоспалительному действию кортикостероидов.

Неконтролируемый характер течения БА на фоне монотерапии ИКС обуславливает необходимость назначения комбинации из ИКС и β_2 -агониста длительного действия (БАДД) [1]. В особенности это актуально для курящих больных БА. Часто только такая комбинация позволяла добиться у таких пациентов снижения бронхиальной гиперреактивности.

Существуют два варианта применения комбинации бронхолитик + ИКС:

- использование комбинированного препарата, который содержит фиксированные дозы БАДД и ИКС;
- раздельное применение бронхолитика и ИКС, что предусматривает выполнение двух последовательных ингаляций с интервалом в 15 мин.

При таком применении комбинации БАДД + ИКС существует возможность при необходимости корректировать дозу ИКС и применять минимальную эффективную дозу, обеспечивающую терапевтическое действие. Также раздельная комбинация БАДД и ИКС ассоциируется с меньшей потребностью в бронхолитиках короткого действия и снижением частоты обострений. Еще в 2010 г. в Европе был проведен аудит оказания медицинской помощи пациентам с бронхообструктивными заболеваниями легких, анализ результатов которого показал, что наименьшее количество повторных госпитализаций в течение 90 дней лечения было отмечено в Польше. Именно в этой стране пульмонологи отдают предпочтение раздельной комбинации БАДД и ИКС.

Надо учитывать, что основным фактором, который определяет депозицию аэрозольных частиц в дыхательных путях, является их размер. Как показало исследование Т. R. Sosnovskyy, использование флутиказона пропионата, рассеянного с помощью ингалятора Циклохалер нового поколения, позволяет получить больший процент аэрозольных частиц менее 5 мкм и это позволяет уменьшить дозу препарата [15].

Положительные эффекты, флутиказона пропионата («Флутиксон») и формотерола фумарата («Зафирон») в режиме раздельных ингаляторов при БА, получены с использованием доставочного устройства Циклохалера нового поколения в ряде исследований [16, 17], что позволяет нам рекомендовать эту порошковую комбинацию в терапии пациентов с бронхиальной астмой при курении. Учитывая то, что ингаляция аэрозольного препарата в присутствии в помещении табачного дыма, вызывает увеличение размера частиц аэрозоля, которые не доходят до мелких бронхов, где должны оседать.

Следует отметить результаты недавних экспериментальных работ, показывающих, что сигаретный дым в меньшей степени влияет на противовоспалительную

эффективность стероидов, но значительно ослабляет влияние на гиперчувствительность дыхательных путей и улучшение симптомов, связанных с бронхоспазмом [18]. Это также может потребовать изменения требований к бронходилататорным препаратам.

Заслуживает внимания участие *цистеиниловых лейкотриенов* (цис-ЛТ) в формировании воспаления у курящих больных БА. В исследовании К. К. Kontogianni et al. [19] показано, что в мокроте курильщиков, страдающих астмой, уровень цис-ЛТ значимо выше, чем у некурящих пациентов, при этом он коррелировал с уровнем эозинофилов в мокроте. Повышенный уровень цис-ЛТ у курящих больных БА по сравнению с некурящими может быть вследствие дополнительной активации 5-липоксигеназы никотином, что косвенно подтверждается исследованиями, отметившими повышенный уровень цис-ЛТ в моче у активных или пассивных курильщиков, независимо от наличия БА. Поэтому курящим астматикам целесообразно дополнительное использование антагонистов рецептора лейкотриена. Как показано в 8-недельном двойном слепом исследовании с перекрестным дизайном (все пациенты, включенные в исследование, получили оба вида терапии), проведенном S.C. Lazarus et al. [12], в котором изучалось влияние низкой дозы ИКС (160 мкг беклометазона дипропионата (БДП) дважды в день) или монтелукаста (10 мг однократно вечером) на клинико-функциональные параметры (ОФV₁ и пиковая скорость выдоха — ПСВ) и маркеры воспаления у курящих и некурящих пациентов с легкой персистирующей БА. Курящие больные имели лучший функциональный ответ на терапию монтелукастом. Следует подчеркнуть, что в исследовании у пациентов с астмой, имевших историю курения более 11 лет, как правило, проявлялась большая польза от применения монтелукаста, в то время как у тех, кто курил менее 11 лет, больше от флутиказона [20]. Таким образом, терапия антагонистами ЛТ-рецепторов (АЛТ), в частности монтелукастом, имеет определенный приоритет у курящих больных астмой в отношении улучшения функции легких и достижения контроля. Препарат может применяться как в качестве монотерапии при легкой персистирующей БА у курящих, отличающихся особенно низкой приверженностью к ИКС, так и в качестве аддитивной терапии, усиливающей влияние ИКС у курящих пациентов среднетяжелой персистирующей БА.

Как известно, у курящих лиц рано начинаются клинические проявления атеросклероза, в том числе коронарных артерий, с развитием миокардиальной гипоксии. Позитивное влияние АЛТ препаратов на их течение при БА показано в эксперименте и клинических наблюдениях [21, 22]. В Украине зарегистрирован генерический препарат Милукант (монтелукаст) фармацевтической компании «Адамед», который биоэквивалентен оригинальному препарату. Он применяется внутрь 1 раз в сутки, длительно, лечебная и поддерживающая дозы не отличаются. Выпускается в дозах 4 мг (детям в возрасте 2–5 лет), 5 мг (детям в возрасте 6–15 лет), 10 мг (15 лет и старше), по 28 таблеток в упаковке. Имеет высокий профиль безопасности, хорошо переносится, в том числе при длительном применении.

Для иллюстрации возможностей, которые дает использование монтелукаста для контроля БА, приводим клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациентка Х., 36 лет, обратилась с жалобами на одышку, приступы затруднения дыхания, сопровождающиеся дистанционными хрипами.

Страдает БА около 1 года, обострения возникают преимущественно на фоне простудных заболеваний. Базисной противоастматической терапии не получала, использовала сальбутамол ситуационно. Курит с 17 лет в среднем по 1 пачке сигарет в день

Данные объективного обследования. На момент осмотра состояние удовлетворительное. Кожные покровы чистые. При аускультации дыхание жесткое, при форсированном выдохе выслушиваются сухие хрипы над нижними и средними полями аускультации; ЧД 18 в 1 мин. Тоны сердца ясные, ритм правильный; ЧСС 74 в 1 мин; АД 125/85 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации.

Лабораторно-инструментальные данные. Показатели спирометрии: ФЖЕЛ — 3,60 л (79 % должной), ОФВ₁ — 2,34 л (65 %), индекс Генслера — 65 %. Прирост ОФВ₁ после ингаляции сальбутамола 400 мкг составил более 12 %. Общий иммуноглобулин Е (IgE) — 126,58 МЕ/мл. При обследовании в анализе крови клинически значимых изменений не выявлено.

В стационаре после ликвидации обострения больной назначен флутиказона пропионат в капсулах для ингаляций (Флутиксон) — 125 мкг 2 раза в день в сутки и формотерол (Зафирон) 12 мкг в капсулах для ингаляций (Адамед, Польша) по 1 вдоху дважды в сутки.

Мы исходили из положения о том, что раздельная порошковая комбинация ингаляционного кортикостероида и β_2 -агониста длительного действия является наиболее оптимальным вариантом лечения больных БА, курящих и находящихся значительную часть времени в прокуренных помещениях. Через 2 нед от начала лечения пациентка отметила значительное улучшение самочувствия, кашель уменьшился. Показатели спирометрии: ФЖЕЛ — 3,7 л (82 %), ОФВ₁ — 2,85 л (78 %), индекс ОФВ₁/ФЖЕЛ — 71 %.

Несмотря на это, у пациентки сохранялась потребность в ингаляциях сальбутамола до 1 раза в сутки, возникло затруднение дыхания при физической нагрузке.

Отсутствие полного контроля над симптомами БА на фоне приема ИКС/ДДБА послужило основанием для добавления к текущей терапии Милуканта, 10 мг — 1 таблетка вечером.

При мониторинговании состояния пациентки через 4 нед от начала терапии Милукантом отмечалось дальнейшее улучшение контроля симптомов БА, увеличение толерантности к физической нагрузке. В дальнейшем в течение 6 мес. наблюдения от начала применения монтелукаста обострений БА не было.

Таким образом, мы столкнулись с трудностями в лечении курящей больной БА с достижением улучшения клинического состояния и основных показателей функции внешнего дыхания. Включение Милуканта позволило в определенной мере решить проблемы контроля БА, улучшение показателей ФВД было достигнуто только после 4-недельного дополнительного приема монтелукаста. Побочных явлений при назначении монтелукаста нами не было зафиксировано.

Заключение

На сегодняшний день доказано, что активное и/или пассивное курение оказывает влияние на развитие БА, увеличивает ее тяжесть и риск обострений, препятствует достижению контроля и нарушает адекватный ответ на фармакотерапию. Использование комбинации флутиказона пропионата в капсулах для ингаляций (Флутиксон) и формотерола (Зафирон), рассеянного с помощью ингалятора Циклохалер нового поколения, является эффективной стратегией преодоления кортикостероидной резистентности за счет получения мелкодисперсных частиц, что позволяет уменьшить дозу препарата и применить стратегию плавного уменьшения дозы КС с минимизацией риска нежелательных эффектов и достигать лучших результатов. Дополнительные возможности контроля БА предоставляет назначение антагонистов лейкотриеновых рецепторов (в комбинации с ИКС или в монотерапии) и/или ингаляционный тиотропий. Однако доказательства недостаточного контроля БА при табакокурении, несмотря на новые и более целенаправленные методы лечения, требуют дальнейшего изучения этой проблемы.

Наряду с учётом ряда особенностей в терапии БА, врачу не менее важно уделять время оказанию помощи больным в прекращении как активного, так и пассивного табакокурения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Available at: <https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
2. Kim SY, Sim S, Choi HG. Active, passive and electronic cigarettes smoking is associated with asthma in adolescents. *Scientific Reports*. 2017;7:1–8.
3. Jindal SK, Gupta D. The relationship between tobacco smoke & bronchial asthma. *Indian J Med Res*. 2004;120:443–453.
4. Berg ND, Husemoen LL, Thuesen BH, et al. Interaction on between filigrin in null mutations and tobacco smoking in relation to asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2012;129(2):374–380.
5. Moffatt MF, Gutl G, Demenais F, et al. A large-scale, consortium-based genome wide association study of asthma. *N. Engl. J. Med*. 2010;363(13):1211–1221.
6. Broekema M, ten Hacken NH, Volbeda F, et al. Air way epithelial changes in smokers but not in ex-smokers with asthma. *Respir. Crit. Care Med*. 2009;180(12):1170–1178.
7. Balzar S, Wenzel SE, Chu HW. Trans bronchial biopsy as a tool to evaluate small airways in asthma. *European Respiratory Journal*. 2002;20:254–259
8. Zhang L, He L, Gong J, et al. Risk factors associated with irreversible airway obstruction in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Biomed. Res. Int*. 2016;9:868704.

REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Available at: <https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
2. Kim SY, Sim S, Choi HG. Active, passive and electronic cigarettes smoking is associated with asthma in adolescents. *Scientific Reports*. 2017;7:1–8.
3. Jindal SK, Gupta D. The relationship between tobacco smoke & bronchial asthma. *Indian J Med Res*. 2004;120:443–453.
4. Berg ND, Husemoen LL, Thuesen BH, et al. Interaction on between filigrin in null mutations and tobacco smoking in relation to asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2012;129(2):374–380.
5. Moffatt MF, Gutl G, Demenais F, et al. A large-scale, consortium-based genome wide association study of asthma. *N. Engl. J. Med*. 2010;363(13):1211–1221.
6. Broekema M, ten Hacken NH, Volbeda F, et al. Air way epithelial changes in smokers but not in ex-smokers with asthma. *Respir. Crit. Care Med*. 2009;180(12):1170–1178.
7. Balzar S, Wenzel SE, Chu HW. Trans bronchial biopsy as a tool to evaluate small airways in asthma. *European Respiratory Journal*. 2002;20:254–259
8. Zhang L, He L, Gong J, et al. Risk factors associated with irreversible airway obstruction in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Biomed. Res. Int*. 2016;9:868704.
9. Khokhwalla SA, Rosenthal SR, Pearlman DN, et al. Cigarette smoking and emergency

9. Khokhwalla SA, Rosenthal SR, Pearlman DN, et al. Cigarette smoking and emergency care utilization among asthmatic adults in the 2011 Asthma Call-back Survey. *Asthma*. 2015;52(7):732–739.
10. Chiappa S, Winn J, Vinuela A, et al. A probabilistic model of biological ageing of the lungs for analyzing the effects of smoking, asthma and COPD. *Respir. Res.* 2013;14:60.
11. Sheehan WJ, Phipatanakul W. Difficult-to-control asthma: epidemiology and its link with environmental factors. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2015;15(5):397–401.
12. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2007;175(8):783–790.
13. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, et al. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax.* 2002;57:226–230.
14. Cahn A, Boyce M, Mistry S, et al. Randomized trial of allergen-induced asthmatic response in smokers and non-smokers: effects of inhaled corticosteroids. *Clin. Exp. Allergy.* 2015;45(10):1531–1541.
15. Сосновський ТР. Оцінка нового складу порошку для інгаляції, що містить флутиказону пропіонат. *Укр. Пульмонолог. Журнал.* 2014;(3):37–41.
16. Зайков СВ, Баширова ОГ, Большакова ІА. Ефективність терапії пацієнтів з бронхіальною астмою при раздельном применении комбинации флутиказона пропионата и формотерола фумарата. *Український пульмонологічний журнал.* 2015;(1):45–48.
17. Фещенко ЮІ, Островський ММ, Макойда ІЯ. Коморбідність бронхіальної астми та туберкульозу легень: труднощі лікування та перспективи вирішення проблеми. *Український пульмонологічний журнал.* 2017;(4):39–42.
18. Belvisi MG, Baker K, Malloy N. Modelling the asthma phenotype: impact of cigarette smoke exposure. *Respiratory Research.* 2018;19:89. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0799-7>
19. Kontogianni K, Bakakos P, Kostikas K, et al. Levels of prostaglandin E2 and Cysteinyl-leukotrienes in sputum supernatant of patients with asthma: the effect of smoking. *Clinical Experimental Allergy.* 2012;43:616–624.
20. Price D, Popov TA, Bjermer L, et al. Effect of montelukast for treatment of asthma in cigarette smokers. *Allergy Clin. Immunol.* 2013;131:763–771.
21. Nobili E, Salvado MD, Folkersen L, et al. Cysteinyl leukotriene signaling aggravates myocardial hypoxia in experimental atherosclerotic heart disease. *PLoS One.* 2012;7(7):41786.
22. Bozek A, Warkocka-Szoltysek B, Filipowska-Gronska A, et al. Montelukast as an add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of severe asthma in elderly patients. *Asthma.* 2012;49(5):530–534.
- careutilizationamong asthmatic adults in the 2011 Asthma Call-back Survey. *Asthma.* 2015;52(7):732–739
10. Chiappa S, Winn J, Vinuela A, et al. A probabilistic model of biological ageing of the lungs for analyzing the effects of smoking, asthma and COPD. *Respir. Res.* 2013;14:60.
11. Sheehan WJ, Phipatanakul W. Difficult-to-control asthma: epidemiology and its link with environmental factors. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2015;15(5):397–401.
12. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2007;175(8):783–790.
13. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, et al. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax.* 2002;57:226–230.
14. Cahn A, Boyce M, Mistry S, et al. Randomized trial of allergen-induced asthmatic response in smokers and non-smokers: effects of inhaled corticosteroids. *Clin. Exp. Allergy.* 2015;45(10):1531–1541.
15. Sosnovskyy TR. Otsinka novogo skladu poroshku dlya ingalyatsiyi, shcho mistyt flutykazonu propionat (Evaluation of a new powder composition for inhalation containing fluticasone propionate). *Ukr. Pulmonol. Zhurn.* 2014;(3):37–41.
16. Zaykov SV, Bashirova OG, Bolshakova IA. Effektivnost terapii patsiyentov s bronkhialnoy astmoy pri razdelnom primenenii kombinatsii flutikazona propionata i formoterola fumarate (The efficacy of treatment of patients with bronchial asthma in the separate application of a combination of fluticasone propionate and formoterol fumarate). *Ukr. Pulmonol. Zhurnal.* 2015;(1):45–48.
17. Feshchenko Yul, Ostrovskyy MM, Makoyda IYa. Komorbidnist bronkhialnoyi astmy ta tuberkulozu legen: trudnoshchi likuvannya ta perspektyvy vyirishennya problem (Comorbidity of bronchial asthma and pulmonary tuberculosis: the difficulties of treatment and the prospects for solving the problem). *Ukr. Pulmonol. Zhurnal.* 2017;(4):39–42.
18. Belvisi MG, Baker K, Malloy N. Modelling the asthma phenotype: impact of cigarette smoke exposure. *Respiratory Research.* 2018;19:89. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0799-7>
19. Kontogianni K, Bakakos P, Kostikas K, et al. Levels of prostaglandin E2 and Cysteinyl-leukotrienes in sputum supernatant of patients with asthma: the effect of smoking. *Clinical Experimental Allergy.* 2012;43:616–624.
20. Price D, Popov TA, Bjermer L, et al. Effect of montelukast for treatment of asthma in cigarette smokers. *Allergy Clin. Immunol.* 2013;131:763–771.
21. Nobili E, Salvado MD, Folkersen L, et al. Cysteinyl leukotriene signaling aggravates myocardial hypoxia in experimental atherosclerotic heart disease. *PLoS One.* 2012;7(7):41786.
22. Bozek A, Warkocka-Szoltysek B, Filipowska-Gronska A, et al. Montelukast as an add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of severe asthma in elderly patients. *Asthma.* 2012;49(5):530–534.