

В. А. Белоглазов, Ю. О. Попенко
ЭФФЕКТИВНОСТЬ РОФЛУМИЛАСТА В ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ
СРЕДНЕТЯЖЕЛОЙ И ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского»

ЕФЕКТИВНІСТЬ РОФЛУМІЛАСТУ В ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ
СЕРЕДНЬОТЯЖКОЮ І ТЯЖКОЮ БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ

В. А. Белоглазов, Ю. О. Попенко

Резюме

У теперішній час, терапієрезистентна бронхіальна астма є актуальною проблемою.

Мета дослідження — вивчити ефективність додаткового застосування рофлуміласту в комбінованій терапії у хворих середньо тяжкою і тяжкою бронхіальною астмою, на рівень контролю та системного запалення.

Матеріал і методи. Було обстежено 40 хворих у віці від 18 до 55 років (чоловіків — 16/40 %, жінок — 24/60 %), що знаходилися на амбулаторному лікуванні. Всі досліджувані були розділені на дві групи: 1 група — хворі з середньотяжкою і тяжкою бронхіальною астмою, які одержували базисну терапію (20 чол.), 2 група — хворі з середньо тяжкою і тяжкою бронхіальною астмою, які отримували рофлуміласт 500 мг на добу протягом 1-го місяця, як доповнення до базисної терапії (20 чол.).

Результати та обговорення. У ході дослідження 2 група була розділена, в залежності від результату ефективності додаткового застосування рофлуміласту, на 2А підгрупу — 15 осіб (респондери — позитивну відповідь на додаткове застосування рофлуміласту) і 2В підгрупу — 4 особи (нореспондери — низька ефективність на додаткове застосування рофлуміласту). Додаткове застосування препарату рофлуміласту до комбінованої терапії середньотяжкої та тяжкої БА призвело до поліпшення показників якості життя (за опитувальником ACQ), збільшення показника спірометрії (ОФВ₁), зниження маркера системного запалення (рівень СРБ). При середньотяжкій і тяжкій БА у хворих респондерів на терапію рофлуміласт, виявлений нейтрофільний характер запалення. У той час як у нореспондерів переважав еозинофільний компонент запалення.

Ключові слова: бронхіальна астма, рофлуміласт, нейтрофіли, запалення.

Ukr. пульмонол. журнал. 2014, № 2, С. 52–55.

Белоглазов Владимир Алексеевич
 ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С. И. Георгиевского»
 Заведующий кафедрой Внутренней Медицины №2
 Профессор, доктор медицинских наук
 ул. Тренева 11, кв.7
 г. Симферополь, 95034
 biloglazov@mail.ru

EFFICIENCY OF ROFLUMILAST IN THE TREATMENT IN PATIENTS
WITH MODERATE AND SEVERE ASTHMA

V. A. Beloglazov, Yu. O. Popenko

Abstract

Nowadays, therapy -resistant asthma is a significant problem in medicine. The purpose of the study is to investigate the effectiveness of the additional use of roflumilast, in combination therapy in patients with moderate and severe asthma, on the level of control and systemic inflammation. 40 outpatients in the age from 18 to 55 years (men — 16/40 %, female — 24/60 %) were examined. All patients were divided into two groups: 1 — patients with moderate and severe asthma who were in basic therapy (20 pers.). 2 — patients with moderate and severe asthma who took roflumilast 500 mg per day for a month in addition to the basic therapy (20 pers.). During the study the 2-nd group was divided into two subgroups, depending on the effectiveness of roflumilast. So that, the first subgroup — 2A consisted of 15 responders who had positive response to the additional use of roflumilast and the second subgroup — 2B included 4 nonresponders who had the low efficiency of the additional use of roflumilast. We proved the additional use of roflumilast in combination therapy for moderate and severe asthma has led to the improvement of life quality (by questionnaire ACQ), increasing data of spirometry (FEV₁) and reducing marker of systemic inflammation (CRP). Responders on the additional use of roflumilast had neutrophilic character of inflammation, while nonresponders had eosinophilic component of inflammation.

Keywords: asthma, roflumilast, neutrophils, inflammation.

Ukr. Pulmonol. J. 2014; 2: 52–55.

Vladimir A. Beloglazov
 SI "Crimean State Medical University
 named after S. I. Georgievsky"
 Head of the Department of Internal Medicine № 2
 Professor, MD
 ул. Тренева 11, кв.7
 г. Симферополь, 95034
 biloglazov@mail.ru

По данным Global Burden of Asthma Report (GBAR 2012 г.), около 300 млн человек в мире страдает бронхиальной астмой (БА), причем распространенность заболевания неуклонно растет — ежегодно регистрируется около 250 тыс. смертей от астмы [1]. По данным главного фтизиатра и пульмонолога МЗ Украины академика Ю. И. Фещенко, в Украине отмечаются те же тенденции: БА страдает 7–15 % взрослого населения или 2 млн человек старше 15 лет [2, 3]. Показатель смертности от астмы в Украине в последние годы колеблется между 2,5–2,9 на 100000 населения [2]. Несмотря на успехи, достигнутые в лечении данного заболевания, контроль над его течением остается недостаточным. По данным эпидемиологических исследований, БА полностью контролируется у менее 5 % пациентов [4]. У 50 % пациентов физическая активность ограничена, около 30 % —

вынуждены отсутствовать на работе или пропускать занятия в школе. Более 40 % пациентов обращаются за неотложной помощью вследствие обострения заболевания [5].

Актуальной проблемой на современном этапе медицины являются тяжелые формы БА [6]. В последних исследованиях показано, что у пациентов с тяжелой БА, при неэффективной терапии кортикостероидами в биоптате слизистой бронхов преобладают не эозинофилы, а нейтрофилы, которые становятся маркерами тяжелой хронической БА [6, 7]. Ингаляционные кортикостероиды, воздействуя на все компоненты хронического воспаления при БА, в ряде случаев могут увеличивать аккумуляцию нейтрофилов в дыхательных путях.

В настоящее время во всем мире активно изучаются методы, позволяющие управлять и подавлять нейтрофильный компонент воспаления [9]. Одним из методов для регулирования нейтрофильного компонента воспаления является использова-

ние ингибитора фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ-4) — посредством ФДЭ-4 происходит превращение активного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в неактивный метаболит аденозинмонофосфат (АМФ) [13]. Установлено, что ФДЭ 4 типа экспрессируется всеми ключевыми клетками воспаления (нейтрофилами, эозинофилами тучными клетками), а также гладкомышечными клетками и эндотелием сосудов, фибробластами и нервными клетками [8]. Однако следует учитывать, что уровень цАМФ (его нарастание) в таких клетках острого воспаления, как нейтрофилы, макрофаги, имеющих адренорецепторы, тормозит их функциональную активность. У нейтрофилов подавляется хемотаксис, секреторная дегрануляция и адгезия [8]. Внутриклеточные сигнальные молекулы, циклический аденозин-(цАМФ) и циклический гуанозинмонофосфата (цГМФ), которые вовлечены в патофизиологию астмы, способствуют расслаблению гладких мышц и подавляют воспаление [10].

Селективным ингибитором ФДЭ 4 является рофлумиласт, который приводит к увеличению внутриклеточной концентрации цАМФ [11, 12]. Важно, что рофлумиласт не только оказывает местное противовоспалительное действие в респираторном тракте, но и уменьшает выраженность системного воспаления, уровень апоптоза скелетных мышц, эндотелиальную дисфункцию и адгезию лейкоцитов к сосудистой стенке, метаболические нарушения (повышение секреции инсулина и чувствительности к нему), нормализует функцию остеокластов [8].

Цель исследования — изучить эффективность комбинированной терапии с применением рофлумиласта в коррекции системного воспаления и повышении уровня контроля среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмы.

Материалы и методы исследования

Обследовано 40 больных в возрасте от 18 до 55 лет (мужчин — 16 (40 %), женщин — 24 (60 %)). Среднетяжелое течение БА было диагностировано у 26 больных (65 %), тяжелое — у 14 (35 %). Диагноз БА установлен согласно Приказу МОЗ Украины от 19.03.2007 № 128 и был подтвержден спирометрически с измерением бронхиальной проходимости, обратимости бронхообструкции. Все больные получали комбинированную терапию, включающую ингаляционный глюкокортикостероид (флутиказон пропионат 500–1000 мкг в сутки) и β_2 -агонист длительного действия (сальметерол 50–100 мкг в сутки). Методом простой рандомизации в соотношении 1:1, все исследуемые были разделены на две группы: 1 группа (сравнения) — больные БА, получавшие базисную протокольную терапию (20 чел.) и 2 группа (терапевтического вмешательства) — 20 больных БА, которые получали дополнительно к протокольной терапии препарат рофлумиласт 500 мг в сутки в течение 1-го месяца. В ходе лечения один пациент из 2 группы отказался принимать рофлумиласт из-за побочного эффекта (бессонницы). Таким образом, во 2 группе показатели оценивались у 19 человек. В ходе исследования 2 группа была разделена, в зависимости от результата эффективности дополнительного применения рофлумиласта, на 2А подгруппу — 15 больных БА (6 мужчин и 9 женщин), которые по данным анализа результатов исследования имели позитивный клинический ответ на применение рофлумиласта (респондеры) и 2В подгруппу — 4 больных БА из группы 2 (2 мужчины и 2 женщины), дополнительное применение рофлумиласта у которых не сопровождалось позитивной клинической и лабораторной динамикой (нонреспондеры).

Материалы планируемого исследования были одобрены на заседании проблемной комиссии МОЗ и НАМН Украины «Пульмонология и фтизиатрия» (29.05.2013 г.), комитетом по вопросам биоэтики ГУ «Крымский государственный университет имени С. И. Георгиевского» (22.03.2013 г.). Все больные подписывали информированное добровольное согласие.

Анализ уровня контроля у больных бронхиальной астмой осуществляли с помощью опросника ACQ Elizabeth Juniper (1999 г). ACQ состоит из 7 вопросов, 5 из которых касаются выраженности наиболее важных симптомов (ночные симптомы/пробуждения, дневные симптомы астмы, ограничение ежедневной активности, одышка, хрипов), использования препаратов неотложной помощи и ОФВ₁. Оценка выраженности симптомов производилась по визуально-аналоговой балльной шкале от 0 баллов (симптом отсутствует) до 6 баллов — максимально выраженный симптом. Верхней границей контролируемой астмы считали средний балл — 0,75, а средний балл от 0,75 до 1,5 — частично контролируемая астма, неконтролируемая астма — средний балл выше 1,5.

Всем пациентам проводилось спирометрическое исследование дважды на приборах «Спироком» (Комплекс спирометрический), «Микролаб» (Комплекс компьютерный диагностический) с использованием критериев ATS/ERS, 2005.

Уровень системного воспаления оценивали с помощью показателя С-реактивного белка (СРБ). Уровень СРБ в крови определяли высокочувствительным методом твердофазного иммуноферментного анализа («сэндвич»-вариант) с использованием биотин-стрептавидиновой системы усиления сигнала [14].

Определение характера воспаления осуществляли с помощью изучения количества нейтрофилов и эозинофилов в индуцированной мокроте, которую получали в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного Общества (R. Djukanovic et al., 2002).

Все обследования проводили дважды: 1 этап — до начала наблюдения в 1 группе или дополнительного назначения рофлумиласта во 2 группе; 2 этап — через 30 дней после наблюдения или применения рофлумиласта

Все полученные результаты подвергнуты статистической обработке с использованием программы «MedStat» (серийный №MS0011) ДНПП ТОВ «Альфа», г. Донецк.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенного исследования представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, после проведенного клинического обследования и оценки качества жизни с помощью опросника ACQ установлено, что на 1 этапе в обеих клинических группах средний балл составлял: в 1 группе — 3,00, в 2 группе — 3,83, что расценивалось как неконтролируемая БА. Достоверного межгруппового различия не обнаружено. На 2 этапе, достоверной динамики в 1 клинической группе не определялось ($p=0,98$), в то время как во 2 клинической группе средний балл уменьшился до 1,23 балла ($p<0,01$), что расценивалось как частично контролируемая БА. А также на этом этапе во 2 группе данный показатель достоверно ниже, чем в 1 группе. Из данных, приведенных в таблице, следует, что при дополнительном назначении рофлумиласта зарегистрировано достоверное увеличение показателя ОФВ₁ с 52,55 % до 79,32 %. На 2 этапе этот показатель в группе терапевтического вмешательства достоверно выше, чем в группе сравнения. Из данных, представленных в таблице

Таблиця 1

Влияние рофлумиласта на показатели качества жизни, степени бронхообструкции и уровень системного воспаления

Показатель	Норма (n = 20)	1-я группа (n = 20) Ме (I–III квартиль)		2-я группа (n = 19) Ме (I–III квартиль)	
		1 этап	2 этап	1 этап	2 этап
Средний балл по опроснику АСQ (баллы)	0	3,00 (2,22–3,93) p<0,01	2,71 (2,22–3,71) p<0,01	3,83 (2,50–4,43) p<0,01 p ₁ >0,05	1,23 (1,00–2,43) * p<0,01 p ₁ <0,05
ОФV ₁ (%)	95,3 (91,43–100,00)	58,00 (42,30–69,20) p<0,01	61,40 (39,20–72,90) p<0,01	52,60 (39,00–64,60) p<0,01 p ₁ >0,05	79,30 (69,90–85,50) * p<0,01 p ₁ <0,05
C-реактивный белок (мг/л)	0,20 (0,10–0,26)	1,68 (1,16–2,46) p<0,01	1,59 (1,16–2,46) p<0,01	1,68 (1,18–3,49) p<0,01 p ₁ >0,05	0,65 (0,20–1,16) * p<0,01 p ₁ <0,05
Количество эозинофилов в мокроте (%)	1,00 (0,00–2,00)	4,50 (2,00–12,50) p<0,01	4,00 (2,00–10,00) p<0,01	3,00 (2,00–4,00) p<0,01 p ₁ =0,48	3,00 (2,00–4,00) p<0,01 p ₁ =0,48
Количество нейтрофильных лейкоцитов в мокроте (%)	26,00 (20,00–32,5)	52,50 (42,50–75,00) p<0,01	50,00 (45,00–72,50) p<0,01	55,00 (40,00–75,00) p<0,01 p ₁ >0,05	30,00 (24,00–45,00)* p>0,01 p ₁ <0,05

p - достоверность различий с нормой; p₁ — достоверность соответствующих показателей между 1 и 2 группами; * — достоверность в одной группе между 1 и 2 этапом (p<0,05)

1, также видно, что в группе терапевтического вмешательства установлено достоверное снижение уровня СРБ с 1,68 мг/л до 0,65 мг/л (p=0,04). При этом на 2 этапе обследования данный показатель достоверно меньше во 2 клинической группе, чем в 1 клинической группе (p=0,001).

Анализ динамики показателей (качества жизни, бронхообструкции, уровня системного воспаления) в зависимости от эффективности применения рофлумиласта, представлен в таблице 2.

Дополнительное назначение рофлумиласта к комбинированной терапии среднетяжелой и тяжелой БА привело к достоверному улучшению уровня контроля БА (по показателям качества жизни, объему форсированного выдоха за первую

секунду) и снижению системного воспаления (по уровню СРБ). При этом в группе больных БА позитивный ответ на дополнительное применение рофлумиласта получен у 15 больных (таблица 2) с преимущественно нейтрофильным характером воспаления, а негативный ответ — у 4 больных с эозинофильным характером воспаления. Как известно, выделяют воспалительные фенотипы БА в зависимости от количества эозинофилов и нейтрофилов в индуцированной мокроте (эозинофильный — количество эозинофилов ≥ 3 %, нейтрофильный — количество нейтрофилов ≥ 61 %, смешанный — количество эозинофилов ≥ 3 % и количество нейтрофилов ≥ 61 %, низкогранулоцитарный — количество эозинофилов ≤ 3 % и количество нейтрофилов ≤ 61 %) [15].

Таблиця 2

Динамика показателей в зависимости от эффективности применения рофлумиласта

Показатель	Норма	2-я А группа (n = 15) респондеры Ме (I–III квартиль)		2-я В группа (n = 4) нореспондеры Ме (I–III квартиль)	
		1 этап	2 этап	1 этап	2 этап
Средний балл по опроснику АСQ (баллы)	0	2,71 (2,43–4,43) p<0,01 p ₁ >0,05	1,23 (1,00–1,40)* p<0,01 p ₁ <0,01	3,83 (3,40–4,00) p<0,01	3,50 (3,15–4,00) p<0,01
ОФV ₁ (%)	95,3 (91,43–100,00)	55,30 (39,38–66,20) p<0,01 p ₁ >0,05	80,02 (76,6–85,47)* p<0,01 p ₁ =0,25	51,1 (44,65–64,60) p<0,01	56,41 (45,15–69,91) p<0,01
C-реактивный белок (мг/л)	0,20 (0,10–0,26)	1,75 (1,18–3,50) p<0,01 p ₁ >0,05	0,20* (0,19–1,07) p>0,01 p ₁ =0,25	1,40 (0,77–2,04) p<0,01	1,38 (0,76–1,89) p<0,01
Количество эозинофилов в мокроте (%)	1,00 (0,00–2,00)	2,00 (2,00–3,00) p>0,01 p ₁ <0,05	2,00 (2,00–4,00) p>0,01 p ₁ <0,05	21,00 (17,50–23,50) p<0,01	21,00 (17,50–25,00) p<0,01
Количество нейтрофильных лейкоцитов в мокроте (%)	26,00 (20,00–32,5)	63,00 (50,00–75,00) p<0,01 p ₁ <0,01	40,00* (25,00–45,00) p>0,01 p ₁ >0,05	20,00 (13,50–27,50) p>0,01	21,00 (13,50–27,50) p>0,01

p — достоверность различий с нормой; p₁ — достоверность соответствующих показателей между 2А и 2В подгруппами; * — достоверность в одной группе между 1 и 2 этапом (p<0,05).

В научной литературе (база Medline) существует единственная статья, свидетельствующая о позитивном эффекте 14 дневного курса применения рофлумиласта у пациентов легкой аллергической астмой с преобладанием эозинофильного компонента воспаления. По мнению исследователей, курс применения рофлумиласта должен составлять не менее 1 месяца [13]. Как показывают данные нашего исследования, дополнительное назначения рофлумиласта к комбинированной терапии среднетяжелой и тяжелой БА, в течение 1 месяца, привело к достоверному улучшению уровня контроля БА и снижению системного воспаления только при нейтрофильном характере эндобронхиального воспаления. При эозинофильном субтипе воспаления эффект не зарегистрирован. Влияние рофлумиласта преимущественно на нейтрофильный компонент воспаления совпадает с данными литературы о том, что одним из механизмов его действия является ингибирование

на нейтрофилах экспрессии CD11b рецепторов, и блокирование секреции различных провоспалительных медиаторов, включая TNF- α , LTB₄, IL-4 и IL-5, и уменьшение количества воспалительных клеток, что у ряда больных является ключевым в патогенезе тяжелой БА [13]

Выводы

1. Дополнительное назначение препарата рофлумиласта в комбинированной терапии среднетяжелой и тяжелой БА привело к улучшению показателей качества жизни (по опроснику ACQ), увеличению ОФВ₁ и снижению маркера системного воспаления (СРБ).

2. При среднетяжелой и тяжелой БА у больных, респондеров на терапию рофлумиластом, выявлен преимущественно нейтрофильный характер воспаления, в то время как у нонреспондеров преобладал эозинофильный воспалительный фенотип.

ЛИТЕРАТУРА

- Global initiative for asthma: Global strategy for asthma management and prevention (update 2012) [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.ginasthma.org>
- Фещенко, Ю. И. Сравнительные данные про распространенность болезней органов дыхания и медицинская помощь больным с болезнями пульмонологического и аллергологического профиля в Украине за 2011 год [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/staff/pulm>
- Юдина, Л. В. Выявление астмы — важная задача терапевта на амбулаторном приеме [Текст] / Л. В. Юдина // Астма та алергія. — 2011. — № 1. — С. 53–57.
- Бикмасова, Т. А. SMART: инновационная концепция фармакотерапии персистирующей бронхиальной астмы [Текст] / Т. А. Бикмасова, И. Л. Клячкина // Пульмонология. — 2010. — № 2. — С. 76–80.
- Уровень контроля у больных бронхиальной астмой в клинической практике [Текст] / И. В. Демко, Е. А. Собко, А. Ю. Крапошина, О. И. Ищенко, Л. И. Каптюк // Пульмонология. — 2011. — № 4. — С. 76–79.
- Яшина, Л. А. Клинико-функциональная диагностика бронхиальной астмы [Текст] / Л. А. Яшина // Укр. пульмонол. журн. — 2000. — № 2. — Приложение. — С. 16–19.
- Differences in airway cytokine profile in severe asthma compared to moderate asthma [Text] / J. Shannon, P. Ernst, Y. Yamauchi, R. Olivenstein, C. Lemiere, S. Foley, M. Cicora, Q. Hamid, J. G. Martin // Chest. — 2008. — Vol.133. — P. 420–426.
- Яшина, Л. А. Симпозиум. Рофлумиласт : терапія ХОЗЛ на максимальній глибині [Текст] / Л. А. Яшина // Укр. Пульмонолог. журн. — 2011. — № 2. — С.23–25.
- Bronchial mucosal inflammation and upregulation of CXC chemoattractants and receptors in severe exacerbations of asthma [Text] / Y. Qiu, J. Zhu, V. Bandi, K. K. Guntupalli, P. K. Jeffery // Thorax. — 2007. — Vol.62. — P.475–482.
- Increase in airway neutrophils after oral but not inhaled corticosteroid therapy in mild asthma [Text] / L. T. Nguyen, S. Lim, T. Oates, K. F. Chung // Respir. Med. — 2005. — Vol.99. — P. 200–207.
- M2-124 and M2-125 study groups: Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials [Text] / P. M. Calverley, K. F. Rabe, U. M. Goehring, S. Kristiansen, L. M. Fabbri, F. J. Martinez // Lancet. — 2009. — Vol. 374. — P. 685–694.
- M2-127 and M2-128 study groups: Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials [Text] / L. M. Fabbri, P. M. Calverley, J. L. Izquierdo-Alonso, D. S. Bunschuh, M. Brose, F. J. Martinez, K. F. Rabe // Lancet. — 2009. — Vol. 374. — P. 695–703.
- Roflumilast attenuates allergen-induced inflammation in mild asthmatic subjects [Electronic resource] / G. M. Gauvreau et all. Available at: <http://respiratory-research.com/content/12/1/140>
- Гордієнко, А. І. Високочутливий імуоферментний метод кількісного визначення вмісту С-реактивного білка в крові: інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я [Текст] / А. І. Гордієнко, В. О. Білоглазов, А. А. Бакова. — К.: УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ. — 2010. — № 139. — 4 с.
- Перцева, Т. А. Современные достижения в диагностике воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме [Текст] / Т. А. Перцева, Д. С. Михайличенко // Астма та алергія. — 2013. — №3. — С. 61–65.

REFERENCES

- Global initiative for asthma: Global strategy for asthma management and prevention (update 2012). Available at: <http://www.ginasthma.org>
- Feshchenko Yul. *Sravnitelnyye dannyye pro rasprostranennost bolezney organov dykhaniya i meditsinskaya pomoshch bolnym s boleznyami pulmonologicheskogo i allergologicheskogo profilya v Ukrainе za 2011 god* (Comparative data about the prevalence of respiratory diseases and medical care for patients with diseases of the pulmonary and allergy profile in Ukraine in 2011). Available at: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/staff/pulm>
- Yudina LV. *Vyyavleniye astmy — vazhnaya zadacha terapevta na ambulatornom priyeme* (Identification of asthma — an important task of the therapist on an outpatient admission). *Astma ta alergiya*. 2011;No 1:53–57.
- Bikmasova TA, Klyachkina IL. *SMART: innovatsionnaya kontseptsiya farmakoterapii persistiruyushchey bronkhialnoy astmy* (SMART: an innovative concept of persistent asthma pharmacotherapy). *Pulmonologiya*. 2010;No 2:76–80.
- Demko IV, Sobko EA, Kraposhina AY, Ishchenko OI, Kaptyuk LI. *Uroven kontrolya u bolnykh bronkhialnoy astmy v klinicheskoy praktike* (Level control in patients with bronchial asthma in clinical practice). *Pulmonologiya*. 2011;No 4:76–79.
- Yashina LA. *Kliniko-funktsionalnaya diagnostika bronkhialnoy astmy* (Clinical and functional diagnostics of asthma). *Ukr. Pulmonol. Zhurnal*. 2000;No 2(Prilozheniye):16–19.
- Shannon J, Ernst P, Yamauchi Y, et al. Differences in airway cytokine profile in severe asthma compared to moderate asthma. *Chest*. 2008;133:420–426.
- Yashina LA. *Symposium. Roflumilast : terapiya KHOZL na maksimalniy glybini* (Symposium. Roflumilast: COPD therapy at the maximum depth). *Ukr. Pulmonol. Zhurnal*. 2011;No 2:23–25.
- Qiu Y, Zhu J, Bandi V, Guntupalli KK, Jeffery PK. Bronchial mucosal inflammation and upregulation of CXC chemoattractants and receptors in severe exacerbations of asthma. *Thorax*. 2007;62:475–482.
- Nguyen LT, Lim S, Oates T, Chung KF. Increase in airway neutrophils after oral but not inhaled corticosteroid therapy in mild asthma. *Respir. Med*. 2005;99:200–207.
- Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. M2-124 and M2-125 study groups: Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374:685–694.
- Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, Bunschuh DS, Brose M, Martinez FJ, Rabe KF. M2-127 and M2-128 study groups: Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374:695–703.
- Gauvreau GM, et all. Roflumilast attenuates allergen-induced inflammation in mild asthmatic subjects. Available at: <http://respiratory-research.com/content/12/1/140>
- Gordiyenko AI, Biloglazov VO, Bakova AA. *Vysokochutlyvyy imunofermentnyy metod kilkisnogo vyznachennya vmistu C-reaktyvnogo bilka v krvi: informatsiynyy lyst pro novovvedennya v systemi okhorony zdorov'ya* (Highly sensitive immunoassay method for quantitative determination of the content of C-reactive protein levels: innovational newsletter in health care). Kyiv : UKRMEPATENTINFORM. 2010;No 139:4p.
- Pertseva TA, Mikhaylichenko DS. *Sovremennyye dostizheniya v diagnostike vospaleniya dykhatelnykh putey pri brinkhialnoy astme* (Recent advances in the diagnosis of airway inflammation in asthma). *Astma ta alergiya*. 2013;No 3:61–65.