

Ю. В. Просветов, С. С. Барінов, І. О. Шехунова, А. Ю. Гусарова ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ: ВПЛИВ ТЮТЮНОКУРІННЯ НА ОКРЕМІ ЛАНКИ ПАТОГЕНЕЗУ ТА МІСЦЕ ФОРМОТЕРОЛУ В СТРАТЕГІЇ ЛІКУВАННЯ

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ: ВПЛИВ ТЮТЮНОКУРІННЯ НА ОКРЕМІ ЛАНКИ ПАТОГЕНЕЗУ ТА МІСЦЕ ФОРМОТЕРОЛУ В СТРАТЕГІЇ ЛІКУВАННЯ

Ю. В. Просветов, С. С. Барінов, І. О. Шехунова, А. Ю. Гусарова

Резюме

Куріння тютюну є основним фактором ризику хронічного обструктивного захворювання (ХОЗЛ) поряд з впливом інших шкідливих частинок і газів, пов'язаних із забрудненням повітря та використанням палива з біомаси. В огляді наведено основні фактори впливу тютюнового диму на окремі ланки патогенезу ХОЗЛ.

У курців тютюну спостерігається більш високий рівень окислювального стресу (ОС), що пов'язано з високою концентрацією окислювачів у тютюновому димі. Куріння тютюну створює дисбаланс у окислотно-антиоксидантній активності, що відіграє важливу роль у запаленні дихальних шляхів, яке є ключовою ознакою ХОЗЛ, викликає ремоделювання дихальних шляхів та прискорене старіння легень. ОС полегшує зв'язування ядерного транскрипційного фактору (NF- κ B) з ДНК, що призводить до збільшення експресії мРНК запальних цитокінів, які стоять нижче, пов'язаних з NF- κ B, таких як тумор-некротичний фактор (TNF)- α , TNF- β та інтерлейкін (IL)-6 в альвеолярних епітеліальних клітинах типу II та IL-8 і клітинах дихальних шляхів людини. Спостерігається також підвищення рівню IL-1 β у сироватці крові курців, що вважається важливим моментом у розвитку хронічного запалення дихальних шляхів. Саме куріння тютюну більшою мірою підвищує рівні IL-6 та IL-8 у сироватці крові, що вказує на високий рівень системного запалення при ХОЗЛ.

Сигаретний дим за рахунок посилення ОС та модуляції процесів епітеліально-мезенхімального переходу (ЕМП) у ракових клітинах також сприяє й прогресуванню раку.

Друга частина статті присвячена характеристиці фармакодинамічних ефектів бета-2-агоніста тривалої дії (БАТД) формотеролу. Широке використання формотеролу серед БАТД при ХОЗЛ, обумовлене унікальним поєднанням фармакологічних властивостей: 1) швидкий початок дії та велика тривалість ефекту; 2) ефективність при зворотній та при незворотній обструкції; 3) висока безпека, що дозволяє використовувати у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями; 4) потенціювання ефектів М-холінолітика тривалої дії та інгаляційних глюкокортикостероїдів; 5) відсутність негативного впливу на ефекти β 2-агоністів короткої дії при поєднаному прийомі; 6) відсутність кумуляції у терапевтичних дозах.

Поряд з цим, автори наводять відомості і про здатність формотеролу знижувати інтенсивність окислювального стресу, процесів запалення, рівня маркерів епітеліально-мезенхімального переходу, спричинених тютюновим димом, що можна розглядати як елемент патогенетичної терапії ХОЗЛ.

Ключові слова: ХОЗЛ, табакокуріння, запалення, формотерол, терапія.

Укр. пульмонол. журнал. 2025;33(1):47–52.

Просветов Юрій Васильович
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет
Професор кафедри фізіотерпії і пульмонології
Доктор мед. наук, професор
Тел.: +38 050 4846 453;
zp.pyuv@gmail.com

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: THE INFLUENCE OF TOBACCO SMOKING ON SEVERAL LINKS OF PATHOGENESIS AND THE PLACE OF FORMOTEROL IN TREATMENT STRATEGY

Y. V. Prosvetov, S. S. Barinov, I. O. Shehunova, A. Y. Gusarova

Abstract

Tobacco smoking is a major risk factor of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), alongside with the other influence of hazardous particles and gases, associated with air pollution and use of biomass fuel. Current review summarizes main influence factors of tobacco smoke on several links of COPD pathogenesis.

Higher level of oxidation stress (OS) due to higher concentration of oxidants contained in tobacco smoke is observed in tobacco smokers. Smoking causes an imbalance in oxidant-antioxidant system, which plays an important role in respiratory tract inflammation — a key characteristic of COPD, leading to remodeling of airways and accelerated lung aging. OS promotes binding of nuclear transcription factor (NF- κ B) with DNA and expression of mRNA pro-inflammatory cytokines, such tumor necrosis factor (TNF)- α , TNF- β and interleukin (IL)-6 in type 2 alveolar epithelial cells and IL-8 in airways epithelial cells. Elevated serum IL-1 β also found in smokers is considered an important aspect of chronic inflammation of airways. Particularly tobacco smoking causes greater elevation of serum IL-6 and IL-8, which are the indicators of systemic inflammation in COPD.

Tobacco smoke due to increased OS and modulation of epithelial-mesenchymal transition in cancer cells facilitate a progression of cancer.

Second part of the review is dedicated to characteristics of pharmacological effects of long acting beta-2 agonist (LABA) formoterol. More often use of formoterol among other LABA in COPD is determined by unique combination of its pharmacological properties: 1) fast start and long duration of effect; 2) effective for reversible or irreversible obstruction; 3) good safety, allowing its use in cardio-vascular diseases; 4) potentiation of long acting M-antagonist and inhaled corticosteroid effects; 5) lack of negative influence on short beta-2 agonist effect when used simultaneously; 6) no cumulation when used in therapeutical doses.

At the same time the authors present the data regarding the ability of formoterol to reduce intensity of OS, inflammation, level of epithelial-mesenchymal transition markers, caused by tobacco smoke, making it a valuable component of pathogenesis therapy of COPD.

Key words: COPD, tobacco smoking, inflammation, formoterol, therapy.

Ukr. Pulmonol. J. 2025;33(1):47–52.

Yuri V. Prosvetov
Zaporizhian State medical-pharmaceutical university
Professor of department of phthysiology and pulmonology
Doctor of medicine, professor
Тел.: +38 050 4846 453;
zp.pyuv@gmail.com

Третьою за значимістю причиною смертності у світі було визнано хронічні респіраторні захворювання (ХРЗ), включаючи захворювання легень, такі як хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) та бронхіальна астма (БА) [1]. Матаналіз глобальної поширеності ХОЗЛ показав, що поширеність ХОЗЛ, яке підтверджено спірометрією, склала 12,2 % (10,9–13,4 %), а сукупна поширеність склала 15,7 % (13,8–18,6 %) та 9,9 % (8,7–11,1 %) у чоловіків та жінок відповідно [2]. Станом на 2019 рік у 380–455 мільйонів людей було діагностовано ХОЗЛ і на нього припало 3,23 мільйона смертей у світі [3].

Куріння тютюну є основним фактором ризику ХОЗЛ, поряд з впливом інших шкідливих частинок і газів, пов'язаних із забрудненням повітря та використанням палива з біомаси [4, 5, 6]. Поширеність куріння тютюну є основним чинником ризику смертності від ХРЗ у всьому світі. Було встановлено, що куріння відповідальне більш ніж за 90 % ХРЗ, головним чином ХОЗЛ або рак легень [7, 6]. Результати дослідження у 91 країні світу (49 країн азіатського та 42 країни європейського континенту) показали вплив поширеності куріння тютюну на рівень смертності від ХРЗ та значне його збільшення у європейських країнах, яке пов'язане з цією згубною звичкою [8]. Доведено, що куріння та ХРЗ мають причинно-наслідковий зв'язок, причому куріння безпосередньо пов'язано зі смертністю, що спричинена захворюваннями дихальної системи [9].

ХОЗЛ — це прогресуюче запальне захворювання, у якому куріння грає значну патогенну роль. Окрім того, куріння відповідає за передчасну смертність дітей від ХРЗ, яке викликане пасивним курінням [10]. Куріння тютюну є причиною більш ніж восьми мільйонів смертей у всьому світі щорічно і є однією з найбільших загроз для громадської охорони здоров'я [11].

Тютюновий дим в навколишньому середовищі є найбільш небезпечним джерелом серед безлічі забруднювачів, особливо в приміщеннях [12]. Він, аналогічно іншим забруднювачам, що утворюються при горінні, включає частинки вуглецю, вуглеводів, які частково згоріли, інші біологічні продукти, а також гази, серед яких є й аміак. Зазначається, що тверді частинки з аеродинамічним діаметром < 2,5 мкм (PM2.5) усередині приміщень є найбільш надійними маркерами присутності тютюнового диму [13]. Нещодавніми дослідженнями було доведено, що саме такі частинки тісно корелюють із хронічними захворюваннями легень [14, 15, 16].

У курців тютюну спостерігається більш високий рівень окислювального стресу (ОС), що частіше за все пов'язано з високою концентрацією окислювачів у тютюновому димі [17]. В експериментальних дослідженнях доведено, що навіть низькі дози твердих частинок з аеродинамічним діаметром PM2.5 здатні викликати ОС та запалення легень [18]. А. Shukla et al. відзначають, що ОС полегшує зв'язування ядерного транскрипційного фактору (NF- κ B) з ДНК, що призводить до збільшення експресії мРНК запальних цитокінів, які стоять нижче, пов'язаних з NF- κ B, таких як тумор-некротичний фактор (TNF)- α , TNF- β та інтерлейкін (IL)-6 в альвеолярних епітеліальних клітинах типу II та IL-8 і клітинах дихальних

шляхів людини [19, 20]. Паралельно із зазначеними змінами спостерігається підвищення також рівень IL-1 β у сироватці крові курців, що вважається важливим моментом у розвитку хронічного запалення дихальних шляхів [21]. Підвищена експресія прозапальних цитокінів та хемокінів прискорює запальну реакцію в легенях. Встановлено, що тверді частинки з аеродинамічним діаметром PM2.5 здатні стимулювати також альвеолярні макрофаги до секреції ними медіаторів запалення, таких як арахідонова кислота, TNF- α , IL-6 та порушувати роботу фагоцитів [22]. Саме куріння тютюну більшою мірою підвищує рівні IL-6 та IL-8 у сироватці крові, що вказує на більш високий рівень системного запалення при ХОЗЛ, ніж вміст PM2.5, які можуть бути викликані іншими причинами [23]. Окрім того, PM2.5 підвищують ризик активації бактеріальних інфекцій у пацієнтів з ХОЗЛ [24], що може порушувати баланс мікробіома в дистальних відділах дихальних шляхів пацієнтів з ХОЗЛ та згодом призводити до їх загострення. Куріння тютюну знижує також рівень пролідази, яка призводить до зниження обміну колагену, а ХОЗЛ, як зазначає B. Yildirim et al., пов'язаний зі зменшенням обміну колагену [25]. Сигаретний дим сприяє також прогресуванню раку за рахунок посилення окислювального стресу та модуляції процесів епітеліально-мезенхімального переходу (ЕМП) у ракових клітинах [26].

Таким чином, куріння тютюну створює дисбаланс у оксидантно-антиоксидантній активності, що відіграє важливу роль у запаленні дихальних шляхів, яке є ключовою ознакою ХОЗЛ, викликає ремоделювання дихальних шляхів та прискорене старіння легень [27]. Це стосується також й використання електронних сигарет на додаток до куріння, а подвійне їх використання є більш ризикованим, ніж окреме застосування кожного з них [28].

Тому в даний час виділяють етіотипи ХОЗЛ, які обумовлені дією факторів навколишнього середовища:

- 1) ХОЗЛ внаслідок куріння цигарок (ХОЗЛ-С): активне, пасивне тютюнопаління, вейпінг, використання електронних сигарет та маріхуани;
- 2) ХОЗЛ внаслідок дії політантів (ХОЗЛ-Р): пилу, продуктів горіння тощо.

ХОЗЛ — це багатофакторне захворювання, яке можна лікувати [29]. Основна мета лікування ХОЗЛ — зменшити тягар симптомів, а також частоту та тяжкість загострень, одночасно покращити якість життя, пов'язане зі здоров'ям, та толерантність до фізичного навантаження. Рекомендації GOLD-2024 пропонують використовувати інгаляційні бронходилататори, інгаляційні кортикостероїди (ІКС) та допоміжну терапію для лікування та ведення пацієнтів з ХОЗЛ на основі індивідуальної оцінки тяжкості симптомів та ризику загострень. Неадекватне лікування ХОЗЛ призводить до погіршення перебігу захворювання

Агоністи β -адренорецепторів (β 2-AR) займають найважливіше місце в лікуванні респіраторних захворювань, включаючи ХОЗЛ та бронхіальну астму. Треба зазначити, що в останніх рекомендаціях GOLD (2023–2024 рр.) стосовно лікування хворих на ХОЗЛ відбулися помітні зміни в підходах початкового лікування хворих

згідно з клінічними групами АВЕ. Рекомендується як початкова терапія комбінація бета-2-агоніста тривалої дії (БАТД) та М-холінолітик тривалої дії (МХТД) для хворих груп В та Е. Потрійна терапія (МХТД + БАТД + ІКС) є переважною у випадках, коли необхідне застосування ІКС. Вона рекомендована як варіант початкової терапії для хворих групи Е з кількістю еозинофілів у периферичній крові > 300 клітин / мкл. Відбувся також перегляд подальшої терапії у хворих на ХОЗЛ залежно від переважаної симптоматики: продовжує турбувати задишка, чи спостерігаються часті / тяжкі загострення патологічного процесу. Треба зазначити, що потрійна терапія (МХТД + БАТД + ІКС) також рекомендується при подальшому лікуванні хворих із загостреннями як після монотерапії (крім випадків, коли еозинофілів у периферичній крові < 300 клітин / мкл), так і після застосування комбінації МХТД + БАТД (окрім випадків, коли еозинофілів у периферичній крові < 100 клітин / мкл) [30, 31].

Перший неселективний агоніст β 2-AR, ефедрин, був виділений у 1887 році. Пізніше запропоновані інші β 2-агоністи, такі як альбутерол, фенотерол та тербуталін, які мали короткий період дії — 4–6 годин. Наприкінці 1990-х років отримані довготривалі β 2-агоністи, такі як формотерол, арформотерол та сальметерол. Формотерол — це інгаляційний селективний агоніст β 2-AR, розроблений у вигляді фумарової солі та рацемічної суміші двох енантімерів. Формотерол має відносно високу розчинність у воді та помірну ліпофільність, що забезпечує швидку доставку до гладком'язових клітин бронхів для швидкої бронходилатації (протягом 15 хв.). З депо в гладкому м'язі Формотерол поступово вимивається, взаємодіючи з активно ділянкою β 2-AR, що забезпечує стійку бронходилатацію шляхом стимуляції β 2-AR на гладком'язових клітинах дихальних шляхів і призводить до активації аденілатциклази та подальшого підвищення рівня циклічного аденозинмонофосфату (АМФ), який розслабляє гладкі м'язи бронхів. Це розслаблення сприяє розширенню дихальних шляхів, знижує їх опір та полегшує вентиляцію, а також стимулює та покращує рух вий миготливого епітелію дихальних шляхів [32, 33].

Концентрації у плазмі крові після терапевтичних доз формотерол дуже низькі та їх важко виявити. Після інгаляції високої дози (120 мкг) здоровими добровольцями формотерол швидко всмокувався з періодом напіввиведення приблизно у 10 год. та виведенням із сечею незміненого препарату [34]. Формотерол має високу бронхоселективність та ефективність у порівнянні з іншими агоністами β 2-AR [35]. Доклінічні дослідження показали, що він був приблизно в 50 та 27 разів більш ефективним, ніж сальбутамол і сальметерол відповідно [36]. Так при інгібуванні викликаного гістаміном бронхоспазму у морських свинок формотерол був у 20 разів більш ефективним порівняно з іншими β 2-AR-агоністами. Дослідження *in vitro* фрагментів гладких м'язів дихальних шляхів людини показали, що препарат розслаблює тканину в залежності від концентрації і є найбільш ефективним [36]. Формотерол проявляє значну внутрішню ефективність та функціональну активність щодо β 2-AR [37].

Ліпофільність формотеролу та депо-ефекти пояснюють тривале інгібування індукованого скорочення в тканинах бронхів людини після інгаляції [38], забезпечуючи тривалість дії і відсутність кумуляції в терапевтичних дозах. Формотерол метаболізується в основному за рахунок глюкуронізації. Є й інший шлях — О-деметилювання з наступною глюкуронізацією. У терапевтичних концентраціях препарат не впливає на ізофермент системи цитохрому P450.

Доведено, що формотерол протидіє запальним процесам, викликаним впливом сигаретного диму на епітеліальні клітини бронхів [39], і знижує мітохондріальний окислювальний стрес, викликаний тютюновим димом в лінії епітеліальних клітин бронхів, посилюючи таким чином протизапальну дію кортикостероїдів [40]. Високий рівень цАМФ протидіє процесу ЕМП [41]. Ferraro M. et al. відзначають, що ФО знижує мітохондріальний окисний стрес, викликаний впливом сигаретного диму в неканцерогенних лініях бронхіальних епітеліальних клітин [40]. Проте, Lambers C. et al. показали, що комбінація формотеролу та антагоніста мускаринових рецепторів, вілантеролу, інгібує процес ЕМП через цАМФ [42]. Інше дослідження [43] продемонструвало, що пацієнти з ХОЗЛ та раком легень, які приймають інгаляційну терапію бронходилататорами з кортикостероїдами або без них, мають значно тривалішу медіану загального виживання. M. Ferraro et al. (2023) у своєму у недавньому дослідженні довели, що формотерол може надавати протиракову дію, повертаючи назад окислювальний стрес, запалення та маркери ЕМП, що спричинені сигаретним димом [26].

Агоністи β 2-AR здатні призводити до розвитку нецільових ефектів, таких як тремор, гіпокаліємія та серцеву аритмію [44]. Метааналіз підтвердив, що у пацієнтів з ХОЗЛ ймовірність виникнення серцево-судинних захворювань більш ніж удвічі був вищим (коефіцієнт шансів (КШ) 2,46; 95% ДІ 2,02–3,00) ніж у порівняльних когортах, що вимагає більш пильної уваги до серцевих захворювань та ризику розвитку подібних ускладнень у пацієнтів з ХОЗЛ [45]. Хоча деякі випробування передбачають зв'язок між використанням БАТД та серцево-судинними захворюваннями, довгостроковий досвід застосування цих препаратів обнадіює [46]. Так, монотерапія формотеролом не надала клінічно значущого ефекту на середню чи максимальну частоту серцевих скорочень, що, найімовірніше, є результатом його селективності щодо β 2-рецептора. S. Andreas et al. у клінічному дослідженні зазначають, що застосування формотеролу не пов'язане з аритміями або стійким збільшенням частоти серцевих скорочень у пацієнтів із ХОЗЛ [48]. Завдяки аналізу великих рандомізованих контрольованих клінічних досліджень D. P. Tashkin et al. приходять до висновку, що профіль небажаних явищ інгаляційного формотеролу аналогічний до профілю плацебо, з невеликою кількістю несприятливих серцево-судинних подій [49].

В огляді для практикуючих кардіологів (2023) наголошується, що постійне лікування БАТД та МХТД можна підтримувати у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, навіть у тих з них, які лікуються β -блокаторами [1]. При супутній ХОЗЛ, артеріальну гіпертензію, хронічну ішемічну хворобу серця, гостру та хронічну серце-

ву недостатність необхідно лікувати відповідно до звичайних рекомендацій, оскільки немає жодних доказів на підтримку альтернативної стратегії лікування. Це стосується і підходів щодо лікування хворих на ХОЗЛ, які мають супутні серцево-судинні захворювання [50, 51]. Проте, треба бути обережним при використанні короткодіючих β_2 -агоністів [49].

В Україні зараз формотерол представлений препаратом «Зафірон» з порошковим інгалятором, який забезпечує його аерозолізацію у відповідному аеродинамічному розмірі (менше 5 мікрон) для адекватної доставки та осадженні в легені. Більш того, інгалятор дозволяє вводити та депонувати високі дози лікарського засобу в легені, що тим самим обмежує частоту, як місцевих, так і системних побічних ефектів. Роздільна доставка лікарських засобів при ХОЗЛ інгалятором дозволяє досягти гарного комплайєнса та мінімізувати небажані ефекти у пацієнтів.

Висновки

Таким чином, відповідно умовою успішного ведення хворих на ХОЗЛ є відмова від тютюнокуріння. Основу фар-

макотерапії ХОЗЛ складають інгаляційні бронходилататори тривалої дії та кортикостероїди (БАТД, МХТД та ІКС).

Широке використання формотеролу серед БАТД при ХОЗЛ, обумовлене унікальним поєднанням фармакологічних властивостей:

- швидкий початок дії та велика тривалість ефекту;
- ефективність при зворотній та при незворотній обструкції;
- висока безпека, що дозволяє використовувати у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями;
- потенціювання ефектів М-холінолітика тривалої дії та інгаляційних глюкокортикостероїдів;
- відсутність негативного впливу на ефекти β_2 -агоністів короткої дії при поєднаному прийомі;
- можливість впливати на процеси онкогенезу у легенях, гальмуючи окислювальний стрес, запалення та маркери епітеліально-мезенхімального переходу, спричинені сигаретним димом;
- відсутність кумуляції у терапевтичних дозах.

Все це дає підставу рекомендувати швидкодіючий бронхолітик тривалої дії формотерол (Зафірон) для базової терапії ХОЗЛ та БА.

ЛІТЕРАТУРА

1. Medical Xpress. Global burden of chronic respiratory diseases quantified 2023. <https://medicalxpress.com/news/2023-05-global-burden-chronic-respiratory-diseases.html>
2. Varmaghani M, Dehghani M, Heidari E, et al. Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis. *East Mediterr Health J* 2019;25(1):47–57.
3. World Health Organization. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). 2022. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)).
4. Halpin DMG, Celli BR, Criner GJ, et al. It is time for the world to take COPD seriously: a statement from the GOLD board of directors. *Eur Respir J*. 2019;54(1):1900914. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00914-2019>.
5. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(5):557–582.
6. Sharma E, Lauten K, Zebak KA, et al. Respiratory symptoms and outcomes among cigar smokers: findings from the Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) study waves 2–5 (2014–2019). *Sharma et al. Respiratory Research* 2024;25:1–14
7. Smoking and Respiratory Diseases 2023. <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/smoking-and-respiratory-diseases>.
8. Silva RDe, Piumika L, Silva D, et al. Tobacco Smoking Effect on Chronic Respiratory Disease Death Rates: A Study Done in Asian and European Regions Research square. 2024; <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-4145094/v>.
9. Gan H, Hou X, Zhu Z, Xue M, et al. Smoking: a leading factor for the death of chronic respiratory diseases derived from Global Burden of Disease Study 2019. *BMC Pulmonary Medicine*. 2022;22(1):149. doi: 10.1186/s12890-022-01944-w.5
10. World Health Organization. WHO highlights huge scale of tobacco-related lung disease deaths 2023: <https://www.who.int/news/item/29-05-2019-who-highlights-huge-scale-of-tobacco-related-lung-disease-deaths>
11. World Health Organization. Tobacco Control in South-East Asia Region 2023. Available at: <https://www.who.int/southeastasia/health-topics/tobacco/tobacco-control-in-the-south-east-asia-region>.
12. Kauneliene V, Meisutovic-Akhtarieva M, Martuzevicius DA. review of the impacts of tobacco heating system on indoor air quality versus conventional pollution sources. *Chemosphere*. 2018;206:568–578.
13. Yingmeng N, Guochao S, Jieming Q/ Indoor PM2.5, tobacco smoking and chronic lung diseases: A narrative review *Environmental Research Volume 181, February 2020*. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108910/>
14. Guan WJ, Zheng XY, Chung KF et al. Impact of air pollution on the burden of chronic respiratory diseases in China: time for urgent action *The Lancet*. 2016;388 (10054):1939–1951.
15. Schraufnagel DE, Balmes JR, Cowl CT et al. Air pollution and noncommunicable diseases: a review by the forum of international respiratory societies' environmental committee, Part 2: air pollution and organ systems. *Chest*. 2019;155:417–426.
16. Wei T, Tang M. Biological effects of airborne fine particulate matter (PM2.5) exposure on pulmonary immune system *Environ. Toxicol. Pharmacol*. 2018;60(1):195–201.
17. Zuo L, He F, Sergakis GG, Koozehchian MS, et al. Interrelated role of cigarette smoking, oxidative stress, and immune response in COPD and corresponding treatments *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol*. 2014;307(3):205–218.
18. Malm OVS, Saldiva PH, Faffe DS, et al. Low dose of fine particulate matter (PM2.5) can induce acute oxidative stress, inflammation and pulmonary impairment in healthy mice *Inhal. Toxicol*. 2011;23:57–67.

REFERENCES

1. Medical Xpress. Global burden of chronic respiratory diseases quantified 2023. <https://medicalxpress.com/news/2023-05-global-burden-chronic-respiratory-diseases.html>
2. Varmaghani M, Dehghani M, Heidari E, et al. Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis. *East Mediterr Health J* 2019;25(1):47–57.
3. World Health Organization. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). 2022. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)).
4. Halpin DMG, Celli BR, Criner GJ, et al. It is time for the world to take COPD seriously: a statement from the GOLD board of directors. *Eur Respir J*. 2019;54(1):1900914. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00914-2019>.
5. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(5):557–582.
6. Sharma E, Lauten K, Zebak KA, et al. Respiratory symptoms and outcomes among cigar smokers: findings from the Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) study waves 2–5 (2014–2019). *Sharma et al. Respiratory Research* 2024;25:1–14
7. Smoking and Respiratory Diseases 2023. <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/smoking-and-respiratory-diseases>.
8. Silva RDe, Piumika L, Silva D, et al. Tobacco Smoking Effect on Chronic Respiratory Disease Death Rates: A Study Done in Asian and European Regions Research square. 2024; <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-4145094/v>.
9. Gan H, Hou X, Zhu Z, Xue M, et al. Smoking: a leading factor for the death of chronic respiratory diseases derived from Global Burden of Disease Study 2019. *BMC Pulmonary Medicine*. 2022;22(1):149. doi: 10.1186/s12890-022-01944-w.5
10. World Health Organization. WHO highlights huge scale of tobacco-related lung disease deaths 2023: <https://www.who.int/news/item/29-05-2019-who-highlights-huge-scale-of-tobacco-related-lung-disease-deaths>
11. World Health Organization. Tobacco Control in South-East Asia Region 2023. Available at: <https://www.who.int/southeastasia/health-topics/tobacco/tobacco-control-in-the-south-east-asia-region>.
12. Kauneliene V, Meisutovic-Akhtarieva M, Martuzevicius DA. review of the impacts of tobacco heating system on indoor air quality versus conventional pollution sources. *Chemosphere*. 2018;206:568–578.
13. Yingmeng N, Guochao S, Jieming Q/ Indoor PM2.5, tobacco smoking and chronic lung diseases: A narrative review *Environmental Research Volume 181, February 2020*. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108910/>
14. Guan WJ, Zheng XY, Chung KF et al. Impact of air pollution on the burden of chronic respiratory diseases in China: time for urgent action *The Lancet*. 2016;388 (10054):1939–1951.
15. Schraufnagel DE, Balmes JR, Cowl CT et al. Air pollution and noncommunicable diseases: a review by the forum of international respiratory societies' environmental committee, Part 2: air pollution and organ systems. *Chest*. 2019;155:417–426.
16. Wei T, Tang M. Biological effects of airborne fine particulate matter (PM2.5) exposure on pulmonary immune system *Environ. Toxicol. Pharmacol*. 2018;60(1):195–201.
17. Zuo L, He F, Sergakis GG, Koozehchian MS, et al. Interrelated role of cigarette smoking, oxidative stress, and immune response in COPD and corresponding treatments *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol*. 2014;307(3):205–218.
18. Malm OVS, Saldiva PH, Faffe DS, et al. Low dose of fine particulate matter (PM2.5) can induce acute oxidative stress, inflammation and pulmonary impairment in healthy mice *Inhal. Toxicol*. 2011;23:57–67.

19. Shukla A, Timblin C, Berube K, et al. Inhaled particulate matter causes expression of nuclear factor(NF)-kappaB-related genes and oxidant-dependent NF-kappaB activation in vitro *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2000;23:182–187.
20. Yan ZWJ, Li J, Jiang N, et al. Oxidative stress and endocytosis are involved in upregulation of interleukin-8 expression in airway cells exposed to PM2.5 *Environ. Toxicol.* 2016;31:869–1878.
21. Mortaz EHP, Kraneveld AD, Givi ME, et al. Folkerts Cigarette smoke induces the release of CXCL-8 from human bronchial epithelial cells via TLRs and induction of the inflammasome *Biochim. Biophys. Acta.* 2011;1812:1104–1110.
22. Li R, Zhou R, Zhang J Function of PM2.5 in the pathogenesis of lung cancer and chronic airway inflammatory diseases *Oncol. Lett.* 2018;15(5):7514.
23. Golpe R, Martin-Robles I, Sanjuan-Lopez P, et al. Differences in systemic inflammation between cigarette and biomass smoke-induced COPD *Int. J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2017;12:2639–2646.
24. Alghamdi MA, Shamy M, Redal MA, et al. Microorganisms associated particulate matter: a preliminary study *Sci. Total Environ.* 2014;479:109–116.
25. Yildirim BB, Kulaksizoglu S. Prolidase could be considered a sign of inflammation associated with cigarette smoking. *Sec. Pulmonary Medicine.* 2024;11. Available at: <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1347688>.
26. Ferraro M, Vincenzo SeDi, Lazzara V, et al. Formoterol Exerts Anti-Cancer Effects Modulating Oxidative Stress and Epithelial-Mesenchymal Transition Processes in Cigarette Smoke Extract Exposed Lung Adenocarcinoma Cells *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(22):16088 Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms242216088>.
27. Yang IA, Jenkins CR, Salvi SS. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment. *Lancet Respir Med.* 2022;10(5):497–511. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00506-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00506-3).
28. Bhatta DN, Glantz SA Association of E-Cigarette Use With Respiratory Disease Among Adults: A Longitudinal Analysis *American Journal of Preventive Medicine.* 2020;58(2):182–190.
29. Mandru R, Zhou CY, Pauley R, et al. Considerations for and mechanisms of adjunct therapy in COPD. *J Clin Med.* 2021;10(6):1225.
30. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2023 GOLD Report. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD. <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>.
31. Sharma M, Joshi S, Banjade P, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2023 The Open Respiratory Medicine Journal DOI: 10.2174/0118743064279064231227070344, 2024, 18, e18743064279064.
32. Piatti G, Ambrosetti U, Santus P, et al. Effects of salmeterol on cilia and mucus in COPD and pneumonia patients. *Pharmacol. Res.* 2005;51(2):165–168. doi: 10.1016/j.phrs.2004.07.006.
33. Global initiative for chronic obstructive lung disease 2024; https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2024/02/GOLD-2024_v1.2-11Jan24_WMV.pdf
34. Lecaillon JB, Kaiser G, Palmisano M, et al. Pharmacokinetics and tolerability of formoterol in healthy volunteers after a single high dose of Foradil dry powder inhalation via Aerolizer. *Eur J. Clin. Pharmacol.* 1999;55(2):131–138. doi:10.1007/s00228005060710335908.
35. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease; 2020.
36. Nials AT, Ball DI, Butchers PR, et al. Formoterol on airway smooth muscle and human lung mast cells: a comparison with salbutamol and salmeterol. *Eur J Pharmacol.* 1994;251(2–3):127–135. doi:10.1016/0014-2999(94)90392-18149969.
36. Slack RJ, Barrett VJ, Morrison VS, et al. In vitro pharmacological characterization of vilanterol, a novel long-acting beta2-adrenoceptor agonist with 24-hour duration of action. *J Pharmacol Exp Ther.* 2013;344(1):218–230. doi:10.1124/jpet.112.19848123131596.
37. Cazzola M, Page CP, Calzetta L, et al. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol Rev.* 2012;64(3):450–504. doi:10.1124/pr.111.00458022611179.
38. Ferraro M; Vincenzo Di, Dino S, P; et al. Acclidinium and Formoterol in combination limit inflammatory processes in bronchial epithelial cells exposed to cigarette smoke. *Exp. Gerontol.* 2019;118:78–87.
39. Ferraro M; Gjomarkaj, M.; Siena, L.; Di Vincenzo, S.; Pace, E. Formoterol and fluticasone propionate combination improves histone deacetylation and anti-inflammatory activities in bronchial epithelial cells exposed to cigarette smoke. *Biochim. Biophys. Acta (BBA)—Mol. Basis Dis.* 2017;1863:1718–1727.
40. Giacomelli C, Daniele S; Tavanti RC, et al. The A2B Adenosine Receptor Modulates the Epithelial-Mesenchymal Transition through the Balance of cAMP/PKA and MAPK/ERK Pathway Activation in Human Epithelial Lung Cells. *Front. Pharmacol.* 2018;9:54.
41. Lambers C; Costa L; Ying Q; et al. Acclidinium bromide combined with formoterol inhibits remodeling parameters in lung epithelial cells through cAMP. *Pharmacol. Res.* 2015;102:310–318.
42. Ajimizu H; Ozasa H; Sato S; et al. Survival impact of treatment for chronic obstructive pulmonary disease in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Sci. Rep.* 2021;11:23677.
43. Cazzola M, Page CP, Rogliani P, et al. beta2-agonist therapy in lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(7):690–696. doi: 10.1164/rccm.201209-1739PP.
44. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2015;3(8):631–639. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00241-6.
45. Rabe KF, Hurst JR, Suissa S, Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? *Eur Respir Rev.* 2018;27(149):180057. doi: 10.1183/16000617.0057-2018.
46. GrossNJ, DonohueJF. Nebulized formoterol: a review of clinical efficacy and safety in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2010;5:223–232. doi:10.2147/COPD.S1100620714376
47. Andreas S, Bothner U, Hoz AI, et al. A Post Hoc Holter ECG Analysis of Olodaterol and Formoterol in Moderate-to-Very-Severe COPD *Int J. Chron. Obstruct Pulmon. Dis.* 2020;15:1955–1965. doi: 10.2147/COPD.S246353.
19. Shukla A, Timblin C, Berube K, et al. Inhaled particulate matter causes expression of nuclear factor(NF)-kappaB-related genes and oxidant-dependent NF-kappaB activation in vitro *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2000;23:182–187.
20. Yan ZWJ, Li J, Jiang N, et al. Oxidative stress and endocytosis are involved in upregulation of interleukin-8 expression in airway cells exposed to PM2.5 *Environ. Toxicol.* 2016;31:869–1878.
21. Mortaz EHP, Kraneveld AD, Givi ME, et al. Folkerts Cigarette smoke induces the release of CXCL-8 from human bronchial epithelial cells via TLRs and induction of the inflammasome *Biochim. Biophys. Acta.* 2011;1812:1104–1110.
22. Li R, Zhou R, Zhang J Function of PM2.5 in the pathogenesis of lung cancer and chronic airway inflammatory diseases *Oncol. Lett.* 2018;15(5):7514.
23. Golpe R, Martin-Robles I, Sanjuan-Lopez P, et al. Differences in systemic inflammation between cigarette and biomass smoke-induced COPD *Int. J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2017;12:2639–2646.
24. Alghamdi MA, Shamy M, Redal MA, et al. Microorganisms associated particulate matter: a preliminary study *Sci. Total Environ.* 2014;479:109–116.
25. Yildirim BB, Kulaksizoglu S. Prolidase could be considered a sign of inflammation associated with cigarette smoking. *Sec. Pulmonary Medicine.* 2024;11. Available at: <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1347688>.
26. Ferraro M, Vincenzo SeDi, Lazzara V, et al. Formoterol Exerts Anti-Cancer Effects Modulating Oxidative Stress and Epithelial-Mesenchymal Transition Processes in Cigarette Smoke Extract Exposed Lung Adenocarcinoma Cells *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(22):16088 Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms242216088>.
27. Yang IA, Jenkins CR, Salvi SS. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment. *Lancet Respir Med.* 2022;10(5):497–511. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00506-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00506-3).
28. Bhatta DN, Glantz SA Association of E-Cigarette Use With Respiratory Disease Among Adults: A Longitudinal Analysis *American Journal of Preventive Medicine.* 2020;58(2):182–190.
29. Mandru R, Zhou CY, Pauley R, et al. Considerations for and mechanisms of adjunct therapy in COPD. *J Clin Med.* 2021;10(6):1225.
30. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2023 GOLD Report. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD. <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>.
31. Sharma M, Joshi S, Banjade P, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2023 The Open Respiratory Medicine Journal DOI: 10.2174/0118743064279064231227070344, 2024, 18, e18743064279064.
32. Piatti G, Ambrosetti U, Santus P, et al. Effects of salmeterol on cilia and mucus in COPD and pneumonia patients. *Pharmacol. Res.* 2005;51(2):165–168. doi: 10.1016/j.phrs.2004.07.006.
33. Global initiative for chronic obstructive lung disease 2024; https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2024/02/GOLD-2024_v1.2-11Jan24_WMV.pdf
34. Lecaillon JB, Kaiser G, Palmisano M, et al. Pharmacokinetics and tolerability of formoterol in healthy volunteers after a single high dose of Foradil dry powder inhalation via Aerolizer. *Eur J. Clin. Pharmacol.* 1999;55(2):131–138. doi:10.1007/s00228005060710335908.
35. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease; 2020.
36. Nials AT, Ball DI, Butchers PR, et al. Formoterol on airway smooth muscle and human lung mast cells: a comparison with salbutamol and salmeterol. *Eur J Pharmacol.* 1994;251(2–3):127–135. doi:10.1016/0014-2999(94)90392-18149969.
36. Slack RJ, Barrett VJ, Morrison VS, et al. In vitro pharmacological characterization of vilanterol, a novel long-acting beta2-adrenoceptor agonist with 24-hour duration of action. *J Pharmacol Exp Ther.* 2013;344(1):218–230. doi:10.1124/jpet.112.19848123131596.
37. Cazzola M, Page CP, Calzetta L, et al. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol Rev.* 2012;64(3):450–504. doi:10.1124/pr.111.00458022611179.
38. Ferraro M; Vincenzo Di, Dino S, P; et al. Acclidinium and Formoterol in combination limit inflammatory processes in bronchial epithelial cells exposed to cigarette smoke. *Exp. Gerontol.* 2019;118:78–87.
39. Ferraro M; Gjomarkaj, M.; Siena, L.; Di Vincenzo, S.; Pace, E. Formoterol and fluticasone propionate combination improves histone deacetylation and anti-inflammatory activities in bronchial epithelial cells exposed to cigarette smoke. *Biochim. Biophys. Acta (BBA)—Mol. Basis Dis.* 2017;1863:1718–1727.
40. Giacomelli C, Daniele S; Tavanti RC, et al. The A2B Adenosine Receptor Modulates the Epithelial-Mesenchymal Transition through the Balance of cAMP/PKA and MAPK/ERK Pathway Activation in Human Epithelial Lung Cells. *Front. Pharmacol.* 2018;9:54.
41. Lambers C; Costa L; Ying Q; et al. Acclidinium bromide combined with formoterol inhibits remodeling parameters in lung epithelial cells through cAMP. *Pharmacol. Res.* 2015;102:310–318.
42. Ajimizu H; Ozasa H; Sato S; et al. Survival impact of treatment for chronic obstructive pulmonary disease in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Sci. Rep.* 2021;11:23677.
43. Cazzola M, Page CP, Rogliani P, et al. beta2-agonist therapy in lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(7):690–696. doi: 10.1164/rccm.201209-1739PP.
44. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2015;3(8):631–639. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00241-6.
45. Rabe KF, Hurst JR, Suissa S, Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? *Eur Respir Rev.* 2018;27(149):180057. doi: 10.1183/16000617.0057-2018.
46. GrossNJ, DonohueJF. Nebulized formoterol: a review of clinical efficacy and safety in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2010;5:223–232. doi:10.2147/COPD.S1100620714376
47. Andreas S, Bothner U, Hoz AI, et al. A Post Hoc Holter ECG Analysis of Olodaterol and Formoterol in Moderate-to-Very-Severe COPD *Int J. Chron. Obstruct Pulmon. Dis.* 2020;15:1955–1965. doi: 10.2147/COPD.S246353.

-
47. Tashkin DP. Formoterol for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;27(15):3105–3122.
48. Agusti A, Böhm M, Celli B, et al. GOLD COPD DOCUMENT 2023: a brief update for practicing cardiologists. *Clin Res. Cardiol.* 2024;113:195–204. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00392-023-02217-0>.
49. Hawkins NM, Peterson S, Ezzat AM, et al. Control of cardiovascular risk factors in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2022;19(7):1102–1111. doi: 10.1513/AnnalsATS.202104-463OC.
47. Tashkin DP. Formoterol for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;27(15):3105–3122.
48. Agusti A, Böhm M, Celli B, et al. GOLD COPD DOCUMENT 2023: a brief update for practicing cardiologists. *Clin Res. Cardiol.* 2024;113:195–204. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00392-023-02217-0>.
49. Hawkins NM, Peterson S, Ezzat AM, et al. Control of cardiovascular risk factors in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2022;19(7):1102–1111. doi: 10.1513/AnnalsATS.202104-463OC.
-