

ИНХАЛАТОРНИТЕ КОРТИКОСТЕРОИДИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА ХРОНИЧНАТА ОБСТРУКТИВНА БЕЛОДРОБНА БОЛЕСТ. ВЪЗМОЖНОСТИ НА КОМБИНАЦИЯТА БУДЕЗОНИД/ФОРМОТЕРОЛ

обзори

Торакална Медицина
Том IV, март 2012, бр.1

Яв. Иванов, Н. Кючуков

Клиника по пневмология и фтизиатрия „проф. д-р Стефан Тодоров“, Плевен
УМБАЛ „д-р Георги Странски“, Плевен

Резюме

Хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ) е причина за смъртта на близо 3 милиона души в целия свят годишно. Смъртността (адаптирана спрямо възрастта) е нарастнала с над 163% спрямо 1965 година (23). Според най-оптимистичните прогнози смъртността от ХОББ ще се увеличи в следващите 15 години с нови 50%.

От досега публикуваните данни, единствено спирането на тютюнопушенето и кислородната терапия (за пациентите с хипоксемия) подобряват преживяемостта при болните с ХОББ. Ролята на инхалаторните кортикостероиди (ИКС), като противовъзпалително лечение, остава спорна. Публикуваните данни са донякъде противоречиви и водещите експерти нямат единно мнение за ползата от ИКС. С настоящия кратък обзор ще се опита да представим съвременната позиция за ползите от противовъзпалителното лечение с ИКС, респ. комбинирани с бета-2-агонисти с удължено действие (БАУД) при пациенти с ХОББ. Ще насочим специално внимание към комбинацията будезонид/формотерол (БФ), като обобщим публикуваните досега проучвания.

Ключови думи: хронична обструктивна белодробна болест, инхалаторни кортикостероиди, противовъзпалително лечение

INHALED CORTICOSTEROIDS IN TREATMENT OF COPD: THE POTENTIAL OF BUDESONIDE/FORMOTEROL COMBINATION

Y. Ivanov, N. Kyuchukov

Clinic of pneumology and phthisiatry "Prof. Stevan Todorov" Pleven
UMHAT "Dr Georgy Stransky" Pleven

Abstract

The chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a worldwide epidemic, killing nearly 3 million people annually worldwide. Since 1965, the age-adjusted mortality rates for COPD have jumped by 163%, representing the largest increase in mortality rates among all major causes of death in the Western world (1). Even the most optimistic estimates suggest that COPD mortality rates will increase by 50% over the next 15 years.

Until now, aside from smoking cessation and supplemental oxygen therapy for hypoxic patients, no pharmacologic therapies have been demonstrated to enhance survival in COPD patients. The role of inhaled corticosteroids (ICS) as anti-inflammatory treatment remains disputable. Published data are controversial and the leading experts had no united opinion about the benefits of using ICS. With this summary we will try to present the modern concept about the benefits of using ICS as an anti-inflammatory treatment and the combination between ICS and long acting beta agonists (LABA) in patients with COPD. We will draw our attention towards the combination of budesonide/formoterol (BF) with summarizing published data so far.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, inhaled corticosteroids, anti-inflammatory treatment

Последните години дадоха по-ясна представа за възпалителните механизми при ХОББ. Усилено се проучват механизмите на действие на препоръчаните в консенсусните документи медикаменти.

Инхалаторни кортикостероиди и ХОББ.

Доказано е чрез ендобронхиална биопсия, че ИКС (самостоятелно или в комбинация с БАУД) намаляват възпалението на въздушните пътища (2, 11, 14). Действието им се осъществява чрез свързването с интрацелуларните глюкокортикоидни рецептори, които регулират генната експресия чрез глюкокортикоидни свързващи елементи. Този ефект води до деацетилиране на хистоните чрез ключовия ензим хистондеацетилаза (3). Деацетилирането води до навиване на хроматина и инактивиране на възпалителните гени. Активността на хистондеацетилазата е ключова в тази каскада. Намаляването на чувствителността ѝ, например под въздействието на тютюнев дим, е свързана с резистентност към кортикостероидното лечение.

Взаимодействието между ИКС и БАУД е добре проучено. Кортикостероидите (КС) повишават чувствителността на бета-адренорецепторите и така намаляват възможността за развитие на тахифилаксия при продължително лечение с бета-2-агонисти (35). От своя страна бета-2-агонистите улесняват транслокацията на глюкокортикоидните рецептори от цитоплазмата към ядрото.

Един метаанализ на рандомизирани контролирани проучвания съобщава, че при болни с ХОББ, лекувани поне 6 седмици с ИКС, се намира понижение на възпалителните клетки и продукцията на възпалителни цитокини в храчките им (10). Друго едно проучване установява подтискане на продукцията на възпалителни цитокини, както в храчка, така и в бронхоалвеоларния лаваж на пациенти с ХОББ лекувани с ИКС (26). Освен локалното, ИКС подтискат и системното възпаление при болни със стабилна ХОББ (27, 29). Едно фармакоепидемиологично проучване показва, че ИКС терапията при пациенти над 65 години приложена след хоспитализация, води до 25% намаление на релативния риск за обща смъртност (24). При болните под 65 години това намаление е още по-впечатляващо – 53%. Основна роля е изиграло намалението на кардиоваскуларната смъртност, повлияна от терапията с ИКС (32%), за разлика от незначителното намаление на респираторната смъртност – 13%. Други проучвания намират намаление с 32% на риска за остър миокарден инфаркт в резултат на лечение с ниска доза ИКС (16). Авторите на European Respiratory Society Study on COPD намират намаление на кардиоваскуларните събития с 40% при болни лекувани с инхалаторен будезонид спрямо плацебо за 3 годишен период (22).

A clearer view about the inflammatory mechanisms in COPD has been revealed in the last few years. The mechanisms of action of the drugs recommended in the international guidelines are under intense study.

Inhaled corticosteroids and COPD. ICS alone or in combination with an LABA reduce airway inflammation detected by endobronchial biopsy (2, 11, 14). Corticosteroids act primarily through binding to intracellular glucocorticoid receptors, which regulate gene expression through glucocorticoid response elements (GREs). Recent work has demonstrated that much of the anti-inflammatory effects of corticosteroids are not directly regulated by GREs but are instead mediated by downstream influences on the state of histone acetylation (3). Corticosteroids promote chromatin compaction and reduce gene expression by inhibiting histone acetyltransferase and activating the histone deacetylase. The result is inactivation of the inflammatory genes. Histone deacetylase activity is crucial in this cascade. The enzyme activity can be reduced by tobacco and is related with resistance to corticosteroid treatment.

The effect between ICS and LABA is well studied. Corticosteroids upregulate beta-2-adrenoreceptors and can prevent or reverse down-regulation (tachyphylaxis) of beta-2-adrenoreceptors in response to agonists (35). On the other hand, beta-2-agonists increase translocation of the glucocorticoid receptors from the cytoplasm to their site of action in the nucleus.

A recent meta-analysis of randomized controlled trials has reported that when patients were treated for >6 weeks with inhaled corticosteroids there was a reduction in the inflammatory cells and pro-inflammatory cytokine production was suppressed in the sputum of COPD patients (10). Another study has shown that long-term therapy with inhaled corticosteroids suppressed the production of inflammatory cytokines not only in the sputum samples but also in the broncho-alveolar lavage (BAL) fluid samples, further strengthening the notion that these drugs could reduce lung inflammation in COPD patients (26). At least two independent groups had reported that therapy with inhaled corticosteroids may also suppress systemic inflammation in stable COPD patients (27, 29). One pharmaco-epidemiological study showed that in COPD patients aged over 65 years inhaled corticosteroid therapy following hospitalization was associated with a 25% relative risk reduction of all-cause mortality (24). In patients below 65 years of age, the survival benefits were even more impressive - 53% relative reduction. The therapy with inhaled corticosteroids reduced cardiovascular mortality with the impressive 32%. In contrast, such therapy had a modest non-significant effect in reducing the rate of respiratory deaths (approximately 13%). Other studies demonstrated a 32% reduction in the risk

reviews

INHALED CORTICOSTEROIDS
IN TREATMENT OF COPD: THE
POTENTIAL OF BUDESONIDE/
FORMOTEROL COMBINATION

Thoracic Medicine
Volume IV, March 2012, Issue 1

обзори

ИНХАЛАТОРНИТЕ КОРТИКОСТЕРОИДИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА ХРОНИЧНАТА ОБСТРУКТИВНА БЕЛОДРОБНА БОЛЕСТ. ВЪЗМОЖНОСТИ НА КОМБИНАЦИЯТА БУДЕЗОНИД/ФОРМОТЕРОЛ

Торакална Медицина
Том IV, март 2012, бр.1

Ефект на ИКС върху белодробната функция.

В нито едно от проведените досега проучвания ИКС не са показали статистически значимо повлияване на спада на FEV_1 при болни с ХОББ. В публикувани 2 метаанализа се съобщава за забавяне спада на FEV_1 със 7.7 ml на година, в едното от тях, и с 5 ml на година в другото (15, 33). От друга страна повечето рандомизирани проучвания показват леко, но стабилно повишение на FEV_1 в рамките на 50 до 75 ml. Съобщава се, че повишението на FEV_1 е по-изразено при бивши пушачи и жени (32). Когато ИКС се комбинират с БАУД се наблюдава допълнителен бронходилататорен ефект с подобрене на FEV_1 от 50 до 75 ml (6, 8).

Ефект на ИКС върху симптомите и качеството на живот.

Съобщава се, че ИКС намаляват кашлицата и задуха (13). Повлияването на качеството на живот отчетено с въпросника St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) е от 1 до 3 пункта в отделните проучвания, като не се достига приеманата за клинично значима стойност от 4 пункта (7, 19). Когато БАУД се добавят към ИКС се отчита допълнително подобрене на точковия сбор по SGRQ, но никъде не се достига клинично значимата стойност (8).

Ефект на ИКС върху екзацербациите.

Екзацербациите имат негативен ефект върху хода на болестта. Те повишават смъртността и водят до увеличаване на разходите. Един системен обзор на 10 рандомизирани проучвания върху 3 724 болни с ХОББ сравнява ефекта на ИКС спрямо плацебо върху честотата на екзацербациите (37). Лечението с ИКС е довело до намаление с 22% на относителния риск (RR) на пациентите преживели 1 или повече екзацербации. Едно друго голямо проучване, сравнявайки ИКС спрямо плацебо, съобщава за намаление на умерените и тежки екзацербации с 18%, без обаче значимо да се повлиява броя на хоспитализациите, дължащи се на екзацербации на ХОББ (7). Според някои автори по-значимо повлияване на екзацербациите се наблюдава при болни с по-ниски стойности на FEV_1 (базисни нива) (30).

Комбинирането на ИКС с БАУД води до сравнително малък, но забележим ефект на намаляване броя на екзацербациите. Това намаляване не е статистически значимо спрямо монотерапията с БАУД (37).

for acute myocardial infarction when low-dose inhaled corticosteroids were dispensed to COPD patients, compared with the risk among nonusers of corticosteroids (16). In a post hoc analysis of a large randomized controlled trial, the European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease trial investigators showed a 40% reduction in the cardiovascular event rate in patients who were assigned to receive inhaled budesonide compared with those assigned to receive placebo over a 3-year period (22).

Effects on lung function. No study could prove statistically significant effect of the ICS over the FEV_1 decline in patients with COPD over time. Two meta-analyses reported that ICS reduce FEV_1 decline by 7.7 ml per year in one of the studies and by 5 ml per year in the other (15, 33). On the other hand most randomized trials did demonstrate a small, sustained improvement in the long-term decline of the FEV_1 . Average improvements were usually in the range of 50 to 75 ml. This improvement was more pronounced in former smokers and in women (32). When ICS were given together with an LABA, an additive bronchodilator effect from ICS was apparent, with most studies showing a mean FEV_1 improvement in the range of 50 to 75 ml (6, 8).

Effects on symptoms and quality of life. Several trials variably reported small improvements in cough and dyspnea (13). The effect on quality of life using St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) showed improvement between approximately 1 and 3 units in each of the individual trials and failed to reach the clinically important 4 unit change (7, 19). Further improvement in the SGRQ score was observed when LABA were added to an ICS, but in none of the trials did the average increment achieve the 4 unit change that is judged to be clinically important (8).

Effects on exacerbations. Exacerbations had negative effect over the disease progression. They increase mortality rate and disease expense. A systematic review identified 10 randomized studies in 3 724 patients with COPD, compared the exacerbation rate in patients with ICS against placebo (37). ICS treatment reduced the relative risk (RR) with 22% in the patients who experienced 1 or more exacerbations. Another study, comparing ICS against placebo, reported reduction of the moderate and severe exacerbations with 18%, but without significant reduction of the hospitalizations due to COPD exacerbations (7). According to some authors more significant reduction on the exacerbation rate was observed in patients with lower values of FEV_1 (basis levels) (30).

Most trials showed some reduction in exacerbation frequency when an ICS is combined with an LABA, but the effect tends to be small, and a recent systematic review of published trials was unable to show that combination therapy was

Странични ефекти на ИКС. Най-често споменаваните странични ефекти са локални в горните дихателни пътища, вероятно свързани с отлагане след инхалиране. Става дума за орална кандидиаза и дисфония (30). В проучванията, при които са използвани високи дози ИКС, се отчита повишена честота на изтъняване на кожата, както и на намаляване на средното ниво на сутрешния кортизол (30). В никое от проучванията не се съобщава за проявени клинични симптоми на надбъбречна недостатъчност.

Продължителната терапия с ИКС няма значим ефект върху костната минерална плътност, както и върху честотата на фрактурите, освен в случаите, когато са използвани много високи дози (21).

Съобщава се за повишен риск от субскапуларна катаракта при пациенти лекувани с високи дози ИКС за продължително време (25).

Напоследък все по-често се цитира едно усложнение – развитието на пневмония при лечение с високи дози ИКС (20). Данните в тази насока се нуждаят от по-нататъшно уточняване и изясняване механизма на действие.

Комбинацията будезонид/формотерол.

Будезонидът е мощен кортикостероид с висок афинитет към глюкокортикоидния рецептор. Характеризира се с високо съотношение повърхностна към системна активност (17, 28). Комбинацията БФ в сухия прахов инхалатор Turbuhaler® (320 mcg/9 mcg) е изявила по-ранна бронходилатация спрямо само формотерол в едно малко проучване при болни с ХОББ (9).

След инхалиране максимални плазмени концентрации се достигат на 30 и 10 минути съответно за будезонид и формотерол. Средната белодробна депозиция на БФ след инхалиране през сух прахов инхалатор е 32-44% за будезонид и 28-49% за формотерол (процент от доставената доза) (1). Системната бионаличност е съответно 49% и 61% от доставената доза. Будезонидът, както и формотеролът, се метаболизира през черния дроб и се елиминира през урината. Няма клинично значима промяна във фармакокинетиката им при възрастни болни.

Не се съобщава за повишена честота на страничните събития при лечение с БФ Turbuhaler® спрямо монотерапията с отделните компоненти (1). Най-често наблюдавани са очакваните – главоболие, тремор, палпитации, дразнене на гърлото, кашлица и дрезгав глас. Те са с лек интензитет и бързо преходни. Мета-анализ е показал, че няма статистически значимо повишение на риска от пневмония при лечение с будезонид на болни с ХОББ (31).

Ефект на комбинацията будезонид/формотерол (БФ) при лечението на болни с ХОББ. Публикувани са няколко рандомизирани двойно слепи проучвания за оценка на ком-

statistically superior to LABA monotherapy (37).

Adverse effects of ICS. ICS in patients with COPD were associated with a variety of adverse effects. The most common of these are local effects in the upper airways, caused by the local deposition of the drug after inhalation – oral candidiasis and dysphonia (30). Compared with placebo, patients with COPD taking high doses of ICS exhibited a higher incidence of skin bruising together with small reductions in mean morning cortisol levels (30). Judging from the degree of adrenal suppression, systemic effects from ICS appear to be small and no study had reported patients with clinical signs or symptoms of adrenal insufficiency.

Long term ICS treatment had no significant effect on bones mineral density and fracture rate with the exception of the cases when very high doses of the drug were used (21).

Lately, the development of pneumonia as a result of treatment with high doses of ICS is quoted more and more frequently (20). The data need to be further clarified.

Budesonide/formoterol combination.

Budesonide is a powerful corticosteroid with high affinity for the glucocorticoid receptor. It is characterized with high surface to systemic activity ratio (17, 28). BF combination in the dry powder inhaler (DPI) Turbuhaler® (320mcg/9mcg) showed earlier bronchodilation against formoterol in a small study of patients with COPD (9).

After inhalation the peak plasma concentration is reached at the 30th and 10th minute respectively for budesonide and formoterol. Mean lung deposition is 32-44% for budesonide and 28-49% for formoterol (percent of the supplied/provided dose) (1). Systemic bioavailability is respectively 49% and 61% of the provided dose. Budesonide and formoterol are both metabolized in the liver and are excreted through kidneys. There is no significant change in the drug pharmacokinetics in adults.

There are no reports about a higher rate of adverse effects in treatment with BF Turbuhaler® in comparison with monotherapy with the compounds (1). Most frequently observed adverse effects are – headache, tremor, palpitations, sore throat, cough and dysphonia with low intensity and transitional effect. One meta-analysis showed no statistically significant increase in the risk of pneumonia in patients with COPD treated with budesonide (31).

Effect of budesonide/formoterol combination in the treatment of COPD. Several double-blind randomized controlled trials for the evaluation of the combined therapy with BF in patients

reviews

INHALED CORTICOSTEROIDS
IN TREATMENT OF COPD: THE
POTENTIAL OF BUDESONIDE/
FORMOTEROL COMBINATION

Thoracic Medicine
Volume IV, March 2012, Issue 1

обзори

ИНХАЛАТОРНИТЕ КОРТИКОСТЕРОИДИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА ХРОНИЧНАТА ОБСТРУКТИВНА БЕЛОДРОБНА БОЛЕСТ. ВЪЗМОЖНОСТИ НА КОМБИНАЦИЯТА БУДЕЗОНИД/ФОРМОТЕРОЛ

Торакална Медицина
Том IV, март 2012, бр.1

бинираната терапия с БФ при пациенти с ХОББ. Едногодишно плацебо контролирано проучване в паралелни групи, при 812 пациента със средна стойност на FEV_1 36% от предвидената стойност, сравнява БФ 160/4.5 mcg, 2 инхалации, 2 пъти дневно спрямо будезонид 200 mcg, формотерол 4 mcg или плацебо дозирани по същия начин (34). Лечението с БФ е довело до намаляване средния брой тежки екзацербации на болен на година с 24% спрямо плацебо и 23% спрямо формотерол. Забележително е, че положителният ефект върху тежките екзацербации на комбинацията БФ не се постига, когато двете съставки се използват отделно. Освен това лечението с БФ е понижило нуждата от орални стероиди, прилагани при лечение на екзацербациите.

Вторият благоприятен ефект на комбинацията БФ е повишение на FEV_1 с 15% спрямо плацебо и 9% спрямо будезонид (34). Това повишение е постигнато със сравнително по-ниски дози ИКС, в случая будезонид, и при болни с тежък ХОББ за разлика от съобщеното повлияване на белодробната функция с високи дози ИКС (флутиказон), съобщено от друг автор (5).

Болните, лекувани с БФ, са имали ранно (още от първите дни на активното лечение) и трайно подобрене на сутрешните и вечерни стойности на върховия експираторен дебит (ВЕД). Това подобрене е било значимо по-изразено спрямо постигнатото при болните лекувани само с формотерол, което показва ролята на инхалаторния стероид (5).

Лечението с БФ е довело до намаление на всички симптоми свързани с ХОББ (отчетени по точков сбор). Значимо подобрене е и качеството на живот (точков сбор по SGRQ) сред болните получаващи БФ спрямо плацебо. Авторите заключават, че БФ е възможност за ефективно и дълготрайно лечение при болни с тежка ХОББ.

Друго значимо проучване за поддържащо лечение с БФ на болни с ХОББ проследява 1 022 болни със средна пребронходилаторна стойност на FEV_1 36% от предвидената стойност (8). Болните са рандомизирани за едногодишно лечение с БФ 320/9 mcg 2 пъти дневно, будезонид 400 mcg, формотерол 9 mcg или плацебо, давани също два пъти дневно. Интересно е, че преди рандомизация болните са приемали формотерол и преднизолон в продължение на 2 седмици като подготвителна терапия (период на оптимизация). Лекуваните с БФ са имали значимо по-дълго време до първата екзацербация, спрямо останалите рамена на проучването. Това е довело и до по-малка употреба на орални кортикостероиди – 28.2% спрямо будезонид и 30.5% спрямо формотерол.

Болните лекувани с БФ са запазили стабилно нивото на FEV_1 постигнато след периода на оптимизация (Фиг. 1). За разлика от тях всички останали пациенти са имали значим и бърз спад на FEV_1 до края на проучването. Групата

with COPD were published. One year placebo trial in parallel groups with 812 patients with FEV_1 36% of the predicted value, compared BF 160/4.5 mcg (2 inhalations twice a day) against budesonide 200 mcg, formoterol 4 mcg and placebo (dosed the same way) (34). The treatment with BF led to the reduction of the severe exacerbations with 24% compared to placebo and 23% compared to formoterol. More impressive was that the reduction of the severe exacerbations could not be achieved when both components were used separately. In addition the treatment with BF reduced the need of oral steroids during exacerbations.

Second favorable effect on BF combination was the increase in FEV_1 with 15% versus placebo and with 9% versus budesonide (34). This increase was achieved at relatively low doses ICS, in particular budesonide, and in patients with severe COPD in contrast with similar report which used high doses of ICS (fluticasone) (5).

Patients treated with BF had early (in the first days of the active treatment) and stable improvement of the morning and evening values of the peak expiratory flow (PEF). This improvement was significantly higher compared to monotherapy with formoterol which showed the role of the ICS (5).

BF treatment reduced all symptoms related with COPD (point score). Significant improvement in quality of life was observed (SGRQ) in patients using BF versus placebo. The conclusion was that BF combination is opportunity for effective and long term treatment in patients with severe COPD.

Other study for maintenance therapy with BF in patients with COPD followed 1 022 patients with mean pre-bronchodilator FEV_1 36% of the predicted value (8). Patients were randomized for one year treatment with BF 320/9 mcg twice a day, budesonide 400 mcg, formoterol 9 mcg and placebo, also given twice a day. Two weeks before randomization the patients were given formoterol and prednisolone as a preparation therapy (optimization period). Patients treated with BF had significantly longer period to the first exacerbation versus the other groups. This lead to a smaller use of oral corticosteroids – 28.2% versus budesonide, and 30.5% versus formoterol.

Patients treated with BF kept stable their achieved FEV_1 level during the optimization period (Figure 1). In contrast all other patients had significant and rapid decrease in FEV_1 until the end of the study. The group with BF combination

Фиг. 1. Промяна на средните стойности на FEV_1 в четирите рамена на проучването (8).

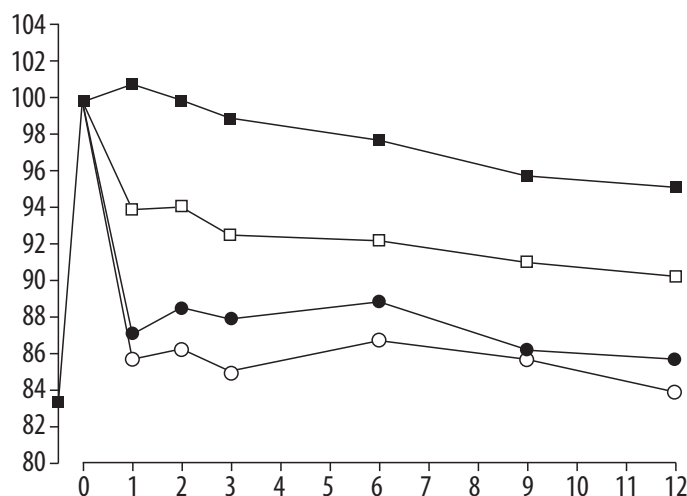
Хоризонтална ос – месеци след рандомизация;

Вертикална ос – среден FEV_1 , като процент от началната стойност.

Fig. 1. Dynamic of FEV_1 values in the four study groups (8).

Horizontal – months after randomization; Vertical – mean FEV_1 percent of the initial value

БФ ■ BF
формотерол □ formoterol
будезонид ● budesonide
плацебо ○ placebo



лекувана с комбинирания препарат е имала и най-изразено подобрене на качеството на живот (отчетено по SGRQ точков сбор). Това подобрене е надвишило клинично значимата разлика от 4 единици. Авторите отбелязват тенденцията за по-малко странични действия в групата лекувана с БФ. Костната минерална плътност не е измервана, но изследователите цитират друго проучване (18), при което същата доза будезонид не е оказала влияние върху този показател. Разсъждавайки за възможните причини за подобрената ефикасност от комбинираното лечение, авторите изтъкват добре познатите взаимодействия между ИКС и БАУД (4). Те посочват и намаляване на пролиферацията на гладкомускулните клетки от синхронизираното им въздействие във въздушните пътища.

Няколко други проучвания изследват ефекта на добавяне на комбинацията БФ към друга инхалаторна терапия при болни с ХОББ. Добавянето на БФ към тиотропиум е довело до намаление с 62% на тежките екзацербации при болни с ХОББ (средна стойност на FEV_1 38% пр. ст.) (36) (Фиг. 2). Освен това болните в групата БФ + тиотропиум са показали повишение на FEV_1 с 6% (65 ml преди дозата) и 11% (123 и 131 ml, 5 и 6 минути след дозата) спрямо самостоятелното лечение с тиотропиум. Авторите отчитат добрия бронходилататорен ефект на комбинацията БФ, най-вероятно свързан с

had the highest improvement in their quality of life (SGRQ). The improvement exceeded the clinically important difference of 4 units. There was a tendency for lower adverse effects in the group with BF combination. Bone mineral density was not evaluated but according to other study with the same dose of budesonide there was no significant influence over this indicator. The reasons for the improved efficacy of budesonide/formoterol are not yet clear, although corticosteroids can upregulate the number of beta-2-receptors on the cell membrane and beta-2-agonists may increase the nuclear localization of glucocorticoid receptors (4). It also seems that formoterol and budesonide in combination are more effective at reducing proliferation of airway smooth muscle than either drug alone, as a result of synchronised cellular signaling.

Several studies investigated the effect of the BF combination as an addition to other inhaled therapy in patients with COPD. Adding BF combination to tiotropium led to the reduction of the severe exacerbations with 62% (in patients with mean FEV_1 38% of the predicted value) (36) (Figure 2). Also the patients in this group showed increase in FEV_1 with 6% (65 ml before the dose) and 11% (123 and 131 ml, 5 and 6 minutes after the dose) versus monotherapy with tiotropium. The good bronchodilator effect was probably connected with the action of the formoterol from the BF combination. Over half of the patients in

Фиг. 2. Среден брой тежки екзацербации на болни. (36)

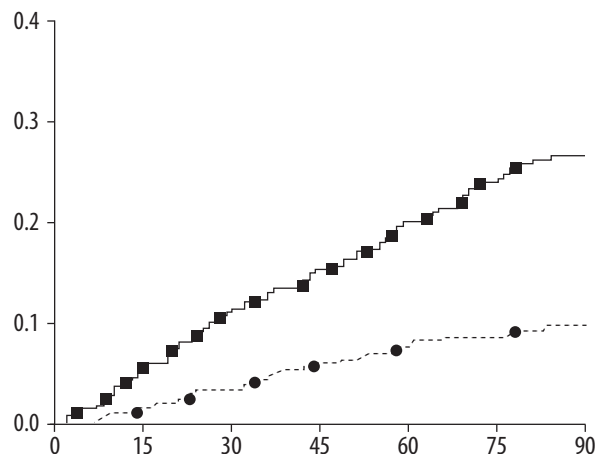
Хоризонтална ос – дни след рандомизацията;

Вертикална ос – брой екзацербации на болни

Fig. 2. Mean number severe exacerbations for a patient (36).

Horizontal – days after randomization; Vertical – number of exacerbations for a patient.

плацебо + тиотропиум ■ Placebo + Tiotropium
БФ + тиотропиум ● BF + Tiotropium



reviews

INHALED CORTICOSTEROIDS
IN TREATMENT OF COPD: THE
POTENTIAL OF BUDESONIDE/
FORMOTEROL COMBINATION

Thoracic Medicine
Volume IV, March 2012, Issue 1

обзори

ИНХАЛАТОРНИТЕ КОРТИКОСТЕРОИДИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА ХРОНИЧНАТА ОБСТРУКТИВНА БЕЛОДРОБНА БОЛЕСТ. ВЪЗМОЖНОСТИ НА КОМБИНАЦИЯТА БУДЕЗОНИД/ФОРМОТЕРОЛ

Торакална Медицина
Том IV, март 2012, бр.1

действието на съставката формотерол. Над половината от болните в групата БФ + тиотропиум са показали подобро качество на живот (SGRQ) с повече от 4 точки спрямо 40% от болните лекувани само с тиотропиум. Интересна находка е и намалената употреба на антибиотици по време на епизодите на влошаване при болните лекувани с БФ + тиотропиум спрямо контролната група. Добавянето на БФ + тиотропиум не е довело до увеличаване честотата на пневмония.

Ефект на БФ върху физическата издръжливост. Двойно сляпо, рандомизирано проучване при 111 болни с ХОББ (средна възраст 64 години, средно FEV_1 38% пр.ст.) проверява ефекта на БФ (320 mcg/ 9 mcg) спрямо формотерол (9 mcg) и плацебо (инхалирани два пъти дневно) върху физическата издръжливост (38). Авторите намират значимо по-добра издръжливост в групата на комбинирано лечение спрямо монотерапията и плацебо, съответно с 14% и 28% един час след сутрешната доза. Това подобрене се задържа до шестия час след дозата. Клиничната значимост на този ефект на БФ е голяма с оглед подобреното качество на живот в сутрешните часове, които обичайно са най-трудни за болните с ХОББ.

Място на комбинираното лечение според новите препоръки на GOLD 2011. В края на 2011 година излезе последния вариант на препоръките на глобалната инициатива за ХОББ (GOLD) (12). В нея има няколко забележителни стъпки напред, които могат да се резюмират по следния начин:

- Запазване доказателната роля на функционалното изследване на дишането за диагнозата на ХОББ. Категорично е посланието, че диагноза за ХОББ не може да има без спирометрия и наличие на съотношение на FEV_1/FVC под 70%.
- Добавяне на втори ключов елемент в оценката на болния, освен спирометрията – симптомите, оценени чрез въпросника CAT и нивото на физическа активност, оценено чрез mMRC.
- Трети ключов момент е оценката на риска от екзацербации/хоспитализации.

Комбинирането на тези 3 ключови елемента води до групирането на болните в 4 основни групи – А, В, С и D. Категорично е посланието за мястото на комбинираното лечение ИКС + БАУД в групите болни с повишен риск – групи С и D.

В заключение лечението с комбинирания препарат будезонид/формотерол е ефективно и с добра поносимост при болни с ХОББ (групи С и D). Реална възможност е подобряването на белодробната функция и на качеството на живот заедно с намаляване честотата на екзацербациите и интензитета на симптомите. От значение са сравнително бързото начало на действие, както и възможността за комбиниране с други медикаменти за лечение на ХОББ.

Публикацията се осъществява със съдействието на АстраЗенека България

BF + tiotropium group showed improved quality of life (SGRQ) with more than 4 units versus 40% of the patients in tiotropium group. Interesting find was reduced use of antibiotics during exacerbations in the BF + tiotropium group versus monotherapy with tiotropium. Adding BF combination to tiotropium did not lead to increase in pneumonia rate.

Effect of budesonide/formoterol on physical endurance. Double-blind randomized controlled trial in 111 patients with COPD (mean age 64 years, mean FEV_1 38% of the predicted value) examined the effect of BF (320mcg/9mcg) versus formoterol (9mcg) and placebo (inhaled twice a day) over physical endurance (38). The authors found significantly higher endurance in the BF group versus monotherapy or placebo, respectively 14% and 28% one hour after morning dose. This improvement lasted 6 hours after the morning dose. The clinical importance of this effect was significant according to the improved quality of life in the morning hours which usually are the most difficult for COPD patients.

Place of ICS/LABA combination according to the new GOLD guidelines 2011. At the end of 2011 the latest version of the global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) guidelines was released (12). There are some remarkable steps forward which could be summarized:

- The role of the pulmonary function testing remains crucial for diagnosing COPD. COPD could not be diagnosed without spirometry and the presence of the FEV_1/FVC ratio below 70%;
- The second key element for the evaluation of the patient, except spirometry – symptoms, evaluated using CAT test and the level of physical activity with the mMRC;
- The third key element is the evaluation of the exacerbations/hospitalizations.

The combination of these 3 key elements classifies patients in 4 main groups – A, B, C and D. The ICS/LABA combination is indicated in the high risk groups – C and D.

In conclusion the treatment with budesonide/formoterol combination is effective and with good tolerance in patients with COPD (groups C and D). There is a real possibility for the improvement of lung function and the quality of life, together with the reduction of the exacerbation rate and intensity of the symptoms. Of importance is also the rapid onset of action and the opportunity for combination with other medications for the treatment of COPD.

*The article was published with the cooperation of AstraZeneca Bulgaria

Книгопис:

References:

1. AstraZeneca UK Limited. Symbicort Turbuhaler 400/12, inhalation powder: summary of product characteristics [online]. Available from URL: <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/11882/SPC/Symbicort+Turbuhaler+400+12%2c+Inhalation+powder> [Accessed 2012 Mar 10].
2. Barnes NC, Qiu YS, Pavord ID, Parker D, Davis PA, Zhu J, Johnson M, Thomson NC, Jeffery PK. Antiinflammatory effects of salmeterol/fluticasone propionate in chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:736–743.
3. Barnes PJ. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize lecture 2005. *Br J Pharmacol* 2006;148:245–254.
4. Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting b2-agonists and corticosteroids. *Eur Respir J* 2002; 19: 182–191.
5. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomized, doubleblind, placebo-controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320: 1297–1303.
6. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, Anderson J, Maden C. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:449–456.
7. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Yates JC, Vestbo J. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356:775–789.
8. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22:912–919.
9. Cazzola M, Pasqua F, Ferri L, et al. Rapid onset of bronchodilation with formoterol/beclomethasone Modulite and formoterol/budesonide Turbuhaler as compared to formoterol alone in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2011; 24 (1): 118–22.
10. Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest* 2005; 128:1995–2004.
11. Gizycki MJ, Hattotuwa KL, Barnes N, Jeffery PK. Effects of fluticasone propionate on inflammatory cells in COPD: an ultrastructural examination of endobronchial biopsy tissue. *Thorax* 2002;57:799–803.
12. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. Available from: <http://www.goldcopd.org/>.
13. Hanania NA, Darken P, Horstman D, Reisner C, Lee B, Davis S, Shah T. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 microg)/salmeterol (50 microg) combined in the diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest* 2003; 124:834–843.
14. Hattotuwa KL, Gizycki MJ, Ansari TW, Jeffery PK, Barnes NC. The effects of inhaled fluticasone on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled biopsy study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1592–1596.
15. Highland KB, Strange C, Heffner JE. Long-term effects of inhaled corticosteroids on FEV_1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 138:969–973.
16. Huiart L, Ernst P, Ranouil X, et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction in COPD. *Eur Respir J* 2005; 25:634–639.
17. Hvizdos KM, Jarvis B. Budesonide inhalation suspension: a review of its use in infants, children and adults with inflammatory respiratory disorders. *Drugs* 2000; 60 (5): 1141–78.
18. Johnell O, Pauwels R, Lofdahl C-G, et al. Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonide Turbuhaler. *Eur Respir J* 2002; 19: 1058–1063.
19. Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCIID. *COPD* 2005; 2:75–79.
20. Kardos P, Wencker M, Glaab T, Vogelmeier C. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:144–149.
21. Lee TA, Weiss KB. Fracture risk associated with inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:855–859.
22. Lofdahl CG, Postma D, Pride N, et al. Does inhaled budesonide protect against cardio-ischemic events in mild-moderate COPD: a post-hoc evaluation of the EUROSCOP study [abstract]. *Eur Respir J Suppl* 2005; 26:2333.
23. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projects. *Eur Respir J* 2006; 27:397–412.
24. Macie C, Wooldrage K, Manfreda J, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in COPD. *Chest* 2006; 130:640–646.
25. McEvoy CE, Niewoehner DE. Adverse effects of corticosteroid therapy for COPD: a critical review. *Chest* 1997; 111:732–743.
26. Ozol D, Aysan T, Solak ZA, et al. The effect of inhaled corticosteroids on bronchoalveolar lavage cells and IL-8 levels in stable COPD patients. *Respir Med* 2005; 99:1494–1500.
27. Pinto-Plata VM, Mullerova H, Toso JF, et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers, and nonsmokers. *Thorax* 2006; 61:23–28.
28. Scott LJ. Budesonide/Formoterol Turbuhaler . A review of its use in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 2012; 72 (3): 395–414.
29. Sin DD, Lacy P, York E, et al. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:760–765.
30. Sin DD, McAllister FA, Man SF, Anthonisen NR. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. *JAMA* 2003; 290:2301–2312.
31. Sin DD, Tashkin D, Zhang X, et al. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2008; 374 (9691): 118–22.
32. Soriano JB, Sin DD, Zhang X, Camp PG, Anderson JA, Anthonisen NR, Buist AS, Burge PS, Calverley PM, Connell JE, et al. A pooled analysis of FEV_1 decline in COPD patients randomized to inhaled corticosteroids or placebo. *Chest* 2007; 131:682–689.
33. Sutherland ER, Allmers H, Ayas NT, Venn AJ, Martin RJ. Inhaled corticosteroids reduce the progression of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax* 2003; 58:937–941.
34. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, Mengaz G, Sansores R, Nahabedian S, Peterson S, Olsson H. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 74–81.
35. Tan KS, McFarlane LC, Lipworth BJ. Paradoxical down-regulation and desensitization of beta2-adrenoceptors by exogenous progesterone in female asthmatics. *Chest* 1997;111:847–851.
36. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, Kessler R. Efficacy and Tolerability of Budesonide/Formoterol Added to Tiotropium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* vol 180 2009; 741–750.
37. Wilt TJ, Niewoehner D, Kim C, Kane RL, Linabery A, Tacklind J, Macdonald R, Rutks I. Use of spirometry for case finding, diagnosis, and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2005; 121:1–7.
38. Worth H, Forster K, Eriksson G, Nihlen U, Peterson S, Magnussen H. Budesonide added to formoterol contributes to improved exercise tolerance in patients with COPD. *Respiratory Medicine* (2010) 104, 1450 – 1459.

reviews

INHALED CORTICOSTEROIDS
IN TREATMENT OF COPD: THE
POTENTIAL OF BUDESONIDE/
FORMOTEROL COMBINATION

Thoracic Medicine
Volume IV, March 2012, Issue 1

Кореспонденция:

Д-р Явор Иванов
Клиника по пневмология и
фтизиатрия
УМБАЛ „д-р Г.Странски“ Плевен ЕАД
ул.„Владимир Вазов“81
Плевен 5800

Correspondence:

Yavor Ivanov
Clinic of pneumology and phthisiatry
UMHAT “Dr Georgy Stransky” Pleven
Vladimir Vazov street No 81
Pleven 5800

e-mail: pulmovan@gmail.com

Платена публикация
Advertorial