

ЛЕЧЕНИЕ НА ХРОНИЧНОТО ВЪЗПАЛЕНИЕ ПРИ ХОББ С РОФЛУМИЛАСТ

обзори

Торакална Медицина
Том V, декември 2013, бр.4

В. Юркова

СБАЛББ "Света София" ЕАД, София

Резюме

Рофлумиласт е първият фосфодиестеразен 4 инхибитор (ФДЕ4) за лечение на ХОББ с таргет хроничното възпаление участващо в развитието на болестта. ФДЕ4 инхибитори се препоръчват за приложение при пациенти с хроничен бронхит, тежка и много тежка ХОББ и чести екзацербации, които са неадекватно контролирани от бронходилататори с дълго действие.

Резултатите от клинични проучвания с рофлумиласт предполагат потенциален благоприятен ефект от медикамента, изразяващ се в редукция на риска от кардиоваскуларни събития при пациенти с ХОББ. Тези резултати предполагат благоприятен потенциал на лекарствения продукт и би трябвало да се оцени в бъдещи контролирани проучвания.

Ключови думи: ХОББ, хронично възпаление, големи странични кардиоваскуларни събития, рофлумиласт

ROFLUMILAST THERAPY OF CHRONIC INFLAMMATION IN COPD

V. Youroukova

SHATPD "Sveta Sofia", Medical University - Sofia, Bulgaria

Abstract:

Roflumilast is the first PDE4 inhibitor to be developed for the treatment of COPD, and targets the chronic inflammation underlying COPD. PDE4 inhibitors are recommended for use in patients with chronic bronchitis, severe and very severe COPD and frequent exacerbations that are not adequately controlled by long-acting bronchodilators.

Results from roflumilast clinical trials suggest a potential benefit of the drug in reducing the risk of cardiovascular events in patients with COPD. These results suggest a potential benefit of the drug that should be evaluated in future controlled trials.

Keywords: COPD, chronic inflammation, roflumilast, major adverse cardiovascular events

ХОББ е често, предотвратимо и лечимо заболяване, характеризиращо се с персистиращо ограничение на въздушния поток през дихателните пътища, което обикновено е прогресивно и асоциирано с повишен хроничен възпалителен отговор към различни частици и газове. Екзацербациите и коморбидните заболявания допринасят за цялостната тежест на болестта при индивидуалните пациенти (13).

Възпалението на дихателните пътища присъства от началото на заболяването и нараства с тежестта му. Хроничното възпаление причинява структурни промени на дихателните пътища и води до ограничение на въздушния дебит и системно възпаление извън белите дробове. Хроничната лимитация на въздушния поток, характеризираща ХОББ, възниква в резултат на обструкция на малките дихателни пътища (обструктивен бронхиолит) и паренхимна деструкция (емфизем) (3, 34).

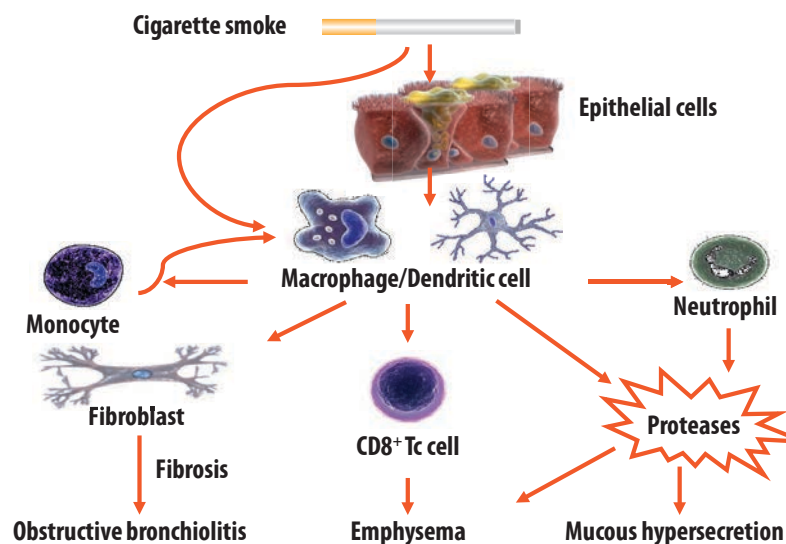
Хроничното възпаление при ХОББ се характеризира с неутрофилно възпаление, с повишение на активността на CD8 T-лимфоцити и макрофаги. Неутрофилите, макрофагите и CD8 T-лимфоцитите са ключови клетки (35). Тези клетки отделят реактивни кислородни радикали (ROS), интерлевкини (IL-1, IL-6 и IL-8), цитокини (TNF- α) и протеази (неутрофилна еластаза и матрикс металопротеинази), които играят роля в развитие на хронично възпалително състояние (3, 32) (фиг. 1).

COPD is a common, preventable and treatable disease characterized by persistent airflow limitation that is usually progressive and associated with an enhanced chronic inflammatory response in the airways and the lung to noxious particles or gases. Exacerbations and comorbidities contribute to the overall severity in individual patients (13). Inflammation of the airways is present from the onset of COPD and increases with disease severity. Chronic inflammation causes structural changes of the airways, leading to airflow limitation and systemic inflammation outside the lung. The chronic airflow limitation characteristic of COPD arises from small airway disease (obstructive bronchiolitis) and parenchymal destruction (resulting in emphysema) (3, 34).

Chronic inflammation in COPD is characterized by a neutrophilic inflammation with increased numbers of macrophages and CD8 T-lymphocytes. Neutrophils, macrophages and CD8+ T-lymphocytes are the key inflammatory cell types involved in COPD (35). These cells release the reactive oxygen species (ROS), interleukins (IL-1, IL-6, IL-8), cytokines (e.g. tumor necrosis factor – TNF- α) and proteases (e.g. neutrophil elastase and matrix metalloproteinase) that are instrumental in producing a chronic inflammatory state (3, 32) (fig. 1).

Фиг. 1. Характеристики на възпалението при ХОББ (3).

Fig. 1. COPD inflammation characteristics (3).



Повишеният брой на неутрофилите в спутума и техните продукти, както и повишените нива на IL-8 и TNF- α са особено полезен индикатор за влошаването на дихателната функция, тежестта на заболяването и честотата на екзацербациите при ХОББ. Макрофагите секретират възпалителни протеини, способстват за структурната увреда и отделят медиатори, които активират неутрофилите, CD8 T-лимфоцити, отделят еластолитични протеази, включително MMP и катепсин. Неутрофилите отделят протеази – неутрофилна еластаза, катепсин

Increased number of sputum neutrophils and their products, as well as levels of IL-8 and TNF- α , are particularly useful indicators of declining lung function, increasing disease severity and exacerbation rates in COPD. Macrophages release inflammatory mediators that activate neutrophils and CD8+ T-lymphocytes in particular and release elastolytic proteases, including MMPs and cathepsins. Neutrophils release serine proteases including NE, cathepsin G, and proteinase-3, as well as MMP-8 and MMP-9. TNF- α increases the expression of adhesion molecules on leukocytes

G, протеиназа-3, а така също MMP-8 и MMP-9. Повишената експресия на TNF- α повишава продукцията на адхезионни молекули при левкоцитите и ендотелните клетки, както и други провъзпалителни цитикоини (IL-1 и IL-6). Други клетки, които участват в този процес са CD4 Т-лимфоцити, които активират В-лимфоцитите. CD8 Т-лимфоцитите са асоциирани с увреждане на алвеоларната стена при емфизем (32).

Пациентите с ХОББ често имат съпътстващи заболявания, които представляват допълнителен и независим риск по отношение качеството на живот и смъртността. Възпалението играе централна роля и в патогенезата и прогресията на специфичните коморбидни състояния при ХОББ (12). Правилната преценка на коморбидните състояния се счита за изключително важна за диагнозата и лечението на ХОББ (3).

Изградена е хипотеза, че коморбидните състояния при ХОББ са във връзка с активацията на про-възпалителните цитокини, които се наблюдава при ХОББ и други системни възпалителни заболявания. Възпалителните клетки се натрупват в белодробната тъкан, триггер на възпалителната каскада и като резултат се влошава прогресивно белодробната функция. Системното възпаление съществува при стабилно състояние и се амплифицира при бъдеща остра екзацербация на ХОББ (28).

Биомаркерите на възпалението са добре изследвани в проучването ECLIPSE, в което е доказано, че пациентите с ХОББ имат профил на системно възпаление, който се различава от този на пушачи с нормална белодробна функция и от този на непушачи. Това проучване показва също, че персистиращото възпаление е асоциирано със слаб клиничен резултат в подгрупата пациенти с ХОББ. При 1 755 пациента с ХОББ, 297 пушачи с нормални вентилаторни показатели и при 202 непушачи (контроли) са проучени шест възпалителни биомаркера – левкоцити, С-реактивен протеин (CRP), TNF- α , IL-8, IL-6 и фибриноген. Те са проследени за период от 3 години. При пациентите с ХОББ са променени сигнификантно възпалителните биомаркери в сравнение с пушачи с нормална белодробна функция и с непушачи. При проследяване в продължение на 3 години на всички причини за смъртност (13% срещу 2%, $p < 0.001$) и годишната честота на екзацербациите (1.5 срещу 0.9, $p < 0.001$) се установява сигнификантно по-висока честота при индивиди с персистиращо системно възпаление, в сравнение с тези без данни за такъв процес (2).

Нивата на възпалителните биомаркери – в спутума, серума и дихателните пътища са полезен индикатор за влошаването на дихателната

and endothelial cells, and upregulates other pro-inflammatory cytokines, e.g. IL-1 and IL-6. CD4 T-lymphocytes activate B-cells, CD8 T-lymphocytes are associated with alveolar wall damage in emphysema (32).

Patients with COPD are frequently afflicted by comorbidities, which present an additional and independent risk with respect to quality of life and mortality. As well as playing a central role in the pathogenesis and progression of COPD, inflammation plays a key role in these specific comorbid conditions (12). Consequently, these comorbid conditions are an important consideration for the diagnosis and management of COPD patients (3).

It has been hypothesized that COPD comorbidities may be related to the activation of pro-inflammatory cytokines, which are associated with COPD and other systemic inflammatory diseases. Inflammatory cells accumulate in the lung tissue and trigger an inflammatory cascade that results in airflow limitation and systemic inflammation. An acute COPD exacerbation represents a further amplification of the inflammation that is present in the stable state (28).

A study investigating inflammatory biomarkers in the well-characterized 'Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints' (ECLIPSE) cohort found that patients with COPD have a systemic inflammatory profile that is distinct from that of smokers with normal lung function or non-smokers. The study also demonstrates that the persistence of systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in this subgroup of COPD patients. Six inflammatory biomarkers in peripheral blood (white blood cell count and CRP, IL-6, IL-8, fibrinogen and TNF- α levels) were quantified in 1 755 COPD patients, 297 smokers with normal lung function and 202 non-smoker controls, followed up for 3 years. In COPD patients, the network of inflammatory biomarkers was significantly more developed compared with smokers with normal lung function and non-smokers. The subgroup of COPD patients with persistently elevated inflammatory biomarker levels had significantly increased all-cause mortality and exacerbation frequency, despite relatively similar lung function impairment. During the 3-year follow-up, both all-cause mortality (13% vs. 2%, $p < 0.001$) and the annual rate of COPD exacerbations, adjusted for prior exacerbation rate (1.5 vs. 0.9, $p < 0.001$) were significantly higher in individuals with persistent systemic inflammation compared with those without it (2).

Sputum, serum and airway markers of inflammation (such as CRP and TNF- α , neutrophils and interleukins) have been found useful indicators of

функция, тежестта на заболяването и екзацербацията, лошият здравен статус и обездвижването на пациентите с ХОББ (22, 31). Спадането на белодробната функция е в асоциация с нивата на МРО и неутрофилите в спутума, CRP, LTB4, IL-6 и IL-8 (13, 14). Нарастването тежестта на заболяването е асоциирано с неутрофилите в спутума и IL-8, серумен TNF- α и CRP, макрофагите, CD4T и CD8T лимфоцити, В-лимфоцити и неутрофили в дихателните пътища (32). При екзацербация на ХОББ са установени повишени нива на неутрофилите в спутума, еозинофили, серумен IL-6 и IL-8, CRP, МРО, NE, LTB4, плазмен фибриноген, нива на IL-8 в БАЛ (18).

Резултати от метаанализ на 652 проучвания (n=146 255) показват промени в базалните вариации и потенциални маркери асоциирани с различни стадии на ХОББ. По-високи нива на серумния TNF- α и CRP са налични при по-тежки стадии на ХОББ (12) (фиг. 2).

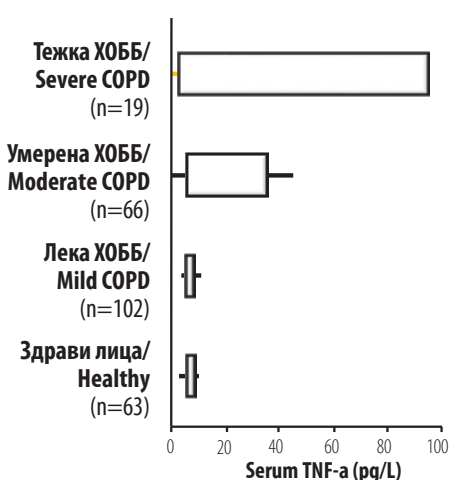
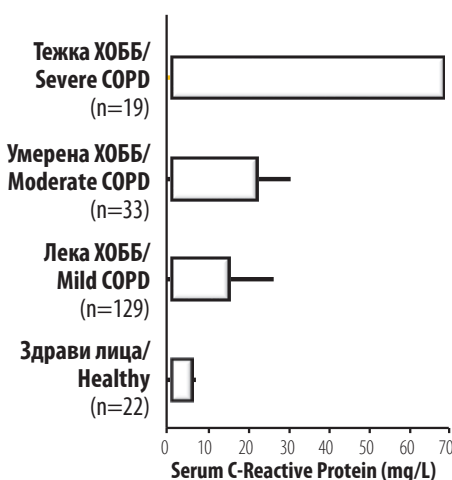
declining lung function, increasing disease severity and exacerbation rates, poorer health status and deconditioning (muscle weakening through lack of long-term activity) in COPD patients (22, 31). The lung function decline is associated with sputum neutrophils and MPO, CRP, LTB4, Albumin leakage, IL-6 and IL-8 in serum indicates that inflammation in COPD is systemic and not isolated to the lungs (13, 14). Increased disease severity are associated with sputum neutrophils and IL-8, serum TNF- α and CRP, and macrophages, CD4 T and CD8 T lymphocytes, B lymphocytes, and neutrophils in the airway (32). In COPD exacerbation have been found elevated levels of sputum neutrophils, eosinophils, IL-6 and IL-8, MPO, NE, LTB4, plasma fibrinogen, serum IL-6 and CRP, and BAL IL-8 (18).

The results from a meta-analysis of 652 population-based studies (n=146 255) are assessed changes in baseline variables and potential markers associated with different COPD stages. Serum TNF- α and C-reactive protein are present in higher levels in more severe COPD stages (12) (fig. 2).

reviews

ROFLUMILAST THERAPY OF CHRONIC INFLAMMATION IN COPD

Thoracic Medicine
Volume V, December 2013, Issue 4



Фиг. 2. Маркерите на системното възпаление са във връзка с тежестта на заболяването (12).

Fig. 2. Markers of systemic inflammation are related to disease severity (12).

Рофлумиласт е първият от нов клас медикаменти, които редуцират специфичното възпаление при ХОББ, при тежка форма на заболяването на поддържаща терапия с първа линия медикаменти, чести екзацербации и симптоми на кашлица и експекторация (3, 15, 16). Той е мощен и специфичен инхибитор на фосфодиестераза 4 (ФДЕ4), ензим който участва в активацията на възпалителните клетки (15, 16). ФДЕ са суперфамилия от 11 изоформи. ФДЕ4 е цАМФ специфична изоформа, експресирана при възпалителните и имунни клетки. ФДЕ4 регулира инфилтрацията и/или функциите на възпалителните клетки чрез цАМФ. Ниски нива на вътреклетъчен цАМФ водят до повишена активност на възпалителните клетки. ФДЕ4 катализира разпадането на цАМФ до неактивна форма, водещо до повишена възпалителна активност. Чрез инхибиране на ензима ФДЕ4 се предотвратява деградацията на цАМФ и се поддържат високи нива, редуцирайки про-възпалителната функция на клетките (16).

Roflumilast is the first in a new class of drug that reduces COPD-specific inflammation, in patients with severe COPD, who are using first-line maintenance treatment, with a history of frequent exacerbations, and symptoms of chronic cough and sputum (3, 15, 16). It is a potent and specific inhibitor of phosphodiesterase 4 (PDE4), which is an enzyme involved in activation of inflammatory cells (15, 16). The PDE superfamily contains 11 isoforms. PDE4 is the cAMP-specific isoform and is the predominant isoform expressed in immune and inflammatory cells. Low levels of intracellular cAMP lead to the activation of inflammatory cells. PDE4 catalyses the breakdown of cAMP to its inactive form, leading to increased inflammation. By inhibiting the PDE4 enzyme, the degradation of cAMP is prevented and its elevated levels are maintained, reducing the pro-inflammatory functions of the cells (16).

Повишените нива на цАМФ (ФДЕ инхибитори) инхибират въвличането и активацията на ключовите възпалителни клетки, в това число мастоцитите, еозинофилите, Т-лимфоцитите, макрофагите и неутрофилите, така също пролиферацията на структурните клетки, гладката мускулатура на дихателните пътища и епителните клетки (25). Като резултат се редуцира/инхибира секрецията и активността на про-инфламаторни медиатори, подтиска се левкоцитната функция, включително клетъчния мотолитет, хемотаксиса и генериране на реактивни кислородни радикали, и се повишава отделянето на противовъзпалителни медиатори (26).

През 2011 GOLD въвежда парадигмата – ново лечение за ХОББ с цел редуциране на бъдещия риск, с приоритет намаляване на настоящите симптоми. За пациентите от високо рисковата група противовъзпалителното действие на рофлумиласт предоставя бъдеща възможност за редукция на екзацербациите и помага да се стабилизира заболяването независимо от съпътстващата терапия с бронходилататори или инхалаторни кортикостероиди (5, 24). Рофлумиласт добре се вписва в парадигмата ново лечение за редукция на бъдещия риск при пациенти с ХОББ, а именно риска от бъдеща умерена до тежка екзацербация (1, 12).

GOLD 2013 подчертава нуждата от индивидуален подход в лечението, според степента и тежестта на заболяването. Бронходилаторно лечение се препоръчва за първите две степени и терапията остава същата. Но за тежката форма на ХОББ се препоръчват фосфодиестеразните 4 инхибитори. Това са пациентите с водещ хроничен бронхит, тежка и много тежка ХОББ, и чести екзацербации, които не са адекватно контролирани от дългодействащи бронходилататори (LABA) (13) (фиг. 3).

Фиг. 3. GOLD 2013 – Лечение на стабилна ХОББ, Фармакологична терапия (13).

Fig. 3. GOLD 2013 – Management of Stable COPD: Pharmacologic Therapy (13).

Group	Recommended First choice	Alternative choice	Other possible treatments*
A	БЕЗ ПРОМЯНА / NO CHANGE HERE Нова стратегия за лечение на групи C и D New treatment strategy for Groups C and D ↓↓		
B			
C	ICS + LABA or LAMA	LAMA and LABA or LAMA and PDE4-inhibitor or LABA and PDE4-inhibitor	SABA and/or SAMA Theophylline
D	ICS + LABA or LAMA	ICS + LABA and LAMA or ICS + LABA and PDE4-inhibitor or LAMA and LABA or LAMA and PDE4-inhibitor	Carbocysteine SABA and/or SAMA Theophylline

След предклиничните проучвания противовъзпалителният ефект на рофлумиласт е потвърден при пациенти с ХОББ в 4-седмично двойно сляпо, плацебо-контролирано, кръстосано проучване. Включващи критерии са: история за ХОББ равна или по-голяма от 12 месеца, възраст 45-75 г., постбронходилаторен ФЕО1/ФВК ≤70% и ФЕО1 между 35-75 % от предвиденото. Пациентите са получили рофлумиласт 500mcg или плацебо 4 седмици. Из-

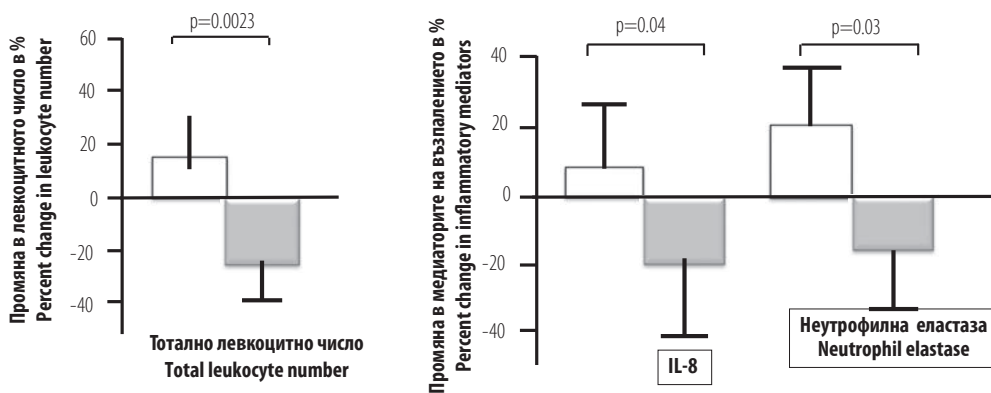
Elevation of cAMP levels (e.g., through PDE4 inhibition) inhibits the recruitment and activation of key inflammatory cells including mast cells, eosinophils, T-lymphocytes, macrophages and neutrophils, as well as the proliferation of structural cells, including airway smooth muscle, epithelial cells (25). As a result, there is reduced/inhibited pro-inflammatory mediator expression and release; suppression of leukocyte function, including cellular motility, chemotaxis and the generation of reactive oxygen species; and augmented release of anti-inflammatory mediators (26).

In 2011, GOLD introduced a new treatment paradigm for COPD – reducing future risk with the same level of priority as alleviating current symptoms. For patients with COPD in high-risk groups, the anti-inflammatory mode of action of roflumilast provides further reductions in exacerbations and helps to stabilize the disease independently of concomitant therapy with bronchodilators or inhaled corticosteroids (5, 24). Roflumilast therefore fits well into the new treatment paradigm by reducing future risk for patients with COPD, namely the risk of future moderate-to-severe exacerbations (1, 12).

GOLD 2013 highlights the need for individual treatment for patients in each grade of disease severity. Bronchodilator treatment recommendations for the first two grades has remained the same but, for severe disease, PDE4 inhibitors such as roflumilast are recommended for use in patients with chronic bronchitis, severe and very severe COPD and frequent exacerbations that are not adequately controlled by long-acting bronchodilators (13).

After preclinical studies demonstrated the potential anti-inflammatory effect of roflumilast, it was confirmed in patients with COPD in a 4-week double-blind, randomized, placebo-controlled cross over study. Patient inclusion criteria included COPD for ≥12 months, an age of 45–75 years, post-bronchodilator FEV1/FVC ≤70% and FEV1 35–75% predicted. Patients received either roflumilast 500mcg or placebo once-daily for 4 weeks. The study demonstrated that sputum samples

следвана е индуцираната хращка в началото, на 2-ра и на 4 седмица. При пациенти на терапия с рофлумиласт нивата на левкоцитите, еозинофилите ($p=0.0005$) и неутрофилите ($p=0.0017$), са сигнификантно по-ниски в сравнение с групата на плацебо. Също така сигнификантно намаляват нивата на възпалителните медиатори, които включват IL-8 ($p=0.044$) и неутрофилната еластаза ($p=0.028$) в спутума на пациенти лекувани с рофлумиласт, в сравнение с групата на плацебо (15). Редукцията на възпалителните маркери съответства на сигнификантно подобрение на функционални параметри (пребронходилаторен ФЕО1 +79.5ml, $p<0.0001$ срещу плацебо; постбронходилаторен ФЕО1 +68.7ml, $p=0.018$ срещу плацебо) (15) (фиг. 4).



reviews

ROFLUMILAST THERAPY OF CHRONIC INFLAMMATION IN COPD

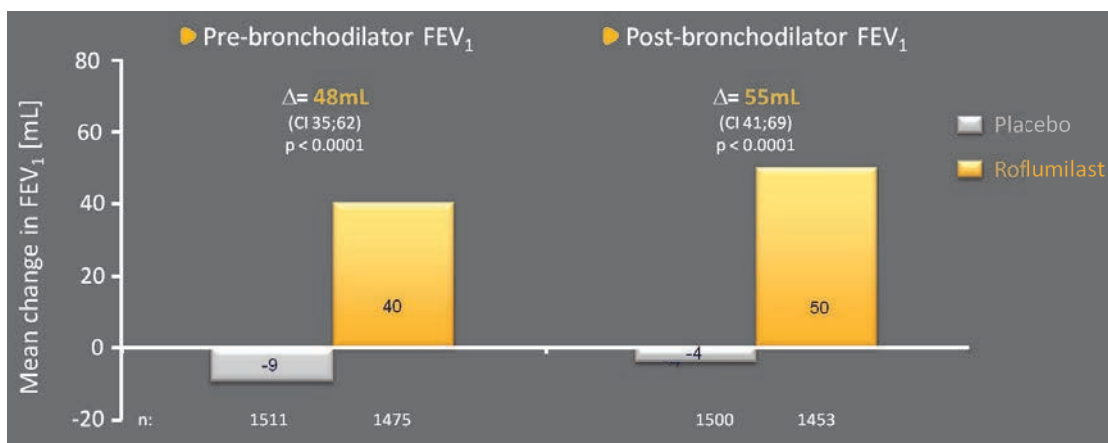
Thoracic Medicine
Volume V, December 2013, Issue 4

Фиг. 4. Рофлумиласт редуцира нивата на инфламаторните маркери в белия дроб (15).

Fig. 4. Roflumilast reduces levels of inflammatory markers in lung (15).

Ефикасността и безопасността на фосфодиестеразния 4 инхибитор е проучена при пациенти с тежка ХОББ, които са на терапия със салметерол (M2-127) или тиотропиум (M2-128). В двойно сляпо мултицентрово проучване след 4 седмичен run-in период, пациенти на възраст над 40г. са рандомизирани на терапия с рофлумиласт 500mg, 1 път дневно или плацебо, за 24 седмици. В сравнение с плацебо рофлумиласт подобрява средния пребронходилаторен ФЕО1 с 49ml ($p<0.001$) при пациенти лекувани със салметерол и 80ml ($p<0.001$) при лекувани с тиотропиум (11, 25, 26) (фиг. 5).

The PDE4 inhibitor efficacy and safety were studied in patients with moderate-to-severe COPD with concomitant therapy with salmeterol (M2-127) or tiotropium (M2-128). In two double-blind multicentre studies after 4 week run in patients older than 40 years were randomized to oral roflumilast 500mg or placebo once a day for 24 weeks or placebo once a day for 24 weeks. Compared with placebo roflumilast consistently improved mean prebronchodilator FEV₁ by 49ml ($p<0.001$) in patients treated with salmeterol and 80ml in patients treated with tiotropium. ($p<0.0001$). Similar improvement in postbronchodilator FEV₁ was noted in both groups (11, 25, 26) (fig. 5).



Фиг. 5. Рофлумиласт значително подобрява белодробната функция при 12 месечни проучвания (8).

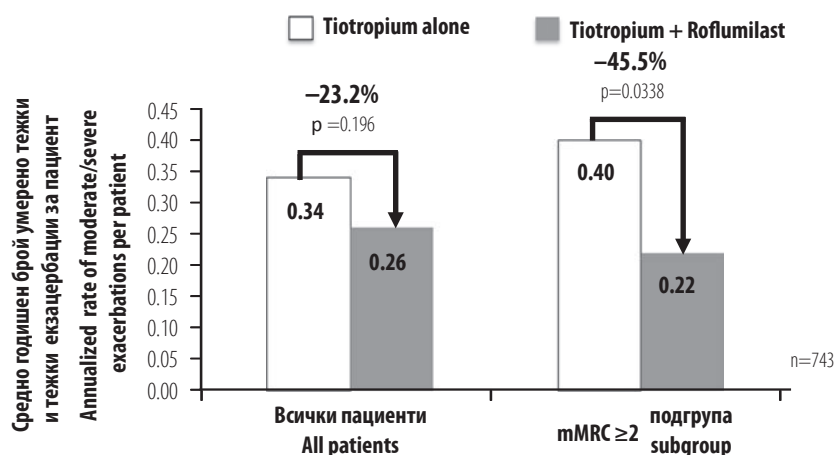
Fig. 5. Roflumilast significantly improved lung function in the 12-month clinical trials (8).

Подобрието на пре- и постбронходилаторния ФЕО1 предполага, че благоприятния ефект на рофлумиласт е адитивен с бронходилаторите, най-вероятно в резултат на противовъзпалителните му ефекти, а не първичен резултат на гладкомускулна релаксация (8).

При разглеждане на резултатите от M2-128, в което участват пациенти на терапия с тиотропиум или рофлумиласт и тиотропиум, честотата на екзацербациите – умерено тежки и тежки, е редуцирана с 23.2% ($p=0.196$) при пациенти с комбинирана терапия с рофлумиласт, в сравнение с плацебо и тиотропиум. В подгрупата пациенти с базална mMRC ≥ 2 рофлумиласт сигнификантно намалява годишната средна честота на екзацербациите с 45.5% в сравнение с плацебо ($p=0.0338$) (8, 9, 11, 13, 27) (фиг. 6).

Фиг. 6. Рофлумиласт редуцира екзацербациите при пациенти в риск – независимо от едновременното лечение с LAMA (11).

Fig. 6. Roflumilast reduces exacerbations in patients at risk – independently of concomitant LAMA treatment (11).

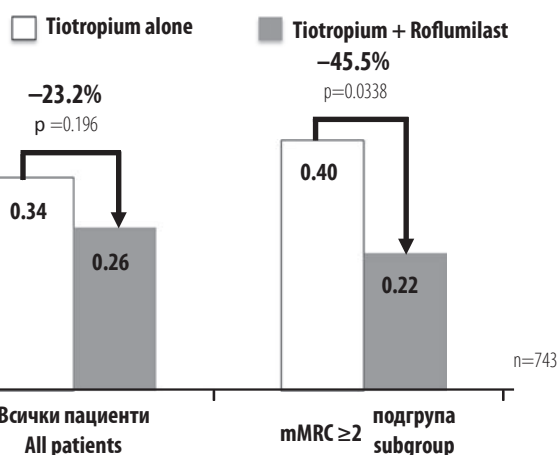


В едно фаза III рандомизирано проучване рофлумиласт редуцира честотата на екзацербации при пациенти с ХОББ в сравнение с плацебо. В това мултицентрово, двойно сляпо, рандомизирано проучване 1 411 пациенти са рандомизирани в една от трите групи – рофлумиласт 250mcg един път дневно, рофлумиласт 500mcg един път дневно или плацебо. В това проучване средната честота на екзацербациите е сигнификантно по-ниска при лечение с рофлумиласт 250mcg и рофлумиласт 500mcg в сравнение с плацебо ($p=0.0029$). При пациенти приемащи медикамента в по-високи дози честотата на екзацербациите е по-ниска с 34% в сравнение с групата получаваща плацебо (26).

Събирателен анализ на две 12-месечни рандомизирани двойно слепи проучвания (M2-124 и M2-125) доказва, че рофлумиласт подобрява дихателната функция в сравнение с плацебо. Включващи критерии са ХОББ, тежко ограничение на въздушния дебит, възраст равна или над 40г., бронхитни симптоми, история на екзацербации, кашлица, хракчи. Около 50% от пациентите са използвали ДДБА, а 40% от пациентите на двете рамена са използвали бързодействащ бронходилатор. Терапията с рофлумиласт е свързана с нарастване на пребронходилаторния ФЕО1 с 48ml, сравнено с плацебо ($p<0.0001$). Констатирано е също така намаление на честотата на умерените/тежките екза-

The improvement in pre- and post-bronchodilator FEV1 suggests that the beneficial effect of roflumilast on lung function is additive to that achieved with bronchodilators and not primarily due to smooth muscle relaxation but to other mechanisms such as anti-inflammatory effects (8).

A post-hoc analysis of study M2-128 was conducted in patients with roflumilast or roflumilast and tiotropium, the combination with tiotropium reduced the mean rate of moderate or severe exacerbations by 23.2% ($p=0.196$) after 24 weeks of treatment compared with placebo and tiotropium. However, in the subgroup of patients with baseline mMRC ≥ 2 , roflumilast and tiotropium significantly reduced the annual mean rate of moderate or severe exacerbations per patient by 45.5% compared with placebo and tiotropium ($p=0.0338$) (8, 9, 11, 13, 27) (fig. 6).



An phase III study demonstrated that roflumilast reduces exacerbation frequency in patients with COPD compared with placebo. In this multicentre, double-blind, phase III randomized trial, 1 411 patients were randomly assigned to one of three groups – roflumilast 250mcg once-daily, roflumilast 500mcg once-daily or placebo. This study demonstrated that the mean number of exacerbations was significantly lower with roflumilast 250mcg and roflumilast 500mcg compared with placebo ($p=0.0029$). Patients taking the higher dose of roflumilast had 34% fewer exacerbations than patients taking placebo (26).

In a pooled analysis of the total population of the two 12-month clinical studies (M2-124 and M2-125) roflumilast demonstrated a lung function improvement as compared to placebo. Key inclusion criteria included diagnosed COPD, severe airflow limitation, age ≥ 40 years, bronchitic symptoms, and a history of exacerbations, cough and sputum, and a history of exacerbations. Approximately 50% of patients used a LABA concomitantly with study medication. Approximately 40% of patients in both treatment arms used a short-acting bronchodilator. Therapy with roflumilast was associated with a mean 48ml improvement in pre-bronchodilator FEV1 levels compared with placebo (mean change of 55ml $p<0.0001$). These

цербации за година със 16.9% ($p=0.0003$), което е било независимо от употребата на ДДБА. Рофлумиласт сигнификантно намалява честотата на екзацербациите в групата пациенти – чести екзацербатори, с 22.3% ($p=0.002$) (4). Изглежда ефектът на рофлумиласт е най-изразен при пациенти с 2 и повече екзацербации в предишната година. Също така времето до първата екзацербация е сигнификантно по-дълго при пациенти получаващи рофлумиласт в сравнение с плацебо (HR 0.89, $p=0.0185$). Подобно е сигнификантното подобрение на постбронходилаторния ФЕО1 в сравнение с плацебо (средна промяна 55ml, $p<0.0001$) (7).

Анализът на две 52-седмични рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани паралелно-групови проучвания (M-111 и M-112) показва, че наличие на хроничен бронхит (симптоми на кашлица и експекторация) корелира с по-висока ефикасност на рофлумиласт в периода на редукция на екзацербациите. В събирателния анализ са включени 2 686 пациенти с ХОББ (постбронходилаторен ФЕО1<50% от предвидения; постбронходилаторен ФЕО1/ФВК<70%). В тези проучвания пациентите продължават терапията с инхалаторни кортикостероиди (ИКС 1000 μ g, но <2000 μ g беклометазон дипропионат или еквивалент) на регулярна основа в дневна доза 3 месеца до започване на проучването. По време на изследването 60% от пациентите са получавали инхалаторни кортикостероиди. Рофлумиласт намалява честотата на екзацербации с 14.3% в сравнение с групата с плацебо. Рофлумиласт приеман в продължение на 1 година е свързан с редукция на умерените и тежки екзацербации с 18.8%, добавен към ИКС. При пациенти с наличие на хроничен бронхит, с или без емфизем, редукцията на екзацербацията е с 26.2% ($p=0.001$). При наличие на кашлица е наблюдавана редукция на екзацербацията с 20.9% ($p=0.006$), при наличие на хрипки – с 17.8% ($p=0.03$), при прилагане на инхалаторни кортикостероиди – с 18.8% ($p=0.014$). При пациенти с хроничен бронхит, с или без емфизем, които също са получавали инхалаторни кортикостероиди, редукцията на екзацербациите е с 30.2% ($p=0.001$) (27). Рофлумиласт редуцира честотата на екзацербациите в групата пациенти с ХОББ и водещ хроничен бронхит, независимо от ИКС (6, 21) (фиг. 7).

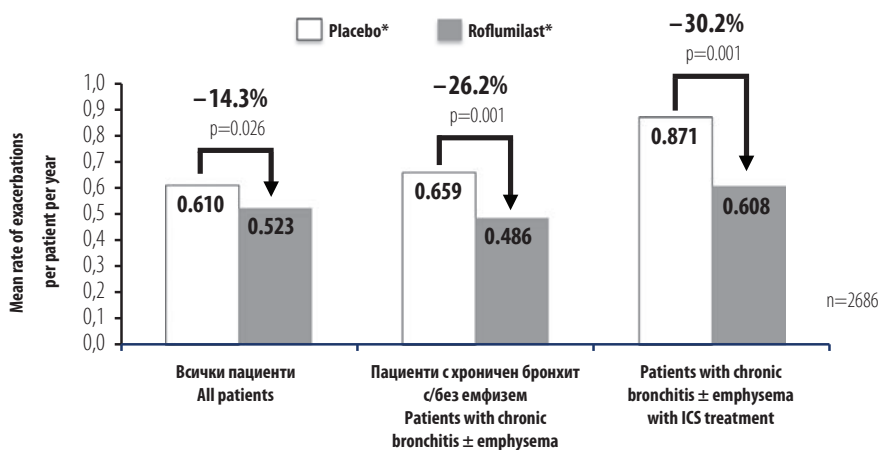
changes were independently with bronchodilators use. Roflumilast significantly reduced the rate of moderate or severe exacerbations by 16.9% compared with placebo ($p=0.0003$). The addition of roflumilast significantly reduced exacerbations by 22.3 % ($p=0.002$) (4). However, the effects of roflumilast were greatest in patients with ≥ 2 exacerbations in the previous year. In addition the time to onset of an exacerbation was significantly longer in patients receiving roflumilast than in patients receiving placebo (HR 0.89, $p=0.0185$). Similar roflumilast significantly improved post-bronchodilator FEV1 levels compared with placebo (mean change 55ml, $p<0.0001$) (7).

An analysis of pooled data from two early 12-month trials (M2-111 and M2-112) showed that, the presence of chronic bronchitis (symptoms of chronic cough and sputum) was found to correlate with a greater efficacy of roflumilast in terms of exacerbation reduction. An pooled analysis involved 2 686 patients with COPD (post-bronchodilator FEV1 $\leq 50\%$ predicted; post-bronchodilator FEV1/FVC ratio $\leq 70\%$). In these studies patients were allowed to continue treatment with inhaled corticosteroids (ICS, $\leq 2000\mu$ g beclomethasone dipropionate or equivalent) if taken on a regular basis at a constant daily dose for at least 3 months prior to study entry. About 60% of patients concomitantly received ICS during the studies. Roflumilast reduced rate the exacerbations with 14.3% as compared with placebo group. Roflumilast therapy over a year was associated with a reduction in moderate and severe exacerbations by 18.8% when added to ICS. In patients with chronic bronchitis with or without emphysema there was a 26.2% decrease ($p=0.001$). In patients with cough there was a 20.9% decrease ($p=0.006$); in patients with sputum there was a 17.8% decrease ($p=0.03$) and in patients with ICS therapy rate reduction of exacerbation was 18.8% ($p=0.014$). Patients with chronic bronchitis with or without emphysema and with inhaled corticosteroid therapy decrease exacerbation rate was 30.2% ($p=0.001$) (27). Roflumilast reduce the rate of exacerbations in patient group with chronic bronchitis independently of ICS (6, 21) (fig. 7).

reviews

ROFLUMILAST THERAPY OF CHRONIC INFLAMMATION IN COPD

Thoracic Medicine
Volume V, December 2013, Issue 4



Фиг. 7. Рофлумиласт редуцира екзацербациите при пациенти в риск – независимо от едновременното лечение с ИКС (27).

Fig. 7. Roflumilast reduces exacerbations in patients at risk – independently of concomitant ICS treatment (27).

Обзори

ЛЕЧЕНИЕ НА ХРОНИЧНОТО
ВЪЗПАЛЕНИЕ ПРИ ХОББ
С РОФЛУМИЛАСТ

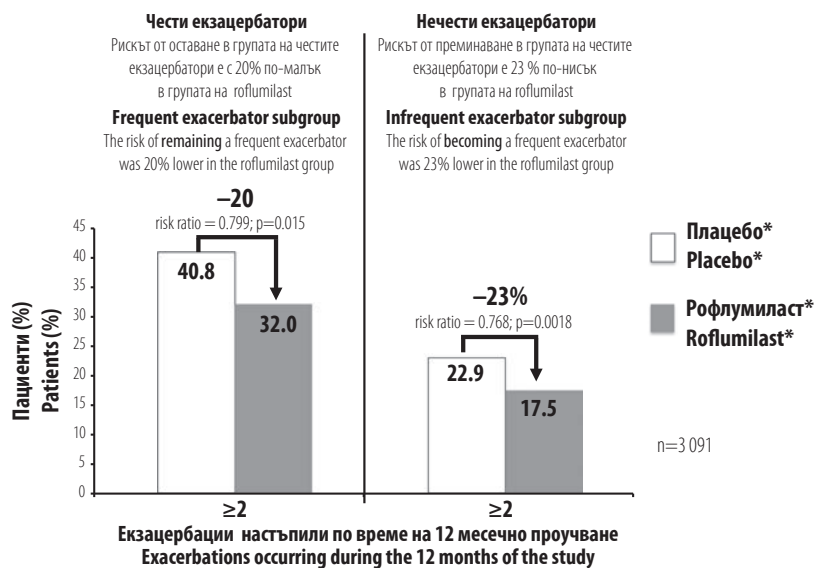
Торакална Медицина
Том V, декември 2013, бр.4

Терапията с рофлумиласт за 12 месеца е свързана с редукция на умерените и тежки екзацербации независимо от съпътстваща терапия с ИКС. Редукцията на честотата на екзацербациите с рофлумиласт е по-висока при пациенти с хроничен бронхит, с или без емфизем. Това потвърждава по-високата ефикасност на рофлумиласт при високо симптомните, високо-рискови групи пациенти (21, 25, 27). В събирателен анализ на двете клинични изпитвания M2-124 и M2-125 е направена оценка за промяна на фенотипа на пациентите с ХОББ. Честотата на екзацербациите е анализирана базално и след 1 година (38). Между пациентите, чести екзацербатори, лекувани с рофлумиласт 32.0% са останали с чести екзацербации след едногодишно лечение, в сравнение с плацебо лекуваната група, където честотата на екзацербациите е 40.8% (RR 0.799, $p=0.0148$). В групата на нечестите екзацербатори 17.5% от лекуваните с рофлумиласт стават чести екзацербатори за 1 година, в сравнение с 22.9% от тези на терапия с плацебо (RR 0.768, $p=0.0018$) (фиг. 8).

Roflumilast therapy over 12 months was associated with a reduction in moderate and severe exacerbations independently of concomitant ICS treatment. The rate of exacerbation reduction with roflumilast was greater in patients with chronic bronchitis with or without emphysema. This confirms the greater efficacy of roflumilast in highly symptomatic, high-risk patient groups (21, 25, 27). A pooled post-hoc analysis of studies M2-124 and M2-125 looked at patients before and after the 12-month study period to determine if their phenotype had changed. Exacerbation rate was analyzed at baseline and at year 1 (38). Among frequent exacerbators treated with roflumilast, 32.0% still had frequent exacerbations at year 1 compared with 40.8% of placebo-treated patients (risk ratio, 0.799; $p=0.0148$). Among infrequent exacerbators, 17.5% of roflumilast-treated patients became frequent exacerbators at year 1 compared with 22.9% of those taking placebo (risk ratio, 0.768; $p=0.0018$) (fig. 8).

Фиг. 8. Рофлумиласт може да промени групата на пациента от чест в нечест екзацербатор (36).

Fig. 8. Roflumilast can change patients' state from the frequent to the more stable infrequent exacerbator state (36).



Редукцията на тежките екзацербации води до подобна честота на хоспитализациите/смъртни случаи в двете подгрупи и се наблюдава независимо от приемането на LABA, или предшестваща терапия с инхалаторни кортикостероиди. При анализиране тежестта на ограничение на въздушния поток, 26.4% от лекуваните с рофлумиласт тежки екзацербатори, GOLD III, остават чести екзацербатори в сравнение с 38.9%, които са били на плацебо в продължение на 1г. ($p=0.0042$). Тези данни показват, че рофлумиласт може да помогне на пациентите да преминат от високо рисковата група фенотип чести екзацербатори към по-нисък риск фенотип нечести екзацербатори (37).

Качеството на живот рядко се изследва при пациентите с ХОББ в реалния живот (29). В едно проспективно неинтервенционално проучване е проследен ефекта на рофлумиласт върху качеството на живот при рутинни кли-

The reduction in severe exacerbation leading to hospitalization/death was similar between subgroups and occurred independently of concomitant long-acting β_2 -agonist or previous inhaled corticosteroid treatment. When analyzed by severity of airflow limitation, 26.4% of roflumilast-treated frequent exacerbators with GOLD III COPD remained frequent exacerbators at year 1 compared with 38.9% of those taking placebo ($p=0.0042$). These data show that roflumilast can help to shift patients with COPD from the high-risk frequent exacerbator phenotype to the lower-risk infrequent exacerbator phenotype (37).

To date, quality of life (QoL) has rarely been measured in patients treated for COPD (29). In one prospective, single-arm non-interventional study was aimed at investigating the effects of roflumilast on COPD-related QoL in routine clini-

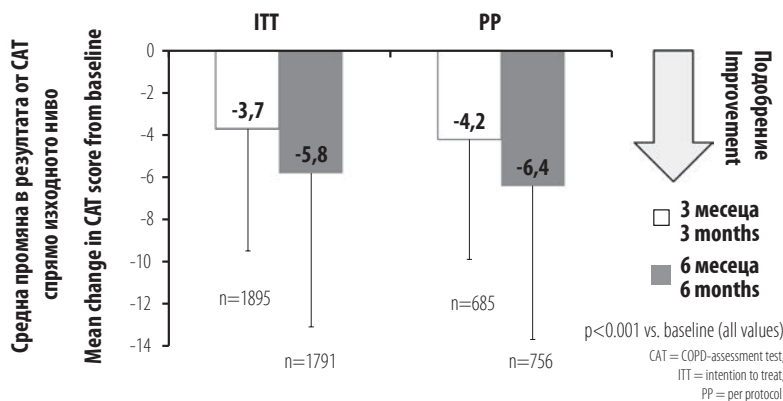
нични грижи. За тази цел е използван COPD Assessment Test™ (CAT) (19R Изследвани са 3 597 пациента (19) в 739 центъра в Германия през 2011г., лекувани с рофлумиласт 500mg един път дневно, за 6 месеца (intention-to-treat, ИТТ). Медикаментът е прибавен към бронходилататорите. CAT е анализиран в 3 143 пациента (ИТТ). В популацията за протокола също е проучен (PP). При базални условия (V1) CAT резултатът е бил 25.4±6.9 (ИТТ) и 26.4±6.5 (PP) (23). След 3 месечно лечение промяната в CAT е била: 37±5.8 (ИТТ) и -4.2±5.7 (PP); след 6 месечно лечение - 5.8±7.3 (ИТТ) и -6.4±7.3 (PP). Добавена терапия с рофлумиласт сигнификантно подобрява качеството на живот измерен чрез CAT в популацията пациенти от реалния живот след 3 месеца, и по-значително след 6 месеца (20) (фиг. 9).

cal care. For this purpose, the COPD Assessment Test™ (CAT) (19) was used. 3 597 patients were enrolled in 739 study centres in Germany in the year 2011 and treated with roflumilast 500mg once-daily for up to 6 months (intention-to-treat, ITT). Roflumilast was given as add-on therapy to bronchodilators. Roflumilast was also studied in population per protocol (PP). At baseline (V1), the mean CAT scores were 25.4±6.9 (ITT) and 26.4±6.5 (PP), indicating relevant health status impairment (23). After 3 months, the mean changes in CAT score were -3.7±5.8 (ITT) and -4.2±5.7 (PP); after 6 months, the mean changes in CAT score were -5.8±7.3 (ITT) and -6.4±7.3 (PP). Under add-on therapy with roflumilast, QoL as measured by the CAT improved significantly in a real-life patient population with COPD after 3 months and more pronounced after 6 months (20) (fig. 9).

reviews

ROFLUMILAST THERAPY OF CHRONIC INFLAMMATION IN COPD

Thoracic Medicine
Volume V, December 2013, Issue 4



Фиг. 9. Резултатите показват подобряване качеството на живот при пациенти с ХОББ (CAT резултати) (20).

Fig. 9. Results indicate to improvement in COPD-related Quality of Life (CAT score) (20).

Пациентите с ХОББ често са засегнати от съпътстващи заболявания, които представляват допълнителен и независим риск с отношение към качеството на живот и смъртността (30, 31, 33).

Кардиоваскуларните заболявания са водеща причина за заболяемост и смъртност при пациентите с умерена тежка и тежка ХОББ (4). Асоциацията на ХОББ със сърдечно съдовите заболявания е изследвана в малко проучвания, базирана на GOLD стратификацията за тежест със сърдечни заболявания, включително исхемична болест на сърцето и хипертония (17). Едно от тях е изследването сред 642 пациента в северна Швеция. Проучването намира висока асоциация между исхемичната болест на сърцето и влошената белодробна функция с превалиране на сърдечните заболявания и нарастване с нарастване на тежестта на ХОББ (10) (фиг. 10). Кардиоваскуларният риск е по-висок при пациенти с ХОББ в група В и D по GOLD. Смъртността от ССЗ е сигнификантно по-висока в група В в сравнение с група А (p<0.001), както и в група D спрямо група С (p=0.008). Определянето на кардиоваскуларната безопасност е изключително важно, тъй като при пациентите с ХОББ има високо превалиране на съпътстващи сърдечни заболявания и затова е интересно да се изследва въздействието на

Cardiovascular diseases are common and serious comorbidities in patients with COPD with additional and independent risk with respect quality of life and mortality. In patients with mild-to-moderate COPD, the leading cause of morbidity and mortality is cardiovascular disease.

In order to prevent exacerbations in both diseases, it is important to reduce risk (27). Few studies have explored the association of COPD (based on the GOLD stratification of severity) with heart diseases, including ischaemic heart disease and hypertension. One of them is cross-sectional study in northern Sweden in 642 patients. The study found a strong association between ischaemic heart disease and impaired lung function, and a prevalence of heart diseases which increased with increasing COPD severity (10) (fig.10). Cardiovascular risk was significantly higher in Group B compared with Group A (p<0.001) and in Group D compared with Group C (p=0.008).

Because cardiovascular diseases are common, serious comorbidities in COPD patients, contributing to the increased risk of mortality and other severe events it is of interest to investigate the

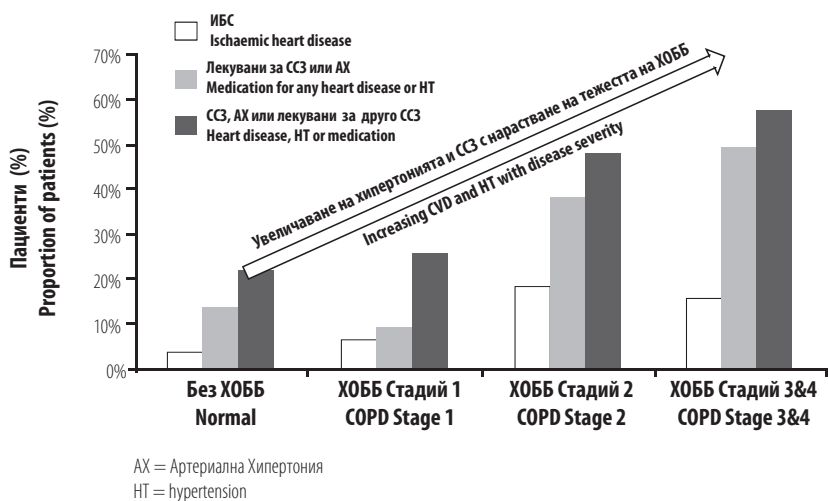
Обзори

ЛЕЧЕНИЕ НА ХРОНИЧНОТО
ВЪЗПАЛЕНИЕ ПРИ ХОББ
С РОФЛУМИЛАСТ

Торакална Медицина
Том V, декември 2013, бр.4

Фиг. 10. ХОББ е тясно асоциирана със ССЗ и АХ (10).

Fig. 10. COPD is Strongly Associated with CVD and Hypertension (10).



новата терапия за ХОББ върху кардиоваскуларните резултати при пациенти с ХОББ.

MACE (Major Adverse CV Events) (Големи странични кардиоваскуларни събития) е клинично проучване, което оценява риска от значимите сърдечно-съдови инциденти при пациенти с ХОББ, лекувани с рофлумиласт (плюс бронходилататор, с или без ИКС), и плацебо (плюс бронходилататор, с или без ИКС). Оценката на безопасността при ССЗ е иницирана от FDA и е приета от Агенция за безопасност за приложението на рофлумиласт при кардио-васкуларно рискови пациенти. Това изискване на FDA се отнася за всички медикаменти за лечение на ХОББ. Всички заключения за кардио-васкуларни инциденти са извършени от експертна комисия, за да се определи дали кардиоваскуларните събития или смъртни случаи отговарят на критериите на MACE. Чрез събирателен анализ на интермедиерни и дългосрочни плацебо контролирани проучвания при пациенти с ХОББ е извършена оценка на кардиоваскуларните събития за рофлумиласт. Проучванията са четиринадесет, 12-седмични или 52-седмични, контролирани плацебо, при пациенти с тежка и много тежка ХОББ. MACE включва данни за кардиоваскуларната смъртност, нефаталните миокардни инфаркти и нефатални инсулти, анализирани във всяка група (38).

В анализа участват 12 054 пациента, от тях 6 563 са рандомизирани на терапия с рофлумиласт (250-500 mcg и бронходилататор, с или без инхалаторни кортикостероиди) и 5 491 на плацебо (и бронходилататор, с или без инхалаторни кортикостероиди). Подобни са пропорциите на пациентите в лекуваните групи с рофлумиласт и плацебо по отношение на възраст, пол и тежест на ХОББ, и съпътстваща сърдечно-съдова патология и терапия за ХОББ. Подобни са пропорциите на пациентите с рофлумиласт и плацебо за кардиоваскуларни рискови фактори: хипертония, захарен диабет, хиперлипидемия или исхемична болест на сърцето в базални условия.

Рискът за кардиоваскуларни събития при лечение с рофлумиласт е по-нисък в сравне-

impact of new COPD therapies on cardiovascular outcomes in COPD patients.

MACE study evaluated the risk for major adverse cardiovascular (CV) events (MACE) in patients with COPD treated with roflumilast (plus bronchodilators; with or without ICS) or placebo (plus bronchodilators; with or without ICS). Analysis completed at the request of the FDA to evaluate the CV safety of roflumilast, and has been requested for other COPD medications as well. The FDA has reviewed and accepted the results of the roflumilast study. All cardiovascular event adjudications were performed by and expert committee, blinded to both drug exposure and type of study, to determine if the CV events and deaths met the criteria for MACE. 14 clinical trials, 12 weeks or 52 weeks, intermediate and long-term placebo-controlled clinical trials placebo of roflumilast in COPD were pooled and assessed for potential CV. All deaths and serious nonfatal CV events were evaluated by an independent adjudication committee blinded to study and treatment. The MACE composite of CV death, nonfatal myocardial infarction (MI), and stroke was analyzed according to treatment group (38).

12 054 patients were included in the analysis: 6 563 patients were randomized to roflumilast (250-500 mcg total daily dose, plus bronchodilator, with or without ICS) and 5 491 to placebo (plus bronchodilator, with or without ICS). Baseline patient characteristics in the comparisons between roflumilast and placebo were similar for age, gender, and COPD severity and concomitant cardiovascular and pulmonary medications. Similar proportions of the patients in the roflumilast and placebo treatment groups had cardiovascular risk factors of hypertension, diabetes, hyperlipidemia or ischemic heart disease at baseline. The risk of a CV event with roflumilast was low and less than placebo rates. Of note, the rate of MACE composite events was also lower with roflumilast than placebo. 52 patients were with MACE of 6 563 pa-

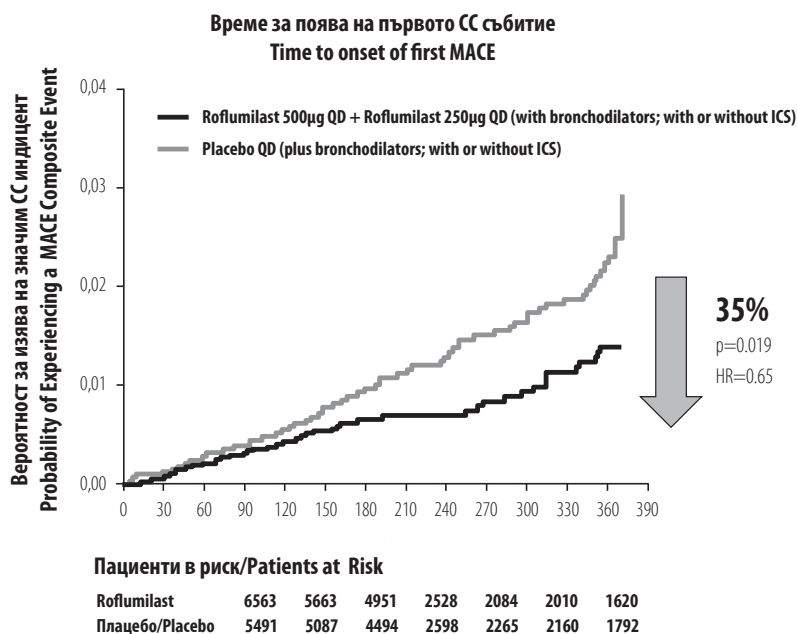
ние с този при пациенти на плацебо. MACE са също по-ниски при рофлумиласт в сравнение с плацебо. Резултатите показват, че 52 пациента са с MACE от 6 563 пациента на рофлумиласт и 76 пациента с MACE при 5 491 пациента на плацебо (HR 0.65; 95% CI, 0.45–0.93, p=0.019). Рофлумиласт редуцира комбинираните значими кардиоваскуларни събития (38). Също така рофлумиласт удължава времето до първото голямо кардиоваскуларно странично явление в 35% (p=0.019) (фиг. 11).

tients with roflumilast and 76 patients were with MACE in 5 491 patients with placebo (hazard ratio 0.65; 95% CI, 0.45–0.93, p=0.019). Roflumilast reduced significant composite cardiovascular events (38). In addition roflumilast prolong the time to first cardiovascular adverse event with 35% (p=0.019) (fig. 11).

reviews

ROFLUMILAST THERAPY OF CHRONIC INFLAMMATION IN COPD

Thoracic Medicine
Volume V, December 2013, Issue 4



Фиг. 11. Roflumilast редуцира комбинираните СС инциденти (38).

Fig. 11. Roflumilast Reduces Composite MACE (38).

HR за кардиоваскуларната смъртност е 0.75 (95% CI 0.48-1.17; p=0.205), за нефаталния миокарден инфаркт е 0.55 (95% CI 0.26-1.14; p=0.110), а HR за нефаталния инсулт е 0.41 (95% CI 0.14-1.17; p=0.097). Анализирането на данните при пациенти с ХОББ, демонстрират по-ниска честота на сърдечно-съдови инциденти при пациенти, лекувани с рофлумиласт в сравнение с плацебо, най-значително при пациенти с тежка ХОББ (GOLD III) и тези, които използват ICS като съпътстващо лечение, и тези не използващи LABA и не съответстващи на кореспондираща подгрупа (38).

В заключение, противовъзпалителният агент рофлумиласт е ФДЕ4 инхибитор с уникален начин на действие, който предоставя сигнификантни симптоматични ползи при пациентите с ХОББ. Резултатите от клиничните проучвания с рофлумиласт при ХОББ предполагат потенциални ползи от медикамента, които се изразяват в редукция на кардиоваскуларния риск и би трябвало да бъдат оценени в бъдещи контролирани проучвания.

The HR for CV death was 0.75 (95% CI 0.48 to 1.17; p=0.205). The hazard ratio for nonfatal MI was 0.55 (95% CI 0.26 to 1.14; p=0.110). The hazard ratio for nonfatal stroke was 0.41 (95% CI 0.14 to 1.17; p=0.097). However, reductions in MACE composite were significant in severe COPD patients (GOLD Stage III), in those using concomitant inhaled corticosteroids and in those not using long-acting β -agonists and not in the corresponding sub-groups (38).

In conclusion, anti-inflammatory agent roflumilast, a PDE4 inhibitor, has a unique mode of action, which provides significant symptomatic benefit in patients with COPD. Results from roflumilast clinical trials also suggest a potential benefit of the drug in reducing the risk of CV events in patients with COPD and should be evaluated in future controlled trials.

Статията е публикувана със съдействието на Takeda.

The article is sponsored by Takeda.

Обзори

ЛЕЧЕНИЕ НА ХРОНИЧНОТО
ВЪЗПАЛЕНИЕ ПРИ ХОББ
С РОФЛУМИЛАСТ

Торакална Медицина
Том V, декември 2013, бр.4

Книгопис: References:

1. Титоренков Пл. Рофлумиласт—първа крачка към персонализирана медицина при ХОББ. *INSPIRO* 2013, 2 (99).
2. Agustí A, Edwards LD, Rennard SJ, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One* 2012:e37483.
3. Barnes PJ. From: Stockley RA, Rennard SJ, Rabe K, et al (editors). *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Oxford, England: Blackwell Publishing;2007:860.
4. Bateman ED, Jardim J, Goehring UM, et al. Effect of roflumilast on hospitalizations in COPD patients. *Eur Respir J* 2013, 2012, 40(Suppl.56):374s.
5. Bateman ED, Rabe KF, Calverley PMA, et al. Roflumilast with long-acting β_2 -agonists for COPD: influence of exacerbation history. *Eur Respir J* 2011, 38:553–560.
6. Burgel PR, Nesme-Meyer P, Chanez P, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest* 2009, 135:975–982.
7. Calverley PMA, Martinez FJ, Fabbri LM, et al. Does roflumilast decrease exacerbations in severe COPD patients not controlled by inhaled combination therapy? the REACT study protocol. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012, 7:375–382.
8. Calverley PMA, Rabe KF, Goehring UM, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009, 374:685–694.
9. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007, 356:775–789.
10. Eriksson B, Lindberg A, Müllerova H, Rönmark E, Lundbäck B. Association of heart diseases with COPD and restrictive lung function—results from a population survey. *Respir Med*. 2013, 107:98-106.
11. Fabbri LM, Calverley PMA, Izquierdo-Alonso JL, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009, 374:695-703.
12. Franciosi LG, et al. *Pulm Pharmacol Ther* 2006, 19:189-99.
13. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. Available from www.goldcopd.org.
14. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2013. Available from www.goldcopd.org.
15. Grootendorst DC, Gauw SA, Verhoosel RM, et al. Reduction in sputum neutrophil and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD. *Thorax* 2007, 62:1081–1087.
16. Hatzelmann A, Morcillo EJ, Lungarella G, et al. The preclinical pharmacology of roflumilast—a selective, oral phosphodiesterase 4 inhibitor in development for chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2010, 23:235–256.
17. Huiart L, Ernst P, Suijsa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest* 2005, 128:2640–2646.
18. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010, 363:1128–1138.
19. Jones PW, Brasseur J, Dal Negro RW, et al. Properties of the COPD assessment test in a cross-sectional European study. *Eur Respir J*, 2011, 38:29–35.
20. Kardos P, et al. Abstract presented at Deutsche Gesellschaft für Pneumologie 2013, 67: P407 – DOI:10.1055/s-0033-1334738.
21. Kim V, Han MK, Vance GB, et al. Chronic bronchitic symptoms are associated with worse symptoms and greater exacerbation frequency in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 181:A1533.
22. Lundbäck B, Eriksson B, Lindberg A, et al. A 20-year follow-up of a population study-based COPD cohort—report from the obstructive lung disease in Northern Sweden studies. *COPD* 2009, 6:263–271.
23. Mackay AJ, Donaldson GC, Patel AR, et al. Usefulness of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test to evaluate severity of COPD exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2012, 185:1218–1224.
24. Martinez F, Sharafkhaneh A, Rabe KF, et al. Reduction in the risk of initial and subsequent exacerbations following roflumilast treatment: pooled results from two pivotal trials. *Chest* 2011, 140:555A.
25. Rabe KF. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Pharmacol* 2011, 163:53–67.
26. Rabe KF, Bateman ED, O'Donnell D, et al. Roflumilast—an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005, 366:563-571.
27. Rennard SJ, Calverley PMA, Goehring UM, et al. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast—the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respir Res* 2011, 12:18.
28. Saetta M. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 160:517–20.
29. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 157:1418–1422.
30. Silver H, Blanchette CM, Roberts M, et al. Prevalence of comorbidities in patients hospitalized for COPD exacerbations and impact on inpatient mortality and hospital expenditures. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 181:A5943.
31. Stevenson NJ, Walker PP, Costello RW, et al. Lung mechanics and dyspnea during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, 172:1510–1516.
32. Stockley RA. Progression of chronic obstructive pulmonary disease: impact of inflammation, comorbidities and therapeutic intervention. *Curr Med Res Opin* 2009, 25:1235–1245.
33. Suijsa S, Dell'Aniell S, Ernst P. Long term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbation and mortality. *Thorax* 2012, 67:957–963.
34. Tsoumakidou M, Siafakas NM. Novel insights into the aetiology and pathophysiology of increased airway inflammation during COPD exacerbations. *Respir Res*. 2006, 7, :80.
35. Vestbo J and Rennard S. Chronic obstructive pulmonary disease biomarker(s) for disease activity needed—urgently. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 182 :863–864.
36. Wedzicha JA, Rabe KF, Martinez FJ, et al. Efficacy of roflumilast in the chronic obstructive pulmonary disease frequent exacerbator phenotype. *Chest* 2012;doi: 10.1378/chest.12-1489.
37. Wedzicha JA, Rabe KF, Calverley PMA, et al. Efficacy of roflumilast in the frequent exacerbation COPD phenotype. *Eur Respir J* 2011, 38(Suppl. 55):3355.
38. White WB, Gorelick PB, Cooke G, et al. Major adverse cardiovascular events in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: analysis of 14 pooled roflumilast studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 18:A3092.

Кореспонденция:

Доц. Д-р Ваня Юрукова
СБАЛББ "Света София" ЕАД
Бул. Акад. Иван Гешов №19
София 1431

Correspondence:

assoc. prof. Vanya Yurukova, MD
SHATPD "Sveta Sofia"
acad. Ivan Geshov bulv. 19
Sofia 1431

e-mail: vania_youroukova@hotmail.com