

Официален орган на Българското Дружество по Белодробни Болести

Thoracic Medicine Торакална Медицина

Official Journal of the Bulgarian Respiratory Society

ОТВЪД БЕЛОДРОБНАТА ФУНКЦИЯ –
ВЛИЯНИЕ НА СИМПТОМИТЕ
НА ХОББ ПРЕЗ ДЕНОНОЩИЕТО

BEYOND PULMONARY FUNCTION –
INFLUENCE OF THE SYMPTOMS OF COPD
DURING THE DAY AND NIGHT

EXTRA-FINE ЛЕЧЕНИЕТО НА ХОББ
ПРЕЗ ПРИЗМАТА НА GOLD 2017

EXTRA-FINE THERAPY OF COPD
THROUGH THE PRISM OF GOLD 2017

ПРИЛОЖЕНИЕ НА СИСТЕМНИТЕ КОРТИКОСТЕРОИДИ
ПРИ ХОСПИТАЛИЗИРАНИ БОЛНИ С ПНЕВМОНИЯ
ПРИДОБИТА В ОБЩЕСТВОТО

APPLICATION OF SYSTEMIC CORTICOSTEROIDS
IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH
COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA

ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ АСПЕКТИ ПРИ ПАЦИЕНТИ
С БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ ПО БИОПСИЧНИ
МАТЕРИАЛИ ОТ ЮЖНА БЪЛГАРИЯ

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS IN PATIENTS WITH
LUNG CANCER STUDIED FROM BIOPSY MATERIAL
ENCOMPASSING CASES FROM SOUTHERN BULGARIA

ЕЗОФАГОСКОПИЧЕСКИ
И БРОНХОСКОПИЧЕСКИ НАБЛЮДЕНИЯ
част 2

ESOPHAGOSCOPIC
AND BRONCHOSCOPIC OBSERVATIONS
part 2



ISSN 1313-9827

Том VIII / 2016 / Брой 4
Volume VIII / 2016 / Issue 4



A close-up shot of a person from the chest up, wearing a light blue button-down shirt and a red apron with white stars. They are in a kitchen setting, with their hands positioned as if they are about to start a task. The background is slightly blurred, showing kitchen cabinets and a window.

[illegible]

Подобрява **дневните, нощните и ранните**
сутрешни симптоми на ХОББ^{(1)*}



Код по НЗОК: RF179

 **Genuair®** - иновативен
мултидозов инхалатор
за сух прах^(2,3)

Прилага се
два пъти дневно⁽³⁾



ЮПТ Bretaris® Genuair®

*ХОББ - хронична обструктивна белодробна болест

1. Beier J, Kirsten AM, Miró R, et al. Efficacy and Safety of Acilidium Bromide Compared with Placebo and Tiotropium in Patients with Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results from a 6-week, Randomized, Controlled Phase IIIb Study. COPD. 2013; 10(4):511-522.
2. Chrystyn H, Niederlaender C. The Genuair® inhaler: a novel, multidose dry powder inhaler. Int J Clin Pract. 2012 Mar;66(3):309-17.

3. Кратка характеристика на продукта Bretaris® Genuair® от 04/2015 г.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция.⁽³⁾

Bretaris Genuair е показан за поддържащо бронходилататорно лечение за облекчаване на симптомите при възрастни пациенти с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ). Препоръчителната доза е една инхалация от 322 mg аклидиниум два пъти дневно.⁽³⁾

Лекарствен продукт по лекарско предписание. Информация за медицински специалисти. За пълна информация, моля, прочетете кратката характеристика на продукта или се обърнете към „Берлин-Хеми/А. Менарини България“ ЕООД, София 1784, бул. „Цариградско шосе“ 147, e-mail: bcsafia@berlin-chemie.com

Безплатна линия за съобщение на нежелана лекарствена реакция: 0800 80 828
КХП от 04/2015



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

За един
пъстър
и пълноценен
живот



ИАЛ № 14201/31.03.2016 ПО ЛЕКАРСКО ПРЕДПИСАНИЕ
FOSTER® 100/6µg / доза, разтвор под налягане за инхалация.
Дозировка за възрастни на и над 18 години:

АСТМА: 1 или 2 инхалации 2 пъти дневно.

Дозировка, поддържаща и спасяваща терапия в 1 инхалатор:
2 пъти по 1 инхалация дневно, при нужда до 8 инхалации дневно.

ХОББ: 2 пъти по 2 инхалации дневно.

По КХП - рег. №20080070; разрешение № 30994/24.09.2015

Одобрена КХП № II-17732/02.05.2012

FOSTER® NEXThaler® 100/6µg / доза, прахов инхалатор.

Дозировка за възрастни на и над 18 години:

АСТМА: 1 или 2 инхалации 2 пъти дневно.

ХОББ: 2 пъти по 2 инхалации дневно.

По КХП - рег. №20130106; разрешение № 31671/27.11.2015

Одобрена КХП № II-21385/11.03.2013

Моля, преди изписването на FOSTER® и FOSTER® NEXThaler®
се запознайте с пълната информация по предписването.

Пълна информация можете да получите
от "КИЕЗИ БЪЛГАРИЯ" ЕООД, София 1330, ул. "Гюешево" №83
Бизнес център "Сердика", офис 103-105, тел./факс: 02 9201205

1. De Backer et al, J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2010; 23(3): 137-148

2. Calverley et al, Respir Med 2010; 104(12):1858-1868

3. Müller et al. BMC Pulmonary Medicine 2011, 11:40

От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана
нежелана реакция чрез националната система за съобщаване: www.bda.bg



FOSTER®

Beclometasone + Formoterol
Reach. Treat. Benefit.^{1,3}



 **ERDOMED**[®]
Erdosteine

MUCOACTIVE
TETRADYNAMIC

- Продуктивна кашлица
- Остър бронхит • Хроничен бронхит
- ХОББ • Бронхиална астма


ANGELINI

Лекарствен продукт по лекарско предписание. Съдържа Erdosteine.

KOT 24312; 24313; 24314/26.11.2013; IAL 41329/24.09.2014

За допълнителна информация: "Анджелини Фарма България" ЕООД, София, бул. А. Йорданов 10

СЪДЪРЖАНИЕ

тема на броя

**ОТВЪД БЕЛОДРОБНАТА ФУНКЦИЯ –
ВЛИЯНИЕ НА СИМПТОМИТЕ НА ХОББ
ПРЕЗ ДЕНОНОЩИЕТО**

П. Глоговска

стр. 8

обзори

**EXTRA-FINE ЛЕЧЕНИЕТО НА ХОББ
ПРЕЗ ПРИЗМАТА НА GOLD 2017**

Р. Билюков

стр. 20

оригинални статии

**ПРИЛОЖЕНИЕ НА СИСТЕМНИТЕ КОРТИКОСТЕРОИДИ
ПРИ ХОСПИТАЛИЗИРАНИ БОЛНИ С ПНЕВМОНИЯ
ПРИДОБИТА В ОБЩЕСТВОТО**

П. Глоговска, П. Павлов, Е. Борисова, П. Христова, Я. Иванов

стр. 36

**ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ АСПЕКТИ ПРИ ПАЦИЕНТИ
С БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ ПО БИОПСИЧНИ
МАТЕРИАЛИ ОТ ЮЖНА БЪЛГАРИЯ**

С. Генова, В. Беловеждов, П. Учиков

стр. 46

от архива

**ЕЗОФАГОСКОПИЧЕСКИ И БРОНХОСКОПИЧЕСКИ
НАБЛЮДЕНИЯ – част 2**

д-ръ С. Белиновъ

стр. 56

CONTENTS

**BEYOND PULMONARY FUNCTION –
INFLUENCE OF THE SYMPTOMS OF COPD
DURING THE DAY AND NIGHT**

P. Glogovska

p. 8 editorials

**EXTRA-FINE THERAPY OF COPD
THROUGH THE PRISM OF GOLD 2017**

R. Bilyukov

p. 20 reviews

**APPLICATION OF SYSTEMIC CORTICOSTEROIDS
IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH COMMUNITY
ACQUIRED PNEUMONIA**

P. Glogovska, P. Pavlov, E. Borissova, P. Hristova, Y. Ivanov

p. 36 original articles

**EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS IN PATIENTS
WITH LUNG CANCER STUDIED FROM BIOPSY MATERIAL
ENCOMPASSING CASES FROM SOUTHERN BULGARIA**

S. Genova, V. Belovegdov, P. Uchikov

p. 46

**ESOPHAGOSCOPIC AND BRONCHOSCOPIC
OBSERVATIONS – part 2**

Dr S. Belinov

p. 56 from the archive

Symbicort® Turbuhaler®

Лекува Вашите пациенти с астма и ХОББ



Безопасността на пациентите е от първостепенно значение за АстраЗенека.

Ако считате, че сте наблюдавали нежелана лекарствена реакция, ако междувременно е настъпила бременност, ако сте наблюдавали неочаквана полза или липса на ефект, моля да се свържете с нас на тел. (02) 44 55 000/факс (02) 971 11 24. Моля, съблюдавайте също изискванията за докладване на нежелани лекарствени реакции към Изпълнителна агенция по лекарствата.

За информация за медикаменти на АстраЗенека, може да се свържете с нас на горепосочения телефон.

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

Преди да предпишете Symbicort® Turbuhaler®, моля, консултирайте се с пълната информация по предписването. Пълната информация по предписването е достъпна на уебсайта на Изпълнителната агенция по лекарствата www.bda.bg.

Дата на последна актуализация на КХП: 21.01.2016 г.

ATLAS 951420.011 IAL-5779/09-02-2016

AstraZeneca България,

София 1057, бул. Драган Цанков 36, тел: (02) 44 55 000, факс (02) 971 11 24.

AstraZeneca 
Силата на науката

Symbicort®

budesonide/formoterol прах за инхалация
160µg/4.5µg/доза 320µg/9µg/доза

Помогнете им _____
ДА ОСТАНАТ НА КРАЧКА
_____ *пред астмата*



**За Вашите симптоматични възрастни пациенти с астма,
които вече се лекуват с ИКС/ДДБА***

SPIRIVA® Respimat®: Сега наличен за лечение при астма

Лекарствен продукт по лекарско предписание. Преди да предпришете SPIRIVA® Respimat®, моля запознайте се с КХП, 19.01.2015 г. SPIRIVA® Respimat® не трябва да се прилага без ИКС/ДДБА* за лечение на астма и не е подходящ за облекчаване на остро настъпили симптоми.

*ИКС/ДДБА - комбинация от инхалаторен кортикостероид и дългодействащ β_2 агонист

SPIRIVA®
RESPIMAT®
(tiotropium)



Бьорингер Ингелхайм РЦВ Гмбх и Ко КГ - клон България КЧТ
Адрес: гр. София 1505, бул. Ситняково 48, ет. 8, Сердика Офиси 808, 807А, тел.: 02/ 958 79 98

BG/SP/03/2015

ОТВЪД БЕЛОДРОБНАТА ФУНКЦИЯ – ВЛИЯНИЕ НА СИМПТОМИТЕ НА ХОББ ПРЕЗ ДЕНОНОЩИЕТО

П. Глоговска

Клиника по пневмология и фтизиатрия
УМБАЛ – Плевен
Медицински Университет – Плевен

Резюме

Респираторните симптоми при пациентите с ХОББ влошават качеството им на живот. Те имат значение в оценката на болестта и определянето на терапевтичното поведение. Все по-голямо внимание се отделя понастоящем не само на белодробната функция, но и на значението на нощните и ранни сутрешни симптоми в еволюцията на болестта, и терапевтичните интервенции свързани с овладяването им. Търси се асоциация на симптомите във всяка част на денонощието с тежестта на бронхиалната обструкция и взаимовръзките между 24-часовите симптоми на ХОББ. В стремежа за намиране на по-ефективни решения на тези проблеми са провежданите клинични проучвания с фиксирани комбинации LABA/LAMA. Цел на по-новите стратегии, включващи двойна бронходилатация, е да се оптимизира фармакотерапията, да се подобри контрола на симптомите през цялото денонощие, качеството на живот и здравния статус на болните с ХОББ.

Ключови думи: ХОББ, симптоми, двойна бронходилатация

BEYOND PULMONARY FUNCTION – INFLUENCE OF THE SYMPTOMS OF COPD DURING THE DAY AND NIGHT

P. Glogovska

Clinic of Pneumology and Phthysiatry
UMHAT “Georgi Stranski” – Pleven
Medical University – Pleven

Abstract

Respiratory symptoms in patients with COPD impair their quality of life. They have matter in the estimation of the disease and the identification of the therapeutic decisions. More and more attention is currently paid not only in lung function, but also to the importance of the night and early morning symptoms in the evolution of the disease and therapeutic interventions, related to their treatment. The association of symptoms in any part of the day with the weight of the bronchoobstruction and the correlations with the 24-hour symptoms of COPD is searched. In an effort to search for more effective solutions to these problems, clinical trials with fixed LABA/LAMA combination are ongoing. The aim of the newer strategies, incorporating a double bronchodilation, is to optimize pharmacotherapy, improve control of the symptoms during the 24-hour period, the quality of life and health status of the patients with COPD.

Keywords: COPD, symptoms, double bronchodilation

Въпреки възможностите на съвременните подходи за третиране на ХОББ, заболяването се асоциира с висока болестност и смъртност, а разпространението му се очаква да се увеличи през следващите десетилетия. ХОББ е четвъртата водеща причина за смърт в целия свят, счита се, че до 2020 г. ще е на трето място сред най-честите причини за смърт след сърдечните заболявания и инсулта. Понастоящем съществуват обширни научни доказателства, че характерните симптоми на ХОББ – задух и кашлица с експекторация имат значително влияние върху дневните активности, здравния статус и качеството на живот (19, 21, 28, 32). Те имат определено значение в цялостната оценка на болестта и в определянето на подходящи терапевтични интервенции. Редуцирането на симптомите, подобряването на здравния статус и увеличаването на физическата активност са основни цели в третирането на стабилната ХОББ (12, 34). Симптомите на ХОББ могат да варират през деня. В кохортни проучвания пациентите съобщават за сутрешното им влошаване, което повлиява негативно нормалната ежедневна активност (13, 16, 24, 29) и се асоциира с по-висок риск от екзацербации (25, 35). Освен това, качеството на съня често е влошено при пациенти с ХОББ, те съобщават за трудности при заспиването, нощни събуждания и инсомния (2, 7, 33). Епидемиологичните данни показват че в до 76% от случаите болните могат да имат чести нощни събуждания, свързани с ХОББ (1). Сравнени с индивидите без това заболяване по възраст, пол и BMI, пациентите със стабилна лека и средно-тежка ХОББ показват по-често смущения в съня. Лошото качество на съня се асоциира с влошаване на качеството на живот при тези болни и води до отделяне на повече ресурси от здравните системи за справяне с проблема (15, 17, 23, 30). Въпреки очевидната им роля, тези свързани с ХОББ симптоми не са оценявани в по-широк мащаб. В действителност няма и формална дефиниция на нощните симптоми при ХОББ (1, 21). Според резултатите от европейско обсервационно проучване (16), възприятието на пациентите за вариабилността на задуха е асоциирано с тежестта му и честотата на екзацербациите. Други автори доказват влиянието на вариабилността на симптомите върху тежестта на болестта (24), а някои установяват връзка между сутрешни и нощни симптоми и редукцията на белодробната функция (18, 25, 29). Проучването ASSESS е първото, което намира асоциация на симптомите във всяка част на денонощието с тежестта на бронхообструкцията и взаимовръзките между 24-часовите симптоми на ХОББ (22). То включва пациенти с различна по тежест ХОББ от 85 клинични амбулаторни практики на 8 европейски държави, проследени за 6-месечен период. Целта е да се установи честотата, тежестта и взаимовръзките между: ранните сутрешни симптоми – от

Despite the possibilities of modern approaches for the treatment of COPD, the disease is associated with high morbidity and mortality, and its prevalence is expected to increase in the coming decades. COPD is the fourth leading cause of death throughout the world, it is considered that by 2020 it will be in third place among the most common causes of death after heart diseases and stroke. At present, there are extensive scientific evidence that the characteristic symptoms of COPD – shortness of breath and cough with sputum, have a significant impact on daily activities, health status and quality of life (19, 21, 28, 32). They have a certain importance in the overall assessment of the disease and in determination of appropriate therapeutic interventions. Reduction of the symptoms, improvement of health status and increased physical activity are key targets in the treatment of stable COPD (12, 34). Symptoms of COPD may vary during the day. In cohort studies, patients report for their morning deterioration, which affects negatively normal daily activity (13, 16, 24, 29) and is associated with a higher risk of exacerbations (25, 35). In addition, the quality of sleep in patients with COPD is often impaired, they reported difficulties with falling asleep, nocturnal awakenings and insomnia (2, 7, 33). Epidemiological data show that in up to 76% of the cases, the patients may have frequent nocturnal awakenings, associated with COPD (1). Compared with individuals without the disease by age, sex, and BMI, patients with stable mild and moderate COPD often show more often sleep disturbances. The poor quality of sleep is associated with deterioration of the quality of life in these patients and requires more resources from health systems to deal with the problem (15, 17, 23, 30). Despite their apparent role, these associated with COPD symptoms are not assessed on a larger scale. In fact, there is no formal definition of nocturnal symptoms in COPD (1, 21). According to the results of a European observational study (16), the perception of patients about the variability of the dyspnea is associated with its severity and the frequency of exacerbations. Other authors demonstrate the influence of variability of symptoms on the severity of the disease (24), and some established connection between morning and night symptoms and the reduction of lung function (18, 25, 29). ASSESS is the first study that find association of symptoms in any part of the day with the severity of the bronchial obstruction and the correlations between the 24-hour symptoms of COPD (22). It includes patients with varying COPD severity from 85 clinical outpatient practices of 8 European countries, followed for a six-month period. The goal is to establish the frequency, severity and correlations between: early morning symptoms – from getting up to 11 AM; daily symptoms – from 11 AM to bedtime; nocturnal symptoms – from bedtime to wake up. It also aims to establish a link between nocturnal, daytime, early mor-

ставането до 11 ч.; дневните симптоми – от 11 ч. до лягане в леглото; нощните симптоми – от лягане в леглото до събуждане. Освен това се цели да се установи връзката между нощните, дневните, ранните сутрешни симптоми и тежестта на ХОББ, тежестта на диспнеята, здравния статус и нивото на безпокойство и депресия, качеството на съня и нивата на физическа активност. Задължителни условия за включване са липсата на екзацербации в предходния месец и постоянно поддържащо лечение по време на наблюдението. Симптомите през различните части на денонощието, тежестта на диспнеята, здравословното състояние, степента на тревожност и депресия са оценени със съответни валидирани въпросници и скали. Проведени са и спирометрични тестове. Пълният анализ на резултатите включва 727 пациенти. Установява се, че ранните сутрешни и дневни симптоми са най-често срещаните, въпреки че 63% от пациентите имат най-малко един симптом, регистриран през нощта в седмицата преди изходните нива. Повече от половината пациенти (52%) съобщават за наличие на нощна симптоматика поне 3 пъти през обичайна за тях седмица. Голям е относителният дял на болните (90.5%) с оплаквания през поне една част от денонощието, а над 50% са симптомни и през целия 24-часов период, въпреки лечението. По отношение на изявата на отделните симптоми през денонощието, задухът е най-разпространен през деня, докато кашлицата е най-честа през нощта. В заключение, авторите подчертават, че:

- ХОББ е заболяване с наличие на симптоми през цялото денонощие;
- Пациентите с наличие на симптоми през която и да е част от денонощието имат значително по-лоши резултати при оценка на ежедневната активност, здравния статус, нивата на безпокойство и депресия, както и качеството на сън в сравнение с пациентите без симптоми;
- Пациентите, при които симптомите на ХОББ персистират през всичките части на денонощието, имат влошен здравен статус;
- Пациентите с ХОББ, които съобщават нощни симптоми (самостоятелно или в комбинация), имат най-високите нива на тревожност;
- Пациентите с ХОББ с комбинация от нощни и ранни сутрешни симптоми имат най-високи нива на депресия.

В търсене на ефикасни решения за овладяване на денонощната симптоматика при пациенти с ХОББ са проведени две 24-седмични плацебо-контролирани проучвания – ACLIFORM и AUGMENT (Aclidinium/formoterol Fumarate Combination for InvestiGative use in the TreatMENT of Moderate to Severe COPD) (11, 20). В проучванията са включени пациенти с широк спектър относно тежестта на симптомите, което предоставя възможност за *post hoc* анализ на резултатите спрямо симптома-

ning symptoms and severity of COPD, severity of the dyspnea, health status and level of anxiety and depression, sleep quality and levels of physical activity. Mandatory conditions for inclusion are the lack of exacerbations in the previous month and unchanged maintenance treatment during the observation. Symptoms in various parts of the day, the severity of dyspnea, health condition, the degree of anxiety and depression were evaluated with appropriate validated questionnaires and scales. Spirometry is also performed. The full analysis of the results includes 727 patients. It is found that the early morning and daytime symptoms are the most common, although 63% of patients had at least one symptom, registered overnight in the week before the baseline levels. More than half of the patients (52%) reported the presence of nocturnal symptoms at least 3 times during an ordinary week. The proportion of patients with complaints in at least one part of the day is great (90.5%), and over 50% are with symptoms throughout the 24-hour period despite treatment. With regard to the individual symptoms during the day and night, dyspnea is most prevalent during the day, whereas the cough is the most common at night. In conclusion, the authors stress that:

- COPD is a disease with presence of daily and nocturnal symptoms;
- Patients with presence of symptoms in any part of the day have a significantly worse result in the evaluation of daily activity, health status, levels of anxiety and depression, as well as the quality of sleep compared with patients without symptoms;
- Patients in whom symptoms of COPD persist in all parts of the day have poor health status;
- Patients with COPD who reported nocturnal symptoms (alone or in combination) have the highest levels of anxiety;
- Patients with COPD with a combination of nighttime and early morning symptoms have the highest levels of depression.

Two 24-week placebo-controlled trials are conducted in search for efficient decisions to treat daytime and nighttime symptoms - ACLIFORM and AUGMENT (Aclidinium/formoterol Fumarate Combination for InvestiGative use in the TreatMENT of Moderate to Severe COPD) (11, 20). In these studies, are recruited patients with a broad spectrum of symptoms burden, which gives an opportunity for *post hoc* analysis of the results compared to the symptoms of the patients. A pooled analysis assessed the efficacy

тиката на пациентите. В сборния анализ се изследва влиянието на aclidinium/formoterol върху белодробната функция и симптоми при пациенти с ХОББ, категоризирани спрямо симптоматичния им статус. Те са дефинирани в две групи – като повече или по-малко симптоми. Приложението на комбинацията aclidinium/formoterol 400/12 µg е два пъти дневно при пациенти с умерена до тежка ХОББ. Включващи критерии са средно-тежка и тежка бронхообструкция, тютюнопушене ≥ 10 п.г., а основен изключващ критерий е наличие на екзацербации, инфекции на дихателната система през ($\leq$) последните 6 седмици преди скринирането или 3 месеца – при хоспитализация. Обработени са резултатите на 3 394 пациента на средна възраст 63.5 г.; 60.5% от тях са мъже. Въз основа на получените данни е направен сравнителен анализ относно ефикасността на двойната бронходилататорна комбинация спрямо плацебо и монокомпонентите при двете групи като са използвани (табл. 1) два основни инструмента:

- E-RSTM (Evaluating Respiratory Symptoms) – оценяващ симптоми при пациенти с ХОББ като при общ сбор < 10 пациентите се дефинират като по-малко симптоми, а при общ сбор > 10 са по-симптомни;
- Другият използван инструмент е BDI (Baseline Dyspnoea Index; оценка на изходните нива на диспнея) с гранична стойност 7. Промените са оценявани чрез използване на TDI (Transitional Dyspnoea Index).

of aclidinium/formoterol on a lung function and symptoms in COPD patients, classified according to symptoms burden. They are divided into 2 groups – less symptomatic (low symptom burden) or more symptomatic (high symptom burden). The combination of aclidinium/formoterol 400/12 µg is taken twice daily in patients with moderate to severe COPD. Inclusion criteria are moderate and severe bronchial obstruction, ≥ 10 pack-years of smoking, and the main exclusion criterion is COPD exacerbations, infections of the respiratory system ≤ 6 weeks before the screening test or ≤ 3 months – for hospitalization. The processed results include 3 394 patients with mean age 63.5 years; 60.5% of them are men. Based on the data, a comparative analysis was made to assess the efficacy of the double bronchodilation combination versus placebo and mono-components in the two groups, using two main tools (table 1):

- E-RSTM (Evaluating Respiratory Symptoms) – assessing the symptoms in patients with COPD; patients are defined as less symptomatic if their score is < 10 , and more symptomatic with score > 10 ;
- The other used tool is the BDI (Baseline Dyspnoea Index; assessment of baseline levels of dyspnea) with cutoff of 7. The changes are assessed with TDI (Transitional Dyspnoea Index).

Табл. 1. Демографски и пациентски характеристики при започване на лечението, разделени чрез E-RS и BDI на пациенти с по-малко и повече симптоми.

Параметри	E-RS		BDI	
	С по-малко симптоми (E-RS <10) n=1 172	С повече симптоми (E-RS >10) n=2 164	С по-малко симптоми (BDI ≥ 7) n=1 519	С повече симптоми (BDI <7) n=1 778
Възраст, години (SD)	64.2 (8.3)	63.1 (8.5)	63.5 (8.3)	63.5 (8.6)
Пол, мъже %	59.1	61.2	61.2	60.1
Тежест на ХОББ (GOLD стадии) (%)				
Стадий II (умерен)	68.5	53.1	66.8	51.4
Стадий III (тежък)	31.1	46.2	32.5	48.1
Настоящи пушачи, %	44.4	52.0	49.5	49.3
Пакетогодини, средна стойност (SD)	47.2 (24.4)	45.8 (24.2)	45.5 (23.7)	47.0 (24.8)
Без екзацербации в предходните 12 мес., средна стойност (SD)	0.3 (0.6)	0.5 (0.9)	0.3 (0.7)	0.5 (0.9)
Изходни нива на ФЕО1, L (SD)	1.4 (0.5)	1.4 (0.5)	1.5 (0.5)	1.3 (0.5)
Изходни нива на ФВК, L, (SD)	2.9 (0.9)	2.8 (0.9)	3.0 (0.9)	2.8 (0.8)
ФЕО1/ФВК, % (SD)	48.8 (10.4)	47.3 (10.9)	49.2 (10.5)	46.3 (10.9)
E-RS, резултат при започване (SD)	5.7 (2.8)	16.3 (4.6)	10.3 (5.9)	14.5 (6.4)
BDI, резултат при започване (SD)	7.5 (2.1)	5.9 (2.0)	8.2 (1.4)	4.9 (1.4)

Table 1. Baseline demographics and patient characteristics of less symptomatic and more symptomatic patients according to baseline E-RS and BDI.

Parameters	E-RS		BDI	
	Less symptomatic (E-RS<10) n=1 172	More symptomatic (E-RS>10) n=2 164	Less symptomatic (BDI≥7) n=1 519	More symptomatic (BDI<7) n=1 778
Age, years (SD)	64.2 (8.3)	63.1 (8.5)	63.5 (8.3)	63.5 (8.6)
Sex, male, %	59.1	61.2	61.2	60.1
COPD severity (GOLD stage) (%)				
Stage II (moderate)	68.5	53.1	66.8	51.4
Stage III (severe)	31.1	46.2	32.5	48.1
Current smokers %	44.4	52.0	49.5	49.3
Pack-years, mean (SD)	47.2 (24.4)	45.8 (24.2)	45.5 (23.7)	47.0 (24.8)
No exacerbations in previous 12 months, mean (SD)	0.3 (0.6)	0.5 (0.9)	0.3 (0.7)	0.5 (0.9)
Baseline FEV1, L, (SD)	1.4 (0.5)	1.4 (0.5)	1.5 (0.5)	1.3 (0.5)
Baseline FVC, L, (SD)	2.9 (0.9)	2.8 (0.9)	3.0 (0.9)	2.8 (0.8)
FEV1/FVC, %, (SD)	48.8 (10.4)	47.3 (10.9)	49.2 (10.5)	46.3 (10.9)
E-RS total score at baseline (SD)	5.7 (2.8)	16.3 (4.6)	10.3 (5.9)	14.5 (6.4)
BDI score at baseline (SD)	7.5 (2.1)	5.9 (2.0)	8.2 (1.4)	4.9 (1.4)

Екзацербациите са оценени в двете проучвания посредством дефиницията на Healthcare Resource Utilisation (HCRU) и 14-точков въпросник EXACT (Exacerbation of COPD measure Tool). HCRU дефинира екзацербацията като увеличаване на симптомите на ХОББ за два последователни дни, което налага промяна в лечението, а EXACT – като персистиращо увеличаване на скората от базисния с повече от 9 точки за ≥ 3 дни или ≥12 точки за ≥2 дни. HCRU екзацербациите се категоризират като леки (лечение, приложено от пациента чрез увеличаване на дозата на обичайната медикация за ХОББ), средно-тежки (прилагане на антибиотици и/или системни кортикостероиди) и тежки (водещи до хоспитализация или посещение в Спешно отделение). Броят на екзацербациите на пациент за една година и времето до първата екзацербация са анализирани чрез съответни статистически регресионни методи.

Първична крайна цел на проучването е оценка на средната промяна от изходното ниво на Седмица 24 в сутрешния 1-часов пост-дозов ФЕО₁ и сутрешния пре-дозов ФЕО₁ на фиксираната дозова комбинация (FDC) спрямо монокомпонентите и плацебо. Очакван ефект на formoterol е да осигури бързо начало на действието, докато приносят на aclidinium в комбинацията се извява в по-голямата продължителност на ефекта му (11).

- Вторични крайни цели са:
- промяна на Индекса на транзиторната диспнея (TDI score);
 - промяна от изходното ниво на E-RS резултата на Седмица 24 за оценка на дневните симптоми;
 - тежест на ранните сутрешни и нощни симптоми;

Exacerbations are evaluated in both studies according the definition of Healthcare Resource Utilisation (HCRU) and the 14-points EXACT questionnaire (Exacerbation of COPD measure Tool). HCRU defines exacerbation as increasing of COPD symptoms for two consecutive days, which requires a change in treatment, and EXACT – as a persistent increasing of score from the baseline by more than 9 points for ≥3 days or ≥12 points for ≥2 days. HCRU exacerbations are categorized as mild (treatment applied by the patient by increasing the dosage of usual medication for COPD), moderate (application of antibiotics and/or systemic corticosteroids) and severe (leading to hospitalization or Emergency Department visit). The number of exacerbations for a patient per year and time to first exacerbation are analyzed by relevant statistical regression methods.

The primary endpoint of the study is the evaluation of the average change from baseline on Week 24 in the morning 1-hour post-dose FEV1 and pre-morning dose FEV1 for the fixed dose combination (FDC) to mono-components and placebo. The expected effect of formoterol is to provide a rapid onset of action, while the contribution of aclidinium in the combination is manifested with the longer duration of effect (11).

- Secondary end-points are:
- change in the Transition Dyspnea index (TDI score);
 - change from baseline E-RS score on Week 24 for evaluation of daily symptoms;
 - burden of the early morning and nocturnal symptoms;

- ограничение на сутрешната активност;
- сравнение на умерените до тежки екзацербации на пациент за година.

Резултатите при приложение на acclidinium/formoterol 400/12 μ g показват значимо подобрение на сутрешния пре-дозов и 1-часов пост-дозов ФЕО₁ с до 300 ml на 24 седмица спрямо плацебо, както и спрямо двата монокомпонента на лечението при двете сравнявани групи пациенти (фиг. 1). Резултатите по отношение на ФЕО₁ по време на лечебния курс потвърждават наблюдението, че formoterol като компонент на комбинацията е с по-малък принос от acclidinium. Освен това се демонстрира бърза бронходилатация в рамките на 5 мин. след приемане на дозата, ефект който е клинично значим при пациентите с ХОББ. Все пак, повишаването на ФЕО₁ е по-отчетливо при по-симптомните пациенти, лекувани с комбинацията. Подобренията ефикасност с acclidinium/formoterol LAMA/LABA комбинацията в сравнение с монокомпонентите и плацебо допълва фармакодинамичните профили на тези два бронходилататора – директна бронходилатация от β 2-агониста formoterol с бързо начало на действие, докато редукцията на бронхоконстрикцията от антимускариновия acclidinium удължава продължителността на бронходилатацията (5, 27). Началото на действието, наблюдавано при приложението на acclidinium/formoterol, може би има позитивен ефект при придържането на пациентите към медикацията в клиничната практика (6).

- limitation of the morning activity;
- comparison of moderate to severe exacerbations per patient/year.

The results from application of acclidinium/formoterol 400/12 μ g show significant improvement of the morning pre-dose and 1-hour post-dose FEV₁ with up to 300ml on Week 24 compared to placebo and to the two mono-components of treatment in both compared groups of patients (fig. 1). The results in terms of FEV₁ during the treatment confirm the observation that formoterol as a component of the combination is with a smaller contribution of acclidinium. In addition, a rapid bronchodilation is demonstrated within 5 minutes after the dose, which is a significant clinical effect in patients with COPD. However, the rise of FEV₁ is more clear in symptomatic patients treated with the combination. Improved efficacy with acclidinium/formoterol LAMA/LABA combination compared to mono-components and placebo amplify the pharmacodynamic profiles of these two bronhodilators – direct bronchodilation of β 2-agonist formoterol with rapid onset of action, while the reduction of bronchoconstriction by antimuscarinic acclidinium prolongs the duration of bronchodilation (5, 27). The onset of the action, observed in the application of acclidinium/formoterol, may have a positive effect on the adherence of patients to the medication in clinical practice (6).

Фиг. 1. Промяна в изходното ниво на пост-дозовия ФЕО₁ при пациенти с по-малко и повече симптоми.

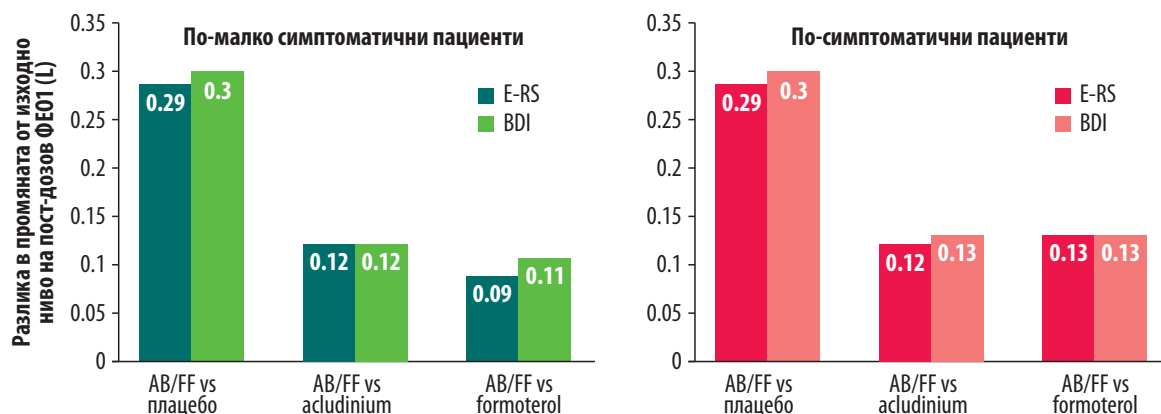
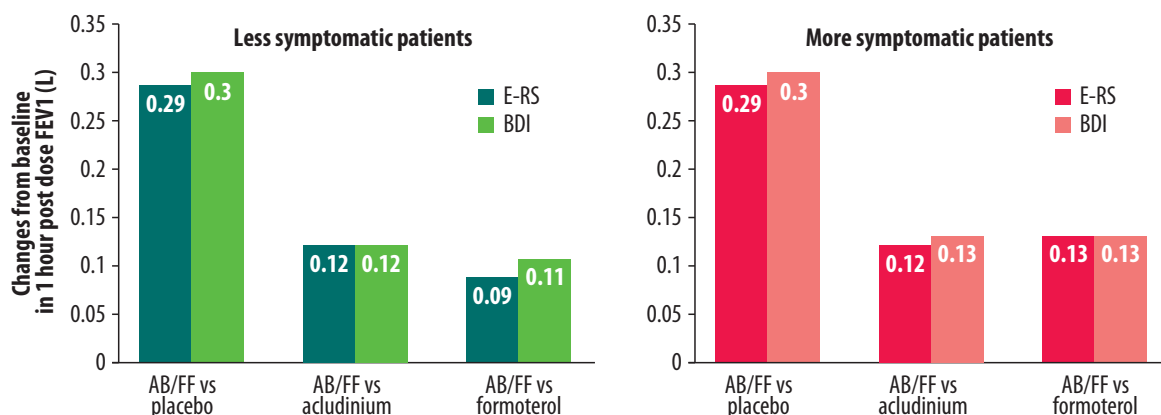


Fig. 1. Change in baseline level of post-dose FEV₁ in less and more symptomatic patients.



Въпреки че спирометричните резултати са важни при оценката на бронхообструкцията на пациентите с ХОББ, клиничните измерения на здравния статус са не по-малко значими и корелират със задуха – един от най-важните и обезпокояващи симптоми на заболяването, който често ограничава пациентите в ежедневните им активности (10). Поради циркадните ритми на холинергичния тонус, позначима редукция на белодробната функция се наблюдава вечер в сравнение с часовете през деня при болни с ХОББ (8). Това може да се свърже както с превалирането на нарушенията в съня при повечето от тях, така и с тежестта на симптомите им през нощта и в ранните сутрешни часове (1, 25). В някои проучвания се доказва, че двукратното приложение на aclidinium подобрява сигнификантно белодробната функция, сравнен с tiotropium веднъж дневно (14), докато другите медикации, прилагани двукратно, включително и с formoterol, подобряват нощните симптоми (9, 26, 31). Резултатите от ACLIFORM и AUGMENT показват сигнификантно подобрене на нощните и ранни сутрешни симптоми, сравнени с плацебо. Приложените монотерапии не достигат статистически значими ползи в това отношение.

Третираните с фиксираната комбинация имат подобрене на TDI точковата оценка, което надхвърля монотерапиите и плацебо. При по-симптомните пациенти се установява сигнификантна редукция на тежестта на сутрешните симптоми при лечение с aclidinium/formoterol 400/12 µg, сравнено с плацебо и с монокомпонентите на комбинацията. Значимо е и подобрието на нощната симптоматика на 24-та седмица спрямо плацебо и самостоятелно приложените aclidinium и formoterol (фиг. 2 и 3). Вечерната доза при двукратното приложение на комбинацията може също да редуцира влошаването на белодробната функция през нощта и респективно – на задуха. По този начин се потенцират и допълнителни ползи от подобряването на симптомите на ХОББ, когато те са най-влошени. Тези резултати потвърждават клиничните ползи на aclidinium/formoterol фиксираната комбинация относно подобряване на здравния статус на болните с ХОББ. Подчертава се необходимостта от допълнителни анализи, за да се определи корелацията на клинично значимите терапевтични ефекти на aclidinium/formoterol върху белодробната функция с позитивните ефекти относно симптомите на ХОББ (11).

Although spirometry results are important in assessing the bronchial obstruction of patients with COPD, the clinical dimensions of health status are equally significant and correlate with breathlessness – one of the most important and disturbing symptoms of the disease, which is often limiting daily activities of the patients (10). Due to the circadian rhythms of cholinergic tone, more significant reduction of lung function is observed during the night versus daytime hours in patients with COPD (8). This could be associated with both the prevalence of sleep disorders for most of them, and with the severity of their symptoms at night and in the early morning (1, 25). There is evidence in some studies that applying of aclidinium twice daily significantly improves lung function compared to tiotropium once daily (14), while other medications applied twice daily, including those with formoterol, improved nocturnal symptoms (9, 26, 31). The results from ACLIFORM and AUGMENT show significantly improved nocturnal and early morning symptoms compared to placebo. The mono-therapies alone did not reach significant benefits in this regard.

Those treated with fixed combination have improved TDI point score which exceeds the monotherapies and placebo. There is a significant reduction of morning symptoms severity in symptomatic patients treated with aclidinium/formoterol 400/12 µg compared with a placebo and with mono-components of the combination. The improvement of nocturnal symptoms versus placebo and aclidinium and formoterol is also significant on Week 24 (fig. 2 and 3). The evening dose when the combination is applied twice daily could also reduce the deterioration of lung function during the night and respectively – the dyspnea. In this way, additional benefits from improving the symptoms of COPD, when they are most worsened, are potentiated. These results confirm the clinical benefits of aclidinium/formoterol fixed combination on improving the health status of patients with COPD. The need for additional analyses to determine the correlation of clinically significant therapeutic effects of aclidinium/formoterol on lung function with the positive effects on symptoms of COPD is stressed (11).

Фиг. 2. Промяна в изходното ниво на тежестта на сутрешните симптоми при пациентите с по-малко и повече симптоми.

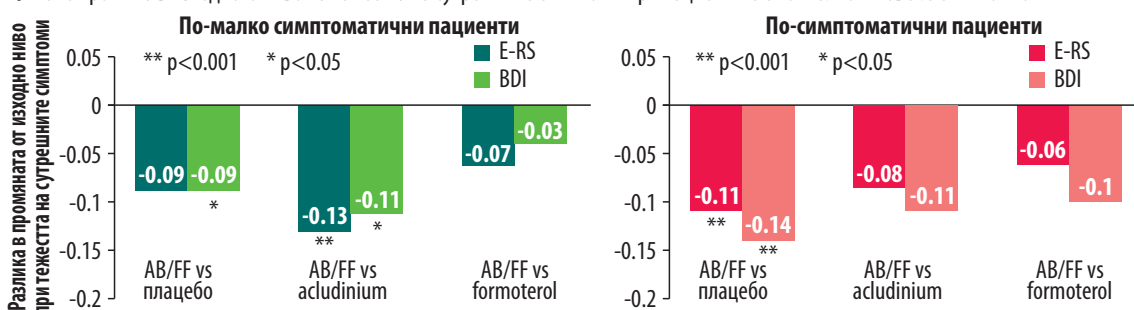
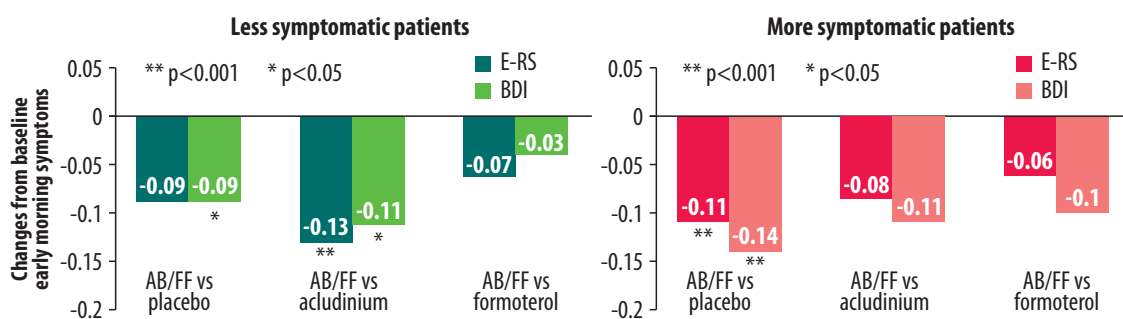


Fig. 2. Change in baseline level of the severity of morning symptoms in less and more symptomatic patients.



Фиг. 3. Промяна в изходното ниво на тежестта на нощните симптоми при пациентите с по-малко и повече симптоми.

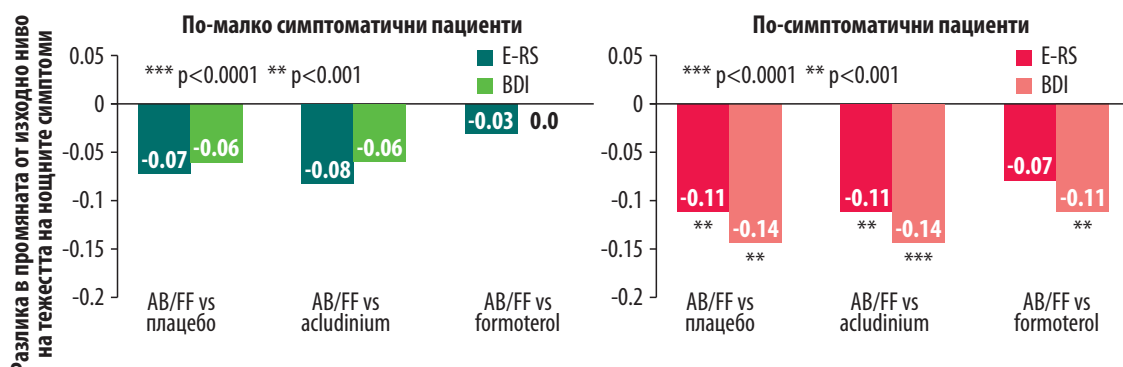
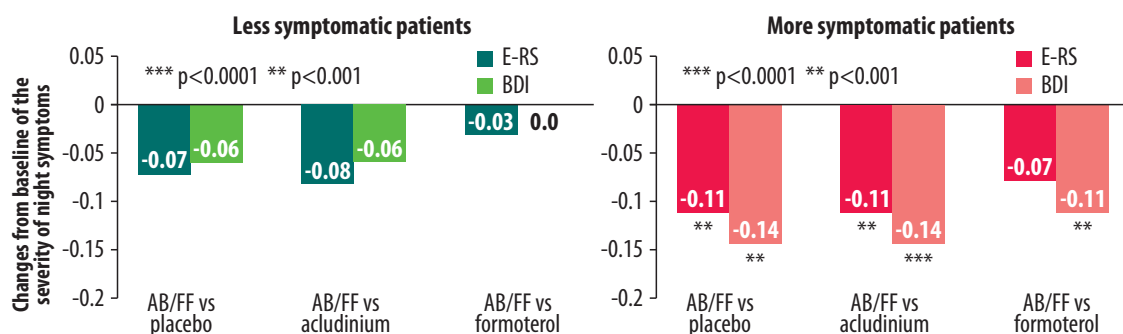


Fig. 3. Change in baseline level of the severity of nocturnal symptoms in less and more symptomatic patients.



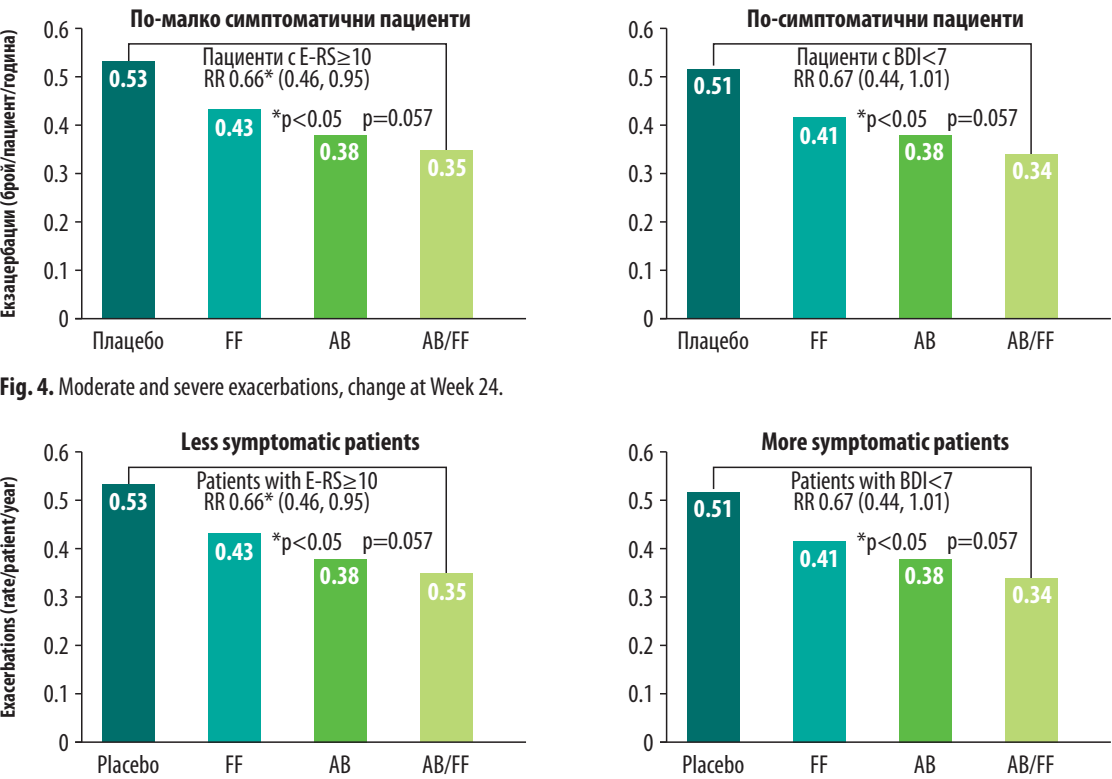
Не е възможно да се направят категорични изводи с LABA/LAMA комбинациите при различните проучвания, даващи лимитирани данни и с разлики по отношение на дизайна и методите за оценка на симптомите. В клиничното изпитване SHINE процентното подобрене в броя на нощите без събуждания се съобщава при прилагане на комбинацията indacaterol/glycopyrronium 110/50 µg, сравнен с плацебо и glycopyrronium, както и сигнификантно увеличаване в процента на дните без симптоми и обичайни дневни активности, сравнени с плацебо и с двата монокомпонента (3, 4). В ACLIFORM и AUGMENT се допълват и разширяват тези резултати чрез демонстриране на контрол на симптомите при приложение на aclidinium/formoterol през целия 24-часов период, подобрявайки дневните, нощните и ранни сутрешни симптоми. Установява се сигнификантно подобрене на сутрешните активности спрямо плацебо и монотерапиите. Според авторите, контролът на симптомите за 24-часов период може да е резултат от двукратното приложение на препаратите. В допълнение, formoterol в комбинация с инхалаторни кортикостероиди (ИКС)

It is not possible to draw a definitive conclusions with LABA/LAMA combinations from the different studies, giving limited data and differences in terms of design and methods for assessment of symptoms. In the clinical trial SHINE the percentage improvement in the number of nights without awakenings is being reported with application of indacaterol/glycopyrronium 110/50 µg combination, compared to placebo and glycopyrronium, as well as significantly increase in the percentage of days with no symptoms and normal daily activities, compared with a placebo and with the two mono-components (3, 4). These results are complemented and expanded in ACLIFORM and AUGMENT by demonstrating the control of symptoms with application of aclidinium/formoterol in the entire 24-hour period, improving daily, nocturnal and early morning symptoms. Significantly improvement in the morning activities compared to placebo and mono-therapies is established. According to the authors, the control of symptoms for a 24-hour period may be due to the twice daily administration of the medication. In addition, formoterol in combination with inhaled corticosteroids

също подобрява дневните симптоми и редуцира нощните събуждания. Подчертава се необходимостта от сравнителни проучвания за изясняване на тези въпроси (3, 9, 26).

По отношение на средно-тежките и тежки екзацербации, промяна се установява при по-симптомни пациенти с ХОББ на 24-та седмица. Acclidinium/formoterol 400/12 µg редуцира броя на екзацербациите спрямо плацебо при по-симптомни пациенти, дефинирани с E-RS >10 (p<0.05) и BDI ≤7 (p=0.057) (фиг. 4). Нивата на средните или тежките HCRU екзацербации са по-ниски (-29%) при пациентите на фиксираната комбинация спрямо плацебо. Освен това, сравнен с плацебо, фиксираният дозов режим на двойната комбинация удължава времето до първата екзацербация без значение от тежестта. Потвърждаващи са и данните от EXACT – 22% редукция на екзацербациите. Тези резултати са очаквани като се има предвид, че по-високи нива на екзацербации обичайно се наблюдават именно в по-симптомната подгрупа (3, 22). За отбелязване е, че HCRU и EXACT-екзацербациите се редуцират при приложение на комбинацията при пациенти, ползващи ИКС, за разлика от останалите. Очаквано е в тези случаи екзацербациите да са по-чести при пациенти на терапия с ИКС.

Фиг. 4. Средно-тежки и тежки екзацербации, промяна на седмица 24.



В светлината на присъщите съмнения при проучванията, сравняващи комбинираната спрямо монотерапията, се подчертава, че подобренията в белодробната функция и симптоми при лечение с acclidinium/formoterol спрямо монотерапиите може да имат клинични ползи при пациенти с умерена до тежка ХОББ (11).

(ICS) also improves daily symptoms and reduce nighttime awakenings. The need for comparative studies to clarify these questions is stressed (3, 9, 26).

As regards the moderate and severe exacerbations the change is established in more symptomatic patients with COPD at Week 24. Acclidinium/formoterol 400/12 µg reduces the rate of exacerbations versus placebo in more symptomatic patients, defined by E-RS >10 (p<0.05) and BDI ≤7 (p=0.057) (fig. 4). The levels of moderate or severe HCRU exacerbations are lower (-29%) in the patients on the fixed combination compared to placebo. In addition, compared to placebo, the double fixed-dose combination prolongs the time to first exacerbation of any severity. The data from EXACT-exacerbations are confirming - reduction of 22%. These results were expected, given that higher levels of exacerbations are usually observed in the more symptomatic subgroup (3, 22). It is noteworthy that the HCRU and EXACT-exacerbations are reduced in patients on the combination who are also using inhaled corticosteroids, unlike those who are not on therapy with ICS. Exacerbations in these cases are expected to be more common in patients on therapy with ICS.

In the light of the inherent doubts in the studies comparing the combined therapy to monotherapy, it is underlined that improvements in lung function and symptoms when treated with acclidinium/formoterol versus monotherapies could have clinical benefits in patients with moderate to severe COPD (11).

Изводи:

Взети заедно, резултатите от тези проучвания демонстрират ясно ползите от двойната бронходилататорна терапия с acclidinium/formoterol по отношение на белодробната функция, задуха, ранните сутрешни и нощни симптоми и екзацербациите, сравнени с плацебо или монотерапиите (табл. 2).

Табл. 2. Сравнение на резултатите от терапиите по групи.

Изследвани показатели		Пациенти с повече симптоми	Пациенти с по-малко симптоми
Белодробна функция	пре-дозов FEV_1	AB/FF > плацебо AB/FF > AB AB/FF > FF	AB/FF > плацебо AB/FF > FF
	пост-дозов FEV_1		AB/FF > плацебо AB/FF > AB AB/FF > FF
Диспнея		AB/FF > плацебо	AB/FF > плацебо
Симптоми	ранни сутрешни	AB/FF > плацебо AB/FF > AB AB/FF > FF	AB/FF > AB
	нощни		AB/FF = плацебо AB/FF = AB AB/FF = FF
Екзацербации		AB/FF > плацебо	AB/FF = плацебо AB/FF = AB AB/FF = FF

> обозначава сигнификантно подобрение с комбинацията съответно спрямо плацебо или монокомпоненти

= обозначава липса на сигнификантно подобрение съответно спрямо плацебо или монокомпоненти

Съкращения:

AB/FF - фиксирания дозова комбинация acclidinium bromide/formoterol fumarate; AB - acclidinium bromide; FF – formoterol fumarate.

Table 2. Comparison of the results of the therapies in groups.

Studied parameters		More symptomatic patients	Less symptomatic patients
Lung function	Trough FEV_1	AB/FF > placebo AB/FF > AB AB/FF > FF	AB/FF > placebo AB/FF > FF
	Post-dose FEV_1		AB/FF > placebo AB/FF > AB AB/FF > FF
Dyspnea		AB/FF > placebo	AB/FF > placebo
Symptoms	early morning	AB/FF > placebo AB/FF > AB AB/FF > FF	AB/FF > AB
	nocturnal		AB/FF = placebo AB/FF = AB AB/FF = FF
Exacerbations		AB/FF > placebo	AB/FF = placebo AB/FF = AB AB/FF = FF

> significant improvement with acclidinium/formoterol compared to placebo or both monotherapies

= no significant improvement with acclidinium/formoterol compared with placebo or both monotherapies

Abbreviations:

AB/FF- fixed-dose combination acclidinium bromide/formoterol fumarate; AB – acclidinium bromide; FF – formoterol fumarate.

Въпреки получаваната поддържаща терапия за ХОББ, повече от половината пациенти продължават да имат симптоми през цялото денонощие, включително нощните и ранните сутрешни периоди. Те влияят негативно на дневните активности, качеството на съня и нивата на тревожност и депресия, сравнени с пациентите без симптоми. Това показва, че съвременните подходи за лечение на ХОББ не винаги постигат контрол на болестта по най-подходящия начин. Идентифицирането на болните с нощни и ранни сутрешни симптоми би позволило лечението да се адресира към техните нужди. Ето защо цел на по-новите терапии, включващи двойна бронходилатация, е да се подобри контрола на симптомите през цялото денонощие, качеството на живот и здравния статус на тези пациенти.

Публикацията се осъществява със съдействието на АстраЗенека България.

Conclusions:

Taken together, the results of these studies clearly demonstrate the benefits of double bronchodilator therapy with acclidinium/formoterol in terms of lung function, dyspnea, early morning and nocturnal symptoms and exacerbations compared to placebo or monotherapies (table 2).

Despite receiving maintenance therapy for COPD more than half of the patients continue to have symptoms over the course of the day, including nighttime and early morning periods. They negatively influence the daily activities, sleep quality and anxiety and depression levels, compared with patients without symptoms. This shows that current approaches for the treatment of COPD do not always achieve control of the disease in the desired manner. The identification of the patients with nocturnal and early morning symptoms would allow addressing the treatment to meet their needs. That is why the objective of the newer therapies which include double bronchodilation is to improve the control of symptoms during the 24-hour period, the quality of life and health status of these patients.

This article was published with the assistance of AstraZeneca Bulgaria.

1. Agusti A., Hedner J., Marin J., Barbé F., Cazzola M., Rennard S. Night-time symptoms: a forgotten dimension of COPD. *European Respiratory Review* 2011; 20: 183-194.

2. Banks S., Dinges D. Behavioral and physiological consequences of sleep restriction. *J. Clin. Sleep Med.* 2007;3(5):519-528.

3. Bateman E., Chapman K., Singh D., et al. Acclidinium bromide and formoterol fumarate as a fixed-dose combination in COPD: pooled analysis of symptoms and exacerbations from two six-month, multicentre, randomised studies (ACLIFORM and AUGMENT). *Respir Res.* 2015;16:92.

4. Bateman E., Ferguson G., Barnes N., et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur. Respir. J.* 2013;42:1484-94.

5. Benhamou D., Cuvelier A., Muir J., et al. Rapid onset of bronchodilation in COPD: a placebo-controlled study comparing formoterol (Foradil Aerolizer) with salbutamol (Ventodisk). *Respir. Med.* 2001;95:817-821.

6. Bourbeau J., Bartlett S. Patient adherence in COPD. *Thorax.* 2008;63:831-838.

7. Budhiraja R., Parthasarathy S., Budhiraja P., Habib M., Wendel C., Quan S. Insomnia in patients with COPD. *Sleep.* 2012;35(3):369-375.

8. Calverley P., Burge P., Spencer S., Anderson J., Jones P. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58:659-664.

9. Campbell M., Eliraz A., Johansson G., et al. Formoterol for maintenance and as-needed treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2005;99:1511-1520.

10. Celli B., ZuWallack R., Wang S., Kesten S. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. *Chest* 2003; 124:1743-1748.

11. D'Urzo A., Rennard S., Kerwin E., Mergel V., Leselbaum A., Carata C. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of acclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. *Respir Res.* 2014;15(1): 123-141.

12. Decramer M., Janssens W., Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2012; 379:1341-1351.

13. Espinosa de los Monteros M., Pena C., Soto Hurtado E., Miravittles M. Variability of respiratory symptoms in severe COPD. *Arch. Bronchoneumol.* 2012; 483-7.

14. Fuhr R., Magnussen H., Sarem K., et al. Efficacy of acclidinium bromide 400 µg twice daily compared with placebo and tiotropium in patients with moderate to severe COPD. *Chest* 2012; 141:745-752.

15. Garcia-Rio F., Rojo B., Casitas R., et al. Prognostic value of the objective measurement of daily physical activity in patients with COPD. *Chest* 2012; 142:338-346.

16. Kessler R., Partridge M., Miravittles M., et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur. Respir. J.* 2011; 37:264-272.

17. Krachman S., Minai M.A., Scharf S.M. Sleep abnormalities and treatment in emphysema. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:536-542.

18. Lange P., Marott J., Vestbo J., Nordestgaard B. Prevalence of night-time dyspnea in COPD and its implications for prognosis. *Eur. Respir. J.* 2014; 43:1590-1598.

19. Miravittles M., Anzueto A., Legnani D., Fargel M. Patient's perceptions of exacerbations of COPD – the PERCEIVE study. *Respir. Med.* 2007; 101:453-460.

20. Miravittles M., Chapma K., Chuecos F., Ribera A., Gil E. The efficacy of acclidinium/formoterol on lung function and symptoms in patients with COPD categorized by symptom status: a pooled analysis. *International Journal of COPD.* 2016;11; 2041-2053.

21. Miravittles M., Worth H., Cataluña J.J.S. et al., Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respiratory Research* 2014; 15:122.

22. Miravittles M., Worth H., Soler-Cataluña J., et al. The relationship between 24-hour symptoms and COPD exacerbations and healthcare resource use: results from an observational study (ASSESS). *COPD.* 2016:1-8.

23. Nunes D., Mota R., de Pontes Neto O., Pereira E., de Bruin V., de Bruin P. Impaired sleep reduces quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Lung.* 2009;187(3):159-163.

24. Partridge M., Karlson N., Small I. Patient insight into the impact of chronic obstructive pulmonary disease in the morning: an internet study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25:2043-2048.

25. Price D., Small M., Milligan G., Higgins V., Garcia Gill E., Estruch J. Impact of night time symptoms in COPD: a real-world study in five European countries. *Int. J. Chron. Pulmon. Dis.* 2013; 8:595-603.

26. Rennard S., Tashkin D., McElhattan J., et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol in one hydrofluoroalkane pressurized metered-dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 1-year randomized controlled clinical trial. *Drugs* 2009;69:549-565.

27. Richter K., Stenglein S., Mucke M., et al. Onset and duration of action of formoterol and tiotropium in patients with moderate to severe COPD. *Respiration* 2006;73:414-419.

28. Roche N., Chavannes N., Miravittles M. COPD symptoms in the morning: impact, evaluation and management. *Respir. Res* 2013; 14:112.

29. Roche N., Small M., Broomfield S., Higgins V., Pollard R. Real world COPD: association of morning symptoms with clinical and patient reported outcomes. *COPD* 2013; 10:679-686.

30. Scharf S., Maimon N., Simon-Tuval T., Bernhard-Scharf B., Reuveni H., Tarasiuk A. Sleep quality predicts quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2011;6:1-12.

31. Tashkin D.P., Pearle J., Iezzoni D., Varghese S.T. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *COPD* 2009;6:17-25.

32. Tsiligianni I., Kocks J., Tzanakis N., Siafakas N., van der Molen T. Factors that influence disease specific quality of life or health status in patients with COPD: a review and meta analyses of Pearson correlations. *Prim Care Respir J.* 2011; 20:257-268.

33. Valipour A., Lavie P., Lothaller H., Mikulic I., Burghuber O. Sleep profile and symptoms of sleep disorders in patients with stable mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Med.* 2011;12(4):367-372.

34. Vestbo J., Hurd S., Agusti A., et al., Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2013; 187:347-365.

35. Wagena E., Arrindell W., Wouters E., van Schayck C. Are patients with COPD psychologically distressed? *Eur. Respir. J.* 2005; 26:242-8.

Кореспонденция

Доц. д-р Павлина Глоговска, дм
Клиника по пневмология и фтизиатрия
УМБАЛ „Георги Странски“ – Плевен
Медицински Университет – Плевен
Ул. „Ген. Владимир Вазов“ 81
5800 Плевен

Correspondence

Assoc. prof. Pavlina Glogovska, MD, PhD
Clinic of pneumology and phthysiatry
UMHAT “Georgi Stranski” – Pleven
Medical University – Pleven
81 “Gen. Vladimir Vazov” Str.
5800 Pleven
Bulgaria

e-mail:

pglogovska@gmail.com

EXTRA-FINE ЛЕЧЕНИЕТО НА ХОББ ПРЕЗ ПРИЗМАТА НА GOLD 2017

Р. Билюков

Катедра по пропедевтика на вътрешните болести
УМБАЛ „Александровска“
Медицински университет – София

Резюме

Хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ) е важна причина за заболяемост и смъртност, която причинява значителни разходи в областта на здравеопазването. За разлика от други хронични заболявания, нейната честота непрекъснато нараства, като се счита, че до 2030 година тя ще се превърне в четвърта по важност причина за смърт в световен мащаб.

Лечението с фиксирана комбинация от инхалаторен кортикостероид и дълго действащ β_2 -агонист (beclomethasone/formoterol) повлиява основните компоненти в етиопатогенезата и еволюцията на ХОББ – подобрява белодробната функция, намалява екзацербациите, повишава физическия капацитет и качеството на живота на пациентите. Размерът на частиците на beclomethasone/formoterol – extra-fine, осигурява депозиция и действие на препарата на ниво малки дихателни пътища, което е ключов компонент при повлияване на патологичните процеси при ХОББ. В двете си форми – флакон под налягане и сух прахов инхалатор, beclomethasone/formoterol в най-голяма степен посреща специфичните потребности, както и предпочитанията на всеки пациент.

Ключови думи: хронична обструктивна белодробна болест, инхалаторни кортикостероиди, дългодействащи бета2 агонисти, extra-fine частици, малки дихателни пътища

EXTRA-FINE THERAPY OF COPD THROUGH THE PRISM OF GOLD 2017

R. Bilyukov

Department of Propedeutics of Internal Diseases
University Hospital Alexandrovska
Medical University – Sofia

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a major cause of morbidity and mortality and results in significant healthcare spending. Unlike other chronic diseases, its prevalence is constantly increasing, and it is estimated that by 2030 it will be the fourth leading cause of death worldwide.

Treatment with the fixed combination of inhaled corticosteroid with a long-acting β_2 -agonist (beclomethasone/formoterol) impacts the major components in COPD etiopathogenesis and evolution, improving lung function, exercise capacity and quality of life, as well as reducing exacerbations. The extra-fine particle size of beclomethasone/formoterol ensures drug deposition and action in the small airways which is a key component of impacting the pathological processes in COPD. In its two pharmaceutical forms, i.e. pMDI and dry powder inhaler, beclomethasone/formoterol meets to a maximum degree the specific needs and preferences of each patient.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, inhaled corticosteroids, long-acting β_2 -agonists, extra-fine particles, small airways

Хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ) е важна причина за заболяемост и смъртност, която води до значителни разходи в областта на здравеопазването. За разлика от други хронични заболявания, нейната честота непрекъснато нараства, като се счита, че до 2030 година тя ще се превърне в четвърта по важност причина за смърт в световен мащаб (1).

Глобалната инициатива за хронична обструктивна белодробна болест (GOLD) и нейната редакция от 2017 година са основните документи, използвани в нашата страна за оценка и подход при лечението на пациенти с ХОББ. Определението за ХОББ, предложено в последната ревизия на документа е следното: „ХОББ е често, предотвратимо и изискващо лечение заболяване, което се характеризира с персистиращи белодробни симптоми и ограничение на въздушния поток, което се дължи на респираторни и/или алвеоларни аномалии, причинени обикновено от значима експозиция на увреждащи частици или газове.“ В него се набляга върху действието на вредните частици, като на хроничното ниско-степенно възпаление е отделена самостоятелна роля (7).

Провокиращите агенти, респективно увреждащите частици в атмосферата са с размери от 1-10 мкм, като това позволява достигане на крайните отдели на бронхиалното дърво и повлияване на всички отдели от дихателните пътища, включително и периферните. Частиците в саждите, цигарения дим, газовите замърсители, смог и изгорели масла са с размери около 1 микрон. Те попадат и остават в респираторния отдел на бронхиалното дърво като предизвикват хроничен абнормен възпалителен отговор (6). Този възпалителен отговор е описан подробно в последващото експозе на документа GOLD: „Хроничното ограничение на въздушния поток, което е характерно за ХОББ, се причинява от комбинацията от болест на малките дихателни пътища (обструктивен бронхиолит) и деструкция на паренхима (емфизем), които варират. Тези проблеми не възникват винаги едновременно, а се развиват в различна степен в хода на болестта. Хроничното възпаление причинява структурни промени, стесняване на малките дихателни пътища и деструкция на белодробния паренхим, което води до загуба на алвеоларни връзки и намалени еластични сили на белите дробове. От своя страна тези промени намаляват способността на белите дробове да останат отворени по време на издишване“ (7).

В патогенетично отношение възпалението в респираторния тракт при пациентите с ХОББ възниква като модификация на нормалния възпалителен отговор на хронични дразнители като цигарения дим. Механизмите на този усилен възпалителен отговор са все още ненапълно изяснени (фиг. 1).

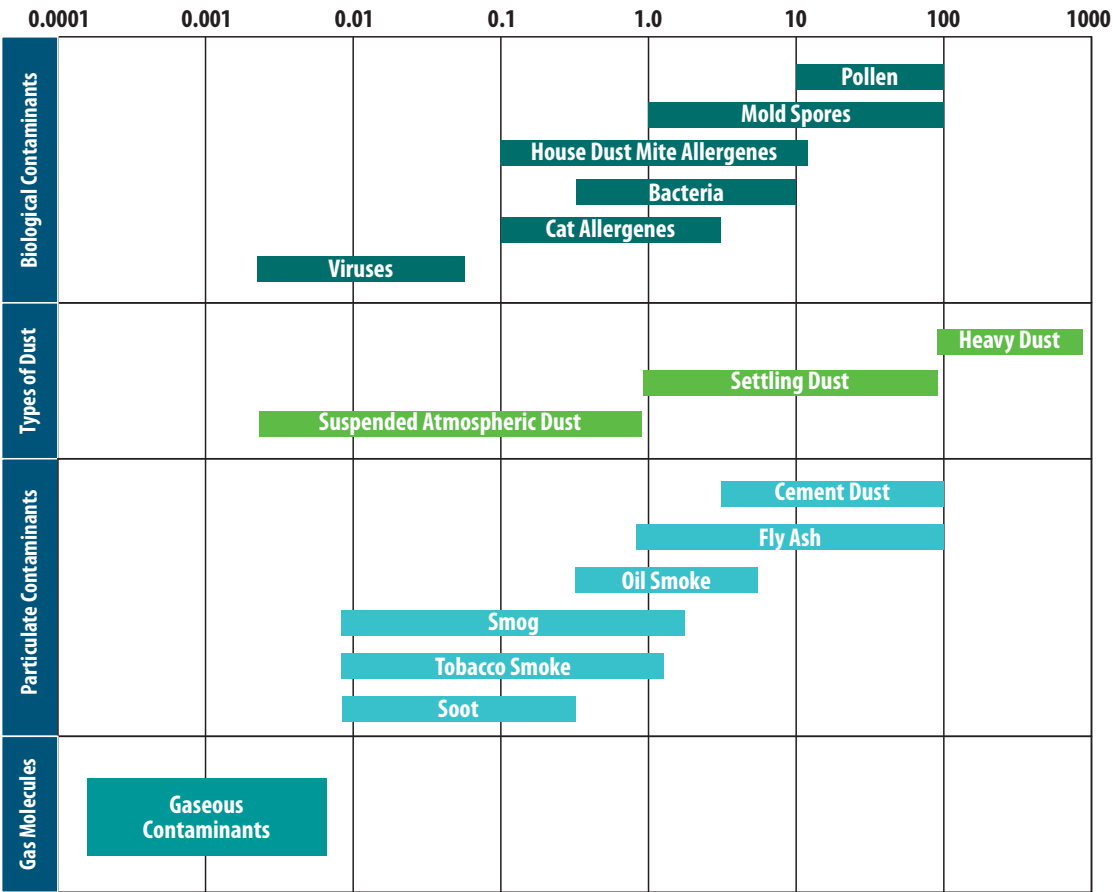
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a major cause of morbidity and mortality and results in significant healthcare spending. Unlike other chronic diseases, its prevalence is constantly increasing, and it is estimated that by 2030 it will be the fourth leading cause of death worldwide (1).

The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) and its revision of 2017 are the main documents used in our country for evaluation and approach in the treatment of patients with COPD. The definition of COPD proposed in the latest revision of the document is as follows: “COPD is a common, preventable and treatable disease that is characterized by persistent respiratory symptoms and airflow limitation that is due to airway and/or alveolar abnormalities usually caused by significant exposure to noxious particles or gases.” It emphasizes the effect of noxious particles, with special focus on the chronic low-grade inflammation (7).

Irritants, respectively the noxious particles in the atmosphere are 1-10 microns in size which allows them to reach the distal units of the bronchial tree and impact all airway units including the peripheral ones. The particles found in soot, cigarette smoke, gas pollutants, smog and burnt oils are appr. 1 micron in size. They get into and remain in the respiratory unit of the bronchial tree causing a chronic abnormal inflammatory response (6). This inflammatory response is described in detail in the following GOLD document: “The chronic airflow limitation that is characteristic of COPD, is caused by a mixture of small airways disease (obstructive bronchiolitis) and parenchymal destruction (emphysema) which may vary. These changes do not always occur together but evolve at different rates over time. Chronic inflammation causes structural changes, narrowing of the small airways and destruction of the lung parenchyma that leads to the loss of alveolar attachments and decreased lung elastic recoil. In turn, these changes decrease the ability of the airways to remain open during expiration.” (7).

From pathogenetic aspect the respiratory tract inflammation in COPD patients arises as a modification of the normal inflammatory response to chronic irritants such as cigarette smoke. The mechanisms of this enhanced inflammatory response are not yet completely elucidated (fig. 1).

Фиг. 1. Провокиращи възпалението агенти (6).



Оксидативният стрес и повишеното количество на протеинази в белите дробове могат да променят възпалението и да доведат до характерните за ХОББ патогенетични изменения (7).

Важно е да се отбележи, че възпалителният цикъл продължава и след спиране на тютюнопушенето, механизмите за което са неизвестни, но същите могат да играят определена роля и при съпътстващите ХОББ хронични заболявания. Хроничното нискостепенно възпаление при ХОББ се характеризира с увеличаване на броя на неутрофилите, макрофагите, Т и В лимфоцитите.

Възпалителният отговор при ХОББ включва вродения и придобития имунитет. Подобен възпалителен отговор се наблюдава и при пушачи без заболяване. При развитие на хронична обструкция обаче този възпалителен отговор се усилва, като в най-голяма степен това се случва при екзацербация под действие на патогени (вирусни и бактериални) – фиг. 2 (2).

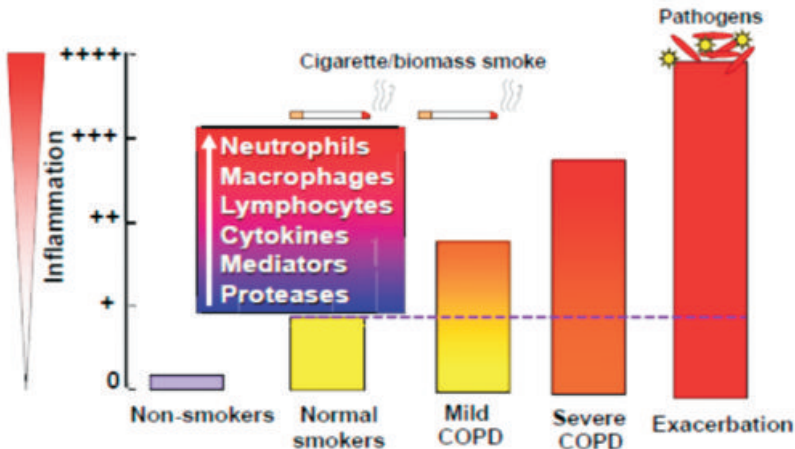
Фиг. 2. Възпаление при ХОББ (2).

Oxidative stress and the increased amount of proteinases in the lungs may modify the inflammation and lead to the pathogenic changes that are characteristic for COPD (7).

It should be emphasized that the inflammatory cycle continues even after discontinuation of tobacco smoking, the mechanisms of this being unknown but they may play a specific role in the chronic comorbidities of COPD. The chronic low-grade inflammation in COPD is characterized by an increase in the number of neutrophils, macrophages, T and B lymphocytes.

The inflammatory response in COPD involves the innate and acquired immunity. A similar inflammatory response can be observed also in smokers without a disease. With the development of chronic obstruction, however, this inflammatory response is enhanced which happens mostly in exacerbation under the effect of pathogens (viral and bacterial) – fig. 2 (2).

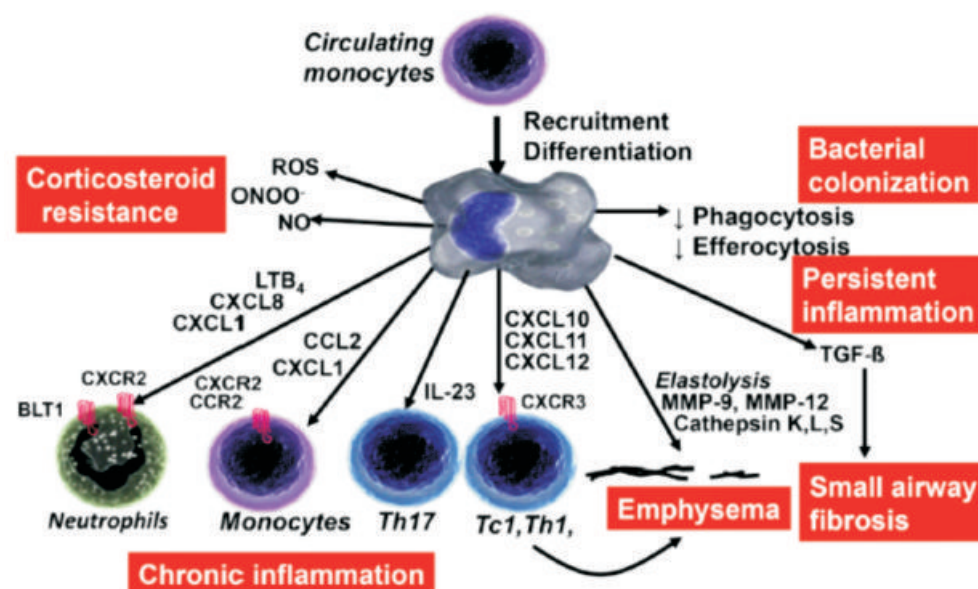
Fig. 2. Inflammation in COPD (2).



Пациентите с ХОББ се характеризират с повишен брой макрофаги в периферията на белите дробове, белодробния паренхим и съдовете, заедно с повишен брой активирани неутрофили и лимфоцити. При някои болни са увеличени и еозинофилите. Всички тези клетки, заедно с епителните и други структурни елементи освобождават множество възпалителни медиатори, които привличат клетки на възпалението от циркулацията (хемотактични фактори), усилват възпалителния процес (проинфламаторни цитокини) и предизвикват структурни промени (растежни фактори) (7).

Централна роля във възпалението при ХОББ имат макрофагите и отделените от тях хемокини, които в крайна сметка водят до фиброза на периферните дихателни пътища от една страна, и до емфизем от друга. Така се нарушава основната функция на дихателната система – газообмена, в резултат на което се появяват и симптомите на заболяване – фиг. 3 (2).

Фиг. 3. Клетки и медиатори на възпалението при ХОББ (2).



COPD patients are characterized by increased count of macrophages in peripheral airways, lung parenchyma and pulmonary vessels together with increased activated neutrophils and increased lymphocytes. In some patients there may also be an increase in eosinophils. All of these cells together with the epithelial cells and other structural cells release multiple inflammatory mediators that attract inflammatory cells from the circulation (chemotactic factors), enhance the inflammatory process (proinflammatory cytokines) and induce structural changes (growth factors) (7).

A central role in inflammation in COPD have the macrophages and the released by them chemokines that eventually lead to fibrosis of the peripheral airways on one hand, and to emphysema on the other. In this way the major function of the respiratory system, i.e. gas exchange, is impaired, which results in the occurrence of the symptoms of the disease – fig.3 (2).

Fig. 3. Cells and mediators of inflammation in COPD (2).

При пациентите с ХОББ терапията с инхалаторен кортикостероид в комбинация с дълго действащ β2-агонист (ICS/LABA) има важно значение по отношение нивото на възпалителен отговор, а от там и броя, и тежестта на екзацербациите, подобряването на белодробната функция и здравния статус като цяло. Тази комбинирана терапия е определено основно средство на избор при пациенти с чести екзацербации, свързани с бързо понижаване на белодробната функция и висока смъртност (19).

Фиксираната комбинация от beclomethasone и formoterol под формата на pMDI инхалатор доставя двата медикамента с оптимален размер на частиците (extra-fine), което позволява висока белодробна депозиция и действие на мястото на възпалението и бронхоконстрикцията (19).

Докато основната роля на инхалаторните кортикостероиди в контрола на възпалението при бронхиална астма отдавна е доказана, то ролята им в терапията на ХОББ все още широко се дискутира. Съществуват голям брой проучвания, които доказват ефективността на

In patients with COPD, therapy with inhaled corticosteroid in combination with a long-acting β2-agonist (ICS/LABA) has major importance for the level of inflammatory response, hence the number and severity of exacerbations, improvement of the pulmonary function and the health status as a whole. This combination therapy is definitely a first choice treatment in patients with frequent exacerbations, related to a rapid decrease in the lung function and high mortality (19).

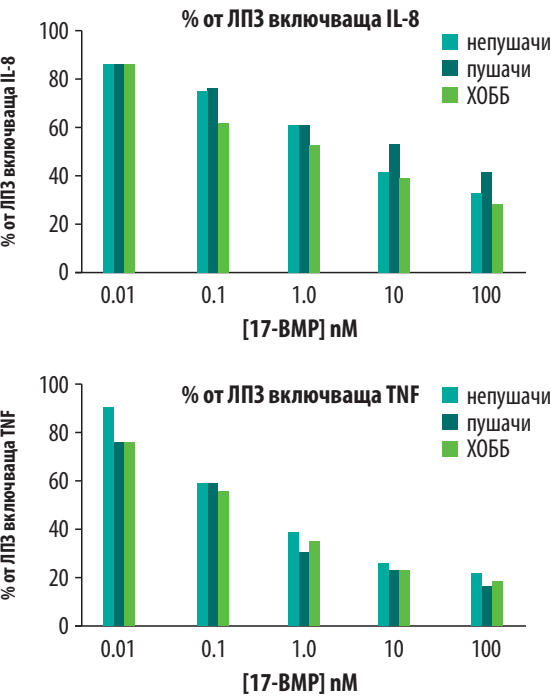
The fixed combination of beclomethasone and formoterol in the form of pMDI inhaler delivers both drugs with optimal particle size (extra-fine), which allows high lung deposition and action at the site of inflammation and bronchoconstriction (19).

While the major role of inhaled corticosteroids in the control of inflammation in bronchial asthma has been long proven, their role in COPD therapy is still widely discussed. A great number of studies prove the effectiveness of inhaled corticosteroids in the treatment of inflammation

инхалаторните кортикостероиди при лечението на възпалението при ХОББ.

В ин витро проучване на *Plumb et al.* (13) е доказан ефектът на беклометазон върху алвеоларните макрофаги. Наблюдава се директно потискане на тяхната активност, а от там и на възпалението и всичките последици от него при ХОББ – фиг. 4 (13). От фигурата е видно сигнификантното намаляване на липополизахарид-индуцираната секреция (ЛПЗ) на интерлевкин 8 и TNF при трите групи изследвани лица – непушачи, пушачи и пациенти с ХОББ.

Фиг. 4. Ефект на BDP extra-fine върху възпалителния отговор при ХОББ (13).



Друго важно заключение от същото проучване гласи, че инхалаторните устройства, които осигуряват размер на частиците на инхалаторния кортикостероид по-малък от 2 мкм (extra-fine) и депозиция в периферните дихателни пътища при ХОББ, могат ефективно да осъществят противовъзпалителния си ефект върху алвеоларните макрофаги (13).

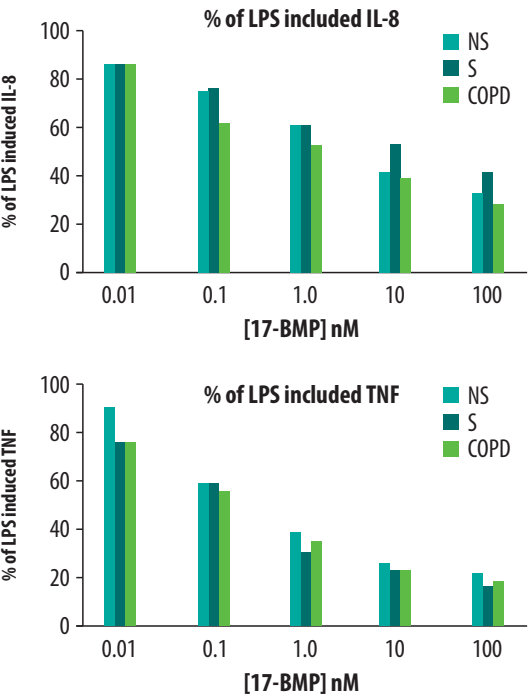
Хроничната обструктивна белодробна болест се характеризира с два основни патогенетични механизми, които често се развиват едновременно, но в различна степен в хода на болестта и водят до ограничение на въздушния поток – болест на малките дихателни пътища и деструкция на белодробния паренхим. Болестта на малките дихателни пътища се характеризира с хронично възпаление на дихателните пътища, фиброза и обструкция на лумена, и в крайна сметка – повишено съпротивление на дихателните пътища. Белодробният емфизем представлява деструкция на паренхима, загуба на алвеоларни връзки и намаляване на еластичните сили. Всичко това води до обструкция и клинична проява на ХОББ.

В свое проучване *Crisafulli и сътрудници* (4) изследват вероятността от дисфункция на малките дихателни пътища при пациенти с ХОББ и различни стадии по GOLD. Резултатите показват, че болестта на малките дихателни пътища е налична във всички групи пациенти

in COPD.

An in-vitro study of *Plumb et al.* (13) proves the effect of beclomethasone on alveolar macrophages. It inhibits directly their activity, hence the inflammation and all relevant consequences in COPD – fig. 4 (13). The figure demonstrates the significant reduction of lipopolysaccharide-induced secretion (LPS) of interleukin 8 and TNF in the three groups of study populations – non-smokers, smokers and COPD patients.

Fig. 4. Effect of BDP extra-fine on the inflammatory response in COPD (13).



Another important conclusion of the same study is that the inhaler devices providing a size of inhaled corticosteroid particles less than 2 microns (extra-fine) and deposition in the peripheral airways in COPD, can effectively exert their anti-inflammatory effects on alveolar macrophages (13).

The chronic obstructive pulmonary disease is characterized by two major pathogenetic mechanisms that often occur together but evolve at different rates over time and lead to airflow limitation – a disease of the small airways and destruction of the lung parenchyma. The disease of the small airways is characterized by chronic inflammation of the airways, fibrosis and lumen obstruction, and finally – an increased resistance of the airways. The lung emphysema is a destruction of the lung parenchyma, a loss of alveolar attachments and decreased lung elastic recoil. All this leads to obstruction and clinical signs of COPD.

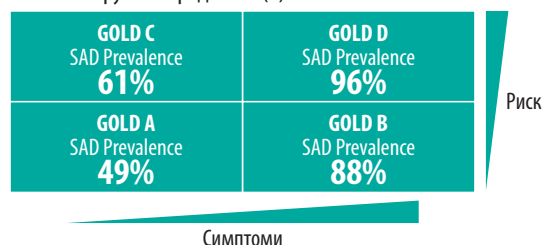
In a study, *Crisafulli et al.* (4) investigate the potential dysfunction of the small airways in COPD patients and the different GOLD grades. The results show that the disease of the small airways is present in all groups of GOLD patients, the relative proportion of the affected small

по GOLD, като относителният дял на засегнатите малки дихателни пътища е особено висок в групи В и D. Дисфункцията на малките дихателни пътища има пряка връзка със симптомите, което е причина групи В и D да са полисимптомни и с висок риск от екзацербации – фиг. 5 (4).

Прогресията на ХОББ е свързана с увеличаване на обема на бронхиалната стена и натрупване на секрети в лумена на малките дихателни пътища. Относителната част от дихателните пътища, която съдържа възпалителни клетки (неутрофили, макрофаги, CD4, CD8, В клетки и лимфоидни агрегати с фоликули) също се повишава с прогресията на болестта. Посочените процеси са свързани с ремоделиране и задебеляване на стената на дихателните пътища. Обхватът на възпалението, фиброзата и ексудата в лумена на малките дихателни пътища корелира с ускореното намаляване на ФЕО1 и ФЕО1/ФВК при ХОББ (9, 10).

От друга страна, относителният дял на засегнати малки дихателни пътища и по-специално нарастването му е свързано с тежестта на симптомите. С други думи, от болестта на малките дихателни пътища зависят наличните симптоми, а от последните се определя здравния статус на пациентите с ХОББ. Колкото повече засягане на малки дихателни пътища има, толкова повече се влошава качеството на живот, респективно са повече симптомите и резултатът от САТ въпросника (4, 9).

Фиг. 5. Болест на малките дихателни пътища при пациенти с ХОББ по групи според GOLD (4).



Диагнозата ХОББ се поставя въз основа на редица клинични и анамнестични данни, включително данни за експозиция на рискови фактори и се потвърждава спирометрично по наличието на обструктивен тип вентилаторна недостатъчност след бронходилататорен тест (индекс на Тифно <0.70). След потвърждение на диагнозата се пристъпва към оценка на стadiите по GOLD, оценени спирометрично на база стойността на ФЕО1. Според кратката характеристика на продукта, фиксираната комбинация Beclometasone/Formoterol с малък размер на доставените частици (extra-fine) е показана за пациенти с ФЕО1 <50% (но не постбронходилаторно). Това означава, че последната има място при пациенти, стадираны по тежест на обструкцията в групи GOLD 2, 3 и 4.

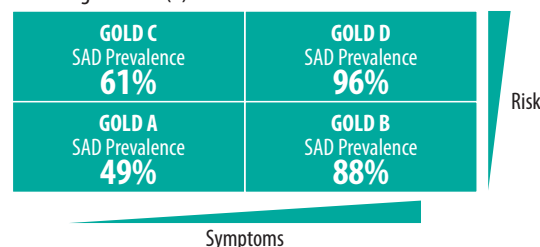
След определянето на тежестта на обструкцията се пристъпва към оценка на симптомите и риска от екзацербации, като пациентите в група В и D се характеризират с много симптоми. Симптомите са породени от нарушения газообмен в резултат на структурните промени в дихателните пътища и белодробния паренхим при ХОББ.

airways being particularly high in groups B and D. The dysfunction of the small airways is directly associated with the symptoms which is the reason for groups B and D being polysymptomatic with a high risk of exacerbations – fig. 5 (4).

COPD progression is associated with an increase in the volume of the bronchial wall and accumulation of secretions in the lumen of the small airways. The relative proportion of the airways that contains inflammatory cells (neutrophils, macrophages, CD4, CD8, B cells and lymphoid aggregates with follicles) also increases with COPD progression. These processes are associated with remodeling and thickening of the airway wall. The scope of inflammation, fibrosis and exudate in the lumen of the small airways correlate with the accelerated decrease in FEV1 and FEV1/FVC in COPD (9, 10).

On the other hand, the relative proportion of the affected small airways, specifically its increase is associated with symptom severity. In other words, the presence of symptoms is dependent on the disease of the small airways, and the symptoms determine the health status of COPD patients. The more the small airways are affected, the worse the quality of life is, respectively the more symptoms and CAT questionnaire scores (4, 9).

Fig. 5. Disease of the small airways in COPD patients by group according to GOLD (4).



The diagnosis of COPD is established based on multiple clinical and medical history data including data on exposure to risk factors, and confirmed by spirometric testing for the presence of obstructive type ventilatory failure following a bronchodilation test (index of Tiffneau <0.70). After the diagnosis has been established, an assessment should be performed of GOLD stages by spirometric testing based on FEV1 value. According to the Summary of Product Characteristics, the fixed combination of Beclometasone/Formoterol with small size of the delivered particles (extra-fine) is indicated for patients with FEV1 <50% (but not post bronchodilator). This means that the latter has a place in patients categorized in stages according to the severity of obstruction in groups GOLD 2, 3 and 4.

Upon assessment of the severity of obstruction, an assessment should be performed of the symptoms and the risk of exacerbations, the patients in groups B and D being characterized with multiple symptoms. The symptoms arise from the impaired gas exchange as a result of the structural changes in the airways and the lung parenchyma in COPD.

Важен елемент в естествената еволюция на хроничната обструктивна белодробна болест, фактор за ускорено влошаване на белодробната функция, а и основа за разделянето на пациентите в четири групи, са екзацербациите. Екзацербация при ХОББ се дефинира като остро влошаване на белодробните симптоми, които изискват допълнително лечение. Тези събития могат да бъдат леки (лекувани само с кратко действащ бета-агонист); умерено-тежки (лекувани с кратко действащ бета-агонист, антибиотици и/или перорални кортикостероиди) и тежки (изискващи хоспитализация или спешна помощ) (7).

От гледна точка на съвременните схващания за ХОББ, от особена важност е да се определи рискът от настъпване на екзацербация. Според GOLD, появата на екзацербация може да стане на всеки един етап на развитието на болестта. Най-добрият предиктор на чести екзацербации (2 или повече в година) е анамнеза за предходна такава. Задълбочаването на бронхообструкцията е свързано с увеличената честота на екзацербациите, хоспитализациите и риска от смърт. Хоспитализацията по повод екзацербация е свързана с лоша прогноза и повишен риск от смърт. Има значима връзка между тежестта на обструкцията, оценена чрез спирометрия, риска от екзацербация и смърт (7).

Според *Miravittles* и съавтори (12), ХОББ има хроничен и прогресиращ ход и често се утежнява от екзацербации, които обичайно възникват в хода на инфекция. Екзацербациите са периоди на обостряне на симптомите, по-специално кашлицата, диспнеята и продукцията на секрет, които влошават обструкцията на въздушния поток в дихателните пътища и оказват влияние върху качеството на живот. Принципно по време на тези периоди е необходима промяна в терапията. Хроничната кашлица и експекторация като клинична изява на хроничното възпаление са чести симптоми при пациенти с ХОББ. Наличието на кашлицата и експекторация са идентифицирани като рисков фактор за екзацербация. Пациентите с тези симптоми екзацербират четири пъти по-често от пациенти без кашлица и експекторация (12).

След всяка екзацербация честотата на следващите, както и броя им, нараства в геометрична прогресия. На четвъртата година след първа тежка екзацербация 50% от пациентите могат да загинат – фиг. 6 (17).

Фиг. 6. Смъртност при пациенти с ХОББ след първата тежка екзацербация (17).



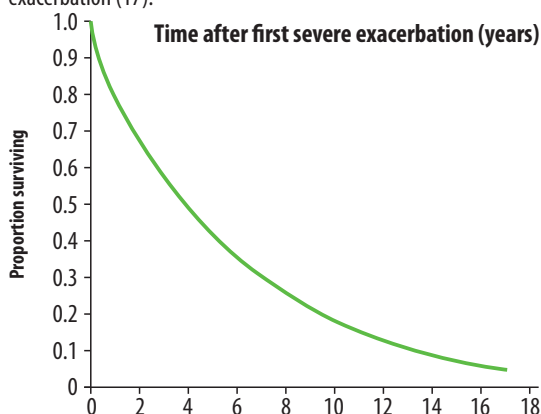
Exacerbations represent an important element in the natural evolution of the chronic obstructive pulmonary disease, factor for rapid deterioration of the lung function, and a basis for dividing the patients into four groups. COPD exacerbation is defined as acute worsening of lung symptoms requiring additional treatment. These events may be mild (treated with short-acting beta agonist only); moderate (treated with short acting beta agonist, antibiotics and/or oral corticosteroids) and severe (requiring hospitalization or emergency aid) (7).

In terms of the modern conception of COPD, it is of major importance to assess the risk of exacerbation. According to GOLD, exacerbation may occur at any stage of the disease progression. The best predictor of frequent exacerbations (2 or more per year) is a history of previous exacerbation. The worsening of bronchial obstruction is associated with an increased exacerbation rate, hospitalizations and the risk of death. Hospitalisation related to exacerbation is associated with poor prognosis and an increased risk of death. There is a significant connection between the severity of obstruction as assessed by spirometry, the risk of exacerbation and death (7).

According to *Miravittles et al.* (12), COPD has a chronic and progressive course, and is often aggravated by exacerbations which usually arise as a result of infection. Exacerbations are characterized by periods of acute symptoms, particularly cough, dyspnoea and production of sputum which worsen the obstruction of the airflow in the airways and impair the quality of life. Generally, during these periods, a change in therapy is required. Chronic cough and expectoration as clinical manifestation of chronic inflammation are common symptoms in COPD patients. Cough and expectoration are identified as a risk factor for exacerbations. Patients presenting with these symptoms experience exacerbations four times more often than patients without cough and expectoration (12).

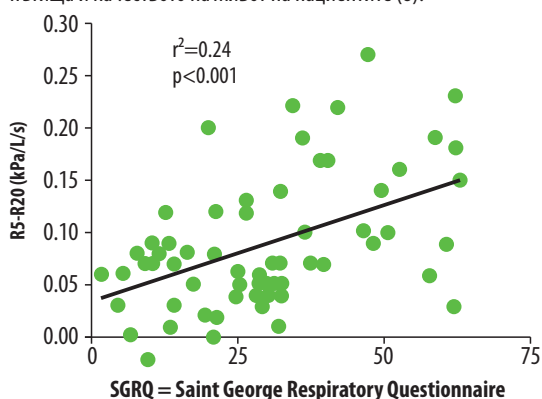
After each exacerbation, the frequency of the next ones as well as their number, grow in geometric progression. At the fourth year after the first severe exacerbation 50% of the patients may die – fig. 6 (17).

Fig. 6. Mortality in COPD patients after the first severe exacerbation (17).



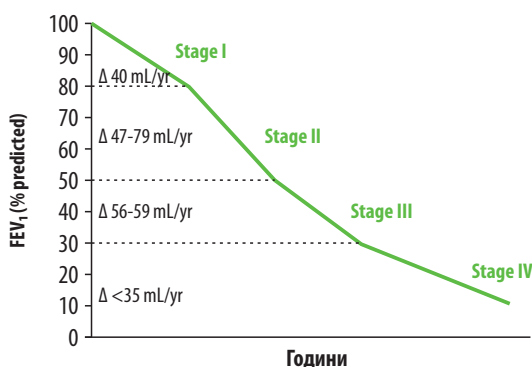
Твърде важен аспект в еволюцията на хроничната обструктивна белодробна болест е качеството на живот на пациентите. В тази връзка *Akane Haruna* и съавтори (8) публикуват проучване, съсредоточено върху връзката на функцията на периферните дихателни пътища и качеството на живот, докладвано от пациентите и намерило количествена оценка в различни скали, сред които въпросникът St. George's Respiratory Questionnaire, скали за тревожност и депресия, и други. Освен форсирана спирометрия, за обективно изследване на дихателната система е използвана и импулсна осцилометрия, и компютърна томография. Резултатите показват, че степента на засягането на периферните дихателни пътища е свързана с качеството на живот (оценено чрез St. George's Respiratory Questionnaire) със статистически значима права регресионна зависимост – фиг. 7 (8).

Фиг. 7. Връзка между засягането на периферните дихателни пътища и качеството на живот на пациентите (8).



Загубата на белодробната функция при ХОББ е най-значима в стадий 2 и 3 по GOLD, съответно 47-79 ml. и 56-59 ml. за ФЕО1 на годишна база. Този факт демонстрира необходимостта от ранно и енергично лечение на заболяването, за да се промени естествената еволюция – фиг. 8 (17, 18).

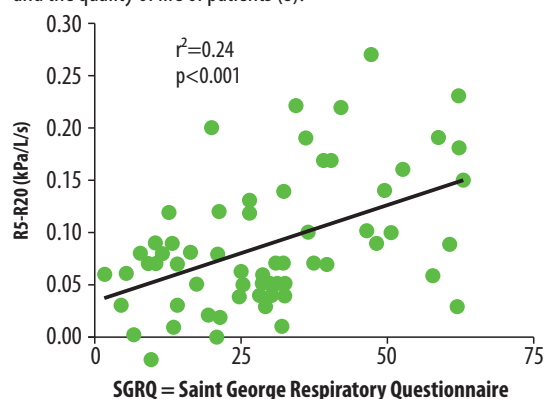
Фиг. 8. Спад на ФЕО1 на годишна база при ХОББ (17).



Спадът на ФЕО1 е основен проблем при лечението на ХОББ. В проучване при 101 пациенти с ХОББ на комбинирана терапия с инхалаторен кортикостероид и дългодействащ бета агонист се отнема инхалаторният кортикостероид. Заключение на авторите гласи, че прекъсването на терапията с инхалаторен кортикостероид след 30 месеца може да доведе до по-бърз спад във ФЕО1, а също така до влошаване на качеството на живот на тези пациенти.

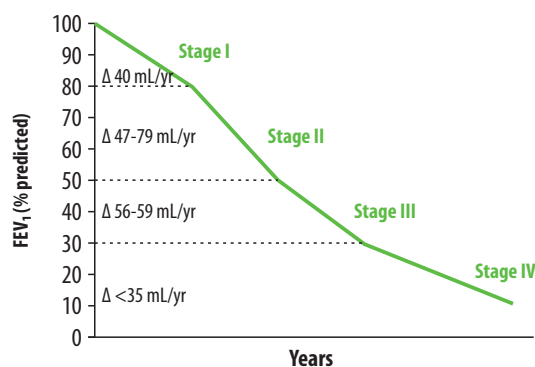
A very important aspect in the evolution of the chronic obstructive pulmonary disease is the patients' quality of life. In this respect *Akane Haruna et al.* (8) published a study on the relationship between the function of peripheral airways and the quality of life as reported by patients and assessed quantitatively according to different scales among which the St. George's Respiratory Questionnaire, the Anxiety and Depression scale, etc. In addition to forced spirometry, for the purpose of objective investigation of the respiratory system, impulse oscillometry and computed tomography have been used. The results demonstrate that the degree of affecting the peripheral airways correlates with the quality of life (evaluated by using St. George's Respiratory Questionnaire) with statistically significant linear regression – fig. 7 (8).

Fig. 7. Relationship between peripheral airways involvement and the quality of life of patients (8).



The loss of lung function in COPD is most significant in GOLD stages II and III, with FEV1 rate of decline 47-79 ml/year and 56-59 ml/year, respectively. This fact demonstrates the necessity of early and effective treatment of this disease in order to change its natural evolution – fig. 8 (17, 18).

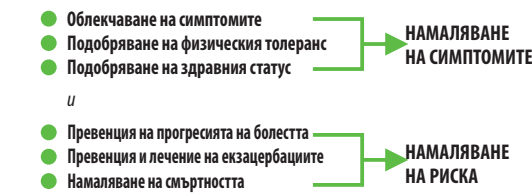
Fig. 8. Annual FEV1 decline in COPD (17).



FEV1 decline is a major problem in COPD management. In a study involving 101 patients with COPD on combination therapy with inhaled corticosteroid and long-acting beta agonist, the inhaled corticosteroid was withdrawn. The authors' conclusion was that interruption in the therapy with inhaled corticosteroid after 30 months may lead to a more rapid FEV1 decline as well as to worsening in the quality of life in these patients.

Изхождайки от познатото в етиопатогенезата на ХОББ, документът GOLD 2017 формулира цели на терапията в две основни направления: да се редуцират симптомите и да се намали рискът – фиг. 9 (7).

Фиг. 9. Цели на лечението при ХОББ (7).



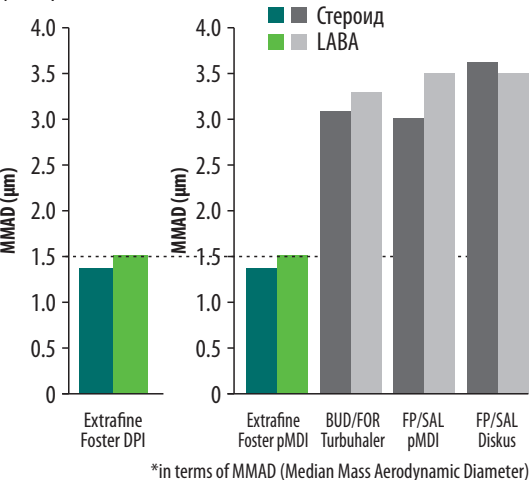
Някои от принципите на терапията на стабилна ХОББ според най-новата ревизия на GOLD са:

- Всяко фармакологично лечение трябва да е индивидуализирано;
- В случаите, когато има изразено несъответствие на степента на ограничение на въздушния поток, е необходима по-детайлна оценка (например оценка на белодробната функция), КТ и/или коморбидност (напр. ИБС);
- При някои пациенти може да няма изразени симптоми при сериозно ограничение на въздушния поток. След оценка на физическия капацитет (6-минутен тест с ходене), може при тези пациенти да се наложи по-интензивно лечение от първоначално определеното;
- Трябва да се отбележи, че липсват директни доказателства, поддържащи препоръките за терапия на пациенти в групи C и D. Тези препоръки ще се оценят отново когато бъдат натрупани допълнителни данни (7).

В новата редакция на GOLD вече има дефиниция за „extra-fine“ терапия и нейните предимства. За да се доставят лекарствата до долните отдели на респираторния тракт, размерът на частиците (MMAD) може да бъде фин (2-5 микрона) и екстра-файн (под 2 микрона), което значимо повлиява както тоталната фракция, която се вдишва (FPF, <5 микрона), така и количеството и мястото на депозиция (по-периферна депозиция с екстра-файн) (7).

Foster Nexthaler и pMDI е единствената extra-fine комбинация. Средният аеродинамичен размер, размерът на частиците на Foster аерозол и прах са наполовина на този на останалите комбинации – фиг. 10 (14).

Фиг. 10. Сравнение на размера на частиците при различни фиксирани комбинации (14).



Based on well known facts in COPD etiopathogenesis, GOLD 2017 report formulates two major goals for treatment of COPD: Reduce symptoms and reduce risk – fig. 9 (7).

Fig. 9. Goals for treatment of COPD (7).



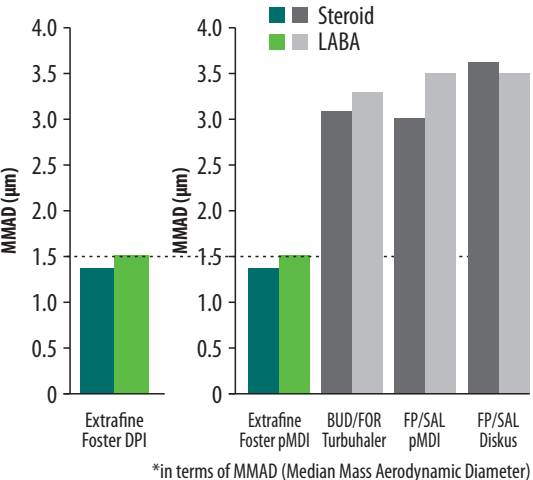
Some of the principles of management of stable COPD according to the latest GOLD revision are as follows:

- Each pharmacologic treatment should be individualised;
- In cases where there is a marked discordance in the level of airflow limitation, a more detailed evaluation should be carried out (e.g. lung function assessment), computed tomography and/or comorbidities (e.g. ischemic heart disease);
- In some cases patients may not present with symptoms despite a severe airflow limitation. Following an assessment of the level of exercise activity (6-minute walking test), these patients may need more intense treatment than the initial evaluation would have suggested;
- It should be noted that there is no direct evidence supporting recommendations for therapy of patients in groups C and D. These recommendations will be reassessed when further evidence has been collected (7).

The new GOLD update already contains a definition of 'extra-fine' therapy and its advantages. To ensure delivery of the drugs to the lower compartments of the respiratory tract, the size of the particles (MMAD) may be fine (2-5 microns) and extra-fine (less than 2 microns), which significantly impacts both the total inspired fraction (FPF, <5 microns) and the amount and site of deposition (more peripheral deposition with extra-fine) (7).

Foster Nexthaler and pMDI is the only extra-fine combination. The average aerodynamic size, the size of particles of Foster aerosol and dry powder are half of the size of the other combinations – fig. 10 (14).

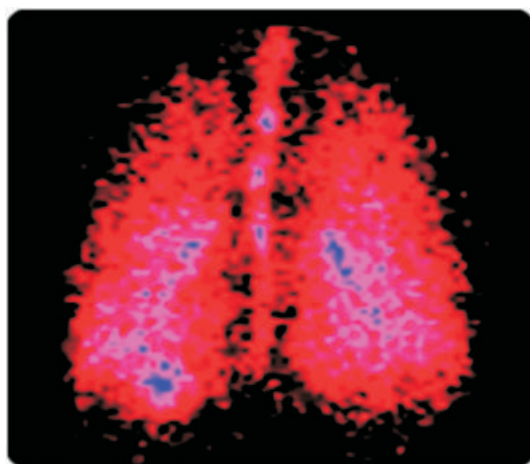
Fig. 10. Comparison of particle size in different fixed combinations (14).



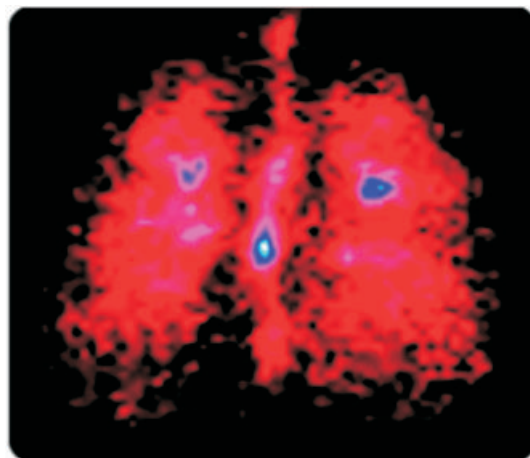
Поради размера на частиците, Foster осигурява цялостно и хомогенно покритие на цялото бронхиално дърво, независимо от патофизиологичните условия (фиг. 11). По този начин се осигурява наличието на медикамент на мястото, където е необходим там, където протичат по-голямата част от патологичните процеси при ХОББ – периферните малки дихателни пътища (5,11).

Терапията с Фостер отговаря на терапевтичните цели и принципи, залегнали в последната редакция на GOLD. Нещо повече, фиксираната комбинация доставена под формата на „екстра-файн“ частици повлиява голяма част от клиничните, патофизиологичните процеси и води до забавяне на естествената еволюция на хроничната обструктивна белодробна болест.

Фиг. 11. Хомогенна депозиция на Foster при здрав и пациент с ХОББ (11).



ЗДРАВ СУБЕКТ



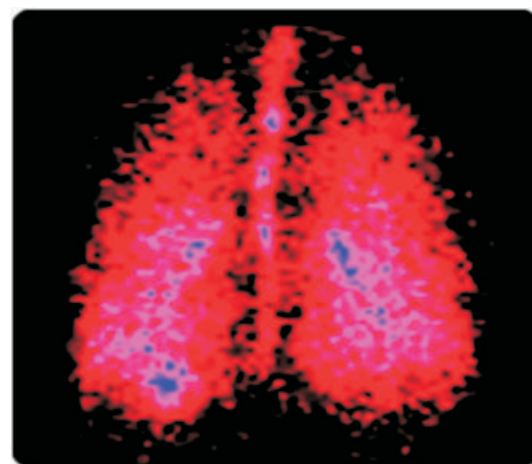
ПАЦИЕНТ С ХОББ

Форсираният витален капацитет е индиректен белег за засягане на малките дихателни пътища и блокиран въздух в периферията. В свое проучване, *Calverley и сътрудници* (3) си поставят за цел да оценят ефекта на beclomethasone/formoterol и да го сравнят с budesonide/formoterol и formoterol при пациенти с тежка, но стабилна хронична обструктивна белодробна болест. Проучването е рандомизирано, двойно-сляпо и контролирано. 718 пациента са рандомизирани и получават един от посочените медикаменти в продължение на 48 седмици. В края на периода изследователите правят заключение, че 48

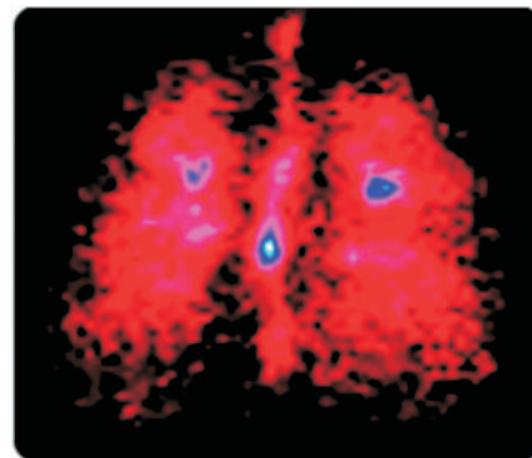
Due to the particle size, Foster ensures an entire and homogenous deposition throughout the bronchial tree regardless of the pathophysiological conditions (fig. 11). Thus the presence of drug can be ensured in the site where it is required and where most of the pathological processes in COPD develop, i.e. the peripheral small airways (5,11).

Therapy with Foster meets the therapeutic goals and principles underlying the latest GOLD update. What is more, the fixed combination delivered in the form of extra-fine particles, impacts a great part of the clinical, pathophysiological processes, leading to a delay in the natural evolution of the chronic obstructive pulmonary disease.

Fig. 11. Homogenous deposition of Foster in a healthy subject and a COPD patient (11).



HEALTHY SUBJECT

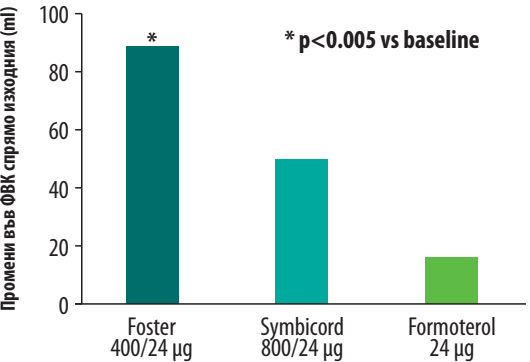


COPD PATIENT

Forced vital capacity is an indirect marker for small airways involvement and trapped air in the periphery. In their study, *Calverley et al.* (3) aim to assess the effect of beclomethasone/formoterol and compare it with budesonide/formoterol and formoterol in patients with severe but stable chronic obstructive pulmonary disease. The study was randomized, double-blind and controlled. 718 patients were randomized to receive one of the indicated drugs for 48 weeks. At the end of this period the investigators concluded that a 48-week treatment with Beclomethasone/formoterol (400/24 µg) improved the lung function, reduced symptoms compared to monothe-

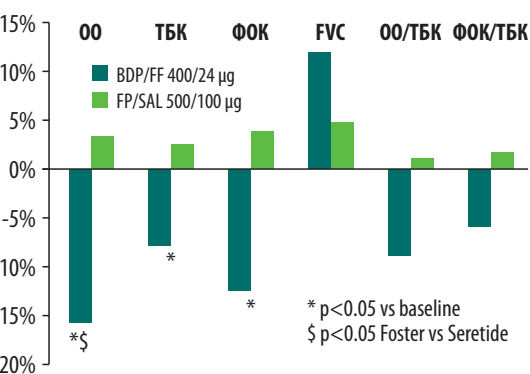
седмично лечение с Beclomethasone/formoterol (400/24 µg) подобрява белодробната функция, редуцира симптомите в сравнение със самостоятелното приложение на formoterol, безопасно е и с добра поносимост от пациенти с тежка стабилна ХОББ – фиг. 12 (3).

Фиг. 12. Статистически значимо подобрене на ФВК при терапия с Фостер (3).



В GOLD се подчертава, че хиперинфлацията на белите дробове при ХОББ се развива още в ранен стадий, тя в последствие допринася за нарушения газообмен (нарушено съотношение вентилация/перфузия) (18). Тъй като Фостер достига до респираторната част на белите дробове и действа там, ефектът върху блокирания въздух е видим в сравнение с комбинацията флутиказон/салметерол. Фостер статистически значимо повлиява всички обеми и капацитети на белия дроб – фиг. 13 (19).

Фиг. 13. Процентна промяна от базовото ниво на белодробните функционални параметри (19).



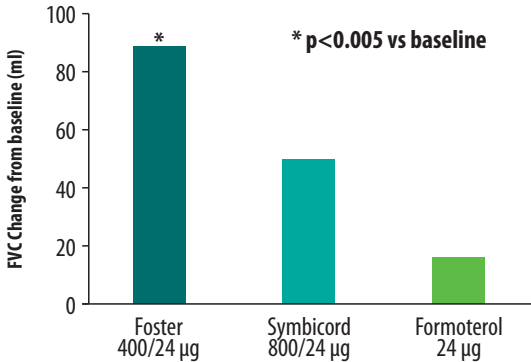
RV = остатъчен обем; TLC = тотален белодробен капацитет; FRC = функционален остатъчен капацитет; FVC = форсиран витален капацитет;

Посоченото проучване показва ефикасността на Фостер при повлияване на хиперинфлацията и диспнеята при пациенти с ХОББ. Това дава основание на авторите да предположат, че употребата на медикамента може да подобри физическия капацитет на пациентите (19).

Един от компонентите на комплексната терапия на дадено заболяване определено са резултатите, докладвани от пациентите. Те вероятно са сред най-важните цели на терапията и стоят в основата на доброто придържане. Постигането на подобро качество на живот безспорно е една от най-важните характеристики на прилаганата терапия. Така според проучването FORWARD, терапията с Фостер води до статистически значимо подобрене на качеството на живот на пациентите, оцене-

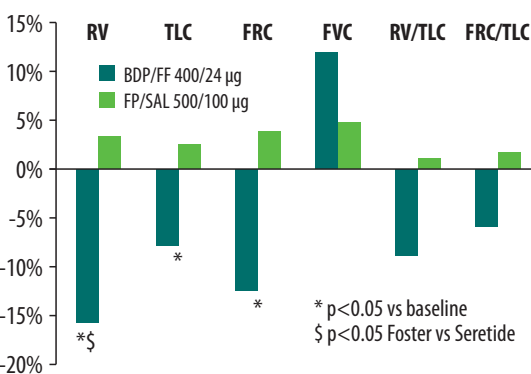
rapy with formoterol, that it was safe and well tolerated by patients with severe stable COPD – fig. 12 (3).

Fig. 12. Statistically significant improvement of forced vital capacity (FVC) in therapy with Foster (3).



GOLD report emphasizes that the hyperinflation of lungs in COPD develops at an early stage and later on contributes to the impaired gas exchange (ventilation/perfusion mismatch). Since Foster reaches the respiratory unit of the lungs where it acts, the effect on the trapped air is visible compared to fluticasone/salmeterol combination. Foster has a statistically significant effect on all lung volumes and capacities – fig. 13 (19).

Fig. 13. Percentage change from baseline level of lung functional parameters (19).



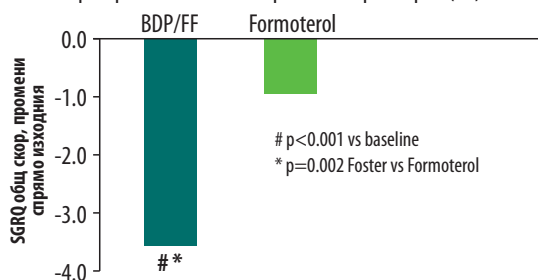
RV = residual volume; TLC = total lung capacity; FRC = functional residual capacity; FVC = forced vital capacity;

The above study demonstrates the efficacy of Foster to impact hyperinflation and dyspnoea in COPD patients. This enables the authors to suggest that the use of the drug may improve the functional capacity of patients (19).

Among the components of the complex therapy of a given disease are definitely the results reported by patients. They are probably the most important goals of the therapy and underlie the good compliance. Achievement of an improved quality of life is doubtlessly one of the major characteristics of the administered therapy. Thus, according to FORWARD study, therapy with Foster results in statistically significant improvement in the quality of life as assessed by using St. George's Respiratory Ques-

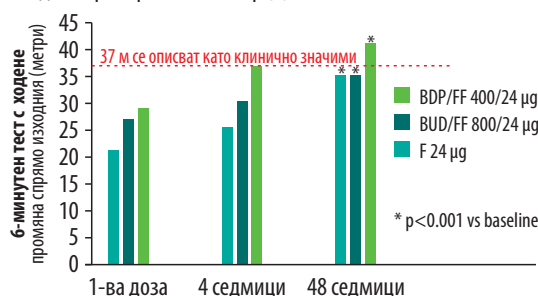
но по St. George's Respiratory Questionnaire, в сравнение с монотерапия с Формотерол – фиг. 14 (20).

Фиг. 14. Подобро качество на живот на пациенти лекувани с Фостер в сравнение с монотерапия с Формотерол (20).



От друга страна, подобрението в качеството на живот е илюстрирано и обективизирано от *Calverley и сътрудници* (3) в проучване, касаещо физическия капацитет на участниците, оценен чрез 6-минутен тест с ходене. Както беше посочено, проучването е рандомизирано, двойно-сляпо и контролирано. 718 пациента са рандомизирани и получават един от посочените медикаменти (beclomethasone/formoterol, budesonide/formoterol или formoterol) в продължение на 48 седмици. Подобрени резултати при 6-минутния тест за пациентите на Фостер, спрямо само тези с монотерапия и комбинацията budesonide/formoterol, са показани както в края на периода на проучването, така и на четвъртата седмица от лечението. Само Фостер преминава линията на клинична значимост от 37 метра на 48-ма седмица – фиг. 15 (3).

Фиг. 15. Подобри резултати на шест-минутен тест с ходене при терапия с Фостер (3).



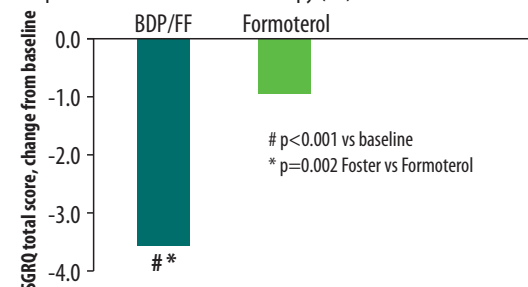
Беклометазон/Формотерол има бързо начало на действие, повлиява по-бързо сутрешните симптоми в сравнение с фиксираната комбинация Салметерол/Флутиказон, което се дължи най-вече на фармакокинетичните свойства на Формотерол, както и бързото достигане на таргетните структури, благодарение на extra-fine формата. По тази причина Фостер може да се използва и при нужда под формата на допълнителна инхалация.

В свое проучване *D. Singh и колежници* (16) доказват, че Беклометазон/Формотерол е с по-бързо начало на действие на бронходилататора в сравнение със Флутиказон/Салметерол, което намалява значимо сутрешните симптоми (16).

TDI (Transition Dyspnea Index) е индекс, базиран на интервю на пациента с цел проследяване на диспнеята. Общият резултат включва 3 компонента: промяна във функционалното засягане, промяна в силата на задачите (ежедневна активност) и промяна в степента

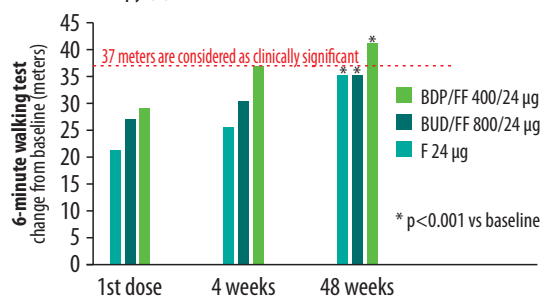
tionnaire compared to monotherapy with Formoterol – fig. 14 (20).

Фиг. 14. Improved quality of life in patients treated with Foster compared to Formoterol monotherapy (20).



On the other hand, improvement in the quality of life has been illustrated and objectified by *Calverley et al.* (3) in a study on the exercise capacity of the subjects assessed by a 6-minute walking test. As already mentioned, the study was randomized, double-blind and controlled. 718 patients were randomized to receive one of the indicated drugs (beclomethasone/formoterol, budesonide/formoterol or formoterol) for 48 weeks. Improved results in the 6-minute walking test for the patients on Foster versus those on monotherapy and budesonide/formoterol combination were shown both at study end and at week 4 of treatment. Only Foster passed the line of clinical significance of 37 meters at week 48 – fig. 15 (3).

Фиг. 15. Improvement in the scores of a 6-minute walking test in Foster therapy (3).



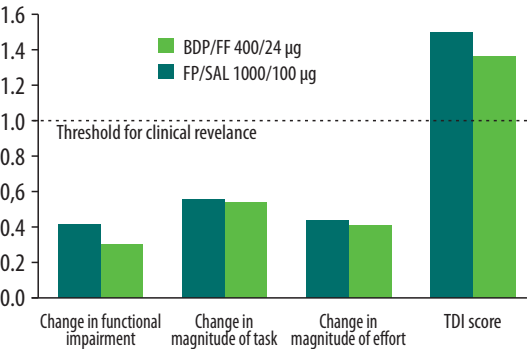
Beclomethasone/Formoterol has a rapid onset, impacts faster the morning symptoms compared to Salmeterol/ Fluticasone fixed combination which is due mostly to the pharmacokinetic properties of Formoterol and the rapid reaching of the target structures due to the extra-fine form. For this reason Foster may be used when required also in the form of additional inhalation.

In a study of *D. Singh et al.* (16) the authors demonstrate that Beclomethasone/Formoterol has a faster onset of the bronchodilator compared to Fluticasone/Salmeterol which significantly reduces the morning symptoms (16).

TDI (Transition Dyspnea Index) is an index based on patient interview for the purpose of monitoring dyspnea. The total score includes 3 components: change in functional impairment, change in magnitude of tasks (activities of daily living) and change in the degree of effort. A

на усилието. За минимална клинично-значима разлика (Minimal Clinical Important Difference – MCID) се приема единица. D. Singh и съавт. (16) показват, че Беклометазон/Формотерол повлиява в сходна степен TDI в сравнение със Салметерол/Флутиказон, но при по-бързо начало на бронходилататорния ефект – фиг. 16.

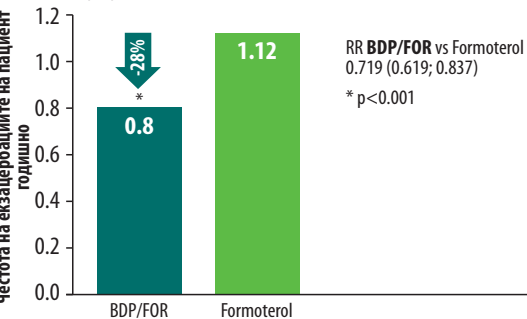
Фиг. 16. Повлияване на диспнеята, изразено чрез TDI при терапия с Беклометазон/Формотерол и Флутиказон/Салметерол (16).



В същото проучване се доказва и статистически значимо подобряване на качеството на живот (вторична цел на проучването), изразено чрез въпросника St. George's Respiratory Questionnaire, като прагът на клинична значимост се преодолява от пациентите на терапия с Беклометазон/Формотерол, но не и от тези на Флутиказон/Салметерол (16).

Проучването FORWARD е рандомизирано, двойно-сляпо, което сравнява ефикасността и безопасността на 48-седмично лечение с „extra-fine“ beclomethasone dipropionate /formoterol fumarate (BDP/FOR) и с Formoterol при пациенти с тежка ХОББ и анамнеза за екзацербации. Оценени са броят на екзацербациите за период от 48 седмици, както и сутрешната стойност на предозов ФЕО1 на дванадесетата седмица. Рандомизирани са 1186 пациенти с тежка обструкция (средно ФЕО1 42%). Резултатите показват намален брой екзацербации (rate ratio: 0.72 [95% доверителен интервал 0.62–0.84], $p < 0.001$), а така също и удължено време до първата екзацербация – фиг. 17 (20). Други резултати от проучването са подобро качество на живот и повишена сутрешна предозова стойност на ФЕО1 (средна разлика: 0.069 L [0.043–0.095], $p < 0.001$).

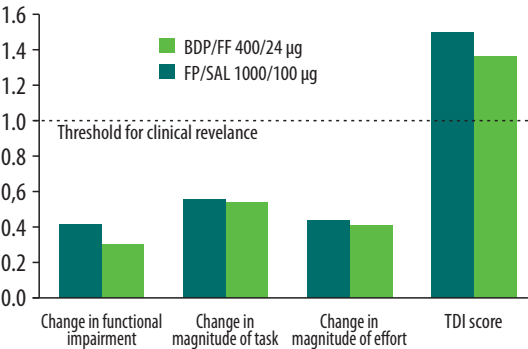
Фиг. 17. Редукция на екзацербациите според проучването FORWARD (20).



Extra-fine Беклометазон/Формотерол значително намалява броя на екзацербациите спрямо монотерапия с бронходилататор и тази редукция преминава прага на клинична значимост.

Minimal Clinically Important Difference (MCID) is accepted as one unit. D. Singh et al. (16) demonstrated that Beclomethasone/Formoterol similarly impacts TDI compared to Fluticasone/Salmeterol but with a faster onset of the bronchodilator effect – fig. 16.

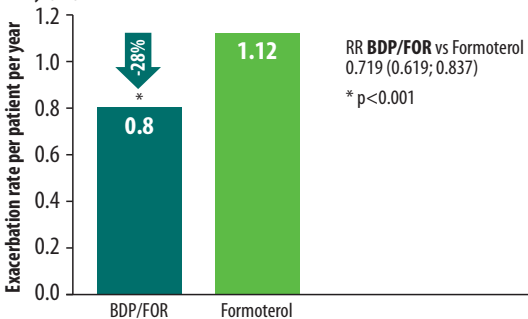
Fig. 16. Impact on dyspnea expressed by TDI in therapy with Beclomethasone/Formoterol and Fluticasone/Salmeterol (16).



The same study also demonstrates a statistically significant improvement in the quality of life (secondary endpoint of the study) as assessed by using the St. George's Respiratory Questionnaire, the threshold of clinical significance being passed by patients on treatment with Beclomethasone/Formoterol but not by those on Fluticasone/Salmeterol (16).

FORWARD study is a randomized double-blind trial that compares the efficacy and safety of 48-weeks treatment with 'extra-fine' beclomethasone dipropionate /formoterol fumarate (BDP/FOR) vs. Formoterol in severe COPD patients with a history of exacerbations. Exacerbation rate over 48 weeks, and predose morning FEV1 at 12 weeks were assessed. 1186 patients with severe obstruction (average FEV1 42%) were randomized. The results show a reduced exacerbation rate (rate ratio: 0.72 [95% confidence interval 0.62–0.84], $p < 0.001$), as well as a prolonged time to first exacerbation – fig. 17 (20). Other outcomes of the study are an improved quality of life and increased morning predose FEV1 value (average difference: 0.069 L [0.043–0.095] $p < 0.001$).

Fig. 17. Reduction of exacerbation rate according to FORWARD study (20).



Extra-fine Beclomethasone/Formoterol considerably reduces the number of exacerbations vs. a monotherapy with bronchodilator, and this reduction passes the threshold of clinical significance.

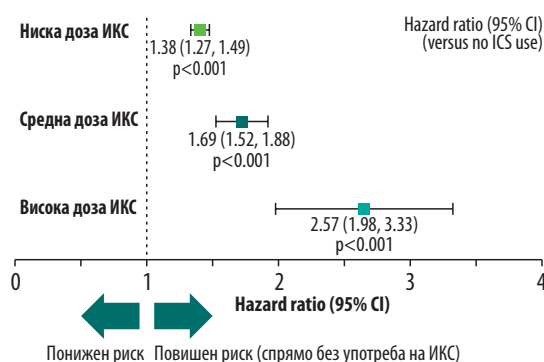
Ефектът на Беклометазон/Формотерол в комбинация с Тиотропиум върху екзацербациите също е впечатляващ. Тройната комбинация редуцира броя на екзацербациите с 28% спрямо комбинация от два бронходилататора – в случая Формотерол и Тиотропиум. Тези данни са предварителен довод в подкрепа на тройната терапия при индицирани пациенти, в сравнение с двойната бронходилатация (15).

По отношение на безопасността на Беклометазон/Формотерол, известни са основните странични ефекти на инхалаторните кортикостероиди. Повишеният риск от пневмония е потвърден в проучвания с използване на флутиказон фуоат дори в ниски дози, като пациенти с повишен риск от пневмония са пушачи, възраст над 55 години, анамнеза за предхождаща екзацербация или пневмония, индекс на телесната маса под 25 кг/кв. м., лош резултат във въпросници за качество на живот и значима бронхообструкция.

Независимо от употребата на инхалаторен кортикостероид, пациенти с еозинофили под 2% са с повишен риск от развитие на пневмония.

Инхалаторните кортикостероиди (ИКС) в комбинация с дългодействащи бета-агонисти не увеличават риска от пневмония – фиг. 18 (7).

Фиг. 18. Инхалаторни кортикостероиди и риск от пневмония: анализ от истинския живот (7).



Проучвания от реалния живот показват, че при по-висока доза на инхалаторния кортикостероид, рискът от пневмония нараства. Фостер се числи към фиксирани комбинации с ниска доза инхалаторен кортикостероид (21). Post-hoc анализ на проучването FORWARD показва, че ползите от редукцията на екзацербациите с Фостер са много по-големи от риска от развитие на пневмония: предотвратени са 125 тежки екзацербации с Фостер спрямо само монотерапия с бронходилататор, срещу само 13 пневмонии повече при лечение с инхалаторен кортикостероид, т.е. ползата е почти десет пъти по-голяма от риска (20).

Лечението с Фостер повлиява основните компоненти в етиопатогенезата и еволюцията на ХОББ – подобрява белодробната функция, намалява екзацербациите, повишава физическия капацитет и качеството на живота на пациентите. Размерът на частиците на Фостер – extra-fine, осигурява депозиция и действие на препарата на ниво малки дихателни пътища, което е ключов компонент при повлиява-

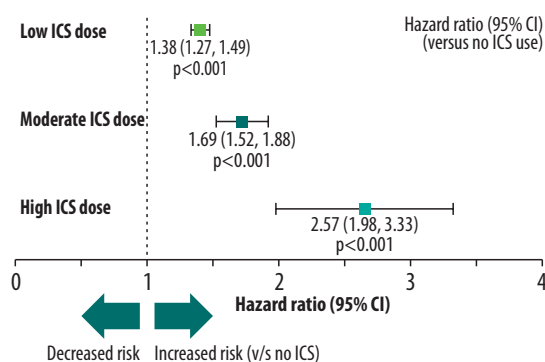
The effect of Beclomethasone/Formoterol in combination with Tiotropium on exacerbations is also impressive. The triple combination reduces the number of exacerbations by 28% vs. the combination of two bronchodilators, i.e. Formoterol and Tiotropium in this case. This evidence is in support of the triple therapy in indicated patients compared to double bronchodilation (15).

With respect to Beclomethasone/Formoterol safety, the main adverse effects of inhaled corticosteroids are well known. The increased risk of pneumonia has been confirmed in studies using fluticasone fuoate even at low doses; patients at increased risk of pneumonia are smokers, age more than 55 years, history of previous exacerbation or pneumonia, body mass index below 25 kg/m², poor score in quality of life questionnaires and significant bronchoobstruction.

Regardless of the use of inhaled corticosteroid, patients with eosinophils less than 2% are at increased risk of pneumonia.

Inhaled corticosteroids (ICS) in combination with long-acting beta agonists do not increase the risk of pneumonia (7).

Fig. 18. Inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia: real-life analysis (7).



Real-life studies show that with a higher dose inhaled corticosteroid, the risk of pneumonia increases. Foster belongs to fixed combinations with a low-dose inhaled corticosteroid (21). Post-hoc analysis of FORWARD study demonstrates that the benefits of exacerbation reduction with Foster are much greater than the risk of pneumonia: 125 severe exacerbations have been prevented by using Foster vs. monotherapy with bronchodilator, vs. only 13 pneumonias more in treatment with inhaled corticosteroid, i.e. the benefit is almost ten times greater than the risk (20).

Treatment with Foster impacts the major components in COPD etiopathogenesis and evolution, improving lung function, exercise capacity and quality of life, as well as reducing exacerbations. The extra-fine particle size of Foster ensures drug deposition and action in the small airways which is a key component of impacting the pathological processes in COPD. In its two pharmaceutical forms, i.e. pMDI and dry

не на патологичните процеси при ХОББ. В двете си форми – флакон под налягане и сух прахов инхалатор, Фостер в най-голяма степен посреща специфичните потребности, както и предпочитанията на всеки пациент.

Статията е публикувана със съдействието на Chiesi – България.

powder inhaler, Foster meets to a maximum degree the specific needs and preferences of each patient.

The article was published with the assistance of Chiesi – Bulgaria.

reviews

EXTRA-FINE THERAPY OF COPD THROUGH THE PRISM OF GOLD 2017

Thoracic Medicine
Volume VIII, Issue 4
December 2016

Книгопис:

References:

1. Пенчева В. Флутиказон фураот/Вилантерол при ХОББ – предимства на еднократното дневно приложение. Торакална Медицина 2015;5(1):64-72.
2. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Allergy Clin Immunol 2016;138(1):16-27.
3. Calverley, Kuna P, Monso E, et al. Beclomethasone/formoterol in the management of COPD: a randomized controlled trial. Respir Med 2010;104(12):1858-68.
4. Crisafulli E, Pisi R, Aiello M, et al. Prevalence of Small-Airway Dysfunction among COPD Patients with Different GOLD Stages and Its Role in the Impact of Disease. Respiration 2017;93(1):32-41.
5. De Backer W, Devolder A, Poli G, et al. Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2010;23(3):137-48.
6. Li MH, Fan LC, Mao B, et al. Short-term Exposure to Ambient Fine Particulate Matter Increases Hospitalizations and Mortality in COPD: A Systematic Review and Meta-analysis. Chest 2016;149(2):447-58.
7. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: <http://goldcopd.org>. (accessed 12 Mar 2017)
8. Haruna A, Oga T, Muro S, et al. Relationship between peripheral airway function and patient-reported outcomes in COPD: a cross-sectional study. BMC Pulmonary Medicine 2010;10:10.
9. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The Nature of Small-Airway Obstruction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med 2004;350:2645-53.
10. Kunz LI, Postma DS, Klooster K, et al. Chest 2015;148(2):389-96.
11. Leach CL, Kuehl PJ, Chand R, Ketali N, Norenberg JP, McDonald JD. Characterization of respiratory deposition of fluticasone-salmeterol hydrofluoroalkane-134a and hydrofluoroalkane-134a beclomethasone in asthmatic patients. Ann Allergy Asthma Immunol 2012;108(3):195-200.
12. Miravittles M. Cough and sputum production as risk factors for poor outcomes in patients with COPD. Respir Med 2011;105:1118-28.
13. Plumb J, Robinson L, Lea S et al. Evaluation of Glucocorticoid Receptor Function in COPD Lung Macrophages Using Beclomethasone-17- Monopropionate. PLoS One 2013; 8(5):e64257.
14. Scichilone N, Spatafora M, Battaglia S, Arrigo R, Benfante A, Bellia V. Lung penetration and patient adherence considerations in the management of asthma: role of extra-fine formulations. Journal of Asthma and Allergy 2013;6:11-21.
15. Singh D, Corradi M, Spinola M, Petruzzelli S, Papi A. Extrafine beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate: a review of its effects in chronic obstructive pulmonary disease. NPJ Primary Care Respiratory Medicine 2016;26:16030.
16. Singh D, Nicolini G, Bindi E, et al. Extrafine beclomethasone/formoterol compared to fluticasone/salmeterol combination therapy in COPD. BMC Pulm Med 2014;14:43.
17. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. Thorax 2012;67(11):957-63.
18. Tantucci C, Modina D. Lung function decline in COPD. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2012;7:95-9.
19. Tzani P, Crisafulli E, Nicolini G, et al. Effects of beclomethasone/formoterol fixed combination on lung hyperinflation and dyspnea in COPD patients. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2011;6:503-9.
20. Wedzicha JA, Singh D, Vestbo J, et al. Extrafine beclomethasone/formoterol in severe COPD patients with history of exacerbations. Respir Med 2014;108(8): 1153-62.
21. Yawn BP, Li Y, Tian H, Zhang J, Arcona S, Kahler KH. Inhaled corticosteroid use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the risk of pneumonia: a retrospective claims data analysis. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2013;8:295-304.

Кореспонденция

Д-р Радослав Биликов
Катедра по пропедевтика
на вътрешните болести
УМБАЛ „Александровска“
Медицински Университет – София
ул. „Св. Георги Софийски“ 1
София 1431

Correspondence

Radoslav Bilyukov, MD
Department of Propedeutic
of Internal Diseases
UMHAT “Alexandrovska”
Medical University – Sofia
1 “St Georgi Sofiiski” Str.
Sofia 1431, Bulgaria

e-mail:
za_rado@abv.bg

ПРИЛОЖЕНИЕ НА СИСТЕМНИТЕ КОРТИКОСТЕРОИДИ ПРИ ХОСПИТАЛИЗИРАНИ БОЛНИ С ПНЕВМОНИЯ ПРИДОБИТА В ОБЩЕСТВОТО

П. Глоговска¹, П. Павлов¹, Е. Борисова¹, П. Христова², Я. Иванов¹

Клиника по пневмология и фтизиатрия УМБАЛ "Георги Странски" – Плевен¹
Медицински Университет – Плевен²

Резюме

Цел: Да се проучи ефекта на приложение на системни кортикостероиди върху протичането на пневмония, придобита в обществото (ППО), лекувани в болница.

Материал и методи: Ретроспективно едногодишно проучване на 129 болни с ППО, лекувани в Клиника по пневмология и фтизиатрия. От тях 71 (55%) са мъже и 58 (45%) – жени; средна възраст $59.6 \text{ г.} \pm 17.4$. Пациентите са разделени в две групи – контролна, n_1 – 33 (25.6%) и група с приложение на системни кортикостероиди (СКС), n_2 – 96 пациента (74.4%), и са сравнени по пол, възраст, придружаващи заболявания, CRP, тежест на пневмонията по PSI, клинично стабилизиране, рентгенологично повлияване и изход от болестта. Кортикостероидите са приложени в средна дневна доза 30 mg methylprednisolone за период средно от 6 дни.

Резултати: Двете групи са сходни по основни характеристики, тежест на пневмонията и прилагано антибиотично лечение. CRP е с по-високи нива в n_2 група, $p < 0.02$. Достоверни разлики са намерени при клиничното стабилизиране на втори n_1/n_2 (4.8%/16.8%), трети (11.2%/36%) и пети ден (3.2%/12%), т.е. в по-голям брой случаи от групата със СКС, $p < 0.01$. Значимо повече пациенти от n_2 са повлияни рентгенологично в края на хоспитализацията – с частична n_1/n_2 (10.8%/29.4%) и пълна резорбция (9.3%/29.4%), $p < 0.001$. Продължителността на престоя в двете групи е средно 8 дни. Повече болни от n_2 група са регистрирани с по-кратък престой – 6, 7 и 8 дни, $p < 0.02$. Подобрените (15.6%/38.2%) и оздравелите (8.6%/34.4%) са значително повече в групата със СКС, $p < 0.001$.

Извод: Приложението на системни кортикостероиди при болничното лечение на ППО с висок възпалителен отговор показва определени ползи относно клиничното стабилизиране, рентгенологичното повлияване и изхода от болестта.

Ключови думи: пневмония, системни кортикостероиди, антибиотици

APPLICATION OF SYSTEMIC CORTICOSTEROIDS IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA

P. Glogovska¹, P. Pavlov¹, E. Borissova¹, P. Hristova², Y. Ivanov¹

Clinic of pneumology and phthysiatry UMHAT "Georgi Stranski" – Pleven¹
Medical University – Pleven²

Abstract

Introduction: The positive effect of adjunctive systemic corticosteroid therapy for hospitalized patients with community acquired pneumonia (CAP) remains unclear.

Aim: To investigate the benefits of adjunctive therapy with corticosteroids in patients with CAP treated in hospital.

Material and methods: Retrospective one-year study of 129 patients with CAP, treated in Clinic of pneumology and phthysiatry, Pleven, Bulgaria. 71 (55%) of them were men and 58 (45%) – women; average age 59.6 ± 17.4 years. They were divided into control $n_1=33$ (25.6%) without and with systemic corticosteroid (SCS) – $n_2=96$ patients (74.4%) groups, and compared by gender, age, comorbidities, CRP, severity of CAP according to PSI, clinical and laboratory indices, X-ray resolution and outcome. The mean daily dose of methylprednisolone was 30 mg for an average duration of 6 days.

Results: The groups have similar main characteristics, severity of CAP and antibiotic treatment. CRP is higher in n_2 group, $p<0.02$. We found significant differences between n_1/n_2 concerning clinical stability on the 2nd (4.8%/16.8%), 3rd (11.2%/36%) and 5th (3.2%/12%) day, i.e. in a greater number of cases in the SCS group, $p<0.01$. The patients in n_2 were significantly more improved on x-ray at the discharge – with partial n_1/n_2 (10.8%/29.4%) and full resolution (9.3%/29.4%), $p<0.001$. The average duration of hospital stay in both group is 8 days. More patients in n_2 group have shorter hospital duration – 6, 7 and 8 days, $p<0.02$. The patients who improved (15.6%/38.2%) and recovered (8.6%/34.4%) were significantly more in the SCS group, $p<0.001$.

Conclusion: Adjunctive therapy with corticosteroids in hospitalized patients with CAP with high inflammatory response showed certain benefits concerning clinical stability, X-ray resolution and outcome of the disease.

Keywords: pneumonia, systemic corticosteroids, antibiotics

Пневмонията, придобита в обществото (ППО) е често и сериозно заболяване. Смъртността е ниска при амбулаторни пациенти и висока при хоспитализираните. При тежките пневмонии тя е в около 40%, а при неуспешно лечение достига 10% - 20%, въпреки употребата на ефективна антибиотична терапия (14, 19). Това е една от причините в последните десетилетия да се търси допълнително ефективно лечение. Приложението на системни кортикостероиди в опитите за постигане на добри терапевтични резултати е обект на изследвания и много спорове в литературата, без все още да е постигнат консенсус.

Повечето от наблюденията се фокусират при болни с тежка ППО и дават противоречиви резултати. Имайки предвид основната роля върху възпалителния отговор и прогресирането на инфекцията при пневмонии, не е учудващо, че тези медикаменти са тествани в клиничната практика. Известно е, че абнормното увеличаване на локалния и системния инфламаторен отговор води до неблагоприятен изход, и се наблюдава въпреки адекватен терапевтичен подход. Скорошно изследване на факторите, асоциирани с ранна смърт при ППО, потвърждава класическата концепция, че в част от случаите смъртността не се дължи на неуспех от ерадикацията на микроорганизмите, причиняващи пневмония, а е тясно свързана с незадоволителния отговор на гостоприемника. Експесивният цитокининов отговор при тежка ППО се посочва в много предишни проучвания на вредни ефекти и лоша прогноза. Теоретично, антиинфламаторната терапия може да предотврати възпалителния процес, подобрявайки изхода при тежките случаи на ППО. В този контекст имуномодулацията се явява като привлекателна опция за подобряване на прогнозата и чрез допълнителното приложение на системните кортикостероиди (СКС) при пневмония (6, 7).

Ефектите на кортикостероидите (КС) върху имунната система са многобройни и комплексни (11). Кортикостероидните молекули се свързват в цитоплазмата със специфичен глюкокортикостероиден рецептор, който съществува в почти всички човешки клетки. Полученият комплекс посредством три молекулярни механизма – трансактивация, трансрепресия и негеномен, чрез мембранно-асоциирани рецептори, инхибира експресията и действието на много цитокини, свързани с патогенезата на пневмонията. Намалената продукция на TNF- α , IL-1 β , IL-8 и IL-6 предотвратява последващото набиране и струпване на клетките на възпалението в алвеоларното пространство и намалява инфламаторния отговор. Решаващото влияние на КС върху имунната функция на макрофагите и гранулоцитите, изпълняващи ролята на основна клетъчна бариера срещу бактериите, се описва подробно в литературата. Кортикостероидите повлияват белодробния възпалителен отговор и чрез редуциране на бактериалния товар. Това се доказва в експерименти, потвърждаващи резултатите от *in vitro* изследвания (1, 14, 17).

Community-acquired pneumonia (CAP) is a serious disease with high prevalence. The mortality is low in outpatient settings and high in hospitalized patients. It is nearly 40% in severe cases requiring intensive care and reaches 10-20% in those with treatment failure, despite the use of effective antibiotic therapy (14, 19). This is one of the reasons for searching the additional effective treatment in the recent decades. The implementation of systemic corticosteroids (SCS) in attempts to achieve good therapeutic results is a subject of investigations and many disputes, and still there is no consensus in the literature.

The majority of observational studies are focused on patients with severe CAP and the results are contradictory. Given their primary role in inflammatory response and the progression of the infection in pneumonias, it is not surprising that these drugs are tested in the clinical practice. It is known that abnormal increasing of the local and systemic inflammatory response is associated with unfavorable outcome, and is observed despite of adequate management. A recent study of the factors, associated with early mortality in patients with CAP confirms that in part of the cases mortality is not due to a failure of eradication of the microorganisms causing pneumonia, but is closely connected with unsatisfactory response of the host. Excessive cytokine response in patients with severe CAP is linked in many previous studies with harmful effects and poor prognosis. Theoretically, anti-inflammatory therapy could prevent the inflammatory process, improving the outcome in the more severe cases of CAP. The immunomodulation in this context appears as an attractive option in improvement of the prognosis with the use of SCS in pneumonia (6, 7).

The effects of corticosteroids (CS) on the immune system are numerous and complex (11). Corticosteroid molecules connect in the cytoplasm with specific glucocorticoid receptor that exists in almost all human cells. This complex inhibits expression and action of many cytokines related to the pathogenesis of pneumonia by three molecular mechanisms – transactivation, transrepression and non-genomic, via membrane-activated receptors. The reduced production of TNF- α , IL-1 β , IL-8 and IL-6 prevents the consequent recruitment and aggregation of the inflammatory cells in the alveolar space and reduces the inflammatory response. The crucial influence of CS on the immune function of macrophages and granulocytes, which are main barrier against the bacteria, is described in detail in literature. Corticosteroids affect the pulmonary inflammatory response by reduction of the bacterial load. This is established in experimental studies, which confirmed the results from *in vitro* investigations (1, 14, 17).

Клиничните им ефекти при ППО се изучават отдавна, но все още съобщенията в литературата са оскъдни и противоречиви. Установява се подобрене на различни физиологични и клинични параметри като оксигенацията (3), съотношението $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, по-бързо овладяване на шока при сигнификантна редукция на нивата на маркерите на системното възпаление (6). Някои автори считат, че като цяло, кортикостероидите подобряват клиничните симптоми и редуцират възможността за релапс при лека пневмония, а при тежките случаи намаляват продължителността на механичната вентилация и престоя в интензивни отделения (3, 6).

Цел

Да се проучат ефектите от добавянето на системни кортикостероиди в терапията на пациенти с ППО, лекувани в болнични условия.

Материал и методи

За период от 1 година са проучени ретроспективно 129 болни с ППО, лекувани в Клиника по пневмология и фтизиатрия при УМБАЛ Плевен. От тях 71 (55%) са мъже и 58 (45%) – жени на средна възраст $59.6 \text{ г.} \pm 17.4$. Диагнозата ППО е поставена въз основа на клинични и рентгенологични критерии. При постъпването са извършени стандартни лабораторни изследвания, включващи пълна кръвна картина, биохимични показатели (кръвна захар, урея, креатинин, чернодробни ензими), кръвно-газов анализ. Нивата на С-реактивен протеин (CRP) са проследени в началото и на петия ден от постъпването. Проведени са контролни рентгенови и лабораторни изследвания в края на хоспитализацията. Тежестта на заболяването е оценена по скалата PSI (Pneumonia Severity Index). При всички, лечението е с антибиотици съгласно съвременните изисквания за третиране на ППО. Разгледани са две групи – $n_1=33$ (25.6%) без-; и $n_2=96$ (74.4%) с допълнително приложение на системни кортикостероиди (СКС). Болните от n_2 са получавали methylprednisolone в средна доза 30mg дневно за период средно от 6 дни. Групите са сравнени по демографски и основни клинични и рентгенологични характеристики (пол, възраст, тежест на ППО, прилагани антибиотици). За ефективността от терапевтичния режим със СКС е направена сравнителна оценка на следните показатели: време до настъпване на клинично стабилизиране с повлияване на симптомите – фебрилитет, кашлица, диспнея, патологична рентгенова находка, левкоцитоза, понижаване нивата на CRP, продължителност на болничния престой и изход от заболяването. Проследени са странични действия от лечението със СКС. При анализа на резултатите са използвани параметрични тестове при нормално разпределение за проверка на хипотези: t-тест на Student; Analysis of Variance (ANOVA), и непараметрични тестове: χ^2 тест на Pearson; Kruskal-Wallis тест; Mann-Whitney (Wilcoxon). Значимостта на изводите и заключенията е

Their clinical effects are investigated for a long time, but the publications are scarce and contradictory. Improvement of various physiological and clinical parameters is reported, such as oxygenation (3), the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio, faster resolving of the shock with significant reduction of the systemic inflammation marker levels (6). Some authors consider that overall, corticosteroids improve clinical symptoms and reduce the possibility of relapse in mild pneumonia and in severe cases, reduce the duration of mechanical ventilation and ICU stay (3, 6).

Aim

To study the positive effects from adding systemic corticosteroids to therapy of patients with CAP treated in hospital settings.

Material and methods

129 patients with CAP were investigated during 1 year period. They were treated in Clinic of pneumology and phthysiatry, University Hospital, Pleven. 71 (55%) were men and 58 (45%) – women, average age 59.6 years ($\pm \text{SD}$ 17.4). The diagnosis of CAP was based on clinical and radiological criteria. Standard lab tests were performed at admission, including complete hematology, biochemistry – blood glucose, urea, creatinine, liver enzymes, and arterial blood gas analysis. The levels of C-reactive protein (CRP) were followed in the beginning and on the fifth day of admission. Radiological and lab control tests were performed at the end of hospitalization. The severity of the disease was estimated according to PSI (Pneumonia Severity Index). All patients were treated with antibiotics in accordance with the current guidelines for treatment of CAP. The patients were divided into two groups $n_1=33$ (25.6%) without, and $n_2=96$ (74.4%) with additional use of systemic corticosteroids. The patients from n_2 group were received mean daily dose of 30mg methylprednisolone for an average duration of 6 days. The groups were compared by demographic and main clinical and radiological characteristic (gender, age, CAP severity, antibiotic treatment). Comparative score for effectiveness of the performed treatment with SCS was made for the following indices: time to achieving clinical stability with positive response of symptoms – fever, cough, dyspnea, pathological x-ray changes, leukocytosis, lowering of the CRP levels, length of hospital stay and outcome of the disease. Side effects from SCS treatment were followed up. Parametric tests in normal distribution for hypothesis testing were used for the analysis of the results: Student's t-test; Analysis of Variance (ANOVA); and non-parametric tests χ^2 Pearson test; Kruskal-Wallis test; Mann-Whitney (Wilcoxon). The significance of the conclusions was determined with $p<0.05$. The study data were tested with statistical software STATGRAPHICS v.4.0 and SPSS 19.0.0.

определена при $p < 0.05$. Данните от проучването са обработени със софтуерни статистически пакети STATGRAPHICS v.4.0 и SPSS 19.0.0.

Резултати

Двете групи не се различават съществено по демографски характеристики. От придружаващите заболявания най-чести са тези от страна на сърдечно-съдовата система, следвани от бъбречни и чернодробни ($p > 0.05$). Разпределението по тежест на ППО (PSI) е посочено в таблица 1. Преобладават пациентите от PSI клас III и IV. Не се установяват статистически значими различия по отношение на разпределението по класове с изключение на клас V, в който болните са само от n_2 .

Results

The two groups have similar demographic characteristics. The most common concomitant diseases are cardio-vascular, followed by renal and liver diseases ($p > 0.05$). The distribution by CAP severity is shown on table 1. The patients of PSI class III and IV are prevailing. There are no significant differences in respect to distribution by classes, except for class V, in which the patients are only from n_2 .

Табл. 1. Демографски и основни характеристики на пациентите.

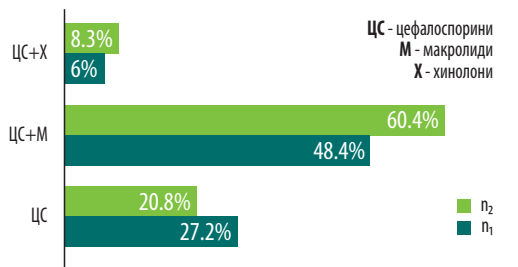
Група		Без КС n_1	КС n_2
Пол	Мъже (%)	18 (54.5)	53 (55.2)
	Жени (%)	15 (45.5)	43 (44.8)
Средна възраст ($\pm SD$)		58.7 (16.9)	62.2 (18.4)
Съпътстващи заболявания, n/% от групата			
ЗСН		10 (30.3)	17 (18)
Чернодробни		1 (3)	8 (8.3)
Бъбречни		4 (13.3)	11 (11.5)
Клас по PSI, брой (% от групата)			
III 17 (14.3)		5 (15.2)	12 (12.5)
IV 107 (82.3)		28 (84.8)	79 (82.3)
V 5 (3.4)		0 (0)	5 (5.2)
Ро изменения, брой (% от групата)			
Мутилобарно ангажиране		9 (27.2)	36 (37.5)
Плеврален излив		3 (9)	10 (10.4)

Table 1. Demographic and main characteristics of the patients.

Group		Without CS n_1	SCS n_2
Gender	Men (%)	18 (54.5)	53 (55.2)
	Women (%)	15 (45.5)	43 (44.8)
Mean age (SD)		58.7 (16.9)	62.2 (18.4)
Concomitant diseases (%)			
Heart failure		10 (30.3)	17 (18)
Liver diseases		1 (3)	8 (8.3)
Kidney diseases		4 (13.3)	11 (11.5)
PSI class, patients (% of the group)			
III 17 (14.3)		5 (15.2)	12 (12.5)
IV 107 (82.3)		28 (84.8)	79 (82.3)
V 5 (3.4)		0 (0)	5 (5.2)
Radiological abnormalities, patients (% of the group)			
Multilobar infiltrate		9 (27.2)	36 (37.5)
Pleural effusion		3 (9)	10 (10.4)

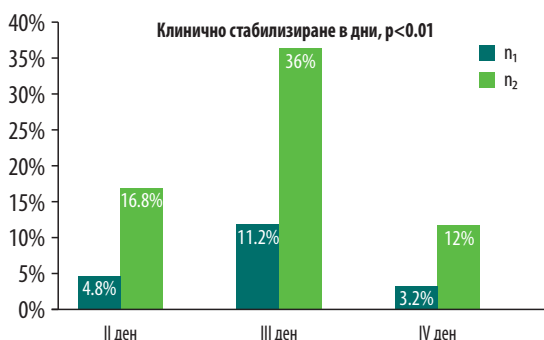
Антимикробното лечение е сходно в двете групи. Прилагани са най-често ceftriaxone с azithromycin, с clarithromycin или с levofloxacin. Няма статистически значими различия в относителния дял на пациентите, лекувани с посочените комбинации (фиг. 1). В 10 от случаите са получени позитивни microbiological резултати от храчка или бронхоалвеоларен лаваж, в 3 лечението е ревизирано съобразно изолирания microbiological причинител. Времето до първата доза и продължителността на антибиотичния курс не показват достоверни разлики при сравнителната оценка.

Фиг. 1. Най-често прилагани антибиотици в двете групи.



Приложението на methylprednisolone в проучването е в дози средно 30 mg (SD±10) за период средно от 6 дни (SD±2.3). Достигането до клинично стабилизиране с подобряване на общото състояние, нормализиране на температурата, сърдечната честота, на кислородната сатурация, е регистрирано за средно 3.5 дни след постъпването в болница и не показва съществени отлики при сравняването. При по-голямата част от болните то е започнало на третия ден – 47.2% от всички изследвани, на 4 и 5 ден – 25.6% и варира в границите от 2-ри до 10-ти ден в n₁ и от 2-ри до 15-ти ден при третиранияте със СКС. Достоверни разлики са намерени при клиничното стабилизиране (фиг. 2) на втори n₁/n₂ (6/21; 4.8%/16.8%), трети (14/45; 11.2%/36%) и пети ден (4/15; 3.2%/12%), т.е. по-голям е процентът случаи от групата със СКС, p<0.01.

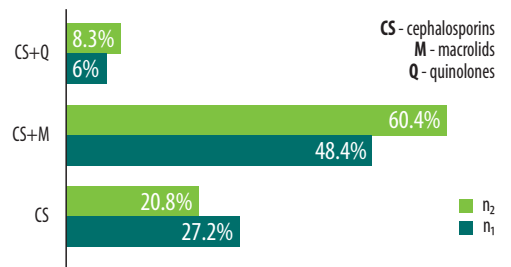
Фиг. 2. Време до достигане на клинично стабилизиране.



При значимо повече пациенти от n₂ е отчетена положителна рентгенологична динамика (фиг. 3) на патоморфологичните изменения – с частична n₁/n₂ (10.8%/29.4%) и пълна резорбция (9.3%/29.4%), p<0.001.

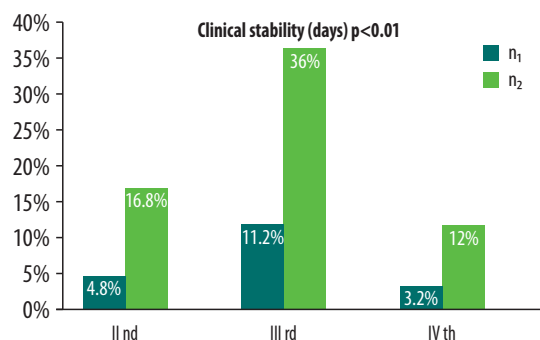
Antimicrobial treatment is similar in both groups. The most commonly used antibiotics are ceftriaxone with azithromycin, with clarithromycin or with levofloxacin. There are no significant differences regarding the proportion of the patients treated with indicated combinations (fig. 1). Positive microbiological results are found in sputum or bronchoalveolar lavage in 10 patients. In 3 of the cases antibiotic treatment is revised because of the microbiological result. The time to the first antibiotic dose and the treatment duration do not show significant differences in comparative assessment.

Fig. 1. The most commonly used antibiotics in both groups.



The application of methylprednisolone in the study is in mean doses 30 mg (SD±10) for mean period of 6 days (SD±2.3). Clinical stability with improving of general condition, normalizing of fever, heart rate, oxygen saturation is registered for average 3.5 days after hospital admission and there are no significant differences between the groups. The recovery started on the 3rd day in most of the patients – 47.2% of all, on the 4th and 5th day – 25.6% and varies in range from the 2nd to the 10th day in n₁ and from the 2nd to the 15th day in SCS group. Significant differences are found in time to reach clinical stability (fig. 2) on the 2nd n₁/n₂ (6/21; 4.8%/16.8%), 3rd (14/45; 11.2%/36%) and 5th day (4/15; 3.2%/12%), i.e. in most cases from group with SCS, p<0.01.

Fig. 2. Time to reach clinical stability.



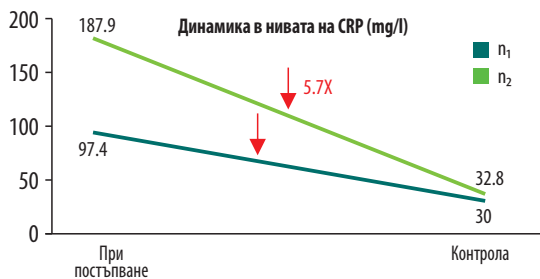
Positive x-ray dynamics (fig. 3) is reported in significant more patients from n₂ – with partial n₁/n₂ (10.8%/29.4%) and complete resolution (9.3%/29.4%), p<0.001.

Фиг. 3. Рентгенологични изменения при изписване.



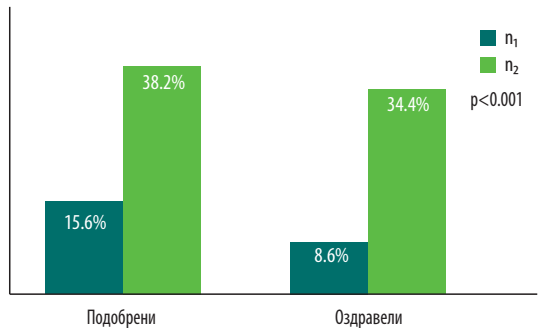
При изследване на CRP (фиг. 4) се установи по-високи нива в n₂ групата със средна стойност при постъпването 187.9mg/l, а в n₁ – 97.41mg/l (p<0.02). Контролите на петия ден показват шесткратно намаляване на стойностите на този показател при пациентите, третиран с СКС и трикратно – в сравняваната група.

Фиг. 4. Динамика в нивата на CRP на първи и пети ден от лечението.



Продължителността на престоя не се различава в двете групи и е средно 8 дни. Повече болни, лекувани и с methylprednisolone, са регистрирани с по-кратък престой – 6, 7 и 8 дни, p<0.02. По отношение на изхода от болестта (фиг. 5), подобрените n₁/n₂ (15.6%/38.2%) и оздравелите (8.6%/34.4%) са значително повече в групата със СКС, а при починалите съотношението е обратно (1.6%/0.8%), p<0.001. При влошените и тези без промяна от лечението няма разлика.

Фиг. 5. Изход от заболяването.



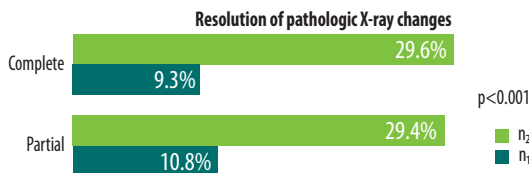
Страничните действия на СКС се извършват с преходна хипергликемия по време на болничния престой, регистрирана при 2 (1.5%) от всички болни.

Обсъждане

Резултатите от нашето наблюдение са в потвърждение на хипотезата за положително повлияване на системния възпалителен отговор и някои клинични параметри при добавяне на СКС към лечението на пациенти с ППО, лекувани в болница.

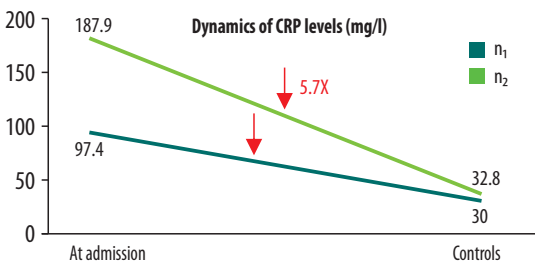
Приложението на methylprednisolone при изследваните болни е в дози средно от 30 mg за сравнително кратък период от време. Дозовите режими и продължителността на при-

Fig. 3. Radiological response at hospital discharge.



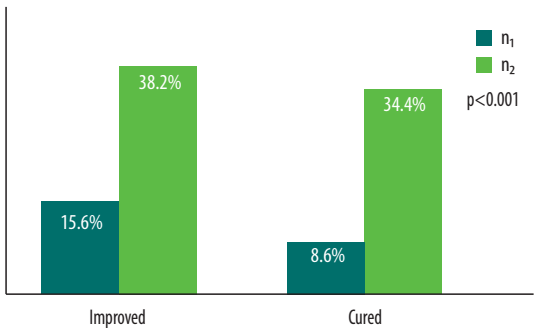
Testing of CRP (fig. 4) found higher levels into n₂ group with mean level at admission 187.9 mg/l, whereas in n₁ – 97.41mg/l (p<0.02). Control tests at 5th day show six-fold reduction of this index in patients treated with SCS and threefold – in the control group.

Fig. 4. Dynamics of CRP levels on the first and fifth day of the treatment.



The length of stay is not different between the two groups and is on average 8 days. Most of the patients that were treated additionally with methylprednisolone were registered with shorter stay – 6, 7 and 8 days, p<0.02. Regarding the outcome of the disease (fig. 5), the patients who improved n₁/n₂ (15.6%/38.2%) and recovered (8.6%/34.4%) are significantly more in the group with SCS, whereas in those who died, the ratio is reversed (1.6%/0.8%), p<0.001. There is no difference in the number of patients with worsening and without change.

Fig. 5. Outcome of the disease.



Side effects from SCS include transient hyperglycemia during the treatment which is registered in 2 (1.5%) of all patients.

Discussion

The results of our survey are confirming the hypothesis of a positive effect on the systemic inflammatory response and some clinical parameters when adding SCS to the treatment of patients with CAP, treated in hospital.

The administration of methylprednisolone in the studied patients is in doses of 30mg on average over a relatively short period of time. The dosing regimens of corticosteroid use, the dura-

ема на кортикостероиди, конкретно използвания препарат, варира в значителна степен в различните проучвания, в които пациентите са получавали hydrocortisone, methylprednisolone, dexamethasone. Продължителността и кратността при третиране със СКС са от еднократно въвеждане до продължителни инфузии за повече от 9 дни. А тази информация е съществена от практическа клинична гледна точка, тъй като терапията в тези случаи би трябвало да е съобразена с много условия (15).

Един от важните показатели, доказващ ефективността на тези медикаменти, е достигане на времето за клинична стабилност. Много автори доказват (2, 8, 9, 20), че при средно-тежка и тежка пневмония, прилагането им ускорява отзвучаването на клиничните симптоми, редуцира продължителността на интравенозния антибиотичен курс и е релевантно от гледна точка на перспективата за редуциране на болничните разходи. В мета-анализ, включващ болни с различни по тежест пневмонии, *Confalonieri et al.* (5) описват намаление на смъртността при пациентите с тежка пневмония и допълнително лечение със СКС. Обобщените резултати на *Nie* и съавтори от рандомизирани контролирани клинични изпитвания при популации с тежка ППО показват асоцииране с подобрена преживяемост в тези случаи (10). Посочвайки ползата от третиране с кортикостероиди, *Tagami* и съавт. (18) считат, че те имат място само заедно с вазопресори при тежки пневмонии със септичен шок. Липсва позитивен ефект относно вътреболничната и 30-дневна смъртност при леки пневмонии (1, 4, 11, 16). Не се препоръчва даването им при респираторен дистрес, свързан с грипна инфекция (13).

Данните от изследваните от нас пациенти са сходни с тези от литературата, доказващи скъсяване на времето до постигане на клинична стабилност при добавяне на СКС, без увеличаване на усложненията.

Резорбцията на рентгенологичните изменения се регистрира в по-висок процент в n_2 групата. В част от публикациите това се потвърждава при болни с тежка пневмония и висок инфламаторен отговор (5, 19). Най-значимият извод от проучването на *Torres et al.* (19) при пациенти с тежки пневмонии е рентгенологичното повлияване с резорбция на инфилтратите с повече от 50% при допълваща терапия с кортикостероиди.

Редукция на нивата на CRP като маркер на системното възпаление се посочва от много от авторите, изучаващи активността на тези медикаменти при пневмонии, като при тежките случаи това действие е по-изявено. При третираните от нас с methylprednisolone, позитивните резултати по отношение на този важен биомаркер на възпалението са много по-демонстративни в сравнение с контролната група. Някои (16, 19) доказват, че СКС оказва по-голямо влияние върху CRP в сравнение с друг важен биомаркер – прокалцитонин (PCT).

tion of the treatment, specifically used medication vary in different degree in various trials where the patients have been received hydrocortisone, methylprednisolone, dexamethasone. The duration and daily dosing varies from single administration to continuous infusions for more than 9 days. This information is important for practical point of view because the treatment with SCS in these cases should be adapted to many conditions (15).

One of the important indicators demonstrating the effectiveness of these drugs is time to reach clinical stability. Many authors prove (2, 8, 9, 20), that in moderate and severe pneumonia, their usage accelerates resolution of clinical symptoms, reduces the duration of intravenous antibiotic course and is relevant from the perspective of reducing hospital costs. In a meta-analysis involving patients with different severity of pneumonia, *Confalonieri et al.* (5) describe the reduction of mortality in patients with severe pneumonia and adjunctive treatment with SCS. The summarized results of *Nie et al.* from randomized controlled clinical trials in populations with severe CAP show an association with improved survival in these cases (10). Highlighting the benefits of treatment with corticosteroids, *Tagami et al.* (18) believe that they have a place only with vasopressors in severe pneumonia with septic shock. There is no positive effect on in-hospital and 30-day mortality in mild pneumonia (1, 4, 11, 16). Their use in respiratory distress associated with influenza infection is not recommended (13).

Data from studied patients in our observation are similar to those of literature, demonstrating a shorter time of achieving clinical stability with the addition of SCS, without increasing complications.

Resolution of radiological changes is registered at a higher rate in the n_2 group. In some publications this is confirmed in patients with severe pneumonia and high inflammatory response (5, 19). The most significant conclusion of the study of *Torres et al.* (19) in patients with severe pneumonia is the x-ray resolution of infiltrates with more than 50% in adjunctive therapy with corticosteroids.

Reduction in CRP levels as a marker of systemic inflammation is indicated by many authors, studying the activity of these drugs in pneumonia and in severe cases this effect is more pronounced. Positive results in terms of this important biomarker of inflammation in this study are much more demonstrative in treated with methylprednisolone than in the control group. Some (16, 19) showed that SCS have greater impact on CRP compared to another important biomarker – procalcitonin (PCT).

Страничните действия от приложението им в нашето наблюдение са минимални – хипергликемия. Те са обект на много изследвания. Според *Ricard u Messika* (12) и *Mikami et al.* (9) употребата им заедно с нервно-мускулни блокери е основен рисков фактор за придобитата мускулна слабост и релативна адренална инсуфициенция при продължителен престой в интензивни отделения на пациенти с тежка пневмония с механична вентилация, септичен шок или ОРДС. В проучването CORTICUS се отчита риск от суперинфекция при прилагането им при сепсис и септичен шок (9, 17). Редки са страничните ефекти като аритмия, кървене от гастроинтестиналния тракт, хипертония, остеопения, хипергликемия и суперинфекция (5, 19).

Извод

Добавянето на СКК в терапията при хоспитализирани болни с ППО с тежест на пневмонията III – V клас по PSI и висок инфламаторен отговор показва определени ползи относно клиничното стабилизиране, рентгенологичното повлияване и изхода от болестта.

Заключение

Въпреки позитивните резултати относно ролята на кортикостероидите при пневмония, рисковете и потенциалните странични действия на тези медикаменти изискват по-нататъшни контролирани клинични изпитвания, за да се дефинира по-добре таргетната популация, преди да се започне по-широка употреба в клиничната практика. Дозата, периодът за приложение, титрирането и страничните ефекти са някои от ключовите въпроси, които се нуждаят от проучване и изясняване.

Side effects of their use in our observation are minimal – hyperglycaemia. They are a subject of many researchs. According to *Ricard & Messika* (12) and *Mikami et al.* (9) their use with neuromuscular blockers is a major risk factor for acquired muscle weakness and relative adrenal insufficiency in patients with severe pneumonia with mechanical ventilation, septic shock or ARDS and prolonged stay in ICU. The risk of superinfection when SCS are used in patients with sepsis and septic shock is established in CORTICUS study (9, 17). Side effects such as arrhythmia, bleeding from the gastrointestinal tract, hypertension, osteopenia, hyperglycemia and superinfection are rare (5, 19).

Conclusion

The addition of SCS to the therapy in hospitalized patients with CAP and severity III – V class according to PSI and high inflammatory response shows certain benefits on clinical stability, radiological improvement and outcome of the disease.

Final remarks

Despite of positive results concerning the role of SCS in pneumonia, the risks and potential side effects of these drugs need further controlled clinical trials to define better the target population before starting wider use in clinical practice. The dose, frequency of administration, titration and side effects are the key points that are needed to be studied and clarified.

Книгопис:

References:

1. Agustí C., Ran A., Filella X. et al. Pulmonary infiltrates in patients receiving long-term glucocorticoid treatment: etiology, prognostic factors and associated inflammatory response. *Chest* 2003; 123: 488–498.
2. Blum C., Nigro N., Briel M. et al. Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;18;385(9977):1511-1518.
3. Chen Y., Li K., Pu H., Wu T. Corticosteroids for pneumonia (Review) Copyright © 2012. The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
4. Confalonieri M., Annane D., Antonaglia C., Santagiuliana M., Borriello M., Meduri U. Is prolonged low-dose glucocorticoid treatment beneficial in community-acquired pneumonia? *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2013;15(2):158-166.
5. Confalonieri M., Urbino G., Potena A., et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia. A preliminary randomized study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 242–248.
6. Fernández-Serrano S., Dorca J., Garcia-Vidal C. et al. Effect of corticosteroids on the clinical course of community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Critical Care.* 2011, 15 (2):R96.
7. Garcia-Vidal C., Calbo E., Pascual V., Ferrer C., Quintana S., Garau J. Effects of systemic steroids in patients with severe community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 951–956.
8. Meijvis S., Hardeman H., Remmelts H. et al. Dexamethasone and length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011; 11; 377(9782): 2023-2030.
9. Mikami K., Suzuki M., Kitagawa H. et al. Efficacy of corticosteroids in the treatment of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Lung.* 2007; 185 (5): 249-255.
10. Nie W., Zhang Y., Cheng J., Xiu Q. Corticosteroids in the treatment of community acquired pneumonia in adults: a meta-analysis *PLOS ONE* 2012; 7 (10): e47926.
11. Prina E., Ceccato A., Torres A. New aspects in the management of pneumonia. *Critical Care.* 2016; 20:267.
12. Ricard J., Messika J. Low-dose corticosteroids during severe community -acquired pneumonia: end of the story. *Eur. Respir. J.* 2015; 45: 305–307.
13. Rodrigo C., Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J., Lim W. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016;3:CD010406.
14. Sibila O., Agustí C., Torres A. Corticosteroids in severe pneumonia *Eur. Respir. J.* 2008; 32: 259–264.
15. Siemieniuk R., Meade M., Alonso-Coello P. et al. Corticosteroid therapy for patients hospitalized with community acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2015;163:519-528.
16. Snijders D., de Graaff C., van der Werff T., et al. The influence of prednisolone on C-reactive protein and procalcitonin in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2010; 36: Suppl. 54, 617s–618s.
17. Sprung C., Annane D., Keh D. et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358:111-124.
18. Tagami T., Matsui H., Horiguchi H., Fushimi K., Yasunaga H. Low-dose corticosteroid use and mortality in severe community-acquired pneumonia patients. *Eur. Respir. J.* 2015; 45: 463–472.
19. Torres A. Sibila O., Ferrer M. et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community acquired pneumonia and high inflammatory response - a randomized clinical trial. *JAMA.*2015;313(7):677-686.
20. Wirz S., Blum C., Schuetz P. et al. Pathogen- and antibiotic-specific effects of prednisone in community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2016; 48(4): 1150-1159.

original articles

APPLICATION OF SYSTEMIC CORTICOSTEROIDS IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA

Thoracic Medicine
Volume VIII, Issue 4
December 2016

Кореспонденция

доц. д-р Павлина Глоговска, дм
Клиника по пневмология и фтизиатрия
УМБАЛ „Георги Странски“ – Плевен
Медицински Университет – Плевен
ул. „Ген. Вл. Вазов“ 81
5800 Плевен

Correspondence

Assoc. prof. Dr. Pavlina Glogovska, MD, PhD
Clinic of pneumology and phthysiatry
UMHAT “Georgi Stranski” – Pleven
Medical University – Pleven
81 “Gen Vl. Vazov” Str.
5800 Pleven, Bulgaria

e-mail:
pglogovska@gmail.com

ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ АСПЕКТИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ ПО БИОПСИЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ЮЖНА БЪЛГАРИЯ

С. Генова¹, В. Беловеждов¹, П. Учиков²

Катедра „Обща и клинична патоанатомия и секция съдебна медицина“,
Медицински Университет – Пловдив, МФ¹
Медицински Университет – Пловдив²

Резюме

Увод: Белодробният карцином е социално значимо заболяване, което показва нарастващи тенденции в заболяемостта и смъртността и при двата пола. Ние си поставихме за цел да проучим епидемиологичните аспекти при заболяемостта от белодробен карцином в Южна България (пол, възраст, клиничен стадий, морфология, хистологична диференциация и тютюнопушене) и диагностичните възможности при ендоскопски биопсии и резекционни материали.

Материал и методи: Изследвани са 240 белодробни карцинома: 170 ендоскопски биопсии и 70 резекционни материала на случаен принцип. Всички материали са типизирани имунохистохимично със CK7, TTF1, NAPSIN A, p63, CK34βE12 и Synaptophysin.

Резултати: Заболяемостта и смъртността от белодробен карцином при мъжете е близо 7 пъти по-висока в сравнение с жените. За Южна България заболяемостта от белодробен карцином е най-голяма във възрастта между 60-69 г. както при мъжете, така и при жените. Тютюнопушенето е основен рисков фактор при мъжете, докато при жените той заема малък дял в карциногенезата. В IIIB и IV клиничен стадий се диагностицират 69.3% от пациентите. В нашето проучване преобладават аденокарциномите (49.9%), на второ място са плоскоклетъчните карциноми (37.4%).

Ключови думи: белодробен карцином, аденокарцином, епидемиология, хистология, клиничен стадий

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS IN PATIENTS WITH LUNG CANCER STUDIED FROM BIOPSY MATERIAL ENCOMPASSING CASES FROM SOUTHERN BULGARIA

S. Genova¹, V. Belovegdov¹, P. Uchikov²

Department of General and Clinical Pathology and Forensic Medicine,
Medical Faculty, Medical University – Plovdiv¹
Medical Faculty, Medical University – Plovdiv²

Abstract

Introduction: Lung cancer is a socially significant disease, which shows increasing trends in morbidity and mortality in both sexes. We set the goal to investigate the epidemiological aspects in the incidence of lung cancer in Southern Bulgaria (gender, age, clinical stage, morphology, histological differentiation and smoking) and diagnostic capabilities in endoscopic biopsies and resection materials.

Material and Methods: For the purpose of the present study are investigated prospectively and retrospectively endoscopic and resection materials of 240 patients. Primary lung carcinomas were analysed with 5 immunohistochemical markers (SK7, TTF1, NAPSIN A for adenocarcinomas, p63 and CK34βE12 for squamous cell carcinomas and Synaptophysin for small cell carcinomas).

Results: The incidence and mortality from lung cancer in male is nearly 7 times higher than female. South Bulgaria incidence of lung cancer is highest between the ages of 60-69 in both sexes. Smoking is a major risk factor in men, while in women it takes a small proportion in carcinogenesis. 69.3% of patients are diagnosed in IIIB and IV clinical stage. In our study prevail lung adenocarcinomas (49.9%), in second place are squamous cell carcinomas (37.4%).

Keywords: lung cancer, adenocarcinoma, epidemiology, histology, clinical stage

Данните, публикувани през 2013 година от Националния Раков Регистър (НРР), отново показват нарастване на заболяемостта от белодробен карцином и при двата пола. Тя е на първо място сред мъжете – 23.7% и на пето сред жените с 5.5%. През 2013 са регистрирани 4 160 нови случаи, от които 80.8% са мъже. Фактичката заболяемост е 95.1 на 100 000 мъже и 21.4 на 100 000 жени и е по-висока от средната за Европа – 68.3 на 100 000 мъже и смъртност – 67.7 и 59.1 на 100 000 мъже (2).

За разлика от 2012 година, където най-висока е била заболяемостта в Плевен, Шумен и Кърджалийска области, за 2013 стандартизираната заболяемост от рак на белия дроб при мъжете е най-висока в областите Плевен, Враца и Велико Търново (над 60 на 100 000), а при жените – в Плевен, София-град и Враца (над 12 на 100 000). Възрастовият пик е 70 – 74 години, а най-често документираният хистологичен вид белодробен карцином отново е плоскоклетъчният – (50.2%) от всички морфологично доказани случаи. Без морфология, т.е. без екзактно типизиране са 1116 случая или 26.8%. Около 70% от пациентите са диагностицирани в III и IV стадий (3).

Ние си поставихме за цел да съпоставим данните от наше проучване с данни от литературата за епидемиологичните аспекти при заболяемостта от белодробен карцином в България (пол, възраст, клиничен стадий, морфология, хистологична диференциация и тютюнопушене) и диагностичните възможности при ендоскопски биопсии (ЕБ) и резекционни материали (РМ).

Материали и методи:

За целта проведохме рандомизирано проучване на ендоскопски и резекционни материали от 240 пациента, получени от УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив и материали от Южна България (Старозагорска, Хасковска, Кърджалийска област).

Период на изследването:

От януари 2011 до януари 2015 – 4 годишен период. Чрез работна карта са събрани данните за възраст, пол, клиничен стадий и тютюнопушене в пакетогодини (ПКГ).

След първоначалното светлинно микроскопско типизиране на туморите, съобразно класификацията по СЗО 2004 година, материалите са ретипизирани в съответствие с последните критерии на Новата IASLC/American Thoracic Society/ European Respiratory Society – Международна Мултидисциплинарна Класификация за НДКБК от 2011 година за тумори на белия дроб (7,8).

На втори етап са типизирани имунохистохимично материалите от първични белодробни карциноми с 5 маркера – цитокератин 7 (CK7), тиреоиден транскрибиращ фактор 1 (TTF1), NAPSIN A за аденокарциноми (АК), p63 и цитокератин 34βE12 (CK34βE12) за плоскоклетъчни карциноми (ПКК) и synaptophysin за дребноклетъчни карциноми (ДК).

Материалите са разделени в две групи:

I. Ендоскопски материали: n=170бр.

II. Резекционни материали: n=70бр. Общо

Published data in 2013 by the National Cancer Register (NCR) showed an upward trend in the incidence of lung cancer in both genders. It ranks first among males – 23.7%, and fifth among females with 5.5%. In 2013, there were 4 160 new cases, of which 80.8% were males. The actual incidence is 95.1 per 100,000 males and 21.4 per 100,000 females. It is higher than the European average – 68.3 per 100 000 male and mortality – 67.7 and 59.1 per 100 000 males (2).

Unlike 2012, where the highest incidence was seen in Pleven, Shumen and Kardzhali regions, for 2013 the generalized incidence of lung cancer in males is highest in the regions of Pleven, Vratsa and Veliko Tarnovo (over 60/100 000), and for females – in Pleven, Sofia-city and Vratsa (over 12 per 100 000). The age peak is 70-74 years and the most common histologic type lung carcinoma is still squamous carcinoma – 50.2% of all morphologically proven cases. Without morphology and exact typing are 1116 cases (26.8%). About 70% of patients are diagnosed in stage III and IV (3).

We set the goal to compare the data from our study with data from the literature for epidemiological aspects in the incidence of lung cancer in Bulgaria (gender, age, clinical stage, morphology, histological differentiation and smoking) and the diagnostic potential of endoscopic biopsies (EB) and resection materials (RM).

Materials and Methods:

For the purpose of the present study we set randomized investigation of endoscopic and resection materials from 240 patients that were received from University Hospital 'St. George' – Plovdiv and materials from Southern Bulgaria (Stara Zagora, Haskovo, Kardzhali regions).

Study duration:

From January 2011 to January 2015 data was collected for age, gender, clinical stage and smoking in pack-years (PY).

After the initial light microscopic typing of tumors, according to WHO classification from 2004, the materials are typified according to the latest criteria of the new IASLC/American Thoracic Society / European Respiratory Society – Multidisciplinary International Classification of NSCLC from 2011 for lung tumors (7, 8).

Primary lung carcinomas were analyzed with 5 immunohistochemical markers (cytokeratin 7 (CK7), thyroid-transcription factor 1 (TTF1), NAPSIN A for adenocarcinomas (AC), p63 and cytokeratin 34βE12 (CK34βE12) for squamous cell carcinomas (SCC) and synaptophysin for small cell carcinomas.

The materials are divided into two groups:

I. Endoscopic materials: N= 170.

II. Resection materials: N=70. In total 240 lung carcinomas were examined.

240 изследвани белодробни карциноми.

По отношение на тютюнопушенето пациентите се разпределиха в четири групи:

а. Непушачи – пациенти, които са пушили <100 цигари през живота си;

б. Бивши пушачи – лица с консумация на >100 цигари, но които са спрели да пушат в продължение поне на 2 години преди откриването на туморния процес;

в. Активни пушачи – пациенти, които все още пушат в момента на откриване на заболяването;

г. Пасивни пушачи – пациенти, които редовно са излагани на тютюнев дим у дома или на работното място.

Потреблението на цигари е отчетено в ПКГ – един пакет изпушени цигари на ден.

Статистически методи:

Анализът на данните се извърши с помощта на SPSS версия 17 (статистически пакет за социални науки) и Microsoft Excel 2007 (MS Office). Проверка на хипотезата за независимост на две случайни величини (сравнителен анализ на ЕБ и РМ) се извърши чрез Student's t-test. При проверка на хипотезата за вида на разпределението на случайни величини използвахме χ^2 критерий на Пирсън. Р-стойностите по-малки от 0.05 се приеха за статистически значими. Използвахме бинарен логистичен регресионен анализ за сравнение експресията на антителата в двете групи биопсии. Изчислени са коефициентните съотношения (OR) и 95% доверителен интервал (CI).

Резултати:

Възрастовата заболяемост, групирана по десетилетия, е представена на табл. 1. Най-висок е пикът на заболяемост в периода 60-69 години както при мъжете, така и при жените. Отношението мъже:жени е 6.7:1. Сравнителната характеристика и в двете групи материали (ЕБ и РМ) също показва пик в 7-то десетилетие (фиг. 1).

In regard to smoking, patients were distributed into four groups:

a. Non-smokers – patients who smoked <100 cigarettes in their lifetime;

b. Former smokers – people with consumption of >100 cigarettes, but who have stopped smoking for at least two years before the discovery of the tumor process;

c. Active smokers – patients who are still smoking at the time of detection of the disease;

d. Passive smokers – people who are regularly exposed to tobacco smoke at home or at the workplace.

Cigarette consumption was recorded in PY - a package of cigarettes smoked per day.

Statistical Methods:

Data analysis was performed using SPSS version 17 (Statistical Package for Social Sciences) and Microsoft Excel 2007 (MS Office). Hypothesis testing for independence of two random variables (comparative analysis of EB and RM) was performed with Student's t-test for the difference between two means. χ^2 Pearson's criterion were used for testing the hypothesis for the type of distribution of random variables. P-values less than 0.05 were considered significant. We used a binary logistic regression analysis to compare the expression of antibodies in both group biopsies. The coefficient ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) were calculated.

Results:

The age-related incidence by decades is presented in table 1. The peak incidence is between 60-69 years in both males and females. Male to female ratio is 6.7:1. The comparative characteristic in both groups (EB and RM) also shows a peak in the 7th decade (fig. 1).

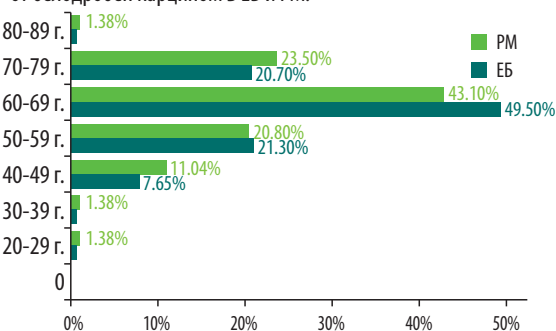
Табл. 1. Разпределение на заболяемостта от белодробен карцином в различните десетилетия по пол.

Пол	30-39 години	40-49 години	50-59 години	60-69 години	70-79 години	≥80 години
Мъже %n=206/240	1 0.42%	14 5.8%	33 13.86%	120 50.4%	37 15.54%	1 0.42%
Жени %n=34/240	1 0.42%	4 1.68%	10 4.2%	12 5.04%	7 2.94%	0

Table 1. Distribution of lung cancer incidence in the different decades by gender.

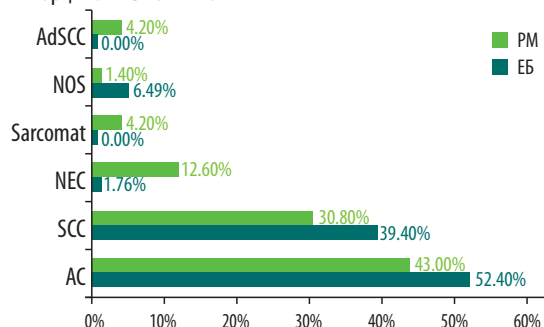
Gender	30-39 years	40-49 years	50-59 years	60-69 years	70-79 years	≥80 years
Male %n=206/240	1 0.42%	14 5.8%	33 13.86%	120 50.4%	37 15.54%	1 0.42%
Female %n=34/240	1 0.42%	4 1.68%	10 4.2%	12 5.04%	7 2.94%	0

Фиг. 1. Възрастово разпределение на заболялите от белодробен карцином в ЕБ и РМ.



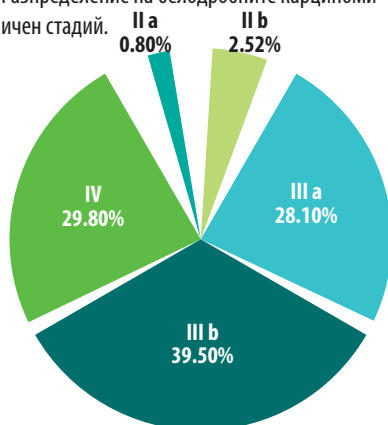
По хистологичен вариант и в двете изследвани групи преобладават аденокарциномите, съответно ЕБ – 52.4% и РМ – 43%, последвани от плоскоклетъчните карциноми – 39.4% и 30.4% (фиг. 2).

Фиг. 2. Съпоставка на хистологичните варианти на белодробни карциноми в ЕБ и РМ.



Диагностицирането на заболяването е най-често в IIIB стадий – 39.5%, последвано от IV стадий – 29.8% и IIIA стадий – 28.1% (фиг. 3).

Фиг. 3. Разпределение на белодробните карциноми по клиничен стадий.



Сред заболялите от белодробен карцином най-висок е делът на пушачите с над 40 ПКГ (61.5%). На второ място са бившите пушачи – 26.2%, непушачи – 10.3% и пасивни пушачи 1.3%. При заболялите се наблюдава линейна зависимост между възрастта и продължителността на тютюнопушене в ПКГ (фиг. 4).

Фиг. 4. Линейна зависимост между възрастта и продължителността на тютюнопушене в ПКГ. Абсциса – десетилетия. Ордината – експозиция на тютюнев дим – логистичен регресионен анализ.

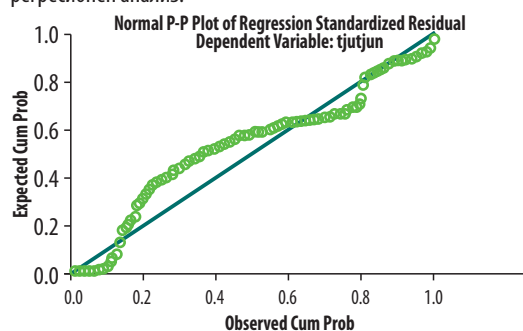
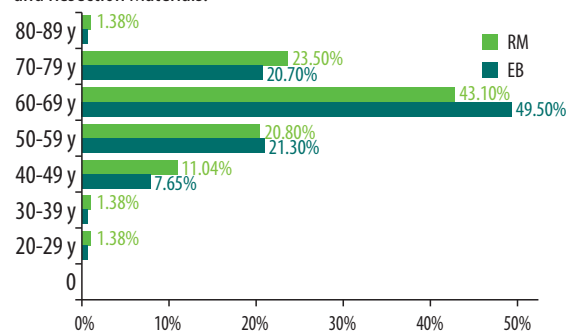
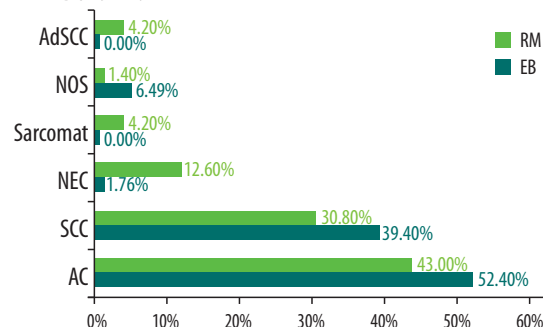


Fig. 1. Age distribution of lung cancer in Endoscopic Biopsies and Resection Materials.



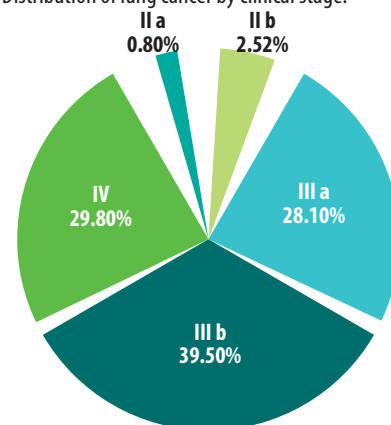
In both studied groups prevail adenocarcinomas (EB – 52.4% and RM – 43%, respectively), followed by squamous cell carcinomas – 39.4% and 30.4% (fig. 2).

Fig. 2. Comparison of histological variants of lung carcinomas in EB and RM.



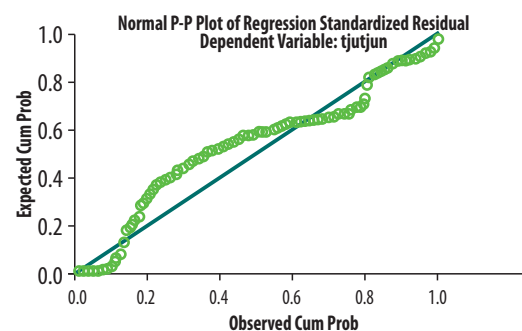
Detection of the disease is most common in stage IIIB – 39.5%, followed by stage IV – 29.8% and IIIA stage – 28.1% (fig. 3).

Fig. 3. Distribution of lung cancer by clinical stage.



Among the lung carcinoma cases the highest proportion consists of smokers with more than 40 PY (61.5%). In second place are former smokers – 26.2%, non-smokers – 10.3% and 1.3% passive smokers. In the patients, a linear relationship is observed between age and duration of smoking in PY (fig. 4).

Fig. 4. A linear correlation between the age and duration of smoking in PY. X-axis – decades. Y-axis – exposure to tobacco smoke – logistic regression analysis.



По хистологична диференциация прева- лират умерено диференцираните карциноми – 57.5%, ниско диференцираните карциноми са 32.3%, а невъзможност за типизация уста- новихме в 10.9%. Съобразно новите изисква- ния, тази група е причислена към неопреде- лен тип карциноми на белия дроб (НОТ). На табл. 2 са представени характеристики на па- циентите като пол, възраст, тютюнопушене, клиничен стадий, хистологичен тип и хисто- логична диференциация.

Обсъждане:

В изследваната група от 240 пациенти, за- болели от белодробен карцином, преоблада- ват мъжете, като честотата им в сравнение с жените е 6.7:1. Средната възраст на заболяли- те е еднаква и при двата пола – 60.5±8.8 годи- ни. Най-висока е заболяемостта в 7-то десети- летие (60-69 год.) както за мъжете, така и за жените (съответно 50.4% мъже и 5.04% жени).

In histological differentiation prevail moderately differentiated carcinomas – 57.5%, low differen- tiated carcinomas are 32.3% and carcinomas that are undefined – 10.9%. According to the new requirements this group is assigned to not- otherwise specified carcinomas of the lung (NOS). Table 2 presents characteristics of the patients such as gender, age, smoking, clinical stage, histological type and histological differen- tiation.

Discussion:

In the study group of 240 patients, males are prevailing and their ratio compared to females is 6.7:1. The average age is the same in both sexes 60.5±8.8 years. The highest incidence of lung carcinoma is in the 7th decade (60-69 year) – both for males and females (male/female ratio 50.4%/5.04%). In the 6th and 8th decade the mean incidence is 13.86% and 15.54% for males,

Табл. 2. Обобщена характеристика на всички изследвани пациенти с белодробен карцином.

Клинико-патологични характеристики, n=240			
Характеристики	Пациенти		
Възраст			
Средна стойност	60.5 г		
Стандартно отклонение	± 8.8 г		
Пол	№	%	
мъже	206/240	86.5%	
жени	34/240	14.3%	
Тютюнопушене*			
Пушачи	143/231	61.5%	p<0.05
Бивши	61/231	26.2%	p<0.05
Непушачи	24/231	10.3%	
Пасивни	3/231	1.3%	
Клиничен стадий		0.026 [‡]	
IIa	2/240	0.84%	
IIb	6/240	2.52%	
IIIa	67/240	28.1%	
IIIb	94/240	39.5%	
IV	71/240	29.8%	
Хистологичен тип	При ИХХ	0.000 [‡]	
АК	120/240	49.9%	
ПКК	89/240	37.4%	
АдСКК	4/240	1.68%	
ЕНЕК	12/240	5.04%	
Саркоматоидни	3/240	1.26%	
НОТ	12/240	5.04%	
Хистологична Диференциация		0.02	
G2	137/240	57.5%	
G3	32.3/240	32.3%	
G4	26/240	10.9%	

Легенда: * за 9 пациента липсва информация; [†] дескриптивен анализ; [‡] многофакторен регресионен анализ.

Table 2. Summarized characteristics of all examined patients with lung cancer.

Clinicopathological features, n=240			
Features	Patients		
Age			
Average	60.5 y		
Std. deviation	± 8.8 y		
Gender	Nº	%	
Male	206/240	86.5%	
Female	34/240	14.3%	
Smoking history*			
Smokers	143/231	61.5%	p<0.05
Former smokers	61/231	26.2%	p<0.05
Non smokers	24/231	10.3%	
Passive smokers	3/231	1.3%	
Clinical stage		0.026 ^a	
Ila	2/240	0.84%	
IIb	6/240	2.52%	
IIla	67/240	28.1%	
IIlb	94/240	39.5%	
IV	71/240	29.8%	
Histological type		With IHH 0.000 ^b	
AC	120/240	49.9%	
SCC	89/240	37.4%	
AdSCC	4/240	1.68%	
LCNEC	12/240	5.04%	
Sarcomatoid	3/240	1.26%	
NOS	12/240	5.04%	
Histological Differentiation		0.02	
G2	137/240	57.5%	
G3	32.3/240	32.3%	
G4	26/240	10.9%	

Legend: * missing information for 9 people; ^a descriptive analysis; ^b multivariate regression analysis.

В 6-то и 8-то десетилетие заболяемостта се движи средно 13.86% и 15.54% за мъжете, и 4.2% и 2.94% за жените. При жените пикът на заболяемост от белодробен карцином обхваща 20-годишен период – между 50 и 70 години, като 22/34 или 64.7% са диагностицирани в този възрастов диапазон. Съпоставката и при двете групи пациенти с резецирани белодробни тумори и ЕБ показва пик на заболяемост във възрастта от 60-69 години ($\chi^2=0.212$, разликата не е статистически значима) като плавно се покачва след 50-тата година и в двете групи, и плавно спада след 70-тата година с ~ 20%-23%, за да стигне ~1 регистриран случай на 240 заболели след 80-тата година. Двете величини са съпоставими. Нашите данни за Южна България се различават от НРР, където по национални данни пикът на заболяемост е между 70-74 години.

Основната доказана причина за рак на белия дроб при до 90% от пациентите е тютюнопушенето. Изчислено е, че бронхогенни кар-

и 4.2% и 2.94% for females. In women, the peak incidence of lung cancer covers 20-year period – between 50 and 70 years, with 22/34 patients or 64.7% are diagnosed in this age range. The comparison in both group of patients with resected lung tumors and EB shows a peak incidence in the age of 60-69 years ($\chi^2=0.212$, the difference is not statistically significant), with a smooth rise after 50 years in both groups, and then gradually decline after 70 years with ~ 20%-23% with reaching 1 registered case out of 240 diseased after 80 years. Both variables are comparable. Our data for South Bulgaria differs from NCR where national data peak incidence is between 70-74 years.

The main proven cause of lung cancer in up to 90% of patients is smoking. It is estimated that bronchogenic carcinoma develops from 10 to

циноми развиват от 10 до 15% от всички пушачи (13, 14). В нашето изследване преобладават пушачите с над 40 ПКГ (61.5%), а дялът на бившите пушачи с 30-40 ПКГ стаж също е висок – 26.2%. Това показва, че спирането на тютюнопушенето в по-късна възраст слабо повлиява риска за развитие на белодробен карцином, като сравнението е статистически значимо ($p < 0.05$). Общият дял на активните пушачи, бивши пушачи и 3-ма пасивни пушачи (2 жени и 1 мъж), заболели от карцином на белия дроб, е 89%. При мъжете най-висок е процентът на активните пушачите с 40 ПКГ – 60/148 (40.8%). Няма статистическа връзка между хистологичната диференциация на туморите и продължителността на тютюнопушене ($p > 0.05$, $\chi^2 = 617$). И при трите хистологични варианта (АК, ПКК и ДК) повечето пациенти са дългогодишни пушачи.

Разпределението по клиничен стадий е както следва: изследването показва най-висока откриваемост на заболяването в IIIB стадий – 39.5%. Висок е процентът на диагностицираните в IIIA стадий – 28.1%, а пациентите в IV стадий са повече от $\frac{1}{4}$ (29.8%). Само 1.8% са ранно диагностицираните пациенти във II клиничен стадий. Анализът на ситуацията през 2006 година сочи, че само 10.1% от пациентите се диагностицират в I и II стадий, 39.4% са в III, 35.4% в IV стадии, а 15.1% не са стадирани. В годината на диагностицирането умират 38% от новозаболените, а до хирургично лечение достигат едва 9% от случаите (5). С метастази в ипсилатералните регионални лимфни възли (N1, N2, N3) или с далечни метастази са най-малко $\frac{3}{4}$ от пациентите с рак на белия дроб към момента на поставяне на диагнозата. Петгодишна преживяемост при рак на белия дроб имат само около 15% от диагностицираните. Обобщените литературни данни показват, че при ранно откриване на белодробния рак и пълна резекция, се подобрява 5-годишната преживяемост в 60% от заболялите (13). За България статистиката от НРР от 2012-13 г също показва, че около 70% от пациентите се диагностицират в напреднал (трети и четвърти) стадий на заболяването. При 14% то е в първи и втори стадий, при останалите стадият е неуточнен – 31% от случаите (2).

В нашето проучване преобладават умерено диференцираните карциноми в G2 хистологичен стадий – 57.5%, като дялът на ниско и недиференцираните тумори сумарно също е висок – в G3 и G4 стадий са 43.2%, което обяснява затрудненията в диагностиката и точната морфология без имунохистохимия. Високият процент карциноми в G3 и G4 хистологичен стадий подчертава необходимостта от имунохистохимия в малките материали дори при „ясни“ за патолога случаи.

В нашето извадково проучване за Южна България, и в двете групи най-честият диагностициран хистологичен вариант (след IHH типизиране) е аденокарциномът: 52.4% в ЕБ и 43% в РМ, на второ място е ПКК, съответно с 39.4 и 30.8%, $p < 0.05$. Ние отчетохме висок процент хипердиагностицирани ПКК, 13.4% от които бяха ретипизирани в аденокарциноми

15% of all smokers (13, 14). In our study prevail smokers with over 40 PY (61.5%) and the proportion of former-smokers with 30-40 PY is also high – 26.2%. This indicates that smoking cessation in older age slightly affects the risk of developing lung cancer, comparison is significant ($p < 0.05$). The overall proportion of active smokers, former smokers and 3 passive smokers (2 women and 1 man) that developed lung cancer is 89%. For men, the highest percentage consists of active smokers with over 40 PY – 60/148 (40.8%). There is no statistical correlation between the histological differentiation of tumors and duration of smoking ($p > 0.05$, $\chi^2 = 617$). In the all three histological variants (AC, SCC and small cell carcinomas) most patients are longtime smokers.

The distribution by clinical stage is as follows: the survey shows highest detection of the disease in stage IIIB – 39.5%, tumors between 3-5 cm, metastases in regional and mediastinal lymph nodes and / or involvement of the pleura. We detected a high percentage of diagnosed in stage IIIA – 28.1%. More than $\frac{1}{4}$ (29.8%) are inoperable patients in stage IV. Only 1.8% were early diagnosed patients in II clinical stage ($n=242$, $p=0.026$). The analysis of the situation in 2006 showed that only 10.1% of patients are diagnosed in stage I and II, 39.4% in III, 35.4% in the stage IV, while in 15.1% staging is not performed. In the year of diagnosis 38% of newly diagnosed patients die and surgical treatment is performed only 9% of cases (5). With metastases in ipsilateral regional lymph nodes (N1, N2, N3) or with distant metastases are at least $\frac{3}{4}$ of the patients with lung cancer at the time of diagnosis. Five-year survival rate for lung cancer have only about 15% of diagnosed. Aggregated literature data shows that early detection of lung cancer and complete resection improve 5-year survival in 60% of the patients (13). Bulgarian statistics of NCR from 2012-2013 also shows that about 70% of patients are diagnosed in advanced (third and fourth) stage of the disease. 14% of patients are in the first and second stage, in the remaining stage is unspecified – 31% of cases (2).

In our study, moderately differentiated cancers in G2 histological stage are prevalent – 57.5%, the total proportion of low and undifferentiated tumors is also high – in G3 and G4 stage are 43.2% of carcinomas, which explains the difficulties in the exact morphology without immunohistochemistry. This high percentage of tumors in G3 and G4 underline the necessity for immunohistochemical analysis in small lung materials, even in "clear" for the pathologist cases.

In our South Bulgarian survey the most common histological diagnosis of lung cancer (after IHH typing) in both groups is adenocarcinoma: 52.4% in EB and 43% in RM. Second is the SCC, respectively 39.4% and 30.8%, $p < 0.05$. Our data is different from national statistics, where the SCC continues to occupy a leading role in the incidence of lung cancer. We believe that this discrepan-

след ИХХ изследване. След пълен имунохистохимичен анализ ние ретипизирахме 44/170 (25.9%) от ендоскопските биопсии. Нашите данни не съвпадат с националната статистика, където ПКК продължава да заема водеща роля в заболяемостта от белодробен карцином. Считаме, че това разминаване се дължи на пропуск в типизирането на ниско или недиференцирани белодробни карциноми. Най-често това се случва при солидните ниско диференцирани аденокарциноми, които светлинномикроскопски наподобяват плоскоклетъчните карциноми поради загуба на лумени, липса на муцин, удължаване на клетките и групирането им в солидни гнезда. По тази причина *Travis et al.* отделят този вариант като самостоятелен подвид – солиден аденокарцином със „сквамоиден вид“ (9, 10). В нашето изследване именно тези карциноми съставляват ¼ от материалите – 19/120 (22.8%). Обобщените литературни данни също установяват по-висока честота на аденокарциномите – 38.5%, на второ място са ПКК (~20%), дребноклетъчните карциноми съставляват 15%. През последните няколко десетилетия честотата на аденокарциномите се е увеличила значително и аденокарциномът на белите дробове е заменил плоскоклетъчния като най-разпространен вид недребноклетъчен белодробен карцином (НДБК) (6, 7). Метастазният профил на НДБК също се е променил значително, за което има значение драстичното нарастване на белодробния аденокарцином в спектъра на хистологичните варианти. По литературни данни е нараснала честотата на хематогенните метастази при минимално засягане на лимфните възли (4).

Сравнителният анализ на диагностичните възможности от преди 2 десетилетия показва, че имунохистохимията значително е подобрила коректността в диагностиката. Така например, в проучване на *Ангелов и сътр.* от 1993 година върху аутопсионен материал, хистологичната картина на светлинен микроскоп е показала, че преобладават дребноклетъчните карциноми – 37.7 % от случаите. ПКК е 27.80 %, а АК – 27.39 %. Мъжете са били засегнати само 3 пъти по-често от жените. Най-много пациенти са били в IV стадий на болестта (66.32 %) и в III B стадий (24.48 %) (1). От тогава до сега има известно подобрение в откриваемостта на заболяването: диагностицираните в IV стадий са под 30%, като най-висок е процентът на новооткритите случаи в IIIB стадий.

По-големите материали предполагат и по-добра диагностика при субтипизирането, както и прилагане на повече ИХХ маркери за точна типизация, което обяснява и присъствието на аденосквамозни, саркоматоидни, по-висок процент едроклетъчни невроендокринни карциноми и малък брой неопределен тип (НОТ – НДБК), както и отдиференцирането им от мезотелиоми и метастатични карциноми (11). По тази причина в ЕБ процентът на недиагностицираните карциноми НОТ-НДБК е по-висок – 6.49%, $p > 0.05$ (по наши данни). Ниската разпознаваемост на дребноклетъчните и едроклетъчните невроендокринни карциноми в ЕБ спрямо РМ, 1.76 c/y 12.6 се дължи на

cy is due to the gap in typing low or undifferentiated lung carcinomas. Most often this happens with solid low differentiated adenocarcinomas, which microscopically resemble squamous carcinomas due to loss of lumens, lack of mucin, elongation of the cells and grouping them into solid nests. For this reason, *Travis et al.* released this subtype as a separate subspecies – solid adenocarcinoma with "squamoid appearance" (9, 10). In our study these cancers account for ¼ of the materials – 19/120 (22.8%). Pooled literature data also establish a higher incidence of adenocarcinomas – 38.5%, second are SCC ~ 20%, small lung carcinomas account for 15%. In recent decades, the incidence of adenocarcinomas had increased significantly, and lung adenocarcinoma replaced squamous cell carcinoma as most common type of non-small cell lung carcinomas (NSCLC) (6, 7). Metastatic NSCLC profile has also changed significantly, which is due to the significant increase of lung adenocarcinomas in the spectrum of the histological variants. In literature, there is increasing of the prevalence of hematogenous metastases with minimal involvement of lymph nodes (4).

Comparative analysis of diagnostic options 2 decades ago shows that immunohistochemistry significantly improved the accuracy in diagnosis. For example, in a study of *Angelov et al.* from 1993 on post mortem material, the histology of a light microscope showed that the small cell lung carcinomas are prevailing – 37.7% of cases, SCCs are 27.80%, and ACs – 27.39%. Men were affected only 3 times more often than women. Most patients had been in stage IV disease (66.32%) and stage IIIB (24.48%) (1). Since then there has been some improvement in the detection of the disease: diagnosed in stage IV are below 30%, the highest percentage of the new cases is in stage IIIB.

The larger surgical materials suggest better diagnostics in subtyping. Application of more IHH markers for accurate typing explains the presence of adenosquamous, sarcomatoid, a higher percentage of large cell neuroendocrine carcinomas and small number of unspecified type (NOS – NSCLC) and differentiation from mesothelioma and metastatic carcinomas (11). For this reason, the percentage of undiagnosed cancers in EB is higher – 6.49%, $p > 0.05$ (according to our data). The low visibility of small and large cell neuroendocrine carcinomas in EB compared to RM, 1.76% v/s 12.6% is because of diagnosing them mostly as SCCs. *Pelosi et al.* recommended optimal panel for testing of small

диагностицирането им най-вече като ПКК. Pelosi *et al.* препоръчват оптимален панел за тестване на малки биопсии и резекционен материал с TTF1, CK 7, CK5/6, p63 и vimentin, и постигат коректна диагноза в 94% от биопсиите, като диагностиката прогресивно е нараснала от: 67% коректност на светлинна микроскопия, 84% при преглед на материала от експертни патолози, на 94% след прилагане на имунохистохимия (12). С помощта на панел от 5 антители (p63, TTF1, HMWCK, CK5/6, S100A7) при типизиране на НДКБК–НОТ в ЕБ други автори не успяват да субтипизират само 7 % от случаите (8). Нашите резултати показват невъзможност за субтипизиране едва в 6.49% от ЕБ при икономически по-изгоден панел. В РМ този минимум е сведен до 1.4% (1 от 72 биопсии); CI-0.183-0.349; $\chi^2 < 0.0001$. Минималният имунохистохимичен панел позволява оптимизиране на диагностиката и редуциране на нетипизираните белодробни карциноми от 26.8% на 6.49%.

Заклучение:

Резултатите от проучването потвърждават данните, изнесени от IASLC/American Thoracic Society за водещ хистологичен подтип аденокарциномът на белия дроб. Близо половината от белодробните карциноми са ниско и недиференцирани. Икономисване на имунохистохимичното типизиране при тези тумори, особено в ендоскопските биопсии и малките материали, води не само до статистически различия, но и до компрометиране на последващата терапия при тези пациенти. Постоянни характеристики остават: преобладаване на мъжкия пол, зависимост на белодробния карцином от продължителността на тютюнопушене и късната откриваемост.

Проучването е финансирано по проект, спечелен в Медицински Университет – Пловдив.

Книгопис:

References:

1. Ангелов А., Хр. Ганчев и съавт. /A. Angelov, Hr. Ganchev/. Белодробен карцином: клиничкоанатомични паралели. *Onkologija*. 1993;30(3):115-9.
2. Български национален раков регистър: Заболеваемост от рак в България, 2012. Под редакцията на Валерианова З., Димитрова Н, Тонев С, Вуков М. Издателство „Парадигма“, София, 2014:23:38-42.
3. Български национален раков регистър. Заболеваемост от рак в България, 2013. 3. Валерианова. 2015;24:34-8.
4. Енчева М. Стадиране на недребноклетъчен белодробен карцином - нови парадигми. *Наука пулмология*. 2007;2(4):148-9.
5. Байчев Г. Белодробен карцином - съвременен състояние на проблема през погледа на онкохирурга. *InSpiri* 2011;4:31-3.
6. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med* 2011;32:605–44.
7. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, editors. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2008. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2010. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/, based on November 2010 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2011.
8. Loo PS, Thomas SC, Nicolson MC et al. Subtyping of Undifferentiated Non-small Cell Carcinomas in Bronchial Biopsy Specimens. *J Thor Oncol* 2010;5(4):442-7.
9. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association for the study of Lung Cancer/American Thoracic Society International Multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thor Oncol*. 2011;6(2):244–85.
10. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. Diagnosis of lung adenocarcinoma in resected specimens. Implication of 2011 international association for the study of Lung Cancer/ American Thoracic Society/European Respiratory Society Classification. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136:1–23.
11. Peshev Z, Belovezhkov V, Bivolarski I. Malignant pleural mesothelioma and its difficult histological diagnosis. *Журнал Евразийский Союз Ученых (ЕСУ)*. 2015;4(13)7; 153-7.
12. Pelosi G, Rossi G, Bianchi F, et al. Immunohistochemistry by means of widely agreed-Upon Markers (Cytokeratins 5/6 and 7, p63, Thyroid Transcription Factor-1, and Vimentin) on Small Biopsies of Non-small Cell Lung Cancer Effectively Parallels the Corresponding Profiling and Eventual Diagnoses on Surgical Specimens. *J Thor Oncol* 2011;6(6):1039-49.
13. Valev, D. Белодробен карцином. *Medik Art*. 2012;6(5):28-30.
14. WHO. Global cancer rates could increase by 50% to 15 million by 2020. Geneva:WHOMedia Centre Press Release; 2003.

biopsies and resection materials with TTF1, CK 7, CK5/6, p63 and vimentin, and achieved the correct diagnosis in 94% of biopsies, as the diagnosis has progressively grown from: 67% correctness of light microscopy, 84% in the review of the material by expert pathologists, up to 94% after application of immunohistochemistry (12). When using a panel of 5 antibodies (p63, TTF1, HMWCK, CK5/6, S100A7) when typing NSCLC-NOS in EB, other authors fail to subtype only 7% of the cases (8). Our results show an inability to subtype only 6.49% of EB with better economical panel. In RM, this minimum is reduced to 1.4% (1 of 72 biopsies); CI-0.183-0.349; $\chi^2 < 0.0001$. The minimal immunohistochemical panel enables optimization of the diagnosis and reduction of untyped lung carcinomas from 26.8% to 6.49%.

Conclusion:

The survey results confirm data exported from IASLC / American Thoracic Society for adenocarcinoma of the lung as a leading histological subtype. Nearly half of the lung cancers are low- and undifferentiated. Sparing of immunohistochemical typing in these tumors, especially in endoscopic biopsies and small materials leads not only to statistical differences, but also to compromise of the subsequent therapy in these patients. Persistent features of lung cancers remain: the predominance of males, dependence of lung cancer from the duration of smoking and late detection.

This research was supported by a funded project at the Medical University of Plovdiv.

original articles

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS IN PATIENTS WITH LUNG CANCER STUDIED FROM BIOPSY MATERIAL ENCOMPASSING CASES FROM SOUTHERN BULGARIA

Thoracic Medicine
Volume VIII, Issue 4
December 2016

Кореспонденция

Д-р Силвия Николаева Генова, дм
Медицински Университет – Пловдив, МФ,
Катедра „Обща и клинична
патоанатомия и секция
съдебна медицина“
Бул. „В. Априлов“ 15А,
Пловдив 4002

Correspondence

Sylvia Nikolaeva Genova MD, PhD;
Department of General and Clinical
Pathology and Forensic Medicine,
Medical Faculty,
Medical University – Plovdiv,
15A "V. Aprilov" Blvd.
Plovdiv, Bulgaria

e-mail:
sylvia_genova@abv.bg

Инструментарий и практич. приложение на бронхоскопията 207

28. Георги А. 33 г. Преди 12 дена глътналъ кость (?).

Следъ 10 дена усѣтилъ, че „костъта минава вънъ отъ гърлото къмъ лѣвата страна, подъ кожата.“

Diagnosis: Corpus alienum oesophagi. Emigratio ejusdem in regionem colli sinistram. Abscessus colli. Therapia. Incisio regionis colli sinistrae. Extractio corp. alieni. При инцизия се намѣри рѣждясала игла, около която абсцеса съдържа гной съ неприятна миризма.

Epicrisis. Очевидно болния е погълналъ на 13. VII. не кость, а игла. Тя е пробивала стената на хранопровода и въ 13 дена е достигнала подъ кожата, дето ние и успѣхме да я намѣримъ.

Рѣдъкъ и интересенъ случай. (гл. фиг. 25)

На 29. VIII. 914 год. изписанъ здравъ.

фиг. 25.

Следващата група чужди тѣла, които ще опишемъ, сж коститѣ. Ние ги туряме следъ металическитѣ чужди тѣла, защото 1) по численостъ и тѣ заематъ доста почетно мѣсто и 2) защото и тѣ, както металическитѣ, спиратъ рентгеновитѣ лъчи.

И при „коститѣ“ въ повечето случаи ние се стараехме да прокараме чуждицата прѣзъ естествения пѣтъ т. е. per anum, като си служехме чрезъ отклещане съ кокаинъ (по Sargnon-Barlatier).

29. Георги З. 40 год. Снощи въ време на ядене глътналъ единъ кокалъ, който се спрѣлъ въ гърлото и не му дава да гълта. Вода минава мжчио.

Oesophagoscopia (cocain). Трѣба № 12 се вкара до височината на cartilago thyreoidea, дето се видѣ ясно чуждото тѣло, новъ единъ мигъ то се изгуби отъ полезрението (Désenclavement)

Тутакси следъ oesophagoscopia всички явления изчезнаха. На 12.IV.921 год. здравъ.

30. Петъръ Т. 20 год. Преди 2 дена погълналъ говежда кость, която се спрѣла въ гърлото му и запира храната.

Oesophagoscopia. Трѣба № 13 свободно влезе до сарѣта. Чуждо тѣло не се оказа.

Désenclavement (?) Очевидно при вкарване на трѣбата костьта е проникнала въ стомаха. За това говори изчезването на всички явления следъ езофагоскопията.

На 21.II.921 год. здравъ.

31. Симеонъ Г. 20 год; Преди 2 дена като се хранѣлъ глътналъ костъ. Отъ тогава усѣща болки надъ sternum, не може да гълта.

Rö—. При œsophagoscopia чуждо тѣло не се оказа, обаче болкитѣ изчезнаха. Проходимостъта напълно се възстанови. (Désenclavement). Очевидно отъ кокаинизацията и езофагоскопията тѣлото слѣзна въ стомаха и е излѣзло per vias naturales (27.X.914 год.)

Въ единъ случай костъта изкочи отъ хранопровода следъ изваждането на езофагоскопа per os!

32. Даница Ст. А. 1½ год. На 24.IX семейството яло пилафъ. Детето погълнало костъ и се задавило. Отъ тогава не минава нито течна, нито твърда храна.



фиг. 26

Oesophagoscopia. Щомъ се вкара езофагоскопа (№ 7), чуждото тѣло такси изкочи при повръщателно движение (per os). (Гл. фиг. 26).

Въ други случаи ние бѣхме принудени да прибѣгваме до екстракция съ щипцитѣ на Brünings.

33. Георги В. на 19 години. На 23IV.915 год. въ връме на ядене се задавилъ и осѣтилъ, че му се спрѣла костъ. Отъ тогава не може да гълта. Единъ лѣкаръ опиталъ да извади тѣлото съ нѣкои инструменти, но то спрѣло по-долу.



фиг. 27

Diagnosis: Corpus alien. œsophagi. Oesophagitis purulenta circumscripta.

Therapia. Extractio per œsophagoscopiam. Тѣлото е обвито въ мембрани. Изъ œsophagus изтече гнойна материя, издаваща неприятен меризма.

Epicrisis. Ние направихме два пжти опитъ да изтеглимъ тѣлото, но то бѣше силно заклещено. Само на третия пжтъ щипцитѣ го хванаха и то излезе заедно съ езофагоскопа. (гл. фиг. 27).

На 20.V.915 год. излѣзе здравъ.

34. Петко И. 27 год. Вчера се задавилъ съ костъ отъ кокошка. Не може да гълта твърда храна. (14.IX.920 год.)

Röntgen не се направи, поради външни причини.

23 Инструментарий и практич. приложение на бронхоскопията 209

Oesophagoscopia. При входа на oesophagus се вижда чуждо тѣло, което се хвана съ шипцитѣ на Brünings и лесно се изтегли.

То се оказа кокоше крило.

Здравъ 18.IX.920 год.

35. Д. Е, 62 год. Преди 2 часа се задавилъ, защото глътналъ костъ отъ говедо. Тутакси се яви въ отдѣлението.

Extractio per oesophagoscopiam. Тѣлото има остри краища и ржбове. Пациента обаче се яви въ сѣщия день и екстракцията сполучи.

Epicrisis. Случая показва, колко е важно да се предприема екстракция въ сѣщия день, когато чуждото тѣло е влѣзло въ хранопровода. (10.VI.923 год.)

Въ три случая ние прибѣгнахме до oesophagotomia. При това ние получихме въ два случая бързо оздравяне, а въ третия се дойде до exitus letalis.

36. Никола К. 20 год. Преди 2 дена погълналъ говежда костъ.

Не може да гълта ни течна ни твърда храна Т-а 39. 2.

Diagnosis: Corpus alien. oesophagi. Perioesophagitis purulenta.

При oesophagoscopia чуждото тѣло ясно се вижда, но не може да се екстрахира поради грамадни размѣри Т-а 39-о. Явления на пиемия. Oesophagotomia. Гладко последователно лѣчение.

На 17.I.922 г. изписанъ здравъ.

37. Стойчо В. селянинъ, 40 год. На 29.XII.918 г. като ялъ чорба, глътва една костъ, вследствие на което почва да усѣща силни болки при преминаване на храната.

Мжжъ съ добро тѣлосложение, не се оплаква освѣнъ отъ dysphagia.

Въ самия день на постъпването му въ болницата, 31. XII.918 г се прави oesophagoscopia. Трѣба № 12 се вкара до 21 см. дълбоко отъ преднитѣ жби; тукъ се срѣща препятствие и се вижда чуждо тѣло, прилично на костъ, което е силно заклещено. Направенитѣ опити да се извади тѣлото съ безрезултатни. Презъ следнитѣ нѣколко дни, болния освѣнъ силната dysphagia има и леко повишение на Т-а (max. 38°).

2.I.1919 г. Новъ опитъ за *extractio* съ кука. Тѣлото е силно заклещено и се подава много малко. Куката се изкривява и то остава неподвижно.



фиг. 28

При тѣзи условия не оставаше друго освенъ да се рѣшимъ на *oesophagotomia*.

4.I. *Oesophagotomia*. Локална *anaesthesia* по Braun (*Novocain-Suprarenin*). Типиченъ разрѣзъ на кожата отъ *cart. cricoidea* до *jugulum sterni*. Въ *oesophagus* се вкарва еластиченъ зондъ. Лесно се достига до *sulcus oesophagotrachealis*.

Стѣната на хранопровода бива разрѣзана и съ кохеръ се хваща чуждото тѣло, което отстои отъ прорѣза на 3 см.; подхваща се съ корнцангъ и се изважда. Шевъ на горния върхъ на раната. Презъ носа се вкарва зонда и се оставя *à demeure*. Тампониране съ йодоформена марля—превръзка.

Чуждото тѣло е костъ съ неправилна форма и остро-върхи краища (гл. фиг. 28) съ размѣри 3 X 2 $\frac{1}{2}$ см.

6.I. Болниятъ експекторира гнойни хрочки. При изследване се оказа: при дишане, грѣдния кошъ се разширява неравномѣрно: — дѣсната половича се разширява по-слабо. Отъ дѣсно подъ плешката пълно притѣпление въ областта на което дишането е бронхиално и придружено съ дребни и сръдни влажни хрипове. Отъ лѣво ясно тонъ, везикуларно дишане. Сърдцето въ нормални граници. Тоноветъ чисти. Касае се за *pneumonia ab ingestis* въ дѣсния доленъ лобусъ.

7.I. Exitus letalis,

При аутопсията — *Bronchitis purulenta et broncho pneumonia confluens dextra totalis. Pleuritis purulenta superior. Status post oesophagotomiam.*

Epicrisis. Случай на ясна и очебийна диспропорция между чуждото тѣло и лумена на *oesophagus*. Ето защо ние счетохме езофаготомията напълно показана и я извършихме. Обаче въ дробоветъ вече е имало огнище, около *oesophagus* сж били вече образувани възпалителни гнѣзда (*Perioesophagitis superior*) и за това въпреки хирургическата намѣса ние изгубихме болния.

По този случай е интересно да разгледаме въпроса за показанията при езофаготомията изобщо. Тази операция постепенно премина въ ржцѣтѣ на ларинголизитѣ, понеже тѣ владѣятъ бронхоскопията и за тѣхъ въ всѣки даденъ случай сж по-ясни показанията и противопоказанията за oesophagotomy. Такъвъ единъ въпросъ би ни отвлѣкалъ обаче много отъ нашата скромна задача и за това ние си запазваме правото да поговоримъ за показанията къмъ oesophagotomy на друго мѣсто.

38. Константинъ Н. селянинъ 20 год. На 12.XI.921 г., вечеряйки погълналъ костъ отъ говеждо месо. Постѣпва въ болницата на 14.XI.921 г.

Diagnosis: Corpus alienum oesophagi (костъ).

Момъкъ съ правилно тѣлосложение, добре развитъ, до поглѣщането на костъта напълно здравъ.

На следния день отъ постѣпването му въ болницата, Oesophagoscopy. Трѣба № 12 влиза свободно; на 17 см. отъ преднитѣ жѣби се достига до препятствие и се вижда чуждото тѣло съ сиво-бѣлъ цвѣтъ, подвижно. Единъ моментъ по-късно тѣлото изчезва отъ полезрението и болния увѣрява, че не го усѣща повече въ пищевода — очевидно, чуждото тѣло падна долу въ стомаха.

Болния се поставя на диета; 10 дни следъ oesophagoscopy (25. XI) въ 9 часа сутринъта ненадейно повръща около 100 — 150 к. см. ясно червена кръвъ; вечертъта на сѣщия день има температура (max. 38°).

На следния день се прави рентгеноскпия, която дава отрицателенъ резултатъ. Температурата не спада (Max. 39.5°), появяватъ се и студени трѣпки. Болниятъ има значителна dysphagia, не може да поглѣща. Въ началото на oesophagus има подутостъ. Дохожда се до заключение, че е необходима ревизия на хранопроводната стѣна.

Типиченъ разрѣзъ на кожата отъ cart. cricoidea до jugulum sterni. Следъ изолиране и екартиране m-lus. ster. cl. mast, се полага на gl. thyroidea, която е едематозна и покрива значителна частъ отъ трахеята, съ която е срастната чрезъ фиброзна тъканъ: по тази причина изолирането на трахеята срѣща голѣма мжнотия. Sulcus tracheoesophageus е доста добре изразенъ. Стѣнитѣ на oesophagus сж, може

би, слабо подути, но никакъвъ ексудатъ наоколо. Тампонада съ йодоформена марля.

20. XI. Инжекция съ $\frac{1}{2}$ с. ст. поливалентенъ серумъ; температурата 37 — 38.5°.

15. I. 922 г. Раната съвършено заздравела, гълтането напълно свободно, болния се изписва оздравялъ.

Epicrisis. Картината на болѣстѣта е ясна.

Чуждото тѣло (костъ), проникнало въ хранопровода на 13. XI. е наранило езофагеалната стѣна. При езофагоскопията, предприета на 15. XI., костѣта се отклѣщи и падна въ стомаха. На 27. XI. се развива периезофагеаленъ процесъ и явления на пиемия. Ние предприехме разрѣзъ на периезофагеалното пространство, дренирахме раната и общитѣ явления бърже изчезнаха. На 14. I. 1923 год. болния напусна клиниката здравъ.

Въ следующата група чуждици ние обединихме костилки, клечки, осили и до. подобни, като чуждици рентгенопрозрачни и по количество не тѣй многобройни.

39. Добри Ж. 31 г. Преди 2 години билъ раненъ отъ парче граната въ областѣта на sulcus tracheo-oesophageus d. Парчето излѣзло презъ устита. Отъ тогава пресипналъ гласъ му и мжчно гълта. Преди 2 седмици се запрѣла на гърлото му една черешова костилка и отъ тогава не може да гълта съвсемъ.

Въ regio colli lateralis d. отъ angulus mandibulae до clavicula се вижда единъ ржбъ (cicatrix) дългъ 10, а широкъ 3 см. Въ срѣдата на този ржбъ се палпира болезненъ инфилтратъ. Гълтане силно затруднено.



Намъ не оставаше друго освѣнъ да направимъ разрѣзъ по стария ржбъ надъ флукуацията. Тутакси изтече гной. Послойно се достигна до стѣната на oesophagus. Тукъ се намѣри единъ дивертикулъ, а на дъното му черешова костилка, която се извади. Гладко безъ реакция заздравяне на раната. Следъ това гълтането стана свободно. Всички болезнени явления изчезнаха (30. I. 921 г.)

Epicrisis. Вследствие нараняването на езофагеалната стѣна, тамъ се е образувалъ ржбъ resp. дивертикулъ. Една черешова костилка влиза въ този дивертикулъ и се застоява.

като предизвиква възпалителен процесъ и образуване на абсцесъ. Случая е аналогиченъ съ № 28 отъ нашата казуистика, гдѣто чуждо тѣло (игла) бѣ наранило стѣната на хранопровода въ *regio colli lateralis sinistra* и тамъ образувало абсцесъ. И въ двата случая ние извадихме чуждицитѣ чрезъ *Incisio*.

40. Янка М. 40 год. Преди 2 дена пила вода отъ една паница, на дъното на която имало костилка отъ слива. Костилката заседнала въ хранопровода и не ѝ позволява да гълта ни твърда, ни даже течна храна.

Extractio per oesophagoscopiam. Костилката се вкара въ бронхоскопическата тръба № 11 и се изкара навънъ много лесно.



фиг. 29.

Epicrlsis. Особеността на случая е, че ние нарочно вкарахме костилката въ лумена на бронхоскопическата тръба и я изтеглихме заедно съ бронхоскопа.

Изписана на 6. VII. 922 год. здрава.

Клиническата картина на *corpora aliena oesophagi*, която ние рисуваме, би била непълна, ако ние не споменемъ поне нѣколко отъ цѣлата редица пациенти, а главно пациентки, които се оплакваша отъ разни чужди тѣла въ хранопровода, безъ да сѣ глътнали такива. Тукъ се касаеше до явна *hysteria* и внушена или само-внушена болестъ.

Въ тѣзи случаи бѣ достатъчно едно намазване на хранопровода съ кокаинъ, понѣкога даже езофагоскопия, придружена отъ нужната „*suggestion*“ за да получимъ пълно и чудотворно излѣкуване.

— Ето нѣколко примѣра:

41. Пенка Ст. 18 год. разказва, че преди нѣколко дена (точно не може да опредѣли) глътнала игла, която и до сега стои въ „гърлото“ ѝ и не ѝ позволява да приема нито течна, нито твърда храна.

Rö-scopia даде отрицателенъ резултатъ. *Oesophagoscopia* (30. I. 1921 год.). Въ хранопровода нормални отношения, нищо чуждо тѣло не се констатира. Въ сѣщия день болната се изписва здрава.

42. Етка Д. 32 г. Преди 2 дена глътнала осилъ, който спрѣлъ въ хранопровода и ѝ причинява бодежъ и болка при гълтане.

Oesophagoscopia. Тѣлото не се вижда, но бодежа и всички явления тутакси следъ ендоскопията изчезнаха. (Hysteria(?))

На 18.VIII.919 г. здрава.

43. Мария С. 65 год. Преди 3 дена държала въ устата си слива. Направила усилие за да затвори вратата, а сливата цѣла хлътнала навътре.

Не може да гълта ни твърда, ни течна храна. Силно изтощена жена.

Oesophagoscopia (cocain).

Тутакси пълна проходимостъ на хранопровода. (8.VIII.924 г.)

Въ нѣколко случаи чуждицата при езофагоскопия излѣзе при повръщателно движение *per os*.

44. Г. Дав. 2 $\frac{1}{2}$ г. Преди 3 дена при ядене с па се задавилъ, помъчилъ се да повърне, но не можалъ. Отъ тогава не поема никаква твърда храна.

Т^о 37. 2^о. Изтощено дѣте съ правилно тѣлосложение. Въ врѣме на приготвяне за oesophagoscopia детето се закашля и изкара *corpus delicti* (клетка, дълга 2 см. дебела 2 мм. съ остри рѣбове и неправилна форма).

Изписанъ на 18.X.923 г. здравъ.



фиг. 30

45. Н. С. 28 год. Преди 4 дена въ врѣме на вечеря се задавилъ и усѣтилъ, че костъ е застанала на гърлото му и го дразни.

Когато се готвеше езофагоскопия, болникъ повърна и чуждото тѣло излезе на 2 части: едната кръгла колкото главата на кибритена клечка, а другата клѣчка дълга 1 $\frac{1}{2}$ см. (25.I.924 г.) (гл. фиг. 30).



фиг. 31

46. Дим. Б. 21 г. На възраст 4 години случайно изпилъ сѣрна киселина. Отъ тогава ималъ явления на стриктура.

Преди 2 месеца ялъ диня. Една семка спрѣла въ гърлото му. Отъ тогава не може да гълта освенъ течна храна.

Oesophagoscopia Чуждото тѣло не може да се хване, обаче при повръщане изкочи само. То се оказа диняна сѣмка. Тутакси пълна проходимост на oesophagus. Изписанъ на 18.IX.924 г. здравъ.

47. Цвѣтана Н. 3 годишна. Постжпила на 7 юний, изписана на 24 юний 1911 г.

Анамнезъ. Бащата на болната разправя следующето: преди 8 месеца момиченцето пило силенъ разтворъ отъ сода, следъ което устата и фаринкса се покрили съ язви и детето не могло да гълта храна дълго време.

Язвитѣ зарасли скоро, но детето имало постоянни повръщания при ядене; само течна храна минавала свободно. Детето се изтощило много и вследствие на това било дадено на болнично лѣчение (въ Плѣвенъ). Тукъ били направени нѣколко разширения на хранопровода и детето започнало да гълта по-добре. Въ последнитѣ 2 седмици болната не може отново да се храни, тъй като твърда храна не може да мине презъ хранопровода.

Status praesens. Момиченце съ правилно тѣлосложение, но крайно изтощено и съ страдалчески видъ. Кожа блѣдна. Подкожна тлъстина почти не може да се напипва. Течна храна приема добре, а твърдата приема съ жадностъ, но само минатъ 10—15 минути, тя се връща презъ устата, и то не съ мжчително повръщане, а съ просто уригване, както у новородено дете.

Oesophagoscopia. Тржба № 7 минава доста свободно до 14—15 см. отъ края на рѣзцитѣ. Тукъ края на тржбата попада въ голѣмо врѣтенообразно разширение, стѣнитѣ на което сж покрити съ ясно видими надлъжни рѣбци. Ако се употреби насилие, езофагоскопа минава и по-дълбоко, но инвертикула е така голѣма, че е трудно да се намѣри откритието на хранопровода.

Предприетата на 12 и 22 юний oesophagoscopia даде сѣкия резултатъ. Тъй като не разполагахме съ инструменти за разширение на хранопровода, ние преведохме болната въ хирургическото отдѣление, гдѣто тя (на 8.VIII.11 г.) почина.

Препаратътъ, даденъ ни отъ просектора на болницата, е така интересенъ, че ние си позволяваме да приложимъ фотография отъ него.

Въ него се вижда преди всичко описания по горе дивертикулъ на хранопровода, така сжщо и ржбцитѣ на стѣнитѣ му надлъжни и напречни. Въ дъното на дивертикула се намира вишнева костилка (на препарата е закрепена съ конецъ), запушваща почти напълно лумена му.

48. Георги М. 34 г. Тази нощъ случайно се пробудилъ и при прозяване глътналъ своя изкуственъ жбъ. Тутакси усѣтилъ, че чуждото тѣло спрѣло въ началото на хранопровода. Преглъщането на течности станало мжчно, а на твърда храна — невъзможно; болки усѣщалъ и по продължението на цѣлия пищеводъ.

Oesophagoscopy. Локална анестезия съ разтворъ отъ кокаинъ 20%. Тръба № 13 (Brünings). На височината на пръстеновидния хрущелъ или малко по-долу се вижда въ



Фиг. 32

oesophagus чуждо тѣло съ сиво-розовъ цвѣтъ и гладка повърхнина. Тѣлото е разположено съ своя дългъ диаметръ по осъта на хранопровода и е заклещено доста яко; тутакси се направи опитъ да се извлече, обаче опитътъ излезе несполучливъ. При разклащане тѣлото съ екстрактора, отъ стѣната на хранопровода почна да тече гнойна течность, смѣсена съ кръвъ. По

тази причина ние счетохме всѣкакво по нататъшно опитване да извлечемъ тѣлото презъ естествени пжтища за врѣдно.

На следния день болниятъ се изпрати въ рентгенологическия кабинетъ за да се направи радиограма, но понеже апарата се оказа поврѣденъ, ние получихме снимка едва на 3 май. Отъ тази снимка се вижда, че тѣлото е разположено съ дългия си диаметръ по осъта на хранопровода, че то има доста голѣми размѣри и остри крайща. При тѣзи условия екстракция per vias naturales би причинила огромна травма, която при съществуването на гноенъ процесъ въ хранопроводната стѣна, не би могла да се счита за безврѣдна.

Въпреки това съображение, на 4 май ние предприехме още веднажъ oesophagoscopy съ опитъ за извличане, но

31. Инструментарий и практич. приложение на бронхоскопията 217

този път се убедихме, че чуждото тѣло е много яко за-
клучено и не може да бѣде извлечено по естествения път.

Болния въ сѣщия день даде температура 39° и се оп-
лакваше отъ трѣпки и обща слабостъ.

При тѣзи условия намъ не оставаше друго, освенъ да
предложимъ на пациента oesophagotomia, на която той съ
готовность се съгласи.

5. V. Oesophagotomia, Локална анестезия по инфилтра-
ционната метода на Шлайхъ. Разрѣзъ на кожата по вън-
шния край на *M-lus st. cl. mastoideus* отъ cart. cricoidea
до sternum. Следъ разрѣзването на платизма и фасцията,
прогледа *m-lus st. cl. mastoideus*, който се дръпна назадъ
и нагоре.

Sulcus tracheo-oesophageus въ този моментъ се очерта
много ясно. Въ хранопровода се въведе стомашенъ зондъ и
oesophagus се обрисува въ всички негови подробности. Съ
лигатура, наложена върху стѣната му, той се подигна и ин-
цидира. Съ прѣстъ, вкаранъ въ инцизията, се опипа лумена
на oesophagus и се оказа, че подолу отъ разрѣза чуждо
тѣло нѣма, но тъкмо надъ инцизията се намира и вижда
зжбенъ протезъ. Съ обикновенъ корнцангъ той се залови и
съ доста голѣмо усилие можа да се извлече. Самиятъ зжбъ
въ време на екстрацията се отчупи отъ плочката. Както се
вижда отъ приложената фотография (гл. фиг. 32) протезътъ има
трижгълна форма и е на дължина $3\frac{1}{2}$ см. а на широчина $2\frac{1}{2}$;
той бѣ разположенъ въ хранопровода тѣй, че зжбътъ бѣ
обърнатъ на лѣво. Този последния попадна най-напредъ въ
щипцитѣ и се счупи. Тутакси следъ извличането, отъ храно-
провода изтече гнойна течность съ неприятна
миризма. Никакъвъ шевъ на хранопровода не се наложи.
Въ инцизията се вкара йодоформенъ газъ, а на кожната
рана се наложиха три шева само въ горния ѣ жгълъ. Дол-
ния жгълъ остана отворенъ. Презъ носа се вкара въ oeso-
phagus нелатоновъ катетръ, презъ който се произвеждаше
изкуствено хранене въ първитѣ дни следъ операцията.

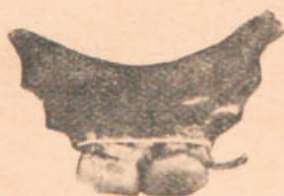
Веч. визитация. Общо състояние на болния добро, пулсъ
правиленъ, 110 оплаква се отъ слабо главоболие.

6. V. Спалъ тревожно, оплаква се отъ обща слабостъ.
Чрезъ нелатония катетръ се вкара 1 литръ млѣко. Темпе-
ратура $37.2 - 37.8$.

7. V. Самочувствие добро, температура 36.9 — 36.8.

При по-нататъшното течение на болестта, раната постепенно се затваряше, болния постепенно укрепваше, но въ долната част на първоначалния разрѣзъ оставаше фистула на голѣмина около 1 см., която се държеше упорито и която ние се решихме да зашиемъ едва на 1 августъ по методата на Doyen. На 1 септември болния се изписа оздравѣлъ.

49. Ангелъ И. 40 год. Погълналъ преди 24 часа на съне протеза си, който е носилъ 24 год. Тутакси болки и пълна непроходимостъ на хранопровода.



Фиг. 33

Extractio per oesophagoscopiam. Тѣлото се залови съ Krallenpinzette. Много сполучлива и елегантна екстракция.

На 9 XI. 924 год. здравъ.

50. Невѣна Д. 23 г. Миналата нощъ си глътнала жб-ния протезъ когато спала.

Oesophagoscopia. Анестезия съ 20% cocaine. На дълбочина 22 см. отъ края на жбитѣ се вижда протеза, съ розова пластинка и 2 жба. Щомъ ние мръднахме трѣбата, протеза се изгуби отъ полезрението, а на другия день излезе per anum. (гл. фиг. 33).

Epicrisis. Интересно е, че даже жбенъ протезъ, който има такава сложна форма, който има не само остри краища, но е снабденъ съ металически телове, пакъ може да бжде отклещенъ и изпратенъ надолу за да излезе per vias naturales.

51. Мария Ив. 42 год. Преди 4 дена насъне глътнала протеза си. Оплаква се отъ пълна непроходимостъ на хранопровода и силни болки подъ fossa jugularis. Oesophagoscopia. На височина 20 см. отъ предния край на жбитѣ се вижда восъчна плочка разположена напречно така, че жбчето и куката висятъ надолу. Съ тампонъ, напоенъ въ разтворъ отъ кокаинъ (20%) се опита най-напредъ отклещяне. Но



фнг. 34.

тѣлото стои неподвижно и ние рѣшихме да го извадимъ

33 Инструментарий и практич, приложение на бронхоскопията, 219

съ *krallenpinzette*. Щом въкарахме екстрактора, чуждото тѣло се изгуби отъ полезрението. Тутакси изчезнаха болките и се възстанови пълна проходимостъ на хранопровода. Очевидно протеза се отклеи и падна долу въ стомаха. Действително на втория день 12. V. 1925 год. чуждото тѣло (зжбенъ протезъ гл. фиг. № 34) излѣзе *per anum*.

Чужди тѣла въ грѣклана.

Преди да разгледаме чуждитѣ тѣла въ трахеята и бронхитѣ, ние ще се спремъ върху чуждицитѣ на грѣклана. Ние сме имали всичко 9 *corpora aliena laryngis*.

Ето на кжсо болестнитѣ истории.

1. Елиезаръ А. 40 год. Преди нѣколко часа при ядене се задавилъ и аспириралъ костъ.

Extractio per laryngoscopiam indirectam. Костъта бѣше заклещена между хордитѣ съ дългия си диаметръ въ сагитална плоскостъ.

Epicrisis. Интересно е, че екстракцията се направи безъ анестезия.

Изходъ на 18.VIII.909 г. здравъ.

2. Величко П. 16 год. Болния си чистилъ зжбитѣ съ карфица преди нѣколко часа и я аспириралъ. Усѣща болки дълбоко въ гърлото.

Иглата се вижда въ *fossa pyriformis dextra*. *Extractio per laryngoscopiam indirectam*.

3. Мария Ив. 17 год. Преди единъ часъ аспирирала карфица, която се вижда въ *vallecula sinistra*.

Extractio per laryngoscopiam indirectam (22/IV. 919 г.)

4. П. Богдановъ 35 год. Аспириралъ пиявица преди 7 дена. Пиявицата е залѣпена за лѣвия черпаловиденъ хрущелъ.

Extractio per vias naturales. (Benzin).

Както е извѣстно, пиявицата се държи за мѣстото на присмукването твърде яко.

За да я отлѣпимъ, ние за пръвъ пжтъ употребихме намазване мѣстото съ бензинъ. Ефекта бѣ чудесенъ. Болния тутакси се закашля и пиявицата изкочи отъ гърлото му на разстояние. (25.VIII.921.)

5 П. Бив. 55 год. Аспириралъ пиявица преди 10 дни. Тя е залѣпена на cart. arythnoidea sinistra.

Extractio. Benzin. Тутакси болния откашли пиявицата (12.IX.922).

Epicrisis. И въ този случай бензина твърде бърже и сигурно помогна за отлѣпване на пиявицата. Ние го препоръчваме на колегитѣ като средство, което е винаги подържка.

6. М. Стояновъ. 16 год. Преди 7 дена пилъ вода и глътналъ една пиявица. Усѣща болки и плюе кръвъ. Пиявицата се държи за plica aryepiglottica dextra.

Therapia Extractio per vias naturales. Benzin, (Д-ръ Янковъ) 3.VIII.24.

7. Тома Ив. 28 год. Преди 3 дена пилъ вода отъ кладенецъ и усѣтилъ, че нѣщо спрѣло въ дихателното гърло. Задухъ, кашлица, кървави слюнки. Пиявицата се вижда върху вътрѣшната повърхнина на epiglottis.

Extractio съ ларингиаленъ пинцетъ следъ кокаинизация. (Д-ръ Янковъ) (15.VIII.924).

8. Гено Д. 30 год. Преди 7 дена пилъ вода отъ рѣката и аспириралъ пиявица. Тя се движи свободно въ гласната цѣпка.

Extactio per vias naturales. Кокаинъ (Д-ръ Янковъ) 27.IX.924.



фиг. 35

9. Иванъ К. 18 год. Преди нѣколко часа аспириралъ габърче.

Extractio per laryngoscepiam indirectam (29.VII.924).

За отбѣлезнаване е факта, че corpus al. larygis е констатиранъ само у възрастни хора (16, 16, 17, 18, 28, 30, 35, 40, 55 години).

Между това чуждитѣ тѣла на oesophagus, трахеята и бронхитѣ сж поне у насъ въ България печална привилегия главно на детската възраст.

Този фактъ се дължи по всѣка вѣроятност на обстоятелството, че детския ларинксъ има много малка вмѣстимостъ и чуждото тѣло не намира достатъчно пространство за да спре: то или се изхвърля навънъ чрезъ кашлично движение, или хлѣтва навътре въ дълбокитѣ дихателни пътища.

ИЗИСКВАНИЯ КЪМ АВТОРИТЕ

За публикуване се приемат обзорни статии, оригинални статии, описание на случаи от клиничната практика и писма до редакторите.

Текстовете, таблиците и фигурите се предават в електронен ръкопис (на носител или в електронно писмо) на български и английски език, изработени с текстообработваща програма Word. Фигурите се предават във формат .tif или .jpg. Освен включени в електронния текст, фигурите трябва да се предоставят и като отделни файлове. Обемът на обзорните статии не трябва да надхвърля 15 стандартни страници, на оригиналните статии – 10 страници и на представените клинични случаи – 7 страници (до 30 реда, 60 – 66 знака на ред, формат A4).

Под заглавието на всяка публикация се посочват имената на авторите, както следва: инициал на собственото име и фамилия. Посочва се местоработата на авторите. Ако авторският колектив е от повече от една институции, имената се маркират с цифров индекс.

Всички статии задължително се придружават от резюме на български и английски език в обем до 250 думи и до 6 ключови думи.

Структурата на всяка оригинална статия задължително включва следните шест раздела: увод, цел, материал и методи, резултати, обсъждане и заключение (изводи).

Библиографията да съдържа до 40 литературни източника за обзорни статии и до 20 за оригинални статии, подредени по азбучен ред, като имената на авторите се цитират в текста на оригинален език, а поредният номер на цитираната публикация се отбелязва с арабска цифра.

Библиографските източници се цитират по следния начин:

- цитат на статия: Автори (фамилно име, инициал на собствено име). Заглавие на статията. Заглавие на списанието (съкратено по Index Medicus), година, том, брой, страници (от-до).
- цитат на книга: Автор. Заглавие на книгата. Издателство, местоиздаване, година на издаване, страници.
- цитат на сборник: Автор. Заглавие на главата. Заглавие на сборника. Издателство, местоиздаване, година на издаване, страници.

В края на електронния ръкопис задължително се отбелязва адрес за кореспонденция, съдържащ името на първия автор, пощенски и електронен адрес, телефонен и факс номер. Авторите прилагат декларация, че предоставения материал не е публикуван или предаден за печат в друго печатно издание.

Електронни ръкописи не се връщат на авторите. Редакцията не изплаща хонорари.

Материалите се изпращат на адрес:

Главен редактор: проф. Даниела Петрова
КЛИНИКА ПО ПРОПЕДЕВТИКА НА ВЪТРЕШНИТЕ БОЛЕСТИ
УМБАЛ "АЛЕКСАНДРОВСКА"
ул. "Св. Георги Софийски" 1, София 1431
e-mail: ssn@multicom.bg
torakalna.medicina@gmail.com
Тел.: 0887 250 037

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

The Thoracic Medicine is the official journal of the Bulgarian Respiratory Society. The Journal publishes papers in Bulgarian and in English including reviews, original articles, case presentations, and letters to the editor.

Text, tables and figures should be submitted in electronic manuscript (the copy or electronic mail) in Bulgarian and in English, made with a word processing program Word. Figures should be submitted in the format, .tif or .jpg. Furthermore, included in electronic text, figures should be provided as separate files.

The volume of review articles should not exceed 15 standard pages, of original articles – 10 pages, and submitted clinical cases – 7 pages (30 lines, 69 – 66 characters per line, A4).

Under the title of each publication the names of the authors as follows: initial of the first name and surname. Institution of work of the authors must be indicated. If authors are from more than one institution, the names are marked with a number index.

All publications must be accompanied by a summary in Bulgarian and in English which is restricted to 250 words, and up to 6 keywords.

The structure of each article must include the following six sections: introduction, aim, material and methods, discussions and conclusions.

References should include up to 40 literature sources for reviews and up to 20 for original articles, in alphabetical order, with authors names quoted as the original title, and reference number should be marked with Arabic numeral.

References should be quoted as follows:

- article quote: Author (last name, first name initials). Article title. Journal title (abbreviated by Index Medicus). Year. Volume. Issue. Pages (from-to)
- book quote: Author. Book title. Publishing house. Place of publishing. Year of publishing. Pages.
- monography quote: Author. Chapter title. Monography title. Publishing house. Place of publishing. Year of publishing. Pages.

At the end of the manuscript a corresponding address is required, containing first author's name, post code and e-mail, telephone and fax number. Authors should attach a declaration, that the provided article is not published or submitted for printing in other journal.

Manuscripts won't be sending back to authors. The publisher doesn't pay honorarium.

Submissions shall be sent to:

Chief Editor: prof. Daniela Petrova, MD, PhD
Department of Propedeutic of Internal Diseases,
UMHAT "Alexandrovskia"
"St. Georgi Sofiiski" Str., Sofia 1431
e-mail: ssn@multicom.bg
torakalna.medicina@gmail.com
Tel.: +359 887 250 037

ИЗДАТЕЛ

Българско дружество
по белодробни болести
<http://brsnet.bg/>

ГЛАВЕН РЕДАКТОР

проф. Даниела Петрова, д.м.
Катедра по пропедевтика
на вътрешните болести
УМБАЛ "Александровска"
Медицински Университет, София

РЕДАКЦИОНЕН СЪВЕТ

Доц. Донка Стефанова, д.м.
Доц. Денчо Османлиев, д.м.
Проф. Димитър Попов, д.м.
Проф. Димитър Костадинов, д.м.
Проф. Господинка Пракова, д.м.
Проф. Данаил Петров, д.м.н.
Доц. Йордан Радков, д.м.
Доц. Маринка Пенева, д.м.
Доц. Владимир Ходжев, д.м.
Д-р Цаня Попова
Доц. Павлина Глоговска, д.м.

ТЕХНИЧЕСКИ РЕДАКТОР

Д-р Евгени Меков, дм

СТИЛОВА РЕДАКЦИЯ, ТЕРМИНОЛОГИЧЕН И СЕМАНТИЧЕН КОНТРОЛ

Мартин Николов
д-р Венцислава Пенчева, д.м.

ДИЗАЙН И ПРЕДПЕЧАТ

Александър Калудов
Нира Комюникейшънс ЕООД

PUBLISHER

Bulgarian Respiratory Society
<http://brsnet.bg/>

CHIEF EDITOR

prof. Daniela Petrova, MD, PhD
Department of Internal Diseases
UMHAT "Alexandrovska"
Medical University, Sofia

SECTION EDITORS

assoc. prof. Donka Stefanova, MD, PhD
assoc. prof. Dencho Osmanliev, MD, PhD
prof. Dimitar Popov, MD, PhD
prof. Dimitar Kostadinov, MD, PhD
prof. Gospodinka Prakova, MD, PhD
prof. Danail Petrov, MD, PhD
assoc. prof. Iordan Radkov, MD, PhD
assoc. prof. Marinka Peneva, MD, PhD
assoc. prof. Vladimir Hodjev, MD, PhD
Tzania Popova, MD
assoc. prof. Pavlina Glogovska, MD, PhD

TECHNICAL EDITOR

Evgeni Mekov, MD, PhD

STYLISTIC EDITING, TERMINOLOGICAL AND SEMANTIC CONTROL

Martin Nikolov
Dr Ventsislava Pencheva, MD, PhD

DESIGN & PREPRESS

Alexander Kaludov
Nira Communications Ltd.

ISSN 1313-9827

Възможност за успешен изход!



Methylprednisolon Cortico 16 mg tablets осигурява комплайънс за пациента, поради редуция броя на таблетките от 4 mg.

Methylprednisolon Cortico 16 mg tablets е удобна форма за алтерниращ режим.

Таблетката на **Methylprednisolon Cortico 16 mg** е делима, при необходимост от намаляване на дозата.¹

Еквивалентната бионаличност при перорално и интравенозно приложение прави **Methylprednisolon Cortico 16 mg tablets** удобни за употреба и при хоспитализирани пациенти.²



Референции:

1. Кратка характеристика на продукта
2. Int J Maxillofac Surg. 2014 May, 43(5)639-42

 **antibiotic**

Поддържащо бронходилататорно лечение за облекчаване на симптомите при възрастни пациенти с ХОББ¹



- ▶ Най-често съобщаваната нежелана реакция с умеклидиниум/вилантерол е назофарингит (9%).
- ▶ Сърдечно-съдови ефекти, като сърдечни аритмии, напр. предсърдно мъждене и тахикардия, могат да се наблюдават след приложение на мускаринови рецепторни антагонисти и симпатомиметици, включително умеклидиниум/вилантерол.
- ▶ Умеклидиниум/вилантерол трябва да се използва с внимание при пациенти с тежко сърдечно-съдово заболяване.

1. Кратка характеристика на продукта Anoro Ellipta, 01.10.2015 г.

ANORO[®] ELLIPTA[®] умеклидиниум/вилантерол дишай...

ANORO[®] 55 микрограма/22 микрограма прах за инхалация, пред-варително дозиран в светлосив инхалатор (ELLIPTA) с червен капак на мундшука и брояч на дозите. **Терапевтични показания** Поддържащо бронходилататорно лечение за облекчаване на симптомите при възрастни пациенти с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ). **Дозировка и начин на приложение** Възрастни Препоръчителната доза е една инхалация с ANORO 55/22 микрограма веднъж дневно по едно и също време на деня всеки ден, за да се поддържа бронходилатация. Максималната доза е една инхалация с ANORO 55/22 микрограма веднъж дневно. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти на възраст над 65 години, бързено увреждане/чернодробно увреждане в лена или умерена степен. Приложението на ANORO не е проучвано при пациенти с чернодробно увреждане в тежка степен и трябва да се прилага с внимание. Няма приложение на ANORO в педиатричната популация (възраст под 18 години) с показание за ХОББ. **Противопоказания** Сърховчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества. **Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба** Астма трябва да се прилага, тъй като не е проучен при тази пациентна популация. **Парадоксален бронхоспазм** умеклидиниум/вилантерол може да предизвика парадоксален бронхоспазм, който може да е животозастрашаващ. Лечението трябва да се преустанови незабавно и при необходимост да се назначи алтернативно лечение. Умеклидиниум/вилантерол не е показан за лечението на остри епизоди на бронхоспазм. В случай на влошаване на ХОББ по време на лечение с умеклидиниум/вилантерол трябва да се направи преоценка на състоянието на пациента и на режима за лечение на ХОББ. **Сърдечно-съдови ефекти** като сърдечни аритмии, напр. предсърдно мъждене и тахикардия, могат да се наблюдават след приложение на умеклидиниум/вилантерол. Пациенти с клинично значимо неонтолирирано сърдечно-съдово заболяване са изключени от клиничните проучвания, умеклидиниум/вилантерол трябва да се използва с внимание при пациенти с тежко сърдечно-съдово заболяване. Поради антимукардиновата си активност умеклидиниум/вилантерол

трябва да се прилага с внимание при пациенти със задръжка на урина и със затворостълна глаукома. При клинични проучвания с умеклидиниум/вилантерол, в препоръчителната терапевтична доза, не са наблюдавани клинично значими ефекти на **хипогликемия** и **върху глюкозата в плазмата**. Умеклидиниум/вилантерол трябва да се прилага с внимание при пациенти с конвулсивни смущения или тиреотоксикоза и при пациенти, които са необичайно реактивни към бета2-адренергични агонисти. Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост (лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция) не трябва да приемат този лекарствен продукт. **Бременност и фертилитет** Липсват данни. **Кърмене** Не е известно дали умеклидиниум или вилантерол се екскретират в млякото. Умеклидиниум/вилантерол не повлиява или повлиява незначително **способността за шофиране и работа с машини**. **Нежелани лекарствени реакции** Най-често съобщаваната нежелана реакция с умеклидиниум/вилантерол е назофарингит (9%). Чести НЛР: инфекция на ларинкса, фарингит, фарингит, инфекция на горните дихателни пътища, главоболие, запек, сухота в устата, кашлица, орофарингеална болка; Нечести НЛР: обрив, тремор, дисгезия, предсърдно мъждене, наднамерна тахикардия, идиовентрикуларен ритъм, тахикардия, наднамерни екстрасистолы; редки НЛР: анафилактика, ангиоедем и уртикария. **Съобщаване на подозиран нежелан реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно.** Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване: Изпълнителна агенция по лекарствата ул. Дамиян Груев[®] № 8 1303 София тел: +359 2 890 34 17 уебсайт: www.bda.bg **Предозиране** Възможни са признаци и симптоми, дължащи се на действието на отделните компоненти: инхалаторни мускаринови антагонисти (напр. сухота в устата, нарушения в зрелната acomodация и тахикардия) или бета2-адренергични агонисти (напр.

аритмии, тремор, главоболие, палпитации, гадене, хипергликемия и хипокалиемия). При предозиране, пациентът трябва да се подложи на поддържащо лечение с подходящо проследяване както е необходимо. **Притежател на разрешението за употреба** Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Великобритания. **Дата на последно одобрение на ХХП от регулаторния орган:** 01.10.2015 г. Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързо установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. Anoro[®] е западена марка на ГлаксоСмитКлайн.

Лекарствен продукт по лекарско предписание. ANORO 55 микрограма/22 микрограма е предназначен за поддържащо бронходилататорно лечение за облекчаване на симптомите при възрастни пациенти с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ).

Безопасността на пациентите е от първостепенно значение за ГлаксоСмитКлайн. Ако считате, че сте наблюдавали нежелана лекарствена реакция, предозиране или неправилна употреба, ано междувременно е настъпила бременност, ано сте наблюдавали неочаквана полза или липса на ефект, моля да се свържете с нас на телефон: (02) 953 10 34 / факс: (02) 950 56 05.

Моля, съблюдавайте също изискванията за докладване на нежелани лекарствени реакции към Изпълнителната агенция по лекарствата. За информация за медианменти на ГлаксоСмитКлайн може да се свържете с нас на горепосочените телефони. Материалът се придружава от актуална Кратка характеристика на продукта.

Актуална Кратка характеристика на продукта може да намерите на http://www.gsk.bg/NaW_PH_AnoroEllipta.html Уведомление до ИАП по чл. 254а(2) от ЗЛПХМ № IAL-51662/07.12.2015. BG/UCV/0021/15a. Дата на издаване на материала: януари 2016 г.

Ден и нощ стабилен контрол на симптомите*

2 **Бронходилататора**
Приема – сутрин и вечер
Стъпки за инхалиране



*Duaklir® Genuair® е показан за поддържащо бронходилататорно лечение за облекчаване на симптоми при възрастни пациенти с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ).

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция.

Безопасността на пациентите е от първостепенно значение за Астразенека. Ако считате, че сте наблюдавали нежелана лекарствена реакция, ако междувременно е настъпила бременност, ако сте наблюдавали неочаквана полза или липса на ефект, моля да се свържете с нас на тел. (02) 44 55 000/факс (02) 971 11 24. Моля, наблюдавайте също изискванията за докладване на нежелани лекарствени реакции към Изпълнителна агенция по лекарствата. За информация за медикаменти на Астразенека, може да се свържете с нас на горепосочения телефон. Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание. Преди да предпишете Duaklir®Genuair®, моля, консултирайте се с пълната информация по предписването. Пълната информация по предписването е достъпна на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Дата на последна актуализация на КХП: 09.04.2015

Atlas: 944 613.011 IAL-1347/12-01-2016

AstraZeneca България, София 1057, бул. Драган Цанков 36, тел: (02) 44 55 000, факс (02) 971 11 24.