

---

# Orta KOAH'da inhaler kortikosteroid/ beta-2 agonist tedavisi

Nurhayat YILDIRIM

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.

## ÖZET

### Orta KOAH'da inhaler kortikosteroid/beta-2 agonist tedavisi

“Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)” rehberine göre postbronkodilatör FEV<sub>1</sub> değerinin %80-50 arasında olduğu kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olguları orta KOAH olarak adlandırılır. Rehberler KOAH tedavisi beklentilerini; yaşam kalitesinin, fonksiyonlarının iyileştirilmesi, fonksiyonel progresyonun yavaşlatılması, atakların ve komplikasyonların azaltılması, tedavi edilmesi, mortalitenin azaltılması olarak sıralar. Rehberler ve özellikle yaygın olarak kullanılan GOLD rehberi semptomatik orta KOAH olgularına düzenli olarak uzun etkili bronkodilatörleri tek başına ya da kombine olarak önermektedir. Bronkodilatörlerin inhalasyon yoluyla verilmesi tercih edilmektedir. Semptomatik orta KOAH olgularına salmeterol verilmesi FEV<sub>1</sub>'i artırmış ve yıllık fonksiyonel progresyonu yavaşlatmıştır. Çalışmanın başında ilaç kullanmayan orta KOAH olgularına tek başına başlanan tiotropium yaşam kalitesini iyileştirmiş, FEV<sub>1</sub>'i artırmış, toplam atakları etkilememiş ancak hastaneye yatmayı gerektiren atakları azaltmıştır; ancak tedavi süresinde tiotropium ile tedaviyi sürdüren hastaların %23'üne ICS + LABA, %24'üne ICS, %28'ine LABA başlanmıştır. Tiotropium kullanmakta olan hastaların ancak %37'si başkaca bir ilaç kullanmamıştır. Kullanılmakta olan herhangi bir tedaviye eklenen tiotropium da orta KOAH olgularında yaşam kalitesini iyileştirmiş, FEV<sub>1</sub>'i artırmıştır. Bronkodilatörler orta KOAH olgularında rehberlerin belirttiği tedavi beklentilerinin tümünü karşılamamıştır. Fiks kombinasyon şeklinde kullanılan inhaler kortikosteroid/uzun etkili beta-2 agonist tedavisi orta KOAH olgularında FEV<sub>1</sub>'de artış, yıllık fonksiyonel progresyonda yavaşlama, toplam ataklarda azalma ve mortalitede azalma meydana getirdi. Birbirlerinin etkilerini güçlendiren, KOAH tedavi beklentilerini hemen hemen karşılayan ICS/LABA kombinasyonu ile bronkodilatör ve antiinflamatuar tedavinin birlikte yapılması KOAH tedavisi için akılcı bir çözümdür.

**Anahtar Kelimeler:** Orta KOAH, uzun etkili bronkodilatörler, inhaler kortikosteroidler, inhaler kortikosteroid uzun etkili beta-2 agonist fiks kombinasyonu.

---

## Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Nurhayat YILDIRIM, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,  
İSTANBUL - TÜRKİY

e-mail: nurhayatyl@hotmail.com

**SUMMARY****Inhaled corticosteroid/beta-2 agonist therapy in moderate COPD**

Nurhayat YILDIRIM

Department of Chest Diseases, Faculty of Cerrahpasa Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) guideline defines moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as cases with postbronchodilator FEV<sub>1</sub> values between 80-50%. Guidelines list their expectations of COPD treatment as improvement in quality of life and functions, slowing functional progression, decreasing and treatment of exacerbations and complications and reduction in mortality. Guidelines, specifically the more commonly used GOLD guideline, recommends regular use of long acting bronchodilators alone or in combinations in symptomatic moderate COPD patients. Inhalation route is preferred. Use of salmeterol in symptomatic moderate COPD cases has increased FEV<sub>1</sub> and slowed down annual functional progression. Use of tiotropium as a single agent in the beginning of the study has improved quality of life, increased FEV<sub>1</sub>, showed no effect on total number of exacerbations but reduced the number of exacerbations requiring hospitalization; however among patients treated with tiotropium alone, ICS + LABA, ICS alone and LABA alone had to be added to the treatment in 23%, 24% and 28% of the patients respectively. Only 37% of the patients did not need any additional treatment. Addition of tiotropium to a previous treatment has also improved quality of life and FEV<sub>1</sub> values. Bronchodilators have failed to meet the treatment expectations defined in guidelines in moderate COPD patients. Fixed combinations of inhaler corticosteroids and long acting beta agonists caused an improvement of -3.7 units in quality of life which is statistically insignificant but clinically very close to significance. Fixed combinations also managed to increase FEV<sub>1</sub>, to slow down annual functional progression and to reduce total number of exacerbations and mortality which were all clinically and statistically significant. Use of ICS/LABA combinations, in which the components potentialize each other and which meet all of the expectations defined for COPD treatment, in bronchodilator and anti-inflammatory treatment promises to be a wise choice.

**Key Words:** Moderate COPD, long acting bronchodilators, inhaler corticosteroids, fixed combination of inhaler corticosteroid and long acting beta-2 agonist.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), sistemik inflamatuvar akciğer hastalığıdır. Önlenbilir ve tedavi edilebilir olması günümüz tıbbının başarısıdır. Ancak tüm gelişmelere rağmen KOAH günümüzde dünyada beşinci, ülkemizde üçüncü ölüm nedenidir. KOAH'dan ölümlerin 2020'li yıllarda dünyada üçüncü ölüm nedeni olacağı hesaplanmaktadır. Günümüz rehberlerine göre tedavi beklentileri; yaşam kalitesini iyileştirmek (septomların azaltılması, egzersiz kapasitesinin artırılması, efora tahammülün artırılması, etkinliğin artırılması), atakların azaltılması, fonksiyonel progresyonun yavaşlatılması, mortalitenin azaltılmasıdır (1-5). Yaşam kalitesinin artırılması hastalarımız ve hasta yakınları için tedavi beklentilerinin en önemlisidir. Ancak topluma ekonomik olarak büyük yük olan KOAH tedavisinde hekimlerin en önemli beklentileri atakların azaltılması, hastalığın

progresyonunun yavaşlatılması (sadece fonksiyonel progresyonun yavaşlatılması ile yetinilmemelidir; hastalığa eşlik eden hastalıklar engellenmeli, tedavi edilmeli, komplikasyonlar önlenmeli, böylece hastalığın progresyonu yavaşlatılmalı, KOAH'ın doğal gidişi iyileştirilmelidir), mortalitenin azaltılmasıdır. Bunlar hem hastaları sağlığına kavuşturmak hem de toplum kaynaklarının doğru kullanımı adına yapılmalıdır (1-5).

Toplum sağlığı açısından morbidite ve mortalitenin azaltılması önemlidir. Toplumların erişkin, değer üreten insanlarını koruması, toplumun geleceği ve refahı için gerekmektedir. KOAH ölüm ve yaşamdan gün kaybına sebep olan, sakat bırakan, yetişmiş erişkin insan kaybına yol açan, topluma ekonomik yük getiren bir hastalıktır. Hastalığın progresyonunun yavaşlatılması (atakların azaltılması, fonksiyonel progresyonun yavaşlatılması, önlenbilir-tedavi edilebilir eşlik

eden hastalıkların gelişmelerinin önlenmesi ve erken saptanıp tedavi edilmesi) ve mortalitenin azaltılması hastalığın toplumsal maliyetini azaltacaktır (6).

KOAH'da tedavi, nedene bağlı fizyopatolojik değişikliklere ve eşlik eden hastalıklara yönelik olmalıdır. Fizyopatolojik problemler akciğerlerin tüm katmanlarında, solunum pompasında, periferik çizgili kaslarda, periferik kanda meydana geldiği gibi eşlik eden hastalıklar olarak da (osteoporoz, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve metabolik hastalıklar, akciğer infeksiyonları, anemi, glokom) karşımıza çıkar. Hastanın takip ve tedavisinde tüm bu faktörler dikkate alınmalıdır.

### ORTA KOAH HASTALARININ ÖZELLİKLERİ

Postbronkodilatör FEV<sub>1</sub>/FVC < %70 ve FEV<sub>1</sub> değerinin %80-50 arasında olduğu KOAH olguları fonksiyonel olarak orta KOAH olarak adlandırılır (2). Orta KOAH olgularının %52'sinde semptom söz konusudur (7). ECLIPS çalışması uzun süreli bir süreçte bu olgularla ilgili daha fazla veri sunacak, semptomlar konusunda daha aydınlatıcı olacaktır (8). Orta KOAH olguları hızlı olarak progrese etmektedir. EUROSCOP çalışmasında ortalama FEV<sub>1</sub> değerinin %74 (FEV<sub>1</sub> > %50 olan hastalar çalışmaya alınmıştır) olduğu tümü sigara içmeyi sürdüren KOAH hastalarında yıllık FEV<sub>1</sub> kaybı ortalama 47 mL olarak bulundu (9). Bu değer TORCH çalışmasında orta KOAH olgularında 60 mL, UPLIFT çalışmasında 48 mL olarak saptandı (10,11). Hafif-orta KOAH olgularının %40'ında yılda ≥ 1 atak gözlenmektedir (12). TORCH çalışmasında orta KOAH olgularında yıllık ortalama atak sayısı 0.9'dur (10).

Orta KOAH olgularında eşlik eden diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklara rastlanma sıklığı ağır-çok ağır KOAH olgularında gözlenene çok yakındır; sırasıyla diyabet orta KOAH'da %12.6, ağır-çok ağır KOAH'da %14.5; hipertansiyon orta KOAH'da %43.8, ağır-çok ağır KOAH'da %51.1; kardiyovasküler hastalık orta KOAH'da %19.4, ağır-çok ağır KOAH'da %22.1'dir (13). Hafif-orta KOAH olgularında ölüm nedenlerine baktığımızda en önemli nedenler; akciğer kanseri ve diğer tümörlerden %54, kardiyovasküler hastalıklardan %22 ve solunumsal nedenlerden %8 olarak bulunmuştur (14). Kardiyovasküler hastalıklar önlenebilir ve tedavi edilebilir hastalıklardır. KOAH'ın doğal gi-

dişini değiştirebilmek için eşlik eden hastalıkların engellenmesi, özellikle kardiyovasküler hastalıkların morbidite ve mortalitesinin azaltılması önemlidir. Daha önce de belirtildiği gibi KOAH inflamatuvar bir hastalıktır. İnflamatuvar medi-atörlerin kanda ve balgamda beklenenden yüksek olması akciğerlerin fonksiyon kaybını hızlandırır. C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, interlekin (IL)-6'nın yüksek olduğu olgularda FEV<sub>1</sub> yıllık kaybı daha hızlıdır (15,16). Yüksek CRP ve orta derecede obstrüksiyonun bir araya gelmesi kardiyak hasarın meydana gelme şanssızlığını her bir faktörün tek tek meydana getireceği hasardan daha fazla etkiler (17). Arteriyosklerozun etnik özelliklerini araştıran bir çalışmada kardiyovasküler ve solunum sistemi ile ilgili yakınmaları olmayan kişilerde yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide amfizem komponentinde her %10 artışta sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda değişiklik olmaksızın sol ventrikül diyastol sonu volümünde ve "stroke" volümünde istatistiksel olarak anlamlı, normal sınırlar içinde ancak sağlıklı insanlarda beklenene göre azalma meydana geldiği, FEV<sub>1</sub>/FVC değerinde her %10 azalmada da benzer şekilde sol ventrikül diyastol sonu volümü ve "stroke" volümün azaldığı saptanmıştır (18). Bahsedilen çalışmada KOAH olguları kardiyovasküler ve solunumsal yakınması olmayan, arteriyoskleroz taraması esnasında saptanan hafif ve orta KOAH olgularındır. Daha önce de belirtildiği gibi hafif-orta KOAH olgularında kardiyovasküler hastalık nedeniyle ölme şanssızlığı %22 idi (14). Koroner hastalığı olan olgularda KOAH'ın varlığı da ölümleri artırmaktadır (19). KOAH olgularında diyabetin varlığı da mortaliteyi artırıyor (20). Beş Latin Amerika kentinde yapılan PLATINO çalışmasında 40 yaşından büyük kişilerde, toplumda hafif-orta KOAH olgularına %7.1-18.9 ve ağır-çok ağır KOAH olgularına %0.7-1.7 sıklıkta rastlandığı saptanmıştır (21). Mannino'nun çalışmasında ise hafif-orta KOAH olgularında mortalite riski %0.27, ağır-çok ağır KOAH olgularında %0.43 bulunmuştur. Bu iki bilgiyi bir araya getirdiğimizde hafif-orta KOAH olgularında toplumsal kaybın ve maliyetin ağır ve çok ağır KOAH olgularından fazla olacağı aşikardır (22).

Stabil KOAH tedavisinde kullanılan ilaçlar; bronkodilatörler, inhaler kortikosteroidler (ICS), antioksidanlar, sigaranın farmakolojik olarak bırakıl-

masında etkili ilaçlardır. Bununla birlikte destek tedavisi, rehabilitasyon, solunum yetersizliğinde uzun süreli oksijen tedavisi, invaziv ve noninvaziv mekanik ventilasyon tedavide kullanılan diğer argümanlardır. Eşlik eden hastalıklar özellikle kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve kanser KOAH hastalarında yaşamı tehdit etmekte, yaşam kalitesini kötüleştirmekte, atakları artırmaktadır. KOAH'ı tedavi ederken KOAH tedavisinde, ilaç seçiminde bu hastalıkları da etkileyecek ilaçları seçmeye dikkat etmeliyiz (23). Ayrıca, kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan antiinflamatuvar ilaçlardan statinlerin kullanılması ve diyabetin kontrolü önemlidir (24).

### ORTA KOAH TEDAVİSİNDE BRONKODİLATÖRLER

Ulusal ve uluslararası rehber ve uzlaşma raporlarına göre semptomatik orta KOAH olgularına bronkodilatör tedavi başlanmalıdır. Bronkodilatör olarak LABA'lar, uzun etkili antikolinerjikler ve yavaş salımlı teofilin preparatlarının seçilmesi hasta uyumunu artırır (2). Uzun etkili preparatlar kısa etkili bronkodilatörlerden daha etkilidir. Bronkodilatörler genel olarak semptomların azalmasına, efora tahammülünün artmasına, aktivite artışına ve atakların azalmasına katkıda bulunur. Mortalitenin azalmasına katkıda bulunmaz.

KOAH tedavisinin doğru yapılabilmesi amacıyla ulusal ve uluslararası rehber ve uzlaşma raporları yayınlanmıştır. Bu rehberlerden "Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)" rehberi en yaygın olarak kullanılmaktadır (2). Bu rehber uzun etkili bronkodilatör tedavinin semptomatik orta-şiddetli KOAH olgularına düzenli olarak verilmesini önermektedir. Bronkodilatörlerin tek başına etkileri özel olarak orta KOAH olgularında yapılan çalışmalarda gösterilmemiş ve literatürle desteklenmemiş olmakla birlikte, GOLD rehberi orta KOAH olgu sayısının az olduğu, orta-çok ağır KOAH olgularında yapılan çalışmalara dayanarak orta KOAH olgularında tek başına veya diğer bronkodilatörlerle birlikte uzun etkili bronkodilatörlerin kullanılmasını önermektedir (2,25-44).

TORCH çalışmasında prebronkodilatör FEV<sub>1</sub> < %60 olan olgular çalışmaya alınmıştır (45). Postbronkodilatör FEV<sub>1</sub> değerine göre orta KOAH olarak tanımlanan 2156 olguya (2156 olgunun

%64'ünün postbronkodilatör FEV<sub>1</sub> değeri %50-59, %30'unun %60-69, %6'sının %70-79'dur) plasebo, tek başına salmeterol, tek başına flutikazon ve flutikazon/salmeterol fiks kombinasyonu uygulanmıştır (10). Tek başına salmeterolün üç yıllık süreçte FEV<sub>1</sub> değerinde 100 mL artış yaptığı ve FEV<sub>1</sub> yıllık kaybında 20 mL daha az kayba sebep olduğu gösterilmiştir. Bu olumlu gelişmelere karşın salmeterol tek başına yaşam kalitesini iyileştirmemiş, atakları ve mortaliteyi azaltmamış, rehberlerin öngördüğü KOAH tedavi beklentilerini karşılamamıştır (10).

Tek başına tiotropiumun rehberlerdeki beklentilerini orta KOAH olgularında analiz eden çalışma bulamadım. UPLIFT çalışmasının %59-61'inin orta KOAH olgusunu içeren subgrup değerlendirmesinden burada bahsetmeyi uygun gördüm. Daha önce KOAH ile ilgili ilaç kullanmamış postbronkodilatör FEV<sub>1</sub> değerinin ortalama %53 ve %51 olduğu sırasıyla uzun etkili antikolinerjik tiotropium ve plasebo verilen 810 orta KOAH olgusunda (tiotropium verilenlerin %61'i orta, %34'ü ağır, %4'ü çok ağır; plasebo verilenlerin %59'u orta, %35'i ağır, %6'sı çok ağır KOAH olguları), tiotropium plaseboya göre yaşam kalitesinde -4 ünite iyileşme, FEV<sub>1</sub>'de 134 mL artış ve toplam ataklarda etkisiz olmakla birlikte hastaneye yatmayı gerektiren ataklarda %23 azalma meydana getirmiştir. Rehberlerdeki beklentilerin tümü karşılanmamıştır. Mortalite etkilenmemiştir. Tiotropium alan olguların %37'si ve plasebo verilenlerin %28'i çalışmanın sonuna kadar LABA, ICS ya da ICS + LABA almaksızın çalışmayı tamamlamışlardır. Tiotropium kullanan hastalarda ICS başlama riski %24 (p= 0.01), LABA başlama riski %28 (p= 0.006), ICS + LABA başlama riski %23 (p= 0.04)'tür. Tüm olgular dikkate alındığında çalışmaya katılan tiotropium verilen olguların %25.8'ine, plasebo verilenlerin %31.9'una ICS + LABA verilmiştir (46).

Herhangi bir tedavi kullanan (kısa etkili beta-2, teofilin, LABA, ICS, ICS + LABA) orta KOAH olgularına (postbronkodilatör FEV<sub>1</sub> değeri %59 olan 1384 olguya kullandığı ilaçlara ek olarak tiotropium, 1355 olguya diğer ilaçlar) tiotropiumun başlanması yaşam kalitesinde -4 ünite iyileşme, FEV<sub>1</sub> değerinde 119 mL artış meydana getirmiştir. Toplam ataklarda %20 azalma meydana gelmesine ve istatistiksel olarak an-

lamalı olmasına karşılık araştırmacılar, her iki grupta da atak sıklığının oldukça düşük olduğunu, çalışmada ataklarda azalmanın istatistiksel olarak anlamlı çıkmasının nedeninin çalışmadaki hasta sayısının yüksek olmasına yani çalışmanın gücüne bağlı olduğunu söylemişlerdir. Tiotropium kullanmakta olan olgularda FEV<sub>1</sub>'deki yıllık 6 mL'lik fonksiyon kaybında azalma istatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte araştırmacılar bu değerini klinik olarak anlamlı olmayabileceğini ifade etmektedirler. UPLIFT çalışmasının metodolojisinde de FEV<sub>1</sub>'deki yıllık azalmanın anlamlı olabilmesi için kontrol grubuna göre 15 mL'lik fark olmasını önermişlerdir (47). Çalışmaya alındıklarında %45'i ICS + LABA almakta olan kontrol grubundaki olgularda yaşam kalitesindeki iyileşme -2.7 ünite, FEV<sub>1</sub>'de 100 mL artış olmuştur. Bu hastaların %61'inin tedavisine dört yıllık çalışma süresi içinde ICS + LABA eklenmiştir. Yaşam kalitesinde, ataklarda beklenen klinik ve istatistiksel olarak iyileşmenin gerçekleşmediği bu olguların tedavisine hekimlerin LABA, ICS ya da ICS + LABA eklemesi anlaşılır bir olgudur. Tedavilerine tiotropium eklenen hastaların yaşam kalitesi -4 ünite iyileşmiş, FEV<sub>1</sub>'de 119 mL artış ve toplam ataklarda %20 azalma olmasına rağmen bu hastaların da %61'ine ICS + LABA eklenmiştir. Tiotropium istatistiksel olarak etkili olmuş ancak tiotropium grubundaki hastaların tedavilerine hekimlerin LABA, ICS, ICS + LABA eklemesi gerekmiştir. Bunu açıklamak pek kolay olmasa gerektir. Ancak bunu istatistiksel anlamlılıkla, klinik anlamlılığın farkı ile izah edebiliriz sanırım. Ayrıca, tiotropium orta KOAH olgularda mortaliteyi azaltmamıştır (11). Tiotropium ile ilgili yapılan subgrup analizinde tiotropiumun eklendiği tedaviler de çok önemlidir. Tiotropium; kısa etkili beta-2 agonist, LABA, teofilin, ICS ya da ICS + LABA birlikteliğine eklenmiş olabilir, bu birliktelikler aditif ya da sinerjik olarak etkili olmuş olabilir. Bu bileşenlerin tiotropium ile birlikteliğinin ayrı ayrı değerlendirilmesinin sonuçları, uygulamacı hekimler açısından büyük önem arz etmektedir.

Bronkodilatörlerin KOAH tedavisinde etkinliğinin sınırlı olmasında inflamasyonun özelliklerinin ve reseptörlerin inflamasyondan etkilenmiş olmasının etkisi olabilir. Kronik inflamasyon ve

obstrüksiyonla seyreden hastaların düz kas hücreleri ve inflamatuvar hücrelerin yüzeyinde beta-2 reseptör sayısı azalmış, beta-2 reseptör/beta-2 agonist eşleşmesi zayıflamış asetil kolin sentezinin arttığı KOAH olgularında M2 ve M3 reseptörlerinin aktivitesi artmış ve artmış kolinerjik aktivite beta-2 reseptör aktivitesinin baskılanmasına da yol açmış olabilir (48). Bronkodilatörler tek başına muhtemelen bu nedenlerle yeterince etkili olamamaktadır. Antiinflamatuvar olan ICS tedavi hücre yüzeyinde beta-2 reseptör sayısını artırmakta, beta-2 reseptör/beta-2 agonist eşleşmesini güçlendirmekte ve beta-2 agonistlere karşı gelişen toleransı azaltmaktadır (48).

KOAH'ın tedavisinde düzenli olarak birden fazla uzun etkili bronkodilatörün birlikte kullanılabilmesi belirtilmekle birlikte orta KOAH olgularında iki veya daha uzun etkili bronkodilatörün altı ay ve daha uzun süreli kullanıldığı ve KOAH tedavi beklentilerinin tümünün izlendiği çalışma bulunmamıştır.

Özetle, tek başına LABA'lar ve antikolinerjikler rehberlerdeki KOAH tedavi beklentilerinin tümünü karşılamamıştır; LABA'lar FEV<sub>1</sub>'i artırmış, yıllık FEV<sub>1</sub>'i düşüşünü yavaşlatmış, uzun etkili antikolinerjikler yaşam kalitesini iyileştirmiş, FEV<sub>1</sub>'i artırmıştır.

Rehberler semptomatik hafif KOAH olgularına gerektiğinde kısa etkili bronkodilatörleri, orta KOAH olgularına düzenli bir ya da daha fazla uzun etkili bronkodilatörü önermektedir. Bu durumda KOAH hastalığı, akciğerlerin hatta sadece hava yolları düz kaslarının hastalığı olarak mı kabul ediliyor? Aynı rehberlerde KOAH zararlı gaz ve partiküllere karşı ortaya çıkan sistemik komponentleri olan inflamatuvar bir akciğer hastalığı olarak tanımlanıyor (1-5). Atak tanımlamayan ağır ve çok ağır KOAH olgularına da önerilen tedavi düzenli bir ya da daha uzun etkili bronkodilatördür. Rehberlerde belirtilen tedavi beklentilerinin karşılanamadığı düzenli uzun etkili bronkodilatör tedavisinin KOAH tedavisindeki yeri tekrar tartışılmalıdır.

## ORTA KOAH TEDAVİSİNDE KORTİKOSTEROİDLER

GOLD rehberi orta KOAH olgularına, semptomlar söz konusu ise bir ya da daha fazla bronkodilatörün verilmesini önermektedir (2). ICS tedavi-

nin,  $FEV_1 \leq \%50$  olduğu semptomatik, sık atak geçiren, bronkodilatörlerle semptomları kontrol edilemeyen ağır ve çok ağır KOAH hastalarında kullanılmasını önermektedir (1-5).

KOAH inflamatuvar bir hastalıktır ve özellikle periferik solunum yollarını etkilemektedir. Glikokortikosteroid reseptörleri tüm solunum yolları boyunca hücrelerin sitoplazmalarında bulunmaktadır. KOAH'ın özellikle belirgin olduğu periferik solunum yollarında, hücrelerin yüzeylerinde beta-2 reseptör sayısı muskarinik reseptör sayısından fazladır.

Bir veya daha fazla uzun etkili bronkodilatörün düzenli kullanılmasının önerildiği orta KOAH olgularında eşlik eden hastalıkların ve atakların olmadığı farz edilmektedir. EUROSCOP çalışmasının tekrar yapılan değerlendirilmesinde uzun süreli orta dozda ICS tedavinin kardiyovasküler morbiditeleri azalttığı gösterilmiştir (49). Şu halde orta KOAH olgularında da eşlik eden hastalıkların bulunduğu fenotipler söz konusudur.

Uzun süreli ICS, ICS + LABA, LABA ve plasebo kolları bulunan çalışmaların, ICS kollarının sonuçlarının değerlendirildiği çalışmada  $FEV_1 < \%60$  olduğu, sigara içmeyi bırakmış olgularda ICS tedavisinin sağkalım üstüne olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (50). KOAH olgularında tek başına kortikosteroid tedavinin etkinliğini, özellikle fonksiyonel progresyonun yavaşlatılması konusunda uzun süreli (üç-dört yıl), çok sayıda hasta içeren çalışmalar yapıldı. Kopenhag çalışmasında %76'sı sigara içmeyi sürdüren hafif-orta KOAH olgularında budesonid tedavisinin KOAH semptomları, yıllık atak sayısını ve yıllık  $FEV_1$  kaybını etkilemediği gösterildi (51). EUROSCOP çalışmasında araştırmacılar tümü sigara içmeyi sürdüren orta KOAH hastalarında budesonid tedavisinin yıllık  $FEV_1$  kaybını etkilemediğini, ancak 36 paket/yıldan az sigara içen hastalarda fonksiyonel progresyonu yavaşlattığını saptadılar (9).

Orta KOAH olgularında tek başına ICS'ler yaşam kalitesini iyileştirmemiş,  $FEV_1$ 'de artış, yıllık  $FEV_1$  düşüşünde azalma, ataklarda azalma meydana getirmemiştir. Ancak sigara içmeyi sürdüren orta KOAH olgularında 800 mg/gün budesonid, kardiyovasküler morbiditeyi azaltmıştır (49).

## ORTA KOAH'DA KORTİKOSTEROİD/UZUN ETKİLİ BETA-2 AGONİST TEDAVİSİ

Daha önce de belirtildiği gibi KOAH ile ilgili yayınlanmış olan rehberler semptomatik orta KOAH olgularında uzun etkili bronkodilatörlerin tek başına ya da diğer bronkodilatörlerle birlikte verilmesini önermektedir (1-5).

Semptomatik orta KOAH olgularına rehber önerileri doğrultusunda bronkodilatör başlandığında hasta fonksiyonel progresyon açısından yakından izlenmelidir. Orta KOAH olgularında yıllık progresyon, çalışmalarda küçük farklılıklar göstermekle birlikte ortalama 47-60 mL/yıldır (10,11). Progresyon açısından orta KOAH olguları ağır-çok ağır KOAH olgularından daha hafif seyirli değildir. Hasta daha hızlı progrese ediyor ise hastanın fenotipik olarak farklı olduğu düşünülmelidir.

Beta-2 agonistler ve antikolinerjiklerin orta KOAH olgularında mortaliteyi ve özellikle kardiyovasküler mortaliteyi azalttıkları gösterilmemiştir. Dört yıllık antikolinerjiklerle yapılan bir çalışmada orta-çok ağır KOAH hastaları dikkate alındığında diğer ilaçlara ilave olarak antikolinerjik kullanılan olgularda kardiyovasküler morbiditenin azaldığı gösterildiyse de orta KOAH ile ilgili analiz yapılmamıştır (47).

## ICS/LABA BİRLİKTELİĞİNİN GEREKÇELERİ

Kortikosteroidlerin etkili olabilmesi için inhaler kortikosteroid-glikokortikosteroid reseptör (ICS-GR) kompleksinin hücrenin nükleusuna göç etmesi ve RNA zincirinde uygun elemana bağlanması gerekmektedir. LABA'lardan salmeterol ve formoterol ile yapılan çalışmalarda salmeterol ve formoterolün ICS-GR kompleksinin nükleusa translokasyonunu artırdığı gösterilmiştir (51-53). KOAH olgularında mevcut inflamasyon nedeniyle hücre içi inflamatuvar sitokinlerden nükleer faktör-kappa B (NF- $\kappa$ B) ve AP-1 artmıştır. Sitoplazmaya geçen ICS'lerin inflamatuvar sitokinlerin arttığı bu ortamda GR'ye bağlanması azalır. NF- $\kappa$ B ve AP-1 değerlerinin yüksek oluşu ICS-GR kompleksi oluşumunu, ICS-GR kompleksinin nükleusa göçünü (translokasyonunu) azaltır. Translokasyonun sonrasında ICS'lerin etkilerini gösterebilmesi için de özellikle histon deasetilaz (HDAC) miktarının yeterli olması gerekmektedir. Sigara içenlerde ve KOAH olgularında HDAC aktivitesi azalmıştır

(54). Bu aktivitenin artırılmasında LABA'ların, teofilin preparatlarının katkısı olabilir. ICS'lerin yıllık FEV<sub>1</sub> kaybına etkisinin araştırıldığı KOAH çalışmalarında hastaların sigarayı bırakması önerilmemişti. EUROSCOP çalışmasında hastaların %100'ü Kopenhag çalışmasında %76'sı, ISOLDE çalışmasında %53'ü sigara içmeyi sürdürüyordu (9,55,56). Sigara içen KOAH olgularında HDAC azalmıştır, bu hastalarda sigaranın bırakılması, HDAC aktivitesini artıran düşük dozda teofilin, salmeterol gibi ilaçlarla beraber ICS uygulanması tedavi başarısını artıracaktır (48,54). Muhtemelen tek başına ICS'ler bu nedenle yeterince etkili olamamışlardır. Bu nedenlerle KOAH tedavisinde ICS'ler tek başlarına kullanılmamaları, etkinliklerini artıran LABA'larla birlikte kullanılmaları akılcıdır.

Kortikosteroidler düz kas hücresi, mukoza hücreleri, nötrofil ve T lenfositlerinde beta-2 reseptör sayısının artmasında, beta-2 gen transkripsiyonunu artırarak etkili olmuşlardır (57,58). Sistemik ve inhaler kortikosteroidler beta-2 reseptörlerinde tolerans gelişmesini engellemişlerdir, inhaler kortikosteroidler beta-2 reseptörü ile Gs'nin eşleşmesini ve bunun sonucunda cAMP yapımının indüklenmesini artırmışlardır (58,59).

#### ORTA KOAH'DA ICS/LABA FİKS KOMBİNASYONUNUN KLİNİK SONUÇLARI

Orta KOAH olgularına ICS/LABA birlikte verildiğinde solunum yolu duvar ve lümenindeki inflamasyon azalmaktadır (60,61). Orta KOAH olgularında üç yıl süreyle kullanılan flutikazon/salmeterol fiks kombinasyonu yaşam kalitesinde -3.7 ünite iyileşme sağlamaktadır. Bu iyileşme istatistiksel olarak da anlamlı değildir. Çünkü çalışmadaki plasebo grubu olgularında da yaşam kalitesinde -1.3 ünite iyileşme olmuştur. Ancak klinik olarak anlamlılık seviyesi olan -4 üniteye çok yakın bir iyileşme azımsanmamalıdır. Solunum fonksiyonlarında, FEV<sub>1</sub> değerinde 100 mL artış, ataklarda %31 azalma, yıllık FEV<sub>1</sub> kaybında 16 mL yavaşlama, mortalitede %31 azalma gözlenmiştir. Tüm bu değişimler istatistiksel olarak ve klinik olarak anlamlıdır (10). Ayrıca postbronkodilatör FEV<sub>1</sub> < %60 olan KOAH olgularında ICS/LABA fiks kombinasyonu yıllık FEV<sub>1</sub> kaybında yavaşlamaya sebep olmuştur (62). Bu bilgi GOLD rehberi tarafından da onaylanmıştır. Herhangi bir ilaç kullanırken uzun etkili antikoli-

nerjik (tiotropium) ilave edilen orta-çok ağır KOAH olgularında tiotropiumun yıllık fonksiyonel progresyona etkisi gösterilememiştir. Ancak gerek kontrol grubundaki gerekse de tiotropium grubundaki olgularda yıllık FEV<sub>1</sub> düşüşü ortalama prebronkodilatör 30 mL/yıl, postbronkodilatör 40-42 mL/yıl seviyesinde saptanmıştır (50). Bu seviye sağlıklı erişkin kişilerde izlenen seviyedir (50,62). Yıllık FEV<sub>1</sub> kaybını bu seviyede her iki kolda azaltan faktör muhtemelen her iki kolda da hastaların yaklaşık %74'ünün ICS ve %56'sının ICS + LABA kullanmasıdır (50).

Özetlersek, ICS/LABA fiks kombinasyonu ile orta KOAH olgularında yaşam kalitesinde -3.7 ünite iyileşme, FEV<sub>1</sub>'de 100 mL artış, ataklarda %31, yıllık FEV<sub>1</sub> kaybında 16 mL ve mortalitede %33 azalma meydana gelmiştir. Bu değerlerin tümü rehberlere göre KOAH tedavi beklentilerini hemen hemen karşılamaktadır (10). Kanada 2008 KOAH tanı ve tedavi rehberine göre ≤ 1 atak/yıl geçiren orta KOAH olgularına önce uzun etkili beta-2 ya da antikolinerjik, yakınmaları kontrol altına alınmazsa iki uzun etkili inhaler bronkodilatörün birlikte verilmesi önerilmektedir. Semptomlar hala kontrol altında değilse iki uzun etkili bronkodilatör ICS ile birlikte önerilmektedir (63).

Farmakoloji alanındaki gelişmeler, KOAH'ın histopatolojik ve fizyopatolojik özellikleri, KOAH'ın sistemik bir hastalık olarak değerlendirilip tedavisini gerektirmektedir. Akciğerlere yönelik tedavide de solunum yolları, bronş düz kasları, akciğer elastik lifleri, vasküler yatağın birlikte tutulduğu ve temel değişikliklerin epitel ve endotelin uyarılması ile başlayan inflamatuvar olayların sonucu olduğu akıldan çıkartılmamalıdır. Birbirlerinin etkilerini, özellikle antiinflamatuvar etkilerini güçlendiren bronkodilatör tedavi, antiinflamatuvar tedavi birlikte yapılmalıdır.

Rehberlerde şimdilik gözden uzak tutulan problem özellikle mortalite ve eşlik eden hastalıklardır. Günümüz rehberlerinin "tedavi beklentileri" aza razı olmayı gerektirmektedir. KOAH tedavisi ile ilgili olarak beklentilerimizi yükseltmeliyiz. Sadece semptomları değil "KOAH hastalığını" tedavi etmeyi hedeflemeliyiz.

KOAH olgularında tedavi beklentilerini tekrar değerlendirdiğimizde hastalığın progresyonunun yavaşlatılmasının önemli olduğu görülmektedir.

Hastalığın progresyonu FEV<sub>1</sub> değerindeki yıllık kayıpla sınırlı tutulmamalıdır. KOAH eşlik eden hastalıklarla seyrederek ve bu eşlik eden hastalıklar KOAH'ın seyrini, yaşam kalitesini etkiler ve mortaliteyi artırır. Bu hastalıklardan kardiyovasküler hastalıklar (aritmiler, miyokard infarktüsü, hipertansiyon vb.), diyabet ve metabolik sendrom, glokom, osteoporoz önlenebilir ve tedavi edilebilir hastalıklardır. KOAH tedavisi süresince bu problemler de yakından izlenmelidir (20,23). KOAH tedavisinde önerilen ilaçların (ICS ve kardiyovasküler problemler) eşlik eden hastalıkların önlenmesinde, (ICS/LABA ve kardiyovasküler ölümler) eşlik eden hastalıklardan ölümlerin azaltılmasındaki yeri ve eşlik eden hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların (statinlerin antiinflamatuvar rolü) KOAH tedavisindeki önemi dikkate alınmalıdır (24).

Ayrıca, KOAH'ın tedavisini değerlendirdiğimizde hastalığın tüm evreleri için hastanın fenotipik özellikleri tedavi öncesi ve tedavi süresince sorgulanmalıdır; Hastanın risk faktörleri ile teması sürmekte mi? Nefes darlığı, balgam çıkartma gibi mortaliteyi etkileyen semptomları var mı? Yaşam kalitesi skorları olumsuz mu? Yıllık FEV<sub>1</sub> düşüşü hızlı mı? FEV<sub>1</sub> değeri beklenen değer %40'ının altında, 1000 mL'nin altında mı? Beden kitle indeksi düşük mü? 6 dakika yürüme testinde yürünen mesafe 350 m'nin altında mı? CRP, fibrinojen, SP-D yüksek mi? Sık atak geçiriyor mu? Sürekli oksijen tedavisi kullanıyor mu? Sürekli noninvasif mekanik ventilasyon kullanıyor mu? Mortalite, morbidite ve komplikasyon riskini artıran eşlik eden hastalığı var mı? Hasta uyku sorunları yaşıyor mu? Bu bilgiler hastalığa ait fenotipik özellikleri belirlememize ve KOAH'ı sınıflamamıza katkıda bulunabilir.

Bu nedenlerle KOAH tedavisini planlarken tek başına postbronkodilatör FEV<sub>1</sub> ile yapılan fonksiyonel KOAH evrelemesi ile yetinmemeliyiz, fenotipik değerlendirme yapmalıyız. GOLD rehberini hazırlayan "GOLD Science Committee"; KOAH evreleri, anamnez-semptomlar ve basit spirometre kriterleri, hastalığın şiddetine göre tedavi önerileri ve KOAH ve ko-morbiditeler konusundaki yayınları tekrar değerlendirmeye ve 2011 güncellemesinde bu konuları gündeme getirmeye karar vermiştir (64).

## KAYNAKLAR

1. Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-46.
2. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256-76.
3. O'Donnell DE, Hernandez P, Kaplan A, et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease-2008 update-highlights for primary care. *Can Respir J* 2008; 15: 1A-8A.
4. National clinical guideline on management of COPD in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004; 59: 1-232.
5. Toraks Derneği Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Dergisi* 2000; 1(Ek 1): 1-25.
6. Briggs AH, Glick HA, Lozano-Ortega G, et al. Is treatment with ICS and LABA cost-effective for COPD? Multinational economic analysis of the TORCH study. *Eur Respir J* 2010; 35:539.
7. Mannino DM, Doherty DE, Buist AS. GOLD classification of lung disease and mortality: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Respir Med* 2006; 100: 115-22.
8. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, et al. Evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate end-points (ECLIPSE). *Eur Respir J* 2008; 31: 869-73.
9. Pauwels RA, Löfdahl CG, Laitinen LA, et al. Long term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *EUROSCOP. N Engl J Med* 1999; 340: 1948-53.
10. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PMA, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009; 10: 59-67.
11. Decramer M, Celli B, Kesten S, et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate COPD (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1171-8.
12. Jones PW, Willits LR, Burge PS, et al. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on COPD. *Eur Respir J* 2003; 21: 68-73.
13. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 962-9.
14. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 333-9.
15. Shaban R, Kony S, Driss F, et al. Change in C-reactive protein levels and FEV1 decline: a longitudinal population-based study. *Respir Med* 2006; 100: 2112-20.



16. Sin DD, Man SF. Why are patients with COPD at increased risk of cardiovascular disease? The potential role of systemic inflammation in COPD. *Circulation* 2003; 107: 1514-9.
17. Sin DD, Wu LL, Man P. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality; a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest* 2005; 127: 1952-9.
18. Barr RG, Bluemke DA, Ahmet FS, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impairment left ventricular filling. *N Engl J Med* 2010; 362: 217-27.
19. Berger JS, Saborn TA, Sherman W, et al. Effect of chronic obstructive pulmonary disease on survival of patients with coronary heart disease having percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004; 94: 649-51.
20. Gudmundsson G, Gislason T, Lindberg E, et al. Mortality in COPD patients discharged from hospital: the role of treatment and co-morbidity. *Respir Res* 2006; 7: 109-19.
21. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366: 1875-81.
22. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 962-9.
23. Luppi F, Franco F, Beghe B, Fabbri L. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease and its comorbidities. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 848-56.
24. Mancini GB, Etminan M, Zhang B, et al. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with COPD. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2554-60.
25. Vathenen AS, Britton JR, Ebdon, et al. High-dose inhaled albuterol in severe chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 850-5.
26. Gross NJ, Petty TL, Friedman M, et al. Dose response to ipratropium as a nebulized solution in patients with COPD. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1188-91.
27. Crystyn H, Muller BA, Peake MD. Dose response relation to oral theophylline in severe COPD. *BMJ* 1988; 297: 1506-10.
28. Ikeda A, Nishamura K, Koyama H, Izumi T. Bronchodilating effects of combined therapy with clinical dosages of ipratropium bromide and salbutamol for stable COPD: comparison with ipratropium bromide alone. *Chest* 1995; 107: 401-5.
29. Guyatt WD, Mustafa N, Nikolettou D, et al. Effect of salmeterol on respiratory muscle activity during exercise in poorly reversible COPD. *Thorax* 2004; 59: 471-6.
30. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 832-40.
31. Vincken W, van Noord JA, Barbee RA, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002; 19: 209-16.
32. Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999; 115: 957-65.
33. Dahl R, Greefhorst LA, Nowak D, et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 778-84.
34. Oostenbrink JB, Rutten-van Mölken MP, Al MJ, et al. One-year cost-effectiveness of tiotropium versus ipratropium to treat chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004; 23: 241-9.
35. Niewoehner DE, Rice K, Cote C, et al. Prevention of exacerbations of COPD with tiotropium, a one-daily inhaled antikolinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 143: 317-26.
36. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, et al. Improvement in exercise tolerance with combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005; 127: 809-17.
37. Shim CS, Williams MH. Bronchodilator response to oral aminophylline and terbutaline versus aerosol albuterol in patients with COPD. *Am J Med* 1983; 75: 697-01.
38. Combivent Inhalation Aerosol Study Group. In COPD, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. *Chest* 1994; 105: 1411-9.
39. Ulric CS. Efficacy of inhaled salmeterol in the management of smokers with COPD: a single centre randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *Thorax* 1995; 59: 750-4.
40. Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, et al. An evaluation of salmeterol in the treatment of COPD. *Eur Respir J* 1997; 10: 815-21.
41. Cazzola M, Matera MG, Santangelo G, et al. Salmeterol and formoterol in partially reversible severe COPD: a dose response study. *Respir Med* 1995; 89: 357-62.
42. Rossi A, Kristufek P, Levine BE, et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest* 2002; 121: 144-7.
43. Van Noord JA, Bantje TA, Eland ME, et al. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of COPD. *Thorax* 2000; 55: 289-94.
44. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in COPD. *Eur Respir J* 2002; 19: 217-24.
45. Calverley PMA. Salmeterol/fluticasone propionate and survival in COPD. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-89.
46. Troosters T, Kesten S, Burkhart D, et al. Effectiveness of tiotropium as first maintenance drug in patients with

- COPD. Secunder analysis of the UPLIFT trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: A2467.
47. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in COPD. *N Engl J Med* 2008; 359: 1543-54.
  48. Johnson M. Corticosteroids; potential beta-2 agonist and anticholinergic interactions in COPD. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 320-5.
  49. Löfdahl CG, Postma DS, Pride NB, et al. Possible protection by inhaled budesonide against ischaemic cardiac events in mild COPD. *Eur Respir J* 2007; 29: 1115-9.
  50. Sin DD, Wu L, Anderson JA, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 992-7.
  51. Eickelberg O, Roth M, Lox R, et al. Ligand-independent activation of the glucocorticoid receptor by the beta-2 adrenergic receptor agonist in primary human lung fibroblasts and vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1999; 274: 1005-10.
  52. Roth M, Rudiger J, Bihl M, et al. The beta-2 agonist formoterol activates the glucocorticoid receptor in vivo. *Eur Respir J* 2000; 16: 437S.
  53. Usmani O, Maneechotesuwan K, Adcock I, et al. Glucocorticoid receptor activation following inhaled fluticasone and salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: A616.
  54. Ito K, Ito M, Elliott M, et al. Decreased histone deacetylase activity in COPD. *N Engl J Med* 2005; 352: 1967-76.
  55. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *JAMA* 1999; 353: 1819-23.
  56. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo-controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320: 1297-303.
  57. Mak JCW, Nishikawa M, Barnes PJ. Glucocorticosteroids increase beta-2 adrenergic receptor transcription in human lung. *Am J Physiol* 1995; 268: L41-L46.
  58. Baraniuk JN, Ali M, Brody D, et al. Glucocorticoids induce beta-2 adrenergic function in human nasal mucosa. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 704-10.
  59. Mak JCW, Nishikawa M, Shirasaki H, et al. Protective effects of glucocorticoid on down-regulation of pulmonary beta-2 adrenergic receptors in vivo. *J Clin Invest* 1995; 96: 99-106.
  60. Barnes NC, Qiu YS, Pavord ID, et al. Antiinflammatory effects of salmeterol/fluticasone propionate in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 736-43.
  61. Bourbeau J, Christodoulopoulos P, Maltais F, et al. Effect of salmeterol/fluticasone propionate on airway inflammation in COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 2007; 62: 938-43.
  62. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in COPD: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 332-8.
  63. O'Donnell DE, Hernandez P, Kaplan A, et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease-2008 update-highlights for primary care. *Can Respir J* 2008; 15: 1A-8A.
  64. Announcing the availability of the global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD. Update 2009. <http://www.goldcopd.org>