

НОВИ ПОДХОДИ ПРИ ФАРМАКОЛОГИЧНОТО ЛЕЧЕНИЕ НА ХОББ

Димо Димов^{1,2}, Тодор Атанасов²

¹Катедра „Вътрешни болести“, Медицински факултет, Тракийски университет,
Стара Загора,

²Отделение по Пулмология, МБАЛ „Проф. д-р Стоян Киркович“, ЕАД, Стара Загора.
dmdimov65@yahoo.com

NEW APPROACHES TO PHARMACOLOGICAL TREATMENT FOR COPD

Dimo Dimov^{1,2}, Todor Atanasov²

¹Department of Internal Medicine, Medical Faculty, Trakia University, Stara Zagora

²University Hospital “Prof. Dr Stoyan Kirkovich”, Stara Zagora, dmdimov65@yahoo.com

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic inflammatory disease of the lungs with a significant social effect. COPD is a preventable and curable disease. After the establishment of COPD, efforts are aimed at relieving symptoms; prevention of disease progression; improving tolerance to physical burden; improving the health status; prevention and treatment of complications; prevention and treatment of exacerbations; reducing mortality and prevention or minimization of the side effects of treatment. Pharmacological treatment of COPD aims to control and prevent symptoms, reduce the frequency and severity of exacerbations, improve health status and tolerance to exercise.

This review aims to overview the new approaches to pharmacological treatment of COPD. Attention is paid on cellular signaling pathways, cell processes and molecules being therapeutic targets for the development of the new groups of therapeutic agents.

Keywords: COPD, pharmacological therapy, cell signaling pathways, antioxidants, proteinases.

Въведение

Хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ) е хронично възпалително заболяване на белите дробове със значим социален ефект. При ХОББ се наблюдава необратимо намаляване (влошаване) на белодробната функция. Емфиземът, хроничният бронхит с обструкция на бронхите и заболяване на малките въздухоносни пътища са различни фенотипи на ХОББ, но повечето пациенти показват комбинация от тях (Димитров 2000; MacNee 2005; Костов 2007; Barnes 2010; Костов, Османлиев et al. 2010).

ХОББ е комплексно заболяване, чието развитие и прогресия се определя от фактори на околната среда, генетични фактори и взаимодействието помежду им. ХОББ е предотвратима и лечима болест с някои значими извънбелодробни ефекти, които могат да допринесат за тежкия характер на заболяването при определени пациенти (Agusti, Noguera et al. 2003; Andreassen and Vestbo 2003; Barnes 2010; Osthoff, Jenkins et al. 2013).

След установяване на ХОББ, усилията са насочени към облекчаване на симптомите; предотвратяване прогресията на болестта; подобряване на поносимостта към физически натоварвания; подобряване на здравния статус; предотвратяване и лечение на усложненията; предотвратяване и лечение на екзацербациите; намаляване на смъртността и предотвратяване или минимизиране на страничните ефекти от лечението (Димитров 2000; Костов, Османлиев et al. 2010). Тези цели могат се постигат чрез приложение на програма за лечение на ХОББ, включваща 4 компонента: 1) Оценка и мониториране на болестта; 2) Намаляване на рисковите фактори; 3) Лечение на стабилната ХОББ; 4) Контрол на екзацербациите.

Таблица 2. Фармакологично лечение на стабилна ХОББ (GOLD 2013).

Медикамент	Инхалаторни (µg)	Разтвори за небулизатор (mg/ml)	Перорални	Инжекционни (mg)	Време на действие (часове)
β2-агонисти					
Краткодействащи					
Salbutamol	100 (pMDI)	5	0.024% сироп 5 mg таблетки	0.1, 06	4-6
Fenoterol	100-200 (pMDI)	1	0.05% сироп		4-6
Levalbuterol	45-90 pMDI	0.21-0.42			12+
Terbutalin	400, 500 DPI		2.5, 5 mg таблетки	0.2, 0.25	4-6
Дългодействащи					
Formoterol	4.5-12 (MDI и DPI)	20 µg/2ml			12+
Arformoterol		0.0075			12+
Salmeterol	25-50 (MDI, mDPI)				12+
Антихолинергици					
Краткодействащи					
Ipratropium bromide	20, 40 MDI	0.25-0.5			6-8
Oxipropium bromide	100 MDI	1.5			7-9
Дългодействащи					
Tiotropium	18 (DPI), 5 (SMI)				24+
Бързодействащи β2-агонисти и антихолинергик в един инхалер					
Fenoterol/Ipratropium	200/80 (MDI)	1.25/0.5			6-8
Salbutamol/Ipratropium	75/15 (MDI)	0.75/4.5			6-8
Метилксантини					
Aminophylline			200-600 mg таблетки	240	Варира до 24 часа
Theophylline (SR)			100-600 mg таблетки		Варира до 24 часа
Инхалаторни кортикостероиди					
Beclomethasone	50 - 400 (MDI, DPI)	0.2-0.4			
Budesonide	100, 200, 400 DPI	0.02, 0.25, 0.5			
Fluticasone	50-500 (MDI, DPI)				
Triamcinolone	100 (MDI)	40		40	
Бързодействащи β2-агонисти и глюкокортикостероид в един инхалер					
Formoterol/Budesonide	4.5/160, 9/320 (DPI)				
Salmeterol/ Fluticasone	50/100, 250, 500 (DPI) 25/50, 125, 250 (MDI)				
Системни глюкокортикостероиди					
Prednisolone			5-60 mg таблетки		
Methylprednisolone			4,8,16 mg таблетки		

Лечението на стабилна ХОББ се ръководи от следните общи принципи (GOLD 2013): 1) Тежестта на заболяването, съобразена със симптомите на пациента, ограничението на

въздушния поток, честотата и тежестта на екзацербациите, усложненията, дихателната недостатъчност, съпътстващите заболявания и общия здравен статус; 2) Стъпаловиден план за лечение, който отразява оценката на тежестта на заболяването; 3) Начин на лечение според възможностите и предпочитанията на пациента и според наличието на медикамента.

Фармакологичното лечение на ХОББ цели да контролира и да предотврати симптомите, да намали честота и тежестта на екзацербациите, да подобри здравния статус и поносимостта към физическо натоварване (Димитров 2000; Костов, Османлиев et al. 2010; GOLD 2013; Kew, Dias et al. 2014).

Понастоящем фармакологичното лечение на ХОББ включва следните групи лекарствени препарати (Димитров 2000; Костов, Османлиев et al. 2010; GOLD 2013; Osthoff, Jenkins et al. 2013; Russi, Karrer et al. 2013).

Бронходилататорите са най-важни за овладяване симптомите на ХОББ, като се предпочита инхалаторното им приложение. Трябва да се направи всичко необходимо за овладяване на интермитентните симптоми, както и за намаляване на персистиращите симптоми (Decramer, Janssens et al. 2012; GOLD 2013).

Изборът между β 2-агонисти, антихолинергици, метилксантини и комбинирана терапия зависи от наличието на медикаментите и от отговора на пациента по отношение на облекчаване на симптомите, наличието на странични ефекти и съпътстващи болести (Cazzola and Matera 2014; Kew, Dias et al. 2014; Spina 2014).

Постоянното лечение с дългодействащи бронходилататори е по-ефективно и по-удобно от лечението с краткодействащи (Kew, Dias et al. 2014; Ulrik 2014).

Комбинирането на бронходилататори от различни фармакологични класове може да увеличи ефикасността и да намали риска от странични ефекти в сравнение с увеличаването на дозата на един бронходилататор (Cazzola and Matera 2014; Kew, Dias et al. 2014; Spina 2014).

Глюкокортикостероиди: Редовното лечение с инхалаторни глюкокортикостероиди не променя дълготрайната тенденция за снижение на ФЕО1, но е доказано, че намалява честотата на екзацербации и по този начин подобрява здравния статус при пациенти със симптоми и с ФЕО1 <50% от придвижения и с повтарящи се екзацербации. Взаимовръзката доза-отговор и дългосрочната безопасност на инхалаторните глюкокортикостероиди не са известни. Лечението с тях увеличава риска за развиване на пневмонии и туберкулоза и не намалява общата смъртност (Decramer, Janssens et al. 2012; GOLD 2013; Karbasi-Afshar, Aslani et al. 2014).

Комбинацията от глюкокортикостероиди и дългодействащ β 2-агонист е по-ефективна отколкото монотерапията за намаляване на екзацербациите и за подобряване на белодробната функция и здравния статус (Cazzola, Segreti et al. 2014). Комбинираната терапия увеличава възможността за развитие на пневмонии и не повлиява значимо смъртността. Продължителното лечение с перорални глюкокортикостероиди не е препоръчително.

Профилактика с ваксини: Противогрипните ваксини намаляват с до 50% тежестта на вирусната инфекция и смъртността на пациенти с ХОББ. Препоръчаните ваксини, съдържащи умъртвени или живи инактивирани вируси трябва да се поставят веднаж годишно. За пациенти над 65 годишна възраст и при пациенти под 65 години, но с ФЕО1 <40% от предвидения, се препоръчва пневмококова полизахаридна ваксина, тъй като намалява честотата на пневмония придобите в обществото (Димитров 2000; Sehatzadeh 2012; GOLD 2013).

Антибиотици се препоръчват само за лечение на бактериални екзацербации.

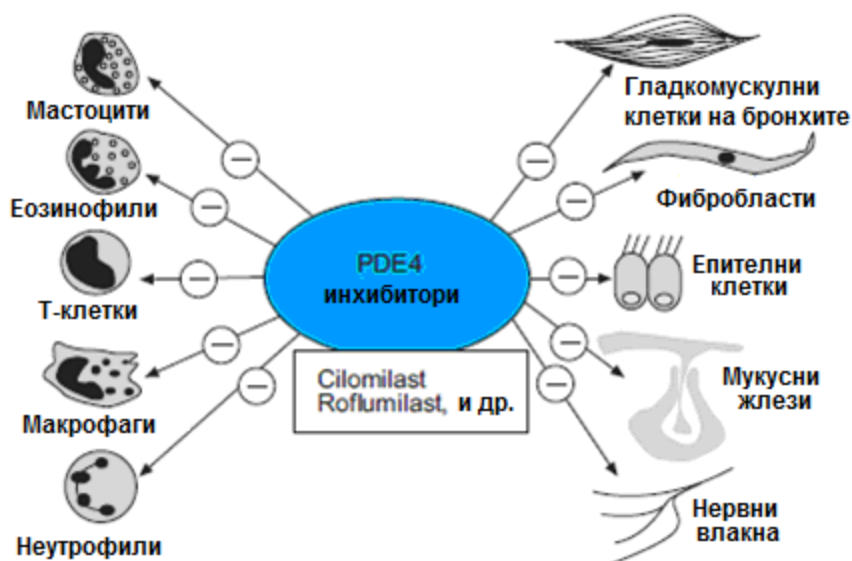
Муколитици (мукокинетични, мукорегулаторни агенти) не се препоръчват за продължителна употреба, тъй като ползата от тях е малка: установена е само слабо намаление в честотата на екзацербации (Poole, Black et al. 2012; Hillas, Nikolakopoulou et al. 2013).

Противокашлечните медикаменти не трябва да се назначават при стабилна ХОББ.

Нови групи лекарствени препарати в терапията на ХОББ

Инхибитори на фосфодиестераза-4 (PDE-4).

Познати са 11 изоензима от семейството на фосфодиестеразите, но интересът е насочен основно към PDE-4, която хидролизира цАМФ (Barnes and Stockley 2005). цАМФ подтиска много възпалителни процеси, включително освобождаването на про-възпалителни медиатори и инфилтрацията на възпалителни клетки (Erin, Leaker et al. 2006). Доказано е, че PDE-4, се експресира в неутрофили, CD4+, CD8+, моноцити и макрофаги, както и в гладкомускулните и епителните клетки на бронхите (Фигура 1). Roflumilast е лекарство, вече регистрирано при лечение на ХОББ и въведен в клиничната практика (Field 2011; Ross and Hansel 2014).



Фигура 1. Инхибиторите на фосфодиестераза-4 (PDE4) имат потенциала да подтискат възпалителните и структурни клетки при пациенти с ХОББ, проявявайки антивъзпалителен ефект (адаптирана по (Barnes and Stockley 2005)).

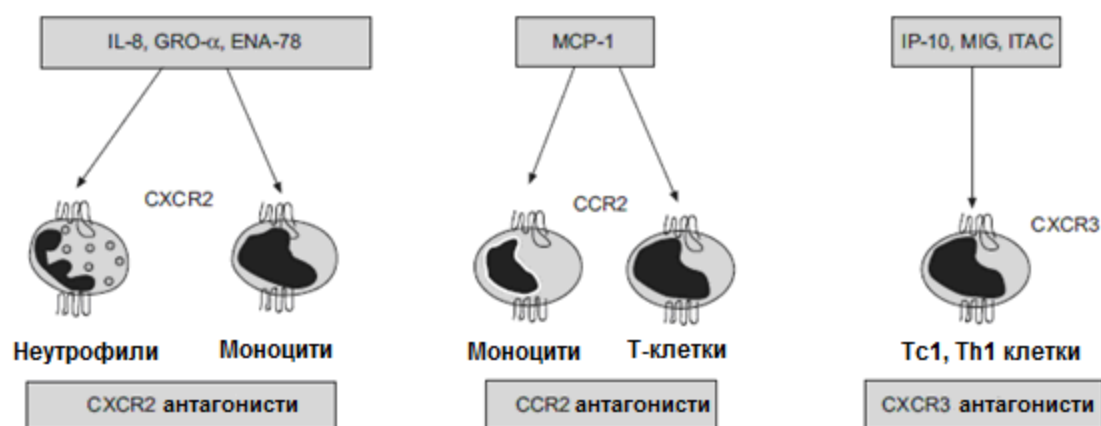
Медиаторни антагонисти

Блокиране на TNF- α . TNF- α е провъзпалителен цитокин, който стимулира рекруитмента на еозинофили и неутрофили в бронхите и повишава възпалението чрез активиране на NF κ B. Провеждат са клинични изпитвания с моноклоналното анти-TNF- α -антитяло Infliximab при пациенти с ХОББ (Barnes and Stockley 2005).

Блокиране на TGF- β 1. TGF- β 1 е високо експресирани в бронхиалния епител и макрофагите на малките дихателни пътища при пациенти с ХОББ. Той е мощен стимулатор на фиброза, чрез освобождаване на фиброгенни медиатори и растежни фактори на съединителната тъкан. TGF- β 1 понижава експресията на β 2-адренорецепторите и така влошава бронходилатацията, за която са отговорни тези рецептори. Ето защо, инхибирането на TGF- β 1 би била успешна терапевтична стратегия при ХОББ, но продължителното прилагане би имало негативни ефекти, поради ролята на TGF- β 1 при процесите на тъканна репарация и анти-възпалителния му ефект (Barnes and Stockley 2005).

Инхибитори на хемокини:

Множество хемокини са въввлечени в хемотаксиса и рекруитмента на неутрофили, моноцити и Т клетки в белите дробове при пациенти с ХОББ (Фигура 2).



Фигура 2. Хемокинови рецептори включени в рекруитмента на неутрофили, моноцити и Т клетки при пациенти с ХОББ: CXCR2, CCR2 и CXCR3; IL: interleukin; GRO: growth-related oncoprotein; ENA: epithelial neutrophil-activating protein; MCP: monocyte chemotactic protein; IP: interferon-inducible protein; MIG: monokine induced by interferon- γ ; ITAC: interferon-inducible T-cell alpha chemoattractant; CXCR/CCR: chemokine receptors; Tc: cytotoxic T-cell; Th: helper T-cell. (адаптирана по (Barnes and Stockley 2005)).

Проведените изпитвания с човешко моноклонално антитяло неутрализиращо IL-8 при пациенти с ХОББ са довели до незначително редуциране на диспнеята при липса на други клинични подобрения (Barnes and Stockley 2005).

Антиоксиданти

Основен механизъм, въввлечен в патогенезата на ХОББ е нарушаване на баланса между оксиданти/антиоксиданти. Белият дроб непрекъснато е подложен на въздействието на окислителни, генерирани ендогенно при протичането на нормални метаболитни процеси в клетките (клетъчното дишане в дихателната верига на митохондриите, окислителен взрив при фагоцитоза, различни оксигеназни реакции, и др.) (Rahman 2008) или генерирани от екзогенни фактори (замърсители на въздуха или цигарен дим).

Увеличеният окислителен товар, наблюдаван в дихателните пътища при ХОББ до голяма степен се дължи на огромното количество свободни радикали (реактивни кислородни видове, ROS и/или реактивни азотни видове, RNS и др.) и химични съединения, намиращи се в цигарения дим: 10^{17} свободни радикала и около 5000 химични съединения на вдишване (Langen, Korn et al. 2003; MacNee 2005; MacNee 2008). Краткоживущите ROS (супероксид анион радикал, $O_2^{\cdot-}$) и RNS (азотен оксид, NO), намиращи се основно в газовата фаза на цигарения дим, могат да реагират спонтанно като образуват високо токсичния окислител пероксинитритен анион ($ONOO^{\cdot-}$) (Langen, Korn et al. 2003). В твърдата фаза на цигарения дим (катранова фаза) също се съдържат разнообразие от свободни радикали с органична природа (нпр. дългоживущи семихинонови радикали), които реагират с $O_2^{\cdot-}$ като образуват хидроксилен радикал (OH^{\cdot}) и H_2O_2 (Langen, Korn et al. 2003).

Високото ниво на свободни радикали във въздушните пътища на пациентите с ХОББ се допълва и от голямото количество привлечени неутрофили и макрофаги, които имат способността след активиране да генерират и освобождават големи количества ROS при протичане на „респираторния взрив“ в процеса на фагоцитоза (Rahman 2005; Rahman 2005; Rahman 2008). Освен локален окислителен стрес при пациентите с ХОББ се наблюдава и системен окислителен стрес с намалени антиоксидантна защита и повишени нива на продуктите от липидно перокисление в кръвта (Ochs-Balcom, Grant et al. 2006; Rahman 2006; Rahman 2008; Emin, Yordanova et al. 2010; Mitev, Gradeva et al. 2010; Domej, Oetl et al. 2014).

По-голямата част от ROS могат да бъдат ефективно инактивирани с помощта на антиоксидантната защитна система на клетките и организма. При нормални условия на

организма, белият дроб и кръвта са адекватно защитени с помощта на редица антиоксиданти, включваща антиоксидантни ензими (SODs, каталаза, глутатион пероксидаза, глутатион-S-трансферази и др.) и различни нискомолекулни антиоксиданти (флавоноиди, глутатион, каротеноиди и др.).

N-acetyl cysteine (NAC) доставя цистеин за синтезата на антиоксиданта глутатион. Клиничните изпитвания с орално приеман NAC показват малка редуция на екзацербациите, но в по-обхватни и продължителни изпитвания се провеждат за доказване на тези ефекти (Barnes and Stockley 2005; Rahman 2008; Hillas, Nikolakopoulou et al. 2013).

Resveratrol е полифенолен компонент на червеното вино с антивъзпалителни и антиоксидантни свойства. Той има изявен инхибиращ ефект върху освобождаването на цитокините от алвеоларните макрофаги при пациенти с ХОББ, които имат малък или никакъв отговор към кортикостероидната терапия. Механизмът на това действие е все още непознат, но установяването му в бъдеще би довело до създаването на нов клас противовъзпалителни медикаменти (Barnes and Stockley 2005; Ross and Hansel 2014).

Инхибитори на (iNOS): Окислителният стрес и повишеното освобождаване на NO поради активиране на индуцируемата NO-синтаза (iNOS) вероятно водят до образуването на пероксинитрити. Те са мощни свободни радикали, които имат способността да модифицират чрез нитрозилиране различни протеини като променят тяхната активност. Пероксинитритите се предполага, че са отговорни за стероидната резистентност при ХОББ чрез нитрозилиране и инактивиране на хистоновата деацетилаза-2 (Barnes and Stockley 2005). Във връзка с това селективни инхибитори на iNOS са в процес на разработване и един от тях, продраг на L-N⁶-(1-iminoethyl)lysine е показал възможности за редуция на NO в издишания въздух (Barnes and Stockley 2005).

Инхибитори на сигналните пътища:

Инхибитори на NFκB. NFκB регулира експресията на разнообразие от фактори, участващи в патогенезата на ХОББ (Фигура 3):

Цитокини: TNF-α, IL-1b, IL-11, GM-CSF (granulocyte macrophage-colony stimulin factor)

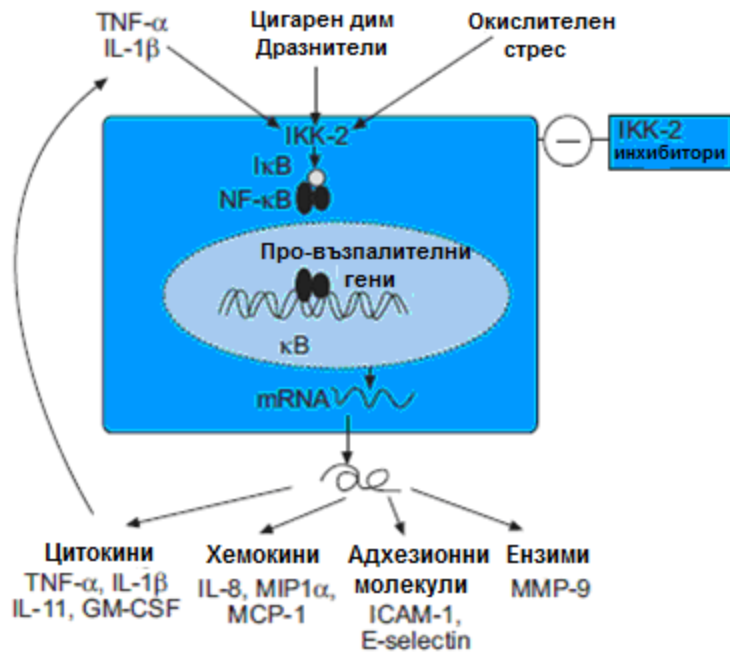
Хемокини: IL-8, MIP1α (macrophage inflammatory protein-1α), MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1)

Адхезионни молекули: ICAM-1, E-selectin

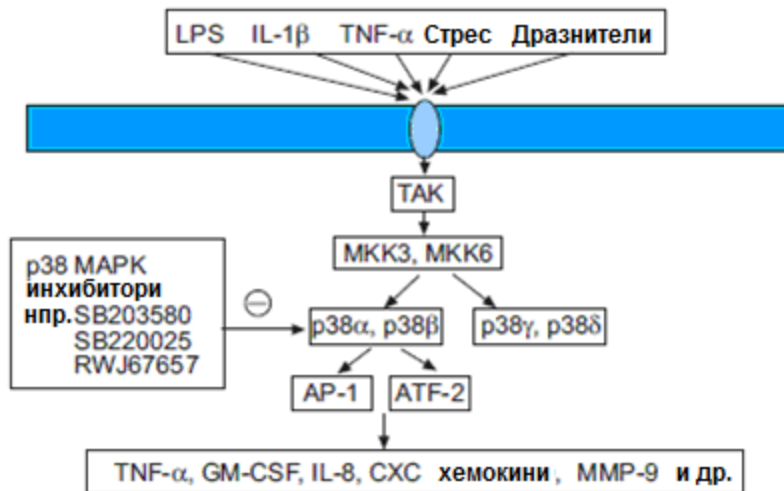
Ензими: MMP-9

Обсъждат се различни подходи за инхибиране на NF-κB сигналния път, като един от най-обещаващите е инхибирането на IKK-2.

p38 MAPK път. MAP киназите (МАРК) играят ключова роля в хроничното възпаление. Една от тях, p38 МАРК, се активира при клетъчен стрес и регулира експресията на възпалителни цитокини, хемокини и протеинази (Barnes and Stockley 2005) (Фигура 4)



Фигура 3. Регуляция на NF-κB и участието на този сигнален път в патогенезата на ХОББ. TNF: tumour necrosis factor; IL: interleukin; IκB: inhibitor of NF-κB; GM-CSF: granulocyte macrophage-colony stimulating factor; MIP: macrophage inflammatory protein; MCP: monocyte chemotactic protein; ICAM: intracellular adhesion molecule; MMP: matrix metalloproteinase. (адаптирана по (Barnes and Stockley 2005)).



Фигура 4. Инхибирането на p38 митоген-активираната протеин киназа (mitogen-activated protein kinase, MAPK) със селективни инхибитори би довело до инхибиране на експресията на провъзпалителни гени при пациенти с ХОББ. LPS: lipopolysaccharide; IL: interleukin; TNF: tumour necrosis factor; TAK: transforming growth factor-β activated kinase; MKK: mitogen-activated protein kinase kinase; AP: activator protein; GM-CSF: granulocyte macrophage-colony stimulating factor; MMP: matrix metalloproteinases. (адаптирана по (Barnes and Stockley 2005)).

Инхибитори на фосфатидилинозитол-3 киназата (PI-3K). Поради факта, че фосфатидилинозитол-3 киназите, в частност PI-3K, са въввлечени в образуването на сигнални молекули (липидни втори посредници), които регулират различни клетъчни

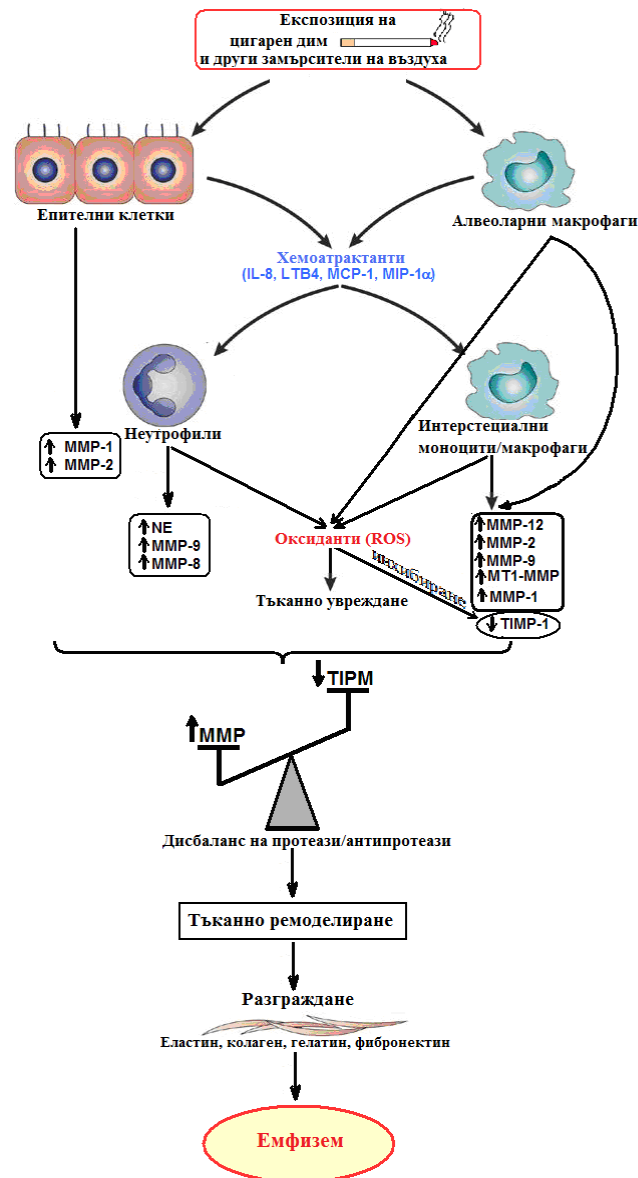
процеси, включително активирането и рекруитмента на неутрофили и моноцити, се смята, че селективните инхибитори на PI-3Kg ще проявяват противовъзпалителна активност при ХОББ и в момента някои инхибитори на PI-3Kg са в процес на разработване (Barnes and Stockley 2005).

Инхибитори на протеинази

Основен механизъм в патогенезата на ХОББ е наличието на дисбаланс между протеиназите, които разграждат еластина (и други структурни протеини на екстрацелуларния матрикс) и антипротеиназите, които предотвратяват този процес (Фигура 5). Ето защо инхибирането на протеиназите и/или активиране на антипротеиназите би било от полза за превенцията на прогресията на ХОББ.

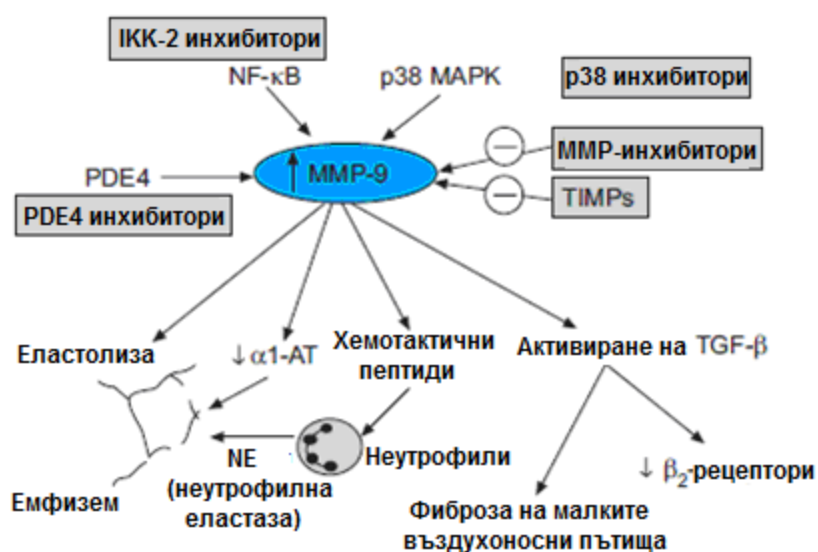
Инхибитори на неутрофилната еластаза (NE). NE е серинова протеиназа секретирана основно от неутрофилите, която има мощен еластолитичен ефект като освен това активира и други протеинази. Тя се инхибира основно от α 1-антитрипсин. Има доказателства при експерименти с генно инженерство и субституираща терапия с α 1-антитрипсина, че повишаването на експресия и количество на α 1-антитрипсин не е достатъчно за спиране прогресията на заболяването. Обяснение за получените негативни резултати се крие във факта, че съществуват много други протеинази с еластолитичен ефект (Barnes and Stockley 2005).

Друг подход е създаването на малки инхибитори на NE, и два от тях, показали добър ефект при инхибиране на NE-индуцирано белодробно увреждане при експериментални животни, са в процес на клинични изпитвания (Barnes and Stockley 2005).



Фигура 5. Дисбаланс между протеинази и антипротеинази в патогенезата на ХОББ. MMP- matrix metalloproteinases; TIMP-tissue type of inhibitors of metalloproteinases; IL-8 – interleukine 8; LTB4 – leukotriene B4; MCP-1 - monocyte chemotactic protein 1; MIP-1 α - macrophage inflammatory protein-1alpha; NE- neutrophil elastase, ROS – reactive oxygen species; MMP-1 – collagenase 1; MMP-2 – gelatinase A; MMP-3 – stromelysin-1; MMP-8- collagenase 2; MMP-9 – gelatinase B; MMP-12 – macrophage metalloelastase; MT1-MMP – membrane type 1 MMP (MMP14). Адаптирана по (Barnes and Stockley 2005; Daheshia 2005; Lagente and Boichot 2010)

Инхибитори на матриксни металопроотеинази (MMP). Матриксните металопроотеинази с еластолитична активност (MMP-9 и MMP-12) също са таргетни молекули при разработването на нови лекарства за лечение на ХОББ. Доказано е, че MMP-9 се отделя в големи количества от алвеоларните макрофаги при пациенти с ХОББ и това е най-важния еластолитичен ензим, освободен от тези клетки. В тази връзка селективното инхибиране на MMP-9 може да бъде от полза при лечение на емфизема. Такива инхибитори биха имали съществен ефект поради факта, че MMP активира също TGF- β , инактивира α 1-антитрипсин и генерира хемотаксични пептиди за неутрофилите (Фигура 6) (Barnes and Stockley 2005).



Фигура 6. Инхибирането на MMP-9 се очаква да инхибира разнообразие от ефекти на тази протеиназа, които са свързани с ХОББ. α 1-AT- α 1-antitrypsin, TGF- β - transforming growth factor- β , TIMPs - tissue inhibitors of MMPs, NF κ B- nuclear factor- κ B, PDE4- phosphodiesterase-4, p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK), IKK-2- I κ B kinase-2 (киназа-2 на I κ B) (адаптирана по (Barnes and Stockley 2005)).

Заклучение

Въпреки добрия терапевтичен ефект на съвременната фармакологична терапия на ХОББ, се разработват нови лекарствени групи с цел подобряване контролира на болестта и предотвратяване на симптомите, намаляване на честота и тежестта на екзацербациите и поносимостта към физическо натоварване. Напредъкът в разбирането на молекулярната основи на развитието и прогресията на ХОББ са довели до разработването на нови лекарства насочени към обезвреждане на реактивните кислородни радикали и преодоляване на окислителния стрес, балансиране действието на протеази/антипротеази, предотвратяване на възпаението, фиброзата, кахексията, и загубата на мускулна маса. Проучванията с моноклонални антитела не дават желаните резултати, но обещаващо бъдеще имат препаратите водещи до регенерация на белия дроб с ретиноиди и стволови клетки.

Литература

1. Agusti, A. G., A. Noguera, et al. (2003). "Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease." *Eur Respir J* 21(2): 347-60.
2. Andreassen, H. and J. Vestbo (2003). "Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease: an epidemiological perspective." *Eur Respir J Suppl* 46: 2s-4s.
3. Barnes, P. J. (2010). "Chronic obstructive pulmonary disease: effects beyond the lungs." *PLoS Med* 7(3).
4. Barnes, P. J. and R. A. Stockley (2005). "COPD: current therapeutic interventions and future approaches." *Eur Respir J* 25(6): 1084-106.
5. Cazzola, M. and M. G. Matera (2014). "Bronchodilators: current and future." *Clin Chest Med* 35(1): 191-201.
6. Cazzola, M., A. Segreti, et al. (2014). "New developments in the combination treatment of COPD: focus on umeclidinium/vilanterol." *Drug Des Devel Ther* 7: 1201-8.
7. Daheshia, M. (2005). "Therapeutic inhibition of matrix metalloproteinases for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)." *Curr Med Res Opin* 21(4): 587-94.
8. Decramer, M., W. Janssens, et al. (2012). "Chronic obstructive pulmonary disease." *Lancet* 379(9823): 1341-51.

9. Domej, W., K. Oettl, et al. (2014). "Oxidative stress and free radicals in COPD - implications and relevance for treatment." *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 9: 1207-1224.
10. Emin, S., K. Yordanova, et al. (2010). "Total ferrous-reducing capacity of plasma in patients with COPD." *Trakia Journal of Sciences* 8, Suppl. 2: 205-213.
11. Erin, E. M., B. R. Leaker, et al. (2006). "The effects of a monoclonal antibody directed against tumor necrosis factor-alpha in asthma." *Am J Respir Crit Care Med* 174(7): 753-62.
12. Field, S. K. (2011). "Roflumilast, a Novel Phosphodiesterase 4 Inhibitor, for COPD Patients with a History of Exacerbations." *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med* 5: 57-70.
13. GOLD (2013). "Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Management and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. Updated 2009." <http://www.goldcopd.com>.
14. Hillas, G., S. Nikolakopoulou, et al. (2013). "Antioxidants and mucolytics in COPD management: when (if ever) and in whom?" *Curr Drug Targets* 14(2): 225-34.
15. Karbasi-Afshar, R., J. Aslani, et al. (2014). "Efficacy and safety of inhaler steroids in COPD patients: Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials." *Caspian J Intern Med* 5(3): 130-6.
16. Kew, K. M., S. Dias, et al. (2014). "Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis." *Cochrane Database Syst Rev* 2014(26).
17. Lagente, V. and E. Boichot (2010). "Role of matrix metalloproteinases in the inflammatory process of respiratory diseases." *J Mol Cell Cardiol* 48(3): 440-444.
18. Langen, R. C. J., S. H. Korn, et al. (2003). "ROS in the local and systemic pathogenesis of COPD." *Free Radical Biology and Medicine* 35(3): 226-235.
19. MacNee, W. (2005). "Oxidants and COPD." *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 4(6): 627-41.
20. MacNee, W. (2005). "Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease." *Proc Am Thorac Soc* 2(4): 258-66.
21. MacNee, W. (2008). "Update in chronic obstructive pulmonary disease 2007." *Am J Respir Crit Care Med* 177(8): 820-9.
22. Mitev, D., H. Gradeva, et al. (2010). "Evaluation of thiol compounds and lipid peroxidative products in plasma of patients with COPD." *Trakia Journal of Sciences* 8 (Suppl. 2): 306-314.
23. Ochs-Balcom, H. M., B. J. Grant, et al. (2006). "Antioxidants, oxidative stress, and pulmonary function in individuals diagnosed with asthma or COPD." *Eur J Clin Nutr* 60(8): 991-9.
24. Osthoff, M., C. Jenkins, et al. (2013). "Chronic obstructive pulmonary disease--a treatable disease." *Swiss Med Wkly* 2013(11): 13777.
25. Poole, P., P. N. Black, et al. (2012). "Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease." *Cochrane Database Syst Rev* 2012(15).
26. Rahman, I. (2005). "Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms." *Cell Biochem Biophys* 43(1): 167-88.
27. Rahman, I. (2005). "The role of oxidative stress in the pathogenesis of COPD: implications for therapy." *Treat Respir Med* 4(3): 175-200.
28. Rahman, I. (2006). "Antioxidant therapies in COPD." *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 1(1): 15-29.
29. Rahman, I. (2008). "Antioxidant therapeutic advances in COPD." *Ther Adv Respir Dis* 2(6): 351-74.
30. Ross, C. L. and T. T. Hansel (2014). "New drug therapies for COPD." *Clin Chest Med* 35(1): 219-39.
31. Russi, E. W., W. Karrer, et al. (2013). "Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: the Swiss guidelines. Official guidelines of the Swiss Respiratory Society." *Respiration* 85(2): 160-74.

32. Sehatzadeh, S. (2012). "Influenza and pneumococcal vaccinations for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence-based review." *Ont Health Technol Assess Ser* 12(3): 1-64.
33. Spina, D. (2014). "Current and novel bronchodilators in respiratory disease." *Curr Opin Pulm Med* 20(1): 73-86.
34. Ulrik, C. S. (2014). "Clinical benefit of fixed-dose dual bronchodilation with glycopyrronium and indacaterol once daily in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review." *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 9: 331-8.
35. Димитров, В. (2000). Алергични болести.
36. Костов, К. (2007). "Световна експанзия на ХОББ." *Наука Пулмология* 1: 4-8.
37. Костов, К., Д. Османлиев, et al. (2010). Кратки препоръки за диагностика, лечение и превенция на ХОББ. София, Българско Дружество по Белодробни Болести.