

# Бронхолитическая терапия при хронической обструктивной болезни легких: что следует учитывать в клинической практике при выборе режима дозирования?

О.Н.Титова<sup>1</sup>, Н.А.Кузубова<sup>1,2</sup>, А.Г.Козырев<sup>1</sup> ✉, А.А.Шумилов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

<sup>2</sup> Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Введенская городская клиническая больница»: 191180, Санкт-Петербург, Россия, Лазаретный переулок, 4

## Резюме

Применение бронхолитических препаратов длительного действия (ДД) составляет основу лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Одной из задач бронхолитической терапии является уменьшение интенсивности утренних симптомов ХОБЛ, которые ассоциируются с более тяжелым течением заболевания и повышенным риском обострений. **Целью** исследования явилась оценка клинической эффективности переключения больных ХОБЛ с выраженными утренними симптомами, получающих комбинации бронхолитических препаратов ДД с однократным режимом дозирования, на фиксированную двойную комбинацию М-холинолитического препарата аclidиния бромид (АБ) и  $\beta_2$ -агониста адренорецепторов (БААР) формотерола фумарата (ФФ) с двукратным режимом дозирования. **Материалы и методы.** Обследованы пациенты с ХОБЛ ( $n = 115$ ), получавшие комбинации ДД БААР и М-холинолитических препаратов (но не АБ и ФФ), у которых, несмотря на лечение, сохранялись жалобы на выраженные симптомы при пробуждении в утреннее время (кашель, отделение мокроты, дистантные хрипы, одышка). После обследования пациентам назначалась терапия фиксированной комбинацией АБ (0,4 мг) и ФФ (0,012 мг) в виде дозированного порошкового ингалятора по 1 дозе 2 раза в сутки. Результаты оценивались при повторном обследовании через 6 мес. лечения. **Результаты.** Завершили лечение 90 пациентов с ХОБЛ. На фоне лечения у больных отмечено существенное уменьшение интенсивности кашля, количества мокроты, выраженности дистантных хрипов и одышки в утреннее время после пробуждения (–0,88, –0,38, –0,29, –0,58 балла по 4-балльной шкале соответственно; уменьшение на 0,44 балла в среднем;  $p < 0,001$ ). Результат теста по оценке ХОБЛ уменьшился с 28 (24; 34) до 24 (20; 28) баллов ( $p = 0,011$ ); дистанция при выполнении 6-минутного шагового теста возросла с  $319 \pm 72$  до  $354 \pm 67$  м ( $p < 0,001$ ). При применении фиксированной комбинации АБ и ФФ серьезных нежелательных явлений не отмечено. **Заключение.** Назначение фиксированной двойной комбинации АБ и ФФ больным ХОБЛ сопровождалось значительным клиническим улучшением и хорошо переносилось. Выбор комбинации АБ и ФФ с двукратным режимом дозирования в течение 1 суток в особенности целесообразен для пациентов с утренними симптомами заболевания, сохраняющимися, несмотря на терапию иными комбинациями ДД бронхолитических препаратов с однократным режимом дозирования.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, аclidиния бромид, формотерола фумарат.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Исследование не имело финансирования и спонсорской поддержки.

**Этическая экспертиза.** Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

**Благодарности.** Статья размещена при поддержке компании Р-Фарм.

© Титова О.Н. и соавт., 2023

Для цитирования: Титова О.Н., Кузубова Н.А., Козырев А.Г., Шумилов А.А. Бронхолитическая терапия при хронической обструктивной болезни легких: что следует учитывать в клинической практике при выборе режима дозирования? *Пульмонология*. 2023; 33 (1): 44–50. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-1-44-50

# Bronchodilator therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: what should be considered in clinical practice when choosing a dosing regimen?

Olga N. Titova<sup>1</sup>, Natalia A. Kuzubova<sup>1,2</sup>, Andrey G. Kozyrev<sup>1</sup> ✉, Aleksey A. Shumilov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation: ul. L’va Tolstogo 6/8, Saint-Petersburg, 197089, Russia

<sup>2</sup> Saint-Petersburg State Budgetary Institution of Healthcare “Vvedenskaya City Clinical Hospital”: Lazaretny per. 32, Saint-Petersburg, 191180, Russia

## Abstract

The use of long-acting bronchodilators is central to the chronic obstructive pulmonary disease (COPD) therapy. One of the goals of bronchodilation is to reduce the morning COPD symptoms that are associated with a more severe disease and an increased risk of exacerbations. **The aim** of the study was to evaluate the clinical efficacy of switching COPD patients with severe morning symptoms who received combinations of long-acting bronchodilators QD to a fixed-dose combination of acclidinium bromide (AB) and formoterol fumarate (FF) BID. **Methods.** We examined COPD patients treated with combinations of long-acting  $\beta_2$ -agonists and M-anticholinergics (but not AB and FF), who continued to complain of severe symptoms in the morning despite the treatment. After examination, the patients were switched to the fixed-dose combination of AB 0.4 mg and FF 0.012 mg (AB/FF) BID in the form of a metered-dose powder inhaler. The patients were examined at baseline and at 6-month follow-up.

**Results.** Of the 115 included COPD patients, 90 completed the study. After 6 months of treatment, they showed a significant decrease in the intensity of cough, sputum amount, severity of distant wheezing, and shortness of breath in the morning ( $-0.88$ ,  $-0.38$ ,  $-0.29$ ,  $-0.58$  on a 4-point scale, the mean score  $-0.44$ ;  $p < 0.001$ ). The result of the COPD Assessment test decreased from 28 (24; 34) to 24 (20; 28) ( $p = 0.011$ ), the distance of a 6-minute walk increased from  $319 \pm 72$  to  $354 \pm 67$  m ( $p < 0.001$ ). The fixed-dose combination of AB/FF did not cause serious adverse events.

**Conclusion.** The fixed-dose AB/FF combination in COPD patients resulted in a significant clinical improvement and was well tolerated. The AB/FF combination with twice daily dosing regimen is advisable for the patients with morning symptoms persisting despite therapy with other combinations of long-acting bronchodilators with once daily dosing regimen.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, acclidinium bromide, formoterol fumarate.

**Conflict of interest.** No conflict of interest has been declared by the authors.

**Funding.** The study had no funding or sponsorship.

**Ethical examination.** This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. Written informed consent to participate in the study was obtained from each patient.

**Acknowledgement.** The article was published with the support of R-Pharm.

© Titova O.N. et al., 2023

For citation: Titova O.N., Kuzubova N.A., Kozyrev A.G., Shumilov A.A. Bronchodilator therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: what should be considered in clinical practice when choosing a dosing regimen? *Pul'monologiya*. 2023; 33 (1): 44–50 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-1-44-50

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к значительно распространенным заболеваниям с неблагоприятным прогнозом. По данным глобального исследования «Бремя обструктивной болезни легких» (*Burden of Obstructive Lung Disease – BOLD*), распространенность ХОБЛ II–IV степени тяжести по данным спирометрического обследования у лиц старше 40 лет достигала 10,1 %, в т. ч. среди мужчин – 11,8 %, среди женщин – 8,5 % [1]. В 2019 г. ХОБЛ являлась 3-й по значимости (6 %) причиной смерти в мире и привела к гибели 3,23 млн больных [2].

Интенсивность симптомов ХОБЛ заметно колеблется в течение суток [3] и в особенности выражена утром после пробуждения. Утреннее время считается наихудшим для больных ХОБЛ [4]. Большинство пациентов страдают в эти часы от кашля, отделения мокроты, одышки, дистантных хрипов, причем более чем в 50 % случаев эти симптомы оцениваются как выраженные [5]. Утренние симптомы ассоциируются с более тяжелым течением ХОБЛ, повышенным риском обострений заболевания и ухудшением показателей функции внешнего дыхания (ФВД), оказывают значительное влияние на повседневную активность и качество жизни (КЖ) больных [6–8].

Основу медикаментозной терапии ХОБЛ составляет применение длительно действующих (ДД) ингаляционных бронхолитических препаратов –  $\beta_2$ -агонистов адренорецепторов (БААР) и антихолинэргических препаратов [9, 10]. Бронхолитическое лечение может назначаться в виде монопрепаратов и комбинаций. Комбинации оказываются эффективнее в отношении влияния на показатели бронхиальной проходимости, уровень одышки, КЖ, количество обострений ХОБЛ [11, 12].

Продолжительность действия таких фиксированных комбинаций, как тиотропия бромид (ТИО) / олодатерол (ОЛО), гликопиррония бромид / индекатерол, умеклидиния бромид / вилантерол, позволяет назначать их 1 раз в сутки. Тем не менее к концу 24-часового периода после ингаляции бронходилатирующее действие перечисленных средств постепенно снижается, при этом для больных ХОБЛ с выраженными утренними симптомами использование комбинации аклидиния бромида (АБ) и формотерола фумара-

та (ФФ), назначаемой 2 раза в сутки, в т. ч. вечером, предпочтительнее [13]. Известно, что при ингаляции АБ каждые 12 ч улучшались характеристики ФВД во 2-й половине дня и уменьшались утренние симптомы у больных ХОБЛ более заметно по сравнению не только с плацебо, но и ТИО, который применялся каждые 24 ч [14]. Эффективности селективного антагониста  $M_3$ -холинорецепторов АБ способствует и то обстоятельство, что он, будучи сопоставимым с ТИО по степени активности, характеризуется более быстрым развитием бронхолитического действия [15].

В ходе анализа рандомизированных наблюдений комбинация АБ и ФФ была сопоставлена с ТИО [16]. Она в большей степени, чем ТИО, оказывала влияние на показатели ФВД, интенсивность одышки и уровень КЖ. Динамика симптомов в зависимости от времени суток не уточнялась. По данным недавно опубликованного наблюдения [17], в ходе которого больные ХОБЛ в течение 3 мес. получали ингаляции АБ / ФФ, показано, что в 50,1 % случаев у пациентов уменьшались утренние симптомы заболевания. Констатировано также небольшое улучшение показателей ФВД и оценочного теста по ХОБЛ (COPD Assessment Test – САТ). Вместе с тем перед переводом на комбинацию АБ / ФФ больные получали преимущественно монотерапию ДД холинолитическим препаратом, комбинированным БААР и ингаляционным глюкокортикостероидом или не лечились. Двойная бронхолитическая комбинация (иного состава) применялась лишь в 8 % случаев.

Целью исследования явилось изучение клинической эффективности перевода больных ХОБЛ с выраженными утренними симптомами заболевания, получающих комбинации ДД бронхолитических препаратов с однократным режимом дозирования, на фиксированную комбинацию ДД М-холинолитического препарата АБ и БААР ФФ с двукратным режимом дозирования.

## Материалы и методы

На базе Городского пульмонологического центра Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Введенская город-

ская клиническая больница» обследованы больные ХОБЛ ( $n = 115$ ). В анализ были включены данные пациентов ( $n = 90$ : 78 мужчин, 12 женщин; средний возраст –  $68 \pm 5$  лет) с ХОБЛ II–IV степени по данным спирометрии групп риска В и D по классификации Глобальной инициативы по диагностике и лечению ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*).

*Критерии включения:*

- ранее назначенная медикаментозная терапия в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХОБЛ, причем в качестве базисной схемы использовались фиксированные ( $n = 102$ ) и свободные ( $n = 13$ ) комбинации ДД БААР и М-холинолитических препаратов (но не АБ и ФФ);
- сохранение жалоб на выраженные симптомы заболевания при пробуждении в утреннее время (кашель, отделение мокроты, дистантные хрипы, одышка), несмотря на проводившееся лечение.

*Критерии исключения:*

- тяжелые или средней степени тяжести обострения ХОБЛ в течение 2 мес. перед первичным или повторным обследованием.

При включении в исследование все пациенты подписывали информированное согласие.

Тяжесть одышки у больных оценивалась по шкале модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета (*Modified Medical Research Council Dyspnea Scale – mMRC*), выраженность симптомов – с помощью САТ.

Пациенты описывали свое утреннее самочувствие в соответствии с вопросником, предложенным *J. Beier et al.* (2013) [14]. По 4-балльной шкале оценивались интенсивность кашля, количество мокроты, выраженность дистантных хрипов и одышки после пробуждения (0 баллов – отсутствие симптомов, 4 балла – сильно выраженные симптомы), затем подсчитывался средний балл.

Проводилась пульсоксиметрия с уточнением сатурации крови кислородом ( $SpO_2$ , %).

Спирометрия выполнялась в утреннее время (09.00–11.00), до ингаляции базисных бронхолитических комбинаций, на приборе для комплексного исследования показателей ФВД *Masterscreen (Erich Jager*, Германия). Учитывались следующие параметры (после ингаляции 400 мкг салбутамола):

- форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ);
- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ );
- $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ .

Обработка результатов спирометрии проводилась с использованием должных величин, определенных по инструкции, разработанной *Р.Ф.Клементом* и *Н.А.Зильбером* (1986).

Для уточнения толерантности к физической нагрузке применялся 6-минутный шаговый тест (6-МШТ).

После первичного обследования больные ХОБЛ переводились на терапию фиксированной двойной

комбинацией АБ 0,4 мг и ФФ 0,012 мг в виде дозированного порошкового ингалятора. Препарат ингалировался по 1 дозе 2 раза в сутки. Результаты лечения оценивались при повторном обследовании через 6 мес.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы *Statistica 6,0 for Windows*. С целью проверки нормальности распределения использовался критерий Шапиро–Уилка. При нормальном распределении параметры описывались с помощью среднего арифметического значения ( $M$ ) и стандартного отклонения ( $SD$ ), не подчиняющихся нормальному закону распределения, в виде медианы ( $Me$ ), 25-го и 75-го перцентилей ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ). Для оценки достоверности различий в случае нормального распределения использовался  $t$ -критерий Стьюдента, а при распределении, отличающемся от нормального, – критерий Уилкоксона. Статистически значимым считался уровень  $p < 0,05$ .

## Результаты

Показано, что в течение 2 мес. перед повторным обследованием обострения заболевания развились у 12 пациентов и в соответствии с протоколом их данные не учитывались. Регулярную базисную терапию по своей инициативе прекратили или были переведены на другую ингаляционную схему в рамках льготного лекарственного обеспечения 13 больных.

Остальные больные ХОБЛ ( $n = 59$ ) были отнесены к группе риска В, в 31 случае – к группе риска D. Различия клинико-функциональных показателей между группами не достигали границ достоверности, что позволяло провести их совместный анализ.

Продолжительность заболевания составляла 8 (6; 11) лет.

Активными курильщиками являлись 46 больных, 36 курили в прошлом.

У большинства обследованных лиц ( $n = 81$ ) отмечена клинически значимая фоновая кардиологическая патология – ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, нарушения сердечного ритма и проводимости, хроническая сердечная недостаточность.

К концу периода наблюдения у больных ХОБЛ достоверных изменений показателей mMRC,  $SpO_2$ , ФВД не выявлено. Напротив, при оценке результатов по САТ и утренних симптомов констатирована значительная положительная динамика. У большинства пациентов интенсивность кашля после пробуждения, количество мокроты, выраженность дистантных хрипов и одышки в утреннее время снизились (см. таблицу). В среднем по группе динамика кашля после пробуждения составила  $-0,88$  балла, мокроты  $-0,38$  балла, хрипов  $-0,29$  балла, одышки  $-0,58$  балла, средний балл уменьшился на 0,44 (см. рисунок). Кроме того, у больных ХОБЛ, переведенных на комбинацию АБ / ФФ, увеличилась дистанция при выполнении 6-МШТ – с  $319 \pm 72$  до  $354 \pm 67$  м ( $p < 0,001$ ).

Несмотря на коморбидную сердечно-сосудистую патологию, у большинства пациентов с ХОБЛ комби-

Таблица  
Клинико-функциональные показатели у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких ( $n = 90$ ) на фоне терапии фиксированной двойной комбинацией аclidиния бромида и формотерола фумарата

Table  
Clinical and functional parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease ( $n = 90$ ) during therapy with a fixed-dose combination of acclidinium bromide and formoterol fumarate

Показатель	Первичное обследование	Повторное обследование через 6 мес. лечения
mMRC, баллы	2 (2; 3)	2 (2; 3)
CAT, баллы	28 (24; 34)	24 (20; 28)*
Симптомы после пробуждения, баллы:		
• кашель	2 (2;3)	2 (1;3)**
• количество мокроты	2 (1; 3)	2 (1; 2)**
• дистантные хрипы	1 (1; 2)	1 (1; 1)**
• одышка	3 (2; 3)	2 (2; 3)**
Суммарный балл	2 (1,75; 2,75)	1,5 (1,25; 2,0)**
SpO <sub>2</sub> , %	96 (95; 97)	96 (95; 97)
ФЖЕЛ, % <sub>дож.</sub>	81,0 ± 21,3	84,7 ± 22,1
ОФВ <sub>1</sub> , % <sub>дож.</sub>	56,4 ± 17,9	60,4 ± 16,7
ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ	0,54 ± 0,14	0,57 ± 0,13
Дистанция при выполнении 6-МШТ, м	319 ± 72	354 ± 67**

Примечание: mMRC (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale) – модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета; CAT (COPD Assessment Test) – оценочный тест по ХОБЛ; SpO<sub>2</sub> – сатурация артериальной крови кислородом; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; различия между первичным и повторным исследованиями достоверны: \* –  $p = 0,011$ ; \*\* –  $p < 0,001$ .

Note: the differences between the baseline and follow-up are significant: \* ,  $p = 0.011$ ; \*\* ,  $p < 0.001$ .

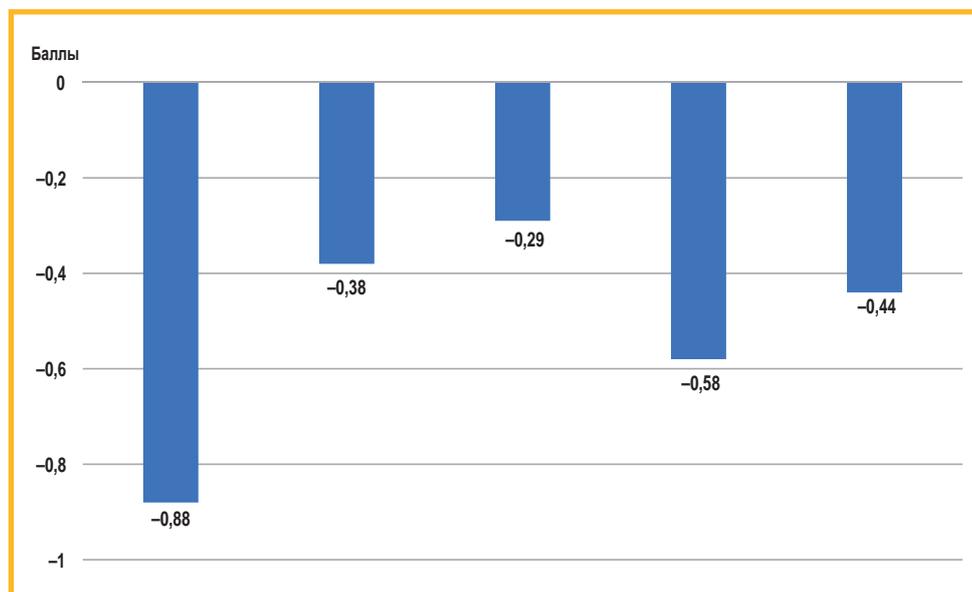


Рисунок. Динамика утренних респираторных симптомов у обследованных больных хронической обструктивной болезнью легких ( $n = 90$ ) при повторном обследовании через 6 мес. после лечения (по шкале J. Beier et al., 2013 [14])

Figure. Dynamics of morning respiratory symptoms in the examined patients with chronic obstructive pulmonary disease ( $n = 90$ ) 6 months after the treatment (according to the scale by J. Beier et al., 2013 [14])

нация АБ / ФФ не вызвала серьезных нежелательных явлений, отказа от лечения не зарегистрировано.

## Обсуждение

Таким образом, по результатам исследования констатируется, что при переводе пациентов, получавших различные комбинации ДД бронхолитических препаратов 1 раз в сутки, на комбинацию АБ / ФФ 2 раза в сутки сопровождается существенным клиническим улучшением, в т. ч. уменьшением симптомов ХОБЛ

в утреннее время после пробуждения и увеличением дистанции при выполнении 6-МШТ.

По данным представленных ранее выводов рандомизированного исследования [18], в соответствии с которым у больных ХОБЛ, получавших АБ / ФФ 2 раза в сутки или ТИО / ОЛО 1 раз в сутки, наблюдались сопоставимые показатели ФВД (измерялись в утреннее время, хотя и не сразу после пробуждения – в группе АБ / ФФ – перед утренней ингаляцией препарата, в группе ТИО / ОЛО – через 12 ч после ингаляции вечером предшествующего дня). Вместе

с тем в группе АБ / ФФ к концу 8-недельного периода наблюдения отмечалась более выраженная положительная динамика показателей mMRC, КЖ, которое оценивалось с помощью вопросника госпиталя Святого Георгия (*St. Georges Respiratory questionnaire – SGRQ*), и физической активности в утреннее время. Кроме того, отмечено, что применение АБ / ФФ ассоциировалось с более редкими обострениями ХОБЛ по сравнению с таковыми у пациентов группы ТИО / ОЛО (относительный риск – 0,52; 95%-ный доверительный интервал – 0,27–0,99).

По данным исследования, существенного улучшения спирометрических характеристик после перевода пациентов на АБ / ФФ не отмечено, как и положительной динамики значений mMRC. Однако выявлено улучшение результатов САТ, в особенности уменьшение интенсивности кашля после пробуждения, количества мокроты, выраженности дистантных хрипов и одышки в утреннее время. Это согласуется с выводами анализа объединенных данных исследований ACLIFORM и AUGMENT [19], по данным которых подтвердилась способность АБ / ФФ существенно уменьшать у больных ХОБЛ кашель и количество мокроты.

Известно, что интенсивность симптомов ХОБЛ в утреннее время ассоциируется со снижением у пациентов физической активности и риском развития обострений [20–22]. Показано также, что положительная динамика симптомов ХОБЛ на фоне применения АБ / ФФ сочеталась у пациентов с расширением их физических возможностей, характеризовавшихся дистанцией, пройденной при выполнении 6-МШТ. Результат 6-МШТ у больных ХОБЛ рассматривается как предиктор летальности и госпитализаций [23]. Увеличение на фоне лечения средней дистанции, пройденной при выполнении 6-МШТ, на 35 м является клинически значимым [24].

Клинической эффективности комбинации АБ / ФФ, наряду с двукратным режимом ее дозирования, могли способствовать простота и удобство конструкции средства доставки – дозированного порошкового ингалятора Джентуэйр®. Ингалятор характеризуется низким внутренним сопротивлением. Это означает, что для достижения необходимого инспираторного потока пациенту достаточно развить сравнительно небольшое усилие вдоха. Ингаляции препарата оказались успешными в 97,2 % случаев [25]. Применяемое средство доставки обеспечивает высокую депозицию препарата во всех отделах легких [26].

В пожилом возрасте увеличивается вероятность сочетанной респираторной и кардиоваскулярной патологии, при этом требуется более взвешенное отношение к назначаемым лекарственным средствам. Необходимо подчеркнуть отсутствие на фоне использования АБ / ФФ в течение всего периода наблюдения существенных нежелательных явлений, в т. ч. со стороны сердечно-сосудистой системы. О хорошей переносимости АБ / ФФ сообщалось по результатам многих исследований [27–29]. Высокий профиль безопасности препарата обеспечивается преимущественным связыванием АБ с М<sub>3</sub>-, а не М<sub>2</sub>-холинорецепторами,

а также его быстрым гидролизом в плазме крови [30]. Фармакокинетика АБ не отличалась от таковой у пациентов 40–59 лет и старше 70 лет [31].

## Заключение

Назначение фиксированной двойной комбинации АБ и ФФ больным ХОБЛ с выраженными утренними симптомами заболевания сопровождалось значительным клиническим улучшением. У пациентов наблюдалось существенное уменьшение интенсивности кашля, количества мокроты, выраженности дистантных хрипов и одышки после пробуждения, улучшение результата САТ и дистанции при выполнении 6-МШТ. Терапия комбинацией АБ и ФФ хорошо переносилась пациентами и не вызывала серьезных нежелательных явлений, в т. ч. со стороны сердечно-сосудистой системы. Таким образом, больных ХОБЛ с утренними симптомами, сохраняющимися на фоне однократного приема бронхолитических препаратов, целесообразно переключать на двукратное дозирование комбинации АБ и ФФ.

## Литература / References

- Lamprecht B., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest*. 2011; 139 (4): 752–763. DOI: 10.1378/chest.10-1253.
- World Health Organization. The top 10 causes of death. 2020. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- Casale R., Pasqualetti P. Cosinor analysis of circadian peak expiratory flow variability in normal subjects, passive smokers, heavy smokers, patients with chronic obstructive pulmonary disease and patients with interstitial lung disease. *Respiration*. 1997; 64 (4): 251–256. DOI: 10.1159/000196682.
- Kessler R., Partridge M.R., Miravittles M. et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (2): 264–272. DOI: 10.1183/09031936.00051110.
- Stephenson J.J., Cai Q., Mocarski M. et al. Impact and factors associated with nighttime and early morning symptoms among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10: 577–586. DOI: 10.2147/COPD.S76157.
- Roche N., Small M., Broomfield S. et al. Real world COPD: association of morning symptoms with clinical and patient reported outcomes. *COPD*. 2013; 10 (6): 679–686. DOI: 10.3109/15412555.2013.844784.
- Tsiligianni I., Metting E., van der Molen T. et al. Morning and night symptoms in primary care COPD patients: a cross-sectional and longitudinal study. An UNLOCK study from the IPCRG. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2016; 26: 16040. DOI: 10.1038/npjperm.2016.40.
- Sun T., Li X., Cheng W. et al. The relationship between morning symptoms and the risk of future exacerbations in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2020; 15: 1899–1907. DOI: 10.2147/COPD.S255030.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2022 Report. Available at: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/11/GOLD-REPORT-2022-v1.0-12Nov2021\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/11/GOLD-REPORT-2022-v1.0-12Nov2021_WMV.pdf)
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Хроническая обструктивная болезнь легких: клинические рекомендации. 2021. Доступно на: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/603\\_2/](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/603_2/) / Ministry of Health of the Russian Federation. [Chronic obstructive pulmonary disease: clinical guidelines]. 2021. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/603\\_2/](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/603_2/) (in Russian).

11. Lopez-Campos J.L., Calero-Acuña C., Márquez-Martín E. et al. Double bronchodilation in chronic obstructive pulmonary disease: a crude analysis from a systematic review. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 1867–1876. DOI: 10.2147/COPD.S132962.
12. Oba Y., Keeney E., Ghatehorde N., Dias S. Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 12 (12): CD012620. DOI: 10.1002/14651858.CD012620.pub2.
13. Di Marco F., Santus P., Scichilone N. et al. Symptom variability and control in COPD: Advantages of dual bronchodilation therapy. *Respir. Med.* 2017; 125: 49–56. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.03.001.
14. Beier J., Kirsten A.M., Mróz R. et al. Efficacy and safety of aclidinium 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. DOI: 10.3109/15412555.2013.814626.
15. Rogliani P., Calzetta L., Ora J. et al. Pharmacological assessment of the onset of action of aclidinium and glycopyrronium versus tiotropium in COPD patients and human isolated bronchi. *Eur. J. Pharmacol.* 2015; 761: 383–390. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.04.042.
16. Medic G., Lindner L., van der Weijden M., Karabis A. Efficacy and safety of Aclidinium/Formoterol versus Tiotropium in COPD: results of an indirect treatment comparison. *Adv. Ther.* 2016; 33 (3): 379–399. DOI: 10.1007/s12325-016-0299-4.
17. Kostikas K., Dimakou K., Gourgoulis K. et al. A real-world study on the day and night-time symptoms among greek COPD patients who recently initiated treatment with dual bronchodilation: the DANICO study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2022; 17: 2027–2041. DOI: 10.2147/COPD.S367553.
18. Kamei T., Nakamura H., Nanki N. et al. Clinical benefit of two-times-per-day aclidinium bromide compared with once-a-day tiotropium bromide hydrate in COPD: a multicentre, open-label, randomised study. *BMJ Open.* 2019; 9 (7): e024114. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-024114.
19. Bateman E.D., Chapman K.R., Singh D. et al. Aclidinium 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 (1): 92. DOI: 10.1186/s12931-015-0250-2.
20. van Buul A.R., Kasteleyn M.J., Chavannes N.H., Taube C. Association between morning symptoms and physical activity in COPD: a systematic review. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (143): 160033. DOI: 10.1183/16000617.0033-2016.
21. Miravittles M., Menezes A., López Varela M.V. et al. Prevalence and impact of respiratory symptoms in a population of patients with COPD in Latin America: the LASSYC observational study. *Respir. Med.* 2018; 134: 62–69. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.11.018.
22. Núñez A., Esquinas C., Barrecheguren M. et al. Evaluating the impact of morning symptoms in COPD using the Capacity of Daily Living during the Morning (CDLM) questionnaire. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 3837–3844. DOI: 10.2147/COPD.S179402.
23. Celli B., Tetzlaff K., Criner G. et al. The 6-minute-walk distance test as a chronic obstructive pulmonary disease stratification tool. Insights from the COPD biomarker qualification consortium. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (12): 1483–1493. DOI: 10.1164/rccm.201508-1653OC.
24. Puhan M.A., Mador M.J., Held U. et al. Interpretation of treatment changes in 6-minute walk distance in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (3): 637–643. DOI: 10.1183/09031936.00140507.
25. Magnussen H., Watz H., Zimmermann I. et al. Peak inspiratory flow through the Genuair inhaler in patients with moderate or severe COPD. *Respir. Med.* 2009; 103 (12): 1832–1837. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.07.006.
26. Newman S.P., Sutton D.J., Segarra R. et al. Lung deposition of aclidinium bromide from Genuair, a multidose dry powder inhaler. *Respiration.* 2009; 78 (3): 322–328. DOI: 10.1159/000219676.
27. Donohue J.F., Soong W., Wu X. et al. Long-term safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combination: Results of a randomized 1-year trial in patients with COPD. *Respir. Med.* 2016; 116: 41–48. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.05.007.
28. Rogliani P., Matera M.G., Ora J. et al. The impact of dual bronchodilation on cardiovascular serious adverse events and mortality in COPD: a quantitative synthesis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 3469–3485. DOI: 10.2147/COPD.S146338.
29. Ni H., Moe S., Soe Z. et al. Combined aclidinium bromide and long-acting beta2-agonist for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 12 (12): CD011594. DOI: 10.1002/14651858.CD011594.pub2.
30. Gavalda A., Ramos I., Carcasona C. et al. The in vitro and in vivo profile of aclidinium bromide in comparison with glycopyrronium bromide. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2014; 28 (2): 114–121. DOI: 10.1016/j.pupt.2014.05.005.
31. de la Motte S., Beier J., Schmid K. et al. Pharmacokinetics and safety of aclidinium bromide in younger and elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2012; 50 (6): 403–412. DOI: 10.5414/CP201628.

Поступила: 09.11.22

Принята к печати: 29.12.22

Received: November 09, 2022

Accepted for publication: December 29, 2022

#### Информация об авторах / Authors Information

**Титова Ольга Николаевна** — д. м. н., профессор, директор Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-68-40; e-mail: titova-on@mail.ru (SPIN: 4801-4985; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>)

**Olga N. Titova**, Doctor of Medicine, Professor, Director of Research Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-68-40; e-mail: titova-on@mail.ru (SPIN: 4801-4985; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>)

**Кузубова Наталия Анатольевна** — д. м. н., заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая Городским пульмонологическим центром Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Введенская городская клиническая больница»; тел.: (812) 338-66-06; e-mail: kuzubova@mail.ru (SPIN: 4461-0180; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>)

**Nataliya A. Kuzubova**, Doctor of Medicine, Deputy Director for Research, Research Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation; Head of the City Pulmonology Center, Saint-Petersburg State Budgetary Institution of Healthcare “Vvedenskaya City Clinical Hospital”; tel.: (812) 338-66-06; e-mail: kuzubova@mail.ru (SPIN: 4461-0180; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>)

**Козырев Андрей Геннадьевич** — к. м. н., ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-89; e-mail: kozyrev@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9270-3779>)

**Andrey G. Kozyrev**, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Research Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-78-89; e-mail: kozyrev@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9270-3779>)

**Шумилов Алексей Александрович** — к. м. н., младший научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог Санкт-Петербургского

государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Введенская городская клиническая больница»; тел.: (812) 417-37-19; e-mail: [aleksey.a.shumilov@mail.ru](mailto:aleksey.a.shumilov@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5033-280X>)  
**Aleksey A. Shumilov**, Candidate of Medicine, Junior Researcher, Research Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of

Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation; Pulmonologist, Saint-Petersburg State Budgetary Institution of Healthcare “Vvedenskaya City Clinical Hospital”; tel.: (812) 417-37-19; e-mail: [aleksey.a.shumilov@mail.ru](mailto:aleksey.a.shumilov@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5033-280X>)

#### Участие авторов

**Титова О.Н.** — концепция и дизайн исследования, контроль над проведением исследования, анализ результатов исследования, редактирование статьи, формирование выводов и заключения

**Кузубова Н.А.** — концепция и дизайн исследования, организация исследования, осмотр пациентов, анализ результатов исследования, редактирование статьи

**Козырев А.Г.** — концепция и дизайн исследования, поиск и анализ публикаций по теме исследования, статистическая обработка, анализ результатов исследования, написание текста

**Шумилов А.А.** — осмотр пациентов, получение информированного согласия пациентов

Все авторы внесли существенный вклад в дизайн исследования, проведение аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

#### Authors Contribution

**Titova O.N.** — research concept and design, supervision of the study, analysis of the results, article editing, conclusions and summary

**Kuzubova N.A.** — research concept and design, organizing the study flow, physical examination, analysis of the results, article editing

**Kozyrev A.G.** — research concept and design, literature research and review, statistical analysis of the data, analysis of the results, article writing

**Shumilov A.A.** — physical examination, obtaining informed consent from the patients

All authors made significant contribution to the study design, analytical work and preparation of the article, read and approved the final version of the article before publication.