

# ЦИРКАДНА ВАРИАБИЛНОСТ НА СИМПТОМИТЕ ПРИ СТАБИЛНА ХОББ

**Б. Маринов**

Катедра по патофизиология, Медицински Университет – Пловдив

## **Резюме**

Хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ) се характеризира с хетерогенност, засягащо различните пациенти по различен начин. В естествената еволюция на ХОББ, определени характеристики могат да преобладават и терапевтичното поведение трябва да бъде съобразено с това.

Сутрешните симптоми оказват отражение върху нормалните дейности на пациентите и са демонстративно свързани с влошен здравен статус и по-висок риск от екзацербации.

Въпреки че пациентите с ХОББ често съобщават за лошо качество и нарушения на съня, нощните симптоми обикновено не се взимат под внимание при изработване на терапевтичния план, независимо, че са свързани с по-тежка диспнея, по-висок риск от екзацербации и приемане на повече поддържаща терапия.

Повече от половината от пациентите съобщават, че изпитват симптоми на ХОББ през цялото денонощие, въпреки редовното приемане на поддържащо лечение. Зависимостите между нощните, ранните сутрешни и дневните симптоми са запазват при всички възможни техни комбинации, независимо от тежестта на обструкцията.

Пациентите биха предпочели да имат по-добър контрол върху симптомите, които дават отражение на качеството им на живот, особено задуха, хроничната кашлица, отделянето на храчки и лесната уморяемост. Със съществуващите медикаменти е възможно тази цел да бъде постигната единствено чрез правилната комбинация от лекарствени вещества.

## **Ключови думи:**

ХОББ, циркадна вариабилност, симптоми, обструкция

# CIRCADIAN VARIABILITY OF SYMPTOMS IN STABLE COPD

**B. Marinov**

Pathophysiology Department, Medical University of Plovdiv

## **Abstract**

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized with its heterogeneity that affects different patients in different ways. In the natural history of COPD certain features may predominate and their management should change to reflect this.

Morning symptoms impact on patients' normal activities and have been demonstrated to be associated with worse health status and a higher risk of COPD exacerbations.

Even though patients with COPD often report poor sleep quality, night-time symptoms and sleep disturbances, the latter are generally not considered in their clinical management despite that these patients have higher risk of exacerbations, experience more severe breathlessness and receive more maintenance therapy.

More than half of the patients experience COPD symptoms throughout the whole 24-hour day, despite receiving ongoing treatment for their COPD. The relationship between night-time, early morning and daytime symptoms is apparently irrespective of the severity of airflow obstruction.

Patients prefer if they could have better control of the symptoms that impact on their life, especially breathlessness, but also chronic cough, sputum production and general fatigue. With our existing treatment, it is clear that this goal can be accomplished by combining different types of therapy.

## **Keywords:**

COPD, circadian variability, symptoms, obstruction

Хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ) е социално значимо заболяване, характеризиращо се с хетерогенност, засягащо различните пациенти по различен начин. Въпреки че се смята за предотвратимо и лечимо състояние, ХОББ все още се свързва със значителен морбидитет и морталитет (7). Очаква се честотата на ХОББ да нарастне през следващите десетилетия и да се превърне в третата причина за смъртност в световен мащаб (8).

Сред кардиналните симптоми на заболяването са задуха, кашлицата с и без отделяне на храчки, хриптенето и стягането в гърдите. Натрупват се все повече доказателства, че тези симптоми, характерни за ХОББ, имат съществено отражение върху ежедневните дейности на пациентите, техния здравен статус и качество на живот (15, 18, 20). В естествената еволюция на ХОББ, определени характеристики могат да преобладават и терапевтичното поведение трябва да бъде съобразено с това. Терапевтичният план на всеки индивидуален пациент трябва да се определя от симптомите и ограниченията, които те налагат.

В последните издания на GOLD се подчертава важността на отчитането на симптомите в общата оценка на пациентите с ХОББ, както и необходимостта от определяне на подходящ терапевтичен подход, базиран на тях (24). Намалването на симптомите, подобряването на здравния статус и предприемането на мерки за стимулиране на физическата активност са сред главните терапевтични цели при стабилна ХОББ.

Пациентите с ХОББ имат общо намалено качество на живот, особено що се отнася до белодробните симптоми (22). От всички пациенти с ХОББ 60% докладват за известни ограничения в ежедневните си дейности, 45% са нетрудоспособни, а 75% срещат затруднение да се изкачват по стълби (19). На базата на тези данни Calverley (4) обобщава основните непосрещнати нужди на пациентите с ХОББ като:

- По-ефективна диагностика и първична профилактика;
- По-добър контрол на симптомите;
- По-малко екзацербации;
- Забавянето на прогресията на заболяването;
- По-добра преживяемост;
- По-малко системно засягане в следствие на ХОББ и по-нисък коморбидитет.

Някои от тези области заслужават особено внимание. Пациентите биха предпочели да имат по-добър контрол върху симптомите, които дават отражение на качеството им на живот, особено задуха, хроничната кашлица, отделянето на храчки и лесната уморяемост. Със съществуващите медикаменти е възможно тази цел да бъде постигната единствено чрез правилната комбинация от медикаменти.

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a socially significant disease. It is characteristic for its heterogeneity that affects different patients in different ways. Although regarded as preventable and treatable condition, COPD is associated with considerable morbidity and mortality (7). The incidence of COPD is expected to rise in the next decades and become the third leading cause of death worldwide (8).

The hallmarks of the disease include breathlessness, cough, increased sputum production, wheezing and chest tightness. There is a growing body of evidence that these COPD symptoms have a considerable impact on patients' daily activities, health status and quality of life (15, 18, 20). In the natural history of COPD certain features may predominate and their management should change to reflect this. The treatment plan of an individual patient should be guided by the symptoms and disability that they cause.

In the latest editions of Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) the importance of considering COPD symptoms in the overall assessment of the disease is apparent, as well as, the necessity to determine appropriate treatment approaches (24). Reducing symptoms, improving health status and increasing physical activity are major goals in the management of stable COPD.

The COPD patients have globally impaired quality of life especially concerning their lung symptoms (22). Of all COPD patients 60% will report some limitations in their daily activity, with 45% being unable to work and 75% complaining of difficulty climbing stairs (19). On the basis of these data, the major unmet clinical needs of the COPD patients can be summarized as (4):

- More effective diagnosis and primary prevention;
- Better symptom control;
- Fewer exacerbations;
- Slowing of disease progression;
- Better life expectancy;
- Less systemic disease secondary to COPD and fewer co-morbidities.

Some of these areas deserve particular attention. Patients prefer if they could have better control of the symptoms that impact on their quality of life, especially breathlessness, chronic cough, sputum production and general fatigue. With our existing treatment, it is possible that this goal can be accomplished by appropriate combination of different types of medications.

## Обсервационни проучвания върху симптоми

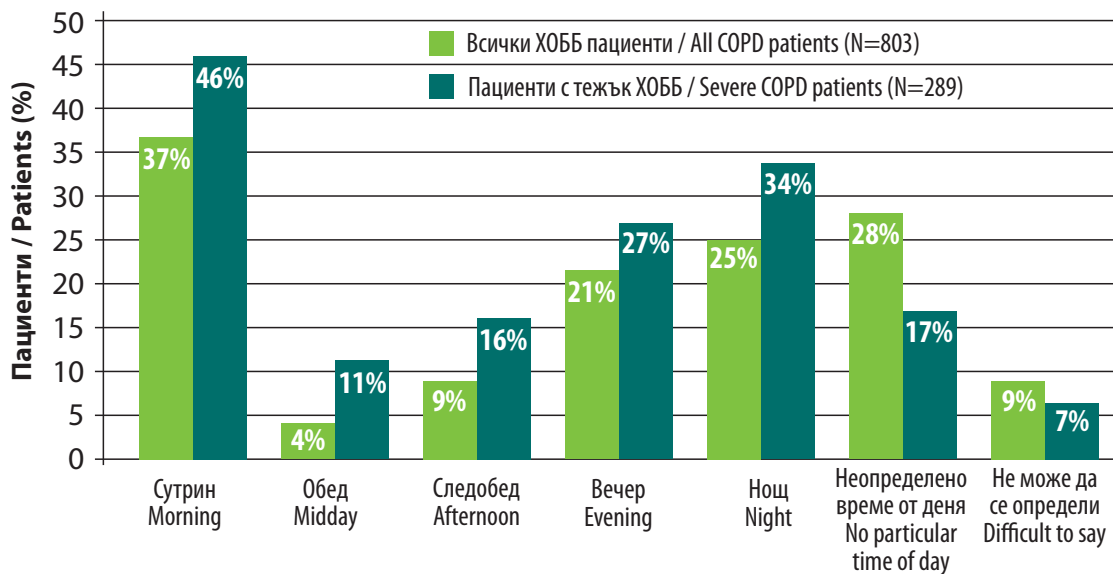
В няколко кохортни проучвания, пациентите с ХОББ, които са на поддържаща терапия, съобщават, че най-силно изразени са сутрешните им симптоми (12, 17). **Сутрешните симптоми** оказват отражение върху нормалните дейности на пациентите (12, 17, 21) и са демонстративно свързани с влошен здравен статус и по-висок риск от екзацербации (20, 21). При работоспособни пациенти, сутрешните симптоми се асоциират с ползването на сигнификатно повече болнични дни годишно (21).

В едно проучване на Partridge et al., включващо 803 пациенти с ХОББ (17), от които 289 с тежък ХОББ, се установява, че сутринта е най-проблемното време от денонощието (фиг. 1).

## Observational studies on symptoms

In cohort studies, patients with COPD who were receiving ongoing treatment reported that their symptoms were worst in the morning (12, 17). **Morning symptoms** have impact on patients' normal activities (12, 17, 21) and are ostentatiously associated with worse health status and a higher risk of exacerbations (20, 21). In the working population, morning symptoms were also significantly associated with increased loss of working days annually (21).

In a study by Partridge et al., including 803 patients with COPD (17), 289 of which with severe disease, it was established that the morning is the most bothersome time of the day (fig. 1).



**Фиг. 1.** Изразеност на симптомите според частите на деня. Сутринта е най-проблемното време от денонощието при 37% от всички пациенти с ХОББ и 46% от пациентите с тежък ХОББ. За сутрешните симптоми се приемат всички, които се появяват от ставането от сън до започването на ежедневните задължения (17).

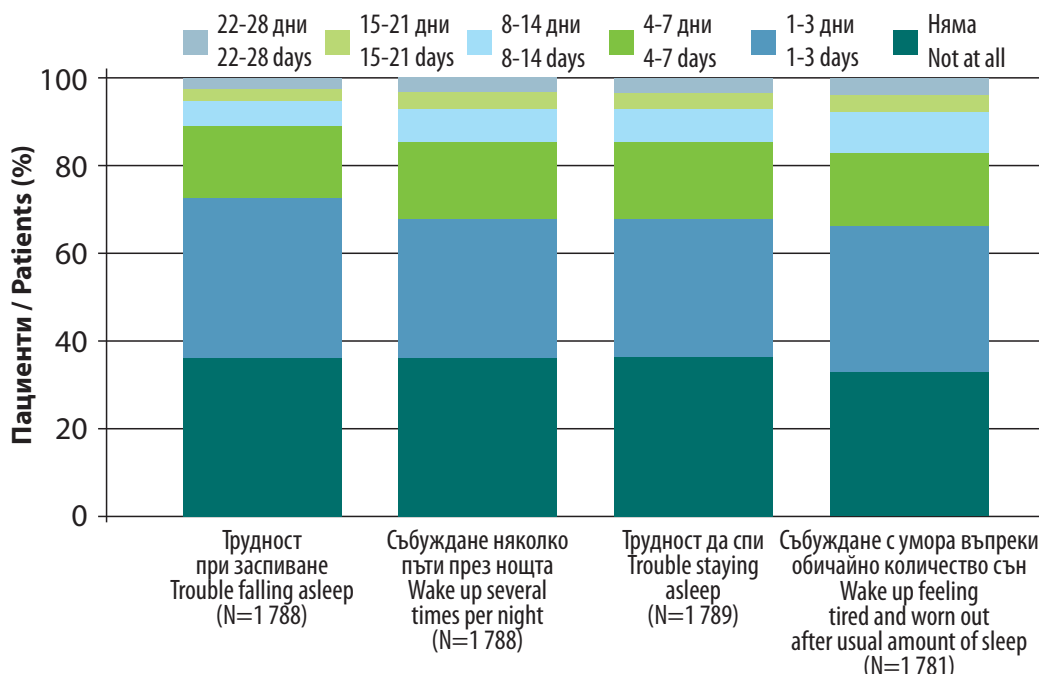
**Fig. 1.** Incidence of symptoms regarding the parts of the day. Morning was the most bothersome time of the 24 hour day in 37% of all patients with COPD and 46% of the patients with severe COPD. Morning symptoms were pronounced all symptoms that appeared from waking up until starting the regular daytime activities (17).

Кашлицата с отделяне на храчки, недостигът на въздух и лесната уморемост са най-честите сутрешни симптоми. При пациентите с тежък ХОББ преобладават недостигът на въздух, кашлицата с или без храчки (78%, 63% и 60%, съответно). Освен това, 37% от всички пациенти и 73% от пациентите с тежък ХОББ докладват за съществени проблеми при извършване на сутрешните активности, като слизане/изкачване на стълби, обличане, оправянето на леглото, къпане (17).

Що се отнася до **нощните симптоми**, едно проучване от реалния живот на Price et al. показва, че пациентите, които ги изпитват имат сигнификантно влошен здравен статус, повече нарушения по време на сън и завишено потребление на здравни ресурси в сравнение с пациенти без нощни симптоми (18). Нарушенията на нощния сън се докладват от 78% от болните (Jenkins Sleep Questionnaire резултат >1 определен през последните 28 дни, предшествващи оценката). На фиг. 2 е представена пропорцията на пациентите с различни видове нарушения на съня.

Cough with phlegm, breathlessness and easy fatigue are the most frequent morning symptoms. Patients with severe COPD reported having shortness of breath and cough with or without phlegm (78%, 63% and 60%, respectively). Despite that 37% of all patients and 73% of patients with severe COPD complained of having difficulties with their morning activities like climbing stairs, dressing, making bed, washing etc. (17).

With regard to **night-time symptoms**, a recent real-world study of Price et al. also demonstrated that patients with night-time symptoms had significantly worse health status, more sleep disturbances and higher healthcare resource utilization than patients without night-time symptoms (18). Night-time sleep disturbance was reported by 78% of patients (Jenkins Sleep Questionnaire score >1 reported in the last 28 days). Figure 2 illustrates the proportion of patients reporting various types of sleep disturbance.

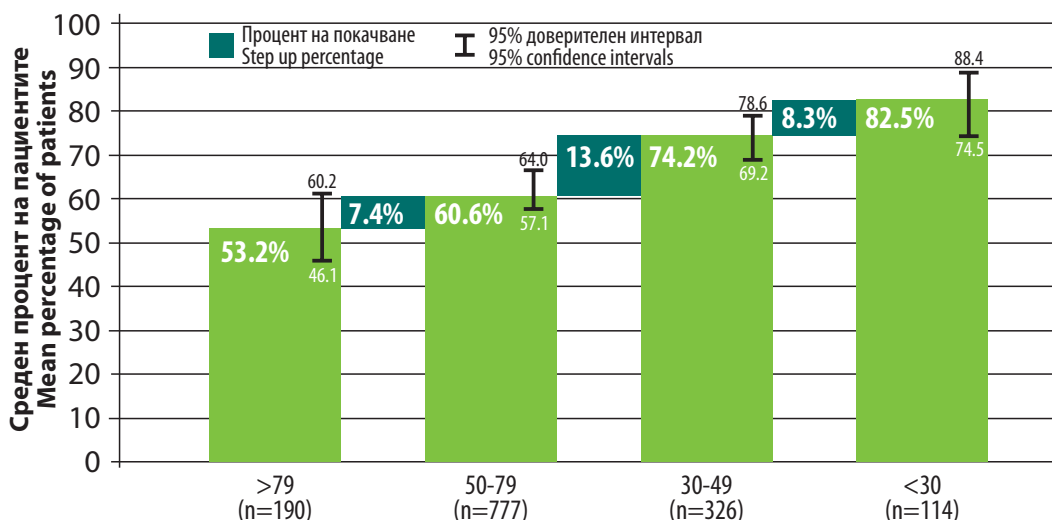


**НАРУШЕНИЯ НА СЪНЯ / SLEEP DISTURBANCE**

**Фиг. 2.** Типове нарушения на съня и пропорционалното им разпределение според Jenkins Sleep Questionnaire score (18).  
**Fig. 2.** Types of sleep disturbance and their proportional distribution obtained by Jenkins Sleep Questionnaire score (18).

Същите съобщават и за връзка между влошаване на дихателната им функция и преваляване на нощните симптоми (фиг. 3).

They also reported that, as the severity of air-flow limitation increased, so did the prevalence of night-time symptoms (fig. 3).



**Най-близко до вечерта форсиран експираторен обем за 1секунда (ФЕО1) % от предвидената стойност**  
**Most recent forced expiratory volume in one (FEV1) % predicted**

**Фиг. 3.** Честота на нощни симптоми при пациенти с ХОББ, стратифицирани според % предвидената стойност на FEV1. Нощните симптоми се увеличават с влошаване на белодробната функция (18).  
**Fig. 3.** Frequency of the night-time symptoms in patients with COPD, stratified according to % predicted FEV1. Night-time symptoms increase with the worsening of the lung function (18).

Следва да се отбележи, че пациентите с нощни симптоми изпитват и по-силен задух през деня (отчетена чрез MRC скалата), имат повече екзацербации в предходещите 12 месеца и получават повече поддържащо лечение в сравнение с останалите пациенти. Въпреки че пациентите с ХОББ често съобщават за лошо качество на съня (1), и нощни симптоми, последните обикновено не се взимат под внимание при изработване на терапевтичния план.

Дихателната функция демонстрира ясна циркадна вариабилност при здрави лица. Вентилацията се променя с фазите на съня, като се наблюдава значително намаление при

Worthy of note is that patients reporting bothersome symptoms at night experienced more daytime breathlessness (Medical Research Council (MRC) dyspnea scale), had more exacerbations within the previous 12 months and were receiving more maintenance medications than those who did not report such symptoms. Even though patients with COPD often report poor sleep quality (1), night-time symptoms and sleep disturbances, they are generally not considered in their clinical management.

Lung function displays clear circadian variation in healthy individuals. Ventilation changes with sleep onset and with sleep stage, with a considerable reduction as individuals move from

преминаване от повърхностен към дълбок сън (2). Като резултат от тези промени дорзалните области на белите дробове остават относително по-слабо вентилирани.

Spengler and Shea (23) изследват дихателната функция на 10 здрави доброволци, в будно състояние, в продължение на 41 часа. Те установяват сигнификантна циркадна вариабилност на FEV1, FEV1/FVC, кортизола и телесната температура. Холинергичният тонус също има нормален циркаден ритъм с пик през нощта, а това само по себе води до ограничаване на въздушния поток при пациенти с ХОББ.

През 2014 г. Miravittles et al. представиха резултатите от едно комплексно обсервационно проучване (16), проведено в 85 клинични центъра в цяла Европа, като са изследвани честотата, тежестта и връзката между нощните, ранните сутрешни и дневните симптоми на ХОББ. Проучването ASSESS също така е насочено към установяване на зависимостите между 24 часовите симптоми и отражението им върху пациента.

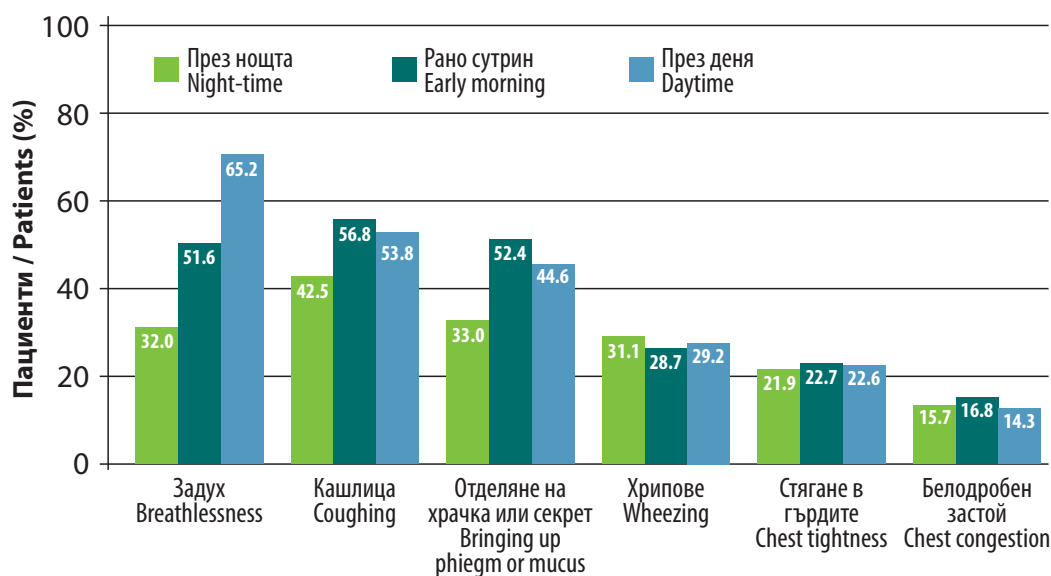
Когато се оценят индивидуалните симптоми, задухът излиза на преден план (71.4% от пациентите), следван от кашлица (65.9%), отделяне на храчки (59.6%), хрипене (41.4%) и стягане в гърдите (32.9%). Честотата и моделът на поява на всеки индивидуален симптом варира в рамките на 24 часа (фиг. 4).

light to deep sleep (2). These changes result in a relatively limited ventilation in the dorsal region of the lung.

Spengler and Shea (23) examined pulmonary function over 41 h in 10 healthy adults who remained in a state of relaxed wakefulness. They identified significant circadian variations in FEV1, FEV1/FVC, cortisol and core body temperature. Cholinergic tone also has a normal circadian rhythm with higher levels during the sleeping hours, and this can lead to airflow limitation in patients with COPD.

Recently Miravittles et al. presented the results from a more complex observational study (16) conducted in 85 clinical centres all over Europe, looking at the prevalence, severity and relationship between night-time, early morning and daytime COPD symptoms. The ASSESS study also explored the relationship between 24-hour symptoms and other patient-reported outcomes.

When individual symptoms were assessed, symptoms related to breathlessness were most common (71.4% of patients) followed by coughing (65.9%), bringing up phlegm (59.6%), wheezing (41.4%) and chest tightness (32.9%). The frequency and pattern of each individual symptom varied throughout the 24-hour day (fig. 4).



Фиг. 4. Вариабилност на индивидуалните симптоми, специфични за ХОББ в рамките на денонощието (16).

Fig. 4. Variability of the individual COPD specific symptoms in 24 hours (16).

Анализът на **връзката между симптомите** през различните части на деня показва сигнификантна връзка между всяка потенциална комбинация от симптоми (нощни и ранни сутрешни; нощни и дневни; ранни сутрешни и дневни;  $p < 0.001$  за всички). Сред пациентите с нощни симптоми 94% са и с ранни сутрешни симптоми, докато 73.3% от тези с ранни сутрешни симптоми се представят и с нощни симптоми. Зависимостите между нощните, ранните сутрешни и дневните симптоми са запазват при всички възможни комбинации, независи-

The analysis of the **relationships between symptoms** during each part of the 24-hour day showed a significant association for each potential symptom combination (night-time and early morning symptoms; night-time and daytime symptoms; and early morning and daytime symptoms; all  $p < 0.001$ ). Among patients with night-time symptoms, 94.3% also had early morning symptoms while 73.3% of those with early morning symptoms also had night-time symptoms. The relationships between night-time, early morning and daytime symptoms were main-

мо от тежестта на ограничението на въздушния поток (от леко до тежко;  $p < 0.05$  за всички).

Съществува **взаимовръзка и между симптомите на ХОББ** през различните части на деня и различни **други аспекти на болестта**. Установена е статистически значима връзка между нощните, ранните сутрешни и дневните симптоми и тежестта на изпитвания задух. Средните mMRC стойности са значително по високи при пациентите със симптоми в сравнение с пациентите без такива във всяка част на деня.

Същият тип зависимост съществува и между симптомите и здравния статус, нивата на тревожност и депресия и качеството на съня. Въз основа на HADS сора (Hospital Anxiety and Depression scale) в началото на проучването 34.5% от пациентите имат тревожност и 27.6 – депресия. Когато данните се преоценят по отношение на симптомите в различните части на деня средните HADS скорове за тревожност и депресия се оказват значително по високи при пациентите със симптоми. Последните имат и по високи CASIS скорове (COPD and Asthma Sleep Impact Scale), което свидетелства за по-изразено засягане на съня.

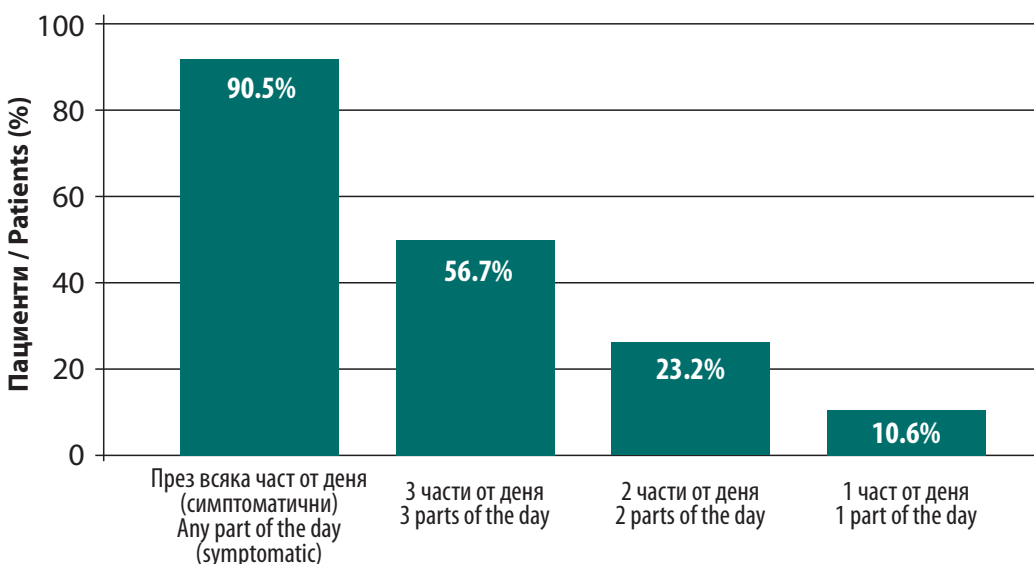
Повече от половината от пациентите съобщават, че изпитват симптоми на ХОББ през цялото денонощие, въпреки редовното приемане на поддържащо лечение, а почти 80% от болните имат симптоми през най-малко две части от деня (фиг. 5).

tained for all symptom combinations, irrespective of the severity of airflow limitation (mild to very severe, all  $p < 0.05$ ).

There is a **relationship between COPD symptoms** in each part of the 24-hour day and other aspects of COPD. There was a significant relationship between nighttime, early morning and daytime symptoms and the severity of self-perceived dyspnea. Mean mMRC grades were significantly higher in patients with symptoms compared with patients without symptoms in each corresponding part of the 24-hour day.

The same type of relationship was established between symptoms and health status, anxiety and depression levels, and sleep quality. Based on HADS score (Hospital Anxiety and Depression scale) at baseline, 34.5% of patients had anxiety and 27.6% had depression. When assessed according to patients with and without symptoms in each part of the 24-hour day, mean HADS anxiety and depression scores were significantly higher in patients with symptoms. Patients with symptoms also had significantly higher CASIS scores (COPD and Asthma Sleep Impact Scale), compared with those without symptoms, indicating greater sleep impairment.

More than half of patients reported experiencing COPD symptoms throughout the whole 24-hour day, despite receiving ongoing treatment for their COPD and almost 80% of patients had symptoms during at least two parts of the 24-hour day (fig. 5).



**Брой на частите от денонощието, през които пациентите са симптомни.**  
**Number of parts of the day patients experienced symptoms.**

**Фиг. 5.** Честота на симптомите в зависимост от появата им в една, две или три от частите на деня (16).  
**Fig. 5.** Frequency of the symptoms depending on their appearance in one, two or three parts of the day (16).

Price et al. намират, че пациенти с нощни симптоми могат да бъдат открити във всички групи по GOLD т.е. пациентите могат да имат нощни симптоми и нарушено качество на съня, независимо от тежестта на заболяването (18).

Инхалаторните бронходилататори про-

Price et al. found that patients with nighttime symptoms can be encountered in any of the disease GOLD groups e.g. the patients may experience night-time symptoms irrespective of the disease group (severity)(18).

Inhalatory bronchodilators still have a major

дължават да имат централна роля в лечението на симптоматичните пациенти с ХОББ (5).  $\beta_2$  агонистите и антихолинергиците предизвикват бронходилатация посредством различни механизми, което е основание за използването им в комбинация (25). Възможно е увеличаване на дозата на индивидуалния медикамент за постигане на по-голям отговор, но тази стратегия винаги се свързва с по-висок риск от поява на нежелани странични реакции.

Дългодействащите  $\beta_2$ -агонисти, като salmeterol и formoterol, осигуряват до 12-часова бронходилатация (14). Въпреки, че и двата медикамента са ефективни  $\beta_2$ -агонисти, различията в химичната им структура обуславят различни фармакологични характеристики. Salmeterol се свързва първично с  $\beta_2$ -рецептора, но освен това има и втори екзо-център, свързването с който увеличава продължителността му на действие (9). Formoterol не достига до екзо-центъра, но затова пък има силно изразена липофилност към мембраните на гладкомускулните клетки (11), където оформя депо и постепенно се освобождава, взаимодействайки с  $\beta_2$  рецептора. Това качество му осигурява дълготрайно ефективна концентрация (11).

Бронходилататорният отговор към антихолинергици при пациенти с ХОББ като цяло изглежда сходен с този към инхалаторни  $\beta_2$ -рецепторни агонисти. Изборът между двата вида медикаменти при тези пациенти се определя повече от придружаващите заболявания, индивидуалния толеранс и клиничния опит на клинициста със съответния медикамент.

Мускариновите антагонисти се превръщат в терапия от първа линия при пациенти с ХОББ (5). Тяхната ефективност се обуславя от факта, че парасимпатиковият холинергичен тонус е главния обратим компонент на обструкцията при ХОББ (10). Инхалаторните мускаринови антагонисти за лечение на ХОББ имат различна продължителност на действие, а от там и различни дозови режими.

Acclidinium bromide е нов, дългодействащ мускаринов антагонист, който е подходящ за приложение в комбинация с formoterol поради сходните им 12 часови дозови интервали. В допълнение към двойната бронходилатация, която изявява тази комбинация, acclidinium bromide и formoterol повлияват cAMP с ефект, както върху натрупването на мезенхимни клетки, така и върху ремоделирането на екстрацелуларния матрикс (13). Това би могло да обясни допълнителния благотворен ефект на тези медикаменти върху белодробната функция на пациенти с ХОББ.

Опити за съвместното приложение на антихолинергици и  $\beta_2$ -рецепторни агонисти има от повече от 20 години. Известно е че комбинирането им води до по-значим бронходилататорен ефект, отколкото самостоятел-

role in the treatment of patients with COPD (5). Beta 2 agonists and anticholinergics lead to bronchodilation due to different mechanisms which is a prerequisite for using them in combination (25). It is possible to seek better response by increasing the dose of the individual medication but this strategy always has the risk of more adverse reactions.

Long acting  $\beta_2$  receptor agonists like salmeterol and formoterol can lead to sustained 12 hour bronchodilation (14). Despite that both medications are effective, the differences in their chemical structure define different pharmacological characteristics. Salmeterol binds primarily to the  $\beta_2$  receptor but also has a second exosite, binding to which increases the duration of its action (9). Formoterol does not reach this exosite but instead has a strong lipophilicity towards the membranes of the smooth muscle cells (23). At that site the formoterol is able to form a depot which ensures its sustained release and better interaction with the  $\beta_2$  receptor. This characteristic guarantees its long-lasting and effective concentration (11).

Bronchodilation response to anticholinergics in patients with COPD is comparable to that exhibited towards  $\beta_2$  receptor agonists. The choice between the two groups of medications in these patients is determined on the basis of the associated diseases and the individual tolerance of the patient, as well as the clinical experience of the physician with the respective drug.

Muscarinic antagonists are becoming the first-line treatment for COPD patients (5). They are particularly effective because parasympathetic cholinergic tone seems to be the major reversible component of airway obstruction in COPD (10). The inhaled muscarinic antagonists available for the symptomatic treatment of COPD have very different duration of action and, hence, dosing regimes.

Acclidinium bromide is a novel potent, long-acting inhaled muscarinic antagonist that can be used in combination with formoterol due to their similar 12 hour dosing interval. In addition to the combined bronchodilation acclidinium bromide and formoterol involves cAMP affecting both, the accumulation of mesenchymal cells and extracellular matrix remodeling (13), which may explain the beneficial effect of the drugs on lung function in COPD.

Attempts for the combined use of anticholinergics and  $\beta_2$  receptor agonists have been ongoing for more than 20 years. It is known that their combination can elicit even greater bronchodilation response than either of them alone

ното им приложение (3). Ето защо съвместното приложение на антихолинергици и  $\beta_2$ -рецепторни агонисти все по-често се използва за успешно поддържащо лечение. Освен това приложението на двойна бронходилатация ще подпомогне за по-точно стадиране на пациентите с ХОББ.

Въпреки придържането към терапията, повече от половината пациенти с ХОББ продължават да имат симптоми през цялото денонощие, включително през нощта и рано сутрин. Наблюдава се взаимовръзката между нощните, ранните сутрешни и дневните симптоми, независимо от степента на обструкцията. Пациенти със симптоми през която и да е част на денонощието също така имат и сигнификантно по-лош здравен статус, повишени нива на тревожност и депресия, и влошено качество на съня. Това предполага, че сегашните терапевтични подходи към пациентите с ХОББ може да не осигуряват адекватен контрол на симптомите, с директен ефект върху тяхното качество на живот. Нови препарати, включващи комбинации от дългодействащи  $\beta_2$  агонисти и дългодействащи мускаринови антагонисти с двукратно приложение имат потенциала да подобрят контрола на симптомите.

Публикацията се осъществява със съдействието на АстраЗенека България.

(3). That's why combined application of anticholinergic and  $\beta_2$  receptor agonist is frequently used as a maintenance treatment. In addition to that dual bronchodilation can be beneficial for better grading of the patients with COPD.

Despite receiving treatment for COPD, more than half of the patients continued to have symptoms throughout the whole 24-hour day, including during the night-time and early morning periods. The relationship between night-time, early morning and daytime symptoms was observed irrespective of the severity of airflow obstruction. Patients with symptoms during any part of the 24-hour day also have significantly worse health status, increased anxiety and depression levels and sleep quality. This suggests that current approaches to managing COPD may not adequately control symptoms, which can impact on a patient's quality of life. New formulations, including combination of long-acting  $\beta_2$  agonists and long acting muscarinic antagonists that are administered twice daily, have the potential to improve symptom control.

This article was published with the assistance of AstraZeneca Bulgaria.

## Книгопис:

## References:

1. Agusti A, Calverley PM, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010; 11: 122.
2. Appelberg J, Pavlenko T, Bergman H, et al. Lung aeration during sleep. *Chest* 2007; 131: 122–129.
3. Bone P, et al. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. *Chest* 1994; 105: 1411–19.
4. Calverley PMA. COPD: what is the unmet need? *British Journal of Pharmacology* 2008; 155: 487–493.
5. Cazzola M and Matera MG (2008) Novel long-acting bronchodilators for COPD and asthma. *Br J Pharmacol* 155:291–299.
6. Cazzola, M.; Matera, M.G. Emerging inhaled bronchodilators: an update. *Eur. Respir. J.* 2009, 34, 757–769.
7. Decramer M, Janssens W, Miravittles M: Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2012, 379:1341–1351.
8. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. Available from: <http://www.goldcopd.org/>.
9. Green SA, Spasoff AP, Coleman RA, Johnson M, and Liggett SB. Sustained activation of a G-protein-coupled receptor via “anchored” agonist binding. Molecular localization of the salmeterol exosite within the beta2-adrenergic receptor. *BiolChem* 1996; 271:24029–24035.
10. Gross NJ (2006) Anticholinergic agents in asthma and COPD. *Eur J Pharmacol* 533:36–39.
11. Johnson M. Beta2-adrenoceptors: mechanisms of action of beta2-agonists. *Paediatr Respir Rev* 2001; 2:57–62.
12. Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, Cazzola M, Vogelmeier C, Leynaud D, Ostinelli J: Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J* 2011, 37:264–272.
13. Lambers C, Costa L, Ying Q, Zhong J, Lardinois D, Dekan G, Schuller E, Roth M. Acclidinium bromide combined with formoterol inhibits remodeling parameters in lung epithelial cells through cAMP. *Pharmacol Res.* 2015 Nov 4; 102:310–318.
14. Lötvall J. The long and short of beta2-agonists. *Pulm Pharmacol Ther* 2002; 15:497–501.
15. Miravittles M, Anzueto A, Legnani D, Forstmeier L, Fargel M: Patient's perception of exacerbations of COPD—the PERCEIVE study. *Respir Med* 2007, 101:453–460.
16. Miravittles M, Worth H, Soler Cataluña J, Price D, De Benedetto F, Roche N, Godtfredsen N, van der Molen T, Löfdahl C, Padullés L, Ribera A. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respir Res.* 2014 Oct 21; 15:122.
17. Partridge MR, Karlsson N, Small IR: Patient insight into the impact of chronic obstructive pulmonary disease in the morning: an internet survey. *Curr Med Res Opin* 2009, 25:2043–2048.
18. Price D, Small M, Milligan G, Higgins V, Garcia Gil E, Estruch J: Impact of night-time symptoms in COPD: a real-world study in five European countries. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013, 8:595–603.
19. Rennard S, Decramer M, Calverley PM, Pride NB, Soriano JB, Vermeire PA et al. (2002). Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects' perspective of confronting COPD International Survey. *Eur Respir J* 20: 799–805.
20. Roche N, Chavannes NH, Miravittles M: COPD symptoms in the morning: impact, evaluation and management. *Respir Res* 2013, 14:112
21. Roche N, Small M, Broomfield S, Higgins V, Pollard R: Real world COPD: association of morning symptoms with clinical and patient reported outcomes. *COPD* 2013, 10:679–686.
22. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1608–1613.
23. Spengler CM, Shea SA. Endogenous circadian rhythm of pulmonary function in healthy humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1038–1046.
24. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, Barnes PJ, Fabbri LM, Martinez FJ, Nishimura M, Stockley RA, Sin DD, Rodriguez-Roisin R: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013, 187:347–365.
25. Vogelmeier C, Kardos P, Harari S, Gans S, Stenglein S, Thirlwell J. Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD. *Respir Med.* 2008; 102(11):1511–20.

### Кореспонденция

д-р Благой Маринов  
Катедра по патофизиология,  
Медицински Университет –  
Пловдив  
Бул. Васил Априлов 15А  
Пловдив 4002

### Correspondence

Blagoi Marinov, MD  
Pathophysiology Department  
Medical University of Plovdiv  
Vasil Aprilov blvd. 15A  
Plovdiv 4002

### e-mail:

bmarinov@pathophysiology.info