

ВПЛИВ ЕРДОСТЕЇНУ НА ЧАСТОТУ ТА ТРИВАЛІСТЬ ЗАГОСТРЕНЬ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ (ХОЗЛ): ДОСЛІДЖЕННЯ RESTORE

(за матеріалами статті Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, et al.
**Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations:
the RESTORE study. Eur Respir J 2017; 50: 1700711**)

Дослідження RESTORE (Reducing Exacerbations and Symptoms by Treatment with ORal Erdosteine in COPD — Зменшення Загострень і Симптомів шляхом Лікування за допомогою Перорального Ердостеїну при ХОЗЛ) є проспективним рандомізованим, подвійним сліпим плацебо-контрольованим дослідженням, включає пацієнтів стадії GOLD II–III віком 40–80 років.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є однією з основних причин захворюваності та смертності в країнах світу, накладаючи значний тягар на ресурси охорони здоров'я. Поточними цілями ведення ХОЗЛ є збільшення часу без симптомів захворювання, скорочення часу перебування в лікарні, поліпшення толерантності до фізичного навантаження, стану здоров'я та якості життя [1]. Загострення є важливим етапом перебігу ХОЗЛ завдяки їх впливу на стан здоров'я та прогресування захворювання [2–5]. Сучасне фармакологічне лікування знижує частоту загострень, але не усуває їх [2, 6, 7]. Останні дані вказують, що тягар ХОЗЛ також пов'язаний з тривалістю загострення, причому тривалість тяжких загострень тісно пов'язана з морбідністю, погіршенням стану здоров'я та показниками госпіталізації. Крім того, більш тривалі загострення пов'язані з підвищеним ризиком нової події і прискорюють погіршення функції легень [8–10].

Окислювальний стрес, запалення та гіперсекреція слизу є факторами, що визначають патофізіологію загострення ХОЗЛ. Частоту загострень можна зменшити за допомогою препаратів, що мають антиоксидантні, протизапальні та муколітичні властивості [11, 12]. Однак немає даних про їх ефективність в зменшенні тривалості загострень.

Нещодавно розроблений мукоактивний препарат ердостеїн вирішує деякі проблеми, пов'язані з попередніми препаратами цього класу [13]. Ердостеїн має антиоксидантні та виражені протизапальні властивості, також зменшує бактеріальну адгезивність, тобто має характеристики, які можуть бути корисними при лікуванні або профілактиці загострень [14–16]. У цьому дослідженні була проведена оцінка того, чи може тривале лікування стандартною дозою ердостеїну зменшити не тільки частоту загострень, але також вплинути на тривалість загострень.

Методи

Дизайн дослідження

Дослідження RESTORE було багатонаціональним рандомізованим подвійним сліпим плацебо-контрольованим дослідженням фази III в паралельних групах для оцінки ефективності та безпеки ердостеїну, що додавався до звичайної підтримуючої терапії в порівнянні з плацебо, протягом 12 місяців — досить довгого періоду, щоб уникнути помилок завдяки сезонним коливанням частоти загострень. Пацієнти зі стабільним, помірним та тяжким ХОЗЛ були включені в дослідження в 47 клініках у 10 європейських країнах.

Дослідження проводили згідно з консолідованими керівними принципами Належної Клінічної Практики Е6 Міжнародної конференції з гармонізації, Директивою 2001/20/EU та Гельсінкською декларацією. Дослідження схвалено місцевими незалежними Комітетами з етики.

Пацієнти

Критеріям дослідження відповідали активні або колишні курці віком 40–80 років, яких лікували амбулаторно, на II–III GOLD стадії ХОЗЛ зі стабільним терапевтичним режимом протягом ≥ 8 тижнів. Пацієнти перенесли два або більше загострення ХОЗЛ, які потребували медичного втручання в попередні 12 місяців, але без загострень протягом попередніх 2 місяців.

Рандомізація та маскування

Пацієнтів рандомізували згідно з наданим номером після двотижневого вступного періоду для отримання перорального ердостеїну в затвердженій дозі 300 мг два рази на день, або плацебо на додаток до базової терапії ХОЗЛ. Якщо респіраторні симптоми погіршувалися, пацієнтам дозволяли використовувати β_2 -агоністи короткої дії в якості «ліків для полегшення дихання», додаючи їх до звичайної призначеної підтримуючої терапії та до їх лікування згідно з дослідженням. Всі ці дії щодня реєстрували в щоденниках пацієнтів і далі ці записи дослідник підтверджував в бланках звіту. Після рандомізації клінічні візити мали місце через 1, 3, 6, 9 і 12 місяців.

Ми стратифікували пацієнтів 1:1 відповідно до використання супутнього інгаляційного кортикостероїду (ІКС), щоб уникнути дисбалансу в досліджуваних групах лікування. Підгрупи склалися з пацієнтів, що використовують тільки бронходилататори, та пацієнтів, що використовують β_2 -агоністи тривалої дії (LABA) плюс ІКС.

Капсули ердостеїну та плацебо виготовлені та надані спонсором (компанія Edmond Pharma, Мілан, Італія). Плацебо було ідентичним за складом, формою, кольором і розміром, але не містило активних інгредієнтів. Ердостеїн або капсули плацебо були упаковані однаково.

Таблиця 1

Аналіз загострень

	Частота загострення пацієнто ⁻¹ ·рік ⁻¹		Відношення ризиків (95 %-ний ДІ)	Величина ефекту	
	Ердостейн	Плацебо		Різниці відносно плацебо, %	Значення p
Загалом	0,91	1,13	0,81 (0,68–0,92)	–19,4	0,01
З використанням ІКС	0,93	1,16	0,80 (0,67–0,94)	–19,5	0,02
Без використання ІКС	0,89	1,10	0,81 (0,65–0,93)	–19,3	0,01

Критерії

Головним критерієм ефективності була кількість тяжких загострень, що виникли протягом 12-місячного періоду дослідження. Ключовим вторинним критерієм була тривалість загострень:

Додаткові критерії включали оцінку тяжкості захворювання пацієнтом і лікарем з використанням чотирибальної числової шкали (від 0 до 4, а також дані опитувальника SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire) та використання препаратів для полегшення дихання. Параметри безпеки контролювали небажані явища, показники дострокового припинення участі в дослідженні, зміни показників життєдіяльності, параметри ЕКГ (включно з коригованим інтервалом QT) і звичайні лабораторні аналізи.

Результати

467 пацієнтів були рандомізовані та пройшли курс лікування (з 528 обстежених).

Ступінь тяжкості захворювання була визначена як GOLD II (помірна) у приблизно половини пацієнтів і GOLD III (тяжка) у більшості інших пацієнтів. 60 % пацієнтів приймали інгаляційний М-холіноблокуючий засіб пролонгованої дії, в той час як 44 % використовували комбіноване лікування LABA плюс ІКС.

При лікуванні ердостейном спостерігалось зниження частоти всіх загострень на 19,4 % (0,91 порівняно з 1,13 загостреннями на пацієнто⁻¹ рік⁻¹ для ердостейну та плацебо, відповідно; $p = 0,01$); а помірних загострень — на 57,1 % (0,23 проти 0,54 загострень на пацієнто⁻¹ рік⁻¹ для ердостейну та плацебо, відповідно, співвідношення ризиків 0,429; $p = 0,002$) (табл. 1).

Лікування ердостейном призвело до зниження тривалості всіх загострень на 24,6 % ($9,5 \pm 7,2$) дня з ердостейном порівняно з ($12,6 \pm 9,7$) дня з плацебо; $p = 0,023$). Ердостейн позитивно впливав на тривалість загострень як в групах пацієнтів з легкими, так і з помірними/тяжкими загостреннями ($8,1 \pm 5,2$) дня з ердостейном порівняно з ($10,4 \pm 8,2$) дня з плацебо; $p = 0,039$ і ($11,1 \pm 8,9$) дня з ердостейном проти ($14,1 \pm 10,8$) днів з плацебо; $p = 0,041$, відповідно) (рис. 1).

Не було зареєстровано відмінностей як за частотою загострень, так і за їх тривалістю у пацієнтів, що приймали ІКС, і пацієнтів, які не приймали ІКС.

ЛІТЕРАТУРА

1. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FT, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. Eur. Respir. J. 2017;49:170021.

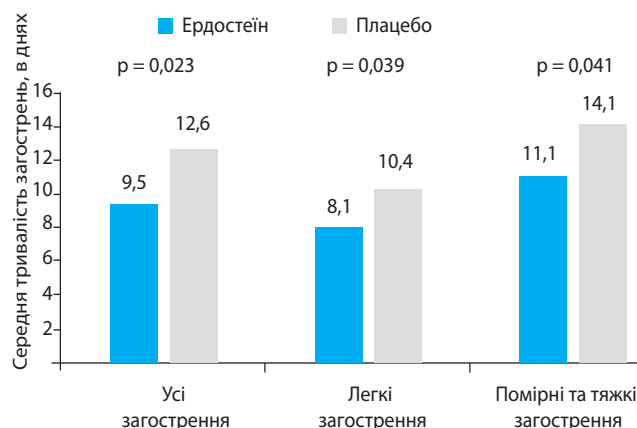


Рис. 1. Середня тривалість загострень під час періоду дослідження (1 рік)

Оцінка тяжкості захворювання пацієнтами була значно нижчою в групі ердостейну порівняно з групою плацебо — ($1,48 \pm 0,74$) проти ($1,65 \pm 0,74$), $CB = -0,167$; $p = 0,022$. Аналогічно, загальна оцінка тяжкості захворювання лікарями була значно нижчою в групі ердостейну порівняно з групою плацебо — ($1,53 \pm 0,73$) проти ($1,68 \pm 0,80$), $CB = -0,149$; $p = 0,048$.

Під час дослідження тільки 10,2 % пацієнтів, які отримували ердостейн порівняно з 33,7 % пацієнтів, які отримували плацебо, потребували збільшення прийому препаратів, що полегшують дихання — β_2 -агоністів короткочасної дії ($p < 0,001$). Під час дослідження отримані повідомлення про тільки три побічні явища в групі ердостейну та п'ять — в групі плацебо, які вважали пов'язаними з лікуванням.

Висновки

Сучасне фармакологічне лікування ХОЗЛ покращує, але не усуває подій загострення. Протягом дослідження RESTORE мукоактивний препарат ердостейн, доданий до базової терапії ХОЗЛ, зменшував абсолютну кількість загострень разом з їх частотою і тривалістю протягом 1 року, незалежно від того, чи призначається ІКС. Пацієнти та лікарі відзначали клінічні поліпшення при активному лікуванні, і в цій групі застосовували менше препаратів, покращуючих дихання.

REFERENCES

1. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FT, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. Eur. Respir. J. 2017;49:170021.

2. Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, et al. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004;169:1298–1303.
3. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998;157:1418–1422.
4. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002;57:847–852.
5. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011;365:1184–1192.
6. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol–glycopyrronium versus salmeterol–fluticasone for COPD. *N. Engl. J. Med.* 2016;374:2222–2347.
7. Martinez FJ, Vestbo J, Anderson JA, et al. Effect of fluticasone furoate and vilanterol on exacerbations of COPD in patients with moderate airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:881–888.
8. Aaron SD, Donaldson GC, Whitmore GA, et al. Time course and pattern of COPD exacerbation onset. *Thorax.* 2012;67:238–243.
9. Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TMA, et al. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur. Respir. J.* 2007;29:527–534.
10. Donaldson GC, Law M, Kowlessar B, et al. Impact of prolonged exacerbation recovery in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015;192:943–950.
11. Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2014;2:187–194.
12. Zheng JP, Kang J, Huang SG, et al. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2008;371:2013–2018.
13. Balsamo R, Lanata L, Egan GC. Mucoactive drugs. *Eur. Respir. Rev.* 2010;19:127–133.
14. Dal Negro RW, Visconti M, Micheletto C, et al. Changes in blood ROS, e-NO, and some pro-inflammatory mediators in bronchial secretions following erdosteine or placebo: a controlled study in current smokers with mild COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2008;21:304–308.
15. Dal Negro RW, Visconti M, Turco P. Efficacy of erdosteine 900 versus 600 mg/day in reducing oxidative stress in patients with COPD exacerbations: results of a double blind, placebo-controlled trial. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2015;33:47–51.
16. Braga PC, Zuccotti T, Dal Sasso M. Bacterial adhesiveness: effects of the SH metabolite of erdosteine (mucoactive drug) plus clarithromycin versus clarithromycin alone. *Chemotherapy.* 2001;47:208–214.
17. Moretti M, Bottrighi P, Dallari R, et al. The effect of long-term treatment with erdosteine on chronic obstructive pulmonary disease: the EQUALIFE Study. *Drugs Exp. Clin. Res.* 2004;30:143–152.
18. Keene ON, Calverley PM, Jones PW, et al. Statistical analysis of exacerbation rates in COPD: TRISTAN and ISOLDE revisited. *Eur. Respir. J.* 2008;32:17–24.
19. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest.* 2000;117:398–401.
20. Decramer M, Rutten-van Mölken M, Dekhuijzen PN, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;365:1552–1560.
21. Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;388:963–973.
22. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ.* 2000;320:1297–1303.
23. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007;356:775–789.
24. De Souza A, Calverley PM. Large trials, new knowledge: the changing face of COPD management. *Eur. Respir. J.* 2015;45:1692–1703.
25. Labonté EL, Tan WC, Mancino P. Undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease contributes to the burden of health care use. Data from the CanCOLD study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016;194:285–298.
26. Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, et al. Clinical significance of symptoms in smokers with preserved pulmonary function. *N. Engl. J. Med.* 2016;374:1811–1821.
27. Vijayasaritha TM, Stockley RA. Reported and unreported exacerbations of COPD: analysis by diary cards. *Chest.* 2008;133:34–41.
28. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361:449–456.
29. Jenkins CR, Postma DS, Anzueto AR, et al. Reliever salbutamol use as a measure of exacerbation risk in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm. Med.* 2015;15:97.
30. Leidy NK, Murray LT, Jones P, et al. Performance of the EXacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool patient-reported outcome measure in three clinical trials of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014;11:316–325.
31. Calverley P, Vlies B. A rational approach to single, dual and triple therapy in COPD. *Respirology* 2016; 21: 581–589. 32 Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM, et al. Bias due to withdrawal in long-term randomised trials in COPD: evidence from the TORCH study. *Clin. Respir. J.* 2011;5:44–49.
2. Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, et al. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004;169:1298–1303.
3. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998;157:1418–1422.
4. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002;57:847–852.
5. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011;365:1184–1192.
6. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol–glycopyrronium versus salmeterol–fluticasone for COPD. *N. Engl. J. Med.* 2016;374:2222–2347.
7. Martinez FJ, Vestbo J, Anderson JA, et al. Effect of fluticasone furoate and vilanterol on exacerbations of COPD in patients with moderate airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:881–888.
8. Aaron SD, Donaldson GC, Whitmore GA, et al. Time course and pattern of COPD exacerbation onset. *Thorax.* 2012;67:238–243.
9. Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TMA, et al. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur. Respir. J.* 2007;29:527–534.
10. Donaldson GC, Law M, Kowlessar B, et al. Impact of prolonged exacerbation recovery in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015;192:943–950.
11. Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2014;2:187–194.
12. Zheng JP, Kang J, Huang SG, et al. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2008;371:2013–2018.
13. Balsamo R, Lanata L, Egan GC. Mucoactive drugs. *Eur. Respir. Rev.* 2010;19:127–133.
14. Dal Negro RW, Visconti M, Micheletto C, et al. Changes in blood ROS, e-NO, and some pro-inflammatory mediators in bronchial secretions following erdosteine or placebo: a controlled study in current smokers with mild COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2008;21:304–308.
15. Dal Negro RW, Visconti M, Turco P. Efficacy of erdosteine 900 versus 600 mg/day in reducing oxidative stress in patients with COPD exacerbations: results of a double blind, placebo-controlled trial. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2015;33:47–51.
16. Braga PC, Zuccotti T, Dal Sasso M. Bacterial adhesiveness: effects of the SH metabolite of erdosteine (mucoactive drug) plus clarithromycin versus clarithromycin alone. *Chemotherapy.* 2001;47:208–214.
17. Moretti M, Bottrighi P, Dallari R, et al. The effect of long-term treatment with erdosteine on chronic obstructive pulmonary disease: the EQUALIFE Study. *Drugs Exp. Clin. Res.* 2004;30:143–152.
18. Keene ON, Calverley PM, Jones PW, et al. Statistical analysis of exacerbation rates in COPD: TRISTAN and ISOLDE revisited. *Eur. Respir. J.* 2008;32:17–24.
19. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest.* 2000;117:398–401.
20. Decramer M, Rutten-van Mölken M, Dekhuijzen PN, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;365:1552–1560.
21. Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;388:963–973.
22. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ.* 2000;320:1297–1303.
23. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007;356:775–789.
24. De Souza A, Calverley PM. Large trials, new knowledge: the changing face of COPD management. *Eur. Respir. J.* 2015;45:1692–1703.
25. Labonté EL, Tan WC, Mancino P. Undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease contributes to the burden of health care use. Data from the CanCOLD study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016;194:285–298.
26. Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, et al. Clinical significance of symptoms in smokers with preserved pulmonary function. *N. Engl. J. Med.* 2016;374:1811–1821.
27. Vijayasaritha TM, Stockley RA. Reported and unreported exacerbations of COPD: analysis by diary cards. *Chest.* 2008;133:34–41.
28. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361:449–456.
29. Jenkins CR, Postma DS, Anzueto AR, et al. Reliever salbutamol use as a measure of exacerbation risk in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm. Med.* 2015;15:97.
30. Leidy NK, Murray LT, Jones P, et al. Performance of the EXacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool patient-reported outcome measure in three clinical trials of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014;11:316–325.
31. Calverley P, Vlies B. A rational approach to single, dual and triple therapy in COPD. *Respirology* 2016; 21: 581–589. 32 Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM, et al. Bias due to withdrawal in long-term randomised trials in COPD: evidence from the TORCH study. *Clin. Respir. J.* 2011;5:44–49.

Матеріал підготовлений доктором мед. наук С. І. Лещенко
(ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»)