

Пітер М. А. Калверлі¹, Альберто Папі², Клайв Пейдж³, Паола Рольяні⁴,
Роберто В. Даль Негро⁵, Маріо Каццола⁴, Арріго Ф. Сисеро⁶,
Ядвіга А. Ведзиха⁷

ВПЛИВ ПІДТРИМУЮЧОЇ ТЕРАПІЇ ЕРДОСТЕЇНОМ НА ЛІКУВАННЯ ЗАГОСТРЕННЯ ТА СТАН ЗДОРОВ'Я ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХОЗЛ: РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ НАБОРУ ДАНИХ RESTORE*

¹Інститут життя та медичних наук Ліверпульського університету, Ліверпуль, Велика Британія

²Респіраторна медицина, Університет Феррари, Феррара, Італія

³Саклерівський інститут легеневої фармакології, Інститут фармацевтичних наук, Факультет наук про життя та медицини,
Королівський коледж, Лондон, Велика Британія

⁴Відділення респіраторної медицини, Департамент експериментальної медицини, Римський університет «Tor Vergata», Рим, Італія

⁵Національний центр респіраторної фармакоекономіки та фармакоепідеміології, Верона, Італія

⁶Медико-хірургічний факультет Болонського університету, Болонья, Італія

⁷Відділ органів дихання, Національний інститут серця та легень, Імперський коледж Лондона, Лондон, Велика Британія

ВПЛИВ ПІДТРИМУЮЧОЇ ТЕРАПІЇ ЕРДОСТЕЇНОМ НА ЛІКУВАННЯ ЗАГОСТРЕННЯ ТА СТАН ЗДОРОВ'Я ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХОЗЛ: РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ НАБОРУ ДАНИХ RESTORE

Пітер М. А. Калверлі, Альберто Папі, Клайв Пейдж,
Паола Рольяні, Роберто В. Даль Негро, Маріо Каццола,
Арріго Ф. Сисеро, Ядвіга А. Ведзиха

Резюме

Мета: Дослідити вплив ердостеїну на загострення ХОЗЛ, якість життя, пов'язану зі здоров'ям (HRQoL), і суб'єктивно оцінену тяжкість ХОЗЛ.

Пацієнти та методи: Цей ретроспективний аналіз дослідження RESTORE включав учасників із ХОЗЛ та спірометрично помірним (GOLD 2; прогнозований об'єм форсованого видиху (ОФВ₁) після прийому бронходилататора за 1 секунду 50–79 %; n = 254) або серйозним обмеженням повітряного потоку (GOLD 3; прогнозований постбронхолітичний ОФВ₁ 30–49 %; n = 191), які отримували ердостеїн 300 мг двічі на день або плацебо додатково до звичайної підтримуючої терапії протягом 12 місяців. Застосування антибіотиків і пероральних кортикостероїдів визначали разом з показником якості життя пацієнта (опитувальник лікарні Святого Георгія, SGRQ). Пацієнти та лікарі оцінювали суб'єктивні оцінки тяжкості ХОЗЛ (шкала 0–4) на початку дослідження, через 6 та 12 місяців. Дані аналізували за допомогою описової статистики щодо тяжкості загострення, тяжкості ХОЗЛ і групи лікування. Для порівняння між групами лікування використовували t-критерій Стьюдента або ANCOVA відповідно.

Результати: Серед пацієнтів GOLD 2 у 43 із 126 пацієнтів, які отримували лікування ердостеїном, спостерігалось загострення (7 від помірних до важких загострень), порівняно з 62 із 128 пацієнтів, які отримували плацебо (14 від помірних до важких загострень). Серед пацієнтів із помірними та важкими загостреннями пацієнти, які отримували ердостеїн, мали меншу середню тривалість лікування кортикостероїдами (11,4 дня проти 13,3 дня для плацебо, P = 0,043), і менша кількість пацієнтів потребувала лікування антибіотиками з/без пероральних кортикостероїдів (71,4 % порівняно з 85,8 % для плацебо, P < 0,001). Пацієнти GOLD 2, які отримували ердостеїн, у яких спостерігалось загострення, показали значне покращення загального балу SGRQ та суб'єктивних балів тяжкості захворювання (за оцінкою пацієнта та лікаря) порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо, незалежно від тяжкості загострення.

Висновок: Додавання ердостеїну до звичайної підтримуючої терапії хворих на ХОЗЛ із помірним обмеженням повітряного потоку зменшувало кількість загострень, тривалість лікування кортикостероїдами та епізоди, що вимагали лікування антибіотиками. Крім того, лікування ердостеїном покращило якість життя людини та тяжкість захворювання, про яку повідомляли пацієнти.

THE EFFECT OF MAINTENANCE TREATMENT WITH ERDOSTEINE ON EXACERBATION TREATMENT AND HEALTH STATUS IN PATIENTS WITH COPD: A POST-HOC ANALYSIS OF THE RESTORE DATASET

Peter M.A. Calverley, Alberto Papi, Clive Page,
Paola Rogliani, Roberto W. Dal Negro, Mario Cazzola,
Arrigo F. Cicero, Jadwiga A. Wedzicha

Aim: To explore the effect of erdosteine on COPD exacerbations, health-related quality of life (HRQoL), and subjectively assessed COPD severity.

Patients and methods: This post-hoc analysis of the RESTORE study included participants with COPD and spirometrically moderate (GOLD 2; post-bronchodilator forced expiratory volume in 1 second [FEV₁] 50–79 % predicted; n = 254), or severe airflow limitation (GOLD 3; post-bronchodilator FEV₁ 30–49 % predicted; n = 191) who received erdosteine 300 mg twice daily or placebo added to usual maintenance therapy for 12 months. Antibiotic and oral corticosteroid use was determined together with patient-reported HRQoL (St George's Respiratory Questionnaire, SGRQ). Patient and physician subjective COPD severity scores (scale 0–4) were rated at baseline, 6 and 12 months. Data were analyzed using descriptive statistics for exacerbation severity, COPD severity, and treatment group. Comparisons between treatment groups used Student's t-tests or ANCOVA as appropriate.

Results: Among GOLD 2 patients, 43 of 126 erdosteine-treated patients exacerbated (7 moderate-to-severe exacerbations), compared to 62 of 128 placebo-treated patients (14 moderate-to-severe exacerbations). Among those with moderate-to-severe exacerbations, erdosteine-treated patients had a shorter mean duration of corticosteroid treatment (11.4 days vs 13.3 days for placebo, P = 0.043), and fewer patients required antibiotic treatment with/without oral corticosteroids (71.4% vs 85.8% for placebo, P < 0.001). Erdosteine-treated GOLD 2 patients who exacerbated showed significant improvements from baseline in SGRQ total scores and subjective disease severity scores (patient- and physician-rated), compared with placebo-treated patients regardless of exacerbation severity. Among GOLD 3 patients, there were no significant differences between treatment groups on any of these measures.

Conclusion: Adding erdosteine to the usual maintenance therapy of COPD patients with moderate airflow limitation reduced the number of exacerbations, the duration of treatment with corticosteroids and the episodes requiring treatment with antibiotics. Additionally, treatment with erdosteine improved HRQoL and patient-reported disease severity.

Keywords: antibiotic, chronic obstructive pulmonary disease, erdosteine, COPD exacerbation, health-related quality of life, systemic corticosteroid.

© Пітер М. А. Калверлі, Альберто Папі, Клайв Пейдж, Паола Рольяні, Роберто В. Даль Негро, Маріо Каццола, Арріго Ф. Сисеро, Ядвіга А. Ведзиха, 2022

www.search.crossref.org

DOI: 10.31215/2306-4927-2022-30-4-19-27

Ключові слова: антибіотик, хронічне обструктивне захворювання легень, ердостеїн, загострення ХОЗЛ, якість життя, пов'язана зі здоров'ям, системний кортикостероїд.

Укр. пульмонолог. журнал. 2022;30(4):19–27.

Пітер М. А. Калверлі
Інститут розвитку життя та медичних наук,
Ліверпульський університет, Ліверпуль, Великобританія
Тел. +44 1515295886, Факс +44 1515295888
Електронна пошта: pmacal@liverpool.ac.uk

Ukr. Pulmonol. J. 2022;30(4):19–27.

Peter MA Calverley
Institute of Life Course and Medical Sciences,
University of Liverpool, Liverpool, UK
Tel +44 1515295886, Fax +44 1515295888,
Email: pmacal@liverpool.ac.uk

* За матеріалами статті Peter M.A. Calverley, et al. The effect of maintenance treatment with erdosteine on exacerbation treatment and health status in patients with copd: a post-hoc analysis of the restore dataset. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2022;17: 1909–1920.

Вступ

Гострі епізоди симптоматичного погіршення (загострення) вже давно визнані клінічно значущими подіями у пацієнтів з хронічною обструктивною хворобою легень (ХОЗЛ) і вперше були використані як кінцева точка клінічного дослідження більше 20 років тому у дослідженні «Інгаляційні стероїди при обструктивних захворюваннях легень» (ISOLDE) [1]. Подальший аналіз інтервенційних та обсерваційних досліджень показав, що загострення призводили до стійкого погіршення якості життя, пов'язаної зі здоров'ям (HRQoL), і сприяли прогресуванню захворювання [2, 3]. Тривале одужання після загострення асоціювалося з погіршенням якості життя людини та підвищенням ризику подальших загострень [4]. Лікування ХОЗЛ має на меті попередити загострення та/або скоротити їх частоту, тяжкість та/або тривалість. [5, 6].

Для клінічних випробувань було розроблено прагматичне визначення загострень, яке ґрунтується на погіршенні симптомів і більш інтенсивному лікуванні, яке згодом застосовувалося більш широко [7, 8]. Вважалося, що помірні епізоди потребують лікування антибіотиками та/або системними кортикостероїдами, тоді як тяжкі явища потребують госпіталізації. З використанням цього визначення, було показано, що інгаляційні бронходилататори тривалої дії окремо [9] або в комбінації з інгаляційними кортикостероїдами (ІКС) можуть зменшити частоту загострень і що це пов'язано з поліпшенням стану здоров'я [10]. Останні дані підкреслюють гетерогенність цих подій [11] з різною реакцією на профілактичну терапію [12] та різними клінічними перебігами [13]. Симптоматичні епізоди, керовані виключно за рахунок збільшення кількості ліків, було важче визначити, і для правильної характеристики був потрібен щоденний моніторинг карток-щоденників. Тим не менш, ці «легші» явища пов'язані з ширшим зверненням за медичною допомогою [14] і погіршенням стану здоров'я навіть у осіб, які ще не розвинули обструкцію дихального потоку [15]. Чи лікування, яке зменшує кількість легких загострень, також покращує стан здоров'я пацієнтів, досі неясно.

Ердостеїн є мукоактивним препаратом з додатковими фармакологічними властивостями (протизапальними, антиоксидантними, бактеріальними антиадгезивними властивостями), який зазвичай використовується при лікуванні ХОЗЛ [16]. Дослідження «Зменшення

загострень і симптомів шляхом перорального лікування ердостеїном при ХОЗЛ» (RESTORE) показало, що пацієнти з ХОЗЛ, які отримували лікування ердостеїном з помірними або тяжкими загостреннями в анамнезі, мали меншу частоту загострень і скоротили тривалість подій без змін у функції легень [16]. У подальшому аналізі цих даних ми показали, що головні переваги лікування ердостеїном спостерігалися у пацієнтів із менш тяжким захворюванням, визначеним спірометрично, та з більш легкими загостреннями. Фактично, у цих пацієнтів спостерігалося зниження на 58,3% частоти легких загострень при застосуванні ердостеїну порівняно з плацебо, незалежно від одночасного лікування з ІКС [17].

У цій публікації ми додатково дослідили ці дані, щоб краще охарактеризувати вплив ердостеїну на загострення середнього та тяжкого ступеня, щоб визначити, чи призвело зменшення частоти загострень при помірному ХОЗЛ до змін у стані здоров'я, і чи мало це місце також для легкого, так і для середнього та тяжкого типів загострень.

Методи

Дизайн дослідження та пацієнти

Дослідження RESTORE (NCT01032304) було міжнародним, рандомізованим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим дослідженням фази III, проведеним у 10 країнах Європи. Повні подробиці дизайну дослідження, про критерії включення та виключення, етичне схвалення та результати було повідомлено в іншому місці [16]. Після 2-тижневого періоду введення в їх звичайну терапію ХОЗЛ для підтвердження клінічної стабільності 467 пацієнтів з ХОЗЛ з помірним або тяжким обмеженням повітряного потоку (ступінь II/III, класифікація GOLD 2007) були рандомізовані для отримання перорального ердостеїну за стандартною затвердженою дозою (300 мг двічі на день, n = 228) або плацебо (n = 239) протягом 12 місяців як додаткової терапії до їх звичайного лікування ХОЗЛ. Учасники були амбулаторними пацієнтами віком 40–80 років, теперішніми або колишніми курцями (≥ 10 пачок-років), на стабільній терапевтичній схемі протягом ≥ 8 тижнів до включення та які перенесли ≥ 2 загострення ХОЗЛ, що вимагали медичного втручання в попередні 12 місяців, але без загострень в попередні 2 місяці.

Протокол дослідження було схвалено місцевими комітетами з етики, як зазначено в первинному звіті та

подальшому аналізі даних [16, 17]. У Великій Британії цим займався Комітет з етики дослідження Саут-Сефтона. Кожен учасник надав письмову інформовану згоду перед зарахуванням на дослідження, і дослідження проводилося відповідно до Гельсінської декларації.

У цьому аналітичному аналізі ми змінили класифікацію пацієнтів, які брали участь у дослідженні RESTORE, використовуючи критерії спірометрії з рекомендацій GOLD 2022 [8]. Таким чином, пацієнти з ХОЗЛ із помірним обмеженням повітряного потоку (GOLD2) були визначені як такі, що мають постбронхолітичний об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) від 50 % до 79 % прогнозованого, а пацієнти з серйозним обмеженням повітряного потоку (GOLD3) мали постбронхолітичний об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) між 30 % і 49 % прогнозованого; обидві підгрупи мали фіксоване співвідношення ОФВ₁/форсована життєва ємність легень (ФЖЕЛ) < 0,70 після прийому бронходилататора.

Оцінка загострень

Загострення ХОЗЛ визначалося як погіршення симптомів, що перевищує звичайні щоденні варіації, що вимагає зміни регулярного прийому ліків та/або використання ресурсів охорони здоров'я [7]. Загострення були підтверджені дослідниками на підставі коливань щоденних показників симптомів (задишка, кашель, мокротиння), змін у регулярних ліках, використання додаткових ліків або екстреної госпіталізації з приводу ХОЗЛ, як це було записано в щоденнику пацієнта. Тяжкість загострення класифікувалася як легка, помірна або тяжка і пацієнти були згруповані за групами із загостреннями легкого або середнього та тяжкого ступеня. Протягом 12-місячного періоду лікування у пацієнтів могло бути більше одного загострення: у пацієнтів у підгрупі з помірними та тяжкими загостреннями також могли бути легкі загострення, але у пацієнтів у підгрупі з легкими загостреннями не було загострень від помірних до тяжких протягом 12 місяців лікування. Застосування пероральних кортикостероїдів та/або антибіотиків і тривалість такого лікування при загостренні визначали за даними щоденника. Усі пероральні кортикостероїди були перераховані на еквівалентні дози преднізолону.

Суб'єктивні оцінки

Пацієнти оцінювали самостійно HRQoL на початковому рівні та через 6 та 12 місяців лікування з використанням опитувальника St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), затвердженого опитувальника з 76 пунктів, розробленого для оцінки стану здоров'я у пацієнтів із хронічним обмеженням швидкості повітряного потоку [18]. Цей опитувальник має три області вимірювання симптомів, обмеження активності та впливу на щоденне життя. Загальний бал розраховується на основі балів кожної області та варіюється від 0 (без ефекту) до 100 (максимальний ефект), причому нижчі бали відповідають кращому стану здоров'я. Зміна на ≥ 4 бали вважається мінімальною клінічно важливою різницею (MCID), актуальною для пацієнта [19].

Загальну оцінку тяжкості захворювання суб'єктом і лікарем оцінювали на початку дослідження та після 6 і 12 місяців лікування. Учасників запитували: «Загалом, за шкалою 0–4, наскільки тяжкою є сьогодні ваша пробле-

ма з легенями?» Відповіді оцінювалися так: 0 = зовсім не турбує; 1 = дещо непокоїть; 2 = помірно непокоїть; 3 = дуже непокоїть; 4 = нестерпно. Під час тих самих візитів дослідників попросили відповісти на таке запитання: «Як би ви оцінили ХОЗЛ у пацієнта на основі клінічного огляду та опитування пацієнта?» Відповіді оцінювалися як: 0 = суб'єкт зі стабільною ХОЗЛ, відсутність симптомів або мінімальні симптоми; 1 = суб'єкт зі стабільною ХОЗЛ, періодичні симптоми, повністю функціональний; 2 = суб'єкт зі стабільною ХОЗЛ, рецидивуючими симптомами, незначним функціональним впливом; 3 = суб'єкт зі стабільною ХОЗЛ, часті помірні та тяжкі симптоми, обмежена функціональність; 4 = суб'єкт зі стабільною ХОЗЛ, постійними тяжкими симптомами, функціональними порушеннями.

Статистичний аналіз

Усі ретроспективні аналізи ефективності були проведені з використанням принципів наміру лікувати (ITT) на рандомізованих пацієнтах, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату та мали принаймні одну доступну оцінку ефективності після базового рівня.

Базові характеристики повідомляються за допомогою описової статистики (середні значення та стандартні відхилення [SD] або відсотки). Порівняння між групами лікування проводили за допомогою тесту Хі-квадрат, а потім точного тесту Фішера.

Порівняння між групами тяжкості ХОЗЛ (GOLD 2 проти GOLD 3) проводили за допомогою t-тестів Ст'юдента для непарних зразків (якщо розподіл нормальний) або U-тестів Манна-Уїтні.

Загальні показники SGRQ та суб'єктивні показники тяжкості захворювання пацієнтів і лікарів на початковому етапі, через 6 місяців і 12 місяців у пацієнтів, які перенесли загострення, представлені як середні (95% довірчі інтервали [ДИ]) за тяжкістю ХОЗЛ (GOLD 2 або GOLD 3), ступеню тяжкості загострення (легка або помірна до тяжкої) і групою лікування (ердостеїн або плацебо). Зміни тенденції з плином часу для кожної групи лікування були проаналізовані за допомогою методу залишкової максимальної ймовірності (REML) або методу найменших квадратів. Порівняння між групами лікування ґрунтувалися на моделі аналізу коваріації (ANCOVA), включаючи фіксовані ефекти лікування. Відсоток людей, які показали зниження загальної оцінки SGRQ принаймні на 4 бали, було розраховано для групи GOLD 2 за ступенем тяжкості загострення та групою лікування.

Відсоток пацієнтів із загостреннями середнього та тяжкого ступеня, які застосовували антибіотики та/або пероральні кортикостероїди, повідомляється за ступенем тяжкості ХОЗЛ та групою лікування. Порівняння між групами лікування проводили за допомогою тесту Хі-квадрат з подальшим точним критерієм Фішера. Пероральні дози кортикостероїдів представлені як середня (SD) добова доза, еквівалентна преднізолону, і як загальна доза протягом 12 місяців, а для порівняння між групами лікування використовувався t-тест Ст'юдента для непарних зразків. Тривалість лікування пероральними кортикостероїдами визначалася залежно від тяжкості ХОЗЛ, тяжкості загострення та групи лікування. Порівняння між групами лікування ґрунтува-

лося на моделі ANCOVA, включаючи фіксовані ефекти лікування.

Статистичний аналіз проводили за допомогою SPSS версії 21.0 (IBM, Армонк, Нью-Йорк, США). Двостороннє р-значення < 0,05 вважалося номінально значущим для всіх тестів.

Результати

У цьому ретроспективному аналізі даних дослідження RESTORE 254 пацієнти мали ХОЗЛ із помірним обмеженням повітряного потоку (GOLD 2; прогнозований ОФВ₁ після прийому бронходилататора 50–79 %), а 191 пацієнт мав ХОЗЛ із серйозним обмеженням повітряного потоку (GOLD 3; після прийому бронходилататора ОФВ₁ 30–49 % прогнозованого). 3 пацієнтів GOLD 2 126 отримували ердостеїн, а 128 — плацебо. У підгрупі GOLD 3 89 отримували ердостеїн, а 102 — плацебо. На рисунку 1 показано потік пацієнтів, розглянутих у цьому аналізі (популяція ІТТ).

Вихідні демографічні та клінічні характеристики пацієнтів не відрізнялися між групами лікування в кожній підгрупі за ступенем тяжкості ХОЗЛ або для загальної популяції RESTORE (табл. 1). Як і очікувалося, підгрупа GOLD 2 мала значно вищі значення ОФВ₁ і ФЖЕЛ, і значно менше пацієнтів застосовували ІКС порівняно з підгрупою GOLD 3.

У підгрупі GOLD 2 (n = 254) було 127 загострень у 105 пацієнтів протягом 12 місяців лікування ердостеїном або плацебо: 38 були загостреннями середнього та тяжкого ступеня у 21 пацієнта (7 пацієнтів у групі ердостеїну та 14 пацієнтів у групі плацебо), а 89 були легкими загостреннями у 84 пацієнтів (36 пацієнтів у групі ердостеїну та 48 пацієнтів у групі плацебо). У підгрупі GOLD 3 (n = 191) було 330 загострень у 161 пацієнта: 133 загострення середнього та тяжкого ступеня у 119

пацієнтів (55 пацієнтів у групі ердостеїну та 64 пацієнти в групі плацебо) і 197 легких загострень у 42 пацієнтів (20 пацієнтів у групі ердостеїну та 22 пацієнти у групі плацебо). Вихідні демографічні та клінічні характеристики пацієнтів із ХОЗЛ GOLD 2 і GOLD 3, у яких спостерігалися загострення, залежно від тяжкості спостережуваного загострення, наведено в додаткових таблицях 3 і 4.

Вплив ердостеїну на стан здоров'я пацієнтів

У підгрупі GOLD 2 вихідний середній загальний бал SGRQ для тих пацієнтів, які отримували лікування ердостеїном, у яких спостерігалися загострення під час спостереження, становив 38,5 (SD 10,9); показники становили 33,3 (SD 9,0) для пацієнтів із легкими загостреннями та 44,4 (SD 12,3) для пацієнтів із загостреннями середнього та тяжкого ступеня. У відповідній групі плацебо GOLD 2 вихідний середній загальний бал SGRQ становив 38,8 (SD 11,4) для тих, хто пережив загострення: 33,4 (SD 11,2) для тих, хто мав легкі загострення, і 43,8 (SD 11,8) для тих, хто мав помірні та тяжкі загострення. Базові середні загальні показники SGRQ для пацієнтів із ХОЗЛ GOLD 3 (усі загострення) становили 50,7 (SD 17,3) і 49,2 (SD 16,7) для груп ердостеїну та плацебо відповідно.

Середній загальний бал SGRQ значно знизився порівняно з початковим рівнем протягом 12 місяців лікування ердостеїном, але не плацебо, у пацієнтів GOLD 2, у яких спостерігалися загострення; зниження загального балу SGRQ і порівняння між лікуваннями були значущими незалежно від тяжкості загострення (рис. 2). Не було суттєвих змін порівняно з початковим рівнем загального балу SGRQ або різниці між лікуванням серед пацієнтів GOLD 3, у яких спостерігалися загострення, або для всіх пацієнтів RESTORE із загостреннями.

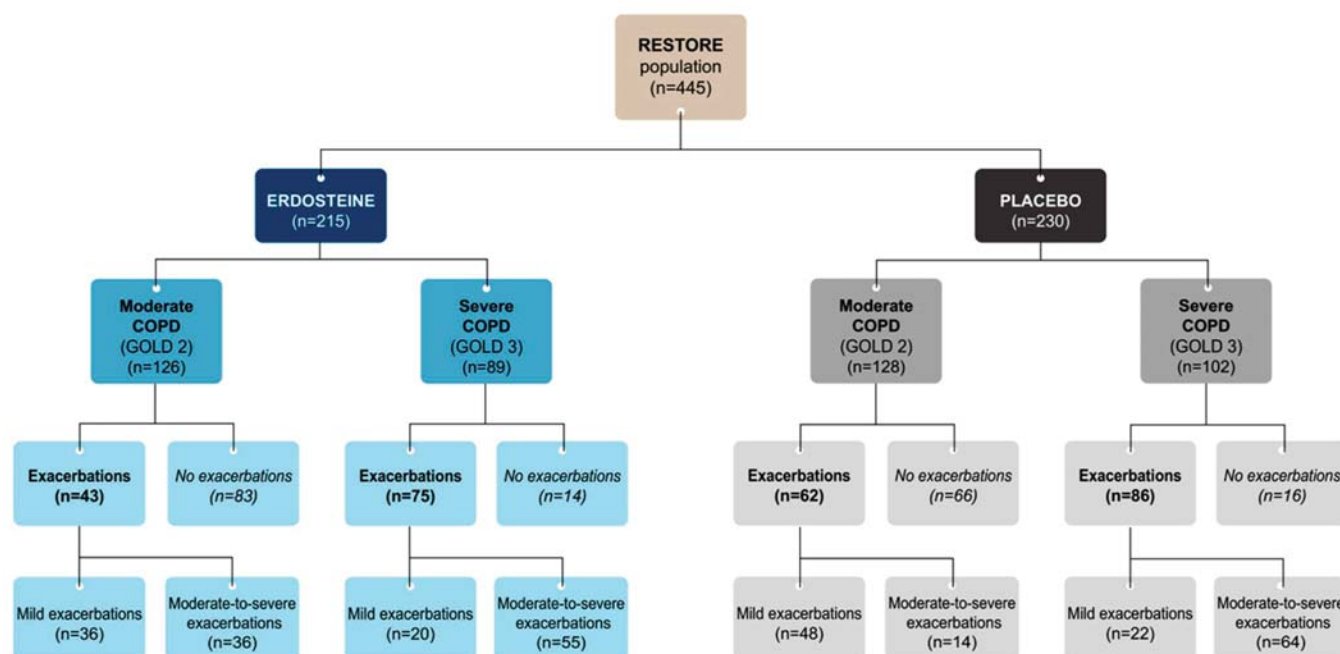


Рис. 1. Блок-схема пацієнтів в аналізі за групою лікування, тяжкістю ХОЗЛ, станом загострення та тяжкістю загострень (популяція ІТТ). Усі цифри відносяться до кількості пацієнтів.

Скорочення: ХОЗЛ — хронічне обструктивне захворювання легень; GOLD — Глобальна ініціатива з хронічних обструктивних захворювань легень; ІТТ — нaмiр щодо лiкування.

Таблиця 1

Демографічні та вихідні характеристики пацієнтів (популяція ITT)

	^a Пацієнти GOLD 2 (n = 254)		^b Пацієнти GOLD 3 (n = 191)		Пацієнти All RESTORE (n = 445)	
	Ердостеїн	Плацебо	Ердостеїн	Плацебо	Ердостеїн	Плацебо
Пацієнти, n	126	128	89	102	215	230
Вік, років	64.8 (7.6)	66.1 (7.3)	62.9 (8.9)	63.1 (8.8)	63.8 (8.3)	64.1 (8.2)
Чоловіки, %	65.9	72.7	74.5	73.9	71.8	74.6
ІМТ, кг/м ²	27.6 (5.0)	28.2 (5.6)	27.0 (4.8)	27.8 (5.1)	27.2 (5.3)	28.0 (5.4)
Куріння, %						
Поточний курець	31.7	28.9	25.8	27.5	27.1	28.0
Колишній курець	68.3	71.1	74.2	72.5	72.9	72.0
ІКС, n (%)	88 (69.8)	91 (71.1)	80 (89.9)*	94 (92.2)*	165 (75.8)	173 (75.2)
ОФВ ₁ , L	1.61 (0.35)	1.68 (0.42)	1.26 (0.39)*	1.23 (0.43)*	1.43 (0.40)	1.46 (0.47)
ОФВ ₁ , % прогнозований	59.88 (6.3)	61.08 (6.8)	47.21 (10.83)*	46.72 (11.69)*	51.45 (12.82)	54.38 (13.33)
ФЖЄЛ, L	2.82 (0.66)	2.89 (0.72)	2.59 (0.99)*	2.54 (0.97)*	2.74 (0.93)	2.74 (0.94)
Рівень після бронхолітика ОФВ ₁ /ФЖЄЛ, %	58.76 (8.8)	58.00 (8.1)	51.92 (9.88)*	50.81 (10.03)*	54.01 (11.3)	53.26 (10.8)

Примітки: Дані представлені як середнє (стандартне відхилення), якщо не вказано інше. а — група ХОЗЛ із помірним ступенем тяжкості, визначено ретроспективно і базується на критеріях спірометрії GOLD 2022 (прогнозований ОФВ₁ 50–79%); b — тяжка група ХОЗЛ, визначена ретроспективно і базується на критеріях спірометрії GOLD 2022 (прогнозований ОФВ₁ 30–49 %). * — P < 0,05 порівняно з групою GOLD 2. Категоріальні змінні порівнюються як безперервні залежно від розподілу: t-критерій Ст'юдента для непарних вибірок (якщо нормальний розподіл) або U-критерій Манна-Уїтні. Усі порівняння між групами ердостеїну та плацебо були незначними.

Скорочення: BD — бронхолітик; ІМТ — індекс маси тіла; ОФВ₁ — об'єм форсованого видиху за 1 секунду; ФЖЄЛ — форсована життєва ємність легень; GOLD — Глобальна ініціатива з хронічної обструктивної хвороби легень; ІКС — інгаляційний кортикостероїд; ITT — намір лікування.

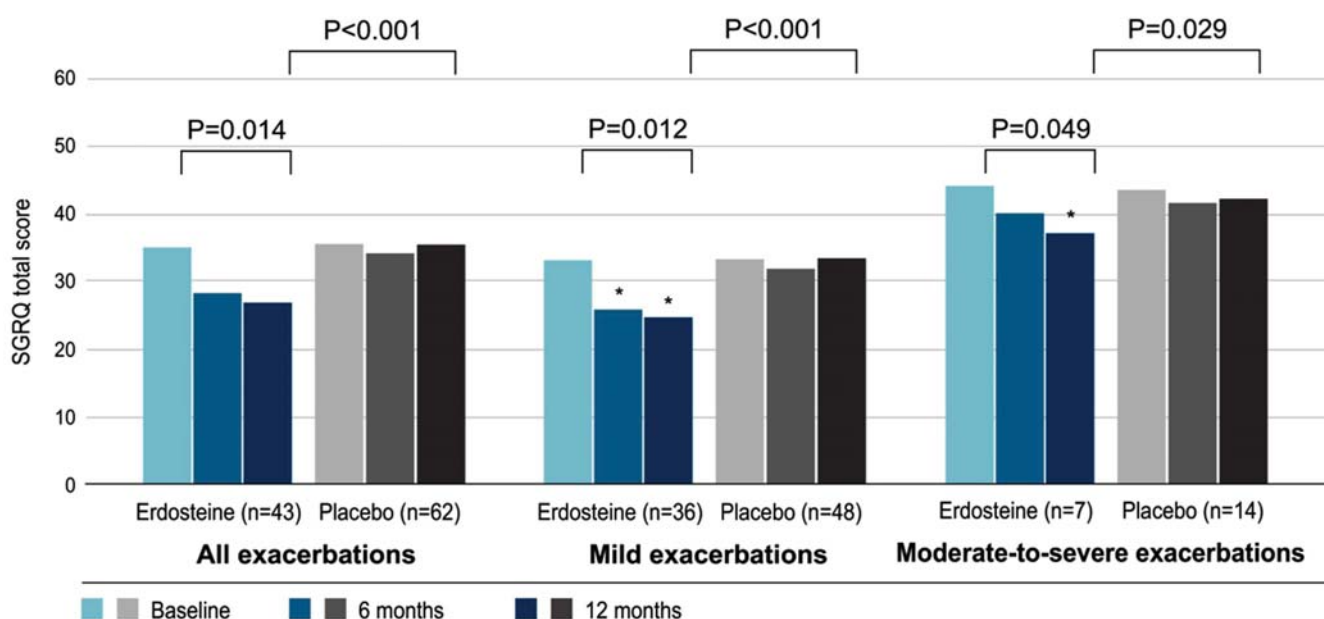


Рис. 2. Середній загальний бал SGRQ для пацієнтів GOLD 2 із помірним ХОЗЛ, у яких спостерігалися загострення, у кожній групі лікування (ердостеїн або плацебо) та для підгруп за ступенем тяжкості загострення (легке або помірно до тяжкого). Нижчий бал означає кращий HRQoL. Пацієнти могли пережити більше одного загострення, але в підгрупі з легкими загостреннями спостерігалися лише легкі загострення, тоді як у підгрупі з помірними та тяжкими загостреннями також могли спостерігатися легкі загострення. Значення n для кожної групи лікування є кількістю пацієнтів із загостреннями. Загалом було 127 загострень (89 легких загострень і 38 помірних та тяжких загострень). Аналіз проводився в популяції ITT на основі моделі ANCOVA, включаючи фіксовані ефекти лікування. Значення P, наведені вище стовпців, призначені для значних змін тенденції з часом для кожного лікування та для порівняння лікування; вони були проаналізовані за допомогою методу залишкової максимальної ймовірності або методу найменших квадратів. *P < 0,05 порівняно з плацебо в кожен момент часу.

Скорочення: ANCOVA — коваріаційний аналіз; ХОЗЛ — хронічне обструктивне захворювання легень; GOLD — Глобальна ініціатива з хронічних обструктивних захворювань легень; HRQoL — якість життя, пов'язана зі здоров'ям; ITT — намір лікування; SGRQ — опитувальник лікарні Святого Георгія.

Серед пацієнтів GOLD 2, у яких протягом 12 місяців спостереження спостерігалось загострення, зниження показника SGRQ на ≥ 4 бали спостерігалось у 13,9 % пацієнтів, які отримували ердостеїн, і 4,6 % пацієнтів, які отримували плацебо. Для пацієнтів із загостреннями середнього та важкого ступеня цей MCID спостерігався у вищій частці реципієнтів ердостеїну (28,5 %), ніж у тих, хто приймав плацебо (7,2 %; $P < 0,001$). Серед пацієнтів GOLD 2 із легкими загостреннями зниження показника SGRQ на ≥ 4 бали спостерігалось у 11,1 % пацієнтів, які отримували ердостеїн, і у 6,3 % пацієнтів, які отримували плацебо ($P = 0,003$).

Оцінка пацієнтом тяжкості захворювання (таблиця 2) показує, що пацієнти GOLD 2, які отримували ердостеїн і які мали загострення, повідомили про значне зниження середньої оцінки тяжкості захворювання з часом (1,49 на початку до 12 місяців, $P = 0,021$), що значно відрізнялось від балів, повідомлених групою плацебо (1,50 на початку та 1,54 через 12 місяців, $P < 0,001$ для порівняння групи лікування). Значне зниження сприйняття пацієнтом тяжкості захворювання у пацієнтів GOLD 2, які отримували ердостеїн, спостерігалось незалежно від тяжкості загострення. Пацієнти GOLD 3 із загостреннями не повідомили про покращення суб'єктивних оцінок тяжкості з часом або про відмінності між групами лікування (табл. 2). Подібні результати

були отримані для загальної оцінки лікарем тяжкості захворювання.

Вплив ердостеїну на лікування загострень середнього та важкого ступеня

Системні кортикостероїди застосовувалися для 89 % (125/140) популяції RESTORE для лікування загострень, незалежно від спірометричної тяжкості захворювання. У підгрупі GOLD 2 системні кортикостероїди використовувались значно меншою часткою пацієнтів, які отримували ердостеїн (85,7 %) порівняно з плацебо (92,9 %, $P < 0,05$), тоді як 89 % пацієнтів GOLD 3 в обох групах лікування отримували кортикостероїди перорально. Різні центри використовували різні кортикостероїди. На рис. 3 показано схему використання антибіотиків для лікування загострення від помірного до важкого в популяції RESTORE. Значно менше пацієнтів GOLD 2 із загостреннями від помірного до важкого отримували антибіотики $\pm$ пероральні кортикостероїди, коли вони приймали ердостеїн (71,4 %) порівняно з плацебо (85,8 %, $P < 0,05$). Ця різниця у застосуванні антибіотиків $\pm$ пероральних кортикостероїдів між групами лікування також спостерігалася у пацієнтів GOLD 3 (84,5 % у групі ердостеїну проти 89,6 % у групі плацебо, $P < 0,05$).

У підгрупі GOLD 2 кількість пацієнтів була подібною в групах ердостеїну та плацебо (табл. 1). Серед пацієнтів

Таблиця 2

Суб'єктивна оцінка пацієнтом тяжкості захворювання з часом за ступенем тяжкості ХОЗЛ, тяжкістю загострення та групою лікування

Тяжкість загострення (кількість загострень)	Лікування	Середній (95% ДІ) бал тяжкості захворювання (оцінено пацієнтом)			Р-значення для тренду	Р- значення для порівняння лікування
		Початковий	6 місяців	12 місяців		
Пацієнти GOLD 2 (n = 254)						
Всі загострення(n = 127)	Ердостеїн	1.49 (1.14–1.99)	1.37 (1.09–1.99)*	1.25 (0.79–1.95)*	0.021	< 0.001
	Плацебо	1.50 (1.15–2.08)	1.51 (1.15–2.08)	1.54 (1.19–2.11)	0.129	
Легкі загострення(n = 89)	Ердостеїн	1.26 (1.12–1.34)	1.09 (1.04–1.29)*	0.92 (0.72–1.23)*	0.008	< 0.001
	Плацебо	1.29 (1.13–1.37)	1.31 (1.12–1.41)	1.35 (1.15–1.42)	0.218	
Загострення середнього та важкого ступеня(n = 38)	Ердостеїн	1.87 (1.60–2.04)	1.82 (1.74–2.03)	1.71 (1.62–1.99)*	0.044	0.047
	Плацебо	1.91 (1.82–2.14)	1.89 (1.80–2.15)	1.95 (1.80–2.18)	0.483	
Пацієнти GOLD 3 (n = 191)						
Всі загострення(n = 330)	Ердостеїн	2.10 (1.81–2.44)	2.03 (1.90–2.36)	2.08 (1.94–2.71)	0.534	0.521
	Плацебо	2.04 (1.86–2.47)	2.06 (1.81–2.44)	2.08 (1.94–2.71)	0.102	
Легкі загострення(n = 197)	Ердостеїн	1.89 (1.70–2.15)	1.90 (1.78–2.22)	1.91 (1.82–2.25)	0.547	0.544
	Плацебо	1.86 (1.74–2.18)	1.92 (1.80–2.23)	1.93 (1.82–2.24)	0.094	
Загострення середнього та важкого ступеня(n = 133)	Ердостеїн	2.32 (2.28–2.47)	2.26 (2.14–2.39)	2.29 (2.19–2.82)	0.594	0.601
	Плацебо	2.28 (2.14–2.51)	2.34 (2.23–2.68)	2.38 (2.22–2.77)	0.184	
Пацієнти All RESTORE (N = 445)						
Всі загострення(n = 457)	Ердостеїн	1.69 (1.61–1.96)	1.63 (1.41–1.90)	1.48 (1.41–1.99)*	0.049	0.027
	Плацебо	1.72 (1.45–1.96)	1.69 (1.43–1.96)	1.65 (1.50–1.84)	0.076	
Легкі загострення(n = 286)	Ердостеїн	1.52 (1.46–1.70)	1.46 (1.37–1.67)	1.41 (1.37–1.84)*	0.042	0.029
	Плацебо	1.49 (1.42–1.69)	1.50 (1.41–1.88)	1.48 (1.39–1.83)	0.423	
Загострення середнього та важкого ступеня(n = 171)	Ердостеїн	1.94 (1.66–2.24)	1.92 (1.59–2.21)	1.91 (1.66–2.29)	0.541	0.453
	Плацебо	1.95 (1.69–2.28)	1.95 (1.62–2.24)	1.91 (1.66–2.29)	0.528	

Примітки: Дані представлені як середні (95 % ДІ). Бали варіюються від 0–4, причому вищі бали вказують на гіршу суб'єктивну тяжкість захворювання. Протягом 12 місяців лікування у пацієнтів могло спостерігатися більше одного загострення; їх було згруповано як такі, що мають загострення від легкого або середнього до важкого ступеня. Пацієнти в підгрупі із помірними та важкими загостреннями також могли мати легкі загострення, але пацієнти в підгрупі з легкими загостреннями не мали помірних та важких загострень протягом 12 місяців лікування. Аналіз проводився в популяції ІТТ і базувався на моделі ANCOVA, включаючи фіксовані ефекти лікування. Зміни тренду з часом аналізували за допомогою методу REML або методу найменших квадратів. Р-значення, виділені жирним шрифтом, вважаються значущими ($< 0,05$). * $P < 0,05$ порівняно з плацебо в кожен момент часу.

Скорочення: ANCOVA — коваріаційний аналіз; ДІ — довірчий інтервал; GOLD — глобальна ініціатива з хронічних обструктивних захворювань легень; ІТТ — нямір лікування; REML — залишкова максимальна ймовірність.

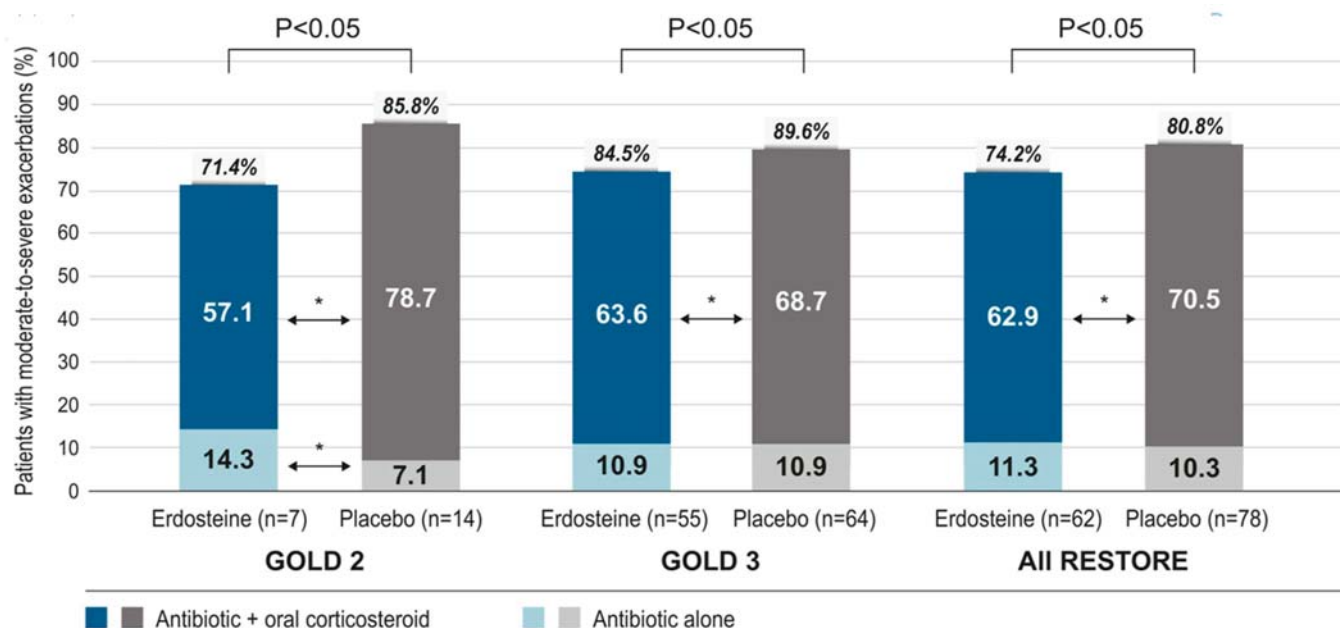


Рис. 3. Частка пацієнтів із загостреннями від помірного до тяжкого, які застосовували тільки антибіотики та пероральні кортикостероїди, за ступенем тяжкості захворювання (GOLD 2 або 3) і групою лікування. Процентне значення, виділене курсивом над кожним складеним стовпцем, є загальним відсотком пацієнтів, які отримували антибіотики (з пероральними кортикостероїдами або без них); решта пацієнтів із помірно тяжкими та тяжкими загостреннями отримували тільки пероральні кортикостероїди. Значення P над колонками призначені для порівняння ердостейну з плацебо для загального відсотка пацієнтів, які отримували антибіотики. Зірочки між колонками представляють $*P < 0,05$ для груп ердостейну порівняно з плацебо в кожній групі лікування антибіотиками (антибіотик + пероральний кортикостероїд або тільки антибіотик). Для аналізу використовувався критерій χ^2 -квадрат, а потім точний критерій Фішера.

Скорочення: GOLD — Глобальна ініціатива з хронічних обструктивних захворювань легень.

GOLD 2, у яких спостерігалися помірні та тяжкі загострення, середня загальна доза пероральних кортикостероїдів протягом 12-місячного періоду дослідження була значно нижчою для пацієнтів, які отримували ердостейн (251,9 мг), порівняно з тими, хто отримував плацебо (320,5 мг, $P < 0,001$), хоча середня добова доза пероральних кортикостероїдів за той самий період часу не відрізнялася між групами (табл. 3). Різниця в загальній дозі кортикостероїдів між групами ердостейну та плацебо була зумовлена значно коротшою тривалістю лікування пероральними кортикостероїдами при помірних та тяжких загостреннях (середнє значення 11,4 дня проти 13,3 дня, $P = 0,043$). У підгрупі GOLD 3 пероральна доза кортикостероїдів (загальна доза або середня добова доза) і

тривалість лікування не відрізнялися між групами ердостейну та плацебо.

Обговорення

Значним чином наше розуміння загострень ХОЗЛ та їх профілактики було зумовлене результатами випробувань лікування, і цей подальший аналіз набору даних RESTORE сприяє цьому процесу. Раннє втручання для пацієнтів із ХОЗЛ може призвести до сприятливого впливу на розвиток захворювання та клінічні результати; раннє лікування може бути доцільним з метою досягнення кращих клінічних результатів при ХОЗЛ, полегшення зниження функції легень та покращення стану здоров'я [20]. Регулярне раннє лікування ердостейном, як додат-

Таблиця 3

Загальна доза перорального кортикостероїду та середня добова доза (еквіваленти преднізолону) протягом 12 місяців у пацієнтів із загостреннями середнього та тяжкого ступеня за ступенем тяжкості та групою лікування

Доза кортикостероїдів	Тяжкість ХОЗЛ	Преднізолон-еквівалентна доза (мг)				P-значення
		Ердостейн		Плацебо		
		n	Середнє (SD)	n	Середнє (SD)	
Загальна доза протягом 12 місяців	GOLD 2	6	251.9 (31.3)	13	320.5 (33.9)	< 0.001
	GOLD 3	49	491.5 (39.1)	57	507.6 (40.2)	0.761
Середня добова доза протягом 12 місяців	GOLD 2	6	22.1 (3.5)	13	24.1 (3.2)	0.352
	GOLD 3	49	33.9 (3.7)	57	34.3 (3.6)	0.541

Примітки: Дані представлені як середнє (SD). n = кількість пацієнтів із загостреннями, які отримували системні кортикостероїди. Т-критерій Стьюдента для непарних вибірок. P-значення, виділені жирним шрифтом, вважаються значущими ($<0,05$). Розраховується як загальна доза, поділена на середню тривалість лікування (у днях).

Скорочення: ХОЗЛ — хронічне обструктивне захворювання легень; GOLD — глобальна ініціатива з хронічних обструктивних захворювань легень; SD — стандартне відхилення.

кова терапія, показало значний вплив на частоту та тривалість загострень [16].

Пацієнти, які мали помірне або тяжке загострення під час прийому ердостеїну, мали меншу ймовірність отримати антибіотики та мали нижчу потребу в пероральних кортикостероїдах, ніж ті, хто приймав плацебо, особливо якщо у них була помірна обструкція повітряного потоку, коли стан був стабільним. Стан здоров'я пацієнтів GOLD 3 із тяжким ХОЗЛ був гіршим, ніж у пацієнтів із середньотяжким захворюванням GOLD 2, і на нього не впливав ердостеїн. Навпаки, використання ердостеїну було пов'язане з кращим станом здоров'я у пацієнтів GOLD 2, які перенесли загострення, і це було підтверджено суб'єктивними загальними оцінками тяжкості захворювання, оціненими в сліпому відношенні до підтримувального лікування. Ці спостереження мають клінічну релевантність.

Протягом багатьох років у клінічних випробуваннях та обсерваційних дослідженнях використовувалось визначення загострення з точки зору використання медичної допомоги для виявлення різних клінічних течій цих гострих епізодів [13]. Однак тепер зрозуміло, що епізоди, які не лікуються антибіотиками та кортикостероїдами, все ще впливають на стан здоров'я пацієнта [14], тоді як деякі профілактичні методи лікування (ІКС) діють переважно шляхом зменшення епізодів, коли застосовуються кортикостероїди [15] або є менш ефективними, оскільки погіршується обструкція повітряного потоку [21, 22]. Протизапальна терапія, така як ІКС та інгібітор фосфодіестерази-4 рофлуміласт, найбільш ефективна у пацієнтів із вищим вмістом еозинофілів у крові [23,24]. Ердостеїн має іншу протизапальну дію, і його вплив на запобігання загостренню не пов'язаний з кількістю еозинофілів крові [17]. Ердостеїн може підвищити ефективність антибіотиків, що застосовуються одночасно *in vivo* та при застосуванні для лікування загострень ХОЗЛ, завдяки різноманітним механізмам, включаючи вплив на бактеріальну адгезивність та підвищення концентрації антибіотиків у мокроті [25–27]. Згідно з нашим аналізом, менша кількість пацієнтів потребувала лікування антибіотиками, коли вони відчували загострення, якщо ердостеїн використовувався як підтримуюча терапія, хоча причину цього неможливо остаточно вирішити за наявними даними. В епізодах лікування пероральними кортикостероїдами добова доза була однаковою, але загальна експозиція кортикостероїдів була знижена, оскільки загострення були коротшими при застосуванні ердостеїну. Зменшення впливу системних кортикостероїдів на пацієнта є важливою метою лікування, і результати, отримані з ердостеїном у цьому дослідженні, свідчать про те, що цей препара-

т може бути корисним у цьому відношенні, принаймні у пацієнтів з менш серйозною обструкцією повітряного потоку.

Зв'язок між гіршим станом здоров'я та більшою частотою загострень добре встановлений як для зареєстрованих, так і для незареєстрованих загострень [14, 28]. Зосередження уваги на епізодах лікування антибіотиками та/або кортикостероїдами створило враження, що лише ці епізоди важливі. Наші дані свідчать про те, що це не так, принаймні серед пацієнтів із помірним ХОЗЛ, у яких спостерігається загострення. У нашій групі GOLD 2, де однакова кількість пацієнтів отримувала ердостеїн або плацебо, показники SGRQ протягом року відрізнялися між загостреннями цих двох груп. Серед пацієнтів GOLD 2, які отримували ердостеїн, у яких було загострення від помірного до тяжкого, стан здоров'я значно покращився через 6 місяців після рандомізації, і ця зміна зберігалася протягом 12 місяців порівняно з тими, у кого були загострення при використанні плацебо. Те саме спостерігалось у пацієнтів з легкими загостреннями. Ці результати також були підтверджені питаннями суб'єктивної глобальної оцінки, які виявили зниження тяжкості захворювання у групі GOLD 2, яка отримувала ердостеїн, незалежно від тяжкості загострення. Стан здоров'я пацієнтів із загостреннями, які приймали плацебо, був стабільним при помірному захворюванні, але покращувався при прийомі ердостеїну, при цьому приблизно 14 % пацієнтів GOLD 2, які отримували ердостеїн, досягли та підтримували звичайний 4-бальний поріг клінічної значущості за шкалою. Чи ця різниця відображала коротшу тривалість цих подій загострення чи перетворення більш серйозних подій у менш серйозні, тут неможливо вирішити. Проте була чітка різниця в поведінці груп із помірним і тяжким захворюванням. В останньому випадку загострення були більш частими, включали як легкі, так і помірні та тяжкі епізоди в однієї особи та не показали впливу ердостеїну на стан здоров'я пацієнта. Чи відображають ці відмінності у відповіді на загострення відмінності в тригерах загострення або реакцію господаря на подію, потребує подальшого проспективного дослідження.

Подяка. Фінансування

Допомогу в написанні медичних документів надала доктор філософії Дейдріс Елмхірст з Elmhirst Scientific Consultancy Limited за фінансування Edmond Pharma.

Фінансування, лікарські засоби та витрати на зустрічі дослідників для дослідження RESTORE були надані Edmond Pharma. Ніякого конкретного фінансування щодо цієї публікації не було отримано.

ЛІТЕРАТУРА

1. 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(7245):1297–1303. doi:10.1136/bmj.320.7245.1297
2. Spencer S, Calverley PM, Burge PS, et al. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J*. 2004;23(5):698–702. doi:10.1183/09031936.04.00121404
3. Celli BR, Anderson JA, Cowans NJ, et al. Pharmacotherapy and lung function decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(6):689–698. doi:10.1164/rccm.202005-1854OC
4. 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(8):943–950. doi:10.1164/rccm.201412-2269OC

REFERENCES

1. 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(7245):1297–1303. doi:10.1136/bmj.320.7245.1297
2. Spencer S, Calverley PM, Burge PS, et al. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J*. 2004;23(5):698–702. doi:10.1183/09031936.04.00121404
3. Celli BR, Anderson JA, Cowans NJ, et al. Pharmacotherapy and lung function decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(6):689–698. doi:10.1164/rccm.202005-1854OC
4. 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(8):943–950. doi:10.1164/rccm.201412-2269OC

5. Wedzicha JA, Calverley PMA, Albert RK, et al. Prevention of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J.* 2017;50(3):1602265. doi:10.1183/13993003.02265-2016
6. Wedzicha JA, Miravittles M, Hurst JR, et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J.* 2017;49(3):1600791. doi:10.1183/13993003.00791-2016
7. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest.* 2000;117(5):398–401. doi:10.1378/chest.117.5_suppl.2.398S
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2022 report. Available from: <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/>. Accessed August 3, 2022.
9. Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6(5):337–344. doi:10.1016/S2213-2600(18)30102-4
10. Jones PW, Anderson JA, Calverley PM, et al. Health status in the TORCH study of COPD: treatment efficacy and other determinants of change. *Respir Res.* 2011;12(1):71. doi:10.1186/1465-9921-12-71
11. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(6):662–671. doi:10.1164/rccm.201104-0597OC
12. Martinez FJ, Vestbo J, Anderson JA, et al. Effect of fluticasone furoate and vilanterol on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in patients with moderate airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(7):881–888. doi:10.1164/rccm.201607-1421OC
13. Claverly PMA, Anzueto AR, Dusser D, et al. Treatment of exacerbations as a predictor of subsequent outcomes in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:1297–1308. doi:10.2147/COPD.S153631
14. Labonté LE, Tan WC, Li PZ, et al. 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(3):285–298. doi:10.1164/rccm.201509-1795OC
15. Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, et al. Clinical significance of symptoms in smokers with preserved pulmonary function. *N Engl J Med.* 2016;374(19):1811–1821. doi:10.1056/NEJMoa1505971
16. Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, et al. RESTORE group. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J.* 2017;50(4):1700711. doi:10.1183/13993003.00711-2017
17. Calverley PM, Page C, Dal Negro RW, et al. Effect of erdosteine on COPD exacerbations in COPD patients with moderate airflow limitation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:2733–2744. doi:10.2147/COPD.S221852
18. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, et al. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145:1321–1327. doi:10.1164/ajrccm/145.6.1321
19. Jones PW. St George's Respiratory Questionnaire: MCID. *COPD.* 2005;2:75–79. doi:10.1081/COPD-200050513
20. Sun Y, Zhou J. New insights into early intervention of chronic obstructive pulmonary disease with mild airflow limitation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:1119–1125. doi:10.2147/COPD.S205382
21. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. FLAME Investigators. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med.* 2016;374(23):2222–2234. doi:10.1056/NEJMoa1516385
22. Wedzicha JA, Buhl R, Singh D, et al. Tiotropium/olodaterol decreases exacerbation rates compared with tiotropium in a range of patients with COPD: pooled analysis of the TONADO/DYNAGITO trials. *Adv Ther.* 2020;37(10):4266–4279. doi:10.1007/s12325-020-01438-3
23. Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med.* 2018;6(2):117–126. doi:10.1016/S2213-2600(18)30006-7
24. Martinez FJ, Rabe KF, Calverley PMA, et al. Determinants of response to roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. Pooled analysis of two randomized trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(10):1268–1278. doi:10.1164/rccm.201712-2493OC
25. Dal Sasso M, Bovio C, Culici M, et al. The combination of the SH metabolite of erdosteine (a mucoactive drug) and ciprofloxacin increases the inhibition of bacterial adhesiveness achieved by ciprofloxacin alone. *Drugs Exp Clin Res.* 2002;28(2–3):75–82.
26. Moretti M. Pharmacology and clinical efficacy of erdosteine in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med.* 2007;1(3):307–316. doi:10.1586/17476348.1.3.307
27. Ricevuti G, Mazzone A, Uccelli E, et al. Influence of erdosteine, a mucolytic agent, on amoxycillin penetration into sputum in patients with an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax.* 1988;43:585–590. doi:10.1136/thx.43.8.585
28. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax.* 2004;59(5):387–395. doi:10.1136/thx.2003.008730
29. 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(1):44–49. doi:10.1111/j.1752-699X.2010.00198.x
5. Wedzicha JA, Calverley PMA, Albert RK, et al. Prevention of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J.* 2017;50(3):1602265. doi:10.1183/13993003.02265-2016
6. Wedzicha JA, Miravittles M, Hurst JR, et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J.* 2017;49(3):1600791. doi:10.1183/13993003.00791-2016
7. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest.* 2000;117(5):398–401. doi:10.1378/chest.117.5_suppl.2.398S
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2022 report. Available from: <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/>. Accessed August 3, 2022.
9. Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6(5):337–344. doi:10.1016/S2213-2600(18)30102-4
10. Jones PW, Anderson JA, Calverley PM, et al. Health status in the TORCH study of COPD: treatment efficacy and other determinants of change. *Respir Res.* 2011;12(1):71. doi:10.1186/1465-9921-12-71
11. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(6):662–671. doi:10.1164/rccm.201104-0597OC
12. Martinez FJ, Vestbo J, Anderson JA, et al. Effect of fluticasone furoate and vilanterol on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in patients with moderate airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(7):881–888. doi:10.1164/rccm.201607-1421OC
13. Claverly PMA, Anzueto AR, Dusser D, et al. Treatment of exacerbations as a predictor of subsequent outcomes in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:1297–1308. doi:10.2147/COPD.S153631
14. Labonté LE, Tan WC, Li PZ, et al. 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(3):285–298. doi:10.1164/rccm.201509-1795OC
15. Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, et al. Clinical significance of symptoms in smokers with preserved pulmonary function. *N Engl J Med.* 2016;374(19):1811–1821. doi:10.1056/NEJMoa1505971
16. Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, et al. RESTORE group. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J.* 2017;50(4):1700711. doi:10.1183/13993003.00711-2017
17. Calverley PM, Page C, Dal Negro RW, et al. Effect of erdosteine on COPD exacerbations in COPD patients with moderate airflow limitation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:2733–2744. doi:10.2147/COPD.S221852
18. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, et al. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145:1321–1327. doi:10.1164/ajrccm/145.6.1321
19. Jones PW. St George's Respiratory Questionnaire: MCID. *COPD.* 2005;2:75–79. doi:10.1081/COPD-200050513
20. Sun Y, Zhou J. New insights into early intervention of chronic obstructive pulmonary disease with mild airflow limitation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:1119–1125. doi:10.2147/COPD.S205382
21. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. FLAME Investigators. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med.* 2016;374(23):2222–2234. doi:10.1056/NEJMoa1516385
22. Wedzicha JA, Buhl R, Singh D, et al. Tiotropium/olodaterol decreases exacerbation rates compared with tiotropium in a range of patients with COPD: pooled analysis of the TONADO/DYNAGITO trials. *Adv Ther.* 2020;37(10):4266–4279. doi:10.1007/s12325-020-01438-3
23. Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med.* 2018;6(2):117–126. doi:10.1016/S2213-2600(18)30006-7
24. Martinez FJ, Rabe KF, Calverley PMA, et al. Determinants of response to roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. Pooled analysis of two randomized trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(10):1268–1278. doi:10.1164/rccm.201712-2493OC
25. Dal Sasso M, Bovio C, Culici M, et al. The combination of the SH metabolite of erdosteine (a mucoactive drug) and ciprofloxacin increases the inhibition of bacterial adhesiveness achieved by ciprofloxacin alone. *Drugs Exp Clin Res.* 2002;28(2–3):75–82.
26. Moretti M. Pharmacology and clinical efficacy of erdosteine in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med.* 2007;1(3):307–316. doi:10.1586/17476348.1.3.307
27. Ricevuti G, Mazzone A, Uccelli E, et al. Influence of erdosteine, a mucolytic agent, on amoxycillin penetration into sputum in patients with an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax.* 1988;43:585–590. doi:10.1136/thx.43.8.585
28. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax.* 2004;59(5):387–395. doi:10.1136/thx.2003.008730
29. 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(1):44–49. doi:10.1111/j.1752-699X.2010.00198.x

Матеріали представлені компанією «Ділео-Фарма», Україна.