

Дж.-П.Женг¹, Ф.-К.Вен², Ч.-К.Бей³, Х.-Я.Ван⁴, Дж.Канг⁵, П.Чен⁶, В.-Ж.Яо⁷, Л.-Дж.Ма⁸, К.Ли⁹,
Д.Райтери¹⁰, М.Сардина¹⁰, И.Гао¹, Б.-С.Ванг¹¹, Н.-Ш.Зонг¹ от имени исследовательской группы PANTHEON

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование PANTHEON: применение N-ацетилцистеина в дозе 600 мг 2 раза в день при обострениях хронической обструктивной болезни легких

1 – State Key Laboratory of Respiratory Disease, National Clinical Research Center for Respiratory Disease, Guangzhou Institute of Respiratory Disease, First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University; Guangzhou, China;

2 – West China Hospital, Sichuan University; Chengdu, China;

3 – Zhongshan Hospital, Fudan University; Shanghai, China;

4 – Rui Jin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine; Shanghai, China;

5 – First Affiliated Hospital of China Medical University; Shenyang, China;

6 – Shenyang PLA General Hospital; Shenyang, China;

7 – Peking University Third Hospital; Beijing, China;

8 – Henan Provincial People's Hospital; Zhengzhou, China;

9 – Hainan Zambon Pharmaceutical; Beijing, China;

10 – Innovation & Medical Sciences Department, Zambon, Bresso; Milan, Italy;

11 – MedKey Med-Tec Development; Shanghai, China

Источник: Jin-Ping Zheng, Fu-Qiang Wen, Chun-Xue Bai 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. Published Online January 30, 2014 [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70286-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70286-8)

Финансирование: Hainan Zambon Pharmaceutical

Jin-Ping Zheng¹, Fu-Qiang Wen², Chun-Xue Bai³, Huan-Ying Wan⁴, Jian Kang⁵, Ping Chen⁶, Wan-Zhen Yao⁷,
Li-jun Ma⁸, Xia Li⁹, Luca Raiteri¹⁰, Marco Sardina¹⁰, Yi Gao¹, Bai-Song Wang¹¹, Nan-Shan Zhong¹, on behalf
of the PANTHEON study group

Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial

Summary

Background. Increased oxidative stress and inflammation has a role in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Drugs with antioxidant and anti-inflammatory properties, such as N-acetylcysteine, might provide a useful therapeutic approach for COPD. We aimed to assess whether N-acetylcysteine could reduce the rate of exacerbations in patients with COPD.

Methods. In our prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study, we enrolled patients aged 40–80 years with moderate-to-severe COPD (post-bronchodilator forced expiratory volume in 1 s (FEV₁) / forced vital capacity < 0.7 and FEV₁ of 30–70 % of predicted) at 34 hospitals in China. We stratified patients according to use of inhaled corticosteroids (regular use or not) at baseline and randomly allocated them to receive N-acetylcysteine (one 600 mg tablet, twice daily) or matched placebo for 1 year. The primary endpoint was the annual exacerbation rate in patients who received at least one dose of study drug and had at least one assessment visit after randomisation. This study is registered with the Chinese Clinical Trials Registry, ChiCTR-TRC-09000460.

Findings. Between June 25, 2009, and Dec 29, 2010, we screened 1 297 patients, of whom 1 006 were eligible for randomisation (504 to N-acetylcysteine and 502 to placebo). After 1 year, we noted 497 acute exacerbations in 482 patients in the N-acetylcysteine group who received at least one dose and had at least one assessment visit (1.16 exacerbations per patient-year) and 641 acute exacerbations in 482 patients in the placebo group (1.49 exacerbations per patient-year; risk ratio 0.78, 95% CI 0.67–0.90; *p* = 0.0011). N-acetylcysteine was well tolerated: 146 (29 %) of 495 patients who received at least one dose of N-acetylcysteine had adverse events (48 serious), as did 130 (26 %) of 495 patients who received at least one dose of placebo (46 serious). The most common serious adverse event was acute exacerbation of COPD, occurring in 32 (6 %) of 495 patients in the N-acetylcysteine group and 36 (7 %) of 495 patients in the placebo group.

Interpretation. Our findings show that in Chinese patients with moderate-to-severe COPD, long-term use of N-acetylcysteine 600 mg twice daily can prevent exacerbations, especially in disease of moderate severity. Future studies are needed to explore efficacy in patients with mild COPD (GOLD I).

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, acute exacerbation, antioxidant therapy, N-acetylcysteine, high dose.

Резюме

Усиление воспалительных и окислительных процессов играет важную роль в патогенезе хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). При этом заболевании может быть эффективно применение лекарств с противовоспалительной и антиоксидантной актив-

ностью — таких как N-ацетилцистеин (НАС). Целью данного исследования являлась оценка возможности терапии с помощью НАС и снижение частоты обострений ХОБЛ.

В данном проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах принимали участие пациенты в возрасте 40–80 лет со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ (постбронходилатационное соотношение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду — ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких < 0,7 и ОФВ₁ — 30–70%_{дож.}) из 34 клиник Китая. Больные были разделены на группы в зависимости от регулярного использования ингаляционных глюкокортикостероидов к началу исследования. В рандомизированном порядке в течение 1 года у пациентов проводилась терапия НАС по 1 таблетке (600 мг) 2 раза в день либо плацебо аналогичного вида. Основным конечным показателем была среднегодовая частота обострений у больных, получивших хотя бы 1 дозу изучаемых препаратов и посетивших клинику хотя бы 1 раз после рандомизации. Исследование зарегистрировано в Национальном регистре клинических исследований Китая, ChiCTR-TRC-09000460.

С 25 июня 2009 по 29 декабря 2010 г. проведен скрининг у больных ($n = 1\,297$), из которых 1 006 соответствовали критериям включения и были рандомизированы в группы НАС ($n = 504$) и плацебо ($n = 502$). За 1 год зарегистрировано 497 обострений у 482 больных, получивших хотя бы 1 дозу НАС и хотя бы 1 раз посетивших клинику после рандомизации (1,16 обострения на 1 больного в год), и 641 обострение у 482 больных группы плацебо (1,49 обострения на 1 больного в год; отношение рисков — 0,78; 95%-ный доверительный интервал 0,67–0,90; $p = 0,011$). НАС хорошо переносился: побочные эффекты зарегистрированы у 146 (29 %) из 495 пациентов, получивших хотя бы 1 дозу препарата, из них 48 были отмечены как серьезные, по сравнению с 130 (26 %) из 495 больных, получивших хотя бы 1 дозу плацебо, из них 46 — серьезных. Наиболее частым серьезным побочным эффектом было обострение ХОБЛ, которое развилось у 32 (6%) из 495 пациентов группы НАС и у 36 (7%) из 495 — группы плацебо.

Полученные результаты свидетельствуют, что у китайских больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ при длительном применении НАС в дозе 600 мг 2 раза в день возможно предотвращение обострения, особенно при среднетяжелом течении заболевания. Необходимы дальнейшие исследования для изучения эффективности такого лечения у больных с легким течением ХОБЛ (1 стадия по GOLD).

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, антиоксиданты, N-ацетилцистеин, высокие дозы.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — заболевание, характеризующееся стойким ограничением скорости воздушного потока и сопровождающееся частыми рецидивирующими обострениями, усугубляющими его тяжесть [1]. При обострении ХОБЛ быстрее снижаются легочная функция [2], переносимость физических нагрузок, ухудшается общее состояние здоровья пациента [3], значительно возрастает частота госпитализаций и летальности, в результате чего повышаются расходы на лечение [4]. Согласно рекомендациям GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* — Глобальная инициатива по ХОБЛ), эффективная профилактика и адекватная терапия обострений являются первоочередной задачей лечения больных ХОБЛ [1].

В патофизиологию ХОБЛ вовлечены многие факторы, в т. ч. гиперсекреция бронхиальной слизи, окислительный стресс, воспаление в дыхательных путях (ДП) и легочной ткани [1]. Таким образом, лекарственные средства, обладающие противовоспалительными, антиоксидантными свойствами и муколитической активностью, могут быть эффективны в лечении этого заболевания.

N-ацетилцистеин (НАС) — широко известное эффективное муколитическое средство, при использовании которого снижается вязкость и эластичность мокроты, улучшается мукоцилиарный клиренс; возможно также его воздействие на воспалительный ответ [5, 6]. Более того, при исследованиях *in vitro* и *in vivo* подтверждено наличие у НАС прямого и непрямого антиоксидантного эффекта [7–9], что может оказаться важным фактором долгосрочного терапевтического воздействия при лечении ХОБЛ.

В предшествующих клинических исследованиях показано, что при использовании НАС в дозах 400–1 200 мг в сутки снижается частота обострений ХОБЛ [10] и повторных госпитализаций больных [11]. Однако результаты этих исследований признаны

недостаточно надежными из-за погрешностей дизайна (малый размер выборки, отсутствие двойной слепой методологии и плацебо-контроля, недостаточная длительность исследований). Некоторые результаты были нестабильными. Так, в исследовании BRONCUS [12] пациенты со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ ($n = 523$) получали НАС 600 мг в сутки в течение 3 лет. В результате в группе активного лечения не было выявлено достоверного снижения числа обострений по сравнению с плацебо, за исключением пациентов, не получавших регулярного лечения ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) [12]. В исследовании, проведенном T.Schermer *et al.*, у пациентов с ХОБЛ ($n = 286$) или хроническим бронхитом, которые в течение 3 лет получали флутиказона пропионат ингаляционно 500 мкг 2 раза в сутки, НАС 600 мг в сутки либо плацебо, частота обострений достоверно не изменилась [13]. В связи с этим НАС не получил широкого распространения при лечении больных ХОБЛ.

Наличие доказанного дозозависимого эффекта НАС [11, 14] позволило предположить, что при увеличении дозы препарата повышается клиническая эффективность терапии.

Целью данного исследования явились оценка возможности снижения частоты обострений ХОБЛ при длительной терапии высокими дозами НАС и зависимости этого эффекта от сопутствующей терапии иГКС.

Материалы и методы

Дизайн и участники исследования

Обоснование, дизайн и план анализа результатов исследования были опубликованы ранее [15]. В данном многоцентровом проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах PANTHEON

(*The Placebo-Controlled Study on Efficacy and Safety of N-Acetylcysteine High dose In Exacerbations Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*) все участники (пациенты 34 пульмонологических клиник Китая) были разделены в зависимости от использования ИГКС, которое определялось как регулярное применение беклометазона в дозе 500–2 000 мкг в сутки или другого ИГКС в эквивалентной дозе в предшествующие 3 мес. Соотношение пациентов, у которых использовались и не использовались ИГКС, было определено заранее как 4 : 6, в зависимости от клинического опыта авторов. В исследование включены больные в возрасте 40–80 лет с клиническим диагнозом среднетяжелой или тяжелой ХОБЛ (по классификации GOLD¹), постбронходилатационным (ПБД) соотношением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) $\leq 0,7$ и ОФВ₁ 30–70 %_{долж.}, перенесшие ≥ 2 обострения в предшествующие 2 года и имевшие клинически стабильное состояние в течение 4 нед. до включения в данное исследование. Основными критериями исключения были наличие бронхиальной астмы, потребность в длительной кислородотерапии (≥ 12 ч в сутки), легочная реабилитация, а также неспособность пациента выполнить протокол исследования. Исследование было одобрено местными этическими комитетами. У всех пациентов получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Рандомизация и "ослепление"

После 2-недельного вводного периода включенные в исследование пациенты были распределены в соотношении 1 : 1 для лечения либо НАС (по 1 таблетке 600 мг 2 раза в сутки), либо плацебо (по 1 таблетке 2 раза в сутки) в течение 1 года в дополнение к индивидуальной терапии ХОБЛ согласно GOLD. После рандомизации пациенты наносили визиты в клинику через 1, 3, 6, 9 и 12 мес. Дальнейшее наблюдение не планировалось.

Рандомизация больных для лечения НАС либо плацебо выполнялась независимым статистиком (контрактно-исследовательская организация *MedKey Med-Tec Development*, Шанхай, Китай) в соответствии с заранее определенными генерированными компьютером рандомизационными кодами. В каждом центре участники исследования распределялись по группам (НАС или плацебо) согласно присвоенным в процессе рандомизации номерам.

Таблетки НАС и плацебо были произведены и предоставлены компанией *Hainan Zambon Pharmaceutical* (Хайкоу, Китай). Таблетки плацебо были идентичны таблеткам НАС по форме, цвету, размеру и упаковке, но не содержали никаких активных ингредиентов. Каждый пациент получал препараты согласно идентификационному 4-значному номеру. Запечатанный конверт с рандомизационным кодом для каждого пациента хранился у исследователя и не вскрывался в течение всего исследования за исклю-

чением случаев серьезных жизнеугрожающих нежелательных эффектов. Вскрытие конверта, преднамеренное или случайное, фиксировалось в индивидуальной регистрационной карте, и пациент в этом случае выводился из исследования. У пациентов, исследователей и специалистов по статистическому анализу на протяжении всего исследования отсутствовала информация о том, к какой группе отнесен тот или иной участник.

Оценка эффективности

Основным конечным показателем была частота обострений ХОБЛ в течение 1 года. Наличие и тип обострения определялись согласно критериям *Anthonisen* [16]: обострение диагностировалось при сохранении у пациента как минимум в течение 2 дней 2 (2-й тип, среднетяжелое обострение) или 3 (3-й тип, тяжелое обострение) основных критериев (усиление одышки, увеличение гнойности или объема мокроты) или любого 1 основного критерия в сочетании с 1 и несколькими малыми критериями — инфекция верхних ДП, лихорадка, нарастание хрипов (1-й тип, легкое обострение). Обострения оценивались по дневникам пациентов [17] или медицинским записям при обращении в клинику в связи с респираторными причинами, а затем верифицировались исследователем на основании критериев *Anthonisen* [16].

Дополнительными конечными показателями были время до 1-го и повторного обострений, число пациентов с обострениями, требующими назначения системных ГКС, антибиотиков или короткодействующих β_2 -агонистов (КДБА) в качестве препаратов неотложной помощи. При каждом визите в клинику оценивались качество жизни по валидизированной китайской версии Респираторного вопросника госпиталя Св. Георга (*St. George's Respiratory Questionnaire* — SGRQ); исходно, через 6 и 12 мес. выполнялись ПБД-спирометрия с измерением ОФВ₁, ФЖЕЛ и объема форсированного выдоха за 6 с (ОФВ₆). Кроме того, регистрировались все нежелательные эффекты, включая отклонения лабораторных показателей.

Статистический анализ

Размер выборки рассчитывался, исходя из основного конечного показателя. С учетом результатов исследования PEACE [18] было выдвинуто предположение, что для выявления снижения среднегодовой частоты обострений хотя бы на 20 % со стандартным отклонением ≈ 85 % в группе плацебо критерий суммы рангов Уилкоксона—Манна—Уитни обеспечит 95 % мощности при 5%-ном 2-стороннем уровне достоверности. Следовательно, в исследование должны быть включены 1 250 больных.

Оценка первичной эффективности проводилась в популяции больных, получивших хотя бы 1 дозу изучаемого препарата и нанесших хотя бы 1 контрольный визит после рандомизации. Анализ ежегод-

¹ Здесь и далее: стадии заболевания приводятся согласно классификации GOLD (если не указано иное).

ной частоты обострений проводился методом отрицательной биномиальной регрессии. Помимо приема иГКС, в качестве дополнительных ковариантов включались степень тяжести ХОБЛ, курение, возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ) и сопутствующая терапия. Было рассчитано отношение рисков (ОР) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ) для группы НАС по отношению к плацебо. Время до 1-го и повторного обострений анализировались на модели пропорциональных рисков Кокса. Для оценки вероятности отсутствия обострений были построены кривые Каплана–Мейера.

Проводились эксплораторный факторный анализ обострений, требовавших назначения системных ГКС или антибиотиков, и дополнительный *post-hoc*-анализ частоты обострений в зависимости от длительности лечения (3, 6 и 9 мес.). Изменения качества жизни от исходного уровня оценивались как по общему баллу SGRQ, так и по разделам вопросника в смешанной модели для повторных измерений, тогда как динамика спирометрических показателей анализировалась на модели ANCOVA.

Сравнение числа больных между группами, у которых использовались системные ГКС, антибиотики или КДБА по потребности, проводилось по точному критерию Фишера.

Частота нежелательных эффектов и анализ безопасности выполнялись во всей популяции больных, получивших хотя бы 1 дозу изучаемого препарата. Побочные эффекты кодировались в соответствии с Медицинским словарем для законодательной деятельности MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*). Проверка всех гипотез была 2-сторонней, уровень достоверности $p < 0,05$. Промежуточный анализ результатов не планировался.

Исследование PANTHEON было зарегистрировано в Национальном регистре клинических исследований Китая, ChiCTR-TRC-09000460.

Ответственность за сбор данных, контроль качества и статистический анализ возложена на независимую контрактно-исследовательскую организацию *MedKey Med-Tec Development* (Шанхай, Китай). Статистический анализ был проведен с использованием пакета SAS (версия 9.2).

Источник финансирования

Спонсором данного исследования выступила компания *Hainan Zambon Pharmaceutical*. Спонсор не принимал участия в разработке дизайна исследования, сборе и анализе полученных данных, а также интерпретации результатов. Подготовка отчета об исследовании проведена в сотрудничестве со спонсором. У авторов имелся полный доступ ко всем данным; на них же возложена полная ответственность за окончательное решение о публикации.

Результаты

С 25 июня 2009 г. по 29 декабря 2010 г. у пациентов ($n = 1\,297$) был проведен скрининг, в результате которого были рандомизированы 1 006 человек (рис. 1).

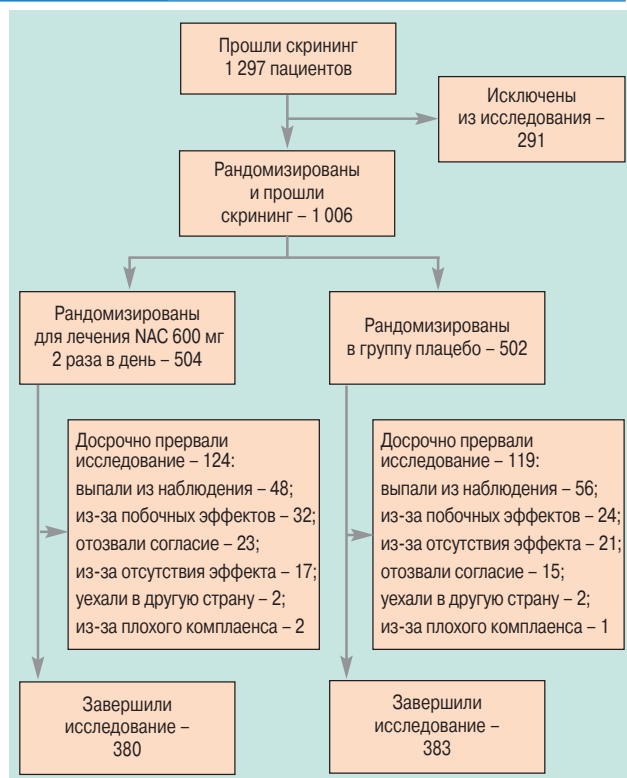


Рис. 1. Схема исследования (более подробно см. табл. S1 Приложения)

Причины исключения больных при скрининге в целом были одинаковыми между группами (табл. S1 Приложения). Исходные характеристики и показатели легочной функции достоверно не различались в группах больных, завершивших исследование и выбывших из него, за исключением исходной ФЖЕЛ, которая была несколько выше в группе закончивших исследование (табл. S2 Приложения).

Средняя длительность лечения составила $319,0 \pm 102,3$ дня в группе НАС и $319,1 \pm 105,2$ дня – в группе плацебо ($M \pm SD$). Исходные характеристики не различались между группами (табл. 1, 2). Средний ПБД ОФВ₁ исходно составил $\approx 49\%$ долж. У $\approx 50\%$ больных отмечена ХОБЛ II стадии (средней тяжести), у остальных – III стадии (тяжелая). Ранее получали лечение по поводу этого заболевания 756 (75 %) из 1 006 больных.

За 1 год лечения в группе НАС у 482 больных зарегистрировано 497 обострений, в группе плацебо у 482 пациентов – 641 обострение, что соответствовало 1,16 обострения на 1 больного в год в группе НАС и 1,49 обострения – в группе плацебо (ОР – 0,78; 95%-ный ДИ – 0,67–0,90; $p = 0,0011$). Средняя длительность обострений составила $14,8 \pm 13,9$ дня в группе НАС по сравнению с $19,2 \pm 21,1$ дня – в группе плацебо ($p = 0,003$). Предшествующее лечение иГКС было единственным показателем, достоверно влияющим на частоту обострений ХОБЛ ($p < 0,0001$), однако не было получено достоверного взаимовлияния между эффектом лечения и использованием иГКС ($p = 0,27$), анамнезом курения ($p = 0,35$) или тяжестью ХОБЛ и использованием иГКС ($p = 0,34$).

Таблица 1
Исходные характеристики больных, *n* (%) или среднее (стандартное отклонение)

Характеристика	Группа NAC 1 200 мг в сутки, <i>n</i> = 504	Группа плацебо, <i>n</i> = 502
Пол:		
мужчины	415 (82)	409 (81)
женщины	89 (18)	93 (19)
Возраст, годы	66,15 (8,72)	66,38 (8,80)
ИМТ, кг/м²	23,10 (3,74)	22,82 (3,54)
ИМТ, нутритивный статус:		
дефицит массы тела (< 18,5 кг / м ²)	51 (10)	54 (11)
нормальная масса тела (18,5–24 кг / м ²)	251 (50)	265 (53)
избыточная масса тела (> 24 кг / м ²)	202 (40)	183 (36)
Статус курения:		
активный курильщик	95 (19)	84 (17)
бывший курильщик	285 (57)	303 (60)
некурящий	124 (25)	115 (23)
Анамнез курения, пачко-лет:		
активный курильщик	35,75 (24,67)	34,20 (25,86)
бывший курильщик	38,05 (23,14)	36,88 (25,26)
Стадия ХОБЛ:		
II	230 (46)	230 (46)
III	268 (53)	263 (52)
IV	6 (1)	9 (2)
Использование иГКС:		
нет	282 (56)	280 (56)
да	222 (44)	222 (44)
Частота обострений за предшествующие 2 года	3,47 (2,01)	3,53 (1,95)

Лечение NAC было более эффективным у больных ХОБЛ II стадии (среднетяжелой) по сравнению с больными ХОБЛ III стадии (тяжелой) ($p = 0,0077$), рис. 2.

Среднегодовая частота обострений 2-го типа по *Anthonisen* была ниже в группе NAC, чем в группе плацебо (ОР – 0,73; 95%-ный ДИ – 0,55–0,96; $p = 0,0231$) (табл. S6 Приложения). Однако у больных с легкими (1-й тип по *Anthonisen*) обострениями (ОР – 0,70; 95%-ный ДИ – 0,48–1,01; $p = 0,0550$) и тяжелыми обострениями (3-й тип по *Anthonisen*; ОР – 0,83; 95%-ный ДИ – 0,68–1,01; $p = 0,0650$) таких различий не получено.

Время до развития 1-го обострения не различалось между группами, но период до 2-го и 3-го обострений в группе плацебо был короче, чем в группе

Таблица 2
Исходные показатели легочной функции, состояния здоровья и использования лекарственных препаратов для лечения ХОБЛ, *n* (%) или среднее (стандартное отклонение)

Показатель	Группа NAC 1 200 мг в сутки, <i>n</i> = 504	Группа плацебо, <i>n</i> = 502
Исходная ПБД спирометрия:		
ОФВ ₁ , л	1,22 (0,37)	1,20 (0,38)
ОФВ ₁ , % доп.	49,08 % (11,88)	48,81 % (11,72)
ФЖЕЛ, л	2,47 (0,62)	2,47 (0,67)
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	50,03 % (9,98)	49,01 % (9,84)
Баллы по вопроснику SGRQ:		
общий	39,98 (19,01)	41,53 (19,55)
симптомы	43,31 (21,33)	44,45 (22,60)
активность	50,72 (20,85)	52,11 (21,39)
влияние	32,73 (22,24)	34,45 (22,36)
Использование препаратов для лечения ХОБЛ до включения в исследование:		
монотерапия иГКС	22 (4)	21 (4)
ДДБА	11 (2)	13 (3)
иГКС + ДДБА	236 (47)	243 (48)
КДБА	54 (11)	60 (12)
КДАХ	77 (15)	81 (16)
ДДАХ	48 (10)	50 (10)
теофиллин	135 (27)	134 (27)

Примечание: использование иГКС включает регулярное и нерегулярное применение; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; КДАХ – антихолинергические препараты короткого действия; ДДАХ – антихолинергические препараты длительного действия.

NAC (рис. 3). Лечение NAC продлеvalo время до 1-го обострения у больных ХОБЛ II стадии (средней тяжести) ($p = 0,0126$), в отличие от больных ХОБЛ III стадии (тяжелой) ($p = 0,76$). Различия в частоте обострений в 2 группах стали достоверными только через 6 мес. лечения (ОР – 0,83; 95%-ный ДИ – 0,70–0,99; $p = 0,0375$ через 6 мес. и ОР – 0,81; 95%-ный ДИ – 0,69–0,95; $p = 0,0105$ через 9 мес.).

У больных с обострением ХОБЛ, нуждавшихся в назначении системных ГКС или антибиотиков, среднегодовая частота обострений была ниже в группе NAC, чем в группе плацебо (ОР – 0,83; 95%-ный ДИ – 0,69–0,99; $p = 0,0427$). Были госпитализированы больные в группах NAC ($n = 33$) и плацебо ($n = 36$) (ОР – 0,92; 95%-ный ДИ – 0,58–1,45; $p = 0,80$).

В группе NAC 114 (24 %) из 482 больных и 137 (28 %) из 482 – в группе плацебо нуждались в препаратах для быстрого облегчения симптомов (ОР – 0,83; 95%-ный ДИ – 0,67–1,03, $p = 0,11$). Однако

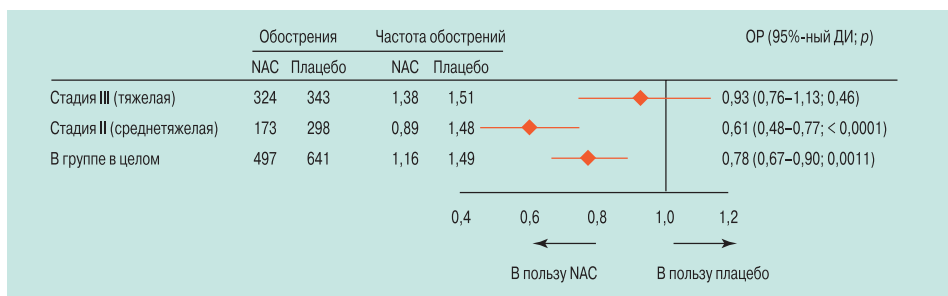


Рис. 2. Частота обострений во всей группе больных ХОБЛ и у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ

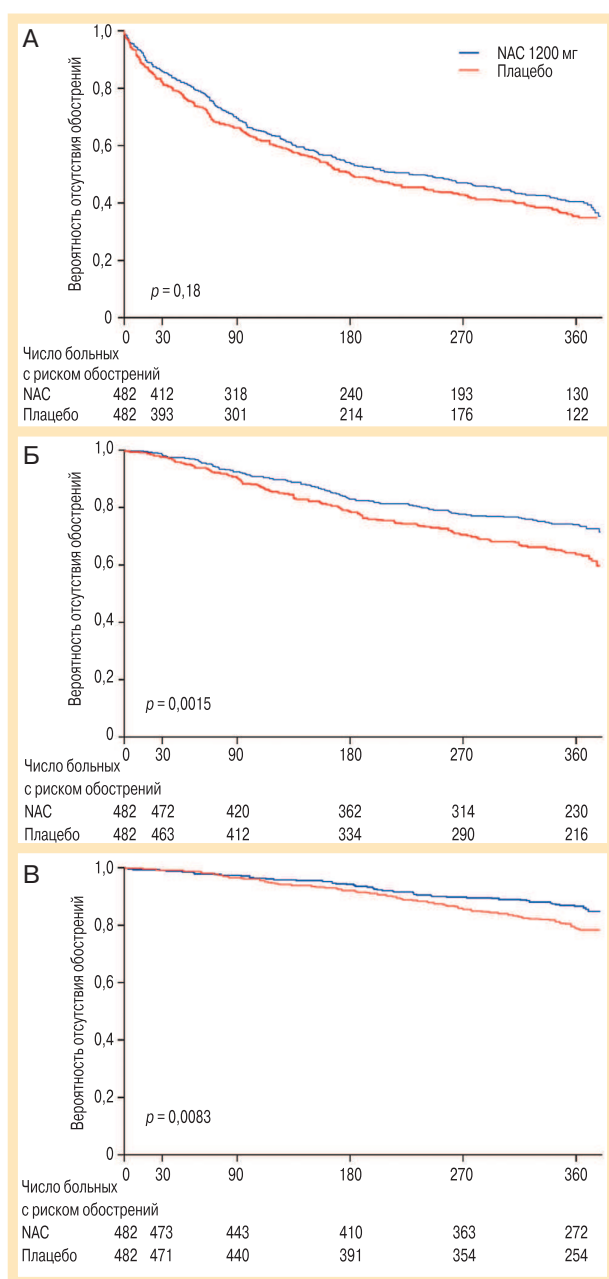


Рис. 3. Время до следующего обострения у больных, получавших НАС или плацебо: А – до 1-го; Б – до 2-го; В – до 3-го (цифры означают число больных при рандомизации и через 30, 90, 180, 270 и 360 дней лечения)

разница в этом показателе отмечена для больных ХОБЛ II стадии (средней тяжести): в препаратах для быстрого облегчения симптомов нуждались 57 (26 %) из 221 пациента в группе плацебо и 37 (17 %) из 218 – в группе НАС (ОР – 0,66; 95%-ный ДИ – 0,46–0,95; $p = 0,0272$).

Через 1 год у больных, получавших НАС, отмечались более выраженные изменения баллов в разделе симптомов SGRQ от исходного уровня по сравнению с группой плацебо (–8,87 балла и –4,79 балла соответственно; разница в смешанной модели –3,37 балла; 95%-ный ДИ – 6,64–0,11; $p = 0,0430$). Общий балл SGRQ и баллы в других разделах не различались между группами (табл. S3 Приложения).

Таблица 3
Нежелательные эффекты, n (%)

Нежелательный эффект	Группа НАС 1 200 мг в сутки, n = 495	Группа плацебо, n = 495
Побочные эффекты (зарегистрированные у > 1 % больных)	–	–
Инфекции ДП:		
верхних	42 (8)	40 (8)
нижних	10 (2)	6 (1)
Боль в животе	9 (2)	7 (1)
Дискомфорт в эпигастрии	6 (1)	10 (2)
Кожные высыпания	6 (1)	1 (< 1)
Головокружение	4 (1)	9 (2)
Диарея	5 (1)	3 (1)
Респираторные инфекции	5 (1)	0
Серьезные побочные эффекты (≥ 2 эпизода в целом)*:		
ХОБЛ	32 (6)	36 (7)
ишемическая болезнь сердца	3 (1)	0
инфаркт мозга	2 (< 1)	0
инфекции нижних ДП	1 (< 1)	2 (< 1)
инфекции верхних ДП	2 (< 1)	1 (< 1)
остеоартропатия	2 (< 1)	0

Примечание: * – табл. S7 Приложения.

Изменения ОФВ₁, ФЖЕЛ и ОФВ₆ до и после ПБД не различались между группами (см. табл. S3 Приложения).

Побочные эффекты зарегистрированы у 146 (29 %) из 495 больных, получивших хотя бы 1 дозу НАС, и у 130 (26 %) из 495 получивших хотя бы 1 дозу плацебо (табл. 3). Побочные эффекты были признаны связанными с изучаемым препаратом у 44 (9 %) и 34 (7 %) пациентов соответственно ($p = 0,29$). Серьезные побочные эффекты выявлены у 48 (10 %) больных группы НАС и 46 (9 %) больных группы плацебо. За время исследования умерли 5 пациентов: 4 – из группы НАС (2 – от обострения ХОБЛ, 1 – от ишемической болезни сердца, 1 – от пневмонии) и 1 – из группы плацебо (внезапная смерть по неизвестной причине). Ни один летальный исход не признан связанным с изучаемыми препаратами; не было зарегистрировано значимых лабораторных отклонений.

Обсуждение

В исследовании PANTHEON было показано, что при терапии НАС в дозе 600 мг 2 раза в сутки у китайских больных ХОБЛ снижалась частота обострений заболевания по сравнению с плацебо. Эти результаты согласуются с результатами долгосрочного исследования PEACE (карбоцистеин 1 500 мг в сутки) [18] и крупных исследований TORCH [19] и UPLIFT [20], в которые были включены популяции больных с такими же исходными характеристиками, что и в данном исследовании (табл. S4 Приложения). В исследовании PANTHEON частота

обострений в группе плацебо составила 1,49 на 1 пациента в год, что также соответствует данным предшествующих 1-годичных исследований ХОБЛ (1,35 на 1 пациента в год в исследовании PEACE [18] и 1,70 — на 1 пациента в год в исследовании по применению теофиллина) [21]. Основные результаты исследования PANTHEON отличаются от результатов исследования BRONCUS [12], в котором не было выявлено различий в частоте обострений ХОБЛ между больными, принимавшими NAC 600 мг в сутки и плацебо, за исключением подгруппы пациентов, у которых не использовались иГКС².

Для оценки влияния иГКС все включенные в исследование пациенты до рандомизации были разделены на группы в зависимости от регулярного применения иГКС. Соотношение пациентов, у которых ранее использовались и не использовались иГКС, в настоящем исследовании составило 1 : 1, т. е. было более равномерным, чем в исследовании BRONCUS (7 : 3), что позволило провести более точный анализ эффективности NAC у больных, получавших лечение, снижающее частоту обострений ХОБЛ. В отличие от исследования BRONCUS, в настоящем исследовании не наблюдалось взаимосвязи между эффективностью NAC и использованием иГКС. В связи с этим отдельный анализ в подгруппах пациентов, получавших и не получавших иГКС, не проводился.

Существует несколько возможных объяснений того, что полученные результаты отличаются от результатов исследования BRONCUS. Во-первых, выбранная доза NAC (1 200 мг в сутки) была в 2 раза выше применявшейся в исследовании BRONCUS (600 мг в сутки). Известно о дозозависимом эффекте NAC [11, 14], поэтому можно было ожидать, что увеличение дозы приведет к усилению клинического эффекта. Во-вторых, в данное исследование было включено большее число больных, чем в исследовании BRONCUS, что обеспечило большую статистическую мощность исследования для выявления достоверных различий между группами. В исследовании BRONCUS размер выборки ($n = 523$) был рассчитан с учетом основного конечного показателя — снижения ОФВ₁, тогда как в исследовании PANTHEON размер выборки рассчитывался по частоте обострений ХОБЛ, как и в исследовании PEACE. Полученные результаты по снижению частоты обострений ХОБЛ находятся в полном соответствии с данными долгосрочного исследования HACE [22], в котором та же доза NAC использовалась у китайских пациентов ($n = 120$; 93 % мужчин; средний возраст — 71 год) со стабильной среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ. В исследовании HACE в результате терапии NAC достоверно снижалась частота обострений по сравнению с плацебо (0,96 и 1,71 обострения на 1 больного в год соответственно; $p = 0,019$).

Еще одним ключевым результатом данного исследования явился более выраженный превентивный эффект в отношении обострений ХОБЛ у пациентов со среднетяжелым течением заболевания

(II стадия) по сравнению с тяжелым течением (III стадия). Это позволяет предположить, что терапия NAC более важна на ранних стадиях заболевания. Результаты анализа зависимости клинического эффекта терапии от тяжести ХОБЛ в данном исследовании отличаются от результатов исследования PEACE [18], в котором не было установлено взаимосвязи между стадией и эффективностью лечения. Вместе с тем результаты настоящего исследования полностью соответствуют данным, полученным в исследованиях TORCH [23] и UPLIFT [24], в которых, хотя и изучалось влияние других лекарственных препаратов, частота обострений ХОБЛ снижалась в большей степени при начале лечения при более легкой стадии заболевания. Раннее начало терапии ХОБЛ способно обеспечить лучший контроль симптомов, замедлить прогрессирование заболевания и улучшить результаты лечения.

Что касается дополнительных конечных показателей, то время до 1-го обострения не различалось достоверно между группами, однако период до повторного обострения был дольше в группе NAC, чем в группе плацебо, что совпадает с результатами исследования PEACE [25]. Снижение частоты обострений без изменения времени до развития 1-го обострения требует дополнительного изучения. Поскольку повторные обострения чаще возникают у больных, уже переносивших обострения ранее, то предотвращение новых обострений с помощью антиоксидантов в основном сфокусировано именно на этих новых обострениях. Такой результат, вероятно, обусловлен медленным и прогрессивным наступлением эффектов антиоксидантов. Как было продемонстрировано в исследовании ECLIPSE, у пациентов, переносивших > 2 обострений в год, риск последующих обострений повышается в 5,72 раза [26]. При анализе этих данных показано, что внимание должно быть сосредоточено не только на общей частоте обострений, но также и на частоте рецидивов обострений, что может иметь большее клиническое значение.

В исследованиях PANTHEON и PEACE эффект предотвращения обострений усиливался после 6 мес. терапии, т. е. превентивный эффект NAC развивается медленно, но прогрессивно, поэтому необходима длительная регулярная терапия этим препаратом.

В исследованиях PANTHEON, PEACE [18] и SFC [27] были включены как курящие, так и некурящие больные ХОБЛ. В этих выборках отражена реальная популяция пациентов с ХОБЛ в Китае и, вероятно, во всем мире. По данным китайского общенационального исследования [28], некурящие составляют 38,6 % всех пациентов с этим заболеванием. Несмотря на то, что курение является наиболее важным фактором риска развития ХОБЛ, нельзя исключить и роль других факторов, например, загрязнения воздуха биотопливом и рецидивирующие респираторные инфекции в детском возрасте. Поэтому в эти исследования были включены и некурящие больные,

² Исследование в контексте имеющейся информации.



НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

Рег. уд. П N-012975/02, П N-012975/01
Содержит ацетилцистеин.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

Zambon

в отличие от других крупномасштабных исследований ХОБЛ, таких как TRISTAN [29], TORCH и UPLIFT. Эффективность лечения у курящих и некурящих больных ХОБЛ может различаться. В исследовании SFC (сальметерол 50 мкг и флутиказона пропионат 500 мкг) было показано, что динамика бронходилатационной ОФВ₁ на фоне лечения была более выражена у некурящих пациентов по сравнению с бывшими и настоящими курильщиками [27]. *M. Thomsen et al.* [30] установлено, что у никогда не куривших больных ХОБЛ отмечаются другие характеристики и более легкое течение заболевания, чем у активных и бывших курильщиков. В настоящем исследовании не было выявлено взаимосвязи между эффектом лечения и статусом курения.

В разделе симптомов SGRQ в группе NAC средний балл снизился по сравнению с плацебо, однако общий балл и баллы в других разделах этого вопросника не различались между группами. Это может быть связано с более низким общим баллом SGRQ в данном исследовании по сравнению с некоторыми другими клиническими исследованиями с участием китайских больных ХОБЛ, таких как BUD / FORM [31] и SFC [27] (табл. S5 Приложения). В то же время этот результат совпадает с результатами исследования PEACE [18] (см. табл. S4 Приложения). Низкий балл SGRQ, вероятно, обусловлен более легкими спирометрическими нарушениями у этих больных.

В настоящем исследовании результаты спирометрии не различались в группах NAC и плацебо, что подтверждает полученные ранее результаты антиоксидантной терапии при ХОБЛ (PEACE [18] и HIACE [22]). Оценка эффективности антиоксидантных препаратов по ОФВ₁ нецелесообразна, поскольку они не являются бронходилататорами.

Несмотря на факт, что симптомы, в частности одышка, являются основной причиной обращения пациентов за медицинской помощью, у большинства больных среднетяжелой ХОБЛ они развиваются задолго до того момента, когда пациент начинает ощущать их влияние на повседневную жизнь. Этим можно объяснить низкую потребность в препаратах для облегчения симптомов в данном исследовании. Однако у больных ХОБЛ II стадии в группе NAC значительно реже использовались такие препараты по сравнению с больными группы плацебо. Уменьшение выраженности симптомов у пациентов со стабильной среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, получавших NAC 600 мг 2 раза в сутки, может быть связано с уменьшением "воздушных ловушек" [32] и улучшением функции мелких ДП [22].

В целом профиль безопасности в данном исследовании соответствовал известной безопасности лечения NAC в дозе 600 мг в сутки.

В данном исследовании PANTHEON и исследовании PEACE подтверждена стратегия длительной антиоксидантной терапии NAC для предупреждения обострений ХОБЛ у китайских больных. Полученные результаты обусловлены противовоспалительными и антиоксидантными свойствами этого класса

препаратов [7–9]. NAC и карбоцистеин относятся к классу антиоксидантов, однако карбоцистеин, в отличие от NAC, содержит блокированную сульфгидрильную группу. В NAC содержится свободная тиоловая группа, которая действует как ловушка для активных форм кислорода и как непрямой антиоксидант за счет образования цистеина (непосредственный предшественник синтеза внутриклеточного глутатиона). Клинический эффект NAC также может объясняться и другими факторами, в частности способностью препарата снижать адгезию бактерий к эпителиальным клеткам и подавлять репликацию респираторного синцитиального вируса [33]. Большинство препаратов для лечения ХОБЛ назначаются в виде ингаляций, тогда как пероральный путь введения NAC может быть более удобным для пациентов.

На сегодняшний день PANTHEON является самым крупным доказательным исследованием NAC и 1-м исследованием, в котором сравнивается лечебный эффект NAC у больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ; однако в нем имеется ряд ограничений. Рассчитанный размер выборки составил 1 250 больных, но набор в исследование был остановлен после рандомизации пациентов ($n = 1\,006$) в связи с медленной скоростью набора. После обсуждения этого вопроса руководящим комитетом полученный размер выборки был признан достаточным для выявления различий по основному конечному показателю. Другим ограничением являлась диагностика обострений по описанию больных. Более точным признаком обострений могла служить необходимость назначения системных ГКС или антибиотиков, однако такой подход сопровождается риском гиподиагностики, поскольку некоторые пациенты не принимали данные препараты по экономическим, логистическим и иным причинам. В исследовании PANTHEON принимали участие только китайские больные. Составление пациентов с ХОБЛ легкого течения (I стадия) также может улучшиться при лечении NAC, и эта группа больных должна стать предметом будущих исследований. В будущие исследования также необходимо включить фармакоэкономический анализ.

Систематический обзор

В базе данных *Medline* проведен поиск статей, опубликованных на любом языке, по ключевым словам "N-ацетилцистеин", "хроническая обструктивная болезнь легких", "хронический бронхит" и "рандомизированное исследование" для анализа публикаций, в которых имелись сообщения о клинических эффектах NAC у больных ХОБЛ или хроническим бронхитом. Последний поиск был выполнен 26.11.13. Отобрано 25 статей с результатами рандомизированных контролируемых исследований. Однако длительность только 4 исследований составила ≥ 1 год и только в 3 исследования были включены > 100 больных. В исследовании BRONCUS [12] больные ХОБЛ ($n = 523$) получали NAC или плацебо в течение 3 лет; частота обострений на фоне лечения достоверно не изменилась по сравнению с плацебо,

за исключением пациентов, у которых терапия ИГКС не проводилась. В исследовании *T.Schermer et al.* [13] у больных ХОБЛ ($n = 286$) или хроническим бронхитом в течение 3 лет проводилась терапия ингаляционным флутиказона пропионатом, пероральным НАС или плацебо. С точки зрения частоты обострений, качества жизни и скорости ежегодного снижения ОФВ₁ не получено преимуществ ни одного варианта терапии перед другими. Дозы НАС в этих исследованиях составляли 600 мг в сутки. Однако в исследовании HIACE [22], в котором больные ХОБЛ ($n = 120$) лечились НАС в дозе 600 мг 2 раза в день либо плацебо, получено достоверное улучшение функции мелких ДП, а частота обострений в группе НАС достоверно снизилась по сравнению с плацебо.

Интерпретация

В результате настоящего исследования подтверждена важность стратегии антиоксидантной терапии (высокими дозами НАС) для снижения частоты обострений ХОБЛ и уменьшения выраженности симптомов. Терапия антиоксидантами должна быть длительной и регулярной. Вероятно, для предотвращения прогрессирования ХОБЛ с точки зрения частоты обострений необходимо раннее начало лечения. Требуются дальнейшие исследования с участием больных легкой ХОБЛ (I стадии).

Декларация конфликта интересов

Авторы признают, что финансирование, лекарственные препараты, а также оплата проезда и гостиницы для участников встреч исследователей были предоставлены *Hainan Zambon Pharmaceutical Co., Ltd.*

Благодарность

Авторы выражают признательность за полезные советы *Dr. Adonella Aletti, Mrs. Anna Piccolboni, Mrs. Isabella Salerio, Dr. Tiziana Santagada* (все — *Zambon SpA*) и *Mr. Leu Wu* (*Hainan Zambon Pharmaceutical Co., Ltd.*), а также *Mrs. Lisa Buttle* (*Health Publishing & Services Srl.*) за помощь в подготовке рукописи к печати.

Исследование PANTHEON проводилось при поддержке компании *Zambon* (Италия). Статья с результатами исследования может быть переведена и напечатана в неизменном виде в соответствии с местными законами о печати и обязательной ссылкой на оригинал.

Литература / References

1. Vestbo J., Hurd S.S., Agustí A.G. et al. 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.
2. Donaldson G.C., Seemungal T.A., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002; 57: 847–852.
3. Spencer S., Calverley P.M., Burge P.S., Jones P.W. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 698–702.
4. Wouters E.F. The burden of COPD in The Netherlands: results from the confronting COPD survey. *Respir. Med.* 2003; 97 (Suppl. C): S51–59.
5. Blackwell T.S., Blackwell T.R., Holden E.P. et al. In vivo antioxidant treatment suppresses nuclear factor- κ B activation and neutrophilic lung inflammation. *J. Immunol.* 1996; 157: 1630–1637.
6. van Overveld F.J., Demkow U., Gorecka D. et al. New developments in the treatment of COPD: comparing the effects of inhaled corticosteroids and N-acetylcysteine. *J. Physiol. Pharmacol.* 2005; 56 (Suppl. 4): 135–142.
7. Dekhuijzen P.N.R. Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 629–636.
8. Ueno T., Yamada M., Igarashi Y., Ogawa T. N-acetyl cysteine protects osteoblastic function from oxidative stress. *J. Biomed. Mater. Res. A.* 2011; 99: 523–531.
9. Sadowska A.M., Manuel-Y-Keenoy B., De Backer W.A. Antioxidant and anti-inflammatory efficacy of NAC in the treatment of COPD: discordant in vitro and in vivo dose-effects: a review. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2007; 20: 9–22.
10. Grandjean E.M., Berthet P., Ruffmann R., Leuenberger P. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Clin. Ther.* 2000; 22: 209–221.
11. Gerrits C.M., Herings R.M., Leufkens H.G., Lammers J.W. N-acetylcysteine reduces the risk of re-hospitalisation among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 795–798.
12. Decramer M., Rutten-van Molken M., Dekhuijzen P.N. et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomised on N-acetylcysteine Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005; 365: 1552–1560.
13. Schermer T., Chavannes N., Dekhuijzen R. et al. Fluticasone and N-acetylcysteine in primary care patients with COPD or chronic bronchitis. *Respir. Med.* 2009; 103: 542–551.
14. Zuin R., Palamidese A., Negrin R. et al. High dose N-acetylcysteine in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Drug Investig.* 2005; 25: 401–408.
15. Zheng J.P., Wen F.Q., Bai C.X. et al. High-dose N-acetylcysteine in the prevention of COPD exacerbations: rationale and design of the PANTHEON study. *COPD.* 2013; 10: 164–171.
16. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P.W. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 196–204.
17. Burge S., Wedzicha J.A. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (Suppl. 41): 46–53.
18. Zheng J.P., Kang J., Huang S.G. 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.
19. Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. et al. TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 775–789.
20. Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al. for the UPLIFT study investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1543–1554.

21. Zhou Y., Wang X., Zeng X. *et al.* Positive benefits of theophylline in a randomised, double-blind, parallel-group, placebo controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology*. 2006; 11: 603–610.
22. Tse H.N., Raiteri L., Wong K.Y. *et al.* High-dose N-acetylcysteine in stable chronic obstructive pulmonary disease: the 1-year, doubleblind, randomised, placebo-controlled HIAE study. *Chest*. 2013; 144: 106–118.
23. Jenkins C.R., Jones P.W., Calverley P.M. *et al.* Efficacy of salmeterol / fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir. Res.* 2009; 10: 59.
24. Decramer M., Celli B., Kesten S. *et al.* Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomized controlled trial. *Lancet*. 2009; 374: 1171–1178.
25. Zheng J.P., Zhong N.S., Jiang M., Zeng G.Q. Carbocysteine for acute exacerbations of COPD—authors' reply. *Lancet*. 2008; 372: 1631–1632.
26. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. *et al.* Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1128–1138.
27. Zheng J.P., Yang L., Wu Y.M. *et al.* The efficacy and safety of combination salmeterol (50 µg)/fluticasone propionate (500 µg) inhalation twice daily via Accuhaler in Chinese patients with COPD. *Chest*. 2007; 132: 1756–1763.
28. Zhong N., Wang C., Yao W. *et al.* Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large population-based survey. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 753–760.
29. 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.
30. Thomsen M., Nordestgaard B.G., Vestbo J. *et al.* Characteristics and outcomes of chronic obstructive pulmonary disease in never smokers in Denmark: a prospective population study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1: 543–550.
31. Zhong N., Zheng J., Wen F. *et al.* Efficacy and safety of budesonide / formoterol via a dry powder inhaler in Chinese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr. Med. Res. Opin.* 2012; 28: 257–265.
32. Stav D., Raz M. Effect of N-acetylcysteine on air trapping in COPD: a randomised placebo-controlled study. *Chest*. 2009; 136: 381–386.
33. Mata M., Sarrion I., Armengot M. *et al.* Respiratory syncytial virus inhibits ciliogenesis in differentiated normal human bronchial epithelial cells: effectiveness of N-acetylcysteine. *PLoS One*. 2012; 7: e48037.

Поступила 04.06.14
УДК 616.24-002-085.23

Приложение

Таблица S1
Причины исключения больных при скрининге

Причина	Число больных
Отказ от участия в исследовании	58
Несоответствие легочной функции критериям включения	198
Несоответствие критериям включения по возрасту	4
Наличие критериев исключения (пневмония, тяжелое нарушение функции почек или печени и т. д.)	24
Неспособность пациента выполнить протокол исследования	5
Выбывание из-под наблюдения	2
Всего	291

Таблица S2
Сравнение показателей у выбывших и закончивших исследование больных

Показатель	Выбывшие, n = 243	Закончившие исследование, n = 763	Статистический показатель	p
Мужчины, %	196 (80,66%)	628 (82,31%)	Данные отсутствуют	0,5666
Возраст, годы	66,94 ± 8,78	66,05 ± 8,74	1,38	0,1672
ИМТ, кг / м ²	22,86 ± 3,67	22,99 ± 3,63	–0,47	0,6364
Длительность ХОБЛ, мес.	96,54 ± 106,49	91,44 ± 91,35	0,67	0,5020
Число обострений в предшествующие 2 года	3,60 ± 2,10	3,47 ± 1,94	0,88	0,3767
Спирометрия:				
ФЖЕЛ _{исх.} , л	2,24 ± 0,64	2,34 ± 0,64	–2,12	0,0344
ФЖЕЛ _{пбд.} , л	2,39 ± 0,65	2,50 ± 0,65	–2,26	0,0239
ОФВ _{1исх.} , л	1,09 ± 0,36	1,13 ± 0,37	–1,41	0,1585
ОФВ _{1пбд.} , л	1,18 ± 0,37	1,22 ± 0,37	–1,27	0,2042
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ _{исх.} , %	49,27 ± 9,87	48,85 ± 10,32	0,55	0,5834
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ _{пбд.} , %	49,92 ± 9,59	49,39 ± 10,02	0,71	0,4759
ОФВ _{1исх.} , % _{долж.}	45,35 ± 11,49	45,31 ± 11,88	0,04	0,9664
ОФВ _{1пбд.} , % _{долж.}	49,07 ± 11,70	48,91 ± 11,84	0,18	0,8549

Таблица S3

Изменение легочной функции и баллов вопросника SGRQ за период исследования

НАС 1 200 мг по сравнению с плацебо	p	Показатель
SGRQ, баллы:		
симптомы	0,0430	-3,37 (-6,64; -0,11)
активность	0,5414	-0,86 (-3,64; 1,91)
влияние	0,5703	-0,77 (-3,44; 1,89)
общий	0,3125	-1,22 (-3,60; 1,15)
Легочная функция:		
ФЖЕЛ _{пбд} , л	0,8317	0,01 (-0,07; 0,09)
ОФВ _{1пбд} , л	0,4476	-0,02 (-0,06; 0,03)
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ _{пбд} , %	0,2141	-1,25 (-3,23; 0,72)
ОФВ _{бпбд}	0,4768	-0,05 (-0,18; 0,08)

Таблица S4

Сравнение демографических и исходных клинических параметров больных в крупных исследованиях ХОБЛ

Клинический параметр больных ХОБЛ	PANTHEON, n = 1 006	PEACE, n = 354 [18]	TORCH, n = 6 112 [19–23]	UPLIFT, n = 5 992 [20, 24]
Мужчины, %	81,91	79,7	76	74,6
Возраст, годы (среднее ± SD)	66,27 ± 8,76	64,95 ± 8,58	65,0 ± 8,3	64,5 ± 8,5
ИМТ, кг/м ² (среднее ± SD)	22,96 ± 3,64	Данные отсутствуют	25,4 ± 5,2	26,0 ± 5,1
Курильщики, %	76,2	74,0	100	100
Стадия по GOLD, %:				
II	45,73	50,0	35,3	46
III	52,78	39,6	49,4	44
IV	1,49	11,4	15,3	9
Препараты для лечения ХОБЛ до исследования, %:				
монотерапия иГКС	75,15	Данные отсутствуют	Данные отсутствуют	93,3
иГКС + ДДБА	4,27	15,25	То же	61,7
ДДБА	47,61		– " –	29,5
КДБА	2,39	17,23	– " –	60,1
КДАХ	11,33		– " –	68,3
КДАХ	15,71	10,17)	– " –	44,5
ДДАХ	9,74		– " –	1,8
теофиллин	26,74	26,84	– " –	28,5
SGRQ, баллы (среднее ± SD):				
общий	40,75 ± 19,29	42,83 ± 19,34	49,3 ± 17,1	45,9 ± 17,1
симптомы	43,88 ± 21,97	49,19 ± 23,25	62,9 ± 19,9	Данные отсутствуют
активность	51,41 ± 21,12	50,24 ± 22,04	63,0 ± 20,0	То же
влияние	33,59 ± 22,30	35,25 ± 21,70	37,1 ± 19,3	– " –
ОФВ _{1пбд} , % _{долж.} (среднее ± SD)	48,95 ± 11,80	45,1 ± 15,23	44,3 ± 13,4	47,6 ± 12,7

Таблица S5

Общий балл по SGRQ в некоторых китайских клинических исследованиях ХОБЛ

Источник	Лекарственный препарат	Общий балл по SGRQ		Добронхидилационный ОФВ ₁ , % _{долж.}	
		лечение	контроль	лечение	контроль
[1]	Флутиказон / сальметерол по сравнению с плацебо	44,8	44,5	47,0	47,0
[2]	Карбоцистеин по сравнению с плацебо	41,6	42,8	43,9	45,1
[3]	Будесонид / формотерол по сравнению с будесонидом	49,8	48,2	32,4	32,9
[4]	НАС по сравнению с плацебо	40,0	41,5	45,5	45,1

Примечание:

- Zheng J.P., Yang L., Wu Y.M. et al. The efficacy and safety of combination salmeterol (50 µg) / fluticasone propionate (500 µg) inhalation twice daily via Accuhaler in Chinese patients with COPD. Chest. 2007; 132: 1756–1763.
- Zheng J.P., Kang J., Huang S.G. et al. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomized placebo controlled study. Lancet. 2008; 371: 2013–2018.
- Nanshan Zhong, Jinping Zheng et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol via a dry powder inhaler in Chinese patients with chronic obstructive pulmonary disease. Cur. Med. Res. Opin. 2012; 28 (2): 1–9.
- Jin-Ping Zheng, Fu-Qiang Wen, Chun-Xue Bai et al. High-Dose N-Acetylcysteine in the Prevention of COPD Exacerbations: Rationale and Design of the PANTHEON Study. COPD. 2013; 10: 164–171.

Таблица S6

Частота обострений разных типов по Anthonisen

Тип по Anthonisen	Число обострений		Частота обострений	
	NAC	плацебо	NAC	плацебо
I	83	117	0,20	0,27
II	135	186	0,32	0,44
III	279	337	0,72	0,82

Таблица S7

Серьезные побочные эффекты, n (%)

Побочный эффект	NAC 1 200 мг, n = 495	Плацебо, n = 495
Ущемление абдоминальной грыжи	1 (0,20)	0 (0,00)
Острый коронарный синдром	1 (0,20)	1 (0,20)
Бронхопневмония	1 (0,20)	0 (0,00)
Хроническая сердечная недостаточность	0 (0,00)	1 (0,20)
Катаракта	0 (0,00)	1 (0,20)
Церебральный инфаркт	2 (0,40)	0 (0,00)
Церебральная ишемия	1 (0,20)	0 (0,00)
Церебральный тромбоз	0 (0,00)	1 (0,20)
Цереброваскулярные эпизоды	0 (0,00)	1 (0,20)
ХОБЛ	32 (6,46)	36 (7,27)
Полип толстого кишечника	0 (0,00)	1 (0,20)
Стентирование коронарных артерий	1 (0,20)	0 (0,00)
Ишемическая болезнь сердца	3 (0,61)	0 (0,00)
Сахарный диабет 2-го типа	1 (0,20)	0 (0,00)
Эктопия щитовидной железы	0 (0,00)	1 (0,20)
Переломы	1 (0,20)	0 (0,00)
Опухоли печени	0 (0,00)	1 (0,20)
Гидропневмоторакс	1 (0,20)	0 (0,00)
Инфекции нижних отделов ДП	1 (0,20)	2 (0,40)
Легочная инфекция	1 (0,20)	0 (0,00)
Немелкоклеточный рак легкого	1 (0,20)	1 (0,20)
Открытоугольная глаукома	0 (0,00)	1 (0,20)
Остеоартропатия	2 (0,40)	0 (0,00)
Спонтанный напряженный пневмоторакс	1 (0,20)	1 (0,20)
Рак прямой кишки	1 (0,20)	1 (0,20)
Инфекции ДП	1 (0,20)	0 (0,00)
Внезапная смерть	0 (0,00)	1 (0,20)
Синкопальные состояния	0 (0,00)	1 (0,20)
Инфекции верхних отделов ДП	2 (0,40)	1 (0,20)
Опухоли голосовых связок	1 (0,20)	0 (0,00)
Гемангиома мозжечка	0 (0,00)	1 (0,20)