

# Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование PANTHEON: применение N-ацетилцистеина в дозе 600 мг 2 раза в день для предупреждения обострений хронической обструктивной болезни легких

Jin-Ping Zheng<sup>1</sup>, Fu-Qiang Wen<sup>2</sup>, Chun-Xue Bai<sup>3</sup>, Huan-Ying Wan<sup>4</sup>, Jian Kang<sup>5</sup>, Ping Chen<sup>6</sup>, Wan-Zhen Yao<sup>7</sup>, Li-jun Ma<sup>8</sup>, Xia Li<sup>9</sup>, Luca Raiteri<sup>10</sup>, Marco Sardina<sup>10</sup>, Yi Gao<sup>1</sup>, Bai-Song Wang<sup>11</sup>, Nan-Shan Zhong<sup>1</sup> от имени и по поручению исследовательской группы PANTHEON

<sup>1</sup>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;

<sup>2</sup>West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, China;

<sup>3</sup>Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai, China;

<sup>4</sup>Rui Jin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China;

<sup>5</sup>First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang, China;

<sup>6</sup>Shenyang PLA General Hospital, Shenyang, China

<sup>7</sup>Peking University Third Hospital, Beijing, China;

<sup>8</sup>Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou, China;

<sup>9</sup>Hainan Zambon Pharmaceutical, Beijing, China;

<sup>10</sup>Innovation & Medical Sciences Department, Zambon, Bresso, Milan, Italy;

<sup>11</sup>MedKey Med-Tec Development, Shanghai, China

Опубликовано: журнал «The Lancet Respiratory Medicine», март 2014; 2 (3): 187–194.

Финансирование: Hainan Zambon Pharmaceutical.

## Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся стойким ограничением скорости воздушного потока и сопровождающееся частыми повторными обострениями, которые приводят к нарастанию степени его тяжести. [1]. Результатами обострения ХОБЛ являются быстрое снижение легочной функции [2], нарушение толерантности к физической нагрузке, ухудшение общего состояния здоровья пациента [3], а также тяжелое социально-экономическое бремя заболевания [4], которое обусловлено как значительной стоимостью госпитализаций таких пациентов, так и крайне высоким уровнем смертности больных ХОБЛ. Согласно рекомендациям GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – Глобальная инициатива по ХОБЛ) эффективная профилактика и адекватная терапия обострений являются первоочередной задачей при лечении пациентов с ХОБЛ [1].

Бронхиальная обструкция при ХОБЛ обусловлена многими патофизиологическими процессами, включая гиперсекрецию слизи, оксидативный стресс и воспалительные дыхательных путей (ДП) [1]. Препараты, обладающие противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, а также муколитической активностью, могут быть эффективными средствами для терапии ХОБЛ.

N-ацетилцистеин (НАС) – эффективное муколитическое средство, которое снижает вязкость и эластичность мокроты, улучшает мукоцилиарный клиренс, а также обладает способностью модулировать воспалительный ответ [5, 6]. Более того, исследования *in vitro* и *in vivo* подтвердили наличие у N-ацетилцистеина прямого и непрямого антиоксидантного эффекта [7–9], что может оказаться наиболее важным фактором долгосрочного терапевтического воздействия при лечении ХОБЛ.

Предшествующие клинические исследования, направленные на оценку эффективности N-ацетилцистеина в дозах 400–1200 мг/сут у пациентов с ХОБЛ, показали, что применение N-ацетилцистеина приводит к снижению

числа обострений заболевания [10] и повторных госпитализаций больных ХОБЛ [11]. Тем не менее результаты этих исследований не признаны в качестве достаточной доказательной базы эффективности препарата ввиду ограничений, связанных с их дизайном (малый размер выборки, отсутствие двойного слепого и плацебо-контроля, недостаточная длительность исследования). Более того, некоторые результаты имели противоречивый характер. Так, в исследовании BRONCUS [12] 523 пациента со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ получали терапию N-ацетилцистеином 600 мг/сут в течение 3 лет. В ходе исследования не было выявлено значимого снижения числа обострений в группе активного лечения по сравнению с группой плацебо, за исключением тех пациентов, которые не использовали регулярно ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) [12]. В исследовании, проведенном T.Schermer и соавт., было показано, что применение N-ацетилцистеина 600 мг/сут в течение 3 лет у 286 пациентов с ХОБЛ или хроническим бронхитом, которые получали лечение ИГКС (флутиказона пропionate 500 мкг 2 раза в сутки), не привело к значимому снижению числа обострений по сравнению с плацебо [13]. В связи со сказанным N-ацетилцистеин не получил широкого распространения при лечении пациентов с ХОБЛ.

Наличие доказанного дозозависимого эффекта N-ацетилцистеина [11, 14] позволило нам предположить, что увеличение дозы препарата приведет к повышению клинической эффективности терапии. Таким образом, целью исследования стали оценка способности долгосрочной высокодозной терапия N-ацетилцистеином снижать число обострений ХОБЛ и изучение зависимости данного эффекта от использования сопутствующей терапии ИГКС.

## Методы

### Дизайн исследования

Обоснование, дизайн и план анализа полученных результатов исследования были опубликованы ранее [15].

В 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 были стратифицированы по критерию использования ИГКС (беклометазон в дозе 500–200 мкг/сут или его эквивалент). Пациенты I страты не использовали ИГКС или использовали их от случая к случаю в течение последних 3 мес перед включением в исследование. Пациенты II страты использовали ИГКС ежедневно в течение последних 3 мес. Соотношение I и II страт составило 4:6 соответственно.

### **Пациенты**

Исследование проводилось на базе 34 пульмонологических клиник Китая. Критерии включения пациентов в исследование:

1. Мужчины и женщины в возрасте от 40 до 80 лет, находящиеся на амбулаторном лечении.

2. Установленный диагноз ХОБЛ II или III стадии тяжести согласно рекомендациям GOLD: объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) в интервале от 30 до 70% от должного, индекс ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ < 0,7 (ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких).

3. Наличие по меньшей мере двух обострений ХОБЛ в течение предыдущих 2 лет и стабильное состояние на протяжении 4 нед до начала исследования.

Основными критериями исключения пациентов являлись наличие бронхиальной астмы, потребность длительной кислородотерапии (12 ч/сут и более) или проведение легочной реабилитации, а также неспособность соблюдения пациентом протокола исследования. Исследование PANTHEON было одобрено локальными этическими комитетами. У каждого пациента до включения в исследование было получено добровольное письменное информированное согласие.

### **Рандомизация и ослепление**

После 2-недельного вводного периода исследования пациенты, включенные в исследование, были распределены в соотношении 1:1 и в дополнение к проводимой индивидуальной терапии ХОБЛ получали N-ацетилцистеин (препарат Флуимуцил® по 600 мг 2 раза в сутки) или плацебо (1 таблетка 2 раза в сутки) в течение года. Контрольные визиты были запланированы на 1, 3, 6, 9 и 12-м месяце после рандомизации. Наблюдение после окончания исследуемой терапии не планировалось.

Стратифицированная рандомизация была проведена независимой стороной (контрактно-исследовательская организация MedKey Med-Tec Development, Шанхай, КНР) на основании сгенерированных компьютером рандомизационных кодов. В каждом центре участники исследования попадали в группу N-ацетилцистеина или плацебо согласно присвоенным в процессе рандомизации номерам.

Препараты N-ацетилцистеин и плацебо были предоставлены компанией Hainan Zambon Pharmaceutical (Хайкоу, КНР). Таблетки плацебо были идентичны таблеткам N-ацетилцистеина по форме, цвету, размеру, но не содержали никаких активных ингредиентов. Таблетки N-ацетилцистеин и плацебо были упакованы и промаркированы без каких-либо отличий; для пациентов, получающих N-ацетилцистеин, использовался препарат Флуимуцил®.

Каждый пациент получал препараты согласно идентификационному четырехзначному номеру. Запечатанный конверт с рандомизационным кодом для каждого пациента хранился у исследователя и не вскрывался в течение всего исследования за исключением возникновения серьезных жизнеугрожающих нежелательных явлений. Вскрытие конверта, преднамеренное

или случайное, фиксировалось в индивидуальной регистрационной карте, а пациент в этом случае выводился из исследования.

Пациенты, исследователи и специалисты по статистическому анализу не имели информации о том, к какой группе отнесен пациент на протяжении всего исследования.

### Оценка эффективности

Первичная конечная точка исследования PANTHEON – число обострений ХОБЛ у пациента в течение года. Наличие обострения ХОБЛ и его тип определялись согласно критериям N.Anthonisen [16], т.е. по наличию у пациента в течение по меньшей мере 2 дней двух (II тип, умеренное) и трех (III тип, тяжелое) основных критериев (усиление одышки, увеличение объема мокроты и усиление гнойности мокроты) или одного основного в сочетании с одним и несколькими малыми критериями, такими как инфекция верхних ДП, лихорадка, свистящее дыхание (I тип, легкое). Обострения фиксировались пациентом с помощью дневника, который содержал специальную форму регистрации обострений [17], или документировались в истории болезни при госпитализации, а затем верифицировались исследователем на основании критериев N.Anthonisen [16].

Вторичными конечными точками исследования PANTHEON являлись время до первого и следующего обострения, число пациентов с обострениями, требующими использования системных ГКС, антибиотиков или короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов (КДБА) в качестве препаратов неотложной помощи. Постдилатационная спирометрия и оценка качества жизни по шкале адаптированной для китайских пациентов версии респираторного вопросника госпиталя Св. Георгия (St. George's Respiratory Questionnaire – SGRQ) проводились в начале исследования, через 6 мес и в конце исследования. Для оценки легочной функции делалось измерение ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ и ОФВ за 6 с (ОФВ<sub>6</sub>). Все нежелательные явления (включая отклонения лабораторных показателей) документировались в индивидуальной регистрационной карте.

### Статистический анализ

Размер выборки рассчитывался исходя из предполагаемого значимого клинического эффекта. Учитывая результаты исследования PEACE [18], мы предполагали получить по меньшей мере 20% снижение числа обострений в год в группе N-ацетилцистеина по сравнению с группой плацебо, при стандартном отклонении 85%. Для проверки гипотезы использовался критерий суммы рангов Уилкоксона–Манна–Уитни при двустороннем уровне значимости 5% и мощности 95%. Таким образом, было рассчитано, что в исследование должны быть включены 1250 пациентов.

Первичная оценка эффективности проводилась в популяции пациентов, которые получили хотя бы одну дозу препарата и совершили по меньшей мере один контрольный визит после рандомизации. Анализ показателей числа обострений в год проводился с использованием негативной биномиальной регрессионной модели, включающей помимо статуса приема ИГКС дополнительные ковариаты: степень тяжести ХОБЛ, курение, возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ) и сопутствующую терапию. Был рассчитан относительный риск (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ) для группы N-ацетилцистеина по отношению к группе плацебо. Анализ времени до первого и повторного обострения проводился с использованием модели пропорциональных рисков Кокса, были построены кривые Каплана–Мейера.

Для анализа показателей качества жизни (опросник SGRQ) использовалась смешанная модель для повтор-

ных измерений, оценки динамики спирометрических данных – ковариационный анализ (ANCOVA). Точный критерий Фишера был применен для сравнительной оценки числа пациентов с обострениями, требующими использования системных ГКС, антибиотиков или КДБА в качестве препаратов неотложной помощи. Был проведен апостериорный анализ числа обострений, стратифицированный по продолжительности лечения (3, 6 и 9 мес).

Нежелательные явления, кодируемые в соответствии с медицинским словарем терминологии нежелательных явлений MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), а также другие показатели безопасности изучались у всех пациентов, получавших лечение.

Критический двусторонний уровень значимости (*p*) при проверке статистических гипотез был равен 0,05.

Контрактно-исследовательская организация MedKey Med-Tec Development (Шанхай, КНР) несла ответственность за сбор и управление данными, контроль качества исследования и статистический анализ. Статистический анализ был проведен с использованием пакета SAS (версия 9,2).

Исследование PANTHEON было зарегистрировано в Национальном регистре клинических исследований КНР (Chinese Clinical Trials Registry), ChiCTR-TRC-09000460.

### Роли и ответственность сторон

Спонсором данного исследования выступила компания Hainan Zambon Pharmaceutical Co., Ltd. Спонсор не принимал участия в разработке дизайна исследования, сборе и анализе полученных данных, а также интерпретации результатов исследования. Подготовка отчета об исследовании проведена в сотрудничестве со спонсором. Авторы имели полный доступ ко всем данным и несут полную ответственность за окончательное решение о публикации.

### Результаты

Набор пациентов в исследование проводился с 25 июня 2009 по 29 декабря 2010 г. Был проведен скрининг 1297 пациентов, из которых 1006 были рандомизированы (рис. 1). Исходные характеристики и показатели легочной функции достоверно не различались в группах пациентов, завершивших исследование и выбывших из него, за исключением исходной величины ФЖЕЛ, которая была несколько выше в первой группе.

Средняя продолжительность исследования составила  $319,0 \pm 102,3$  дня (Mean  $\pm$  SD; Mean – среднее значение, SD – стандартное отклонение) в группе пациентов, принимавших N-ацетилцистеин, и  $319,1 \pm 105,2$  дня в группе плацебо. Исходные характеристики не различались в группах активного лечения и плацебо (табл. 1, 2). Сред-



Рис. 2. Диаграмма соотношения частоты обострений в группах NAC и плацебо в целом и в зависимости от стадии ХОБЛ по GOLD.

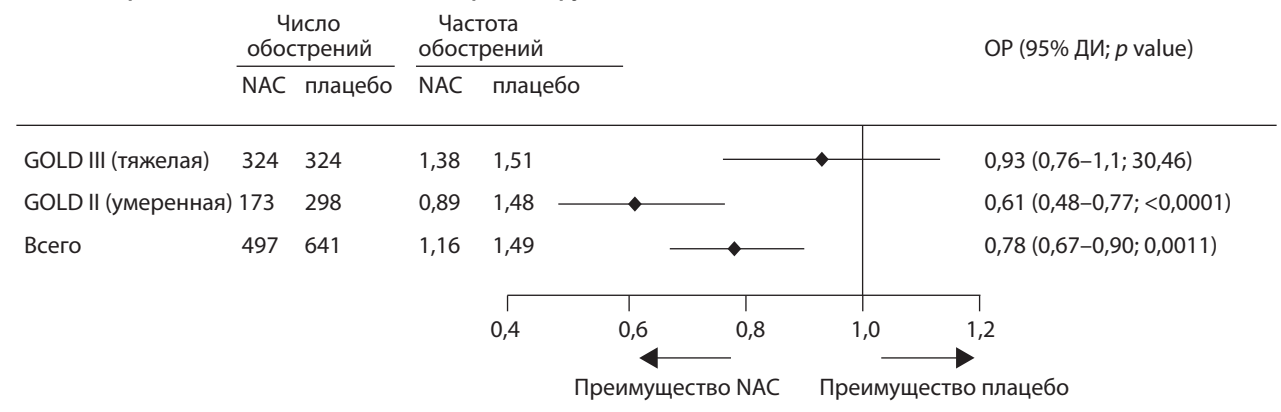


Таблица 1. Исходные характеристики

	NAC 1200 мг/сут (n=504)	Плацебо (n=502)
<b>Пол</b>		
Мужской	415 (82%)	409 (81%)
Женский	89 (18%)	93 (19%)
Возраст, лет	66,15 (8,72)	66,38 (8,80)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,10 (3,74)	22,82 (3,54)
Недостаточная масса тела (<18,5 кг/м <sup>2</sup> )	51 (10%)	54 (11%)
Нормальная масса тела (18,5–<24 кг/м <sup>2</sup> )	251 (50%)	265 (53%)
Избыточная масса тела (>24 кг/м <sup>2</sup> )	202 (40%)	183 (36%)
<b>Табакокурение</b>		
Курильщики	95 (19%)	84 (17%)
Бывшие курильщики	285 (57%)	303 (60%)
Никогда не курили	124 (25%)	115 (23%)
<b>Количество пачек в год</b>		
Курильщики	35,75 (24,67)	34,20 (25,86)
Бывшие курильщики	38,05 (23,14)	36,88 (25,26)
<b>Стадия ХОБЛ по GOLD</b>		
II	230 (46%)	230 (46%)
III	268 (53%)	263 (52%)
IV	6 (1%)	9 (2%)
<b>Использование ИГКС</b>		
Нет	282 (56%)	280 (56%)
Да	222 (44%)	222 (44%)
Обострения ХОБЛ в предшествующие 2 года	3,47 (2,01)	3,53 (1,95)

Здесь и в табл. 2 данные представлены в виде: число пациентов (%) или среднее значение (стандартное отклонение)

нее значение постдилатационной ОФВ<sub>1</sub> составило 48,95±11,8 от должного. Определение степени тяжести ХОБЛ по GOLD показало, что из 1006 рандомизированных пациентов 45,7% имели II стадию заболевания, 52,8% – III, 1,5% – IV. До исследования лечение по поводу ХОБЛ получали 756 (75%) пациентов.

После 1 года терапии при сопоставлении данных количество обострений было равно 497 у 482 пациентов в группе N-ацетилцистеина и 641 у 482 – в группе плацебо, что составляет 1,16 и 1,49 обострения на пациента соответственно (ОР 0,78, 95% ДИ 0,67–0,90; *p*=0,0011). Длительность обострений составила 14,8±13,9 дня в группе N-ацетилцистеина и 19,2±21,1 – в группе плацебо (*p*=0,003). Предшествующее использование ИГКС было единственным фактором, который значимо влиял на частоту обострений ХОБЛ (*p*<0,0001), не было выявлено значимой взаимосвязи между эффективностью терапии и использованием ИГКС (*p*=0,27) или курением (*p*=0,35),

Таблица 2. Исходные показатели легочной функции, общего состояния здоровья и использования сопутствующей терапии

	NAC 1200 мг/сут (n=504)	Плацебо (n=502)
<b>Исходные показатели спирометрии</b>		
ОФВ <sub>1</sub> после бронходилататора, л	1,22 (0,37)	1,20 (0,38)
ОФВ <sub>1</sub> после бронходилататора, % от должного	49,08% (11,88)	48,81% (11,72)
ФЖЕЛ после бронходилататора, л	2,47 (0,62)	2,47 (0,67)
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ после бронходилататора, л (%)	50,03% (9,98)	49,01% (9,84)
<b>Опросник SGRQ, баллы</b>		
Общее количество	39,98 (19,01)	41,53 (19,55)
Симптомы	43,31 (21,33)	44,45 (22,60)
Ограничение активности	50,72 (20,85)	52,11 (21,39)
Влияние на психосоциальный статус	32,73 (22,24)	34,45 (22,36)
<b>Терапия ХОБЛ до включения в исследование</b>		
ИГКС	22 (4%)	21 (4%)
ДДБА	11 (2%)	13 (3%)
ИГКС и ДДБА	236 (47%)	243 (48%)
КДБА	54 (11%)	60 (12%)
Антихолинергические препараты короткого действия	77 (15%)	81 (16%)
Антихолинергические препараты длительного действия	48 (10%)	50 (10%)
Производные ксантина	135 (27%)	134 (27%)

Примечание. ДДБА – длительно действующие β<sub>2</sub>-агонисты.

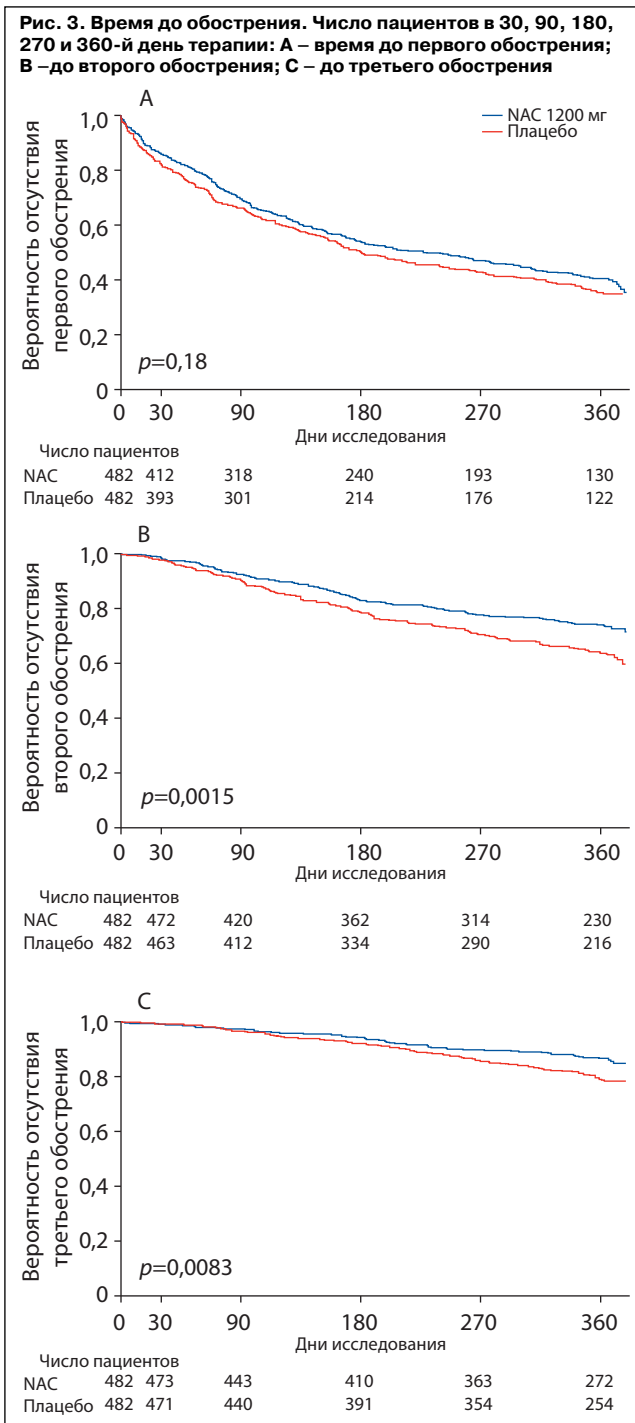
так же как и между тяжестью ХОБЛ и регулярным использованием ИГКС (*p*=0,34).

Терапия N-ацетилцистеином была достоверно более эффективной у пациентов с ХОБЛ II стадии тяжести, чем III (*p*=0,0077); рис. 2.

В группе активной терапии N-ацетилцистеином частота обострений ХОБЛ II типа по N.Anthonisen (умеренное) была достоверно ниже, чем в группе плацебо (ОР 0,73, 95% ДИ 0,55–0,96; *p*=0,0231). Однако это различие не было значимым у пациентов с легким (I тип по N.Anthonisen; ОР 0,70, 95% ДИ 0,48–1,01; *p*=0,0550) или тяжелым обострением (III тип по N.Anthonisen; ОР 0,83, 95% ДИ 0,68–1,01; *p*=0,0650).

Время до первого обострения не различалось в исследуемых группах, однако период до второго и третьего обострений был короче в контрольной группе по сравнению с группой активной терапии N-ацетилцистеином (рис. 3). Терапия N-ацетилци-

**Рис. 3. Время до обострения. Число пациентов в 30, 90, 180, 270 и 360-й день терапии: А – время до первого обострения; В – до второго обострения; С – до третьего обострения**



стеином позволила увеличить время до первого обострения у пациентов с ХОБЛ II (умеренной) стадии ( $p=0,0126$ ), однако у пациентов с III (тяжелой) стадией указанный эффект достигнут не был ( $p=0,76$ ). Сопоставление частоты обострений в группах N-ацетилцистеина и плацебо в зависимости от продолжительности терапии показало, что достоверное различие между группами выявляется уже через 6 месяцев (ОР 0,83, 95% ДИ 0,70–0,99;  $p=0,0375$  через 6 мес и ОР 0,81, ДИ 0,69–0,95;  $p=0,0105$  через 9 мес).

Частота обострений ХОБЛ, требующих применения системных ГКС или антибиотиков, была ниже в группе N-ацетилцистеина по сравнению с группой плацебо (ОР 0,83, 95% ДИ 0,69–0,99;  $p=0,0427$ ). Госпитализация потребовалась 33 пациентам группы активного лечения и 36 – контрольной (ОР 0,92, 95% ДИ 0,58–1,45;  $p=0,80$ ).

В целом 114 (24%) из 482 пациентов группы N-ацетилцистеина и 137 (28%) из 482 пациентов контрольной

**Таблица 3. Нежелательные явления**

	N-ацетилцистеин 1200 мг/сут (n=495)	Плацебо (n=495)
Нежелательные явления (зарегистрированы $\geq 1\%$ пациентов)		
Инфекции верхних ДП	42 (8%)	40 (8%)
Инфекции нижних ДП	10 (2%)	6 (1%)
Боли в ЖКТ	9 (2%)	7 (1%)
Дискомфорт в эпигастральной области	6 (1%)	10 (2%)
Зуд	6 (1%)	1 (<1%)
Головокружение	4 (1%)	9 (2%)
Диарея	5 (1%)	3 (1%)
Инфекции ДП	5 (1%)	0
Серьезные нежелательные явления ( $\geq 2$ )		
ХОБЛ	32 (6%)	36 (7%)
Ишемическая болезнь сердца	3 (1%)	0
Ишемический инсульт	2 (<1%)	0
Инфекции нижних ДП	1 (<1%)	2 (<1%)
Инфекции верхних ДП	2 (<1%)	1 (<1%)
Остеоартропатия	2 (<1%)	0

Примечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

ной группы потребовалась неотложная терапия (ОР 0,83, 95% ДИ 0,67–1,03;  $p=0,11$ ). Однако достоверное различие по данному показателю было отмечено в подгруппе больных ХОБЛ II (умеренной) стадии: 57 (26%) из 221 пациента группы плацебо нуждались в проведении неотложной терапии, в то время как в группе N-ацетилцистеина число таких пациентов составило 37 (17%) из 218 (ОР 0,66, 95% ДИ 0,46–0,95;  $p=0,0272$ ).

Динамика показателей шкалы качества жизни SGRQ по домену симптомов через 1 год терапии была более выраженной в группе N-ацетилцистеина по сравнению с плацебо: -8,87 и -4,79 балла соответственно (смешанная модель для повторных измерений -3,37 балла, 95% ДИ -6,64–-0,11;  $p=0,0430$ ). Общее количество баллов по опроснику SGRQ, так же как и количество баллов по доменам ограничения активности и влияния на психосоциальный статус, достоверно не различалось.

Значимых различий между исследуемыми группами в динамике показателей легочной функции (ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>0</sub>) выявлено не было.

Нежелательные явления были зарегистрированы у 146 (29%) из 495 пациентов, получивших хотя бы одну дозу N-ацетилцистеина, и у 130 (26%) из 495 – получивших хотя бы одну дозу плацебо (табл. 3). Нежелательные явления, в отношении которых нельзя исключить причинно-следственной взаимосвязи с исследуемым воздействием, установлены у 44 (9%) пациентов группы N-ацетилцистеина и 34 (7%) – группы плацебо ( $p=0,29$ ). Серьезные нежелательные явления были выявлены у 48 (10%) пациентов группы N-ацетилцистеина и у 46 (9%) – группы плацебо. Во время исследования умерли 5 пациентов, в том числе 4 пациента из группы активной терапии (2 – от обострения ХОБЛ, 1 – от ишемической болезни сердца, 1 – от пневмонии) и 1 пациент из группы плацебо (внезапная смерть по неустановленной причине). Ни один летальный исход не был связан с исследуемым продуктом. Отклонений лабораторных показателей в ходе исследования выявлено не было.

## Дискуссия

В исследовании PANTHEON было показано, что терапия N-ацетилцистеином в дозе по 600 мг 2 раза в сутки снижает количество обострений у пациентов с ХОБЛ. Полученные в ходе исследования данные согласуются с

результатами исследований, проводившихся в популяциях с аналогичными характеристиками: долгосрочное исследование PEACE (карбоцистеин 1500 мг/сут по сравнению с плацебо) [18] и крупномасштабные исследования TORCH [19] и UPLIFT [20]. Частота обострений в исследовании PANTHEON составила 1,49 на пациента в год, что также соответствует данным предшествующих испытаний (1,35 – в исследовании PEACE [18] и 1,70 – в исследовании по применению теофиллина) [21]. Наши первичные результаты отличались от данных исследования BRONCUS [12], в котором не было продемонстрировано отличий в эффективности N-ацетилцистеина в дозе 600 мг/сут и плацебо в отношении предупреждения обострений ХОБЛ, за исключением подгруппы пациентов, не использующих ИГКС.

Для оценки эффекта ИГКС все включенные в исследование пациенты до рандомизации были стратифицированы на группы на основании критерия регулярного использования терапии ИГКС. Соотношение пациентов, ранее использовавших и не использовавших ИГКС, в настоящем исследовании составило 1:1, в отличие от соотношения в исследовании BRONCUS (7:3), что позволило обеспечить более точный анализ эффективности N-ацетилцистеина в присутствии терапии, способной снижать количество обострений ХОБЛ. В отличие от результатов исследования BRONCUS мы не наблюдали взаимосвязи выраженности клинического эффекта с использованием ИГКС и как следствие – не проводили анализ по стратам.

Существует несколько возможных объяснений того факта, что полученные нами результаты отличались от результатов исследования BRONCUS. Во-первых, используемая нами доза N-ацетилцистеина (1200 мг/сут) была вдвое выше той, которая применялась в исследовании BRONCUS (600 мг/сут). Дозозависимый эффект N-ацетилцистеина был продемонстрирован в ряде работ [11, 14], поэтому можно было ожидать, что увеличение дозы приведет к усилению клинического эффекта терапии. Во-вторых, большее число пациентов, принявших участие в исследовании PANTHEON, было способно обеспечить необходимую для выявления достоверных различий между группами статистическую мощность. Расчет размера выборки проводился на основании ожидаемого изменения показателя первичной конечной точки, которую в исследовании BRONCUS представляла динамика величины ОФВ<sub>1</sub>, тогда как в исследовании PANTHEON, так же как в PEACE, – частота обострений ХОБЛ. Полученные нами результаты по снижению числа обострений у пациентов с ХОБЛ находятся в полном соответствии с данными долгосрочного исследования HIACE [22], в котором та же доза N-ацетилцистеина применялась у 120 пациентов в КНР (93% мужчин, средний возраст 71 год) с ХОБЛ умеренной и тяжелой стадии. В исследовании HIACE терапия N-ацетилцистеином достоверно снижала частоту обострений по сравнению с плацебо (0,96 и 1,71 обострения на пациента в год соответственно;  $p=0,019$ ).

Еще одним ключевым открытием нашего исследования явился тот факт, что наиболее выраженный эффект в отношении предупреждения обострений наблюдался у пациентов с ХОБЛ II (умеренной) стадии. Это позволяет предположить, что терапия N-ацетилцистеином может играть наиболее важную роль на ранних стадиях заболевания. Результаты нашего анализа зависимости клинического эффекта терапии от степени тяжести ХОБЛ не совпадают с данными исследования PEACE [18], в котором не было установлено взаимосвязи между указанными параметрами. Вместе с тем результаты нашего исследования полностью соответствуют данным, полученным в исследованиях TORCH [23] и UPLIFT [24], в которых, хотя и проводилась оценка эффективности других лекарственных средств, было достоверно показано, что снижение ча-

стоты обострений тем больше, чем менее выражена степень тяжести заболевания. Ранее начало терапии ХОБЛ способно обеспечить лучший контроль симптомов, замедлить прогрессирование заболевания и добиться улучшения результатов лечения.

В отношении вторичных конечных точек исследования не было получено достоверных различий между группами до первого обострения, однако время до повторного обострения было больше в группе N-ацетилцистеина, что находится в соответствии с результатами исследования PEACE [25]. Снижение частоты обострений без изменения времени до наступления первого события является интересным вопросом, который требует дополнительного изучения. Мы полагаем, что достижение эффекта в отношении повторных обострений связано с постепенно прогрессирующим антиоксидантным воздействием. Как было продемонстрировано в исследовании ECLIPSE, у пациентов, имеющих более двух обострений в течение года, риск обострений увеличен в 5,72 раза [26]. Этот факт заставляет предположить, что фокус исследования не должен быть сосредоточен исключительно на общем числе обострений, более клинически обоснованным параметром может являться частота повторных обострений.

В исследованиях PANTHEON и PEACE достоверное снижение числа обострений достигалось к 6 мес терапии, позволяя предположить, что для выраженного клинического эффекта N-ацетилцистеина необходимо регулярное длительное применение препарата.

В исследованиях PANTHEON, PEACE [18] и SFC [27] принимали участие как курящие, так и некурящие пациенты с ХОБЛ. Данные китайского общенационального исследования свидетельствуют, что доля курильщиков в популяции больных ХОБЛ составляет 61,4% [28]. Несмотря на то, что курение является наиболее важным фактором риска развития ХОБЛ, нельзя исключить и роль других факторов, например, загрязнение воздуха биотопливом и рецидивирующие инфекционные заболевания в детском возрасте. Поэтому некурящие пациенты были включены в настоящее исследование, в отличие от других крупномасштабных исследований ХОБЛ, таких как TRISTAN [29], TORCH и UPLIFT. Ответ на лечение у курящих и некурящих пациентов с ХОБЛ может различаться. В исследовании SFC (салметерол 50 мкг и флутиказон пропионат 500 мкг) было показано, что динамика додилатационной ОФВ<sub>1</sub> более выражена у некурящих пациентов по сравнению с бывшими и настоящими курильщиками [27]. M.Thomsen и соавт. [30] отметили, что течение и тяжесть заболевания у никогда не куривших пациентов с ХОБЛ фактически не отличаются от таковых у действующих и бывших курильщиков. В настоящем исследовании не было выявлено взаимосвязи между выраженностью клинического эффекта и табакокурением.

Снижение количества баллов по домену симптомов шкалы SGRQ было более выражено в группе N-ацетилцистеина по сравнению с группой плацебо, в то время как общее количество баллов по шкале SGRQ, так же как и количество баллов по доменам ограничения активности и влияния на психосоциальный статус, достоверно не различалось. Это может быть следствием в целом более низкого общего балла по шкале SGRQ в настоящем исследовании, как и в исследовании PEACE [18], по сравнению с другими клиническими исследованиями (BUD/FORM [31] и SFC [27]), в которых принимали участие китайские пациенты с ХОБЛ. Низкие показатели количества баллов по шкале SGRQ вероятно соотносятся с меньшей степенью выраженности нарушений легочной функции у пациентов с ХОБЛ.

Результаты спирометрических тестов не отличались в группах N-ацетилцистеина и плацебо, что подтверждает полученные ранее данные по антиоксидантной терапии (PEACE [18] и HIACE [22]). Мы считаем нецеле-

сообразным оценивать эффективность антиоксидантных препаратов, используя показатели спирометрии, ввиду отсутствия у них бронхолитического воздействия. Несмотря на тот факт, что симптомы, в частности одышка, являются основной причиной обращения пациентов за медицинской помощью, у большинства больных ХОБЛ II стадии их выраженность не настолько велика, чтобы существенно влиять на повседневную активность. Как следствие, доля пациентов, использующих неотложную терапию, в настоящем исследовании была мала. Тем не менее частота применения препаратов неотложной помощи у пациентов с ХОБЛ II стадии была ниже в группе N-ацетилцистеина по сравнению с группой плацебо. Снижение выраженности симптомов у пациентов с ХОБЛ умеренной и тяжелой стадий, получающих терапию N-ацетилцистеином в дозе 600 мг 2 раза в сутки, может быть связано с уменьшением размера «воздушной ловушки» [32] и улучшением функции мелких ДП [22].

По данным нашего исследования, общий профиль безопасности N-ацетилцистеина в дозе 1200/сут не отличался от профиля безопасности N-ацетилцистеина в дозе 600/сут.

Исследования PANTHEON и PEACE свидетельствуют в пользу стратегии длительной антиоксидантной терапии с использованием N-ацетилцистеина для предупреждения обострений ХОБЛ у пациентов в Китае. Мы считаем, что влияние на воспалительный ответ, а также прямое и непрямое антиоксидантное действие являются факторами терапевтического воздействия при ХОБЛ [7–9].

N-ацетилцистеин и карбоцистеин относятся к классу антиоксидантных препаратов, при этом механизмы их действия различаются. Однако карбоцистеин активирует сиаловую трансферазу, под влиянием которой замедляется продукция кислых муцинов. N-ацетилцистеин имеет двойной механизм антиоксидантного воздействия. Свободная тиоловая группа молекулы N-ацетилцистеина обладает прямым антиоксидантным действием на свободные радикалы и служит донором цистеина для внутриклеточного синтеза глутатиона, обеспечивая непрямой антиоксидантный эффект. Клинический эффект N-ацетилцистеина также может объясняться способностью препарата ингибировать адгезию патогенных микроорганизмов к клеткам слизистой оболочки ротоглотки и подавлять репликацию респираторного синцитиального вируса [33]. Большинство препаратов для терапии ХОБЛ имеет ингаляционный путь введения, тогда как возможность перорального приема N-ацетилцистеина может быть более удобной для пациентов.

PANTHEON – самое крупномасштабное, полностью соответствующее принципам доказательной медицины исследование эффективности N-ацетилцистеина у пациентов с ХОБЛ II и III стадии. Однако наше исследование имеет ряд ограничений. Расчетный размер выборки составил 1250 пациентов, но набор в исследование был остановлен после рандомизации 1006 пациентов в связи с медленной скоростью набора. После рассмотрения данного вопроса руководящий комитет исследования счел полученный размер выборки достаточным для достижения значимой разницы показателей первичной конечной точки. Другим ограничением, которое может затруднять интерпретацию результатов, являлось выявление обострений на основании самостоятельной оценки их пациентами. Более точным признаком обострений могла служить необходимость приема системных ГКС или антибиотиков, однако такой подход имел риск недостаточной диагностики, поскольку некоторые пациенты не использовали бы данные препараты по экономическим, логистическим и иным причинам. В исследовании PANTHEON принимали участие только китайские пациенты. Мож-

но прогнозировать, что хороший клинический эффект возможно получить и у пациентов с ХОБЛ I стадии, и данное положение должно стать предметом будущих исследований. Необходимо также проведение фармакоэкономического анализа предлагаемой терапии.

## Выводы

Результаты, полученные в ходе исследования PANTHEON, позволяют сделать вывод, что стратегия антиоксидантного воздействия, такого как высокодозная терапия N-ацетилцистеином, является крайне важным фактором в снижении уровня обострений ХОБЛ. Достижение выраженного клинического эффекта при проведении антиоксидантной терапии возможно только при долгосрочном и регулярном лечении. Раннее начало лечения позволит предупредить прогрессирование ХОБЛ. Необходимы дальнейшие исследования эффективности антиоксидантной терапии у пациентов с ХОБЛ I (легкой) стадии заболевания.

## Декларация конфликта интересов

Авторы признают, что финансирование, лекарственные препараты, а также оплата за проезд 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.

## Литература

1. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG 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: 347–65.
2. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847–52.
3. Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 698–702.
4. Wouters EF. The burden of COPD in The Netherlands: results from the confronting COPD survey. *Respir Med* 2003; 97 (Suppl. C): S51–59.
5. Blackwell TS, Blackwell TR, Holden EP et al. In vivo antioxidant treatment suppresses nuclear factor- $\kappa$ B activation and neutrophilic lung inflammation. *J Immunol* 1996; 157: 1630–37.
6. van Overveld FJ, 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): 135–42.
7. Dekhuijzen PNR. Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004; 23: 629–36.
8. Ueno T, Yamada M, Igarashi Y, Ogawa T. N-acetylcysteine protects osteoblastic function from oxidative stress. *J Biomed Mater Res A* 2011; 99: 523–31.
9. Sadowska AM, Manuel-Y-Keenoy B, De Backer WA. 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 EM, Berthel 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: 209–21.
11. Gerrits CM, Herings RM, Leufkens HG, Lammers JW. N-acetylcysteine reduces the risk of re-hospitalisation among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 795–98.
12. Decramer M, Rutten-van Mölken M, Dekhuijzen PN 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: 1552–60.
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: 542–51.
14. Zuin R, Palamidese A, Negrin R et al. High dose N-acetylcysteine in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Drug Invest* 2005; 25: 401–8.

15. Zheng JP, Wen FQ, Bai CX et al. High-dose N-acetylcysteine in the prevention of COPD exacerbations: rationale and design of the PANTHEON study. *COPD* 2013; 10: 164–71.
16. Antonisen NR, Manfreda J, Warren CPW et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196–204.
17. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J* 2003; 21 (Suppl. 41): 46–53.
18. Zheng JP, Kang J, Huang SG et al. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2008; 371: 2013–18.
19. Calverley PM, Anderson JA, Celli B et al. TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775–89.
20. Tashkin DP, 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: 1543–54.
21. Zbou 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: 603–10.
22. Tse HN, Raiteri L, Wong KY et al. High-dose N-acetylcysteine in stable chronic obstructive pulmonary disease: the 1-year, double-blind, randomised, placebo-controlled HIACE study. *Chest* 2013; 144: 106–18.
23. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM 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, for the UPLIFT investigators. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1171–78.
25. Zheng JP, Zhong NS, Jiang M, Zeng GQ. Carbocisteine for acute exacerbations of COPD – authors' reply. *Lancet* 2008; 372: 1631–32.
26. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1128–38.
27. Zheng JP, Yang L, Wu YM et al. The efficacy and safety of combination salmeterol (50 µg)/fluticasone propionate (500 µg) inhalation twice daily via Accubaler in Chinese patients with COPD. *Chest* 2007; 132: 1756–63.
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: 753–60.
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: 449–56.
30. Thomsen M, Nordestgaard BG, 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: 543–50.
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: 257–65.
32. Stav D, Raz M. Effect of N-acetylcysteine on air trapping in COPD: a randomised placebo-controlled study. *Chest* 2009; 136: 381–86.
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.