

Tiotropis – saugus vaistas net ir patyrusiems širdies komplikacijas

Retrospektyvioji UPLIFT® tyrimo duomenų analizė

IVADAS

Tiotropis yra anticholinerginis bronchus plečiantis vaistas, skirtas palengvinti lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) simptomus, suretinti ligos paūmėjimus. Vaistas gali būti skiriamas sausų miltelių per *HandiHaler*® inhaliatorių (18 µg 1 k./d.) arba išpurškiamo tirpalo per smulkią miglą formuojantį inhaliatorių (angl. *soft mist inhaler*) *Respimat*® (du įkvėpimai po 2,5 µg 1 k./d.) pavidalu. *Respimat*® inhaliatorius buvo sukurtas norint kiek įmanoma pagerinti vaistų įkvėpimą, padidinti vaisto dalelių kaupimąsi plaučiuose ir mažesne vaistų doze pasiekti geriausių gydymo efektą. *HandiHaler*® pranašumai: įkvepiama vaisto dozė nepriklauso nuo įkvėpimo pastangų, inhaliatorių naudoti visiškai nesudėtinga [1, 2, 3]. Farmakokinetikos analizė rodo, kad sisteminis tiotropio poveikis panašus tiek vartojant 18 µg per *HandiHaler*®, tiek 5 µg per *Respimat*® inhaliatorių [4, 5]. Klinikinių tyrimų duomenimis, tiotropis *Respimat*® ne mažiau veiksmingas kaip tiotropis *HandiHaler*® – išvados padarytos remiantis plaučių funkcijos rodikliais ir skubios pagalbos, kitaip simptominių, vaistų poreikiu [4, 5] bei LOPL paūmėjimo rizika [6]. Tiotropio vartojimo saugumas yra pripažintas ne tik tyrimų metu, bet ir klinikinėje praktikoje, tačiau dėl abejonių jo saugumu širdies patologiją turintiems pacientams pakartotinai įvertinti duomenys ketverius metus trukusio UPLIFT® (angl. *Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium*) tyrimo atkreipiant dėmesį į tiotropio *HandiHaler*® saugumą pacientams, tyrimo metu patyrusiems miokardo infarktą, širdies nepakankamumą arba širdies ritmo sutrikimą.

KODĖL SUSIRŪPINTA TIOTROPIO SAUGUMU

Tiotropio saugumu suabejota, pasirodžius aposteriorinei analizei, kurios išvadose teigiama, kad tiotropio *Respimat*® 5 µg vartojusių pacientų grupėje nustatytas didesnis mirčių dažnumas nei placebo grupėje (nors skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas) ir didesnis mirtingumas LOPL pacientų, kurie širdies ritmo sutrikimų turėjo jau atsitiktinės atrankos vykdymo metu [7]. Kaip širdies ritmo sutrikimai susiję su mirtimi, liko neaišku, tačiau priežastinio ryšio su tiotropiu *Respimat*® nenustatyta. Pasirodė ir kitų autorių panašaus turinio sisteminių apžvalgų bei metaanalizių, kuriose taip pat kalbėta apie galimą tiotropio, vartojamo per *Respimat*® inhaliatorių, poveikį LOPL pacientų mirtingumo padidėjimui [8, 9, 10]. Siekiant įvertinti tiotropio *Respimat*® saugumą buvo atliktas TIOSPIR™ (angl. *The Tiotropium Safety and Performance in Respimat Trial*) tyrimas, kuriame dalyvavo apie 18 tūkst. pacientų. Didesnio mirtingumo ar didesnės mirties rizikos tiotropį *Respimat*® vartojusių pacientų grupėje, palyginti su tiotropio *HandiHaler*® grupe, nenustatyta, o mirčių priežastys abiejose grupėse buvo panašios [6]. TIOSPIR™ tyrime pateikti patikimi duomenys apie tiotropio *Respimat*® saugumą ir veiksmingumą, palyginti su *HandiHaler*®, gydant pacientus, sergančius vidutinio sunkumo bei sunkia LOPL ir įvairiomis gretutinėmis ligomis, kurie rodo, kad reikia kritiškai vertinti mažesnės apimties duomenų bazių ir stebėjimo tyrimų metaanalizių saugumo rezultatus.

Norint įsitikinti rezultatais UPLIFT® tyrimo, kuriame vertintas tiotropio *HandiHaler*® saugumas, išnagrinėtos metaanalizės, duomenų apžalvos, bet didesnio tiotropį vartojusių pacientų mirtingumo nuo visų priežasčių irgi nebuvo nustatyta [11, 12, 13, 14].

Diskusijos apie galimą tiotropio, inhaliuojamo per *Respimat*® ir *HandiHaler*® inhaliatorių, skirtingą poveikį mirtingumui, širdies ir kraujagyslių sistemai paskatino pakartotinai įvertinti ankstesnių LOPL ir tiotropio klinikinių tyrimų duomenis ir įsitikinti išvadų pagrįstumu.

UPLIFT® TYRIMO APOSTERIORINĖ ANALIZĖ

Didelės apimties (beveik 6000 LOPL sergančių pacientai) 4 metų trukmės atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamame dvigubai aklame paralelinių grupių tyrime UPLIFT® vertintas tiotropio *HandiHaler*® saugumas (kontrolinė grupė – placebo). Tirti vidutinio sunkumo, sunkia ar labai sunkia LOPL sergantys asmenys. Šio tyrimo aposteriorinės (angl. *post-hoc*) analizės tikslas – įvertinti mirtingumą nuo visų priežasčių (įskaitant širdies patologiją ir atvejus, kai priežastis liko nežinoma) ir sunkaus nepageidaujamo poveikio širdžiai atvejus, taip pat galimą priežastinį ryšį su tiotropiu (į analizę įtraukti tik tyrimą baigę asmenys). Dauguma pacientų, turinčių širdies sutrikimų, dėl kurių jie būtų neatitikę tyrimo sąlygų ir nebūtų galėję dalyvauti tyrime, tęsė dalyvavimą tyrime, išreiškę savo norą ir taip suteikę galimybę gauti daugiau vaisto saugumo įrodymų.

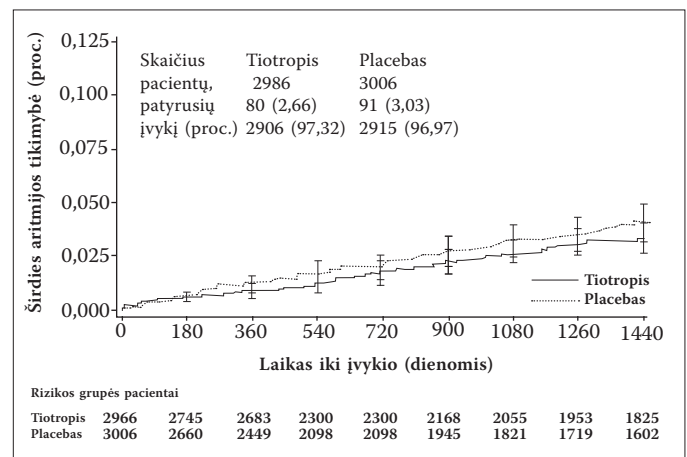
Tiotropį inhaliavusių asmenų grupėje buvo nustatytas mažesnis mirtingumo rodiklis, lyginant su placebo [9]. Skaitine išraiška, analizuojant visus tirtus asmenis, kurių gyvybiniai rodikliai buvo prieinami, mirė 921 pacientas (tyrimas truko iki 1440 dienų): 14,4 proc. tiotropio grupėje ir 16,3 proc. placebo grupėje (rizikos santykis (RS) – 0,87; 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 0,76–0,99) [17]. Siekiant įvertinti tiotropio *HandiHaler*® saugumą pacientams, patyru-

siems naują širdies komplikaciją tyrimo metu, atlikta ir pacientų, UPLIFT® tyrimo metu patyrusių širdies aritmiją, miokardo infarktą ar širdies nepakankamumą, duomenų analizė vertinant mirtingumą nuo visų priežasčių ir sunkų nepageidaujamą poveikį širdžiai, įskaitant mirtį nuo širdies komplikacijų bei nuo neaiškių priežasčių. Į UPLIFT® tyrimą nebuvo įtraukti asmenys, kurie per ≤6 mėnesius iki tyrimo pradžios patyrė naują miokardo infarktą, nestabilią ar gyvybei gresiančią širdies aritmiją arba vienerių metų laikotarpiumi širdies aritmiją, kai buvo reikalingas intervencinis gydymas ar keistas medikamentinis gydymas arba per praėjusius metus buvo gydomi stacionare nuo širdies nepakankamumo (pagal Niujorko širdies asociaciją III ar IV klasės). Atrinkti pacientai buvo suskirstyti į grupes, jiems buvo skiriamas gydymas 18 μg tiotropio arba placebo 1 k./d. per *HandiHaler*® [17]. Tyrimo metu inhaliuojamieji vaistai, išskyrus kitus anticholinerginius, nebuvo uždrausti. Vizitai vyko pirmą, trečią, o vėliau kas tris mėnesius visą 4 metų tyrimo laikotarpį. Aposteriorinei analizei atrinkti pacientai, patyrę širdies komplikaciją: aritmiją, miokardo infarktą ar širdies nepakankamumą. Pacientų, gydytų tiotropiu, rezultatai buvo palyginti su placebo grupės. Į vertinimą įtrauktas laikas iki pirmo nepageidaujamo širdies reiškinio atsiradimo, sunkūs nepageidaujami reiškiniai bei sunkus nepageidaujamas poveikis širdžiai po pirmo nepageidaujamo širdies reiškinio.

Gyvybinių rodiklių analizei mirtimi pasibaigusiais nepageidaujamais reiškiniais buvo laikomi tie, kai mirtis įvyko ≥1 dieną po pirmos širdies komplikacijos (aritmijos, miokardo infarkto ar širdies nepakankamumo) ir per 1440 dienų nuo gydymo pradžios. Gydymo poveikio analizei vertinti naudoti nepageidaujami reiškiniai, įvykę ≥1 dieną po pirmos širdies komplikacijos (aritmijos, miokardo infarkto ar širdies nepakankamumo) iki buvo nutrauktas gydymas ir dar 30 dienų.

Į aposteriorinę analizę įtraukti ir sudėtiniai didieji širdies ir kraujagyslių sistemos nepageidaujami reiškiniai: mirtimi pasibaigę širdies ir kraujagyslių sistemos nepageidaujami reiškiniai kartu su įvykusiu miokardo infarktu (mirtinu ar nemirtinu), insultu (mirtinu ar nemirtinu), staigios mirtys, staigios mirtys ir mirtys nuo širdies komplikacijų.

UPLIFT® tyrimo dalyvavo 5993 atsitiktinai atrinkti pacientai, iš kurių 2987 buvo skirta tiotropio, o 3006 – placebo. Tyrimo metu 400 pacientų patyrė širdies aritmiją: 197 placebo grupėje ir 203 tiotropio grupėje. Dėl įvykusios aritmijos gydymas nutrauktas 26 pacientams: 16 placebo grupėje ir 10 tiotropio grupėje. Kaplan-Meier analize nustatyta tendencija, kad tiotropio grupėje pirmoji aritmija įvyko praėjus ilgesniam laiko tarpui nuo gydymo pradžios (1 pav.) [1]. Vidutinė gydymo trukmė po pirmos širdies aritmijos buvo 576,0 dienos (standartinis nuokrypis (SD) – 454,3) placebo ir 518,8 dienos (SD – 438,0) – tiotropio grupėje. 60,2 proc. (109 iš 181) pacientų, kurie inhaliavo placebo, po įvykusio širdies ritmo sutrikimo tyrimo metu dar patyrė ir sunkų nepageidaujamą reiškinį, o 20,4 proc. (37 iš 181) – sunkų širdies nepageidaujamą reiškinį [1]. Panašia procentine išraiška pacientai pasiskirstė ir tiotropio grupėje – 53,9 proc. (104 iš 193) patyrė sunkių ir 22,8 proc. (44/193) sunkių širdies nepageidaujamų reiškinų. 19,9 proc. pacientų placebo grupėje ir 14,5 proc. tiotropio grupėje pasireiškė širdies aritmija ir įvyko mirtimi pasibaigęs nepageidaujamas reiškinys [1].

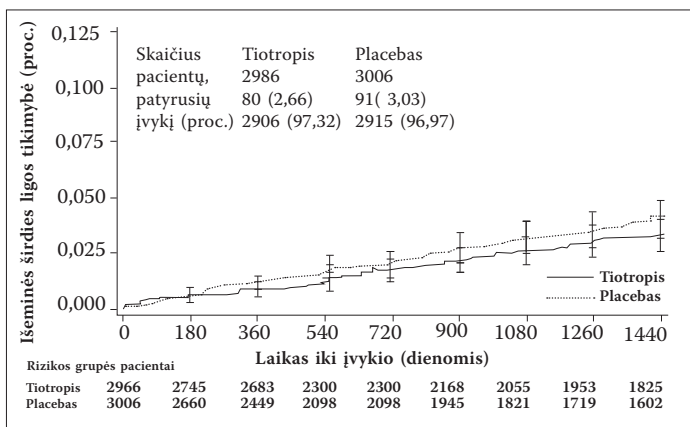


1 pav. Laiko, kai UPLIFT® tyrime įvyko pirmoji širdies aritmija, Kaplan-Meier analizė [1]

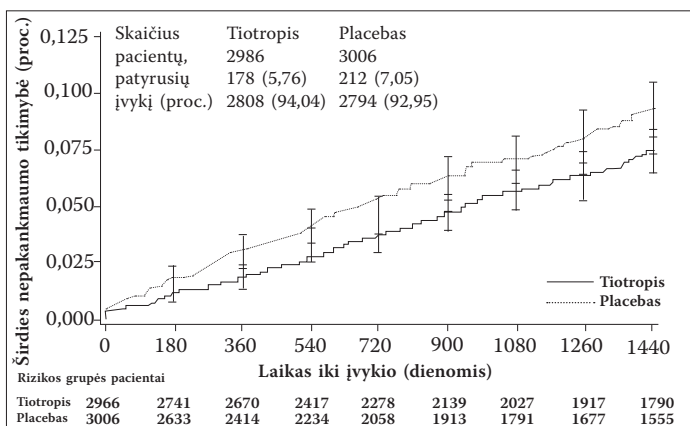
Gyvybinių rodiklių analizės rezultatai buvo panašūs: dažnesni mirtimi pasibaigę nepageidaujami reiškiniai nustatyti placebo (21,0 proc.), o ne tiotropio (17,6 proc.) grupėje [1]. Įvertinus didžiuosius širdies nepageidaujamus reiškinius, paaiškėjo, jog tiotropio grupėje jie nebuvo dažnesni. Pacientams, tyrimo metu patyrusiems širdies aritmiją, didžiųjų širdies nepageidaujamų reiškinų dažnumas buvo 13,8 proc. placebo grupėje, lyginant su 7,8 proc. tiotropio grupėje. Mirtinų didžiųjų širdies nepageidaujamų reiškinų tyrimo metu patyrė 8,3 proc. pacientų, vartojusių placebo, ir 5,2 proc. pacientų, gydytų tiotropiu; tyrimo metu didžiųjų nepageidaujamų širdies reiškinų ir neaiškios priežasties mirčių atvejų atitinkamai grupėse buvo 9,9 proc. ir 6,7 proc. [1].

Per tyrimo laikotarpį 172 pacientams pasireiškė miokardo infarktas: 92 placebo grupėje ir 80 tiotropio grupėje. Po pirmojo įvykio gydymas nutrauktas 41 pacientui: 24 – placebo grupėje, 17 – tiotropio grupėje. Panašiai kaip ir širdies aritmijų atveju, Kaplan-Meier analizė atskleidė tendenciją, kad inhaliuojant tiotropį miokardo infarktas ištiko vėliau nei inhaliuojant placebo (2 pav.). Vidutinė gydymo trukmė po įvykusio miokardo infarkto buvo 581,7 dienos (SD – 444,1) placebo grupėje ir 580,6 dienos (SD – 427,6) tiotropio grupėje [1]. 55,9 proc. placebo vartojusių pacientų, kuriuos tyrimo metu ištiko miokardo infarktas, vėliau (po patirto infarkto) įvyko sunkus nepageidaujamas reiškinys ir 27,9 proc. sunkus širdies nepageidaujamas reiškinys, tiotropio grupėje – atitinkamai 68,3 proc. ir 28,6 proc. pacientų. Mirtimi pasibaigusius nepageidaujamus reiškinius tyrimo eigoje patyrė 16,2 proc. pacientų placebo grupėje ir 9,5 proc. pacientų tiotropio grupėje. Įvertinus didžiuosius širdies nepageidaujamus reiškinius, nustatyta, jog jie tiotropio grupėje nebuvo dažnesni. Pacientams, tyrimo metu patyrusiems miokardo infarktą, didžiųjų nepageidaujamų širdies reiškinų dažnumas buvo 16,2 proc. placebo grupėje, palyginti su 9,5 proc. tiotropio grupėje [1]. Mirtimi didieji širdies nepageidaujami reiškiniai atitinkamai grupėse buvo 7,4 proc. ir 4,8 proc.

Tiriamuoju laikotarpiu širdies nepakankamumą patyrė 397 asmenys: 213 placebo ir 184 tiotropio grupėse. Įvykus pirmam širdies nepakankamumo atvejui gydymas buvo nutrauktas 56 pacientams: 27 – placebo grupėje ir 29 – tiotropio grupėje. Kaplan-Meier analizė atskleidė tendenciją, kad tiotropio grupėje pirmasis širdies nepakankamumo atvejis įvyko praėjus ilgesniam laikotarpiui nuo



2 pav. Laiko, kai UPLIFT® tyrime įvyko pirmasis miokardo infarktas, Kaplan-Meier analizė



3 pav. Laiko, kai UPLIFT® tyrime pasireiškė pirmasis širdies nepakankamumas, Kaplan-Meier analizė [1]

gydymo pradžios (3 pav.) [1]. Vidutinė gydymo trukmė po įvykusio širdies nepakankamumo buvo 474, 3 dienos (SD – 417,6) placebo grupėje ir 447,0 dienų (SD – 399,4) – tiotropio grupėje. 60,8 proc. placebo inhaliavusių pacientų, kurie tyrimo metu patyrė širdies nepakankamumą, įvyko sunkus nepageidaujamas reiškinys ir 23,7 proc. sunkus širdies nepageidaujamas reiškinys. Tiotropio grupėje rezultatai atitinkamai 58,7 proc. ir 28,4 proc. (lentelė).

Analizuojant gyvybinius rodiklius nustatyta, kad po įvykusio širdies nepakankamumo, mirtimi pasibaigusių nepageidaujamų reiškinų panašiai buvo tiek placebo (22,0 proc.), tiek tiotropio (21,9 proc.) grupėse. Įvertinus didžiuosius širdies nepageidaujamus reiškinus, nustatyta, jog jie tiotropio grupėje nebuvo dažnesni. Pacientams, tyrimo metu patyrusiems širdies nepakankamumą, didžiųjų širdies nepageidaujamų reiškinų dažnumas buvo 12,4 proc. placebo grupėje ir 10,3 proc. – tiotropio grupėje. Mirtini didieji širdies nepageidaujami reiškiniai atitinkamai grupėse buvo 7,0 proc. ir 7,1 proc., kartu vertinant ir mirtis nuo neaiškios priežasties – atitinkamai 8,6 proc. ir 7,1 proc. [1].

UPLIFT® tyrimas patvirtino tiotropio saugumą širdies sistemos atžvilgiu [11, 18]. Tiotropio *HandiHaler*® grupėje (lyginant su placebo) nenustatyta didesnio sunkių ar mirtimi pasibaigusių nepageidaujamų reiškinų, įskaitant mir-

tis nuo širdies komplikacijų ir nuo neaiškios priežasties, dažnumo pacientams, UPLIFT® tyrimo metu patyrusiems širdies aritmiją, miokardo infarktą arba širdies nepakankamumą, taip pat nenustatyta ir didesnio tiek bendrų, tiek širdies sunkių nepageidaujamų reiškinų dažnumo ar didesnio mirtingumo. Tiotropis nepadidino bendro ir širdies sunkių nepageidaujamų reiškinų atvejų dažnumo ir pacientams, anksčiau patyrusiems sunkias širdies komplikacijas (šie rezultatai gauti vertinant pacientų, savo noru nepasitraukusių iš tyrimo net jo metu įvykus širdies komplikacijai).

APIBENDRINIMAS

Remiantis aposteriorinės analizės, vertinusios UPLIFT® tyrimo rezultatus, duomenimis, galima daryti išvadą, kad tiotropio *HandiHaler*® vartojimas yra saugus tiek po naujai įvykusios, tiek po anamnezėje buvusios širdies komplikacijos. Kaplan-Meier analizė atskleidė vėlesnio sunkių nepageidaujamų širdies reiškinų atsiradimo tendenciją tiotropio *HandiHaler*® grupėje, palyginti su placebo. Širdies komplikaciją patyrusiems pacientams, kurie toliau tęsė dalyvavimą tyrimo UPLIFT® bei gydymą tiotropiu, nebuvo nustatyta didesnės mirtingumo nuo visų priežasčių ar širdies sunkių nepageidaujamų reiškinų rizikos. Tiotropio grupėje, palyginti su placebo, nebuvo padidėjusi mirtingumo ir sunkių nepageidaujamų komplikacijų dėl pagrindinių širdies nepageidaujamų reiškinų rizika. Pacientams, kurie nebūtų buvę įtraukti į tyrimą dėl širdies patologijos, inhaliuojant tiotropį didesnės rizikos patirti širdies komplikacijas, mirtį nuo širdies patologijos ar sunkių nepageidaujamų reiškinį nebuvo. Taigi, tiotropio skyrimas LOPL gydyti yra pagrįstas vaisto veiksmingumo ir saugumo įrodymais.

LITERATŪRA

1. Tashkin DP, Leimer I, Metzdorf N, Decramer M. Cardiac safety of tiotropium in patients with cardiac events: a retrospective analysis of the UPLIFT® trial. *Respiratory Research* (2015) 16:65.
2. Hochrainer D, Holz H, Kreher C, Scaffidi L, Spallek M, Wachtel H. Comparison of the aerosol velocity and spray duration of Respimat Soft Mist inhaler and pressurized metered dose inhalers. *J Aerosol Med.* 2005;18:273–82.
3. Pitcairn G, Reader S, Pavia D, Newman S. Deposition of corticosteroid aerosol in the human lung by Respimat Soft Mist inhaler compared to deposition by metered dose inhaler or by Turbuhaler dry powder inhaler. *J Aerosol Med.* 2005;18:264–72.
4. Ichinose M, Fujimoto T, Fukuchi Y. Tiotropium 5microg via Respimat and 18microg via HandiHaler; efficacy and safety in Japanese COPD patients. *Respir Med.* 2010;104:228–36.
5. van Noord JA, Cornelissen PJ, Aumann JL, Platz J, Mueller A, Fogarty C. The efficacy of tiotropium administered via Respimat Soft Mist Inhaler or HandiHaler in COPD patients. *Respir Med.* 2009;103:22–9.
6. Wise RA, Anzueto A, Calverley P, Dahl R, Dusser D, Pledger G, et al. The Tiotropium Safety and Performance in Respimat Trial (TIOSPIR), a large scale, randomized, controlled, parallel-group trial-design and rationale. *Respir Res.* 2013;14:40.
7. Tiotropium (Spiriva) Respimat: evaluation of fatal events [http://trials.boehringer-ingenelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/Pooled%20analysis/PA_205.372_251_252_254_255_U10-3255-01.pdf].
8. Dong YH, Lin HH, Shau WY, Wu YC, Chang CH, Lai MS. Comparative safety of inhaled medications in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax.* 2013;68:48–56.
9. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;7:CD009285.
10. Singh S, Loke YK, Enright PL, Furberg CD. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2011;342:d3215.

Pagal Tashkin DP, Leimer I, Metzdorf N, Decramer M. *Cardiac safety of tiotropium in patients with cardiac events: a retrospective analysis of the UPLIFT® trial. Respiratory Research* (2015) 16:65 parengė R. Nutautienė