

Tiotropio *Respimat*[®] saugumas ir efektyvumas TIOSPIR tyrimo duomenimis

Virginija Kalinauskaitė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

IVADAS

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra viena pagrindinių sergamumo ir mirtingumo priežasčių pasaulyje. Liga pasireiškia nevisiškai išnykstančia kvėpavimo takų obstrukcija, kuri progresuoja ir lemia iškreiptą plaučių uždegimo reakciją į įkvėpiamas kenksmingas daleles ar dujas. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, LOPL nusineša maždaug 2 750 tūkst. gyvybių (4,8 proc. mirčių) per metus [1]. Prognozuojama, jog iki 2020 metų LOPL taps trečia dažniausia mirties priežastimi pasaulyje [2]. LOPL susirgusius asmenis labai svarbu tinkamai gydyti. Pagal GOLD (angl. *The Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease*) 2011 rekomendacijas, LOPL gydymas skiriamas įvertinus ne tik bronchų obstrukcijos spirometrinį FEV₁ (forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę) rodiklį, bet ir simptomų sunkumą, paūmėjimų anamnezę. Atnaujintose GOLD rekomendacijose (GOLD 2013) bronchus plečiantys vaistai išlieka pagrindiniai LOPL simptomus gydantys vaistai (tiek esant lengvai, tiek labai sunkiai LOPL). Gausu atliekamų klinikinių tyrimų, vertinančių LOPL gydymui skiriamų vaistų efektyvumą, saugumą. Kartais jų duomenys būna labai prieštaringi, todėl rezultatams patvirtinti arba paneigti reikia papildomų (lyginamųjų) klinikinių tyrimų. Tiotropis, vienas iš dažniausiai vartojamų bronchus plečiančių vaistų sergant LOPL, taip pat plačiai tyrinėjamas saugumo ir efektyvumo požiūriu.

TIOTROPIS RESPIMAT[®] AR TIOTROPIS HANDIHALER[®]

Tiotropis – ilgai veikiantis bronchus plečiantis anticholinerginis vaistas. Iki šiol atliktų klinikinių tyrimų duomenimis, vaistas pagerina LOPL pacientų plaučių funkciją, gyvenimo kokybę, fizinio krūvio toleravimą, suretina ligos paūmėjimus [3–9]. Daugelyje šalių tiotropis vartojamas sau-

sų miltelių forma (inhaliuojamas per *HandiHaler*[®], dozė – 18 µg) arba vandeninio tirpalo (inhaliuojamo per *Respimat*[®] inhaliatorių, dozės – 2,5 µg ir 5 µg).

Tiotropio *Respimat*[®] saugumu susirūpinta po to, kai, analizuojant trijų vienerius metus trukusių klinikinių tyrimų ir vieno 6 mėnesius trukusio placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo duomenis, buvo nustatyta daugiau mirčių tiotropio *Respimat*[®] 5 µg vartotojų grupėje (rizikos santykis – 1,33; 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 0,93–1,92), ypač pacientų, turinčių širdies ritmo sutrikimų [10, 11]. Visa tai paskatino dar ir dabar besitęsiančias diskusijas apie galimą anticholinerginių vaistų sukeliama nepageidaujamą poveikį širdžiai, ypač dėmesys atkreiptas į tiotropį *Respimat*[®] inhaliatoriuje [16]. Remiantis anksčiau atliktomis saugumo analizėmis, kuriose buvo tirta tiotropio *Respimat*[®] 5 µg dozė [11], pradėtas didelės apimties atsitiktinių imčių perspektyvusis tiotropio *Respimat*[®] saugumą ir efektyvumą vertinantis tyrimas TIOSPIR.

PIRMIEJI TIOSPIR KLINIKINIO TYRIMO DUOMENYS

TIOSPIR (angl. *Tiotropium Safety and Performance in Respimat*) – atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, paralelinių grupių tyrimas, kurio tikslas – palyginti saugumą ir efektyvumą tiotropio, vartojamo per *Respimat*[®] inhaliatorių, su tiotropiu, vartojamu per *HandiHaler*[®] (atkreipiant dėmesį į mirties riziką ir širdies kraujagyslių ligas (ŠKL)). Tyrime dalyvavo 17 135 LOPL sergantys pacientai. TIOSPIR tyrime dalyvavo ne jaunesni kaip 40 metų asmenys, sergantys LOPL, rūkę ne mažiau kaip 10 pakmečių ir kuriems podilatacinio spirometriniu tyrimu nustatytas Genslerio indeksas (forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę ir forsutos gyvybinės plaučių talpos santykis, FEV₁/FVC) buvo ≤ 0,7, o FEV₁ ≤ 70 proc. būtinąjo dydžio. Tyrime dalyvavo ir pacientai, sergantys ŠKL, išskyrus patyrusius miokardo infarktą per pastaruosius 6 mėn. ar gydytus

stacionare nuo 3–4 funkcinės klasės širdies nepakankamumo. TIOSPIR tyrime negalėjo dalyvauti asmenys, metų laikotarpiu patyrę nestabilų ar gyvybei grėsmingą širdies ritmo sutrikimą, dėl kurio reikėjo skirti naują ar keisti esamą gydymą. TIOSPIR tyrimo pacientai buvo suskirstyti į tris grupes vartoti 2,5 µg, 5 µg ar 18 µg tiotropio (pirmųjų dviejų grupių tiriamieji vaistą inhaliavo per *Respimat*[®], trečios – per *HandiHaler*[®] inhaliatorių) [21]. Kiekvienas tyrime dalyvavęs pacientas gavo po 2 inhaliatorius (vieną inhaliatorių su 1,25 µg ar 2,5 µg *Respimat*[®] arba 18 µg *HandiHaler*[®] inhaliatorių), tačiau tik viename iš jų buvo tiotropio (kitame – placebo). Pacientai tyrimo metu galėjo vartoti visus iki šiol vartotus vaistus LOPL gydyti, išskyrus anticholinerginius [21]. Svarbiausiu vaisto saugumo rodikliu pasirinktas laikas iki mirties (nepriklausomai nuo mirties priežasties), apskaičiuojamas naudojant proporcingos rizikos santykį ar santykinę mirties riziką tarp tiriamųjų grupių. Pirminiu vaisto efektyvumo rodikliu nuspręsta laikyti riziką pirmajam LOLP paūmėjimui įvykti, antriniu – LOPL paūmėjimų skaičių (ypač sunkių LOPL paūmėjimų), laiką iki pirmojo vidutinio sunkumo ar sunkaus LOPL paūmėjimo, laiką iki sunkių širdies ir kraujagyslių sistemos nepageidaujamų reiškinių.

Tyrimo centre pacientai lankėsi kas 12 sav., paskutinis vizitas – praėjus 30 dienų po gydymo pabaigos. Spirometrijos tyrimai buvo atliekami centruose, turinčiuose patirties juos atlikti. Spirometrija buvo atlikta 1 370 tyrimo dalyvių per pradinį vizitą, vėliau kas 24 sav. matuojant rytinį FEV₁ ir FVC.

Pirminės mirtingumo analizės metu vertinti visų pacientų, įkvėpusių nors vieną tiriamojo vaisto dozę ir stebėtų iki tyrimo pabaigos, duomenys. Pacientų, kurių stebėjimas nutrūko be aiškios priežasties, duomenys buvo vertinti iki tos datos, kada paskutinį kartą atliktas stebėjimo vizitas. Vertinti tik tie su tyrimu susiję ir mirtimi pasibaigę nepageidaujami reiškiniai, kurie įvyko tyrimo metu ir per 30 dienų po tyrimo nutraukimo. Tyrimo trukmė – 2010-05–2011-04, tyrimas baigtas 2013 m. gegužės mėn. Tyrimo dalyvavo 17 183 pacientai, kurie atitiko įtraukimo kriterijus. Iš jų bent vieną tiriamojo vaisto dozę įkvėpė 17 135 pacientai. Vidutinė gydymo trukmė visose grupėse buvo 835 dienos, stebėjimo trukmė – 2,3 m. Tiriamo preparato vartojimo trukmė buvo 11 405 paciento metai tiotropio 2,5 µg *Respimat*[®], 11 343 paciento metai tiotropio 5,0 µg *Respimat*[®] ir 11 337 paciento metai tiotropio 18 µg *HandiHaler*[®] grupėse. Esminėmis charakteristikomis pacientų grupės nesiskyrė.

Mirtis nuo bet kurios priežasties stebėjimo laikotarpiu ištiko 7,7 proc. pacientų, vartojusių tiotropio 2,5 µg *Respimat*[®], 7,4 proc. – tiotropio 5 µg *Respimat*[®] ir 7,7 proc. tiotropio 18 µg *HandiHaler*[®] (1 A, B pav.). Panašūs rezultatai pastebėti ir analizuojant mirtimi pasibaigusius nepageidaujamų reiškinių dėl bet kurios priežasties duomenis

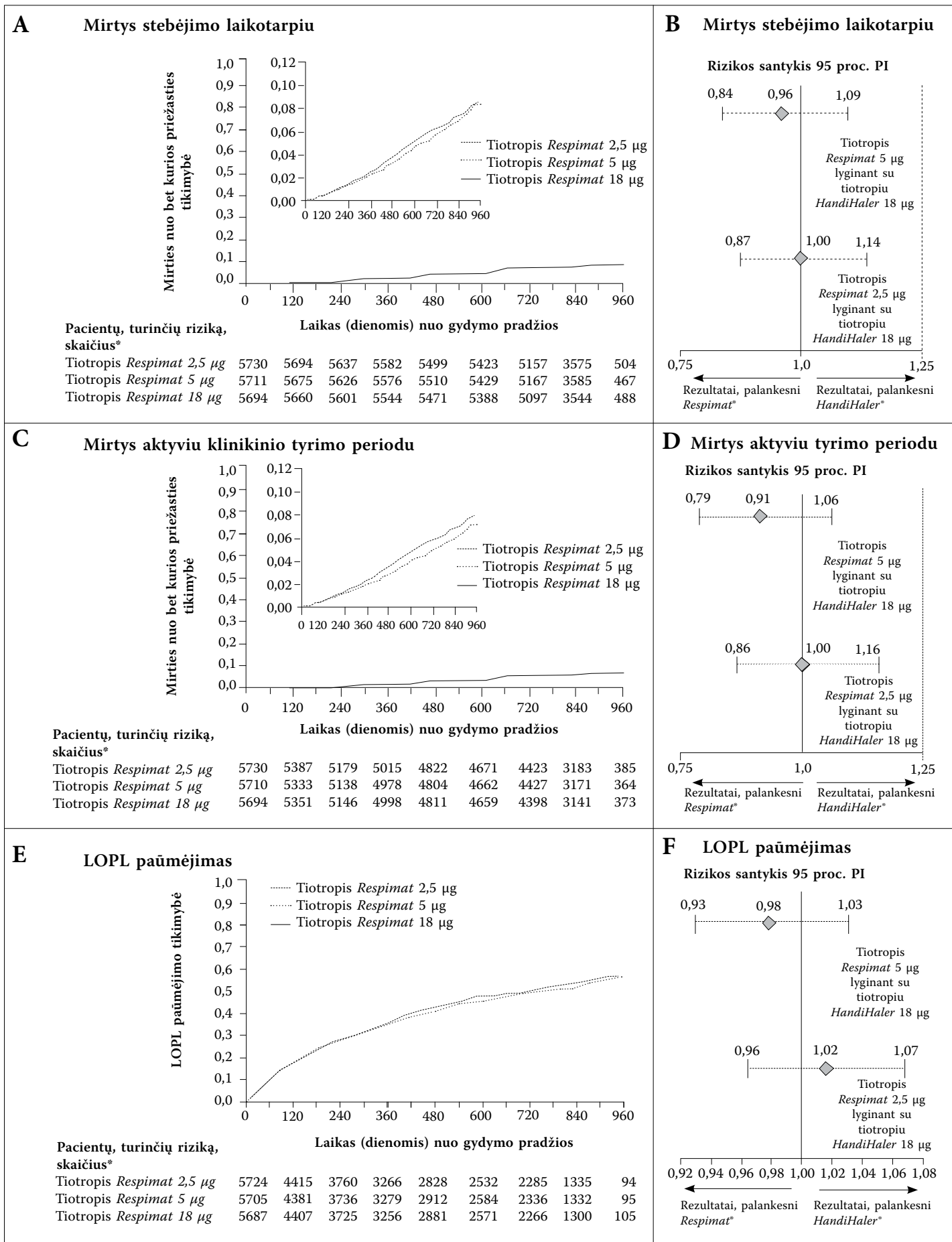
aktyviu klinikinio tyrimo TIOSPIR periodu – atitinkamai trijose grupėse 6,3 proc., 5,7 proc. ir 6,3 proc. (1 C, D pav.). Mirties priežastys buvo panašios visose grupėse, įskaitant ir mirtis nuo širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų (atitinkamai 2,1 proc., 2,0 proc. ir 1,8 proc. tiotropio 2,5 µg *Respimat*[®], tiotropio 5,0 µg *Respimat*[®] ir tiotropio 18 µg *HandiHaler*[®] grupėse). Nebuvo nustatyta reikšmingos sąsajos su mirtimi pasibaigusiais nepageidaujamais reiškiniais nei tiotropio 2,5 µg *Respimat*[®], nei tiotropio 5 µg *Respimat*[®], nei tiotropio 18 µg *HandiHaler*[®] grupėse. Ypač atkreiptinas dėmesys, kad nebuvo nustatyta didesnės mirties rizikos ir 1 221 anamnezėje širdies ritmo sutrikimų turėjusiam pacientui, vartojusiam tiotropio 5,0 µg *Respimat*[®], lyginant su tiotropio 18 µg *HandiHaler*[®] (atitinkamai 10,6 proc. ir 12,9 proc., rizikos santykis – 0,81; 95 proc. PI 0,58–1,12). Pirmojo LOPL paūmėjimo rizika, lyginant tiotropio 5 µg *Respimat*[®] ir tiotropio 18 µg *HandiHaler*[®] grupes (rizikos santykis – 0,98, 95 proc. PI 0,93–1,03), reikšmingai nesiskyrė (p = 0,42) (1 E, F pav.). Tiotropio 5 µg *Respimat*[®] grupėje LOPL paūmėjo 47,9 proc. pacientų, tiotropio 18 µg *HandiHaler*[®] grupėje – 48,9 proc. (laiko mediana iki pirmojo LOPL paūmėjimo – atitinkamai 756 ir 719 d.). Vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų rodikliai visose tiriamosiose grupėse buvo panašūs. 1 370 pacientams atlikto spirometrinio tyrimo rezultatai (lygintas FEV₁) tiotropio 5 µg *Respimat*[®] ir tiotropio 18 µg *HandiHaler*[®] grupėse reikšmingai nesiskyrė (FEV₁ skirtumas šiek tiek palankesnis tiotropio 18 µg *HandiHaler*[®] grupėje -10 ml, 95 proc. PI nuo -38 iki 18; savaitės vidurkis – nuo 24 iki 120), priešingai nei tiotropio 2,5 µg *Respimat*[®] ir tiotropio 18 µg *HandiHaler*[®] grupėse (FEV₁ skirtumas palankesnis tiotropio 18 µg *HandiHaler*[®], -37 ml, 95 proc. PI, nuo -65 iki -9).

Sunkūs nepageidaujami reiškiniai nustatyti 33 proc. pacientų.

Kaip ir tikėtasi, daugiau sunkių nepageidaujamų reiškinių buvo susijusių su plaučių pažeidimu visose trijose grupėse (atitinkamai 17,8 proc., 16,8 proc. ir 17,0 proc. tiotropio 2,5 µg *Respimat*[®], tiotropio 5,0 µg *Respimat*[®], tiotropio 18 µg *HandiHaler*[®] grupėse). Nepageidaujamų ŠKL komplikacijų tiotropio 2,5 µg *Respimat*[®] grupėje buvo 3,9 proc., tiotropio 5,0 µg *Respimat*[®] – 3,9 proc., tiotropio 18 µg *HandiHaler*[®] – 3,6 proc. pacientų, o širdies ritmo sutrikimų – atitinkamai 2,3 proc., 2,1 proc. ir 2,1 proc.

APIBENDRINIMAS

Išsamus nepageidaujamų reiškinių, atliekant klinikinius tyrimus, nagrinėjimas svarbus užtikrinant vartojamų vaistų saugumą. Kai klinikiniuose tyrimuose, kuriuose LOPL sergantys tiriamieji vartojo tiotropio 5,0 µg *Respimat*[®], nustatytas nepaaiškinamai didesnis pacientų mirtingumas [10, 11], buvo sumanytas TIOSPIR klinikinis tyrimas.



Pav. Mirtingumo ir LOPL paūmėjimų Kaplan–Meier kreivės ir rizikos santykiai
 PI – pasikliautinasis intervalas, LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga

* Pacientų, turinčių riziką, skaičius mažėjo dėl mirčių ar pacientui nutraukus dalyvavimą tyrime bei negalint atlikti stebėjimo vizitų. Po 660 dienų pacientų, turinčių riziką, skaičius ženkliai sumažėjo dėl klinikinio tyrimo užbaigimo.

Juo siekta patvirtinti arba paneigti galimą poveikio skirtumą vartojant tiotropį *Respimat*[®] ir *HandiHaler*[®] inhaliatoriuose. TIOSPIR tyrimą paskatino noras išsiaiškinti, kodėl labai panašios farmakokinetikos tiotropis, įkvepiamas per skirtingus inhaliatorius, lemia tokius skirtingus mirtinumo rodiklius (tyrimuose, kur tiotropis vartotas per *HandiHaler*[®] lyginant su placebo nustatytas mažesnis pacientų mirtinumas *HandiHaler*[®] grupėje [6, 22], priešingai nei tiotropis, vartojamas per *Respimat*[®] inhaliatorių [9]).

TIOSPIR tyrime mirtinumo rodiklis, tenkantis šimtui paciento metų, tiotropio 5,0 µg *Respimat*[®] grupėje buvo 3,22, o tiotropio 18 µg *HandiHaler*[®] – 3,36. Labai panašus mirtinumo rodiklis paskelbtas ir apibendrinamojoje klinikinių tyrimų, kuriuose tiriamieji vartojo tiotropio 5,0 µg *Respimat*[®], analizėje (2,64) [10], ir UPLIFT tyrime (3,94), atsižvelgiant į gana skirtingą tyrimų trukmę (nuo 6 mėn. iki 4 metų). UPLIFT tyrime mirties tikimybė per 4 metų laikotarpį buvo 14,4 proc. tiotropio grupėje ir 16,3 proc. placebo grupėje. Panašūs mirtinumo rodikliai nustatyti tiek ilgai veikiančio β₂ agonisto salmeterolio, tiek inhaluojamojo gliukokortikoido flutikazono grupėse TORCH (angl. *Towards a Revolution in COPD Health*) klinikiniame tyrime – tikėtinas mirtinumas per 3 metus flutikazono grupėje buvo 16,0 proc., salmeterolio grupėje –

13,5 proc., flutikazono ir salmeterolio derinio grupėje – 12,6 proc. TIOSPIR tyrimo duomenimis, mirtinumas pacientų, sirgusių širdies ir kraujagyslių ligomis, tiotropio *Respimat*[®] grupėje nebuvo didesnis nei tiotropio *HandiHaler*[®] grupėje. Tiotropio *Respimat*[®] grupėje per visą tyrimą nenustatyta ir dažnesnių ritmo sutrikimų. TIOSPIR tyrimo rezultatai prieštarauja neseniai paskelbtoms išvadoms, jog tiotropį *Respimat*[®] vartojančių LOPL pacientų mirštamumas yra didesnis nei vartojančių tiotropį *HandiHaler*[®]. Tyrimo autoriai pabrėžia, kad klinikiniame tyrime tiotropiu *Respimat*[®] gydyti tiriamieji sirgo sunkesne LOPL, širdies ir kraujagyslių ligomis, palyginti su gydytais tiotropiu *HandiHaler*[®]. Analizuojant TIOSPIR klinikinio tyrimo duomenis, nenustatyta jokių reikšmingų skirtumų tarp trijų tiriamųjų grupių vertinant tiek sunkius, gyvybei grėsmingus ar mirtimi pasibaigusius nepageidaujamus reiškinius, tiek nepageidaujamus reiškinius, susijusius su širdies ir kraujagyslių sistemos pažeidimu. Tiotropio *Respimat*[®] grupėse, lyginant su *HandiHaler*[®], pirmojo LOPL paūmėjimo rizika nebuvo didesnė, LOPL paūmėjimai nebuvo dažnesni. Taigi tiotropio 2,5 µg bei 5,0 µg *Respimat*[®] ir tiotropio 18 µg *HandiHaler*[®] grupėse, tiotropio efektyvumas ir saugumas TIOSPIR tyrime buvo panašūs.

LITERATŪRA

- Raherison C, Girodet P.O. Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev* 2009; 18: 114, 213–221. <http://err.ersjournals.com/content/18/114/213.full.pdf>
- Chronic obstructive pulmonary disease 2012 update (COPD Review, *Lancet*). From the excellent Seminar in *Lancet* April 2012, the 2004 ATS statement, and our reviews of recent articles on COPD. *The Lancet*, Volume 379, Issue 9823, Pages 1341 - 1351, 7 April 2012. <http://pulmccm.org/2012/review-articles/chronic-obstructive-pulmonary-disease-2012-update-copd-review-lancet>
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf
- Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2005:CD002876.
- Kesten S, Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB. Improvement in self-reported exercise participation with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008;3:127-36.
- Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.
- Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;364:1093-103.
- Tashkin DP. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *Current opinion in pulmonary medicine* 2010;16:97-105.
- Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:333-9.
- Idem. Summary of Product Characteristics (SPC): Spiriva Respimat 2.5 microgram solution for inhalation. eMC, 2013 (<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20134/SPC>).
- Boehringer Ingelheim. Tiotropium (Spiriva) Respimat: evaluation of fatal events. 2010 (http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/Pooled_proc.20analysis/PA_205.372_251_252_254_255_U10-3255-01.pdf).
- 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.
- Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD009285.
- 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.
- Loke YK, Singh S. Risks associated with tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease: overview of the evidence to date. *Ther Adv Drug Safe* 2012;3:123-31.
- Singh S, Loke YK, Enright P, Furberg CD. Pro-arrhythmic and pro-ischaemic effects of inhaled anticholinergic medications. *Thorax* 2013;68:114-6.
- Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a metaanalysis. *Thorax* 2006;61:854-62. [Erratum, *Thorax* 007;62:191.]
- Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA, Nannini LJ, Plaza Moral V, Schiavi EA. Tiotropium and risk for fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review with meta-analysis. *Respir Med* 2009;103:1421-9.
- Kesten S, Leimer I, Jara M. Risk of major adverse cardiovascular events with inhaled anticholinergics in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2009;301:1224-6.
- Salpeter SR. Do inhaled anticholinergics increase or decrease the risk of major cardiovascular events? A synthesis of the available evidence. *Drugs* 2009;69:2025-33.
- Wise RA, Anzueto A, Calverley P, 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.
- Celli B, Decramer M, Kesten S, Liu D, Mehra S, Tashkin DP. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:948-55.
- Bateman ED, Tashkin D, Siafakas N et al. A one-year trial of tiotropium Respimat plus usual therapy in COPD patients. *Respir Med* 2010;104:1460-72.
- Wise RA, Anzueto A, Cotton D et al. Tiotropium Respimat Inhaler and the Risk of Death in COPD. *N Engl J Med* 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1303342

Parengta pagal Wise RA, Anzueto A, Cotton D et al. Tiotropium Respimat Inhaler and the Risk of Death in COPD. N Engl J Med 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1303342