БЕЗОПАСНОСТЬ ИНДАКАТЕРОЛА В СРАВНЕНИИ С ФОРМОТЕРОЛОМ, САЛЬМЕТЕРОЛОМ, ТИОТРОПИЕМ И ПЛАЦЕБО ПРИ ХОЗЛ

Введение

Индакатерол является новым, ингаляционным β_2-агонистом длительного действия, который обеспечивает 24-часовую бронходилатацию при однократной суточной дозе. В ноябре 2009 Европейский Союз одобрил индакатерол для применения в дозах 150 и 300 мкг один раз в день у пациентов с ХОЗЛ. Поскольку индакатерол показан для регулярного длительного использования, была изучена его кардио- и цереброваскулярная (КЦВ) безопасность во время программы клинической разработки в рамках комплексной оценки безопасности. Актуальность исследования была обусловлена способностью β_2-адреномиметиков увеличивать число сердечных сокращений с риском развития аритмий, а также достаточно высокой частотой сопутствующих КЦВ заболеваний у пациентов с ХОЗЛ.

Данный анализ определяет в количественном отношении частоту и риск развития КЦВ явлений и смертности у пациентов, включенных в исследования продолжительностью, по крайней мере, 6 месяцев, с применением индакатерола в программе клинической разработки. Также включены данные, полученные в группах сравнения (плацебо, тиотропий, формотерол и сальметерол). Данные за 6 месяцев были объединены из трех разных клинических исследований (два продолжительностью 6 месяцев и одно продолжительностью 12 месяцев), в которых использовалась общая методология оценки безопасности. В каждом исследовании проводилась регулярная оценка электрокардиограмм (ЭКГ) с помощью стандартной ЭКГ в 12 отведениях, путем комплексной оценки ЭКГ с помощью 24-часового холтеровского мониторирования в одном исследовании.

Методы

Анализ безопасности основывается на обобщенных данных, полученных у пациентов, включенных в три исследования III фазы продолжительностью, по крайней мере, 6 месяцев. Такие временные рамки обеспечивают приемлемое число пациентов и достаточно долгий период лечения, чтобы показать длительную природу терапии. В исследовании 1 пациенты получали по принципу двойного слепого дизайна индакатерол 300 мкг или 600 мкг один раз в день, формотерол 12 мкг два раза в день или плацебо в течение 52 недель (данные, вплоть до 182-го дня, были включены в анализ). В исследовании 2 пациенты получали по принципу двойного слепого дизайна индакатерол 150 мкг или 300 мкг один раз в день, или плацебо, или открытым способом тиотропий 18 мкг один раз в день, в течение 26 недель. Все данные этого исследования были включены в анализ. В исследовании 2 также была исходная стадия подбора доз с дополнительными группами лечения (индакатерол 75 мкг и 600 мкг один раз в день и формотерол два раза в день. Результаты были включены в объединенные данные, кроме индакатерола 75 мкг, поскольку эта доза ниже одобренных и ее принимало очень маленькое число пациентов (127) по сравнению с другими группами лечения. В отличие от этого, данные по дозе 600 мкг, что в 2–4 раза превышает терапевтическую дозу, являются информативными с точки зрения безопасности. В рамках общей цели, заключающейся в тщательной оценке кардиологической безопасности, подгруппа пациентов во втором исследовании проходила 24-часовое холтеровское мониторирование. В исследовании 3 пациенты получали по принципу двойного слепого дизайна индакатерол 150 мкг один раз в день, сальметерол 50 мкг два раза в день или плацебо в течение 26 недель; все данные были включены. Во всех исследованиях мониторинг безопасности осуществлялся с использованием одинаковой методологии. Пациентам можно было использовать сопутствующие ингаляционные кортикостероиды в неизменной дозе и схеме, и сальбутамол в случае необходимости.

Пациенты

Три исследования имели одинаковые критерии включения, а именно: пациенты мужского и женского пола в возрасте ≥ 40 лет, с диагнозом ХОЗЛ, продолжительностью курения ≥ 20 пачка-лет и показателями $ОФВ_1$ после приема бронходилататора (объём форсированного выдоха за 1 секунду) < 80 % и ≥ 30 % от должных величин и соотношением $ОФВ_1$/ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) < 70 %. Пациенты с сопутствующими КЦВ состояниями (включая хроническую фибрилляцию предсердий – ФП) специально не исключались из исследования, если только у них не наблюдалось клинически значимого состояния, которое могло бы отрицательно повлиять на безопасность, соблюдение требований исследования или способность завершить исследование. К таким состояниям относились, например, нестабильная стенокардия, аритмия (кроме стабильной ФП) и неконтролируемая гипертензия. Пациенты в анамнезе с синдромом удлиненного интервала QT или удлиненного интервала QTc на исходном уровне с показателями > 450/470 мсек (мужчины/женщины) были исключены, поскольку пациенты получали неселективные β-блокаторы, сердечные антиаритмические средства (класса Ia или III) или какие-либо другие препараты, способные значительно удлинять интервал QT.

Оценки и результаты

КЦВ побочные явления (ПЯ)

КЦВ ПЯ были определены как ПЯ, описанные, используя одну из четырех групп стандартных MedDRA-опросов (SMQ) «аритмия», «сердечная недостаточность», «ишемическая болезнь сердца» и «цереброваскулярные нарушения». Система SMQ была разработана в качестве общего стандарта Советом международных научно-медицинских организаций (CIOMS, подразделение Всемирной Организации Здравоохранения) в помощь при поиске случаев, связанных с конкретным аспектом безопасности, из-за размеров и сложности терминологии MedDRA. СПЯ было определено как явление, с летальным исходом или опасное для жизни, которое приводит к стойкой или значительной инвалидности/нетрудоспособности, вызывает врожденные аномалии/пороки развития, требует госпитализации или увеличения срока госпитализации (если только

госпитализация не была плановой или вызвана причинами, не связанными с данной проблемой) или было значимым с точки зрения медицины (т.е. явление, которое представляло опасность для пациента или требовало медицинского или хирургического вмешательства для предотвращения одного из вышеперечисленных возможных результатов его проявления).

Частотность КЦВ ПЯ также была проанализирована в отношении наличия и числа исходных сердечно-сосудистых факторов риска: возраст ≥ 65 лет; индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м^2; курящие в настоящее время; сахарный диабет в анамнезе; КЦВ состояние в анамнезе или на данный момент, гипертензия или гиперлипидемия.

Побочные явления также анализировали согласно критериям Сотрудничества исследователей антитромботических средств (Anti-Platelet Trialists' Collaboration, (APTC)). Эти критерии предназначены для включения «жестких» или более объективных конечных точек, которые определяют серьезные сосудистые явления (например, инфаркт миокарда, инсульт и/или летальные случаи, вызванные сердечно-сосудистыми причинами, или летальные случаи, вызванные неизвестной причиной). Они не включают конечные точки, которые трудно измерить объективно (например, стенокардия). Таким образом, число терминов, используемых для случаев APTC, было относительно небольшим по сравнению с числом терминов, используемых при SMQ подходе.

Оценки ЭКГ

Данные собирали во время лечения и в течение 7 дней после прекращения лечения. Стандартную регистрацию ЭКГ в 12 отведениях проводили через 1 час после приема дозы в течение нескольких визитов в клинику во время всех исследований. Полученный скорректированный интервал QT (QTc) представлен в данном анализе, с поправкою по формуле Фридериция, что является предпочтительным для методов лечения, которые могут повышать частоту сердечных сокращений.

Холтеровское мониторирование проводили в подгруппе пациентов из приблизительно 100 пациентов на группу лечения во втором исследовании на исходном уровне и через 2, 12 и 26 недель лечения. Данные холтеровского мониторирования обрабатывал и интерпретировал кардиолог в центральной ЭКГ лаборатории. 24-часовая средняя частота сердечных сокращений за день, средняя частота сердечных сокращений за час, а также частота возникновения вентрикулярных и суправентрикулярных аритмических явлений были обобщены в зависимости от вида лечения отдельно для каждого визита. Были включены только пациенты, по крайней мере, с 18 часами проанализированного времени на исходном уровне и, по крайней мере, одним визитом после исходного визита.

Показатели жизненно важных функций

Показатели жизненно важных функций (пульс в положении сидя, систолическое и диастолическое артериальное давление в положении сидя) измеряли в каждом исследовании на исходном уровне (за 25 минут перед приемом дозы) и на клинических визитах через 2, 4, 12 недель и 6 месяцев (перед приемом дозы и через 1 час после приема дозы).

Летальные случаи

Анализировали летальные случаи, имеющие место среди пациентов во время лечения и в течение 30 дней после завершения лечения.

Статистический анализ

Рассчитывали частоту возникновения КЦВ ПЯ и серьезных побочных явлений (СПЯ) и ПЯ согласно критериям APTC. В этом анализе частотность определяли как число пациентов, по крайней мере, с одним явлением. Относительный риск (ОР) и соответствующие 95 % доверительные интервалы рассчитывали на основе этих данных с учетом точного критерия Фишера, используемого для расчета двуточечного p-значения для относительного риска для каждой группы активного лечения по сравнению с плацебо. Число летальных случаев и смертей, вызванных КЦВ явлениями, было скорректировано относительно воздействия лекарственного средства с относительным риском и соответствующими доверительными интервалами, полученными с помощью регрессионной модели Пуассона. Модель включала вид лечения как независимую переменную. Все другие данные были обобщены в виде числа и процентных соотношений и представлены без статистического анализа.

Результаты

Выборка пациентов для оценки безопасности за 6 месяцев включала 4635 пациентов с умеренной или тяжелой формой ХОЗЛ и средним возрастом 64 года. Демографические данные и характеристики заболевания были аналогичными в группах лечения (таблица 1). Более 90 % пациентов в группах лечения имели один или более ЦВ фактор риска на исходном уровне, и приблизительно 40 % имели три или более ЦВ факторов риска; частота была равномерно распределена по группам. Воздействие исследуемого лекарственного препарата было достаточно равномерным по группам.

Побочные явления

КЦВ ПЯ и СПЯ

В таблице 1 представлена частотность КЦВ ПЯ и СПЯ. Не наблюдалось статистически значимого повышения риска для КЦВ ПЯ, как при применении индакатерола по сравнению с плацебо (p-значения 0,06, 0,09 и 1,00 для доз 150, 300 и 600 мкг), так и при применении формотерола или сальметерола. Тиотропий ассоциировался с повышением относительного риска по сравнению с плацебо ($p < 0.05$). Не наблюдалось количественного повышения частоты или относительного риска при повышении дозы индакатерола. КЦВ СПЯ характеризовались аналогичным образом (таблица 1), без значимого повышения относительного риска по сравнению с плацебо для всех групп активного лечения. При объединении групп лечения с целью анализа, относительный риск развития КЦВ ПЯ при применении индакатерола (комбинированные дозы 150, 300, 600 мкг) не отличался значительно от риска, связанного с комбинированными препаратами сравнения (комбинация формотерола, тиотропия и сальметерола) (относительный риск частоты 0.98 [95 % доверительный интервал (ДИ) 0,72, 1,34]; p= 0,934) или относительно всех других групп лечения, включая плацебо (относительный риск 1,13 [95 % ДИ 0,86, 1,47]; p = 0.389). Полученные данные были аналогичными для КЦВ СПЯ (соответствующие значения относительного риска 1,22 [95 % ДИ 0,68, 2,17], p = 0,563, и 1.23 [95 % ДИ 0,76, 1,99], p = 0.456).

КЦВ ПЯ в группах SMQ

В таблице 2 представлена частота возникновения КЦВ ПЯ и СПЯ в зависимости от группы SMQ. Во всех группах лечения, включая плацебо, большинство ПЯ были в группе «аритмия». Частотность ПЯ в группе SMQ «аритмия» аналогична при применении индакатерола (2,2–2,9 %) по сравнению с другими видами лечения (2,0–2,7 % при применении формотерола, сальметерола и плацебо, и 4,1 % — при применении тиотропия; кроме того, не наблюдалось численного повышения частотности с повышением дозы индакатерола. В рамках группы SMQ «аритмия» ФП наблюдалась в виде СПЯ у трех пациентов, получающих индакатерол 150 мкг, одного пациента, получающего сальметерол, трех пациентов, получающих тиотропий, и трех пациентов, получающих плацебо. Кроме того в группе «аритмия» желудочковая тахикардия (ЖТ) в виде СПЯ наблюдалась у одного пациента, получающего индакатерол 150 мкг, и одного пациента, получающего плацебо. Три случая ФП в виде СПЯ при применении индакатерола 150 мкг были легкими или умеренными по степени тяжести; два явления были транзиторными (1 или 2 дня), и одно явление было продолжительным. У пациента с ФП во время лечения сальметеролом был диагностирован бактериальный сепсис с последующей быстрой (транзиторной) ФП. Три случая ФП при применении тиотропия были умеренными (одно) или тяжелыми (два); два случая были транзиторными, а третий случай был продолжительным. Случай ЖТ при применении индакатерола был бессимптомным, выявленным на отчете холтеровского мониторирования, был неустойчивым (длился 2 дня) и был зарегистрирован как тяжелый.

КЦВ ПЯ согласно наличию сердечно-сосудистых факторов риска на исходном уровне

В таблице 2 представлена частотность КЦВ ПЯ согласно наличию сердечно-сосудистых факторов риска на исходном уровне. Во всех группах лечения, включая плацебо, наблюдалась количественная тенденция к повышенной частоте КЦВ ПЯ при увеличении числа исходных факторов риска (эти результаты не анализировали статистически). Среди всех пациентов с одним или более сердечно-сосудистым фактором риска, частотность КЦВ ПЯ в группах активного лечения была либо аналогичной частотности в группе плацебо (индакатерол 600 мкг и плацебо, в обеих группах 3,3 %) или немного выше (формотерол – 4,1 %; сальметерол – 4,8 %; индакатерол 300 мкг – 5,4 %; индакатерол 150 мкг – 5,6 %; тиотропий – 5,8 %). КЦВ СПЯ (не показаны) были численно наиболее распространены среди пациентов с тремя или более исходными сердечно-сосудистыми факторами риска во всех группах лечения, кроме индакатерола 600 мкг, где СПЯ были разделены между пациентами с одним или двумя факторами риска. Частотность КЦВ ПЯ согласно индивидуальным сердечно-сосудистым факторам риска показана на рис. 1. Хотя и без статистического анализа, наличие ранее существующего КЦВ состояния, по-видимому, имеет наибольшее влияние, независимо от лечения, на развитие впоследствии у пациента КЦВ ПЯ. Влияние других сердечно-сосудистых факторов риска было выражено в значительно меньшей степени.

Анализ ПЯ согласно критериям АРТС

В таблице 3 показана частотность ПЯ, определенных по критериям АРТС. Учитывая строгие критерии для этих «жестких» конечных точек, показатели были низкими в целом. Не наблюдалось значимого повышения риска относительно плацебо для индивидуальных или комбинированных доз индакатерола (150, 300, 600 мкг). Не наблюдалось численного повышения частотности или относительного риска по сравнению с плацебо при повышении дозы индакатерола. Не было значимого повышения риска при сравнении всех комбинированных доз индакатерола с другими комбинированными видами лечения, включая плацебо (относительный риск 1,27 [95 % ДИ 0,56, 2,86]; $p = 0,68$).

ЭКГ

Выборка пациентов для оценки безопасности за 6 месяцев

Только у нескольких пациентов во всех группах лечения

Таблица 1

Частотность КЦВ ПЯ и СПЯ (выборка пациентов для оценки безопасности за 6 месяцев)

	Индакатерол 150 мкг	Индакатерол 300 мкг	Индакатерол 600 мкг	Индакатерол комбинированные дозы	Формотерол	Сальметерол	Тиотропий	Плацебо
Количество	746	853	547	2146	556	333	415	1185
Общее количество пациент-лет	331,04	379,31	222,52	932,87	227,49	149,79	180,23	487,41
Кол-во КЦВ ПЯ	46	56	24	126	28	19	33	54
Кол-во пациентов с КЦВ ПЯ, n (%)	39 (5,2)	43 (5,0)	18 (3,3)	100 (4,7)	22 (4,0)	16 (4,8)	24 (5,8)	41 (3,5)
Относительный риск, по сравнению с плацебо, развития ≥1 КЦВ ПЯ (95% ДИ)	1,51 (0,98, 2,32)	1,46 (0,96, 2,22)	0,95 (0,55, 1,64)	1,35 (0,94, 1,92)	1,14 (0,69, 1,90)	1,39 (0,79, 2,44)	1,67 (1,02, 2,73)	
p-значение	0,061	0,090	1,000	0,106	0,585	0,255	0,044	
Кол-во КЦВ СПЯ	15	15	9	39	5	7	12	16
Кол-во пациентов с КЦВ СПЯ, n (%)	15 (2,0)	12 (1,4)	7 (1,3)	34 (1,6)	3 (0,5)	5 (1,5)	9 (2,2)	15 (1,27)
Относительный риск, по сравнению с плацебо, развития ≥1 КЦВ ПЯ (95% ДИ)	1,59 (0,78, 3,23)	1,11 (0,52, 2,36)	1,01 (0,42, 2,47)	1,25 (0,69, 2,29)	0,43 (0,12, 1,47)	1,19 (0,43, 3,24)	1,71 (0,76, 3,89)	
p-значение	0,256	0,845	1,000	0,549	0,208	0,785	0,238	

Таблица 2

Число пациентов (%) с КЦВ ПЯ или СПЯ по группам SMQ (выборка пациентов для оценки безопасности за 6 месяцев)

	Индакатерол 150 мкг	Индакатерол 300 мкг	Индакатерол 600 мкг	Формо-терол	Сальме-терол	Тиотропий	Плацебо
Количество	746	853	547	556	333	415	1185
КЦВ ПЯ[a]							
Аритмия SMQ	22 (2,9)	24 (2,8)	12 (2,2)	11 (2,0)	9 (2,7)	17 (4,1)	26 (2,2)
Сердечная недостаточность SMQ	3 (0,4)	4 (0,5)	3 (0,5)	7 (1,3)	2 (0,6)	2 (0,5)	4 (0,3)
Ишемическая болезнь сердца SMQ	10 (1,3)	12 (1,4)	5 (0,9)	4 (0,7)	6 (1,8)	7 (1,7)	6 (0,5)
Цереброваскулярные нарушения SMQ	4 (0,5)	3 (0,4)	0	1 (0,2)	0	2 (0,5)	7 (0,6)
КЦВ СПЯ[a]							
Аритмия SMQ	5 (0,7)	1 (0,1)	2 (0,4)	1 (0,2)	2 (0,6)	4 (1,0)	4 (0,3)
Сердечная недостаточность SMQ	0	2 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0	2 (0,2)
Ишемическая болезнь сердца SMQ	7 (0,9)	6 (0,7)	5 (0,9)	1 (0,2)	4 (1,2)	4 (1,0)	5 (0,4)
Цереброваскулярные нарушения SMQ	3 (0,4)	3 (0,4)	0	0	0	1 (0,2)	4 (0,3)

[a] Пациенты могут быть включены в расчет больше чем один раз в разных группах SMQ.

наблюдалось заметное повышение по сравнению с исходным уровнем интервала QTc или значимые абсолютные величины (таблица 3). У двух пациентов, получающих индакатерол 150 мкг, были зарегистрированы значения интервала QTc > 500 мсек. У одного из этих пациентов были нормальные исходные показатели, но высокое значение до начала лечения в 1-й день (452 мсек), и позже у него была диагностирована панкреатическая аденокарцинома. У второго пациента были высокие исходные значения (493 мсек), он проходил лечение сердечной недостаточности, которая была в активной стадии на начало исследования; пациент получал амиодарон – противоаритмическое средство, которое, как известно, удлиняет интервал QTc. Пациент, принимающий тиотропий, с показателем > 500 мсек также имел высокие исходные значения (500 мсек) и получал лечение от гипертензии.

Подгруппа 24-часового холтеровского мониторирования

В этой подгруппе пациентов из одного исследования 24-часовая средняя частота сердечных сокращений не отличалась статистически значимо среди групп лечения (индакатерол 150 мкг, индакатерол 300 мкг, тиотропиий и плацебо) в какой-либо временной отрезок, отличаясь от плацебо (на неделях 2, 12 и 26) в диапазоне от –0,5 до 0,3 ударов в минуту для индакатерола 150 мкг, 0,4–1,0 ударов в минуту для индакатерола 300 мкг и –0,3–1,6 ударов в минуту для тиотропия.

Другие данные холтеровского мониторирования не анализировали статистически. Для индакатерола 150 и 300 мкг, тиотропия и плацебо не наблюдалось значимых изменений по сравнению с исходным уровнем в числе синусовых пауз на 2, 12 или 26 неделях. Доля пациентов с аритмогенным эффектом была численно одинакова во всех группах активного лечения с наибольшим числом в группе тиотропия (таблица 4).

Пациенты с хронической ФП могли участвовать в этом исследовании. Несмотря на это, очень низкая частота развития ФП наблюдалась либо на исходном уровне, либо после исходного визита в группе индакатерола (три или меньше пациентов в любой временной отрезок) и группе тиотропия (два или меньше пациентов в любой временной отрезок), и только один пациент в группе плацебо имел ФП (26-я неделя).

В целом, уровни специфических аритмий были, главным образом, численно одинаковы в группах индакатерола и тиотропия. По сравнению с индакатеролом и тиотропием пациенты в группе плацебо имели меньше эпизодов неустойчивой ЖТ, но больше частых коротких эпизодов суправентрикулярной тахикардии. Только у одного пациента (в группе индакатерола 150 мкг) наблюдалась серьезная сердечная аритмия (устойчивая ЖТ на 26 неделе). Во время исходного мониторинга у этого пациента были зарегистрированы частые желудочковые экстрасистолы (534 в течение 24 часов). ЖТ на 26 неделе была устойчивой с 44 ударами, которую исследователь не зарегистрировал как ПЯ. Не наблюдалось сопутствующих симптомов или биохимических отклонений, и все ЭКГ были охарактеризованы как нормальные. Пациент не был исключен из исследования. Не наблюдалось эпизодов фибрилляции/трепетания желудочков, трепетания-мерцания или интерминтирующего атриовентрикулярного ритма.

Таблица 3

Число (%) пациентов с клинически значимым повышением QTc(F) по сравнению с исходным уровнем или абсолютными значениями, измеренными в любое время после исходного визита

	Индакатерол 150 мкг N= 746	Индакатерол 300 мкг N = 853	Индакатерол 600 мкг N = 547	Формо-терол N = 556	Сальметерол N = 333	Тиотропий N = 415	Плацебо N = 1185
Повышение 30-60 мсек	70 (9,4)	82 (9,8)	45 (8,4)	49 (9,1)	15 (4,5)	39 (9,5)	90 (7,7)
Повышение >60 мсек	2 (0,3)	1 (0,1)	1 (0,2)	0	1 (0,3)	2 (0,5)	3 (0,3)
Значения >450/470 мсек[a] (M/F)	31 (4,2)	38 (4,5)	27 (5,0)	25 (4,5)	6 (1,8)	21 (5,1)	52 (4,4)
Значения >500 мсек[a]	2 (0,3)	0	0	0	0	1 (0,2)	0

Повышения измеряли, начиная со среднего значения показателей за 25 мин. до приема дозы на исходном уровне и заканчивая любым временным отрезком после исходного визита при появлении значимого показателя. Процентные соотношения рассчитывали, используя общее количество пациентов с исходными и последующими значениями в качестве знаменателя.

[a]Включает как пациентов с недавно появившимся значением в какой-либо временной промежуток после исходного визита, так и пациентов с исходным значением, удовлетворяющим критерию, и худшим значением, полученным после исходного значения.

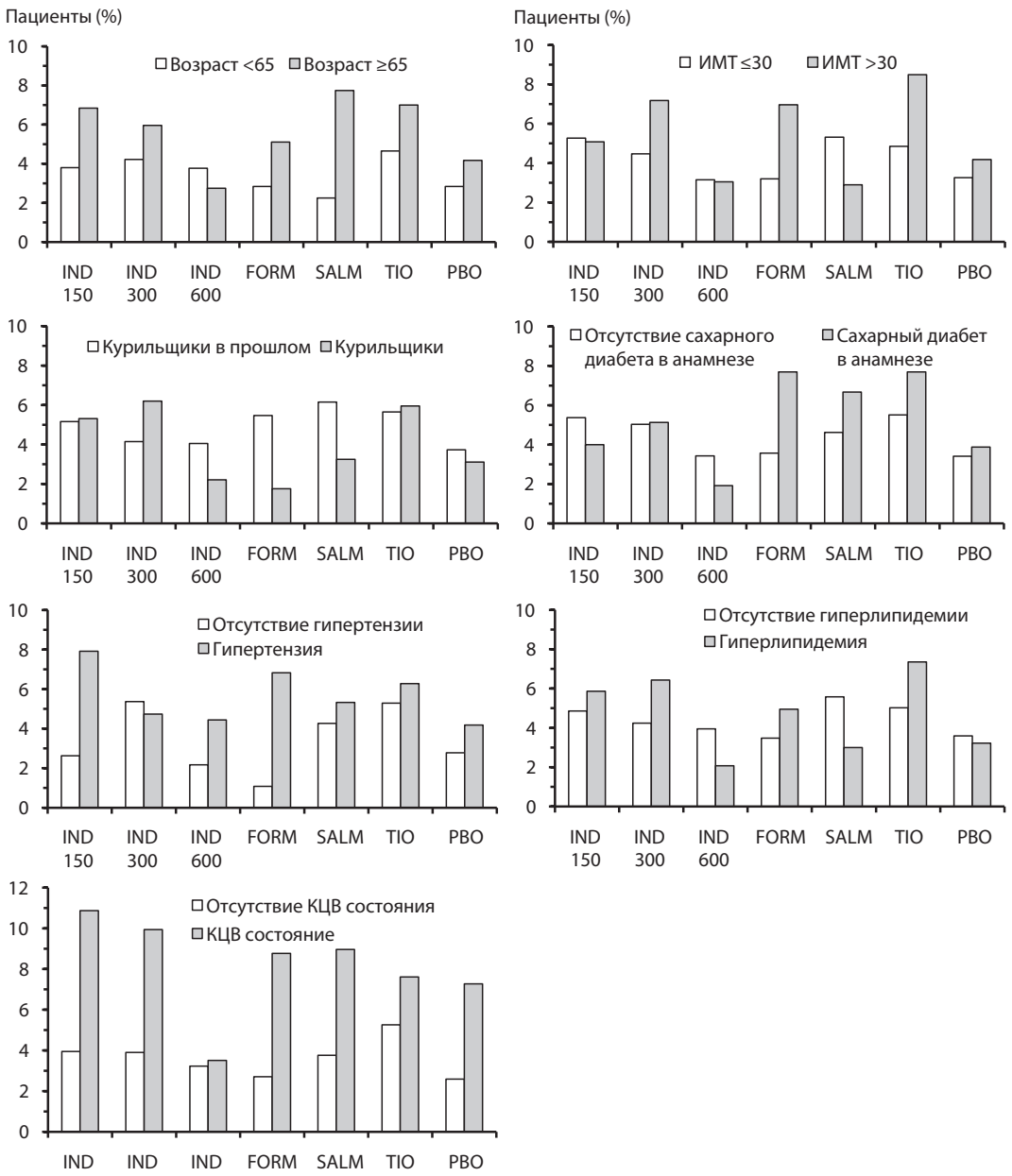

Рис. 1. Процентное соотношение пациентов с КЦВ ПЯ согласно наличию или отсутствию сердечно-сосудистых факторов риска на исходном уровне. IND = индакатерол (150, 300 и 600 = мкг дозы); FORM = формотерол; SALM = сальметерол; TIO = тиотропий; PBO = плацебо; ИМТ = индекс массы тела (кг/м²)

Показатели жизненно важных функций

Эффекты на показатели жизненно важных функций были численно одинаковые во всех группах активного лечения и плацебо. Максимальные изменения после исходного визита по сравнению с исходным уровнем во всех группах лечения были 6–8 ударов/мин пульса в положении сидя, 10,4–12,0 мм рт. ст. систолического артериального давления в положении сидя и 6,0–7,6 мм рт. ст. диастолического артериального давления в положении сидя, где показатели в группе плацебо находились в середине этого диапазона.

Летальные случаи

Летальные случаи, в том числе КЦВ-связанные, показаны в таблице 4. Скорректированный (все причины) уровень смертности (стандартизованный на 1000 пациента-лет) был нулевым при применении сальметерола, 4,3 – индакатерола (все дозы комбинированные), 8,8 – формотерола и 11,1 – тиотропия по сравнению с 14,4 – плацебо. Не наблюдалось статистически значимых различий по сравнению с плацебо, хотя наблюдалась тенденция к снижению риска развития смертности в группе индакатерола по сравнению с плацебо (p = 0,054).

Обсуждение

Профиль КЦВ безопасности индакатерола выгодно отличался от других исследуемых бронходилататоров. Лечение индакатерола не было связано с каким-либо статистически значимым повышением риска по сравнению с плацебо для КЦВ ПЯ и СПЯ; кроме того, не наблюдалось повышения частотности или риска при повышении дозы индакатерола. Среди других групп активного лечения только тиотропий ассоциировался со статистически значимым повышением относительного риска КЦВ ПЯ по сравнению с плацебо. Ни одно из активных видов лечения не было связано со значимым повышением риска КЦВ СПЯ относительно плацебо, хотя низкая частота возникновения СПЯ означала, что мощность для обнаружения каких-либо различий между группами

Таблица 4

Летальные случаи (все причины) и КЦВ-связанные летальные случаи (подтвержденные или возможно/вероятно КЦВ-связанные), скорректированные по воздействию лекарственного препарата с расчетом относительного риска (выборка пациентов для оценки безопасности за 6 месяцев)

	Индакатерол комбинированные дозы	Формотерол	Сальметерол	Тиотропий	Плацебо
Количество	214[б]	556	333	415	1185
Общее число пациента-лет	932,9	227,5	149,8	180,2	487,4
Количество летальных случаев (%)	4[а] (0,19)	2 (0,36)	0	2 (0,48)	7 (0,59)
Летальные случаи на 1000 пациента-лет	4,3	8,8	0	11,1	14,4
Относительный риск летальных случаев по сравнению с плацебо (соотношение риска, 95% ДИ)	0,30	0,61	0,00	0,77	
	(0,09, 1,02)	(0,13, 2,95)	(0,00, ∞)	(0,16, 3,72)	
р-значение	0,054	0,541	Нет данных	0,748	
Количество КЦВ-связанных летальных случаев	3[а]	1[б]	0	1[в]	5[г]
КЦВ летальные случаи на 1000 пациента-лет	3,22	4,40	0	5,55	10,26
Относительный риск КЦВ летальных случаев по сравнению с плацебо (соотношение риска, 95% ДИ)	0,31	0,43	0,00	0,54	
	(0,08, 1,31)	(0,05, 3,67)	0,00, ∞)	(0,06, 4,63)	
р-значение	0,112	0,439	Нет данных	0,575	

[а] Три КЦВ-связанные смерти из-за остановки сердца (150 мкг), скоропостижной смерти (150 мкг), остановки сердца (300 мкг); не связанный с КЦВ летальный случай из-за обострения ХОЗЛ был зарегистрирован во время периода последующего наблюдения (600 мкг). Причины смерти были зарегистрированы как [б]скоропостижная смерть; [в]артериосклероз; [г]остановка дыхания и сердечной деятельности, инфаркт миокарда, скоропостижная смерть (n = 2), функциональная недостаточность многих органов.

лечения в отношении КЦВ СПЯ была ниже, чем для КЦВ ПЯ. При объединении групп лечения индакатерола и всех других групп лечения с целью анализа, относительный риск КЦВ ПЯ и СПЯ для индакатерола не был значимо выше по сравнению со всеми другими бронходилататорами, или при включении плацебо во вторую группу. Хотя комбинированная группа «всех других групп лечения» может быть недостаточно однородной для точного сравнения, она дает ценную информацию в отношении реальной предполагаемой КЦВ безопасности нового бронходилататора по сравнению с признанными и доступными на данный момент видами лечения. Система групп SMQ позволяет дополнительно тщательно изучить профиль КЦВ безопасности лечения. Эти группы SMQ были разработаны специально для исследования КЦВ безопасности индакатерола, чтобы показать более четко какой-либо возможный сигнал безопасности, который мог бы в ином случае быть пропущенным из-за множества аналогичных и частично совпадающих терминов, которые используются для определения релевантных явлений. Частота КЦВ ПЯ во время лечения индакатеролом и другими видами лечения, включая плацебо, была количественно самой высокой в категории «аритмия». Однако серьезные случаи аритмии наблюдались не часто во время лечения. Высокая частота случаев аритмии в группе плацебо отражает распространенные случаи развития аритмии у пациентов с ХОЗЛ. ФП и ЖТ, которые считаются наиболее серьезными видами аритмий, были не частыми в качестве СПЯ при применении индакатерола, и в большинстве случаев были слабыми или умеренными, а также транзиторными. Случай ЖТ, зарегистрированный в качестве СПЯ при применении индакатерола, был бессимптомным, выявленным с помощью холтеровского мониторирования. Необходимо отметить, что пациенты с хронической ФП не были исключены из этих исследований, хотя необходимость гарантировать безопасность пациентов, вероятно, должна была бы привести к исключению пациентов с нестабильными или острыми КЦВ состояниями.

В категории SMQ "сердечная недостаточность" частотность КЦВ ПЯ была численно самой высокой в группе формотерола. Изучение историй болезни отдельных пациентов показало, что ПЯ было серьезным только у одного из семи пациентов, и которое исследователь не считал связанным с лечением. Частота явлений в группе SMQ «ишемическая болезнь сердца» была, главным образом, численно одинаковой во всех группах активного лечения и немного выше по сравнению с плацебо. Среди 18 СПЯ в этой группе, наблюдающихся в группе индакатерола, большинство случаев (15, 83 %) рассматривались исследователем как несвязанные с исследуемым лечением при изучении историй болезни отдельных пациентов. Частотность ПЯ и СПЯ в группе SMQ «цереброваскулярные нарушения» была низкой и численно сопоставимой среди групп активного лечения и плацебо.

Во всех группах активного лечения анализ явлений АРТС (включая нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и летальные случаи, вызванные сосудистыми нарушениями или неизвестной причиной) не показал значимого повышения риска по сравнению с плацебо.

Большинство КЦВ ПЯ в группе индакатерола наблюдалось у пациентов с ранее существующими сердечно-сосудистыми факторами риска, тогда как в других группах лечения КЦВ ПЯ были более равномерно распределены между пациентами с или без ранее существующих сердечно-сосудистых факторов риска. Не наблюдалось очевидной численной модели эффекта как в относительно небольшой подгруппе, разделенной согласно числу сердечно-сосудистых факторов риска, так и при объединении всех подгрупп факторов риска. Более того, представление побочных явлений таким способом может быть чрезмерно упрощённым, делая возможным тот факт, что некоторые сердечно-сосудистые факторы риска могут быть связаны с большим риском, чем другие.

Удлинение интервала QTc (которое отображает повышенный риск сердечной аритмии) наблюдалось в редких случаях. Результаты холтеровского мониторирования не выявили кли-

нически релевантных эффектов индакатерола на частоту сердечных сокращений, интервалы ЭКГ, морфологию и интерпретацию или на аритмогенные эффекты кроме того, не было выявлено дисбаланса между группами лечения в отношении ЖТ. Отсутствие аритмогенных эффектов в случае применения индакатерола было также продемонстрировано в специальном исследовании интервала QTc у здоровых субъектов с применением активного и плацебо контроля, в результате которого не было выявлено эффекта дозы в случае применения индакатерола в дозах в диапазоне 150–600 мкг. В исследовании, в котором оценивали дозы индакатерола в 300 и 600 мкг в течение 1 года у пациентов с ХОЗЛ, также был выявлен низкий аритмогенный эффект и хорошая общая безопасность. Хотя β_2-агонисты кратковременного действия обычно характеризуются потенциальной возможностью повышать частоту сердечных сокращений и риском развития аритмии, мы выявили, что препараты длительного действия, включая индакатерол, оказывает незначительное влияние или не оказывает никакого влияния на частоту сердечных сокращений или аритмию. Об аналогичных данных сообщалось и ранее.

Наблюдались определенные признаки повышенной частотности КЦВ ПЯ при применении тиотропия. Однако эти данные необходимо рассматривать с осторожностью при сравнении с другими опубликованными анализами безопасности тиотропия, из-за небольшого размера группы лечения (415 пациентов) и того факта, что лечение тиотропием проводилось открытым способом (данные слепого исследования тиотропия отсутствуют). Предыдущие предположения о повышенном риске летальных случаев, сердечных приступов или инсульта у пациентов, принимающих тиотропий или другие антихолинергические средства, были позже переосмыслены и отклонены после получения результатов 4-летнего исследования среди 5993 пациентов с ХОЗЛ, которое не выявило значимого повышения риска инсульта, сердечных приступов или смерти в связи с сердечно-сосудистым заболеванием при применении тиотропия по сравнению с плацебо. В самом последнем отчете в базе данных безопасности тиотропия, включая 10846 пациентов, получающих тиотропий, показано соотношение частоты ниже или близкое к 1 или по сравнению с плацебо в отношении кардиологических и васкулярных ПЯ .

Пациенты с ХОЗЛ были, как правило, среднего возраста или старше, многие из которых курят или курили в прошлом. Они имеют более высокую частоту сердечно-сосудистых факторов риска и сердечно-сосудистых заболеваний, а также находятся в группе повышенного риска госпитализации и летальных случаев вследствие сердечно-сосудистых заболеваний. Хотя мы и признаем, что пациенты в данном анализе точно не отображают общую популяцию пациентов с ХОЗЛ, мы бы хотели отметить, что клинические исследования не исключали пациентов по причине существующих КЦВ состояний, которые наблюдались у 20 % пациентов. Другие факторы КЦВ риска, такие как гипертензия (50 %), гиперлипидемия (35 %) и высокий ИМТ (23 %) были распространенными; приблизительно половина пациентов были старше 65 лет, и все пациенты имели значительный стаж курения, по крайней мере, 20 пачка-лет. Мы считаем, следовательно, что настоящий анализ предоставляет ценную информацию о КЦВ безопасности индакатерола при клиническом применении.

В результате этого анализа при применении индакатерола по сравнению с плацебо не было выявлено повышенного риска летальных случаев по разным причинам, а также по КЦВ причинам в случае применения индакатерола, а также в случае применения других исследуемых лекарственных препаратов. Как и в случае с КЦВ СПЯ низкая частота летальных случаев снижала мощность выявления каких-либо различий между группами. Во всех случаях относительный риск для индакатерола по сравнению с плацебо был ниже 1. Количество летальных случаев было ниже в группе индакатерола, а снижение риска приближалось к статистической значимости. Интересно, будет ли наблюдаться значимое снижение риска с расширением базы данных по безопасности в течение последующей разработки индакатерола. Результаты изучения летальных случаев в нашем анализе соответствуют предыдущим полученным данным об отсутствии повышения или значимого снижения летальных случаев по разным причинам, а также по КЦВ причинам у пациентов с ХОЗЛ, получающих β_2-агонист длительного действия или тиотропий.

Результаты нашего исследования являются составной частью увеличивающегося числа клинических данных о том, что бронходилататоры длительного действия, применяемые в терапевтических дозах при стабильном ХОЗЛ, имеют обнадёживающий профиль КЦВ безопасности и не содействуют КЦВ смертности или морбидности у пациентов с ХОЗЛ. Индакатерол не выявил очевидного потенциала повышения риска даже при самой высокой исследуемой дозе в 600 мкг, обеспечивая высокий уровень безопасности в случае назначения препарата один раз в день.

В заключение необходимо отметить, что профиль КЦВ безопасности индакатерола выгодно отличается от существующих бронходилататоров длительного действия. Приемлемый профиль КЦВ безопасности индакатерола у релевантной популяции пациентов должен служить для практикующих врачей одним из важнейших критериев выбора препарата, предназначенного для продолжительного использования у пациентов с ХОЗЛ.

По материалам статьи H. Worth, K. F. Chung, J. M. Felser et al. "Cardio- and cerebrovascular safety of indacaterol vs formoterol, tiotropium and placebo in COPD". – Respiratory Medicine. – 2011. – Vol. 105. – P. 571–579.