

Ryszarda Chazan

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Skuteczność i bezpieczeństwo indakaterolu — nowego długodziałającego β_2 -mimetyku

Efficacy and safety of indacaterol — new long-acting β_2 agonist

Abstract

Combination of ICS and LABA for asthmatics and several classes of long-acting bronchodilator drugs for COPD patients are recommended. Long-acting bronchodilator therapy should be always considered when patients are symptomatic. Incorporation of once daily dose administration is an important strategy to improve adherence and is the method preferred by most patients. Several trials evaluated the efficacy and safety of indacaterol in patients with asthma and COPD. The results of the study suggested that indacaterol has a wide therapeutic index and is safe and well tolerated.

Key words: bronchodilators, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, indacaterol

Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78, 3: 229–235

Streszczenie

U chorych na astmę rekomenduje się obecnie terapię skojarzoną: glikokortykosteroid wziewny plus β_2 -mimetyk długodziałający (LABA), a u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc różne grupy długodziałających leków rozkurczowych. U chorych, u których występują objawy, należy zawsze rozważyć leczenie długodziałającymi lekami rozszerzającymi oskrzela. Wprowadzenie leków, które można stosować jeden raz dziennie, poprawia stosowanie się do zaleceń i jest preferowaną przez większość chorych metodą leczenia. Nowy LABA — indakaterol — cechuje się szybkim początkiem i długim czasem działania. Skuteczność i bezpieczeństwo indakaterolu oceniano w licznych badaniach klinicznych. Wyniki tych badań wskazują na efektywność, szeroki zakres terapeutyczny i dobrą tolerancję leku.

Słowa kluczowe: leki rozszerzające oskrzela, przewlekła obturacyjna choroba płuc, astma, indakaterol

Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78, 3: 229–235

Zgodnie z wytycznymi *Global Initiative For Asthma* (GINA) i *Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), β_2 -mimetyki stanowią podstawową grupę leków rozkurczowych stosowanych u chorych na astmę i przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) [1, 2]. Poza działaniem rozkurczowym zwiększają też klirens śluzowo-rzęskowy oraz wpływają na uwalnianie mediatorów z komórek zapalnych. Długotrwałe stosowanie długodziałających β_2 -mimetyków

(LABA, *long-acting β_2 agonists*) zapewnia utrzymanie prawidłowej drożności dróg oddechowych.

W związku z doniesieniami o niebezpiecznych działaniach niepożądanych, zwiększaniu nadreaktywności oraz wzroście liczby zgonów wśród chorych na astmę leczonych LABA [3] w ostatnim dziesięcioleciu obowiązywała zasada stosowania tych leków tylko w skojarzeniu z wziewnymi glikokortykosteroidami (wGKS) [1].

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Ryszarda Chazan, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii WUM, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa, tel.: (22) 599 25 62, (22) 599 10 69, faks: (22) 599 15 60, (22) 599 15 61, e-mail: rchazan@wum.edu.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 28.01.2010 r.
Copyright © 2010 Via Medica
ISSN 0867-7077

W 2006 roku Salpeter [4] opublikował metaanalizę 19 badań, w których brało udział blisko 34 tysiące osób. Na jej podstawie wykazał, że stosowanie LABA zarówno u dorosłych, jak i dzieci wiązało się z częstszymi zaostrzeniami choroby, które wymagały hospitalizacji, oraz większą liczbą incydentów zagrażających życiu, w tym zakończonych zgonem. W materiale objętym tą analizą ponad połowa chorych przyjmowała LABA bez GKS, tylko w postaci monoterapii.

W 2009 roku bardzo interesujące, a zarazem kontrowersyjne wyniki przedstawił Rodrigo [5]. Dokonana przez niego analiza wyników badań przeprowadzonych u 40 tysięcy chorych na astmę, którzy byli leczeni LABA w monoterapii lub w formie terapii dodanej do wGKS, wykazała zmniejszenie o 20% liczby zaostrzeń, które wymagały podawania glikokortykosteroidów doustnie i 32-procentową redukcję występowania zaostrzeń. Na podstawie wyników licznych badań klinicznych wiadomo też, że stosowanie LABA u chorych na astmę zmniejsza nasilenie objawów, zwłaszcza nocnych i występujących wcześniej rano, poprawia strukturę snu oraz jakość życia.

Od kilku lat za „złoty standard” leczenia astmy, której nie udaje się kontrolować małą dawką wGKS, uznaje się terapię skojarzoną LABA plus wGKS (wytyczne *National Asthma Education and Prevention Program* z 2007 roku oraz GINA 2008). W przeszłości wielokrotnie wykazano, że dodanie LABA do wGKS zwiększa efektywność działania GKS, a ponadto zwiększa przyzwolenie chorych na leczenie GKS. Po zastosowaniu inhalacji wGKS chory nie odczuwa subiektywnej poprawy i dlatego często rezygnuje z przyjmowania kolejnych dawek leku. Wziwmy glikokortykosteroid zastosowany łącznie z LABA, który szybko likwiduje objawy, jest chętniej akceptowany przez chorych.

Nie należy też zapominać o przeglądzie systematycznym, którego dokonali Walters i wsp. [6] na podstawie danych z bazy Cochrane. Wykazali w nim dobrą kontrolę przebiegu astmy i bezpieczeństwo leczenia bez względu na fakt, czy chorzy byli leczeni LABA łącznie z wGKS, czy tylko LABA w monoterapii.

Długodziałające β_2 -mimetyki stanowią obok cholinolityków podstawową grupę leków zalecaną również u chorych na POChP. Wybór pomiędzy LABA a LAMA (*long-acting muscarinic antagonists*) — długodziałającym cholinolitykiem w terapii pierwszego rzutu u chorych na POChP zależy od skuteczności i tolerancji leku u konkretnego chorego. Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami [2], wyboru między dwoma grupami leków dokonuje lekarz prowadzący, opierając się na danych

klinicznych. W cięższych postaciach choroby najbardziej skuteczna jest terapia skojarzona LABA plus LABA [7, 8], choć koncepcja łączenia tych leków ma również swoich przeciwników (Aaron i wsp. [9] w swoim badaniu nie wykazali dodatkowych korzyści z dodania LABA u chorych leczonych tiotropium).

W ocenie skuteczności leczenia, której dokonują sami chorzy na astmę i POChP, bardzo ważny jest sposób podawania leku, to znaczy droga podania, a przede wszystkim częstość jego stosowania.

Już od kilkunastu lat trwają poszukiwania nowych cząsteczek, tak zwanych ultra-LABA oraz ultra-LAMA, które cechowałyby się dłuższym okresem półtrwania i w ten sposób spełniałyby oczekiwania chorych i umożliwiały stosowanie leków raz dziennie. Prowadzone na świecie wielośrodkowe, randomizowane badania nad skutecznością i bezpieczeństwem nowych długodziałających leków ultra-LABA i ultra-LAMA znajdują się w różnych fazach badań klinicznych. Wśród ultra-LABA do stosowania raz na dobę, które przeszły już fazę badań klinicznych, można wymienić karmoterol, indakaterol, wiele związków GSK — 159797, 597901, 159802, 642444, 678007, oczekuje na podsumowanie wyników. Wśród ultra-LAMA są to: aclidinium, LAS-35201, GSK656398, GSK 233705, NVA-237 (glycopyrrolate) czy OrM3 [10].

Pierwszym nowo zarejestrowanym długodziałającym β_2 -mimetykiem z grupy tak zwanych ultra-LABA jest indakaterol (Onbrez[®] Breezhaler[®] dostępny w Polsce od marca 2010 r.). Lek charakteryzuje się szybkim początkiem i bardzo długim czasem działania. W badaniach eksperymentalnych *in vitro* prowadzonych na elektrycznie stymulowanym mięśniu tchawicy wykazano, że początek działania rozkurczowego indakaterolu jest porównywalny z działaniem salbutamolu i formoterolu. Początek działania salbutamolu wynosił 28 ± 3 min, formoterolu 30 ± 1 min, indakaterolu 30 ± 4 min, a salmeterolu 169 ± 32 min. Czas utrzymywania się działania rozkurczowego salbutamolu wynosił 22 ± 9 min, formoterolu 158 ± 30 min, salmeterolu 475 ± 130 min, a indakaterolu 529 ± 99 min [11]. Szybki początek oraz długie utrzymywanie się działania leku przyczyniają się do zwiększenia akceptacji terapii przez chorych.

Dzięki porównaniu działania rozkurczowego preparatów LABA na skurczone w wyniku działania karcholu drobne oskrzela w skrawkach płuc ludzi wykazano, że indakaterol wykazuje też najwyższą aktywność wewnętrzną, która wynosiła $73 \pm 27\%$, w porównaniu z aktywnością innych leków, odpowiednio: formoterol $67 \pm 11\%$, salbutamol $48 \pm 4\%$ i salmeterol $35 \pm 5\%$. Czas rozpo-

częcia działania rozkurczowego indakaterolu wynosił $3,0 \pm 0,2$ min, salbutamolu $1,6 \pm 0,3$ min, formoterolu $2,0 \pm 0,3$ min, a salmeterolu $6,6 \pm 0,3$ min ($p < 0,005$) [12].

Indakaterol, podobnie jak salmeterol, jest częściowym agonistą receptora β_2 . Jeśli za 100% przyjmując zdolność pobudzania receptora β_2 przez izoprenalinę, to aktywność formoterolu i fenoterolu, które są pełnymi agonistami, wynosi 100%, indakaterolu 73%, a salmeterolu 38% [13].

Dużym ograniczeniem dla długotrwałego stosowania β_2 -mimetyków jest zjawisko *down-regulation* receptora β_2 , czego konsekwencją jest obniżenie odpowiedzi receptora na jego pobudzenie (tzw. tachyfilaksja). Zjawisko to dotyczy zarówno mięśni gładkich dróg oddechowych, jak i komórek zapalnych. Fakt, że indakaterol jest częściowym agonistą, posiada wysoką aktywność własną, sprawia, że lek ten nie powoduje tachyfilaksji, zatem nie zmniejsza działania rozkurczowego stosowanych w razie potrzeby krótkodziałających β_2 -mimetyków (SABA, *short-acting β_2 agonists*).

Bezpieczeństwo indakaterolu, przede wszystkim kardiologiczne, wykazano po zastosowaniu leku u zdrowych osób w wieku 18–55 lat. Indakaterol w dawce 150 μ g, 300 μ g i 600 μ g podawany raz na dobę przez 14 dni nie miał istotnego wpływu na długość odcinka QT [14].

Skuteczność i bezpieczeństwo indakaterolu wykazano na podstawie wyników wielu badań klinicznych przeprowadzonych u chorych na astmę i POChP. Jednak należy pamiętać, że lek jest zarejestrowany w krajach Unii Europejskiej do stosowania jedynie w POChP. Może być podawany zarówno w postaci MDI (*multi-dose inhaler*) z nośnikiem hydrofluoroalkanowym (HFA), jak również w formie proszkowej SD-DPI (*single-dose dry powder inhaler*) [15]. W tej ostatniej formie — przy wykorzystaniu niskooporowego inhalatora Breezhaler® — lek został zarejestrowany w Unii Europejskiej w grudniu 2009 roku. Inhalator ten jest nowocześniejszą formą inhalatora Aerolizer®, stosowanego od lat z dobrymi wynikami.

Indakaterol u chorych na astmę

Choć astma finalnie nie została zarejestrowana jako wskazanie do stosowania indakaterolu w monoterapii, indakaterol był szeroko badany w tym wskazaniu. Zastosowany u chorych na epizodyczną i przewlekłą łagodną astmę w dawce 200 μ g lub 400 μ g działał rozkurczowo już w czasie poniżej 5 min od podania, a jego działanie utrzymywało się przez 24 godz. Lek był dobrze tolerowany i bezpieczny [16].

Indakaterol stosowany przez 7 dni w czterech różnych dawkach: 50 μ g, 100 μ g, 200 μ g lub 400 μ g v. placebo przez MD-DPI (*multi-dose dry powder inhaler* — centrihaler) u chorych, którzy otrzymywali stałą dawkę wGKS, okazał się równie skuteczny w 1. i 7. dniu leczenia, co potwierdza brak występowania zjawiska tachyfilaksji w trakcie stosowania leku. Najbardziej optymalną dawką (najwyższy wskaźnik efektywność/bezpieczeństwo) dla chorych na astmę okazała się dawka 200 μ g [17]. Skuteczność tej dawki indakaterolu potwierdzono też w innym badaniu w grupie chorych na astmę z objętością wydechową pierwszosekundową (FEV₁, *forced expiratory volume in one second*) powyżej 60% wartości należnej, u których wykazano również bezpieczeństwo stosowania bardzo dużych dawek leku (1000 μ g) — średnia częstość akcji serca i czas QTc pozostawały w granicach normy. Działanie rozkurczowe 200 μ g indakaterolu utrzymywało się dłużej niż działanie rozkurczowe po podaniu 50 μ g salmeterolu [18]. Po podaniu choremu na astmę przewlekłą trzech różnych dawek indakaterolu: 150 μ g, 300 μ g, 600 μ g raz na dobę za pomocą SD-DPI, średnia wartość FEV₁ w obserwacji 24-godzinnej była znamienne wyższa w stosunku do placebo i wynosiła odpowiednio dla tych dawek: (95% CI) 0,11 (0,06–0,16) l; 0,21 (0,17–0,26) l i 0,22 (0,18–0,27) l.

Średnia wartość FEV₁ w obserwacji 24-godzinnej była statystycznie wyższa po podaniu raz na dobę indakaterolu w dawce 300 μ g oraz 600 μ g v. 150 μ g — odpowiednio 0,11 (0,06–0,15) l oraz 0,12 (0,07–0,17) l. Wartość FEV₁ u osób, które otrzymywały indakaterol, była również wyższa w porównaniu z wartościami FEV₁ u osób, które otrzymywały formoterol 12 μ g dwa razy na dobę — 0,08 (0,03–0,13) l i 0,09 (0,04–0,14) l odpowiednio dla 300 μ g i 600 μ g. Większość obserwowanych działań niepożądanych miała charakter łagodny do umiarkowanego. Częstość akcji serca, stężenie potasu i glukozy w surowicy oraz długość odcinka QTc nie zmieniały się istotnie [19].

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania indakaterolu w porównaniu z formoterolem oceniano u 115 chorych na przewlekłą astmę leczonych przez 7 dni różnymi dawkami: 100 μ g, 200 μ g, 300 μ g, 400 μ g, 600 μ g oraz placebo, z zachowaniem 7 dni przerwy, za pomocą SD-DPI. Wartość FEV₁ mierzono przez 24 godz. po przyjęciu leku 1. i 7. dnia jego stosowania. W 1. i 7. dniu badania określono pole pod krzywą dla FEV₁ (AUC [*area under the curve*] 22–24 h). Indakaterol w dawce większej lub równej 200 μ g okazał się skuteczniejszy od placebo ($p < 0,05$) oraz podobnie skuteczny lub skuteczniejszy niż formoterol w dawce 12 μ g podawany

dwa razy na dobę. W 7. dniu średnie różnice AUC 22–24 h dla FEV₁ po indakaterolu w stosunku do placebo wynosiły: 0,08 l, 0,16 l, 0,15 l, 0,11 l i 0,16 l odpowiednio dla dawek: 100 µg, 200 µg, 300 µg, 400 µg, 600 µg (różnice były statystycznie istotne dla wszystkich dawek indakaterolu v. placebo; $p < 0,05$). Przedłużone 24-godzinne działanie rozkurczowe utrzymywało się na tym samym poziomie w 1. i 7. dniu leczenia [20].

Indakaterol u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc

Indakaterol okazał się skuteczny, a jego stosowanie bezpieczne również u chorych na POChP (właśnie POChP okazała się wskazaniem, w którym zarejestrowano lek w Unii Europejskiej). W grupie chorych na POChP w stadium umiarkowanym do ciężkiego (wg GOLD) indakaterol w dawce 150 µg i 300 µg zwiększał wartość FEV₁ odpowiednio o 100 ml i 120 ml już po 5 min od podania. Działanie to było podobne do działania 200 µg salbutamolu [21].

Działanie rozkurczowe podczas stosowania indakaterolu u chorych na POChP rozpoczyna się również już po 5 min, utrzymuje przez 24 godz. i jest zależne od dawki. Działanie utrzymuje się przez 24 godz. w ciągu 7 dni obserwacji. Badanie przeprowadzono u ponad 600 chorych na POChP w stadium umiarkowanym do ciężkiego, którym podawano indakaterol w pięciu różnych dawkach — 50 µg, 100 µg, 200 µg i 400 µg raz na dobę za pomocą MD-DPI oraz 400 µg za pomocą SD-DPI dwa razy na dobę v. placebo. Statystycznie istotne różnice w stosunku do placebo w zakresie wartości wskaźników badań czynnościowych (FEV₁, FVC, FEF 25–75% FVC), jak również w stosowaniu leków na żądanie obserwowano podczas przyjmowania leku w dawce 200 µg i 400 µg. Bezpieczeństwo i dobrą tolerancję wykazano również dla dużych dawek indakaterolu: 400 µg i 800 µg. Lek stosowany przez 28 dni wykazywał podobny profil bezpieczeństwa do placebo [22].

Dowiedziano także skuteczności i bezpieczeństwa indakaterolu stosowanego w dawce 150 µg raz na dobę przez 12 tygodni u chorych z POChP w stadium umiarkowanym i ciężkim. Działanie rozkurczowe rozpoczynało się podobnie, po 5 min. Wartość FEV₁ po 5 min od podania leku była większa o 100 ml w stosunku do placebo, a efekt rozkurczowy utrzymywał się w ciągu 12 tygodni [23]. Nasilenie objawów zmniejszyło się o 22,5%, zmniejszyła się też liczba leków stosowanych doraznie.

Bezpieczeństwo i dobrą tolerancję leku potwierdzono w badaniu, które trwało 52 tygodnie i było prowadzone w grupie osób powyżej 40. rż. z POChP w stadium umiarkowanym i ciężkim. Profil bezpieczeństwa indakaterolu w dawce 600 µg był podobny jak w dawce 300 µg, a wydłużenie odcinka QT było nieistotne i niezależne od dawki [24].

W leczeniu chorych na POChP należy zawsze uwzględniać stopień ciężkości choroby. Istnieje jednak niewiele obiektywnych wskaźników, które pomagają ocenić skuteczność leczenia stosowanego w zaostrzeniu. Najczęściej używany wskaźnik — FEV₁ — nie zawsze koreluje z ustępowaniem objawów i wydolnością fizyczną. Wydaje się, że lepszym wskaźnikiem oceny tolerancji wysiłku jest wzrost wartości pojemności wdechowej (IC, *inspiratory capacity*) w spoczynku. Wartość ta odzwierciedla stopień hiperinflacji; spadek IC podczas wysiłku wskazuje na dynamiczną hiperinflację. W grupie chorych z FEV₁%VC powyżej 0,49 i wartością FEV₁ wynoszącą średnio 56% wartości należnej wykazano wzrost wartości FEV₁ i IC we wszystkich badanych punktach czasowych w ciągu doby u osób, które otrzymywały indakaterol raz na dobę lub formoterol dwa razy na dobę w dawce 12 µg w porównaniu z osobami przyjmującymi placebo. Oba leki w podobny sposób zwiększały wartość wskaźnika FEV₁. Indakaterol wywierał natomiast większy niż formoterol w porównaniu z placebo wpływ na wartość IC: 31% v. 23% ($p = 0,034$). Ponadto wywierał większy niż formoterol wpływ na wartość FEV₁ po 8 godz. (1,47 l v. 1,39 l) i po 24 godz. (1,44 l v. 1,35 l; $p = 0,003$) oraz na wartość IC po 4–24 godz. od podania leków (różnica 0,13–0,19 l; $p < 0,05$) [25].

Wzrost wartości IC podczas wysiłku wykazano w grupie chorych na POChP w wieku 40–80 lat z wartością czynnościowej pojemności zalegającej (FRC, *functional residual capacity*) powyżej 120% wartości należnej po leczeniu indakaterolem w dawce 300 µg raz na dobę przez 14 dni w porównaniu z grupą, która otrzymywała placebo. Zmniejszenie dynamicznej hiperinflacji wiązało się z poprawą wydolności fizycznej. Wzrost wartości IC występował już po pierwszej dawce leku i utrzymywał się w czasie 14 dni leczenia. Indakaterol zmniejszał też objawy duszności według skali Borga CR10 oraz TDI (*transition dyspnea index*) [26].

Porównanie działania indakaterolu z innymi lekami rozkurczającymi oskrzela

W badaniu randomizowanym, które prowadzono metodą podwójnie ślepej próby, u 50 chorych na POChP w stadium umiarkowanym i cięż-

kim porównano działanie rozkurczowe indakaterolu i formoterolu. Chorzy otrzymywali indakaterol (150 μ g, 300 μ g i 600 μ g) raz na dobę rano w inhalacji SD-DPI v. formoterol 12 μ g dwa razy na dobę w inhalacji SD-DPI v. placebo.

Działanie rozkurczowe wszystkich trzech badanych dawek indakaterolu było porównywalne w ciągu 24 godz. z działaniem rozkurczowym formoterolu w dawce 12 μ g podawanego dwa razy na dobę. Wszystkie trzy dawki indakaterolu były skuteczne przez 24 godz. i dobrze tolerowane. Obserwowano niewielki wpływ na stężenia potasu, glukozy i odstęp QTc [15].

W rocznej obserwacji u chorych na POChP w stadium umiarkowanym i ciężkim, którzy otrzymywali indakaterol w dawce 300 μ g i 600 μ g raz na dobę, stwierdzono mniej objawów choroby, mniej nocy bez wybudzeń, więcej dni, w których mogli zachować zwykłą aktywność fizyczną, mniej dni, w których musieli stosować dodatkowe leki rozkurczowe w stosunku do grupy otrzymującej placebo. Nasilenie objawów było podobnie lub nieco mniej nasilone w porównaniu z osobami leczonymi formoterolem 12 μ g dwa razy na dobę. Wyniki *dyspnea score* były lepsze u chorych, którzy otrzymywali indakaterol raz na dobę niż u tych, którzy otrzymywali formoterol dwa razy na dobę [27].

Indakaterol powodował również większy przyrost porannego i wieczornego szczytowego przepływu wydechowego (PEF, *peak expiratory flow*) niż formoterol w ciągu całego roku obserwacji [28]. W grupie 1700 chorych wykazano, że indakaterol wykazywał większe 24-godzinne działanie rozkurczowe w porównaniu z formoterolem i ta różnica utrzymywała się przez cały rok badania. Wzrost FEV₁ po indakaterolu w stosunku do placebo wynosił odpowiednio 170 ml po 300 μ g i 170 ml po 600 μ g oraz 70 ml po tiotropium. Różnica w wartości FEV₁ utrzymywała się przez 52 tyg. i wynosiła 160 ml i 150 ml odpowiednio dla 300 μ g i 600 μ g indakaterolu oraz 50 ml dla formoterolu. Podobną tendencję wykazywała wartość natężonej pojemności życiowej (FVC, *forced vital capacity*) [29]. W czasie rocznej obserwacji indakaterol w większym stopniu niż formoterol poprawiał jakość życia, którą oceniano według *St. Georges Respiratory Questionnaire* (SGRQ; wzrost o 4 punkty) [30].

Indakaterol stosowany raz na dobę rano lub wieczorem w dawce 300 μ g wykazał podobne działanie rozkurczowe jak salmeterol stosowany dwa razy na dobę w dawce 50 μ g. Wartość FEV₁ mierzona 24 godz. od podania leku była nieznacznie większa niż w grupie leczonej salmeterolem. Indakaterol zwiększał wartość FEV₁ w stosunku do placebo odpowiednio o 200 ml rano i 200 ml wieczorem,

natomiast salmeterol o 150 ml rano i 90 ml wieczorem [31].

W leczeniu chorych na POChP mamy do dyspozycji dwie grupy leków o przedłużonym działaniu: LABA i LAMA. Przeprowadzono badania, w których porównano działanie rozkurczowe i tolerancję indakaterolu v. tiotropium u osób z klinicznym rozpoznaniem POChP. Do jednego z nich włączono 635 chorych na POChP z wartością FEV₁ poniżej 40% wartości należnej (średnio 1,0 l), których podzielono na sześć grup. Chorzy otrzymywali przez 7 dni raz dziennie inhalację indakaterolu w pięciu różnych dawkach: 50 μ g, 100 μ g, 200 μ g, 400 μ g lub placebo przez MD-DPI oraz indakaterol 400 μ g przez SD-DPI. Po okresie przerwy, która wynosiła 7 dni, część chorych z każdej grupy otrzymywała przez 8 dni raz na dobę tiotropium w dawce 18 mg. Punktem końcowym oceny w badaniu był efekt rozkurczowy 1. i 7. dnia FEV₁ (AUC 22–24 h). Uzyskano znamienne większą poprawę FEV₁ (AUC 22–24 h) po leczeniu indakaterolem w dawce 200 μ g oraz 400 μ g v. placebo zarówno 1., jak i 7. dnia leczenia. Indakaterol we wszystkich pięciu badanych dawkach znamienne zwiększał wartość FEV₁ w czasie od 5. min do 24. godz. po podaniu ($p < 0,05$). Najbardziej skuteczne były dawki 200 μ g i 400 μ g. Wszystkie badane dawki leku były dobrze tolerowane [32].

Obserwacja 26-tygodniowa chorych na POChP, którzy byli leczeni indakaterolem v. tiotropium wykazała, że leczenie indakaterolem powoduje lepszy 24-godzinny efekt rozkurczowy, a działanie rozkurczowe utrzymywało się przez cały okres 6 miesięcy obserwacji i nie było zależne od wieku chorych (wartości FEV₁ były podobne w grupach osób < 65 i > 65 rż. [33].

U chorych, którzy otrzymywali indakaterol w ciągu 26 tygodni występowało mniej objawów niż u osób z grupy otrzymującej placebo. W grupie leczonej stwierdzono mniej objawów w dzień i w nocy, mniej wzbudzeń, więcej dni bez objawów, bez dodatkowych leków oraz lepszą aktywność fizyczną. U chorych leczonych indakaterolem występowało też mniej objawów i używali oni mniej leków rozkurczowych w porównaniu z osobami leczonymi tiotropium [34]. Indakaterol w stosunku do tiotropium powodował statystycznie istotnie większe zmniejszenie duszności według przejściowego wskaźnika duszności (TDI, *transition dyspnea index*) i *Medical Research Council*, która była związana z większą aktywnością fizyczną [35].

Poprawa powyżej 4 jednostek w kwestionariuszu SGRQ w stosunku do placebo była większa w grupie leczonej indakaterolem niż w grupie przyjmującej tiotropium. Lepsze wskaźniki jakości

życia utrzymywały się przez cały okres 26 tygodni obserwacji [36]. Bezpieczeństwo i tolerancja stosowanych w tym czasie leków były podobne w grupie leczonej indakaterolem i tiotropium oraz placebo [37].

Chociaż nie stwierdzono poważnych działań niepożądanych podczas leczenia indakaterolem, jednak u znacznej części chorych obserwowano zależny od dawki kaszel. Zgłaszało go 14,7% osób, które otrzymywały indakaterol w dawce 400 μ g i 28,8% osób, które otrzymywały lek w dawce 800 μ g. Trzeba podkreślić, że była to odpowiednio ponad 2- i ponad 5-krotnie większa dawka indakaterolu niż dawka zalecana. Wśród chorych, którzy otrzymywali indakaterol w dawce 50 μ g, kaszel wystąpił tylko u 2,9%.

Kaszel ten był łagodny, trwał kilka sekund, pojawiał się zwykle na początku i zmniejszał po kilku dniach leczenia. W badaniu, w którym chory otrzymywali lek przez 7 dni, w 7. dniu częstość kaszlu była taka sama jak w grupie placebo [38].

Podsumowanie

Biorąc pod uwagę, że „złotym standardem” leczenia astmy i POChP jest terapia skojarzona, która uwzględnia różne mechanizmy w wieloczynnikowej patogenezie astmy i POChP, należy się spodziewać, że przyszłością terapii tych chorób będą nadal kombinacje różnych grup leków. Na podstawie licznych badań i obserwacji klinicznych wykazano, że leczenie skojarzone poprawia tolerancję i bezpieczeństwo terapii. Obecnie rekomendowaną terapią dla chorych na astmę jest LABA plus wGKS, a dla chorych na POChP — MABA, czyli połączenie LABA z LAMA, najlepiej ultra-LABA z ultra-LAMA [39]. Pierwszą kombinacją LABA plus LAMA będzie połączenie w jednym inhalatorze ultra-LABA (indakaterol) i nowego ultra-LAMA (NVA237). Wprawdzie siła i czas działania rozkurczowego NVA237 są porównywalne z działaniem tiotropium, jednak niska systemowa absorpcja zwiększa bezpieczeństwo tej kombinacji; NVA237 nie powoduje też suchości w jamie ustnej, która jest obserwowana po stosowaniu tiotropium [40].

Piśmiennictwo

- Bateman E.D., Hurd S.S., Barnes P.J. i wsp. Global strategy for asthma management and prevention GINA executive summary. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 143–178.
- Rabe K.F., Hurd S.S., Anzueto A. i wsp. Global strategy for diagnosis management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care* 2007; 176: 532–555.
- Salpeter S.R., Ormiston T.M., Salpeter E.T. Meta analysis respiratory tolerance to regular use of long-acting agonists use in patients with asthma. *Ann. Intern. Med.* 2004; 142: 802–813.
- Salpeter S.R., Buckley N.S., Ormiston T.M. Meta-analysis effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related death. *Ann. Intern. Med.* 2006; 144: 904–912.
- Rodrigo G.J., Moral V.P., Marcom L.G., Castro-Rodriguez J.A. Safety of regular use of long-acting beta2 agonists as monotherapy or added to inhaled corticosteroids in asthma. A systematic review. *Pulm. Pharmacol. Therapy* 2009; 22: 9–29.
- Walters J.A., Wodo-Baker R., Walters E.H. Long-acting beta2-agonists in asthma. An overview of Cochrane systematic reviews. *Respir. Med.* 2005; 99: 384–395.
- Cazzola M., Matera M.G. The effective treatment of COPD. Anticholinergics and what else. *Drug Discov. Today The Strategy* 2006; 3: 277–286.
- Wise R.A., Taskhin D.P. Optimizing treatment of chronic obstructive pulmonary disease an assessment of current therapies. *Am. J. Med.* 2007; 120 (supl. 1): 4–13.
- Aaron S.D., Vandenneen K.L., Fergusson D. i wsp. Tiotropium in combination with placebo salmeterol or fluticasone/salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: in randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146: 545–555.
- Cazzola M., Matera M.G. Novel long-acting bronchodilators for COPD and asthma. *Br. J. Pharmacol.* 2008; 155: 291–299.
- Battram C., Charlton S., Cuenoud B. i wsp. In vitro and in vivo pharmacological characterization of indacaterol a novel inhaled β_2 adrenoceptor agonist with 24h-duration action. *Eur. Respir. J.* 2006; 317: 762–770.
- Sturton R.G., Trifilief A., Nicholson A.G., Barnes P.J. Pharmacological characterization of indacaterol, a novel once daily inhaled β_2 adrenoceptor agonist, on small airways in human and rat precision-cut lung slices. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008; 324: 270–275.
- Naline E., Trifilief A., Fairhurst R.A. i wsp. Effect of indacaterol a novel long-acting β_2 adrenoceptor agonist on human isolated bronchi. *Eur. Respir. J.* 2006 (published online).
- Khindri S., Sabo R., Harris S., Jennings S., Drollmann A.F. Cardiac safety of indacaterol — no clinical effect on QT interval in healthy subjects. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (supl. 53): P2031.
- Bauwens O., Nizane V., Vanden Maele B. i wsp. 24-hour bronchodilator efficacy of single doses of indacaterol in subjects with comparison with placebo and formoterol. *Curr. Med. Resp. Opin.* 2009; 25: 463–470.
- Beeh K.M., Derom E., Kannies E. i wsp. Indacaterol a novel inhaled β_2 -agonist provides sustained 24h bronchodilation in asthma. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 871–878.
- La Force C., Alexander M., Deckelmann R. Indacaterol provides sustained 24h bronchodilation on once daily dosing in asthma a 7-day dose-ranging study. *Allergy* 2008; 63: 203–211.
- Brookman L.J., Knowles L.J., Barberi M. i wsp. Efficacy and safety of single therapeutic and supra therapeutic doses of indacaterol versus salmeterol and salbutamol in patients with asthma. *Curr. Med. Res. Opin.* 2007; 23: 3113–3122.
- La Force C., Korenblat P.H., Osborne P., Dong F., Higgins M. 24-hour bronchodilator efficacy of single doses of indacaterol in patients with persistent asthma: comparison with placebo and formoterol. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25: 2353–2359.
- Kannies F., Boulet L., Pierzchala W., Cameron R., Owen R., Higgins M. Efficacy and safety of indacaterol, a new 24-hour β_2 -agonist, in patients with asthma: a dose-ranging study. *J. Asthma* 2008; 45: 887–892.
- Balint B., Watz H., Amos C., Owen R., Kramer B., Higgins M. on behalf of the INSURE study investigators. Fast onset of bronchodilation with indacaterol in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (supl. 53): E4363.
- Beier J., Chanem P., Martinot J.B. i wsp. Safety, tolerability and efficacy of indacaterol a novel once daily β_2 -agonist in patients with COPD a 28-day randomized placebo controlled clinical trial. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2007; 20: 740–749.
- Feldman G., Siler T., Prasad N. i wsp. on behalf of the INLIGHT 1 study investigators. Efficacy and safety of indacaterol 150 mcg once-daily in patients with COPD: a 12 week study. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (supl. 53): E4356.
- Chung K.F., Kornmann O., Jack D., Owen R., Kramer B., Higgins M. on behalf of the INVOLVE study investigators. Safety and tolerability of indacaterol over 52-week of treatment in COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (supl. 53): E4359.
- Beier J., Beeh K.M., Pascoe L. i wsp. Bronchodilator effects of indacaterol and formoterol in patients with COPD. *Pulm. Pharmacol. Therapeutics* 2009; 1: 1–5.

26. Beeh K.M., Khindri S., Drollmann A.F. Effect of indacaterol maleate on dynamic hyperinflation in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (supl. 53): E4357.
27. Buhl R., Pieters W., Jack D., Owen R., Kramer B., Higgins M. on behalf of the INVOLVE study investigators. Indacaterol once-daily improves dyspnea and BODE index in COPD patients: a 52-week study versus twice-daily formoterol. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (supl. 53): P2026.
28. Nonikov V., Verkindre Ch., Jack D., Owen R., Higgins M., Kramer B. on behalf of the INVOLVE study investigators. Indacaterol once-daily improves symptom control in COPD patients: a 52-week evaluation versus placebo and formoterol. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (supl. 53): P2024.
29. Dahl R., Kolman P., Jack D. i wsp. on behalf of the INVOLVE study investigators. Bronchodilator therapy with indacaterol once-daily in COPD: a 52-week comparison with formoterol. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (supl. 53): E4350.
30. Magnussen H., Paggiaro P., Jack D., Owen R., Higgins M., Kramer B. on behalf of the INVOLVE study investigators. Indacaterol once-daily improves health-related quality of life (HRQoL) in COPD patients: a 52-week study versus placebo and formoterol. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (supl. 53): P2019.
31. Magnussen H., Verkindre H., Jack D. i wsp. on behalf of the INPUT study investigator. Indacaterol once-daily is equally effective dosed either in the evening and morning in COPD patients: a placebo controlled comparison with salmeterol. *ERS 12–16 September, Vienna 2009.*
32. Rennard S., Bantje T., Centanni S. i wsp. A dose-ranging study of indacaterol in obstructive airways disease, with a tiotropium comparison. *Respir. Med.* 2008; 102: 1033–1044.
33. Fogarty Ch., Hebert J., Iqbal A., Owen R., Higgins M., Kramer B. on behalf of the INHANCE study investigators. Indacaterol once-daily provides effective 24-h bronchodilation in COPD patients: a 26-week evaluation versus placebo and tiotropium. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (supl. 53): P2025.
34. Lotvall J., Cosio B.G., Iqbal A. i wsp. on behalf of the INHANCE study investigators. Indacaterol once-daily improves day and night-time symptom control in COPD patients: a 26-week study versus placebo and tiotropium. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (supl. 53): P2029.
35. Mahler D.A., Palange P., Iqbal A., Owen R., Higgins M., Kramer B. on behalf of the INHANCE study investigators. Indacaterol once-daily improves dyspnea in COPD patients: a 26-week placebo-controlled study with open label tiotropium comparison. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (supl. 53): E4360.
36. Yorgancioglu A., Mahler D.A., Iqbal A., Owen R., Higgins M., Kramer B. on behalf of the INHANCE study investigators. Indacaterol once-daily improves health-related quality of life in COPD patients: a 26-week comparison with placebo and tiotropium. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (supl. 53): P2028.
37. Worth H., Kleerup E., Iqbal A., Owen R., Kramer B., Higgins M. on behalf of the INHANCE study investigators. Safety and tolerability of indacaterol once-daily in COPD patients versus placebo and tiotropium: a 26-week study. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (supl. 53): P2030.
38. Renard S., Bantje T., Centanni S. i wsp. A dose-ranging study of indacaterol in obstructive airways disease with tiotropium comparison. *Respir. Med.* 2008; 102: 1033–1044.
39. Cazzola M., Matera M.G. Novel long-acting bronchodilators for COPD and asthma. *Br. J. Pharmacol.* 2008; 155: 291–299.
40. Roig J., Hermendo R., Mora R. Indacaterol, a novel once daily inhaled β_2 adrenoreceptor agonist. *The Open Respir. Med. J.* 2009; 3: 27–30.