

Indacaterol - o nouă speranță de maximizare a bronhodilatației?

Florin Mihăltan¹

¹Institutul de Pneumologie „Marius Nasta” București

REZUMAT

Descoperirea unor molecule noi în managementul afecțiunilor obstructive respiratorii este un proces încă departe de a se fi finalizat. În mod firesc, cercetările s-au orientat asupra perfecționării unor molecule aparținând claselor terapeutice existente, prin maximizarea efectelor benefice. În peisajul bronhodilatatoarelor o nouă sub-clasă își face debutul, cea a beta-2 adrenergicelor cu durată ultra-lungă de acțiune. Primul compus intrat deja în practica medicală curentă este Indacaterolul. Indacaterol este un beta-2 adrenergic cu debut rapid de acțiune, de 5 minute, similar formoterolului și salbutamolului, dar cu durată de acțiune prelungită, de 24 ore, similară tiotropium. Programul de studii clinice al Indacaterol în BPOC, Inergize, este axat pe demonstrarea eficienței indacaterol versus placebo, comparația cu eficiența celorlalte bronhodilatatoare consacrate în terapia BPOC și evaluarea profilului de siguranță. La pacienții cu BPOC moderat și sever, Indacaterol în două concentrații, 150 și 300 μg îmbunătățește rapid și susținut funcția pulmonară, cu creșteri ale VEMS între 130-180 ml ($p < 0.001$) versus placebo (INLIGHT 1). Comparativ cu salmeterolul, indacaterolul aduce îmbunătățiri superioare ale funcției pulmonare, chiar din ziua 1, cu menținerea efectului pe termen lung ($p < 0.01$ vs salmeterol; INLIGHT 2). Față de formoterol 12 μg , administrat de 2 ori pe zi, indacaterolul 300 μg , în doză unică zilnică, a demonstrat îmbunătățirea superioară a funcției pulmonare ($p < 0.001$ vs formoterol; Involve), evidentă încă din ziua 2 și fără plafonarea efectului timp de un an, așa cum se întâmplă în cazul formoterolului. Ca obiectiv secundar, la 12 săptămâni se înregistrează ameliorarea superioară a dispneei (scor TDI, $p < 0.01$ vs formoterol). În reducerea exacerbărilor, indacaterolul este cel puțin la fel de eficient ca și formoterolul. Studiul deschis INHANCE evaluează eficiența indacaterol 150 și 300 μg cu tiotropium 18 μg , ambele în administrare unică pe zi, timp de 6 luni. Comparativ cu tiotropium, ambele doze de indacaterol au înregistrat creșteri ale VEMS de 180 ml versus 140 ml pentru tiotropium ($p \leq 0.01$) la 12 săptămâni. Procentul de pacienți cu îmbunătățire scor TDI > 1 unitate la finalul studiului a fost favorabil dozei de 300 μg indacaterol, comparativ cu tiotropium ($p \leq 0.01$). În concluzie, Indacaterolul, în administrare unică, este cel puțin la fel de eficient ca și tiotropiumul în ameliorarea clinică a pacienților cu BPOC. Indacaterol maximizează efectele bronhodilatatoare ale clasei beta-2 adrenergicelor iar prin administrarea în doză unică zilnică se creează premisele creșterii aderenței la tratament a pacienților cu BPOC.

Cuvinte cheie: Indacaterol, beta 2 adrenergice de ultra-lungă durată, BPOC, astm bronșic

ABSTRACT

Indacaterol - a new hope for maximising bronchodilation?

Development new treatments for chronic obstructive respiratory disease is still a far away dream. Naturally, researchers focused on improving efficiency of existent molecules. A new beta-2 adrenergic class was born recently: the ultra-LABA's. First player that was already adopted in current practice is indacaterol. Indacaterol is a beta-2 adrenergic rapidly acting, with an onset of action in 5 minutes, like salbutamol and formoterol but with a sustained bronchodilator effect, that last for 24 hours, like tiotropium. Indacaterol clinical study program, INERGIZE, followed three main directions: prove superiority over placebo, evaluate indacaterol among others established bronchodilators routinely used in COPD management and establish long term safety profile. In patients with moderate-severe COPD, indacaterol, both 150 and 300 μg showed a rapidly and sustained improvement in pulmonary function, increasing FEV1 with 130-180 ml ($p < 0.001$) versus placebo (INLIGHT 1). Comparing to salmeterol, there was a superior improvement in FEV1, that starts from day 1 and last unchanged till the end of study ($p < 0.01$ vs salmeterol; INLIGHT 2). Over 12 mcg formoterol twice daily, 300 μg indacaterol, once daily showed superiority in improving pulmonary ($p < 0.001$ vs formoterol; Involve), that is present from day 2, with no ceiling effects over one year, unlike formoterol. As an outcome for secondary objectives, indacaterol proved superior improvement in breathlessness at 12 weeks, (TDI score, $p < 0.01$ vs formoterol). Regarding exacerbations, indacaterol was at least as effective in reducing exacerbations, as formoterol. Open-label study over tiotropium, INHANCE, compared indacaterol, 150 and 300 μg , with tiotropium, 18 μg , both once daily, for 6 months. At 12 weeks, primary objective for all indacaterol studies, both indacaterol doses showed FEV1 improvement of 180 ml versus 140 ml for tiotropium ($p \leq 0.01$). % of patients with improvement in TDI score > 1 unit at the end of the study was in favour of indacaterol 300 μg ($p \leq 0.01$). Authors conclusion was that once daily indacaterol is at least as effective as tiotropium, in its symptoms and health status. The availability of a new once daily bronchodilator, that maximize efficiency of beta-2 adrenergics may provide clinicians with more flexibility in treating COPD, and may increase adherence to treatments for patients.

Key words: Indacaterol, ultra-LABA's, COPD, asthma

În încercarea de a controla afecțiuni respiratorii obstructive cronice, precum astmul bronșic sau BPOC, variantele care pot contribui la reușită sunt o strategie nouă sau noi medicamente, care încearcă să maximizeze efectele cunoscute, fie că vorbim de selectivitatea unor bronhodilatatoare cu maximalizarea bronhodilatației, fie că ne referim la acțiunea antiinflamatorie, așa cum este cazul corticoizilor inhalatorii.

Administrarea bronhodilatatoarelor este în general sigură și preferată administrării sistemice. În astmul bronșic, deși toate ghidurile internaționale indică limitarea utilizării bronhodilatatoarelor de lungă durată, combinațiile cu corticoizii fiind recomandate, în diferite strategii de abordare, cercetările s-au îndreptat spre beta-2 adrenergice mai selective sau medicații cu abordare sistemică antiinflamatorie. În cazul bronhopneumopatiei cronice ob-

structive (BPOC), studiile s-au orientat spre găsirea unor bronhodilatatoare mai selective, bronhoprotective pe perioade mai lungi, a unor beta-2 adrenergice sau anticolinergice de lungă sau ultra-lungă durată de acțiune pentru formele stabile dar care să asigure și o prevenție mai eficace a exacerbărilor din această boală¹. Astfel, s-a ajuns la acest nou beta-2 adrenergic cu durată ultra-lungă de acțiune, numit indacaterol.

Istoricul apariției

O gamă largă de astfel de beta-2 adrenergice de lungă durată au fost luate în studiu, dacă ne gândim numai la cât de mare este lista la momentul actual (ultra-LABAs: indacaterol, carmoterol, milveterol, GSK-642444, BI-1744-CL, LAS-100977 și PF-00610355), cu speranța de a selecta un compus care să permită administrarea unică, odată pe zi. Dintre acestea, Indacaterolul, GSK-642444 și carmoterolul erau în stadii avansate de dezvoltare a moleculei. Indacaterolul a fost primul compus din această nouă grupă terapeutică, primul beta-2 agonist cu durată ultra-lungă de acțiune care a trecut bariera testărilor și aprobărilor de către forurile internaționale și a pătruns pe piața farmaceutică mondială². În decembrie 2009 a fost aprobat de către „European Medicines Evaluation Agency” (EMA) și, ulterior a pătruns pentru prima dată pe piața germană, o piață care se pare că, în Europa în special, dă tonul din punctul de vedere al „aclimatizării” unor medicamente noi³. În prezent, numărul țărilor care au înregistrat acest nou compus a ajuns la 25.

Ce aduce nou Indacaterolul?

Toată comunitatea medicală cu preocupări în aria terapeutică respiratorie se întreba, după apariția tiotropiumului, primul anticolinergic de ultra-lungă durată de acțiune ce noutăți în materie de bronhodilație mai pot apărea? Această întrebare era firească, cu atât mai mult cu cât toate medicamentele bronhodilatatorii din familia agonistilor de beta-2 adrenoreceptori care induc bronhodilația prin relaxarea musculaturii netede a căilor aeriene, determinând activarea adenilat ciclazei și astfel crescând nivelele intracelulare de 3_,5_-cyclic adenosine monofosfat (cu acțiune bronhodilatatorie pe căile aeriene mici, un efect încă puțin cunoscut), nu ajunseseră încă la performanța unei administrări unice⁴.

Indacaterol (QAB149; Novartis, Basel, Switzerland) a fost prima moleculă care a reușit să treacă de studiile de fază II și III, având concomitent și un avans considerabil în terapia bronhopneumopatiei cronice obstructive (BPOC) versus astmul bronșic. Această diferență este explicată prin schimbările din ultimii ani ale recomandărilor ghidurilor clinice care subliniază necesitatea administrării beta-2 agonistilor cu durată lungă de acțiune numai în combinație cu un corticosteroid inhalator, de preferat într-un singur dispozitiv inhalator. Această recomandare nu se referă însă și la BPOC și de aici apare orientarea către această patologie a tuturor companiilor farmaceutice interesate de dezvoltarea unui nou tip de beta-2 agonist.

Care sunt evidențele recrutate din studiile experimentale?

Primele evidențe experimentale au plecat de la studiile pe cupe fine pulmonare obținute de la șobolan, dar și pe piese pulmonare umane rezecate unde s-a comparat acțiunea indacaterolului versus albuterol, formoterol sau salmeterol⁴. Primele rezultate au demonstrat că instalarea acțiunii indacaterolului se face la fel de rapid ca în cazul formoterolului sau albuterolului,

salmeterolul având cea tardivitate în apariția efectului bronhodilatator cunoscută deja. Instalarea efectului bronhodilatator pentru indacaterol se face la doar 5 minute de la inhalare⁵, astfel încât, din punct de vedere al duratei de acțiune, poziționarea indacaterolului a fost următoarea: indacaterol > salmeterol > albuterol. Atât pe piesele de șobolan cât și pe cele umane, toate cele trei molecule (salmeterol, indacaterol și formoterol) au demonstrat potență similară. În plus, indacaterolul și formoterolul se comportau ca niște compuși cu o instalare rapidă a acțiunii și o eficacitate intrinsecă înaltă, în timp ce salmeterolul avea o acțiune instalată mai lent, cu o eficacitate intrinsecă joasă, comparativ cu ceilalți doi compuși amintiți anterior⁴. Efectul relaxant al beta-2 agonistilor pe căile respiratorii se manifestă în principal la nivelul musculaturii netede a traheii și bronșilor, locul precis de acțiune la nivelul căilor respiratorii inferioare fiind încă un subiect de dezbateră în literatură. Există studii care arată că, atât la șobolan, cât și la om, beta-2 adrenoreceptorii ar fi prezenți și în musculatura netedă a căilor aeriene mici, în epiteliu, în musculatura netedă vasculară și, în proporție mai mică, în peretele alveolar⁶. În acest context, musculatura netedă a căilor aeriene mici ar putea contribui la efectul relaxant, bronhodilatator.

Indacaterolul a demonstrat, atât în studii preclinice cât și pe modele in vitro, că este un agonist fără comportamente antagoniste în prezența isoprenalinei. Potența și eficacitatea intrinsecă au fost demonstrate și în alte studii, pe variate modele care au inclus receptori recombinanți, pe traheea de cobai, pe celule bronșice umane izolate și preparate pulmonare umane. S-a dovedit astfel că selectivitatea este de 28 și respectiv 22 pe receptorii beta-1 și beta-3⁷, iar din punct de vedere farmacocinetic, prin investigarea multiplelor doze folosite în diferite studii, s-a dovedit că la 400 sau 800 μg, administrare o dată pe zi, pentru 14 zile, există o absorbție rapidă și un timp de înjumătățire mai mare de 30 de ore⁸. Dozele unice, între 600 și 2000 μg, sunt rapid absorbite, cu atingerea unui maxim de nivel seric la 15 minute. Toate dozele au demonstrat un bun profil de siguranță fără a fi asociate cu efecte adverse consistente sau relevante clinic aparținând beta-2 agonistilor⁹.

Ce au adus nou studiile clinice?

În anul 2009 existau deja câteva mii de pacienți cu astm bronșic și BPOC, care au primit indacaterol în diferite doze, pentru mai mult de 52 de săptămâni, în timpul fazelor II și III a mai multor studii¹⁰.

Acțiunile în astmul bronșic

După cum aminteam la începutul articolului, prima patologie cu care s-a început testarea compusului a fost astmul bronșic. În cazul astmaticilor, doza unică de indacaterol a produs o bronhodilație semnificativă și susținută de 24h pe cei doi parametri funcționali analizați (VEMS și capacitate vitală forțată - FVC). Într-un studiu al lui Beeh și colab., realizat pe un grup de pacienți astmatici, indacaterolul la 200 și respectiv 400 μg, administrat pe cale inhalatorie, cu ajutorul unui dispozitiv de tip spray (pMDI), a crescut VEMS și FVC (versus placebo) cu 7,6% și 14,9% la 30 de minute și cu 7,5% și 10,4% la 21 de ore postdoza. Astfel, cuvertura terapeutică a fost completă pentru ambele doze, începând de la primele 5 minute, până la 25 de ore¹¹.

Toate aceste rezultate au fost reconfirmate ulterior pe sub-seturi de pacienți astmatici, unde indacaterolul la 200 și res-

pectiv 400 μg , a crescut VEMS cu 0,21 litri (în cazul dozei de 200 mg) la 10 minute și cu 0,17 litri la 5 minute pentru doza de 400 μg ¹², reconfirmând nu doar durata lungă de acțiune, ci și instalarea rapidă a efectului comparabilă cu formoterolul și cu salbutamolul.

În studii de 7 zile cu doze progresive de indacaterol de 50, 100, 200, 400 μg versus placebo (administrat fie cu ajutorul unui inhalator cu pudră uscată și multiple doze sau a unui „facilitator” cu pudră uscată în monodoză), la 22-24 h post inhalare, cu evaluări în prima și a 7-a zi, s-a demonstrat că, la 5 minute postdoză, se înregistrează efecte semnificative iar doza optimă în administrare unică a fost identificată cea de 200 μg . Datele au fost confirmate și de alte studii care și-au propus evaluarea siguranței produsului pe durată de 28 de zile^{13,14,15}. Toate aceste studii au reconfirmat și un alt lucru important pentru clinicieni, anume că doza de 200 μg indacaterol este superioară salbutamolului (200 μg) și salmeterolului (50 μg) în administrare unică, la formele de astm persistent¹⁶, atingând un vârf al eficienței de acțiune la 2-4 h postdoză¹⁶. Există și un maxim de doză de 2000 μg care a fost testat în condiții de siguranță. Se consemnează la pacienții astmatici și absența efectului de toleranță sau tahifilaxie în condiții de utilizare pe durate mai lungi.

Acțiunile în BPOC

Există multiple rațiuni care au determinat utilizarea și testarea indacaterolului la pacienții cu BPOC. În primul rând, ghidul GOLD care recomandă ca tratament de elecție bronhodilatatoarele de lungă durată în prima linie de tratament, începând din stadiul II și până în stadiul IV de boală, toate celelalte medicații adăugându-se treptat peste terapia cu bronhodilatatoare care rămâne cheia managementului în BPOC, așa cum tratamentul antiinflamator cu corticosteroizi inhalatori rămâne piesa centrală în managementul astmului bronșic. În plus, combinarea diferitelor tipuri de bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune este superioară asocierii cu bronhodilatatoarele de scurtă durată (GOLD).

Datele publicate se referă la forme moderate și severe de BPOC. Programul de studii clinice prin care indacaterolul a fost supus testărilor a fost numit INERGIZE și este compus din trei studii pivotale principale care au inclus un număr considerabil de pacienți cu BPOC. S-a axat pe trei direcții principale: comparația cu placebo, comparația cu celelalte bronhodilatatoare consacrate în tratamentul BPOC și studii care să furnizeze date despre profilul de siguranță. Toate studiile clinice au fost studii randomizate, cu loturi paralele, placebo controlate, cu durată variabilă între 12 săptămâni și mergând până la un an¹⁷.

Indacaterol versus placebo în BPOC

Un prim studiu care a plecat de la doze diferite (50, 100, 200 și 400 mg), administrate pe o perioadă de 7 zile, la pacienți cu VEMS prebronhodilatator de 40% din prezis, a demonstrat că, în prima zi, atât la 200, cât și la 400 mg, se înregistrează o ameliorare a VEMS de peste 120 ml, toate dozele utilizate având efect superior placebo, cu creșteri între 160-230 ml în ziua a 7-a¹⁸. Este important de precizat că această creștere a VEMS este nu numai semnificativă statistic, ci ea depășește pragul de diferență relevantă clinic. Valoarea diferenței relevantă clinic este stabilită, conform datelor din literatură și testărilor repetate, la creșteri ale VEMS în valoare de 100-120 ml versus termenul comparator.

De remarcat că, în toate studiile care au implicat indacaterol în tratamentul BPOC s-a folosit pentru definirea obiectivului primar limita superioară a intervalului, de mai mult de 120 ml îmbunătățire VEMS.

A urmat unul din cele trei studii principale, studiul INLIGHT 1 (B2346) care a furnizat datele de eficiență și siguranță ale dozei de 150 μg indacaterol în administrare unică versus placebo, pe o durată de 12 săptămâni. Creșterea VEMS a înregistrat valori între 130-180 ml comparativ cu placebo, cu înaltă semnificație statistică ($p < 0.001$). Ca obiectiv secundar s-au înregistrat cu 9% mai puține zile fără 2 simptome din 5 (tuse, wheezing, producție de spută, senzație de sufocare, culoarea sputei)¹⁹.

Pentru doza de 300 mg indacaterol, administrat timp de 14 zile, s-a dovedit că indacaterolul reduce hiperinflația statică și dinamică, crește anduranța la efort și scade dispneea de efort în prima zi, cu menținerea rezultatelor și în a 14 a zi²⁰.

Comparațiile Indacaterol cu alte bronhodilatatoare în BPOC

Obiectivul primar al tuturor studiilor care și-au propus comparații între eficiența indacaterolului și a celorlalte bronhodilatatoare utilizate frecvent în managementul BPOC a fost îmbunătățirea funcției pulmonare măsurată prin creșterea VEMS la 12 săptămâni și la 24 ore post-doza. În obiectivele secundare au fost urmăriți și ceilalți parametri care țin de calitatea vieții, rata exacerbărilor, toleranța la efort, precum și o serie de alți indicatori funcționali ca hiperinflația dinamică și statică.

Beier și colab., folosind o doză unică de 300 mg indacaterol versus 12 mg formoterol (administrat de 2 ori pe zi) și placebo, a demonstrat superioritatea indacaterol în ameliorarea VEMS-ului la 8 și 24 h postdoza ($p = 0.014$ și respectiv, $p = 0.003$)²¹. Concomitent, a semnalat o ameliorare a capacității inspiratorii.

Studiul INVOLVE (B2334) cu durată de 1 an este un alt studiu pivotal principal al programului INERGIZE, care a furnizat date suplimentare de eficiență a dozei de 300 μg indacaterol în administrare unică pe zi, comparativ cu formoterol 12 μg administrat de 2 ori pe zi. Acest studiu a avut și un braț cu o doză de 600 μg indacaterol, în scopul demonstrării profilului de siguranță, la doze crescute și pe termen lung²². Ambele tratamente au confirmat eficiența în ameliorarea funcției pulmonare comparativ cu placebo. Indacaterolul a demonstrat ameliorări semnificative ale VEMS (170 ml la 12 săptămâni – obiectivul primar al studiului), care se mențin și la 26 și 52 săptămâni (160 și 150 ml), fapt care demonstrează că efectul indacaterolului nu se plafonează la 1 an, așa cum se întâmplă în cazul formoterolului (creșterea VEMS versus placebo pentru formoterol fiind de 70 ml la 26 săptămâni și 50 ml la săptămâna 52). Superioritatea față de efectul pe funcția pulmonară exercitat de formoterol se manifestă încă din ziua 2 după administrare și se menține, cu semnificație statistică înaltă, ($p \leq 0.001$) până în săptămână 52. Dintre obiectivele secundare urmărite merită menționată îmbunătățirea semnificativă a scorului de dispnee, măsurată prin TDI (Transition Dyspnea Index), semnificativ statistic mai mare pentru indacaterol versus formoterol în săptămânile 4, 8, 12 și semnificativ numeric în săptămâna 52 (scor TDI la finalul studiului de un an: pentru indacaterol 1.00, față de 0.78, pentru formoterol).

Administrarea unică zilnică de indacaterol mai are o serie de avantaje pentru bolnavul BPOC-ist. De exemplu, se spațiază intervalele între exacerbări. Pentru doza de 300 μg indacaterol la 52 de săptămâni, numărul mediu de exacerbări este de

0,52 versus 0,58 pentru placebo²²; iar zilele cu „control redus” scad cu 4,7%²². Pentru brațul comparator, cu formoterol, se raportează o reducere de 0,46 a exacerbărilor²² și o reducere a zilelor cu „control redus” cu 4,8%²², concluzia autorilor fiind că indacaterolul, în doză de 300 μg, este cel puțin la fel de eficient în reducerea exacerbărilor ca și formoterolul.

De aici până la comparația cu tiotropium a fost doar un alt pas²³. Design-ul studiului INHANCE (B2335S) a cuprins două faze. În prima fază, cu durata de 14 zile, au fost selectate, pe baza unor criterii prestabilite, dintr-o gamă mai largă de doze (75, 150, 300 și 600 μg) cele două doze de indacaterol, care au fost investigate mai departe și care au fost și dozele submise spre aprobare și sunt înregistrate în prezent: dozele de 150 și 300 μg. Cu aceste două doze, studiul a fost continuat pentru 6 luni și a inclus și un braț deschis, de comparație cu tiotropium 18μg, în administrare unică pe zi. Lotul a inclus aproximativ 1700 de pacienți. La 12 săptămâni (obiectivul primar al studiului), pentru ambele doze de indacaterol creșterea VEMS a fost de 180 ml, versus creștere de 140 ml pentru tiotropium ($p \leq 0.01$). Scorul de dispnee (TDI) a fost semnificativ îmbunătățit pentru ambele tipuri de tratamente comparativ cu placebo, pentru doza de 300 μg indacaterol înregistrându-se ameliorări semnificativ statistice față de tiotropium la 12 săptămâni ($p \leq 0.05$). În plus, procentul de pacienți care au obținut îmbunătățiri ale scorului de dispnee > 1 unitate TDI (pragul de relevanță clinică) cu indacaterol 300 μg comparativ cu tiotropium a fost semnificativ statistic mai mare, atât în săptămâna 12, cât și la finalul studiului, în săptămâna 26 ($p \leq 0.01$, pentru ambele determinări). Concluzia autorilor, la finalul celor 26 săptămâni, a fost că indacaterolul, în administrare unică, este cel puțin la fel de eficient ca și tiotropiumul în ameliorarea clinică a pacienților cu BPOC.

Se impunea și comparația cu un alt bronhodilatator, salmeterolul. Astfel, într-un studiu recent,²⁴ randomizat, placebo-controlat, cu durata de 26 săptămâni care a inclus 1002 pacienți cu BPOC moderat și sever, s-a urmărit compararea a 150 μg Indacaterol, administrat o dată pe zi, cu Salmeterol 50 μg, administrat de două ori pe zi. Obiectivul primar a fost ameliorarea VEMS la 12 săptămâni, măsurat la 24 h post-doză. Indacaterolul 150 μg a înregistrat creșteri ale VEMS de 170 ml versus placebo în săptămâna 12 ($p < 0.001$) și cu 60 ml mai mult decât salmeterolul ($p < 0.001$). Diferența s-a menținut și chiar mărit la 26 săptămâni (180 ml indacaterol, față de 60 ml salmeterol cu aceeași semnificație statistică între cele două tratamente investigate, $p < 0.001$). După cum era de așteptat, cunoscut fiind de acum debutul rapid de acțiune al indacaterolului comparativ cu salmeterolul, măsurarea VEMS la 5 minute post-doză, chiar în ziua 1, a demonstrat o ameliorare a funcției pulmonare net favorabilă indacaterolului (110 ml față de 60 ml pentru salmeterol; $p < 0.001$). Această diferență în îmbunătățirea VEMS măsurat la 5 minute post-doză s-a menținut pe toată perioada studiului, cu diferențe de 60-100 ml în favoarea indacaterolului ($p < 0.01$). Ambele tratamente au confirmat îmbunătățirea calității vieții legată de sănătate, măsurată prin indicele de dispnee și prin scorul St. George, cu diferențe semnificative în favoarea indacaterolului față de salmeterol în săptămâna 12 ($p \leq 0.05$, pentru scorul St. George și $p < 0.01$ în ce privește procentul de pacienți cu îmbunătățire > 4 unități SGRQ – pragul de relevanță clinică). Indacaterolul a demonstrat și reducerea suplimentară a necesarului zilnic de medicație de salvare ca și creșterea numărului de zile în

care pacienții își pot desfășura activitățile de rutină, comparativ cu salmeterolul ($p < 0.05$). Amândouă tratamentele au fost bine tolerate, fără a se înregistra efecte adverse serioase.

Intrarea în competiție a acestor bronhodilatatoare de lungă și ultra-lungă durată a avut drept consecință alte studii de verificare a condițiilor de siguranță în administrarea Indacaterolului. Datele din studiile cu durată de 6 luni (INHANCE) și mai ales cele din brațul cu doză crescută de indacaterol (600 μg) administrat pe durată de 1 an (INVOLVE) au fost utilizate pentru demonstrarea profilului de siguranță al acestui nou beta-2 agonist cu durată ultra-lungă de acțiune. Indacaterolul a demonstrat un profil bun de siguranță, cu efect minim asupra funcției cardiace, tradusă prin modificarea intervalului QTc și efecte sistemice minime, fără diferențe față de efectele de clasă ale beta-2 adrenergicelor. Efecte precum tahicardia, palpitațiile, modificări electrocardiografice, tremurul, hipokaliemia, hiperglicemia sau cefaleea nu au apărut cu o frecvență mai mare, singurul efect nedorit raportat mai des fiind tusea (apărută sub o formă ușoară și tranzitorie, imediat după inhalare, dar care nu împune întreruperea terapiei): la aproximativ 7% în pacienții din loturile cu indacaterol, fără relație doză-răspuns, comparativ cu 5% placebo, 6% tiotropium și 4% formoterol^{18,21}.

Unde își găsește locul Indacaterolul și care este viitorul acestui bronhodilatator?

Studiile au arătat că diferențele doze de indacaterol maximizează efectul bronhodilatator. În cazul astmaticului, se impun studii viitoare pentru a ne convinge că acest beta-2 adrenergic de ultra-lungă durată este superior și în alte zone precum siguranța pe termen lung. În acest sens există semnele de întrebare legate de excesul de mortalitate la pacienții astmatici prin administrarea în monoterapie a beta-2 adrenergicelor de lungă durată (o controversă mai amplă care aparține, de fapt, întregii clase terapeutice). Trebuie luată în considerație și recomandarea GINA, care subliniază necesitatea asocierii bronhodilatatoarelor cu durată lungă de acțiune cu corticoizi inhalatori. Asocierea indacaterolului cu mometazonă, în același inhalator, permițând administrarea unică zilnică, convinge deja prin simplitate și poate fi o soluție pentru creșterea aderenței pacienților la tratament¹⁰.

În privința BPOC nu mai există, așa cum arată toate studiile de până acum, rețineri în utilizarea ca terapie de lungă durată. Dovezile legate de superioritatea față de alte beta-2 adrenergice de lungă durată sunt mai mult decât elocvente, iar competiția cu tiotropiumul rămâne deschisă, deschizând în același timp clinicianului posibilități de alegere sau de combinare a unor produse cu administrare unică pe zi. Aceasta nu poate fi decât un câștig pentru îmbunătățirea aderenței la tratament care este, totuși, cauza cea mai frecventă a eșecului terapeutic în BPOC².

În final, să nu uităm că ascensiunea acestui beta-2 adrenergic de durată ultra-lungă de acțiune de-abia începe. Se vorbește deja de combinarea sa, nu numai cu un corticoid inhalator de unică administrare în 24h, cât mai ales cu un anti-colinergic de lungă durată, în același inhalator. Îmbogățirea pieții românești și cu acest produs va aduce un confort suplimentar atât practicianului cât și pacienților iar pe plan internațional, suntem siguri că va fi integrat în viitoarele reactualizări ale ghidurilor naționale sau cele de tip GOLD sau GINA.

Bibliografie

1. Hansel T.T., Barnes P.J.- New drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease -*Lancet* 2009; 374: 744–55
2. Cazzola M., Segretia A., Materab M.G.- Novel bronchodilators in asthma-Current Opinion in *Pulmonary Medicine* 2010,16:6–12
3. Beeh M.K. Beier J.-The Short, the Long, and the “Ultra-long”: Why Duration of Bronchodilator Action Matters in Chronic Obstructive Pulmonary Disease -*Adv Ther* -(2010) 27(3):150-159.
4. Sturton R.G., Trifilieff AL, Nicholson A.G., and Barnes P.J.-Pharmacological Characterization of Indacaterol, a Novel OnceDaily Inhaled β_2 Adrenoceptor Agonist, on Small Airways in Human and Rat Precision-Cut Lung Slices-*The Journal of Pharmacology and experimental Therapeutics* -2008, Vol. 324, No. 1,270-275
5. Beeh KM, Derom E, Kannies F, Cameron R, Higgins M, and van AA (2007) Indacaterol, a novel inhaled beta-2-agonist, provides sustained 24-h bronchodilation in asthma. *Eur Respir J* 29:871–878.
6. Mak JC, Nishikawa M, Shirasaki H, Miyayasu K, and Barnes PJ (1995) Protective effects of a glucocorticoid on downregulation of pulmonary beta 2-adrenergic receptors in vivo. *J Clin Invest* 96:99–106.
7. Battram C, Charlton SJ, Cuenoud B, et al. In vitro and in vivo pharmacological characterization of 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one (indacaterol), a novel inhaled beta(2) adrenoceptor agonist with a 24-h duration of action. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;317:762-770.
8. Tarral A, Fauchoux N, Knight H, Perry S, Wood J, Brookman L. Safety and tolerability of multipledose indacaterol, a novel β_2 -agonist, in patients with mild asthma. *Eur Respir J*. 2005;26(suppl.49):253s.
9. Duvauchelle T, Elharrar B, Knight H, Krebbs-Brown A, Perry S. Single-dose indacaterol, a novel 24-hour β_2 -agonist, is well tolerated in patients with mild asthma. *Eur Respir J*. 2005;26(suppl. 49):253s.
10. Beeh M.K. Beier J.-Indacaterol, a Novel Inhaled, Once-Daily, Long-Acting Beta2-Agonist for the Treatment of Obstructive Airways Diseases-*Adv Ther* (2009) 26(7):691-699.
11. Beeh KM, Derom EY, Kannies F, Cameron R, Higgins M, van As A. Indacaterol, a novel once-daily β_2 -agonist, provides sustained 24-hour bronchodilator efficacy in asthma. *Eur Respir J*. 2007;29: 871-878.
12. Pearlman DS, Greos L, LaForce C, Orevillo CJ, Owen R, Higgins M. Bronchodilator efficacy of indacaterol, a novel once-daily beta2-agonist, in patients with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101:90-95.
13. LaForce C, Alexander M, Deckelmann R, et al. Indacaterol provides sustained 24 h bronchodilation on once-daily dosing in asthma: a 7-day doseranging study. *Allergy*. 2008;63:103-111.
14. Kannies F, Cameron R, Owen R, Higgins M. Indacaterol, a novel 24-hour β_2 -agonist, demonstrates 24-hour efficacy and is well tolerated in patients with asthma. A multiple-dose, dose-ranging study. *J Asthma*. 2005;45:887-892.
15. Chuchalin A, Tsoi AN, Richter K, et al. Safety and tolerability of indacaterol in asthma: a randomized, placebo-controlled 28-day study. *Respir Med*. 2007;101:2065-2075.
16. Brookman L, Knowles LJ, Barbier M, Elharrar B, Fuhr R, Pascoe S. Efficacy and safety of single therapeutic and suprathreshold doses of indacaterol versus salmeterol and salbutamol in patients with asthma. *Curr Med Res Opin*. 2007;23:3113-3122.
07. <http://www.journalmed.de/newsview.php?id=28087>, accesat la 03.01.2011
18. Rennard S, Bantje T, Centanni S, et al. A dose ranging study of indacaterol in obstructive airways disease, with a tiotropium comparison. *Respir Med*. 2008;102:1033-1044.
19. Feldman G, et al. Efficacy and safety of indacaterol 150 μ g once-daily in COPD: a 12-week study. *Eur Respir J* 2009; 34,Suppl.53:E4356.
20. Beeh KM, Khindri S, Eeg M, Drollmann AF. Effect of indacaterol maleate on dynamic lung hyperinflation in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2009;34,Suppl.53:E4357
21. Beier J, Beeh KM, Pascoe S, Brookman L, Peachey G, Hmissi A. Bronchodilator effects of indacaterol and formoterol in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2009; May 22 [Epub ahead of print].
22. Ronald Dahl, Kian Fan Chung, Roland Buhl, et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled β_2 -agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD *Thorax* 2010 65: 473-479
23. James F. Donohue, Charles Fogarty, Jan Lotvall, Donald A. Mahler, Heinrich Worth, Arzu Yorgancioglu, Amir Iqbal, James Swales, Roger Owen, Mark Higgins and Benjamin Kramer Once-Daily Bronchodilators for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Indacaterol Versus Tiotropium, *Am J Respir Crit Care Med*. Vol 182. pp 155–162, 2010
24. Oliver Kornmann, Ronald Dahl, Stefano Centanni, Angeli Dogra, Roger Owen, Cheryl Lassen, Benjamin Kramer Once-daily indacaterol vs twice-daily salmeterol for COPD: a placebo controlled comparison, *ERJ Express*. Published on August 6, 2010