

Combinatiile bronhodilatatoare în terapia BPOC – „modă” sau regulă?

Florin Mihălțan

Institutul de Pneumologie
„Marius Nasta” - București

Contact:
Prof. Dr. Florin Mihălțan
Institutul Național de Pneumologie
„Marius Nasta” București
Șos. Viiilor 90, Sector 5
e-mail: mihaltan@starnets.ro

Abstract

Combinations of bronchodilators in COPD therapy – „fashionable” or rule?

Combinations of bronchodilators are becoming more and more common in COPD guidelines but also in the practitioner's hand. It starts from the complementary action of two classes of bronchodilators, inhaled anticholinergics and beta 2 adrenergics and have a dynamic evolution analysed in this article, starting with the new rules introduced by the GOLD guide until the possible changes in attitudes of the therapist in the moment when they will have them at their fingertips.

Keywords: COPD, bronchodilator, therapy

Rezumat

Combinatiile de bronhodilatatoare sunt din ce în ce mai frecvente în ghidurile de BPOC, dar și în mâna practicianului. Ele pleacă de la principii de acțiune complementare ale celor două clase de bronhodilatatoare inhalatorii – beta 2 adrenergice și anticolinergice – și au o evoluție și o dinamică pe care le analizăm plecând de la noile reguli introduse de ghidul GOLD până la posibilele schimbări de atitudine ale terapeuților în clipa în care le vor avea la îndemână.

Cuvinte-cheie: BPOC, bronhodilatator, tratament

Atunci când a apărut actualizarea ghidurilor BPOC, a fost un moment de surpriză, dar și de reconfirmare a unor practici mai vechi, existente și funcționale în mintea clinicienilor. Pe de o parte, exista o pledoarie nouă ca abordare, pentru opțiuni inițiale (prima opțiune, a doua opțiune), pentru alternative, iar pe de altă parte, noua clasificare a schimbat puțin „riscul de evaluare” al cazului, dacă ne gândim cât de importantă a devenit anamneza, combinată cu riscul de exacerbare, spirometria și cu chestionarele de simptome¹. O privire de ansamblu asupra „noului patrilater” al opțiunilor terapeutice impresionează prin multitudinea de combinații care sunt încurajate să intre în practica cotidiană. Vorbim de combinații de doi agenți terapeutici sub formă de inhalatoare și încet, ne mutăm atenția spre folosirea a trei clase terapeutice, în această variantă inhalatorie.

Lansarea acestei opțiuni ridică multiple probleme pentru viitor. Primele care îmi vin în minte sunt cele legate de:

- Momentul inițial de opțiune terapeutică, în gândirea practicianului. Va avea de reflectat la utilizarea a două bronhodilatatoare inhalatorii (de obicei, un beta 2 adrenergic de lungă durată, cu un anticolinergic de lungă durată) sau va trece direct spre combinația clasică bronhodilatator (de obicei, beta 2 adrenergic de lungă durată) - corticoid?

- Va introduce toate medicațiile, indiferent de stadiulizare?

- Va prefera confortul său, ca medic terapeut, sau al pacientului, solicitant de servicii acoperitoare pentru două simptome chinuitoare – dispneea și tusea?

- Unde se va ajuce cu complianța la tratament?

- Cum vor putea fi integrați în algoritmul noii actori (generațiile de bronhodilatatoare mai recent lansate, cele cu durată ultra-lungă de acțiune de 24 ore) și care va fi în final răspunsul pe ansamblul afecțiunii?

Fiecare întrebare poate avea un răspuns, dat fiind nivelul actual de cunoștințe. Atracția față de combinațiile de beta 2 adrenergice de lungă durată (LABA) cu antimuscarinice de lungă durată (LAMA) există și e motivată, având în vedere diferitele grupe de receptori, diferitele densități ale acestora la nivelul arborelui bronșic, ca și posibilitățile, din ce în ce mai bine argumentate, de a fi unite și administrate cu ajutorul unui singur facilitator („device”).

Practicianul este asaltat de noile medicații, cu care trebuie să se familiarizeze, dacă ne gândim doar la grupul mare de bronhodilatatoare noi, precum: indacaterolul, glycopirioniumul, combinația celor două (QVA – indacaterol/glycopirionium), vilanterolul, olodaterolul, aclidiniumul, glicopirilatul sau la noii corticoizi cu unică administrare pe zi. Aici, aderența lor este influențată de cunoștințele acumulate, de familiarizarea rapidă cu substanța nouă, precum și de rezistența dictată de necunoașterea acestora sau de inerția și siguranța de manipulare a vechilor medicații. Relația pacient-medic și încrederea inspirată de cel care oferă medicația este un factor important (în special în cazurile cu utilizare de LABA), alături de vârstă, educație, rasă, statusul de fumător și confidența în posibilitatea de autoîngrijire și rezolvare a problemelor de respirație². Cum ar putea, de fapt, să adere medicii la noul GOLD, dacă extrem de puțini folosesc în continuare spirometria, ca instrument de diagnostic (doar 3% din pneumologi repetă spirometria la

monitorizarea pacienților)³. Să nu uităm că există o subutilizare a bronhodilatatoarelor și o suprautilizare a corticoidilor⁴.

O altă problemă rămâne atunci când se decide introducerea unui al doilea bronhodilatator, alături de primul. Și aici trebuie să cântărească suplimentul de posibile efecte adverse aduse de al doilea „combatant“, de multiplele contraindicații sau comorbidități, adăugate odată cu îmbătrânirea bolnavului, vârșnicul fiind foarte fragil. Se pune în primul rând problema dacă pacientul este suficient tratat sau mai are simptome reziduale necontrolate. Drumul fusese deschis de studiile de asociere liberă tiotropium cu formoterol sau tiotropium cu salmeterol (ultimul, mai puțin convingător ca beneficii - datorită duratei mai scurte a bronhodilației)^{5,6}. Adăugarea indacaterolului, beta 2 agonist din seria de noi bronhodilatatoare de ultra-lungă durată, la tiotropium, a demonstrat că aduce o ameliorare semnificativă, la 12 săptămâni, a scorului simptomatic (evaluat pe chestionarele de la Medical Research Council – MRC sau scorul tranzițional de dispnee - TDI), funcției pulmonare și a capacității inspiratorii: îmbunătățirea VEMS cu 90 și respectiv 110 ml, versus tiotropium monoterapie și creșterea distanței de mers, evaluată în testul de efort, cu 50 m în plus, comparativ cu monoterapia cu tiotropium, dovedind o maximă utilizare a bronhodilației, cu beneficii pentru pacienții cu BPOC⁷. Era, de fapt, o prevestire a drumului deschis spre combinații fixe de bronhodilatatoare. Studiile începute aveau de răspuns, din start, la mai multe întrebări, ca de exemplu:

- Doza din asociere trebuie să fie la nivelul celei din monoterapie?

- Există interacțiuni între bronhodilatatoare?

- Care sunt sumările de posibile efecte adverse?

Studiile de fază II/III nu s-au lăsat așteptate, aici vorbim de combinația fixă glicopirionium/ indacaterol (QVA - Novartis), glicopirilat/ formoterol (Pearl Therapeutics), tiotropium/ olodaterol (Boehringer-Ingelheim), umeclidinium/ vilanterol (GSK) etc⁸. Dacă Indacaterolul este aprobat actualmente, în monoterapie, în Europa, pentru dozele de 150 și 300 μg și în SUA, la 75 μg, pentru studiile Shine, Illuminate și Enlighten^{9,10,11} s-a folosit o combinație de 110 μg indacaterol și 50 μg glycopirionium, care aduce, la 26 de săptămâni, până la 52 de săptămâni, un supliment pe funcția pulmonară de 70 ml versus monoterapia cu indacaterol sau de 90 ml, versus monoterapia cu glycopirionium și de 80 ml, versus tiotropium. Îmbunătățiri semnificative se înregistrează și în ce privește dispneea și calitatea vieții legată de sănătate, măsurată prin chestionarul St. George. În plus, în studiul Enlighten, combinația indacaterol/ glycopirionium se dovedește superioară față de salmeterol/ fluticazonă, aducând un supliment de 103 ml la capitolul VEMS și 155 ml la Peak VEMS¹¹.

În studiul de fază II se află combinația olodaterol/ tiotropium (la doze de 5/2 μg, 5/5 μg și 5/10 μg)¹², versus monoterapia cu tiotropium, cu ameliorări semnificative pe VEMS, dar și versus olodaterol în monoterapie¹³. Există puține studii, deocamdată, despre asocierea acli-

dinium-formoterol și ele sunt doar despre siguranța asocierii, raportată în studii preclinice⁹. După cum se observă, terapiile asociative de două bronhodilatatoare aduc suplimentul de bronhodilație, maximalizând-o în diferite asocieri. Dintre toate asociațiile, cele mai avansate, cu cele mai multe studii, bine argumentate, sunt cele de indacaterol/ glycopirionium (QVA).

Un avantaj pe viitor în aceste combinații îl va avea și orientarea, din ce ce mai evidentă, spre asocieri de beta 2 adrenergice de lungă durată cu anticolinergice de lungă durată, administrate într-o singură priză, la 24 de ore (combinațiile în afară de indacaterol/ glycopirionium, rămân umeclidinium plus vilanterol, tiotropium olodaterol). Lor li se vor opune combinațiile cu administrare la 12 ore, de tipul aclidinium/ formoterol (studii de fază III și II) și glicopirilat/ formoterol (studii de fază II)⁹. Explodarea acestor combinații va induce în mintea practicianului două schimbări posibile de atitudine: diversitatea acestora va crește posibilitatea de personalizare a medicației, cu adaptare mai bună la necesitățile individuale. În același sens, va modifica și momentul decizional la stadiile ABCD din ghidul GOLD 2011, deoarece înainte de a aborda combinația clasică bronhodilatator de lungă durată/corticoid inhalator, s-ar putea să opteze pentru combinație de un beta 2 adrenergic de lungă durată și anticolinergic de lungă durată, cu atât mai mult cu cât au apărut și studii comparative între cele două tipuri de combinații, care arată superioritatea a două bronhodilatatoare (glycopirionium/ indacaterol versus salmeterol/ fluticazonă)^{11,14}, pe VEMS (creșteri suplimentare de 103 ml). La întrebările legate de interacțiunea între bronhodilatatoare și sumarea posibilelor efecte adverse deja există primele răspunsuri încurajatoare în favoarea utilizării acestora. Astfel, plecându-se de la premisa că antagoniștii muscarinici și beta 2 agoniștii ar putea avea efecte pe sistemul cardiovascular, s-a arătat că profilul de siguranță al asocierii glycopirioniumului și indacaterolului este similar cu placebo, fără a se observa diferențe semnificative față de placebo¹⁵. La fel și pentru tiotropium plus olodaterol¹². Efectele adverse, inclusiv cele cardiace, au fost relativ rare și pentru asocierile libere tiotropium plus salmeterol sau tiotropium plus formoterol^{16,17}, versus monoterapia cu fiecare din produse. Există și date despre absența tahifilaxiei, un alt element la modă în citații, și aici tot studiul Enlighten aduce un răspuns legat de absența tahifilaxiei pentru combinația indacaterol/ glycopirionium (QVA)¹¹.

Studiul Shine⁹ mai arată un fapt interesant: superioritatea combinației indacaterol/ glycopirionium – QVA, versus monoterapie cu indacaterol, glycopirionium sau tiotropium este dovedită indiferent de vârstă, sex, severitatea BPOC, statusul de fumător sau folosirea concomitentă de corticoizi. Indicația combinațiilor fixe de bronhodilatatoare este, după vechea clasificare, în BPOC stabil, forme moderate și severe¹⁸. Polul atenției se va muta și spre zona exacerbărilor, odată cu apariția și promovarea combinațiilor. Și aici sunt deja suficiente dovezi că o combinație precum indacaterol/ glycopirionium - QVA (studiul SPARK) reduce semnificativ rata exacerbărilor și

este superioară administrării de glycopironium sau tiotropium monoterapie¹⁹. Bătălia pentru simptome este un alt capitol în care combinația de bronhodilatatoare ar putea să pună în cumpănă decizia practicianului, versus alegerea unei combinații de beta 2 adrenergic cu corticoid. Astfel, pe senzația de sufocare, de lipsă de aer și pe dispnee, combinația fixă indacaterol/ glycopironium - QVA s-a dovedit superioară combinației salmeterol/ fluticazonă²⁰.

Există o dilemă care, poate, este adesea neglijată de lumea medicală: de ce să nu introducem toate medicațiile din debutul bolii, indiferent de stadiu, cu speranța încetării declinului VEMS? Nu este confirmat acest avantaj, dar confortul medicului și al pacientului poate să schimbe regulile jocului. Există, în acest sens, o metaanaliză pe 79 de studii randomizate și observaționale, care se ocupă de stadiile I și II, după vechea clasificare GOLD, și care demonstrează că acolo unde pacienții sunt supravegheați mai mult de 6 luni, plecând de la datele din Uplift sau Torch, un bronhodilatator singur sau în combinație ar putea încetini declinul funcției pulmonare, diminua rata exacerbărilor și ameliora calitatea vieții, față de placebo²¹. Trebuie aprofundate în acest sens cercetările pe loturi mari, randomizate și pe durate lungi, pentru a argumenta că un debut precoce cu două bronhodilatatoare, versus monoterapia cu unul din ele, ar fi în avantajul pacientului și al medicului²¹.

Combinațiile de bronhodilatatoare vor mai da pe viitor un examen: modalitatea de administrare și facilitatorul folosit. Idealul este o administrare unică la aceste „ultralong“ beta 2 adrenergice sau anticolinergice, în același facilitator, aceasta automat crescând complianța⁸. Din punctul de vedere al „device-ului“, aici pentru noile bronhodilatatoare există trei propuneri: sistemul de aerosol-doзатор (glicopirilat/ foterol), sistemul DPI („dry powder inhaler“), („Breezhaler-ul“ de la indacaterol/ glycopironium - QVA) sau „propellant free“ „Soft Mist Inhaler“ (Respimat, pentru combinația tiotropium/olodaterol)^{8,22}. Pentru prima categorie, rămâne loc de îmbunătățiri în utilizare, legat de slaba coordonare a gesturilor, prin folosirea camerei de inhalatie; pentru al doilea model, mai ușor de folosit, ca aerosol-doзаторul, este vitală educația și antrenamentul pacientului (impune un flux inspirator mai mare, aspect important în special în BPOC-urile severe)²³, iar la Respimat, deși există o creștere a timpului de producție de aerosoli (1,5 secunde versus sub 0,5 secunde, la alte inhalatoare), poate crea un avantaj la cei cu forme severe de BPOC (cu condiția ca ultimele studii în derulare să aducă suficiente argumente

și de securitate a utilizării produselor cu acest facilitator – există semnale îngrijorătoare legate de siguranța cardiacă, privind dispozitivul Respimat, versus Handihaler, pentru tiotropium)²². Un studiu retrospectiv recent a demonstrat că aderența este ameliorată semnificativ, la cei cu unică administrare, versus administrarea de două ori în 24 de ore²⁴, acest element venind în contradicție cu cei care susțin că modul de administrare ultim ar avea un avantaj prin ameliorarea mai evidentă a fluxului aerian și a simptomelor nocturne²⁵.

Medicii, chiar și cei buni cunoscători ai ghidurilor sau protocoalelor, sunt adesea noncomplanți. Se știe că există o diferență din punctul de vedere al utilizării ghidurilor între medicii de familie și pneumologi și că BPOC-ul ușor și moderat nu este tratat optimal, corticoizii inhalatori fiind mult mai frecvent prescriși de ambele categorii de medici, contrar actualelor recomandări din ghiduri²⁶. Încercarea de comparare a asocierii aderenței la GOLD cu costul total al serviciilor economisite folosind LABA plus LAMA, versus LABA plus corticozii inhalatori sau LAMA plus LABA/ corticoizi inhalatori, a demonstrat, într-un prim studiu²⁷, că se fac economii, în medie, de 5889 dolari pentru prima categorie, 3.330 pentru a doua combinație și 10.217 pentru tripla terapie. Aceste evidențe ale ecoului cost-eficacitate ar putea să fie argumente suplimentare pentru o primă opțiune în favoarea asocierii noilor LABA/ LAMA.

Bătălia pentru stăpânirea simptomelor se dovedește adesea mai atrăgătoare decât obiectivul impus de ghiduri. Disperarea „non-responsivilor“ la tratament poate forța mâna medicilor, care să devină mai repede adepții combinațiilor duble sau triple. Viitorul poate aduce și o altă realizare care nu este de neglijat: o singură moleculă cu activitate de antagonist muscarinic și agonist de beta 2 (MABA), cu un singur profil farmacocinetic, cu studii în fază IIb *in vivo*, realizate deja pe un produs GSK961081²⁸ sau noi moduri de acțiune ale altor molecule de bronhodilatatoare precum: deschizători de canale K⁺, analogi de peptide vasoactive intestinal și inhibitori de Rho Kinaze, de exemplu Y-27632, Y-30141, Y-30694 și fasudil²⁹. Toate acestea, pe viitor, vor crește potențialul de individualizare a terapiei și de adaptare la fenotipurile despre care se vorbește din ce în ce mai mult. Îmbogățirea pieței românești cu astfel de produse va aduce un confort suplimentar, atât practicianului, cât și pacienților, iar pe plan internațional, sunt sigur că ele vor fi integrate în viitoarele reactualizări ale ghidurilor naționale sau ale celor de tip GOLD sau GINA³⁰. ■

Bibliografie

1. Vestbo J, Hurd S.S, Rodriguez-Roisin R. The 2011 revision of the Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD (GOLD) – why and what? *Clin Respir J*. 2012 Oct; 6 (4):208-14.
2. Cecere LM, Slatore CG, Uman JE, Evans LE, Udris EM, Bryson CL, Au DH. Factors Associated With Adherence To Long-Acting Inhaled Therapies Among Patients With COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183, A2259.
3. Plauschinat C, Leader S, Gause D. Lack Of Adherence To Evidence-based Guidelines In COPD By Physician Type: Data From The 2006 National Ambulatory Medical Care Survey. *Am J Respir Crit Care Med* 181; 2010: A4108.
4. Feifer RA, Aubert R, Verbrugge RR, et al. Disease management opportunities for chronic obstructive pulmonary disease: gaps between guidelines and current practice. *Dis Manag* 2002; 5:143-56.
5. Berton DC, Reis M, Siqueira AC, Barroco AC, Takara LS, Bravo DM, Andreoni S, Neder JA. Effects of tiotropium and formoterol on dynamic hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Respir Med* 2010, 104:1288-1296.
6. Cazzola M, Centanni S, Santus P, Verga M, Mondoni M, Di Marco F, Matera MG. The functional impact of adding salmeterol and tiotropium in patients with stable COPD. *Respir Med* 2004, 98:1214-1221.
7. Ishii Y, Chibana K, Takemasa A, Hayashi Y, Arai R, Furihata T, Shiobara T, Fukuda T. Add-On Indacaterol Further Improved Lung Function, Airway Resistance, Exercise-Endurance And Cat Score In The COPD Patients Already Treated With Tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187. A4368.
8. Tashkin D.P, Ferguson G.T. Combination bronchodilator therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research* 2013; 14:49.
9. Bateman E, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Horton R, Henley M, Banerji D. Benefits of dual bronchodilation with QVA149 once daily versus placebo, indacaterol, NVA237 and tiotropium in patients with COPD: the SHINE study. Abstract 2810, Presented at the *European Respiratory Society Annual Congress*, Vienna, Austria, September 1-5, 2012.
10. Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, Alagappan VKT, D'Andrea P, Chen H, Banerji D. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Resp Med* 2013, 1:51-60.
11. Dahl R, Chapman K, Rudolf M, Mehta R, Kho P, Alagappan V, Berhane I, Chen H, Banerji D: QVA149 administered once daily provides significant improvements in lung function over 1 year in patients with COPD: the ENLIGHTEN study. Abstract 2896, Presented at the *European Respiratory Society Annual Congress*, Vienna, Austria, September 1-5, 2012.
12. Maltais F, Beck E, Webster D, Maleki-Yazdi MR, Seibt J-V, Arnoux A, Hamilton A. Four weeks once daily treatment with tiotropium + olodaterol (BI 1744) fixed dose combination compared with tiotropium in COPD patients. *Eur Respir J* 2010, 36 (Suppl 54):1014s.
13. Aalbers R, Maleki-Yazdi MR, Hamilton A, Waitere-Wijker S, Pivovarova A, Schmidt O, Biermer L. Dose-finding study for tiotropium and olodaterol when administered in combination via the Respimat® inhaler in patients with COPD. Abstract 2882, Presented at the *European Respiratory Society Annual Congress*, Vienna, Austria, September 1-5, 2012.
14. Bateman E.D, Ferguson G.T, Welte T, D'Andrea P, Alagappan V, Chen H, Green Y, Banerji D. Dual Bronchodilation With Once-Daily Qva149 Significantly Improves Lung Function Versus Single Bronchodilators And Salmeterol/fluticasone. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187, A4271.
15. Van de Maele B, Fabbri LM, Martin C, Horton R, Dolker M, Overend T. Cardiovascular safety of QVA149, a combination of indacaterol and NVA237, in COPD patients. *COPD* 2010, 7:418-427.
16. Van Noord JA, Aumann J-L, Janssens E, Smeets JJ, Zaagsma J, Mueller A, Cornelissen PJG. Combining tiotropium and salmeterol in COPD: effects on airflow obstruction and symptoms. *Respir Med* 2010, 104:995-1004.
17. Wang J, Jin D, Zuo P, Wang T, Xu Y, Xiong W. Comparison of tiotropium plus formoterol to tiotropium alone in stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Respirology* 2011, 16:350-358.
18. Welte T, Gallagher N, Green Y, Henley M, Banerji D. Dual Bronchodilation With Once-Daily Qva149 Provides Significantly Improved Clinical Outcomes Versus Mono-Bronchodilator Therapy: The Shine Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187. A4272.
19. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker J, Fowler Taylor A, D'Andrea P, Arrasate C, Berhane I, Chen H, Banerji D. Dual Bronchodilation With Qva149 Reduces COPD Exacerbations: The Spark Study. *Am J Respir Crit Care Med* 187;2013:A2428.
20. Bateman E.D, Vogelmeier C, Pallante J, Bryant H, Alagappan V, D'Andrea P, Chen H, Banerji D. Once-Daily Qva149 Improves Breathlessness And Reduces Rescue Medication Use Compared To Twice-Daily Salmeterol/ fluticasone In Patients With COPD: The Illuminate Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:A243.
21. Maltais F, Dennis N, Chan Ch.K.N. Rationale for Earlier Treatment in COPD: Systematic Review of Published Literature in Mild-to-Moderate COPD-COPD, *Journal of Obstructive Pulmonary Disease*, 2012, 10:1-25
22. Yawn BP, Colice GL, Hodder R. Practical aspects of inhaler use in the management of chronic obstructive pulmonary disease in the primary care setting. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012, 7:495-502.
23. Geller DE. Comparing clinical features of the nebulizer, metered-dose inhaler, and dry powder inhaler. *Respir Care* 2005, 50:1313-1321.
24. Toy EL, Beaulieu NU, McHale JM, Welland TR, Plauschinat CA, Swensen A, Duh MS. Treatment of COPD: relationships between daily dosing frequency adherence, resource use, and costs. *Respir Med* 2011, 105:435-441.
25. Agusti A, Hedner J, Marin JM, Barbé F, Cazzola M, Rennard S. Night-time symptoms: a forgotten dimension of COPD. *Eur Respir Rev* 2011, 20:183-194.
26. Decramer M, Bartsch P, Pauwels R, Yernault JC. Management of COPD according to guidelines. A national survey among Belgian physicians. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2003; 59(1):62-80.
27. Asche C.V, Leader Sh, Plauschinat C, Raparla S, Yan M, Ye X, Young D. Adherence to current guidelines for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) among patients treated with combination of long-acting bronchodilators or inhaled corticosteroids. *International Journal of COPD* 2012;7 201-209.
28. Hughes AD, Jones LH. Dual-pharmacology muscarinic antagonist and β_2 agonist molecules for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Future Med Chem* 2011, 3:1585-1605.
29. Cazzola M, Page CP, Calzetta L, Matera MG: Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol Rev* 2012, 64:450-504.
30. Mihăilțan F. Indacaterolul – O nouă speranță de maximizare a bronhodilatației? - *Pneumologia* 2010, vol 60, nri:21-25.