

Indakaterolis – naujausias ir pirmasis kartą per parą vartojamas β 2 agonistas lėtinei obstrukcinei plaučių ligai gydyti

Mindaugas Vaitkus

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: ilgai veikiantis β 2 agonistas, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, inhaliuojamasis gydymas, indakaterolis, *Onbrez[®] Breezhaler[®]*.

Santrauka. Naujas bronchus plečiantis vaistas indakaterolis, *Onbrez[®] Breezhaler[®]*, vartojamas palaikomajam lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) gydymui. *Onbrez[®] Breezhaler[®]* – pirmasis β 2 agonistų grupės vaistas, vartojamas vieną kartą per parą, kuris pasižymi ir greita (per 5 min.) veikimo pradžia, ir 24 val. trunkančiu veiksmingu poveikiu. Rekomenduojama *Onbrez[®] Breezhaler[®]* inhaliatoriumi inhaliuojama dozė yra viena 150 μ g kapsulė vieną kartą per parą. Gydytojo nurodymu dozė gali būti didinama iki 300 μ g vieną kartą per parą [6].

Šiame straipsnyje pateikiamų studijų duomenys įrodo, jog indakaterolis ženkliai, ilgam ir kliniškai reikšmingai pagerina plaučių funkciją (FEV_1), smarkiai sumažina dusulį ir pagerina bendrąją sveikatos būklę lyginant su tiotropiu, salmeteroliu ir formoteroliu.

ĮVADAS

LOPL serga apie 210 mln. gyventojų pasaulyje ir net per 82 mln. Europoje. Manoma, jog iki 2020 metų LOPL taps trečia dažniausia mirties priežastimi, ypač vyresnių nei 65 metų asmenų. LOPL pažeidžia plaučių funkciją ir sukelia lėtinį dusulį, kuris labai riboja paciento darbingumą ir blogina finansinę gerovę [1].

Svarbiausia LOPL priežastis yra rūkymas ir kiti žalojantys veiksniai, kurie sukelia lėtinę kvėpavimo takų obstrukciją ir sąlygoja lėtinį dusulį [2].

LOPL daugiausia gydoma bronchus plečiančiais vaistais, kurie yra ilgo ir trumpo veikimo. Vidutinės, sunkios ir labai sunkios LOPL nuolatiniam gydymui, kad palengvėtų simptomai ir liga nepaūmėtų, skiriami vienas ar keli ilgo veikimo β 2 bronchodilatatoriai (salmeterolis, formoterolis) arba anticholinerginis vaistas (tiotropis).

LOPL – nepagydoma, bet gydoma liga. Svarbiausia pagalba LOPL atvejais – pagerinti oro patekimą į plaučius gydant ilgo veikimo β 2 agonistais [3].

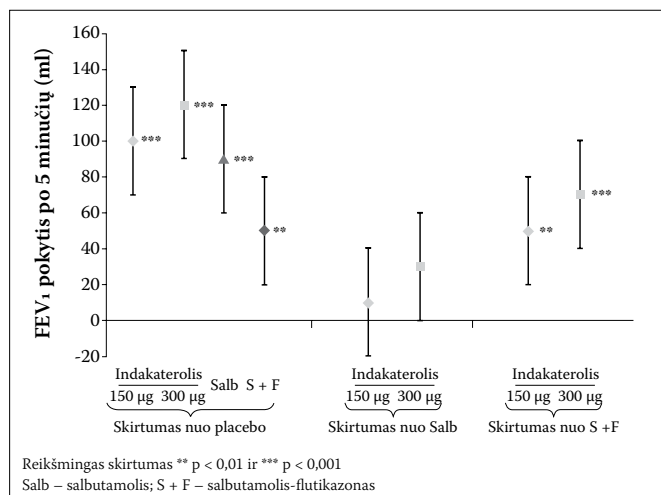
GREITAS POVEIKIS

B. Balint su bendraautoriais atliko studiją, kurioje lygino indakaterolio 150 μ g ir 300 μ g dozių veikimo pradžia su salbutamoliu, salmeteroliu ir flutikazono deriniu bei placebo. Nustatyta, kad abi indakaterolio dozės padidino FEV_1 (atitinkamai 10 ml ir 30 ml) praėjus penkioms mi-

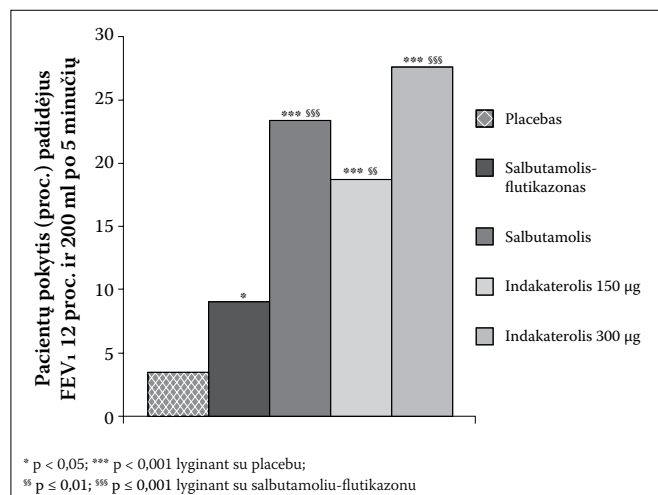
nutėms po vaisto įkvėpimo lyginant su salbutamoliu, kuris iki šiol yra standartinis skubiosios pagalbos greito veikimo bronchodilatatorius (1 pav.). Lyginant abiejų indakaterolio dozių ir salmeterolio bei flutikazono derinio veikimo pradžią nustatytas ženklus FEV_1 pokytis indakaterolio grupėje (atitinkamai 100–120 ml ir 50 ml). Gydant abiem indakaterolio dozėmis, FEV_1 10 proc., 12 proc. ir 15 proc. ar 12 proc. ir 200 ml nuo pradinio dydžio padidėjo reikšmingai didesnei daliai pacientų (2 pav.). Tiriamųjų grupėse nenustatyta pavojingų ar ženklių nepageidaujamų reiškinių, reikšmingų klinikinių pokyčių. Taigi vienkartinės 150 μ g ir 300 μ g indakaterolio dozės pradeda veikti taip pat greitai kaip salbutamolis ir net greičiau nei salmeterolio ir flutikazono derinys [1].

EFEKTYVUMAS

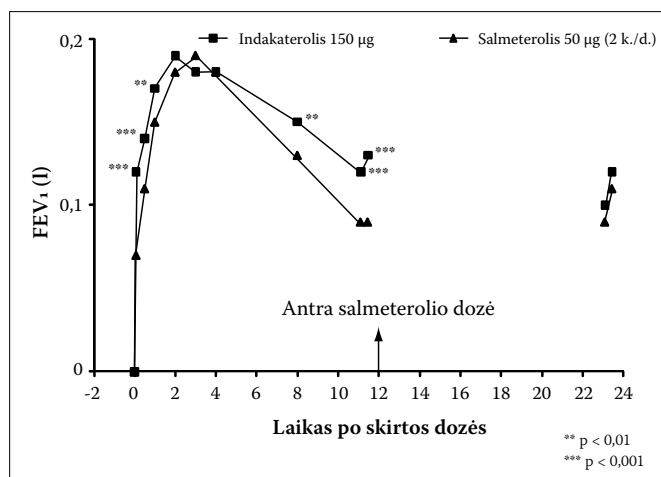
G. Feldman su bendraautoriais INLIGHT studijoje įrodė, jog, gydant 150 μ g indakaterolio vieną kartą per dieną, reikšmingai padidėjęs FEV_1 išlieka net 12 savaičių lyginant su placebo, atitinkamai 190 \pm 28 ml ($p < 0,001$) ir 160 \pm 28 ml ($p < 0,001$). Pacientams matuota rytinė maksimali iškvėpimo oro srovė (angl. *peak expiratory flow; PEF*) – ji po 12 savaičių indakaterolio 150 μ g grupėje buvo ženkliai didesnė nei placebo (atitinkamai 24,6 \pm 3,18 ir 23,6 \pm 3,11 l/min.; $p < 0,001$). Pacientams, kurie vartojo 150 μ g indakaterolio vieną kartą per dieną, reikėjo mažiau skubiosios pagalbos vaistų lyginant su vartojusiais placebo



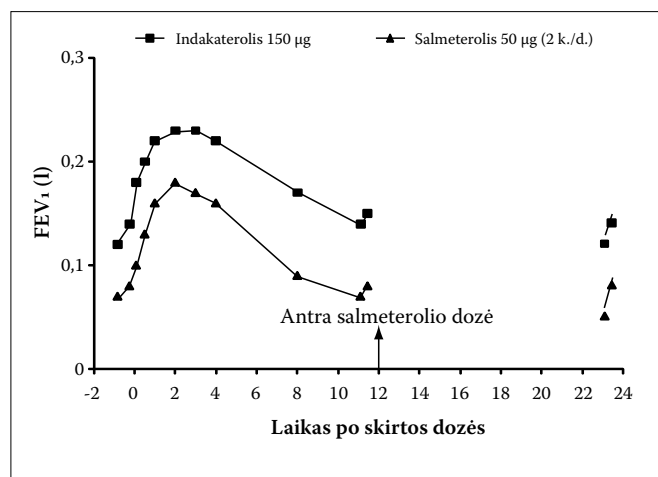
1 pav. FEV₁ pokytis indakaterolio 150 µg bei 300 µg ir placebo grupėse po pirmųjų 5 minučių pavartojus vaisto (vidurkis ± standartinis nuokrypis)



2 pav. Proporcijos pacientų, kuriems po pirmųjų 5 minučių FEV₁ padidėjo 12 proc. ir 200 ml



3a pav. FEV₁ pokytis indakaterolio 150 µg ir salmeterolio 50 µg grupėse (pirmoji tyrimo diena) (p < 0,05)



3b pav. FEV₁ pokytis indakaterolio 150 µg ir salmeterolio 50 µg grupėse (12 tyrimo savaitė) (p < 0,05)

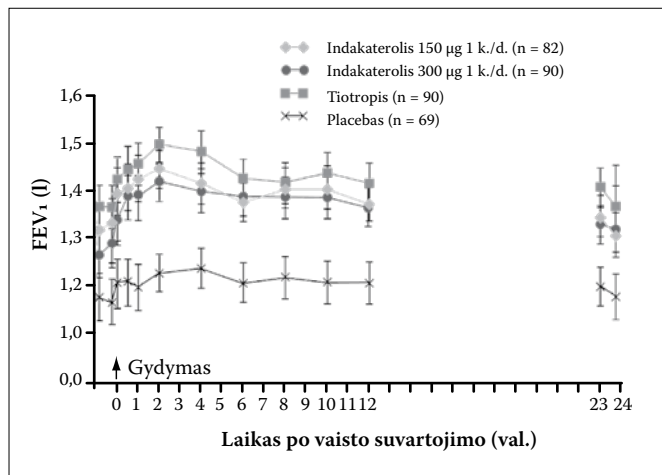
(procentas dienų, kai nereikėjo skubiosios pagalbos vaistų, atitinkamai 54,63 ± 1,942 ir 41,28 ± 2,004; p < 0,001) ir „blogos ligos kontrolės dienų“ buvo 22,2 proc. mažiau nei placebo grupėje (p < 0,001) [4].

R. Buhl su bendraautoriais atliko paralelinių grupių atsitiktinių imčių aklą tyrimą, kurio pagrindinis tikslas – palyginti indakaterolio ir tiotropio vaistų veiksmingumą praėjus 12 savaičių. Į tyrimą buvo įtraukti vidutine ir sunkia LOPL sergantys pacientai, jie gydyti 150 µg indakaterolio ar 18 µg tiotropio vieną kartą per dieną 12 savaičių. Praėjus 12 savaičių, indakaterolio ir tiotropio poveikis plaučių funkcijai vertinant FEV₁ bei forsuo tą gyvūnė talpą (FVC) buvo panašus (atitinkamai 1,44 ir 1,43 l; p < 0,001). Vis dėlto po pirmųjų 5 minučių pavartojus indakaterolio FEV₁ pokytis buvo 70 ml didesnis (95 proc. PI 60–80; p < 0,001).

Dusulys yra vienas pagrindinių simptomų, ribojančių paciento kasdienę veiklą. Dusulio intensyvumui bei dusulio kitimui tam tikru laikotarpiu ir/ar gydant įvertinti dažniausiai naudojamas tarpinio dusulio indekso (angl. *transition dyspnoea index*; TDI) klausimynas. Pagal šį klausimyną tyrimo kliniškinis pagerėjimas nustatytas net 57,9 proc. in-

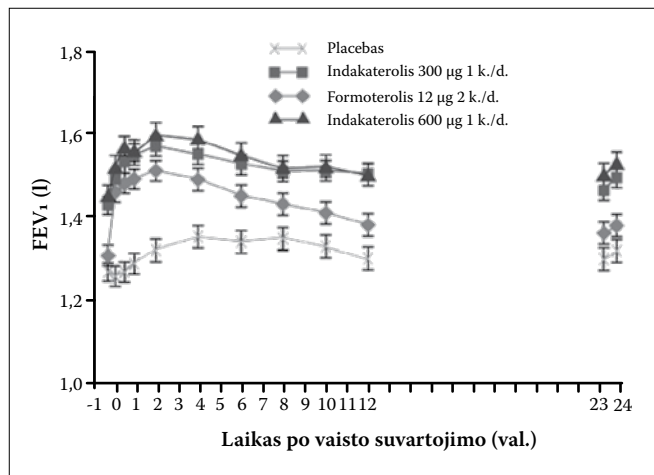
dakaterolio grupės pacientų lyginant su 50,1 proc. tiotropio grupėje. Indakaterolio grupėje dusulys sumažėjo labiau nei tiotropio (atitinkamai TDI 2,01 ± 0,178 ir 1,43 ± 0,178, skirtumas – 0,58; p < 0,001). Paciento bendrajai sveikatai, kasdieniam gyvenimui ir esamai savijautai įvertinti naudojamas šv. Jurgio ligoninės klausimynas (angl. *St. George Respiratory Questionnaire*; SGRQ). Rodiklio sumažėjimas daugiausia kaip 4 vienetais nuo buvusio pradinio laikomas mažiausiai reikšmingu klinikišku pokyčiu (angl. *minimal clinically important differences*; MCID), leistinas nuokrypis – 2,4–5,6. Šios studijos duomenimis, indakaterolio grupėje MCID buvo atitinkamai -5,1, tiotropio – -3,0 nuo pradinio dydžio. Kliniškai reikšmingas pagerėjimas indakaterolio grupėje nustatytas 43 proc. pacientų daugiau nei tiotropio. Šalutinių reakcijų dažnumas abiejose grupėse buvo panašus, dažniausios – LOPL paūmėjimas, kosulys ir nazofaringitas. Taigi indakaterolis yra efektyvus broncholitikas kaip tiotropis: jis veiksmingiau negu tiotropis sumažina dusulį bei pagerina su sveikata susijusius gyvenimo kokybės rodiklius ir pradeda veikti net greičiau [5].

Kitame 12 savaičių atsitiktinių imčių paralelinių grupių tyrimo, kurį atliko S. Korn su bendraautoriais, buvo paly-



4 pav. FEV₁ pokytis indakaterolio 150 µg ir 300 µg, tiotropio ir placebo grupėse

Duomenys pateikti vidurkais ± standartiniu nuokrypiu; p < 0,05 lyginant indakaterolio abi grupes ir tiotropį su placebo visuose taškuose; p < 0,05 lyginant 300 µg indakaterolio su tiotropiu.



5 pav. FEV₁ pokytis indakaterolio 300 µg ir 600 µg, formoterolio 12 µg ir placebo grupėse (12 tyrimo savaitė)

p < 0,001 lyginant indakaterolio abi grupes su placebo; p < 0,05 lyginant formoterolį su placebo; p < 0,05 lyginant formoterolį su indakaterolio abiem grupėmis.

gintas efektyvumas 150 µg indakaterolio, vartojamo vieną kartą per dieną, ir 50 µg salmeterolio – du kartus per dieną. Tyrime dalyvavo 1618 vidutine ir sunkia LOPL sergantys pacientai. Atlikus spiogramą pirmą parą ir po 12 savaičių nustatyta, kad indakaterolio grupėje FEV₁ padidėjo statistikai reikšmingai, palyginti su salmeterolio grupe (p < 0,001) (3 a, b pav.). Indakaterolis panoko salmeterolį ir pagal forsuotos gyvybinės talpos rezultatus. TDI 12-tą savaitę buvo statistiškai reikšmingai didesnis indakaterolio grupėje (p < 0,001), vidutinis skirtumas – 0,63 (95 proc. PI 0,30–0,97). Pacientų skaičius, kuriems TDI padidėjo ≥ 1 balu nuo pradinio, indakaterolio ir salmeterolio grupėse buvo atitinkamai 69,4 proc. ir 62,7 proc. (ŠS – 1,41; 95 proc. PI 1,07–1,85; p < 0,05). Indakaterolio grupėje reikėjo mažiau papildomų salbutamolio inhaliacijų nei salmeterolio; netgi būta dienų, kai salbutamolio nereikėjo iš viso. Bendras šalutinių reakcijų dažnumas abiejose grupėse buvo panašus. Taigi 150 µg indakaterolio vieną kartą per dieną stipriau išplečia bronchus nei 50 µg salmeterolio du kartus per dieną ne tik pirmąją dieną, bet ir po 12 savaičių. Ši studija įrodė, kad indakaterolis labiau sumažina dusulį ir papildomų salbutamolio inhaliacijų skaičių nei salmeterolis [6].

P. Barnes su bendraautoriais atliko atsitiktinių imčių dvigubai aklą tyrimą INHANCE, kuris truko net 26 savaites. Pacientams skirta 150 µg ar 300 µg indakaterolio, 18 µg tiotropio vieną kartą per dieną arba placebo. Tyrimo tikslas – nustatyti indakaterolio efektyvumą ir palyginti su tiotropio po 12 ir 26 savaičių. Po 12 savaičių abiejose indakaterolio grupėse FEV₁ buvo reikšmingai 180 ml ir 220 ml didesnis lyginant su placebo, o tiotropio – 140 ml lyginant su placebo (visi p < 0,001 lyginant su placebo) (4 pav.). TDI indakaterolio 150/300 µg grupėse padidėjo ženkliau nei placebo (atitinkamai 1,00/1,18, p < 0,001), o SGRQ sumažėjo (atitinkamai 3,3/-2,4, p < 0,01). Tiotropio grupėje TDI buvo 0,87 (p < 0,001), o SGRQ – -1,0 (p = SN). J. F. Donohue su bendraautoriais įrodė, jog

LOPL paūmėjimų dažnumas indakaterolio 150 µg grupėje buvo mažesnis nei placebo (0,67; 95 proc. PI 0,46–0,99; p = 0,044). LOPL paūmėjimų skaičius per metus 150/300 µg indakaterolio, 18 µg tiotropio ir placebo grupėse buvo atitinkamai 0,50/0,53, 0,53 ir 0,72. Šis tyrimas įrodė, kad indakaterolis plaučių funkciją pagerina efektyviau už tiotropį ne tik po 12, bet ir po 26 savaičių. Gydant indakateroliu, pasiekiamas ilgalaikis klinikinis efektas, kartu sumažinamas LOPL paūmėjimų dažnumas [8].

R. Dahl su bendraautoriais atliko atsitiktinių imčių tyrimą INVOLVE, kuriame palygino indakaterolio efektyvumą ir saugumą su formoterolio. Pacientai 52 savaites vartojo 300 µg ar 600 µg indakaterolio vieną kartą per dieną, 12 µg formoterolio – du kartus per dieną arba placebo. Gydant abiem indakaterolio dozėmis po 12 savaičių FEV₁ buvo padidėjęs 170 ml lyginant su placebo ir 100 ml – lyginant su formoteroliu (p < 0,001), o po 52 savaičių – net 160 ml lyginant su 50 ml formoterolio grupėje (p < 0,001) (5 pav.). Lyginat su placebo, po 12 savaičių 300 µg ir 600 µg indakaterolio grupėse TDI padidėjo atitinkamai 1,17 ir 1,13 (p < 0,05), o formoterolio grupėje – 0,72 (p < 0,05), po 52 savaičių – atitinkamai 1,00 ir 0,98 bei 0,71 (p < 0,001). Lyginant su formoterolio grupe, indakaterolio abi dozės statistiškai reikšmingai sumažino skubiosios pagalbos vaisto albuterolio poreikį [9].

Taigi atliktų studijų duomenys rodo, jog vieną kartą per dieną vartojamas indakaterolis lemia ženklų, nuolatinių ir kliniškai reikšmingą plaučių funkcijos (FEV₁), dusulio ir sveikatos būklės pagerėjimą lyginant su tiotropiu, salmeteroliu ir formoteroliu, sumažina pagalbinių vaistų poreikį [4–7, 8].

SAUGUMAS IR TOLERAVIMAS

Atlikus studijas su daugiau kaip 6 tūkst. pacientų daugiau kaip 30 pasaulio šalių įrodyta, kad *Onbrez® Breezhaler®* yra saugus ir gerai toleruojamas. Dažniausi vaisto sukeliama šalutiniai reiškiniai yra LOPL paūmėjimas, nazofaringitas

ir kosulys. Klinikinių tyrimų metaanalizė patvirtino, kad indakaterolis, vartojamas terapinėmis dozėmis stabiliai LOPL gydyti, nedidina sergamumo širdies ir kraujagyslių ligomis bei mirštamumo nuo jų [10]. Apibendrinta pacientų, dalyvavusių klinikiniuose tyrimuose, širdies ir smegenų kraujotakos saugumo duomenų analizė rodo, kad nepageidaujamų reiškinų nei dažnumas, nei santykinė rizika vartojant terapines ir didesnes (600 µg) indakaterolio dozes nepadidėjo lyginant su placebo, salmeteroliu, formoteroliu [12].

Onbrez® Breezhaler® saugumas ir toleravimas panašus į placebo ir kitų ilgo veikimo bronchodilatatorių – nesukelia anticholinerginio poveikio, tachikardijos, įrodyta, jog LOPL vaistu saugu gydyti ilgą laiką [10].

Onbrez® Breezhaler® – pirmasis β₂ agonistų grupės vaistas, kuris vartojamas vieną kartą per parą, o kai vaisto reikia vartoti tik vieną kartą per parą, lyginant su dažnesniu vartojimu, pagerėja gydymo režimo laikymasis, kartu ir gydymo efektyvumas, sumažėja paūmėjimų ir su jais susijusių išlaidų.

ONBREZ® BREEZHALER® INHALIATORIUS

LOPL pacientai gydomi vaistais, kurie į plaučius patenka per inhaliatorių. Dabar naudojami dviejų tipų inhaliatoriai: slėginiai fiksuotų dozių ir miltelių.

Pagrindiniai slėginių fiksuotų dozių inhaliatorių trūkumai – nepakankama vaisto dozė dėl netaisyklingos naudojimo technikos (pvz., inhaliatoriaus paspaudimo ir įkvėpimo nesuderinimas, per stipri įkvėpimo srovė ir kvėpavimas pro nosį) bei šalto freono efektas. Nepaisant trūkumų, šie inhaliatoriai vieni populiariausių pasaulyje astmai ir LOPL gydyti, jais naudojasi vaikai, pagyvenę žmonės, pacientai, sergantys lėtinėmis ligomis, kaip antai, artritu.

Breezhaler® – tai naujas miltelių kapsulės inhaliatorius. Miltelių inhaliatoriai dažniausiai skiriami LOPL pacientams. Kad į plaučius patektų pakankama vaisto dozė, jo reikia įkvėpti tinkamu stiprumu. Daugumos inhaliatorių specifinis oro pasipriešinimas yra 0,04–0,18 cm H₂O/l/min. Miltelių kapsulės inhaliatorių oro srovės pasipriešinimas mažiausias (apytiksliai 0,07 cm H₂O/l/min.), todėl net sunkios LOPL stadijos pacientams lengviau įkvėpti, taigi užtikrinamas reikiamos vaisto dozės patekimas į plaučius. Naujasis inhaliatorius turi ir kitų gerų savitumų, įskaitant taisyklingo įkvėpimo signalą: įkvėpiant besisukanti kapsulė sukuria dūzgimo garsą; taisyklingai įkvėpę pacientai jaučia laktozės skonį; kapsulės yra skaidrios, ir pacientas gali matyti, ar įkvėpė visą vaisto dozę. Palyginti su aerozoliniais inhaliatoriais, naujasis miltelių inhaliatorius lengviau užtaisomas, kapsulei pradurti reikia mažiau jėgos [11].

Onbrez® Breezhaler® negalima gydyti astmos, nes duomenų apie ilgalaikio astmos gydymo baigtis kol kas nėra. *Onbrez® Breezhaler®* netinkamas ir ūminiam bronchų spazmui gydyti, t. y. skubiai pagalbai teikti.

Taigi *Onbrez® Breezhaler®* – mažo pasipriešinimo prietaisas, užtikrinantis tolygų vaisto dozės pasiskirstymą, kuriuo gali būti gydomi bet kokio sunkumo LOPL sergantys pacientai. Įkvėpdami vaistą iš *Onbrez® Breezhaler®* pacientai GIRDI, JAUČIA ir MATO, kad vaistą vartoja tinkamai.

2012 metais paskelbtoje P. Steiropoulos ir bendraautorių indakaterolio klinikinių tyrimų apžvalgoje „Indakaterolis: naujas ilgo veikimo β₂ agonistas LOPL gydyti“, pateikiama tokia ekspertų išvada: indakaterolis, naujas vieną kartą per parą vartojamas ilgo veikimo β₂-agonistas, pradedantis veikti greitai ir sukiantis ilgalaikį nepertraukiamą efektą, visų iki šiol atliktų klinikinių tyrimų duomenimis, yra puikaus veiksmingumo, toleravimo ir saugumo [12]. Klinikiniai tyrimai rodo, kad *Onbrez® Breezhaler®* yra veiksmingesnis už kitus inhaliuojamuosius β₂ adrenoreceptorių agonistus – formoterolį ir salmeterolį. Be to, *Onbrez® Breezhaler®* daugeliu aspektų pranašesnis už inhaliuojamąjį anticholinerginį vaistą tiotropį. Apibendrinant klinikinių tyrimų duomenis galima teigti, kad *Onbrez® Breezhaler®* (indakaterolis) yra veiksmingas ir saugus vaistas lėtinei obstrukcinei plaučių ligai gydyti.

INDACATEROL - THE NEWEST AND THE FIRST ONCE-DAILY B₂-AGONIST FOR THE TREATMENT OF COPD

MINDAUGAS VAITKUS

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: longacting β₂ agonist, chronic obstructive pulmonary disease, inhalation therapy, Indacaterol, Onbrez® Breezhaler®

Summary. Indacaterol is a new once-daily maintenance bronchodilator treatment of airflow obstruction in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease. It has a relatively longer duration of action compared with existing long acting β₂-agonists and a fast onset of action.

LITERATŪRA

- Balint B, Watz H, Amos C, Owen R, Higgins M, Kramer B. Onset of action of indacaterol in patients with COPD: comparison with salbutamol and salmeterol-fluticasone. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010;5:311-8.
- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997 May 24;349(9064):1498-504.
- Abdool-Gaffar MS, Amaram A, Ainslie GM, Bolliger CT, Feldman C, Geffen L, et al. Guideline for the management of chronic obstructive pulmonary disease—2011 update. *S Afr Med J* 2011 Jan;101(1 Pt 2):63-73.
- Feldman G, Siler T, Prasad N, Jack D, Piggott S, Owen R, et al. Efficacy and safety of indacaterol 150 microg once-daily in COPD: a double-blind, randomised, 12-week study. *BMC Pulm Med* 2010;10:11.
- Buhl R, Dunn LJ, Disdier C, Lassen C, Amos C, Henley M, et al. Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD. *Eur Respir J* 2011 Oct;38(4):797-803.
- Korn S, Kerwin E, Atis S, Amos C, Owen R, Lassen C. Indacaterol once-daily provides superior efficacy to salmeterol twice-daily in COPD: a 12-week study. *Respir Med* 2011 May;105(5):719-26.
- Barnes PJ, Pocock SJ, Magnussen H, Iqbal A, Kramer B, Higgins M, et al. Integrating indacaterol dose selection in a clinical study in COPD using an adaptive seamless design. *Pulm Pharmacol Ther* 2010 Jun;23(3):165-71.
- Donohue JF, Fogarty C, Lotvall J, Mahler DA, Worth H, Yorgancioglu A, et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 Jul 15;182(2):155-62.
- Dahl R, Chung KF, Buhl R, Magnussen H, Nonikov V, Jack D, et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta₂-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010 Jun;65(6):473-9.
- Worth H, Chung KF, Felsler JM, Hu H, Rueegg P. Cardio- and cerebrovascular safety of indacaterol vs formoterol, salmeterol, tiotropium and placebo in COPD. *Respir Med* 2011 Apr;105(4):571-9.
- Pavkov R, Mueller S, Fiebich K, Singh D, Stowasser F, Pignatelli G, et al. Characteristics of a capsule based dry powder inhaler for the delivery of indacaterol. *Curr Med Res Opin* 2010 Nov;26(11):2527-33.