

# KOAH'ta Bronkodilatör Tedavi

## Bronchodilator Therapy in COPD

Dr. Münire ÇAKIR

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Isparta

### ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), ilerleyici hava akımı kısıtlanmasıyla karakterli olduğundan, semptomatik tedavide kullanılan başlıca ilaçlar bronkodilatörlerdir. "Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)" evre II-IV KOAH hastalarının tedavisinde başlıca, uzun etkili bronkodilatörler kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar, uzun etkili  $\beta$ -agonistler olan salmeterol ve formoterol ile, uzun etkili muskarinik antagonist tiotropiumun solunum fonksiyonlarını düzelttiğini, semptom skorlarını azalttığını, egzersiz toleransını artırdığını ve dolayısıyla sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini iyileştirdiğini göstermektedir. Salmeterol ve formoterolün bu etkiler yönünden birbirlerine üstünlüğü bulunmamakta, ancak formoterolün etkisi salmeterole göre daha kısa sürede ortaya çıkmaktadır. Yakında yapılan bir Cochrane analizinde ise, tiotropiumun uzun etkili beta agonistlere kıyasla, KOAH alevlenmelerini ve hastalığa bağlı hastaneye yatışı önlemede daha üstün olduğu bulunmuştur. Ancak, uzun etkili bronkodilatörlerin hiçbiri mortalite üzerine etkili değildir.

Farklı sınıftan uzun etkili bronkodilatörlerin birlikte kullanımı, tek başına kullanılmalarına göre daha fazla bronkodilatör etki oluşturmaktadır. Bu nedenle KOAH'lı hastalara GOLD evre II'den itibaren bir uzun etkili bronkodilatör başlanması ve semptomlar arttıkça diğer sınıftan bir uzun etkili bronkodilatörün eklenmesi önerilmektedir. Kısa etkili bronkodilatör ilaçlar ise yalnızca kurtarıcı ilaç olarak kullanılmalıdır. Ağır-çok ağır KOAH'lı olan veya yılda iki ve daha fazla alevlenme geçiren hastalarda ise tedaviye inhaler kortikosteroidler eklenir.

KOAH'ta yeni bronkodilatör moleküller de araştırılmakla birlikte, daha çok var olan bronkodilatör sınıfların geliştirilmesine çalışılmaktadır. Bazı Avrupa ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri'nde 2009 yılı sonlarından bu yana kullanılan indacaterol, ultra uzun etkili bir  $\beta$ -agonist olup, etkisi 24 saat devam etmektedir. Hem yeni ultra uzun etkili  $\beta$ -agonistler hem de farklı uzun etkili muskarinik antagonistler üzerine çalışmalar sürmektedir. Ayrıca, uzun etkili  $\beta$ -agonist-muskarinik antagonist kombine preparatları ile, bunlara ilaveten inhaler kortikosteroid içeren kombinasyon preparatlarının geliştirilmesine yönelik çalışmalar sürmektedir. Ancak bu üç grup ilacın tek bir cihazda uygulanması anlamına gelen "üçlü tedavi"nin ek yarar sağlayacağına ilişkin kanıtlar henüz yeterli olmadığından, bu konuda öncelikle TORCH ve UPLIFT çalışmaları benzer, uzun süreli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** KOAH, bronkodilatör, uzun etkili bronkodilatör, uzun etkili  $\beta$ -agonist, uzun etkili muskarinik antagonist, ultra uzun etkili  $\beta$ -agonist, salmeterol, formoterol, tiotropium, indacaterol.

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Prof. Dr. Münire ÇAKIR

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Isparta

Email: munirecakir@sdu.edu.tr

## SUMMARY

*Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterised by progressive airflow limitation, therefore bronchodilator therapy is the cornerstone of its symptomatic management. In patients with COPD from the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) stages II to IV, long-acting bronchodilators are the mainstay of therapy. Long-acting  $\beta$ -agonists (LABAs) such as salmeterol and formoterol, and the long-acting muscarinic antagonist (LAMA) tiotropium, are shown to improve lung functions, reduce symptom scores, increase exercise tolerance and hence improve health-related quality of life. Neither salmeterol nor formoterol are superior to each other with regard to these effects, however formoterol has a shorter onset of action than salmeterol. In a recent Cochrane analysis, tiotropium is found to be more effective than LABAs in preventing COPD exacerbations and disease-related hospitalizations. None of the long-acting bronchodilators, however, is effective in reducing mortality.*

*Combining long-acting bronchodilators from different classes cause more effective bronchodilation than either class alone. Therefore, it is recommended that a long-acting bronchodilator should be given to patients with GOLD stage II or more severe COPD and a bronchodilator from a different class should be added as the symptoms progress. Short-acting bronchodilators should only be used as a rescue medication. Inhaler corticosteroids are added to treatment in severe-to-very severe COPD patients with two or more exacerbations in a year.*

*Although novel bronchodilator molecules are being searched for the treatment of COPD, studies aiming to enhance existing bronchodilator drugs are far more extensive. Indacaterol, approved in U.S. and some European countries towards the end of 2009, is an ultra-LABA with a 24-hour duration of action. There are many studies focused on novel ultra-LABAs and LAMAs. Additionally, there are continuing studies on fixed combinations of a LABA and a LAMA as well as combinations involving inhaler corticosteroids in addition to those bronchodilators. However, since there are insufficient data showing an additional benefit of "triple therapy" which means a fixed combination of a LABA, a LAMA and an inhaled corticosteroid, long-term studies resembling TORCH and UPLIFT are needed to clarify this issue.*

**Key Words:** COPD, bronchodilator, long-acting bronchodilator, long-acting  $\beta$ -agonist, long-acting muscarinic antagonist, ultra long-acting  $\beta$ -agonist, salmeterol, formoterol, tiotropium, indacaterol.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)'nda uygulanan farmakolojik tedavinin amacı, semptomları ve alevlenmelerin sıklığını ve şiddetini azaltarak hastanın sağlık durumunu iyileştirmek ve egzersiz toleransını artırmaktır<sup>(1)</sup>. Hastalık ilerleyici hava akımı kısıtlanmasıyla karakterli olduğundan, semptomatik tedavide kullanılan başlıca ilaçlar bronkodilatörlerdir. Bronkodilatörler, hava yolu düz kas hücrelerinde doğrudan gevşetici etki gösterirler. Halen üç ana bronkodilatör ilaç grubu mevcut olup, bunlar tek başına veya kombinasyon halinde kullanılmaktadır. Bu üç grup ilaç;  $\beta_2$ -adrenoseptör agonistler, muskarinik reseptör antagonistleri ve metilksantinlerdir<sup>(2)</sup>. "Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)" evre II-IV KOAH hastalarında, tedavinin ana unsuru uzun etkili bronkodilatörlerdir. Formoterol ve salmeterol gibi inhaler uzun etkili  $\beta_2$ -agonistler (UEBA'lar) 1990'lı yılların sonlarından itibaren KOAH tedavisinde kullanılırken, ilk uzun

etkili muskarinik antagonist (UEMA) olan tiotropium bromür 2002 yılında kullanıma sunulmuştur<sup>(2,3)</sup>. Güncel GOLD kılavuzuna göre, evre II (orta) ve daha ağır KOAH hastalarına uzun etkili bir  $\beta_2$ -agonist veya uzun etkili bir antikolinerjik ile düzenli tedavi verilmeli; semptomlar arttıkça, her iki gruptan ilaç kombine olarak kullanılmalıdır. Ağır KOAH'ı ve tekrarlayan alevlenmeleri olan hastalarda ise tedaviye inhaler kortikosteroidlerin eklenmesi önerilmektedir. Kısa etkili bronkodilatör ilaçların ise yalnızca kurtarıcı olarak kullanılması tavsiye edilmektedir<sup>(1)</sup>.

Var olan bronkodilatör ilaçların KOAH'lı hastalarda etkinliğini ortaya koyan birçok çalışma olsa da, yeni bronkodilatörlere yönelik araştırmalar sürmektedir. Bu çalışmalarda hastaların tedaviye uyumunu artırmak üzere, var olan hedeflere etkili, günde bir kez uygulanabilecek moleküller araştırıldığı gibi, yeni farmakolojik hedefler de araştırılmaktadır<sup>(4,5)</sup>. Bu

derlemede, KOAH'ta bronkodilatör tedavi ile ilgili bilgi birikiminin gözden geçirilmesi ve özellikle son üç yılda bu alanda yapılan çalışmaların irdelenmesi amaçlanmıştır.

### $\beta_2$ -adrenoseptör Agonistler

$\beta_2$ -agonistlerin başlıca etkisi,  $\beta_2$ -adrenerjik reseptörleri uyararak hava yolu düz kasını gevşetmektir. Bu reseptörlerin uyarımı, düz kas tonusunun kontrolünden sorumlu intraselüler sıklık AMP'yi artırır ve böylece bronkokonstriksiyona fonksiyonel antagonizm oluşturur. KOAH tedavisinde kullanılan kısa ve uzun etkili  $\beta_2$ -agonistler Tablo 1'de görülmektedir.

### Kısa Etkili $\beta_2$ -agonistler (KEBA'lar)

Ülkemizde de reçete edilebilen inhaler salbutamol, terbutalin gibi kısa etkili  $\beta_2$ -agonistlerin bronkodilatör etkileri dört ila altı saat sürer. Bu ilaçların düzenli veya gereğinde kullanımı FEV<sub>1</sub>'de ve semptomlarda düzelme sağlar<sup>(1)</sup>. Ancak uzun etkili  $\beta_2$ -agonistlerle (UEBA) tedavisi süren hastalarda kısa etkili  $\beta_2$ -agonistlerin gereğinde yüksek dozlarda kullanımının yararını gösteren veri bulunmadığı gibi, bu uygulama

ile yan etkiler artacağından kısa etkili bronkodilatörlerin yalnızca kurtarıcı ilaç olarak kullanımı önerilmektedir. 2011 yılında yayınlanan ve La Piana ve arkadaşlarınca gerçekleştirilen çalışmada kısa veya uzun süredir formoterol tedavisi alan hastalarda salbutamolün artan dozlarının etkinliği araştırılmıştır. UEBA'larla düzenli tedavinin  $\beta_2$ -adrenoreseptörleri işgal etmesi ya da bu reseptörlerin down regülasyonuna yol açması sonucunda KEBA'ların tekrarlanan dozlarına bronkodilatör cevap azalabilir. Bu durumu araştıran çalışma sonucunda, stabil KOAH'lı hastalarda hem akut hem de uzun süreli formoterol tedavisi sonrasında salbutamolün zirve akım hızı (PEF), birinci saniye zorlu ekspiratuar volüm (FEV<sub>1</sub>) ve zorlu vital kapasite (FVC) üzerine maksimum etkilerinin değişmediği gözlenmiştir. Ancak salbutamolün artan dozlarıyla FEV<sub>1</sub>'de artış, yalnızca akut formoterol uygulaması sonrasında izlenmiştir<sup>(6)</sup>.

Halen kullanılan tüm  $\beta_2$ -agonistler, (R)-salbutamol (levosalbutamol) ve (S)-salbutamolün rasemik karışımlarıdır. Birçok prelinik deneysel çalışmada, salbutamolün R-enantiomerinin S-enantiomerinden üstün olduğu gösterilmiş olsa da, KOAH'lı hastaların

**Tablo 1. KOAH tedavisinde sık kullanılan kısa ve uzun etkili  $\beta_2$ -agonistler (derleme).**

İlaç	İnhaler ile verilen doz (µg)	Diğer formülasyonlar	Önerilen doz	Etki süresi (saat)	Etki başlangıcı
<b>Kısa etkili</b>					
Salbutamol (albuterol)	100, 200 (ÖDİ, KTİ)	Nebulizer için solüsyon; oral (şurup, tablet); enjeksiyonluk flakon	Günde 4 kereye kadar 200 µg	4-6	5 dakika
Terbutalin	400, 500 (ÖDİ, KTİ)		Günde 4 kereye kadar 500 µg	4-6	30 dakika
<b>Uzun etkili</b>					
Formoterol	4.5-12 (ÖDİ, KTİ)	Nebulizer için solüsyon (20 µg/2 mL)	Günde 2 kez 12 µg (inhaler kapsül, easyhaler) Günde 2 kez 9 µg <sup>†</sup> (Turbuhaler) Günde 2 kez 20 µg (Nebulizer)	12+	< 5 dakika*
Arformoterol		Nebulizer için solüsyon (15 µg/2 mL)	Günde 2 kez 15 µg	12+	6.7 dakika*
Salmeterol	25, 50 (ÖDİ, KTİ)		Günde 2 kez 50 µg	12+	2 saat**

KTİ: Kuru toz inhaler, ÖDİ: Ölçülü doz inhaler,  
 \* FEV<sub>1</sub>'de ortalama %15'lik artış.  
 \*\* FEV<sub>1</sub>'de ortalama %12 veya daha fazla ve en az 200 mL'lik artış.  
 † ÖDİ ile 12 µg'a eşdeğer.

tedavisinde levosalbutamolün (S)-salbutamole veya rasemik salbutamole üstünlüğü kesin olarak ortaya konulamamıştır<sup>(7,8)</sup>.

Onbeş yıldan daha uzun süredir piyasada bulunan kısa etkili albuterol/salbutamol ve ipratropium bromür kombinasyonunun, her iki ilacın tek başına kullanılmasına göre daha etkin bronkodilatasyon yaptığını gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Ancak uzun etkili  $\beta_2$ -agonistlerin ve antikolinergiclerin kullanılmaya başlanması stabil KOAH'lı hastalarda bu kombinasyonun avantajlarını gölgede bırakmıştır<sup>(9)</sup>.

### Uzun Etkili $\beta_2$ -agonistler (UEBA'lar)

Orta-ciddi KOAH'lı hastalarda tedavinin temelini uzun etkili bronkodilatörler oluşturmakta, semptomlar arttıkça farklı sınıftan bronkodilatörlerin birlikte kullanılması önerilmektedir<sup>(1)</sup>. KOAH'lı hastaların tedavisinde 1990'lı yılların sonundan bu yana kullanılan UEBA'lar akciğer fonksiyonunu, dispne semptomunu, egzersiz kısıtlanmasını ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini iyileştirirlerken, alevlenme sıklığını da azaltabilirler<sup>(10)</sup>. Ayrıca, antiinflamatuvar etkileri bulunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur<sup>(11,12)</sup>. Ülkemizde halen reçete edilebilen iki UEBA, formoterol ve salmeterol olup, etki süreleri 12 saattir. Yapılan çalışmalar, her iki ilacın akciğer fonksiyonunda önemli düzeyde düzelme yaptığını göstermektedir. UEBA'lar plasebo ile karşılaştırıldığında, FEV<sub>1</sub>'de 50-90 mL'lik bir artış yapmaktadır<sup>(13-17)</sup>. Formoterol hızlı etki gösterirken salmeterol, salbutamol ve ipratropium bromüre göre daha yavaş etki gösterir; doz sonrası iki saate kadar önemli bronkodilatasyon oluşturmayabilir<sup>(10)</sup>. Orta KOAH'lı hastalarda formoterol ve salmeterol kuru toz inhalerlerin etki başlangıç süresini değerlendiren, randomize, plasebo-kontrollü, çift-kör, çaprazlama çalışmasında, doz sonrası beşinci dakikada FEV<sub>1</sub> artışı formoterol 9 µg, salmeterol 50 µg ve plasebo için sırasıyla %7.2, %4.1 ve %0.7 bulunmuş olup, formoterol ve salmeterol arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p= 0.009)<sup>(18)</sup>.

UEBA'ların KOAH'ın idame tedavisinde kullanıldığı ve üç aydan üç yıla kadar değişen sürelerde yapılan birçok çalışmada, bu ilaçlara bağlı olarak akciğer fonksiyonlarında oluşan düzelmelerin süreklilik gösterdiği saptanmıştır<sup>(10)</sup>. Ancak hem salmeterol hem de formoterol için bronkodilatör etkinliğin zaman içinde azalabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur<sup>(19-21)</sup>. Yine de, yapılan havuz analizleri ve meta-analizlerde UEBA'lara klinik olarak anlamlı tolerans geliştiği gösterilememiştir<sup>(22,23)</sup>. İlaveten, üç yıl süreli

“Towards a Revolution in COPD Health (TORCH)” çalışmasının post-hoc analizinde, salmeterolün akciğer fonksiyonlarındaki düşüşü, plaseboya kıyasla yılda 13 mL azalttığı (p= 0.003) ve bu düşüşün, inhaled kortikosteroid flutikazon propionatın salmeterole eklendiği kombinasyon tedavisiyle oluşan düşüşten farklı olmadığı saptanmıştır<sup>(24)</sup>.

Stabil KOAH'ta salmeterol ve formoterolün etkisini karşılaştıran az sayıda çalışma mevcuttur<sup>(25,26)</sup>. Yakında yapılan iki çalışmada budesonid/formoterol kombinasyonunun flutikazon propionat/salmeterol kombinasyonuna, acil servis başvuruları, hastaneye yatış, kurtarıcı ilaç ihtiyacı yönünden üstün olduğu bildirilmiştir. Ancak çalışmaların gözlemsel oluşu ve retrospektif olarak düzenlenmiş olması sonuçlarının dikkatlice yorumlanmasını gerektirmektedir<sup>(27,28)</sup>. Nitekim, günümüz kılavuzlarında hiçbir uzun etkili  $\beta_2$ -agonist diğerine tercih edilmemektedir<sup>(1)</sup>.

UEBA'lar akciğer fonksiyonunda ipratropium bromüre benzer veya ondan daha fazla miktarda düzelme sağlarken teofilinden çok daha fazla iyileşme oluşturmurlar<sup>(10)</sup>. Yakında yayınlanan ve stabil KOAH'ta tiotropium ile UEBA tedavilerini karşılaştıran Cochrane analizinde ise, her iki tedavi grubunda FEV<sub>1</sub> veya semptom skoru açısından bir fark gözlenmezken, alevlenmeleri ve hastalığa bağlı hastaneye yatışı önlemede tiotropiumun üstün olduğu ortaya konulmuştur<sup>(29)</sup>.

KOAH'lı hastaların tedavilerinde değerlendirilen bir diğer parametre, semptom kontrolüdür. Bu amaçla kullanılan birçok araç, anket, günlük kartları, “Transition Dyspnea Index (TDI)”, Borg skalası gibi geçerliliği kanıtlanmış ölçekler bulunmaktadır. UEBA'ların semptomlar üzerinde etkisini değerlendiren çalışmalarda hem formoterol hem de salmeterolün plaseboya kıyasla, semptom skorlarını, nefessizlik hissini azalttığı ve kurtarıcı ilaç ihtiyacında da önemli azalma oluşturduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar semptom kontrolünde UEBA'ların, ipratropium bromür ve teofiline göre, benzer etkiye sahip veya daha üstün olduklarını ortaya koymuştur<sup>(10)</sup>.

Semptom değerlendirmesinde TDI'yu bir araç olarak kullanan çalışmaların sonuçları ise çelişkilidir. Aalbers ve ark.nın çalışmasında, günde iki kez 18 µg dozunda uygulanan formoterolün plaseboya göre TDI'yu 1.15 U artırdığı saptanmıştır<sup>(30)</sup>. TDI'da minimum klinik olarak önemli fark  $\geq 1$  U olarak kabul edildiğinden, bu artış önemlidir. Yine, Baumgartner ve arkadaşlarının çalışmasında da, günde iki kez 25 µg ve 50 µg dozlarında uygulanan nebulize arformoterolün (formoterolün aktif (R, R)-enantiomeri)

TDI'yi önemli ölçüde artırdığı bulunmuştur (plaseboya göre sırasıyla 1.08 ve 1.04 U)<sup>(31)</sup>. Ancak diğer birçok çalışmada salmeterol TDI'da, minimum klinik olarak önemli farkı oluşturamamıştır<sup>(10)</sup>. Donohue ve ark.nın yaptığı ve salmeterol ile tiotropiumu bu yönden de karşılaştıran bir çalışmada yalnızca tiotropium istatistiksel olarak önemli bir artış (%42 hastada minimum klinik olarak önemli fark) sağlamıştır<sup>(32)</sup>. Öte yandan, daha önce söz edilen ve yedi randomize çalışmayı içeren (12.223 hastayı kapsayan) Cochrane analizinde UEBA'lar ve tiotropium arasında semptom skorları yönünden önemli bir fark bulunamamıştır<sup>(29)</sup>.

KOAH'lı hastalarda tedavinin yararını değerlendirmede kullanılan diğer bir parametre de egzersiz toleransıdır. Çünkü tedavinin başlıca hedefi, nefes darlığını azaltarak hastaların fiziksel aktivitelerini kolaylaştırmak ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini artırmaktır. Bronkodilatörlerin egzersiz kapasitesini artırmada ne derece etkin olduğunu değerlendiren çalışmalarda ise çelişkili sonuçlar alınmaktadır. Bu durum muhtemelen kullanılan egzersiz testine ve çalışmanın metodolojisine bağlıdır<sup>(33)</sup>. Örneğin; formoterol ve salmeterolün plasebo ile karşılaştırıldığı ve yürüme testlerinin kullanıldığı çalışmalarda, hastaların yürüme mesafelerinde anlamlı artış gözlenmezken; sabit (submaksimal) iş yükü egzersiz dayanıklılık testleriyle yapılan çalışmalarda, ki bu testlerin farmakoterapinin etkisine daha duyarlı olduğu kabul edilmektedir, her iki ilaç için egzersiz toleransında önemli düzleme sağladıkları gösterilmiştir<sup>(10)</sup>. Akkoca ve ark.nca yapılan ve formoterolün ipratropium bromür ile karşılaştırıldığı bir çalışmada orta KOAH'lı hastalarda her iki ilacın egzersiz toleransı üzerine benzer etki gösterdiği bulunmuştur<sup>(34)</sup>.

Formoterol ve salmeterolün, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerine etkisini araştıran çalışmaların çoğunda, plaseboya göre her iki ilacın "St. George Solunum Anketi (SGRQ)" ile ölçülen yaşam kalitesini artırdığı saptanmıştır. Ancak bu çalışmaların yalnızca bir kısmında SGRQ için belirlenmiş minimum klinik olarak önemli fark olan 4 ünitenin üzerinde fark bulunmuştur<sup>(10)</sup>. Ayrıca, yapılan bir metaanalizde de, UEBA'ların SGRQ'da oluşturduğu ortalama fark 3.36 ünite olarak saptanmış olup, minimum klinik olarak önemli farka ulaşamamıştır<sup>(35)</sup>.

KOAH'ta alevlenmeler morbiditeyi artırmakta, solunum fonksiyonlarında düşüşe neden olmakta ve yaşam kalitesini bozmaktadır. Uygulanan tedavinin hedeflerinden biri de alevlenmeleri azaltılmasıdır.

2012 yılında yayınlanan ve EUBA'ların KOAH alevlenmeleri üzerine etkinliğini araştıran bir metaanalize, 24 hafta ve daha uzun süreli 17 randomize çalışma (11.871 randomize hasta) dahil edilmiş ve sonuçta salmeterol, formoterol ve indacaterolün plaseboya göre alevlenmeleri azalttığı, salmeterolün bu etkisinin inhale kortikosteroidden bağımsız olduğu bildirilmiştir<sup>(36)</sup>.

KOAH, dünyada ölüme yol açan nedenler arasında dördüncü sıradadır. Uzun etkili bronkodilatörler, KOAH tedavisinde ilk seçenek ilaçlar olduğundan mortalite üzerine etkileri de merak konusudur. 2010 yılında yayınlanan ve uzun etkili bronkodilatörlerin stabil KOAH'lı hastalarda toplam mortalite üzerine etkilerini konu alan bir derlemede (30.495 hastayı içeren 27 çalışma gözden geçirilmiş) UEBA ve inhaler kortikosteroid kombinasyonunun toplam mortaliteyi yaklaşık %20 oranında azalttığı saptanırken (RR, 0.80; p= 0.005), ne tek başına UEBA (RR, 0.90; p= 0.21) ne de tek başına tiotropium (RR, 1.08; p= 0.61) tedavisinin toplam mortalite üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir<sup>(37)</sup>.

### Ultra Uzun Etkili $\beta_2$ -agonistler (Ultra-UEBA'lar)

Ülkemizde henüz reçetelenemeyen, ancak 2009 yılı sonlarında ilk örneği Avrupa ülkelerinde kullanılmaya başlanan, günde bir kez uygulanan  $\beta_2$ -agonistlere, ultra uzun etkili  $\beta_2$ -agonistler denilmektedir. Bu grup ilaçlara bu isim, 12 saat etki süresine sahip salmeterol ve formoterol gibi UEBA'lardan ayırım için verilmiştir. Geliştirilmekte olan bu grup ilaçların ideal olarak, bazı özellikleri bakımından UEBA'lardan üstün olmaları beklenmektedir. Beklentilerden birkaçı; hızlı etki göstermeleri, etkinliklerinin 24 saat boyunca değişmeksizin devam etmesi, tek başına veya diğer uzun etkili antimuskarinik ajanlarla birlikte kullanılabilirleridir. Yine, hastalar tarafından iyi tolere edilmeleri, güvenli olarak kullanılabilirleri, mevcut  $\beta_2$ -agonistlerde görülen muhtemel kardiyak etkilerin en aza indirilmesi önemlidir. Var olan UEBA'lar, aynı reseptörler için yarıştıklarından, kurtarıcı ilaçların (hızlı etkili  $\beta_2$ -agonistler) bronkodilatör etkilerine potansiyel antagonizm gösterirler. Bu olayın KOAH'ta klinik önemi net olmasa da, yeni ultra-UEBA'larda bu risk minimum olmalıdır. Bu ilaçlar günde bir kez kullanılacakları ve istikrarlı bir bronkodilatasyon oluşturacakları için, hasta uyumu ve tedavinin sürekliliği daha iyi olabilecektir<sup>(38-40)</sup>.

Üzerinde çalışılan ultra-UEBA'lar arasında; Avrupa ülkelerinde halen kullanılan indacaterol ve hakların-

da henüz yeterli veri bulunmayan olodaterol, vilanterol, carmoterol ve procaterol sayılabilir<sup>(41-44)</sup>. QAB149 olarak da bilinen indacaterolle ilgili, in vitro ve in vivo olarak yapılmış çok sayıda prelinik çalışmada, ilacın hızlı etki başlangıcına sahip olduğu ve 24 saat bronkodilatasyon yaptığı gösterilmiştir<sup>(45)</sup>. Taşiflaksi oluşturmayan ve hızlı etkili  $\beta_2$ -agonistlerin bronkorelaksan etkisini antagonize etmeyen indacaterolün bu özellikleri, neredeyse tam  $\beta_2$ -adrenoseptör agonisti olmasına bağlıdır.

Renard ve arkadaşlarınca yapılan ve 11 plasebo-kontrollü çalışmayı içeren (7476 hastaya ait veri) analiz sonucunda, indacaterol için minimum etkin dozun 75  $\mu\text{g}$  olduğu, özellikle ağır hastalığı olanlarda optimum bronkodilatasyon için 150-300  $\mu\text{g}$  doza ihtiyaç bulunduğu saptanmıştır<sup>(46)</sup>. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 75  $\mu\text{g}$ 'lık dozu onaylanmış olan indacaterolün etkinliği çift-kör, plasebo-kontrollü bir çalışmada araştırılmış; 12 haftalık tedavi sonrası indacaterol plaseboya göre trough FEV<sub>1</sub>'de (doz uygulandıktan 23 saat 10. dakika ve 23 saat 45. dakikada ölçülen FEV<sub>1</sub> değerlerinin ortalaması)  $\geq 120$  mL artış sağlamıştır<sup>(47)</sup>. Günde tek doz uygulanan indacaterolün sabah veya akşam alınması ilacın etkinliğini değiştirmemektedir<sup>(48)</sup>.

KOAH'ta, indacaterolün 150 ve 300  $\mu\text{g}$ 'lık tek dozları, salbutamole benzer hızlı bir etki oluştururken, salmeterol-flutikazondan çok daha hızlıdır<sup>(49)</sup>. Salmeterol ve indacaterolün etkinliğini karşılaştıran 1123 hastanın dahil edildiği 12 haftalık çalışmada, indacaterol salmeterolden üstün bulunmuştur<sup>(50)</sup>. Yine, 150  $\mu\text{g}$  dozunda bir kez uygulanan indacaterol, en az tiotropium kadar etkili olup, daha hızlı bir etki başlangıcına (beş dakika içinde) sahiptir<sup>(51)</sup>.

KOAH'lı hastalarda, indacaterolün idame tedavisindeki etkinliği geniş, randomize, çift-kör, paralel-grup, plasebo-kontrollü, çok merkezli faz III çalışmalarda değerlendirilmiştir<sup>(21,52-56)</sup>. Bu çalışmaların analizi, günde 150  $\mu\text{g}$  ve/veya 300  $\mu\text{g}$  indacaterolün plaseboya göre trough FEV<sub>1</sub> değerlerini düzeltmede, tiotropium, formoterol ve salmeterolden daha üstün olduğunu göstermiştir<sup>(57)</sup>. Son iki yılda yayınlanan metaanaliz ve derleme yazılarında da indacaterolün en az var olan bronkodilatörler kadar etkin olduğu belirtilmektedir<sup>(58-61)</sup>.

150  $\mu\text{g}$  veya 300  $\mu\text{g}$  dozunda indacaterol, plaseboya göre KOAH alevlenmelerini önemli ölçüde azaltmıştır. Elli iki haftalık bir çalışmada, günde bir kez uygulanan indacaterol, ilk KOAH alevlenmesine kadar geçen süreyi uzatmış ve KOAH alevlenmelerinin

insidansını ve sıklığını azaltmada etkili olmuştur; bu yönden indacaterol ve formoterol arasında bir fark saptanmamıştır<sup>(21)</sup>. Bütün büyük çalışmalarda, indacaterol kullanan hastalarda, plasebo alanlara göre, kurtarıcı ilaç (salbutamol) kullanılmayan günlerin oranı, önemli düzeyde daha yüksektir. Genelde, indacaterolün KOAH semptomları üzerine etkisi, tiotropium, formoterol veya salmeterolden daha fazla görünmektedir, ancak aradaki fark her zaman istatistiksel öneme ulaşmamaktadır. Yapılan birçok çalışmada, indacaterolün dinamik hiperinflasyonu azalttığı, inspiratuar kapasiteyi artırdığı ve dolayısıyla egzersize dayanıklılığı artırdığı gösterilmiştir<sup>(62-65)</sup>. Ayrıca, indacaterol dispne skorlarını azaltmış, sağ-lıkla ilişkili yaşam kalitesinde de önemli bir düzelme sağlamıştır<sup>(66-69)</sup>.

Indacaterolün kılavuzlarda, var olan UEBA'lara, günde bir kez alınacak bir alternatif olarak yer alması muhtemeldir. Bu ultra-UEBA'nın KOAH'da uzun süreli etkinliği ve güvenilirliğini ortaya koyacak, TORCH ve UPLIFT çalışmalarına benzer büyüklük ve süreli prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır<sup>(70)</sup>.

### $\beta_2$ -agonistlerin Yan Etkileri

$\beta_2$ -adrenerjik reseptörlerin stimülasyonu sinüs taşikardisi oluşturur ve duyarlı hastalarda kalp ritim bozuklukları oluşturma potansiyeli vardır. Ancak bu durumun klinik sonuçları önemsiz görünmektedir. Daha yüksek dozlarda  $\beta_2$ -agonistlerle tedavi edilen bazı yaşlı hastalarda oluşan abartılı tremor rahatsız edici olabilir ve bu tolere edilebilen dozu sınırlar. Özellikle tiyazid diüretiklerle birlikte kullanıldıklarında hipokalemi oluşturabilmelerine, istirahat halindeyken oksijen tüketimini artırabilmelerine karşın, bu metabolik etkilerine zaman içinde taşiflaksi gelişmektedir. Hem kısa hem de uzun etkili  $\beta_2$ -agonistlerin verilmesinden sonra PaO<sub>2</sub>'de hafif düşüş olsa da, bu değişikliklerin klinik önemi kuşkuludur. Astımlı hastalarda tek başına kullanılmalarıyla ilgili kaygılar bulunsa da, KOAH'lı hastalarda  $\beta_2$ -agonist kullanımıyla akciğer fonksiyonlarında kayıp olduğuna veya mortaliteyi artırdıklarına dair veri bulunmamaktadır<sup>(1)</sup>.

Avrupa'da ve ABD'de 2009 yılı sonlarına doğru reçetelenmeye başlanan indacaterole ait prelinik veriler, indacaterolün belirli bir bronkodilatör aktivite düzeyinde, formoterol ve salmeterole göre daha geniş bir kardiyovasküler güvenlik aralığı olduğunu düşündürmektedir<sup>(38)</sup>. Nitekim, ilacın güvenli olduğuna dair

birçok yayın mevcuttur<sup>(52,71-75)</sup>. İndacaterolün en sık görülen yan etkisi öksürüktür. İlaça bağlı öksürük, ilacın inhalasyonundan sonraki 15 saniye içinde başlamakta, altı saniye kadar sürmekte, öksürüğe bronkospazm eşlik etmemekte ve ilaca devam edilmesini engellemektedir<sup>(76)</sup>. İlacın güvenliliğini değerlendiren çalışmalarda bunun dışında en sık bildirilen yan etkiler; KOAH'ın kötüleşmesi, nazofarenjit ve baş ağrısıdır.

### Muskarinik Reseptör Antagonistleri (Antikolinerjikler)

Hava yolları ağırlıklı olarak kolinerjik parasempatik sistemle inerve olduğundan bronkomotor tonusun büyük kısmından parasempatik aktivite sorumludur. Hava yollarındaki başlıca parasempatik nörotransmitter olan asetilkolin, hava yolu düz kas kontraksiyonu ve mukus üretimiyle ilişkilidir. Yapılan çalışmalar KOAH'ta bronkomotor tonusun arttığını ve KOAH'lı hastalarda görülen hava yolu obstrüksiyonunun başlıca reverzibl bileşenini vagus aracılı bronkokonstriksiyonun oluşturduğunu göstermektedir. Başlangıçta piyasaya sürülen kısa etkili (ipratropium ve oxitropium) ve daha sonra kullanılmaya başlanan uzun etkili (tiotropium) antikolinerjiklerin KOAH hastalarının tedavilerindeki etkinliği, asetil kolinin muskarinik reseptörler üzerindeki etkisini bloke etmelerine bağlıdır. Kısa etkili antikolinerjik ilaçlar, M2 ve M3 reseptörleri bloke edip pregangliyonik bileşke de iletimi değiştirirler, ancak bu etkileri KOAH'ta daha az önemli görünmektedir<sup>(1)</sup>. Uzun etkili antikolinerjik tiotropiumun, M3 ve M1 reseptörleri için farmakokinetik seçiciliği vardır. Kısa etkili antikolinerjiklerin etkisi, kısa etkili  $\beta_2$ -agonistlere nazaran daha uzun sürer, genellikle uygulandıktan sekiz saat sonrasına kadar devam eder. Tiotropium ise 24 saatten daha uzun bir etki süresine sahiptir<sup>(1)</sup>. Tiotropiumun ipratropiuma göre daha uzun etki göstermesi, bağlandığı M3 reseptörlerden çok daha yavaş ayrılmasına bağlıdır<sup>(77)</sup>. Antikolinerjiklerin ve özellikle tiotropiumun bronkodilatör etkilerinin yanı sıra akciğerlerde ve sistemik olarak antiinflamatuvar etkinlik gösterebileceğine ve KOAH'lı hastalarda hava yolunda inflamasyon ve yapısal değişiklikler (remodelling) üzerine de etkili olabileceğine dair kanıtlar giderek artmaktadır<sup>(78-86)</sup>.

Tiotropium, alevlenmeleri ve buna bağlı hastaneye yatışları azaltır, semptomları ve sağlık durumunu düzeltir ve yaşam kalitesini artırır<sup>(87,88)</sup>. Üç-altı hafta gibi kısa süreli tedaviyle dahi fiziksel fonksiyonları düzelttiği ve egzersiz kapasitesini artırdığına dair yayınlar mevcuttur<sup>(89,90)</sup>. Tiotropiumun KOAH'lı has-

talarda uzun süreli etkinliğini ortaya koyan en önemli çalışma, "Understanding Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium (UPLIFT)" çalışmasıdır<sup>(91)</sup>. Otuzüç ülkeden 490 merkezde gerçekleştirilen bu randomize, çift-kör çalışmaya 5993 KOAH'lı hasta dahil edilmiş, inhaler antikolinerjik ilaçlar dışında tüm solunumsal ilaçlarına devam eden hastalara tiotropium (n= 2987) veya plasebo (n= 3006) verilmiş ve hastalar dört yıl boyunca takip edilmişlerdir. Evre II-IV KOAH'lı hastalarda yapılan çalışmanın koprimer sonlanım noktaları bronkodilatasyon öncesi ve sonrası FEV<sub>1</sub> düşüş hızını belirlemek, sekonder sonlanım noktaları ise FVC ölçümleri, SGRQ cevabında değişiklikler, KOAH alevlenmeleri ve mortalitedir. Çalışma sonucunda, tiotropium grubunda plaseboya kıyasla, FEV<sub>1</sub>'de mutlak iyileşmenin çalışma boyunca devam ettiği görülmüştür (bronkodilatasyon öncesi 87 ila 103 mL ve bronkodilatasyon sonrası 47 ila 65 mL) (p < 0.001). Ortalama mutlak toplam SGRQ skoru tiotropium grubunda düzelmiş (düşmüş), tiotropium alevlenme riskini ve buna bağlı hastaneye yatışları azaltmıştır. Çalışma sonucunda, tiotropiumun akciğer fonksiyonlarını iyileştirip yaşam kalitesini artırdığı, ancak FEV<sub>1</sub>'deki düşüş hızını önemli düzeyde etkilemediği bulunmuştur<sup>(91)</sup>.

UPLIFT çalışmasının altgrup analizleriyle ilgili olarak da son üç yılda birçok makale yayınlanmıştır. Bu çalışmalardan ikisi, evre II KOAH hastalarında tiotropiumun etkinliğini değerlendirmiş, ve sonuçta KOAH tedavisinin erken evrelerde başlanmasını önermişlerdir<sup>(92,93)</sup>. Decramer ve ark.nca yapılan çalışmada, Evre II KOAH hastalarında (%50 < FEV<sub>1</sub> < %70) ortalama postbronkodilatör FEV<sub>1</sub> düşüş hızı, tiotropium grubunda 43 mL iken, kontrol grubunda 49 mL bulunmuş olup aradaki fark istatistiksel olarak önemlidir (p < 0.024)<sup>(92)</sup>. Tashkin ve arkadaşlarının yapılan çalışmada ise FEV<sub>1</sub> ≥ %60 olan 1210 hastaya ait veriler değerlendirilmiş ve bu alt grupta da tiotropiumun etkin olduğu ortaya konulmuştur<sup>(93)</sup>. Bu hasta alt gruplarında tiotropium tedavisinin FEV<sub>1</sub> düşüş hızı üzerine etkinliğinin gösterilebilmesi muhtemelen GOLD evre II hastalarda akciğer fonksiyonlarındaki düşüşün sonraki evrelerden daha hızlı olmasına bağlıdır<sup>(94)</sup>. Dal Negro ve arkadaşlarının yayınlanan gözlemsel retrospektif bir çalışmada da, tiotropium tedavisinin FEV<sub>1</sub>'deki düzelme ve diğer uzun dönemli sonuçlar yönünden hafif-orta KOAH hastalarında önemli etkileri olduğu vurgulanmıştır<sup>(95)</sup>.

UPLIFT çalışmasının diğer alt grup analizleri sonucunda ise; tiotropiumun sağladığı yararın, sigara içimi durumundan, cinsiyetten, yaştan (50 yaş altı

hastalar değerlendirilmiş) bağımsız olduğu saptanmıştır<sup>(96-98)</sup>. Troosters ve arkadaşlarınınca yapılan diğer bir alt grup analizinde ise, randomizasyon anında başka solunumsal ilaç kullanmayan 810 hasta değerlendirilmiş ve sonuçta idame tedavisi almayan ve başlangıç tedavisinin tiotropium ile yapıldığı bu hasta alt grubunda da ilacın hastalık progresyonu üzerine önemli etkileri olduğu saptanmıştır<sup>(99)</sup>. Diğer bir çalışmada ise, tiotropiuma uzun vadedeki cevabın akut bronkodilatör cevabından bağımsız olduğu bulunmuştur<sup>(100)</sup>. UPLIFT çalışmasına Asya'dan dahil olan hasta alt grubunun analizinde (n= 362), sonuçların orijinal çalışma sonuçlarına benzer olduğu görülmüştür<sup>(101)</sup>. Celli ve arkadaşlarınınca yapılan ve UPLIFT çalışmasına katılan hastalarda mortalite nedenlerini inceleyen çalışmada ise, çalışma sırasında ölen 792 hasta olduğu, ölüm riskinin tiotropium grubunda düşük olduğu ve bu etkinin başlıca kardiyak ve solunum sistemleriyle ilişkili olduğu saptanmıştır<sup>(102)</sup>. Tiotropium, solunum yetmezliği ve miyokard infarktüsü dahil olmak üzere morbiditeyi azaltmış ve dört yıllık çalışma süresince tüm nedenlere bağlı mortaliteyi de düşürmüştür<sup>(103)</sup>. KOAH'ta tiotropiumun etkinliğini plasebo ile karşılaştıran ve 2012 yılında yayınlanan Cochrane analizinde ise (23.309 KOAH hastasının dahil edildiği 22 çalışma gözden geçirilmiş) tiotropium ve plasebo grupları arasında tüm nedenlere bağlı mortalitede istatistiksel olarak önemli bir fark gözlenmemiştir<sup>(104)</sup>. Ancak yapılan altgrup analizinde, tiotropium KTİ ile tiotropium Respimat soft mist inhaler kullanan hastalarda ölüm oranları farklı bulunmuş; Tiotropium KTİ, plaseboya göre daha az ölüme neden olurken, tiotropium Respimat plaseboya göre daha fazla ölüme sonuçlanmıştır. Analiz sonucunda, tiotropium uygulama cihazları ve ilaç dozları ile yapılan çalışmalar tamamlanuncaya dek, Respimat soft mist inhaler cihazı ile tedavide dikkatli olunması gerektiği yorumu yapılmıştır<sup>(104)</sup>.

Literatürde, tiotropium tedavisini ipratropium bromür gibi kısa etkili antikolerjik ilaçlarla ya da diğer uzun etkili ajanlarla (UEBA'lar) karşılaştıran birçok çalışma mevcuttur<sup>(105-109)</sup>. 2011 yılında yayınlanan bir metaanalizde, tiotropiumun ipratropiuma göre sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini ve dispneyi iyileştirdiği bildirilmiştir<sup>(105)</sup>. Yüksek doz ipratropium tedavisi almakta olan 15 hastanın tedavisinin tiotropiuma değiştirildiği bir çalışmada da, tiotropiumun pulmoner fonksiyonları iyileştirdiği saptanmıştır<sup>(106)</sup>. Stabil KOAH'ta tiotropium ve UEBA'ların etkinliğini karşılaştıran Cochrane analizinde ise, her iki tedavi grubunda FEV<sub>1</sub> veya semptom skoru açısından bir fark

gözlenmezken, alevlenmeleri ve hastalığa bağlı hastaneye yatışı önlemede tiotropiumun üstün olduğu ortaya konulmuştur<sup>(29)</sup>.

### Muskarinik Reseptör Antagonistlerinin Yan Etkileri

Antikoninerjik ilaçların absorpsiyonu kötü olduğundan, atropinle görülen rahatsız edici sistemik etkiler daha sınırlı olarak görülür. Bu grup inhaler ilaçların geniş bir doz aralığında yaygın olarak kullanılmaları, oldukça güvenli olduklarını göstermektedir<sup>(110)</sup>. Başlıca yan etkileri ağız kuruluğudur. Özellikle yeni tedavi başlananlarda, benign prostat hipertrofisi olanlarda ve nebulizer tedavi uygulananlarda, kısa veya uzun etkili inhaler antikolinergiklerin akut idrar retansiyonu riskini artırdığı görülmüştür<sup>(111,112)</sup>. KOAH'lı hastalarda inhaler antikolinergiklerin kardiyovasküler risk oluşturabileceğine dair bir meta-analiz bulunsa da, UPLIFT çalışması ve en az iki meta-analiz bunun aksini savunmaktadır<sup>(91,113-115)</sup>. Bu konuda yapılacak prospektif, yeterli sayıda hastayı içeren randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır<sup>(116)</sup>. Bronkodilatör kullanımı ile aritmi riski arasındaki ilişkiyi araştıran iki kohort çalışması sonucunda; bronkodilatörlerin ve özellikle de ipratropium ve UEBA'ların yeni kullanılmaya başlanmasının kardiyak aritmi riskini artırabileceği bildirilmiştir<sup>(117,118)</sup>. Beş randomize kontrollü çalışmayı içeren bir sistematik derleme ve meta-analizin sonucuna göre tiotropiumun Respimat cihazı ile uygulanması mortalite artışına neden olmaktadır ve ilacın Handihaler ile uygulanışı ile karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır<sup>(119)</sup>.

### Metilksantinler

Ksantin türevlerinin kesin etkileriyle ilgili çelişki mevcuttur. Nonselektif fosfodiesteraz inhibitörleri gibi davranırlar, fakat bronkodilatasyon dışı bir grup etkileriyle ilgili yayınlar da bulunmaktadır. Geleneksel ve hatta yavaş salınımlı ksantin preparatlarının KOAH'taki etki süreleriyle ilgili veri bulunmamaktadır.

En sık kullanılan metilksantin olan teofilin, sitokrom P450 miks fonksiyon oksidazlarla metabolize olur. İlacın klirensi yaşla azalır. Birçok fizyolojik değişken ve ilaç, teofilin metabolizmasını değiştirir. Teofilinle tedavi edilen hastalarda inspiratuar kas fonksiyonlarında değişiklikler bildirilmiştir, ancak bu değişikliklerin spirometride değişikliği mi yoksa kas üzerinde primer etkiyi mi gösterdiği açık değildir. KOAH'ta teofilinin etkinliğini gösteren tüm çalışmalar, yavaş salınımlı preparatlarla yapılmıştır.



Teofilin, inhaler UEBA'lara göre hem daha az etkinlik göstermekte, hem de daha az tolere edilmektedir, dolayısıyla UEBA'ların varlığı ve ulaşılabilirliği durumunda kullanımı önerilmemektedir<sup>(1)</sup>. Ancak stabil KOAH'ta plaseboya kıyasla orta derecede bronkodilatör etki gösterdiğine dair veriler mevcuttur. Yine, plaseboya nazaran semptomatik yarar sağladığını gösteren kanıtlar da mevcuttur. Örneğin; teofilinin salmeterole eklenmesi, tek başına salmeterole göre FEV1 ve nefessizlik hissinde daha fazla düzelme oluşturmuştur. Düşük-doz teofilin, alevlenmeleri azaltır, ancak post-bronkodilatör akciğer fonksiyonunu iyileştirmez<sup>(1)</sup>.

### Metilksantinlerin Yan Etkileri

Metilksantin türevlerine özgü bir problem toksisitenin doza bağımlı olmasıdır çünkü terapötik oranları küçük olduğundan yalnızca toksik dozlara yakın dozlarda verildiklerinde yarar sağlarlar. Bu grup ilaçlar, tüm fosfodiesteraz enzim grubunun inhibitörleridir; bu da onların neden bu kadar çeşitli toksik etkileri olduğunu açıklar. Yol açtıkları problemler arasında, atriyal ve ventriküler aritmiler (ölümcül olabilir), grand mal konvülsiyonlar (önceki epileptik öyküden bağımsız) sayılabilir. Diğer yan etkileri; baş ağrısı, uykusuzluk, bulantı, göğüste yanma hissi olup bunlar serum teofilin düzeyi terapötik aralıkta iken de oluşabilir. Dijital, coumadin gibi sık kullanılan ilaçlarla önemli etkileşim gösterirler. Diğer bronkodilatör sınıfların aksine, ksantin türevleri doz aşımı riski (kazara veya bilerek) taşırlar<sup>(1)</sup>.

### KOAH'ta Kombine Bronkodilatör Tedaviler

Farklı mekanizmalara ve etki sürelerine sahip bronkodilatörleri kombine etmek, eşdeğer veya daha az yan etki ile bronkodilatasyon derecesini artırabilir<sup>(120)</sup>.  $\beta_2$ -agonistler ve anti-muskarinik ajanları kombine etmek, farmakolojik iki nedenden dolayı yararlı olabilir. Birincisi;  $\beta_2$ -agonist eklenmesi prejunctional  $\beta_2$ -adrenoseptörlerce kolinerjik iletimin modülasyonu sonucunda asetil kolin salınımını azaltır ve böylece muskarinik antagonistin oluşturduğu bronş düz kası gevşemesini artırır. İkincisi; muskarinik antagonist eklenmesi, salınımı  $\beta_2$ -agonistlerce modifiye edilen asetil kolinin bronkokonstriktör etkilerini azaltır ve böylece  $\beta_2$ -agonistin düz kas  $\beta_2$ -adrenoseptörleri doğrudan uyararak oluşturduğu bronkodilatasyonu artırır. Diğer bir olasılık da, antimuskarinik ajanın mukus/sıvı sekresyonunu baskılaması ve böylece hava yollarını kollabe eden yüzey gerilim değişikliklerinin oluşmamasıdır<sup>(38)</sup>. Kısa etkili bir  $\beta_2$ -agonist ve

bir antikolinergik ilacın kombinasyonu, hem her iki ilacın FEV<sub>1</sub>'de tek başına oluşturduğundan daha fazla ve daha sürekli bir düzelme sağlamış hem de 90 günlük tedavi sonrası taşiflaksi oluşturmamıştır<sup>(1)</sup>. Bir  $\beta_2$ -agonist ve bir antikolinergik ve/veya teofilinin kombinasyonu akciğer fonksiyonlarında ve sağlık durumunda düzelme sağlar<sup>(1)</sup>. Formoterol veya salmeterolün tiotropium tedavisine ilave edildiği çalışmalarda kombine tedavinin tiotropiumun tek başına uygulanmasına göre daha fazla düzelme sağladığı görülmüştür<sup>(121-123)</sup>. Beş randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bir Cochrane derlemesinde, UEBA'ların tiotropiuma ilave edilmesiyle tek başına tiotropium uygulanması karşılaştırıldığında, kombinasyon tedavisi alan grupta sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde küçük bir düzelme olduğu, hastaneye yatış ve mortalite açısından bir fark olmadığı saptanmıştır<sup>(124)</sup>.

KOAH'lı hastaların tedavilerinde, üzerinde durulan bir başka tedavi seçeneği "üçlü tedavi"dir. Son zamanlarda, UEBA'lar, UEMA'lar ve inhaler kortikosteroidlerin birlikte kullanımı anlamına gelen "üçlü tedavi" kavramı üzerine ilgi artmıştır. Aslında klinik pratikte, bu üç bileşenin birlikte kullanımı oldukça yaygındır. Çünkü günümüz kılavuzları, FEV<sub>1</sub> değeri beklenenin %50'sinden küçük olan ve yılda iki veya daha fazla alevlenme geçiren hastalarda inhaler kortikosteroidleri önermekte ve bu da çoğunlukla bir UEBA ile kombinasyon tedavisi şeklinde uygulanmaktadır<sup>(1)</sup>. Ancak kombinasyon tedavisinin KOAH'lı hastaların %10'undan azında gerekli olacağı düşünüldüğünde ve tüm KOAH'lı hastaların %70'ine yüksek dozda kombinasyon inhalerlerinin reçetelendiği göz önüne alındığında, inhaler kortikosteroidlerin KOAH'ta fazladan kullanımının söz konusu olduğu anlaşılmaktadır<sup>(125)</sup>. Yine de, bu üç farklı gruptan ilacın bir arada kullanımının faydalı olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların ilki, Cazzola ve arkadaşlarınca 90 ağır-çok ağır KOAH'lı hastada yapılan bir pilot, paralel grup çalışmasıdır. 2007 yılında yayınlanan bu çalışmada, salmeterol/flutikazon kombinasyonuna tiotropium eklenmesi, ilk ay trough FEV<sub>1</sub>'de ilave bir düzelme sağlamazken, üç ay sonra üçlü tedavi grubunda iyileşmenin daha fazla olduğu gözlenmiştir<sup>(126)</sup>. Aynı yıl Aaron ve arkadaşlarınca yapılan, orta-ağır KOAH'lı 449 hastanın dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada ise, salmeterol/flutikazon propionat kombinasyonuna tiotropium eklenmesinin her bir tedavi koluna kıyasla, akciğer fonksiyonlarını ve semptomları iyileştirdiği saptanmıştır<sup>(127)</sup>. Çalışmanın primer sonlanım noktası olan alevlenme sayılarında anlamlı bir azalma

gözlenmemiştir, ancak çalışmaya alınan hasta sayısı bu farkı ortaya koymak için yeterli değildir<sup>(125)</sup>. 2009 yılında Welte ve arkadaşlarının yaptığı ve tiotropiuma budesonid/formoterol eklenmesinin plasebo eklenmesine kıyasla solunum fonksiyonları ve alevlenmeler üzerine etkisini araştıran, randomize, çift-kör, paralel-grup çalışmada ise, üçlü tedavinin akciğer fonksiyonlarında, sağlık durumunda, sabah semptomları ve aktivitelerinde hızlı ve istikrarlı bir düzelmeye sağladığı, ayrıca ciddi alevlenmelerin sayısını %62 oranında azalttığı saptanmıştır<sup>(128)</sup>.

Üçlü tedavinin yararını ortaya koyan başka çalışmalar da mevcuttur. Yapılan bu çalışmalarda, UEBA/inhale kortikosteroid kombinasyonuna tiotropium veya tiotropiuma kombinasyon tedavisi eklenmesinin, hava yolu duvarında kalınlığı azalttığı, akciğer fonksiyonlarında düzelmeye sağladığı, alevlenmeleri ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir<sup>(129-132)</sup>. Ancak yayınlanan bir Cochrane analizi ve iki sistematik derlemede üçlü tedavinin uzun vadedeki yararı ve riskleriyle ilgili belirsizlik olduğu, UEBA/inhale kortikosteroid kombinasyon tedavisine tiotropium eklenmesiyle akciğer fonksiyonları ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde bir miktar düzelmeye olsa da, bu konuda yapılacak çalışmalara ihtiyaç bulunduğu bildirilmiştir<sup>(133-135)</sup>.

Üçlü tedavinin avantajı, ayrı inhalerleri kullanmak zorunda olan hastalarda kolaylık sağlaması ve tedaviye uyumu artırma ihtimalidir. Ancak birçok dezavantajı bulunmaktadır. Örneğin; tek bir cihazda birleştirilen ilaçlarda formülasyon ve stabilite yönünden problemler olabileceğinden, inhaler partiküllerle ilgili daha ileri mühendislik çalışmaları gerekecektir. Bu ilaçların, ikili kombinasyon tedavilerine göre daha pahalı olmaları muhtemeldir. Doz ayarlaması yapmak daha güç olacaktır. En önemli dezavantajı ise, birçok KOAH'lı hastada UEBA-UEMA kombinasyonu yeterliyken, boş yere üçlü tedavi başlanması söz konusu olabilecektir. Bu nedenlerle, ilk üçlü inhaler tedavi Hindistan'da piyasaya sürülmüş olsa da, birçok tedavi kolunu içeren ve özellikle ikili ve üçlü tedavileri karşılaştıran uzun-süreli prospektif çalışmalar yapılması gerekmektedir<sup>(125)</sup>.

KOAH'ta üçlü tedavi dışında başka kombinasyon tedavileri üzerinde de çalışmalar sürmektedir. Ultra-UEBA'lar ile günde tek doz uygulanabilen inhaler kortikosteroidlerin (flutikazon furoat, mometazon, siklesonid gibi) kombinasyonu (vilanterol/flutikazon furoat veya indacaterol/mometazon gibi) üzerinde çalışılan tedavi seçeneklerinden birisidir<sup>(136)</sup>. Yine,

QVA149 olarak adlandırılan indacaterol/glikopirium kombinasyonu, olodaterol/tiotropium kombinasyonu ve vilanterol/GSK573719 kombinasyonu gibi UEBA-UEMA kombinasyonlarının da geliştirilmesine çalışılmaktadır<sup>(137)</sup>.

Üzerinde çalışılan bir başka yaklaşım da, hem muskarinik hem de  $\beta_2$ -agonistik etki gösteren ve muskarinik antagonist beta agonistler (MABA'lar) olarak adlandırılan yeni moleküllerin geliştirilmesidir. GSK961081 ve PF-3429281, bu moleküllere birer örnektir<sup>(136)</sup>.

Özetle, KOAH'ta kullanılacak yeni bronkodilatörlerle ilgili çalışmalar, yeni bronkodilatör sınıflarının keşfedilmesinden çok, var olan bronkodilatör ilaçların etkinliğini artırmak ve etki sürelerini uzatmaya odaklanmıştır. Tedavi rejimlerini olabildiğince basitleştirmek amacıyla uzun etkili bronkodilatör ilaç kombinasyonları içeren inhalerlerin geliştirilmesine ve yine bir veya iki sınıftan uzun etkili bronkodilatörün inhaler kortikosteroidlerle tek bir inhalasyon cihazında birleştirilmesine çalışılmaktadır<sup>(138)</sup>.

#### KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2011), <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>.
2. Cazzola M, Page CP, Calzetta L, Matera MG. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol Rev* 2012; 64: 450-504.
3. Busch-Petersen J, Lainé DI. Inhaled long-acting muscarinic antagonists in chronic obstructive pulmonary disease. *Future Med Chem* 2011; 3: 1623-34.
4. Matera MG, Page CP, Cazzola M. Novel bronchodilators for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Trends Pharmacol Sci* 2011; 32: 495-506.
5. Mak G, Hanania NA. New bronchodilators. *Curr Opin Pharmacol* 2012; 12: 238-45.
6. La Piana GE, Corda L, Bertella E, et al. Dose-response curve to salbutamol during acute and chronic treatment with formoterol in COPD. *Int J COPD* 2011; 6: 399-405.
7. Matera M, Calzetta L, Rogliani P, et al. Evaluation of the effects of the R- and S-enantiomers of salbutamol on equine isolated bronchi. *Pulm Pharmacol Ther* 2011; 24: 221-6.
8. Patel M, Thomson NC. Levosalbutamol for chronic obstructive pulmonary disease: A treatment evaluation. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 1069-75.
9. Gordon J, Panos RJ. Inhaled albuterol/salbutamol and ipratropium bromide and their combination in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010; 6: 381-92.

10. Tashkin DP, Fabbri LM. Long-acting beta-agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease: Current and future agents. *Respir Res* 2010; 11: 149.
11. Borrill Z, Roy K, Kolsum U, et al. Seretide withdrawal increases airway inflammation in moderate COPD patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 1165-6.
12. Donnelly LE, Tudhope SJ, Fenwick PS, Barnes PJ. Effects of formoterol and salmeterol on cytokine release from monocyte-derived macrophages. *Eur Respir J* 2010; 36: 178-86.
13. Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999; 115: 957-65.
14. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22: 912-9.
15. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: A randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449-56.
16. Hanania NA, Darken P, Horstman D, et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 microg)/salmeterol (50 microg) combined in the Discus inhaler for the treatment of COPD. *Chest* 2003; 124: 834-43.
17. Tashkin DP, Rennard SI, Martin P, et al. Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurized metered-dose inhaler in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease: Results of a 6-month randomized clinical trial. *Drugs* 2008; 68: 1975-2000.
18. Cazzola M, Paggiaro P, Palange P, et al. Onset of action of formoterol versus salmeterol via dry powder inhalers in moderate chronic obstructive pulmonary disease: A randomized placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Clin Drug Investig* 2012; 32: 147-55.
19. Donohue JF, Menjoge S, Kesten S. Tolerance to bronchodilating effects of salmeterol in COPD. *Respir Med* 2003; 97: 1014-20.
20. Tsagaraki V, Amfilochiou A, Markantonis SL. Evidence of tachyphylaxis associated with salmeterol treatment of chronic obstructive pulmonary disease patients. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 415-21.
21. Dahl R, Chung KF, Buhl R, et al. Efficacy of a new once-daily LABA, indacaterol, versus the twice-daily LABA, formoterol, in COPD. *Thorax* 2010; 65: 473-9.
22. Hanania NA, Kalberg C, Yates J, et al. The bronchodilator response to salmeterol is maintained with regular, long term use in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2005; 18: 19-22.
23. Stockley RA, Whitehead PJ, Williams MK. Improved outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with salmeterol compared with placebo/usual therapy: results of a meta-analysis. *Respir Res* 2006; 7: 147.
24. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: Results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 332-8.
25. Jara M, Lanes SF, Wentworth C, et al. Comparative safety of long-acting bronchodilators: A cohort study using the UK THIN primary care database. *Drug Saf* 2007; 30: 1151-60.
26. Donohue JF, Hanania NA, Sciarappa KA, et al. Arformoterol and salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: A one year evaluation of safety and tolerance. *Ther Adv Respir Dis* 2008; 2: 37-48.
27. Blais L, Forget A, Ramachandran S. Relative effectiveness of budesonide/formoterol and fluticasone propionate/salmeterol in a 1-year, population-based, matched cohort study of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Effect on COPD-related exacerbations, emergency department visits and hospitalizations, medication utilization, and treatment adherence. *Clin Ther* 2010; 32: 1320-8.
28. Roberts M, Mapel D, Petersen H, et al. Comparative effectiveness of budesonide/formoterol and fluticasone/salmeterol for COPD management. *J Med Econ* 2011; 14: 769-76.
29. Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD009157.
30. Aalbers R, Ayres J, Backer V, et al. Formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized, controlled, 3-month trial. *Eur Respir J* 2002; 19: 936-43.
31. Baumgartner RA, Hanania NA, Calhoun WJ, et al. Nebulized arformoterol in patients with COPD: A 12-week multicenter randomized, double-blind, double-dummy, placebo and active-controlled trial. *Clin Ther* 2007; 29: 261-78.
32. Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002; 122: 47-55.
33. Aguilaniu B. Impact of bronchodilator therapy on exercise tolerance in COPD. *Int J COPD* 2010; 5: 57-71.
34. Akkoca Yıldız Ö, Önen ZP, Demir G, et al. Is there any difference between effects of ipratropium bromide and formoterol on exercise capacity in moderate COPD patients? *Tuberk Toraks* 2006; 54: 105-13.
35. Rodrigo GJ, Nannini LJ, Rodriguez-Roisin R. Safety of long-acting  $\beta$ -agonists in stable COPD. *Chest* 2008; 133: 1079-87.
36. Wang J, Nie B, Xiong W, Xu Y. Effect of long-acting beta-agonists on the frequency of COPD exacerbations: A meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2012; 37: 204-11.
37. Kliber A, Lynd LD, Sin DD. The effects of long-acting bronchodilators on total mortality in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2010; 11: 56.
38. Cazzola M, Calzetta L, Matera MG.  $\beta_2$ -adrenoceptor agonists: Current and future direction. *Br J Pharmacol* 2011; 163:4-17.
39. Beeh KM, 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: 150-9.
40. Malerba M, Radeli A, Morjaria JB. Therapeutic potential for novel ultra long-acting  $\beta_2$ -agonists in the management of COPD: Biological and pharmacological aspects. *Drug Discov Today* 2012; 17: 496-504.
41. Beier J, Beeh K. Long acting  $\beta$ -adrenoceptor agonists in the management of COPD: Focus on indacaterol. *Int J COPD* 2011; 6: 237-43.

42. Van Noord JA, Smeets JJ, Denth BM, et al. 24-hour bronchodilation following a single dose of the novel  $\beta_2$ -agonist olodaterol in COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2011; 24: 666-72.
43. Lötvall J, Bakke PS, Bjermer L, et al. Efficacy and safety of 4 weeks' treatment with combined fluticasone furoate/vilanterol in a single inhaler given once daily in COPD: A placebo-controlled randomised trial. *BMJ Open* 2012; 2: e000370.
44. Satake M, Takahashi H, Sugawara K, et al. Inhibitory effect of procaterol on exercise dynamic lung hyperinflation during the 6-min walk test in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arzneimittelforschung* 2011; 61: 8-13.
45. Cazzola M, Proietto A, Matera MG. Indacaterol for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Drugs Today (Barc)* 2010; 46: 139-50.
46. Renard D, Looby M, Kramer B, et al. Characterization of the bronchodilatory dose response to indacaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease using model-based approaches. *Respir Res* 2011; 12: 54.
47. Kerwin EM, Gotfried MH, Lawrence D, et al. Efficacy and tolerability of indacaterol 75  $\mu$ g once daily in patients aged  $\geq$  40 years with chronic obstructive pulmonary disease: Results from 2 double-blind, placebo-controlled 12-week studies. *Clin Ther* 2011; 33: 1974-84.
48. Magnussen H, Verkindre C, Jack D, et al. Indacaterol once-daily is equally effective dosed in the evening or morning in COPD. *Respir Med* 2012; 104: 1869-76.
49. Balint B, Watz H, Amos C, et al. Onset of action of indacaterol in patients with COPD: Comparison with salbutamol and salmeterol-fluticasone. *Int J COPD* 2010; 5: 311-8.
50. Korn S, Kerwin E, Atis S, et al. Indacaterol once-daily provides superior efficacy to salmeterol twice-daily in COPD: A 12-week study. *Respir Med* 2011; 105: 719-26.
51. Vogelmeier C, Ramos-Barbon D, Jack D, et al. Indacaterol provides 24-hour bronchodilation in COPD: A placebo-controlled blinded comparison with tiotropium. *Respir Res* 2010; 11: 135.
52. Chapman KR, Rennard SI, Dogra A, et al. Long term safety and efficacy of indacaterol, a novel long-acting  $\beta_2$ -agonist, in subjects with COPD: A randomized placebo-controlled study. *Chest* 2011; 140: 68-75.
53. Donohue JF, Fogarty C, Lötvall J, et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease. Indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:155-162.
54. Feldman G, Siler T, Prasad N, et al. Efficacy and safety of indacaterol 150  $\mu$ g once-daily in COPD: A double-blind, randomised, 12-week study. *BMC Pulm Med* 2010; 10: 11.
55. Kornmann O, Dahl R, Centanni S, et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: A placebo-controlled comparison. *Eur Respir J* 2011; 37: 273-9.
56. LaForce C, Aumann J, de Teresa Parreño L, et al. Sustained 24-hour efficacy of once daily indacaterol (300  $\mu$ g) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomised cross-over study. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 24: 162-8.
57. Moen MD. Indacaterol in chronic obstructive pulmonary disease: *Drugs* 2010; 70: 2269-80.
58. Cope S, Capkun-Niggli G, Gale R, et al. Comparative efficacy of indacaterol 150  $\mu$ g and 300  $\mu$ g versus fixed-dose combinations of formoterol + budesonide or salmeterol + fluticasone for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease-a network meta-analysis. *Int J COPD* 2011; 6: 329-44.
59. Vogelmeier C, Magnussen H, LaForce C, et al. Profiling the bronchodilator effects of the novel ultra-long acting  $\beta_2$ -agonist indacaterol against established treatments in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis* 2011; 5: 345-57.
60. Jones PW, Barnes N, Vogelmeier C, et al. Efficacy of indacaterol in the treatment of patients with COPD. *Prim Care Respir J* 2011; 20: 380-8.
61. Ribeiro M, Chapman KR. Comparative efficacy of indacaterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD* 2012; 7: 145-152.
62. Beier J, Beeh KM, Brookman L, et al. Bronchodilator effects of indacaterol and formoterol in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22: 492-6.
63. Beeh KM, Wagner F, Khindri S, Drollmann AF. Effect of indacaterol on dynamic lung hyperinflation and breathlessness in hyperinflated patients with COPD. *COPD* 2011; 8: 340-5.
64. O'Donnell D, Casaburi R, Vincken W, et al. Effect of indacaterol on exercise endurance and lung hyperinflation in COPD. *Respir Med* 2011; 105: 1030-6.
65. Rossi A, Centanni S, Cerveri I, et al. Acute effects of indacaterol on lung hyperinflation in moderate COPD: A comparison with tiotropium. *Respir Med* 2012; 106: 84-90.
66. Buhl R, Dunn LJ, Lassen C, et al. Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD. *Eur Respir J* 2011; 38: 797-803.
67. Jones P, Mahler DA, Gale R, et al. Profiling the effects of indacaterol on dyspnea and health status in patients with COPD. *Respir Med* 2011; 105: 892-9.
68. Mroz RM, Minarowski L, Chyczewska E. Indacaterol add-on therapy improves lung function, exercise capacity and life quality of COPD patients. *Adv Exp Med Biol* 2013; 756: 23-8.
69. Cope S, Capkun-Niggli G, Gale R, et al. Efficacy of once-daily indacaterol relative to alternative bronchodilators in COPD: A patient level mixed treatment comparison. *Value Health* 2012; 15: 524-33.
70. McIvor RA. New once-daily, long-acting inhaled  $\beta_2$ -agonist: What role will it play in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease? *Pol Arch Med Wewn* 2010; 120: 381-2.
71. Bleecker E, Siler T, Owen R, Kramer B. Bronchodilator efficacy and safety of indacaterol 150  $\mu$ g once daily in patients with COPD: An analysis of pooled data. *Int J COPD* 2011; 6: 431-8.
72. Donohue JF, Singh D, Kornmann O, et al. Safety of indacaterol in treatment of patients with COPD. *Int J COPD* 2011; 6:477-92.
73. Pascoe S, Reynolds C, Pleskow W, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of single escalating doses of indacaterol, a once-daily  $\beta_2$ -agonist bronchodilator in subjects with COPD. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011; 49: 153-61.
74. Worth H, Chung KE, Fesler JM, et al. Cardio- and cerebrovascular safety of indacaterol vs formoterol, salmeterol, tiotropium and placebo in COPD. *Respir Med* 2011; 105: 571-9.

75. Kinoshita M, Lee SH, Hang LW, et al. Efficacy and safety of indacaterol 150 and 300 µg in chronic obstructive pulmonary disease patients from six Asian areas including Japan: A 12 week, placebo-controlled study. *Respirology* 2012; 17: 379-89.
76. Ray SM, McMillen JC, Treadway SA, et al. Indacaterol: A novel long-acting  $\beta_2$ -agonist. *Pharmacotherapy* 2012; 32: 456-74.
77. Tashkin DP. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: Efficacy and safety. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16: 97-105.
78. Asano K, Shikama Y, Shoji N, et al. Tiotropium bromide inhibits TGF- $\beta$ -induced MMP production from lung fibroblasts by interfering with Smad and MAPK pathways in vitro. *Int J COPD* 2010; 5: 277-86.
79. Arai N, Kondo M, Izumo T, et al. Inhibition of neutrophil elastase-induced goblet cell metaplasia by tiotropium in mice. *Eur Respir J* 2010; 35: 1164-71.
80. Wollin L, Pieper MP. Tiotropium bromide exerts anti-inflammatory activity in a cigarette smoke mouse model of COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 23: 345-54.
81. Suzuki I, Asano K, Shikama Y, et al. Suppression of IL-8 production from airway cells by tiotropium bromide in vitro. *Int J COPD* 2011; 6: 439-48.
82. Vacca G, Randerath WJ, Gillissen A. Inhibition of granulocyte migration by tiotropium bromide. *Respir Res* 2011; 12: 24.
83. Pera T, Zuidhof A, Valadas J, et al. Tiotropium inhibits pulmonary inflammation and remodelling in a guinea pig model of COPD. *Eur Respir J* 2011; 38: 789-96.
84. Profita M, Riccobono L, Montalbano AM, et al. In vitro anticholinergic drugs affect CD8+ peripheral blood T-cells apoptosis in COPD. *Immunobiology* 2012: 345-53.
85. Bateman ED, Rennard S, Barnes PJ, et al. Alternative mechanisms of tiotropium. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22: 533-42.
86. Ning S, Bei HE. Anticholinergics may play more roles in chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J* 2011; 124: 8-10.
87. Kaplan A. Effect of tiotropium on quality of life in COPD: A systematic review. *Prim Care Respir J* 2010; 19: 315-25.
88. Keating GM. Tiotropium bromide inhalation powder: A review of its use in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 2012; 72: 273-300.
89. Rau-Berger H, Mitfessel H, Glaab T. Tiotropium Respimat® improves physical functioning in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD* 2010; 5: 367-73.
90. Bédard ME, Brouillard C, Pepin V, et al. Tiotropium improves walking endurance in COPD. *Eur Respir J* 2012; 39: 265-71.
91. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1543-54.
92. Decramer M, Celli B, Kesten S, et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): A prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1171-8.
93. Tashkin DP, Celli BR, Decramer M, et al. Efficacy of tiotropium in COPD patients with FEV<sub>1</sub>  $\geq$  60% participating in the UPLIFT® trial. *COPD* 2012; 9: 289-96.
94. Davies L, Calverley PMA. UPLIFTing care for chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2009; 374: 1129-30.
95. Dal Negro RW, Bonadiman L, Micheletto C, et al. Changes of clinical outcomes and health care resources in moderate and in severe COPD treated uniquely with tiotropium 18 µg od for twenty-four months. *Pulm Pharmacol Ther* 2011; 24: 373-6.
96. Tashkin DP, Celli B, Kesten S, et al. Long-term efficacy of tiotropium in relation to smoking status in the UPLIFT trial. *Eur Respir J* 2010; 35:287-94.
97. Tashkin D, Celli B, Kesten S, et al. Effect of tiotropium in men and women with COPD: Results of the 4-year UPLIFT® trial. *Respir Med* 2010; 104: 1495-504.
98. Morice AH, Celli B, Kesten S, et al. COPD in young patients: A prespecified analysis of the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT). *Respir Med* 2010; 104: 1659-67.
99. Troosters C, Celli B, Lystig T, et al. Tiotropium as a first maintenance drug in COPD: Secondary analysis of the UPLIFT® trial. *Eur Respir J* 2010; 36: 65-73.
100. Hanaia NA, Sharafkhaneh A, Celli B, et al. Acute bronchodilator responsiveness and health outcomes in COPD patients in the UPLIFT trial. *Respir Res* 2011; 12: 6.
101. Fukuchi Y, Fernandez L, Kuo H-P, et al. Efficacy of tiotropium in COPD patients from Asia: A subgroup analysis from the UPLIFT trial. *Respirology* 2011; 16: 825-35.
102. Celli B, Decramer M, Kesten S, et al. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 948-55.
103. Tashkin DP. Impact of tiotropium on the course of moderate-to-very severe chronic obstructive pulmonary disease: The UPLIFT trial. *Expert Rev Respir Med* 2010; 4: 279-89.
104. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7: CD009285.
105. Yohannes AM, Willgoss TG, Vestbo J. Tiotropium for treatment of stable COPD: A meta-analysis of clinically relevant outcomes. *Respir Care* 2011; 56: 477-87.
106. Gauhar U, Dransfield M, Cooper JAD. Sequential comparison of tiotropium to high-dose ipratropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a practice setting. *Int J COPD* 2009; 4: 391-5.
107. Niewoehner DE, Lapidus R, Cote C, et al. Therapeutic conversion of the combination of ipratropium and albuterol to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22: 587-92.
108. Gershon A, Croxford R, To T, et al. Comparison of inhaled long-acting  $\beta$ -agonist and anticholinergic effectiveness in older patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 2011; 154: 583-92.
109. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 364: 1093-103.
110. Kesten S, Celli B, Decramer M, et al. Tiotropium handihaler® treatment in the treatment of COPD: A safety review. *Int J COPD* 2009; 4: 397-409.

111. Afonso ASM, Verhamme KMC, Stricker BHC, et al. Inhaled anticholinergic drugs and risk of acute urinary retention. *BJUI* 2011; 107: 1265-72.
112. Stephenson A, Seitz D, Bell CM, et al. Inhaled anticholinergic drug therapy and the risk of acute urinary retention in chronic obstructive pulmonary disease. A population based study. *Arch Intern Med* 2011; 171: 914-20.
113. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 301: 1227-30.
114. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA, Nannini LJ, et al. Tiotropium and risk for fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 2009; 103: 1421-9.
115. Hilleman D, Malesker MA, Morrow LE, Schuller D. A systematic review of the cardiovascular risk of inhaled anticholinergics in patients with COPD. *Int J COPD* 2009; 4: 253-63.
116. Michele TM, Pinheiro S, Iyasu S. The safety of tiotropium-The FDA's conclusions. *N Engl J Med* 2010; 363: 1097-9.
117. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, et al. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: Part 1: Saskatchewan cohort study. *Chest* 2012; 142: 298-304.
118. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, et al. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: Part 2: Reassessment in the larger Quebec cohort. *Chest* 2012; 142: 305-11.
119. Singh S, Loke YK, Enright PL, Furberg CD. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011; 342: 3215.
120. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting  $\beta_2$ -agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol and Ther* 2010; 23: 257-67.
121. Tashkin DP, Hanania NA, McGinty J, et al. Nebulized formoterol provides added benefits to tiotropium treatment in chronic obstructive pulmonary disease. *Adv Ther* 2009; 26: 1024-34.
122. Tashkin DP, Varghese ST. Combined treatment with formoterol and tiotropium is more efficacious than treatment with tiotropium alone in patients with chronic obstructive pulmonary disease, regardless of smoking status, inhaled corticosteroid use, baseline severity, or gender. *Pulm Pharmacol Ther* 2011; 24: 147-52.
123. Van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, et al. Combining tiotropium and salmeterol in COPD: Effects on airflow obstruction and symptoms. *Respir Med* 2010; 104: 995-1004.
124. Karner C, Kates CJ. Long-acting  $\beta_2$ -agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting  $\beta_1$ -agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Apr 18; 4: CD008989.
125. Barnes PJ. Triple inhalers for obstructive airways disease: Will they be useful? *Expert Rev Respir Med* 2011; 5: 297-300.
126. Cazzola M, Ando F, Santus P, et al. A pilot study to assess the effects of combining fluticasone propionate/salmeterol and tiotropium on the airflow obstruction of patients with severe-to-very severe COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20: 556-61.
127. Aaron SD, Vandem heen KL, Fergusson D, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for chronic obstructive pulmonary disease: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 545-55.
128. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:741-50.
129. Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding salmeterol/fluticasone propionate to tiotropium on airway dimensions in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2011; 16: 95-101.
130. Hanania NA, Crater GD, Morris AN, et al. Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in moderate to severe COPD. *Respir Med* 2012; 106: 91-101.
131. Chatterjee A, Shah M, D'Sozua AO, et al. Observational study on the impact of initiating tiotropium alone versus tiotropium with fluticasone propionate/salmeterol combination therapy on outcomes and costs in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2012; 13: 15.
132. Short PM, Williamson PA, Elder DH, et al. The impact of tiotropium on mortality and exacerbations when added to inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta$ -agonist therapy in COPD. *Chest* 2012; 141: 81-6.
133. Karner C, Cates CJ. Combination inhaled steroid and long-acting  $\beta_2$ -agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 3: CD008532.
134. Salama RO, Young PM, Rueda P, et al. Advances in drug delivery: Is triple therapy the future for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease? *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 1913-32.
135. Rodrigo GJ, Plaza V, Castro-Rodriguez JA. Comparison of three combined pharmacological approaches with tiotropium monotherapy in stable moderate to severe COPD: A systematic review. *Pulm Pharmacol Ther* 2012; 25: 40-7.
136. Bjerg A, Lundbäck B, Lötvall J. The future of combining inhaled drugs for COPD. *Curr Opin Pharmacol* 2012; 12: 252-5.
137. Van Noord JA, Buhl R, Laforce C, et al. QVA149 demonstrates superior bronchodilation compared with indacaterol or placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2010; 65: 1086-91.
138. Cazzola M, Rogliani P, Segreti A, Matera MG. An update on bronchodilators in Phase I and II clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs* 2012; 21: 1489-501.