

茛达特罗在慢性阻塞性肺病 (COPD) 治疗中的价值

Mario Cazzola, Floriana Bardaro, Emanuele Stirpe

Unit of Respiratory Clinical Pharmacology, Department of System Medicine, University of Rome "Tor Vergata", Rome, Italy

Corresponding to: Prof. Mario Cazzola. Unità di Farmacologia Clinica Respiratoria, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma "Tor Vergata", Via Montpellier 1, 00133 Rome, Italy. Email: mario.cazzola@uniroma2.it.

摘要: 茛达特罗是首个批准用于慢性阻塞性肺病(COPD)治疗的长效 β_2 -激动剂(LABAs), 该药物允许每日服药一次(OD)。该药物起效迅速, 给药后5分钟内即可起效, 与沙丁胺醇和福莫特罗类似, 但茛达特罗具有更长的支气管扩张效应, 药效持续可达24小时, 与噻托溴铵类似。在纳入中重度慢性阻塞性肺病患者的长期临床研究(研究期为12周至1年)中, 茛达特罗150或300 μg 每日给药一次相比于安慰剂可显著性改善患者肺部功能(主要终点), 这项改善显著优于福莫特罗12 μg 或沙丁胺醇50 μg 的每日两次疗法, 且相比于噻托溴铵150或300 μg 每日一次表现出非劣效性。茛达特罗在所有给药剂量下都表现出了良好的耐受性, 且总体安全性良好。成本效用分析结果表明茛达特罗150 μg 的治疗费用低于噻托溴铵和沙美特罗, 但是治疗结果却优于后两种药物疗法。上述发现显示茛达特罗可考虑作为轻中度慢性阻塞性肺病患者在病情稳定期的治疗首选用药。但是对于茛达特罗治疗期间症状仍持续不缓解的慢性阻塞性肺病患者, 新增长效毒蕈碱受体拮抗剂(LAMA)则是更好的选择。在任何情况下都推荐茛达特罗与某种吸入型糖皮质激素类药物(ICS)联合使用, 如莫米松糠酸酯或环索奈德; 而对于低一秒用力呼气量(FEV₁)的患者以及表现出多种症状且存在病情加重高危风险的患者, 则推荐联合使用茛达特罗与一种长效毒蕈碱受体拮抗剂及一种吸入型糖皮质激素类药物。

关键词: 长效 β_2 -受体激动剂(LABAs); 茛达特罗; 慢性阻塞性肺病; 联合治疗

Submitted Jul 23, 2013. Accepted for publication Jul 26, 2013.

doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.07.35

引言

吸入型支气管扩张剂是目前慢性阻塞性肺病(COPD)管理的基本用药(1)。对于按照最新版GOLD重性程度分类标准定义的A类患者, 症状较少且病情恶化风险较低, 推荐首选短效支气管扩张剂治疗(2)。对于其他所有慢性阻塞性肺病患者, 则推荐优先考虑使用长效制剂替代短效制剂(2)。目前共有两类长效吸入型支气管扩张剂可供选择——长效 β_2 -激动剂(LABAs)和长效毒蕈碱受体拮抗剂(LAMAs)。长效 β_2 -激动剂通过激动 β_2 -肾上腺素受体松弛气道平滑肌, 从而直接诱导支气管扩张作用, 而长效毒蕈碱受体拮抗剂则作为毒蕈碱受体的竞争型拮抗剂阻断乙酰胆碱诱发的支气管收缩作用(3)。

由于长效支气管扩张剂在慢性阻塞性肺病治疗

过程中发挥了核心作用, 近些年来重新对该治疗领域产生了新的兴趣, 而且为了简化慢性阻塞性肺病患者的管理, 目前正在开发每日给药一次(OD)的支气管扩张剂(3,4)。事实上, 简化慢性阻塞性肺病管理并改善处方治疗顺应性的一个重要步骤也包括了减少给药频次(3,4)。因此, 整合每日一次给药方案已经成为了改善治疗顺应性的重要策略之一, 同时也成为了大多数受试者的治疗方案首选(3,4)。茛达特罗是首个获得批准的超长效 β_2 -激动剂, 其支气管扩张作用可持续24小时, 每日只需给药一次(5)。

茛达特罗的药理学作用

茛达特罗是一种新型的吸入型超长效 β_2 -激动剂光学活性单体。以豚鼠气管条试验作为评估方法, 从来

源于8-羟基喹啉酮-2-氨基茛系列结构的 β_2 -受体激动剂中选择亲脂性作为设计与解释活性化合物起效时间与药效持续期的基础。除亲脂性外,研究还发现化合物的活性与内在效能也是调节这些化合物体外作用持续时间的影响因素。根据研究结果筛选到5,6-二乙基取代茛类似物,(R)-5-{2-[(5,6-二乙基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)氨基]-1-羟乙基}8-羟基喹啉-2(1H)-酮,即茛达特罗(图1)(6)。已经完成了大量有关茛达特罗的体外和体内临床前研究,研究结果确证了该药物具有独特的速效作用,且支气管扩张作用可持续24小时(5,6)。

体外研究发现茛达特罗对人源性 β_2 -受体具有高内在活性(表1)。茛达特罗的最高效应均值可达到异丙肾上腺素最高效应的73%,而相比之下,福莫特罗,沙美特罗和沙丁胺醇则分别达到了90%,38%和

47%(7)。与福莫特罗相似,茛达特罗对 β_1 -受体具有非常微弱的激动活性(E_{max} 均值达异丙肾上腺素的16%),但是对 β_3 -肾上腺素受体则表现出了完全激动活性(E_{max} 均值=113%)(7)。离体人体支气管及小气道肺组织切片研究结果表明茛达特罗是一种高效能型 β_2 -激动剂,其起效时间与福莫特罗或沙丁胺醇并无显著性差异,但起效时间明显快于沙美特罗,同时茛达特罗的作用持续时间比福莫特罗或沙美特罗明显更长(8,9)。特别是在比较茛达特罗与沙美特罗、福莫特罗和沙丁胺醇对卡巴胆碱给药致收缩的精切人体肺组织切片中小气道作用的研究中(9),沙丁胺醇、福莫特罗以及茛达特罗的起效时间迅速得到了确认,但是沙美特罗起效时间则明显要慢得多,该研究结果表明茛达特罗与福莫特罗的内在活性要比沙美特罗和沙丁胺醇更强。另有研究表明,茛达特罗相比于沙美特罗并不拮抗短效 β_2 -激动剂的支气管松弛作用(8)。

需要指出的是,研究中并未发现茛达特罗表现出了快速耐受性,尽管茛达特罗与福莫特罗给药五日后都记录到了对5-羟色胺诱导支气管收缩保护作用出现了显著性改善(与单药治疗相比),但是沙美特罗至少在豚鼠气道的研究中并没有发现类似结果(7)。茛达特罗作为几乎完全 β_2 -激动剂的事实可以解释为什么茛达特罗不会诱导快速耐受性以及并不会拮抗短效 β_2 -激动剂支气管松弛作用的问题。虽然在同等受体占有率的前提下低效能激动剂所引起受体脱敏性较低,但是此类药物需要占据更多的受体以产生预期效应,因此也将对功能受体缺失更为敏感(10)。与之相比,高效能激动剂则可引起受体丢失数更多,但是由于“备用受体”的存在,它们对这种现象表现出了更高的耐受性,在这种情况下会出现活性丧失但是最高效应则未必会降低,因此对脱敏引起的受体丢失敏感性较低(10)。临床前研究数据也表明,在支气管扩张剂活性程度保持一定的前提下,

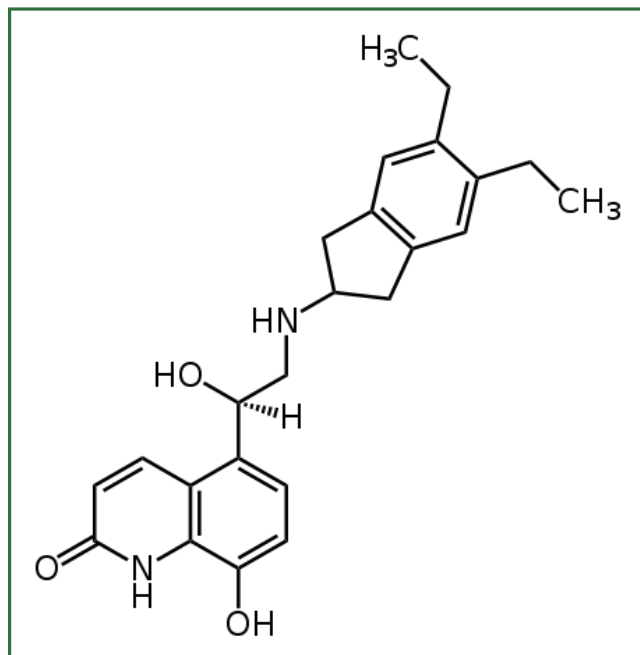


图1 茛达特罗的化学结构。

表1. 茛达特罗对三种人源性 β -肾上腺素受体亚型的功能学试验结果. 引自Batram等(7).

β_1 pEC ₅₀	IA	β_2 pEC ₅₀	IA	β_3 pEC ₅₀	IA	β_2 受体相对于 β_1 受体的选择性
6.60±0.24	16±2	8.06±0.02	73±1	6.72±0.13	113±7	1.46

pEC₅₀: cAMP效应为最大效应一半时药物摩尔浓度的负对数; IA: 异丙肾上腺素诱发最大效应的百分比。 β_2 受体相对于 β_1 受体的选择性表示为: β_2 肾上腺素受体的pEC₅₀- β_1 肾上腺素受体的pEC₅₀。

茛达特罗表现出了比福莫特罗或沙美特罗更宽的心血管安全性范围(7)。

与某些其他 β_2 -激动剂相比,茛达特罗起效快、药效持续时间长的特点可能与脂质双分子层的相互作用有关(11)。茛达特罗与沙美特罗在与脂质膜的稳态与动力学相互作用上存在多个并非重大的小差异,而这些小差异的相加结果,包括茛达特罗在受体微环境中的分配比更高、透膜更为迅速在内,也考虑为在治疗起效更快、疗效持续时间更长的机制形成过程中发挥了作用。研究中观察到茛达特罗与沙美特罗在对细胞膜流动性的作用上存在明显的差别。虽然茛达特罗并不会改变膜流动性,但是沙美特罗却可以极大的增加膜流动性。这种作用可能会影响 β_2 -肾上腺素受体的功能,并且导致了沙美特罗的内在效能出现降低(11)。也有学者提出,与信号分子、效应器及细胞膜穴样内陷结构紧密相联的 β_2 -肾上腺素受体所在细胞膜区域的脂质筏,这是气道平滑肌细胞浆膜小范围(50-100 nm)内陷所形成的一种特殊类型的脂质筏,可能与茛达特罗的长作用持续时间有一定关系(11)。茛达特罗对大鼠脂质筏膜微区的亲和力比沙美特罗高两倍,该因素可能影响这两种药物的作用持续时间。该研究同时还表明,茛达特罗的高内在效能抵消了对于实现长作用持续时间具有重要意义的高亲脂性(12)。事实上,初代人体支气管平滑肌细胞研究结果表明茛达特罗具有与福莫特罗相似的内在活性,在与两者相似的亲脂性结合之后,可转化为cAMP蓄积速率更快,这一机制对于气道内 β_2 -肾上腺素受体诱导平滑肌松弛过程发挥了关键性作用。

茛达特罗的临床开发经历

药代动力学与剂量摸索研究

^{14}C 标记茛达特罗单剂量800- μg (游离碱)经健康男性受试者口服给药后吸收相当迅速,并且在1.75小时达到血药浓度峰值(13)。受试者循环血中与药物相关的主要成分为茛达特罗原型药物,血清中的其他重要药物相关成分还包括单羟基化代谢产物P26.9,葡萄糖醛酸结合物P19,以及茛达特罗-8-氧位葡萄糖醛酸结合物P37。通过尿液途径排泄的放射剂量与茛达特罗分别占给药剂量的约~10%和0.55%。通过粪便途径排泄的放射剂量、茛达特罗以及代谢产物P26.9 +

P30.3之和分别占给药剂量的约~85%、55%以及24%。研究中没有观察到人种因素对茛达特罗药代动力学性质的影响作用(14)。

初步研究结果确证茛达特罗经吸入途径给药后可迅速进入全身血液循环,血药浓度达峰时间中位值为15分钟。茛达特罗表现出了线性且剂量比例递增的药代动力学性质,150,300以及600 μg 剂量每日一次给药方案可在12日内达到稳态血药浓度(15)。

在患有慢性阻塞性肺病的患者中,茛达特罗的综合量效关系评估结果确认了75 μg 是最低有效剂量,而150与300 μg 剂量则可产生最佳支气管扩张作用,尤其是在重症疾病患者中更是如此(16)。接受150 μg 常规剂量茛达特罗治疗因无法感知支气管扩张作用而无法获得最佳治疗效果的病情稳定的慢性阻塞性肺病患者可以考虑增加茛达特罗给药剂量,这种治疗策略是合理的并且不会产生安全性问题。但目前看来仅有少数患者可从这种剂量升级治疗策略中获益,至少从肺功能改善的角度考察即是如此(17)。

短期研究

在多项短期研究中对茛达特罗在慢性阻塞性肺病治疗中的治疗价值进行了探讨。茛达特罗单剂量(150和300 μg)给药后的起效时间快于沙美特罗-氟替卡松,与沙丁胺醇相似(18)。此外,茛达特罗每日给药一次(150 μg)疗法至少与噻托溴铵同样有效,但是起效时间更为迅速(给药后五分钟内起效)(19),并且给药首日对减轻肺膨胀过度上的作用略好(20)。

茛达特罗300 μg 可显著改善患者治疗三周后及单剂量给药后的锻炼耐力时间(21)。有研究者提出肺膨胀过度的减轻也可能是茛达特罗治疗后患者的锻炼机能改善的原因之一(21)。在所有情况下,都有证据支持茛达特罗150 μg 能够改善慢性阻塞性肺病患者的日常体力活动能力。在一项日本研究(22)中,所有慢性阻塞性肺病患者经茛达特罗治疗后的走路步数、中重度体力活动持续时间以及能量消耗相比于基线值都有显著性改善;茛达特罗治疗后患者的能量代谢当量也出现了显著性增强。

研究同时也确证,茛达特罗常规治疗并不会改变慢性阻塞性肺病患者短期 β_2 -激动剂重复剂量给药后支气管扩张剂的治疗效果(23)。

长期研究

在一项大型、随机化、平行组、安慰剂对照的多中心临床III期试验中对慢性阻塞性肺病成人患者茛达特罗维持治疗的疗效进行了评估(24-31)。

这些临床试验(32)的分析结果表明150和/或300 µg茛达特罗每日一吸方案对患者一秒用力呼气量(FEV₁)谷值相比于安慰剂的改善情况比噻托溴铵,福莫特罗或者沙美特罗更为有效。与安慰剂相比,150和/或300 µg茛达特罗每日一吸疗法可显著降低慢性阻塞性肺病的病情恶化。在一项为期52周的研究(24)中,茛达特罗每日一吸疗法可明显延长慢性阻塞性肺病首次病情恶化的时间,并能够有效降低慢性阻塞性肺病病情恶化的发生率及频度,但是茛达特罗与福莫特罗之间并无显著性差异。在所有大规模临床研究中,茛达特罗治疗患者未按需使用沙丁胺醇缓解症状的天数占比显著性高于安慰剂治疗患者。此外,在所有研究中茛达特罗治疗组未使用按需给药缓解症状的天数占比显著高于阳性对照药组。在通常情况下可见茛达特罗对慢性阻塞性肺病大多数症状的缓解作用都优于噻托溴铵,福莫特罗或者沙美特罗,尽管茛达特罗与阳性对照药之间的差异性并总是具有统计学显著性。茛达特罗治疗后还可使患者获得更好的具有显著临床意义的健康相关生活质量。在设计用于探讨茛达特罗是否具有与市场上销售长效β₂-受体激动剂相同耐受性的所有研究中,茛达特罗在所有剂量下都表现出了良好的耐受性,并且总体安全性良好(5)。

采用来源于四项随机化对照临床试验个体患者水平数据的贝叶斯混合处理比较结论认为,茛达特罗预期与福莫特罗、沙美特罗和噻托溴铵都具有可比性,并且可以获得比福莫特罗和沙美特罗更高的一秒呼气量(FEV₁),并可获得比噻托溴铵更高的St. George呼吸问卷(SGRQ)总评分改善结果。茛达特罗150 µg治疗对呼吸困难的改善作用与其他药物相当,而茛达特罗300 µg则可达到治疗总体效果(33)。

由于呼吸困难是慢性阻塞性肺病最为棘手的症状,而且对于患者来说也通常是可怕的经历,在确立茛达特罗在慢性阻塞性肺病维持治疗中现实情况下重要性的核心系统综述以及荟萃分析中已经对该症状的治疗效果进行了考察。

一项现有随机化安慰剂对照研究的系统综述与

荟萃分析选用达到具有临床意义最小差异(MCID)的患者人数用于变化呼吸困难指数(TDI)评分≥1分的结果测量指标分析,并且评价每日一吸茛达特罗对病情稳定的慢性阻塞性肺病患者TDI评分的影响(34)。研究一致表明了有利于茛达特罗优于安慰剂的研究结果。随着茛达特罗给药剂量增加,可观察到患者受益也出现增加。事实上,一项纳入3,177名慢性阻塞性肺病患者的临床研究汇总数据事后分析结果显示茛达特罗300 µg可作为经历更为重度呼吸困难受试者‘呼吸困难程度更重’[改进后的医学研究理事会(Mmrc)量表评分≥2分]的有效治疗选择方案(35)。值得注意的是,茛达特罗75 µg给药方案对于相当比例的据基线变化呼吸困难指数总分显示具有临床意义最小差异患者的治疗有效,而中度慢性阻塞性肺病患者(GOLD II)或重度或极重度中度慢性阻塞性肺病患者(GOLD III-IV)也表现出了基本上类似的效应结果(36)。

茛达特罗的许多关键安慰剂对照研究都按照慢性阻塞性肺病严重程度、吸入型糖皮质激素(ICS)使用情况、患者年龄及吸烟情况定义患者亚组完成主要疗效终点(治疗12周后一秒用力呼气量谷值)的预定分析。以纳入3,035名接受茛达特罗及长效β₂受体激动剂每日两次治疗受试者的四项临床研究的六个月合并数据为基础,完成了对探讨茛达特罗相比于安慰剂及其他药物疗效与安全性临床研究汇总数据事后分析的审查(37)。虽然许多患者此前患有脑血管及心血管病症,但是茛达特罗治疗患者的脑血管或心血管不良事件发病风险相比于安慰剂、福莫特罗或沙美特罗并未出现显著性升高。增加茛达特罗给药剂量不会导致上述不良事件的发生率或相对风险出现增加。由于QTc间期延长是可引起心律失常的长效支气管扩张剂(福莫特罗,沙美特罗,开放标签的噻托溴铵)在按基线时慢性阻塞性肺病严重程度及吸入型糖皮质激素类药物(ICS)使用情况定义患者亚组中的一项指征,因此也报告了QTc间期心电图检查结果。上述结果表明维持茛达特罗疗效并不受到疾病严重程度或当前糖皮质激素类药物使用情况的影响。与安慰剂相比,慢性阻塞性肺病首次病情加重时间的危险比分析结果表明维持茛达特罗治疗对于非糖皮质激素类药物使用者治疗效果显著[150 µg, 0.47 (P=0.001); 300 µg, 0.64 (P<0.05)],而对于糖皮

质激素类药物使用者仅表现出了小幅非显著性治疗效果(150与300 μg 治疗剂量下分别为0.77和0.72)。茚达特罗150 μg 在GOLD II期患者治疗中的整体治疗效果最佳,而在病情更重的患者中,茚达特罗300 μg 则可以有效改善呼吸困难症状(38)。与安慰剂相比,未接受其他维持治疗的中重度慢性阻塞性肺病患者经茚达特罗治疗后可产生有效的支气管扩张作用,对于呼吸困难症状及健康状况的改善作用具有显著性且表现出临床意义(39)。

安全性

所有研究均表明茚达特罗在所有给药剂量下均表现出了良好的耐受性,且总体安全性良好。茚达特罗与安慰剂治疗后患者的 β_2 -激动剂特征性不良事件(包括肌痉挛、头痛以及震颤)的发生率具有可比性(5)。

茚达特罗作用的脑血管与心血管安全性。所有长效 β_2 -受体激动剂治疗后QT间期异常的显著率很低并且与安慰剂相似。茚达特罗与安慰剂治疗组分别有约0.1-0.3%和0.3%的患者QT间期延长超过60 ms。

以研究期 ≥ 12 周的所有研究的汇总数据为基础,对茚达特罗与长效 β_2 -受体激动剂每日两次方案给药后发生的重大心血管事件进行分析后发现所有长效 β_2 -受体激动剂给药后的事件发生率相比于安慰剂组出现了非显著性下降(40)。茚达特罗给药剂量与事件发生率之间并无相关性。值得指出的是,茚达特罗治疗并不会引起QTc间期、血浆钾水平和血糖水平出现具有临床意义的变化。

在某些临床试验中,咳嗽是报告最为常见的不良事件,茚达特罗组患者参加访视时吸入茚达特罗给药后发生咳嗽的平均比例在14.1%至18.4%范围内,该事件发生率随着茚达特罗给药剂量增加而略有升高,但是在安慰剂组中的发生率则仅为2%(40)。大多数患者在茚达特罗吸入给药后15秒内开始出现咳嗽,咳嗽持续时间 ≤ 15 秒;茚达特罗组患者每次访视时所经历咳嗽的中位持续时间 ≤ 6 秒。

成本-效用研究

大部分经济学评价结果表明以门诊诊疗方式进行慢性阻塞性肺病药物治疗符合治疗经济性的要

求。患者肺部功能改善及病情恶化次数减少可以转化为因住院更少而节省费用,从而也可以产生成本效益。需要对这些节省的费用与药物治疗的价格进行比较(41)。

一项成本效用分析的结果表明茚达特罗比噻托溴铵和沙美特罗更具有优势(治疗总费用更低并且患者治疗结局更好)(42)。另外一项在德国开展分析对茚达特罗300 μg (最高剂量)与噻托溴铵进行了比较,该分析结果显示每个质量调整生命年(QALY)的成本效用比增量(ICER)约为28,300欧元(43)。同时在英国,茚达特罗相比于沙美特罗也具有优势,在三年时间范围内每名患者的QALY增量为0.008,节省费用110英镑(44)。在相同时间范围内对茚达特罗和噻托溴铵进行比较后发现,茚达特罗治疗后每名患者的QALY增量达到0.008,节省费用248英镑。单因素灵敏度分析结果表明,慢性阻塞性肺病各个阶段的患者比例与极重度慢性阻塞性肺病的病死率是影响结果最为明显的变量。概率灵敏度分析结果也显示,茚达特罗相比于沙美特罗和噻托溴铵也都具有优势。

茚达特罗在慢性阻塞性肺病治疗方案中的定位

当我们治疗一名病情稳定的轻度/中度慢性阻塞性肺病患者时,我们总是应该考量开始某种 β -激动剂或者某种抗毒蕈碱受体拮抗剂药物是否会更好,在答案为肯定而且我们坚信该策略正确的情况下,我们必须考察所有慢性阻塞性肺病患者都接受支气管扩张剂常规治疗的建议是否合理(45)。

当前的治疗指南并没有对支气管扩张剂之间的疗效进行鉴别区分,建议根据药物可获得性以及患者症状缓解及副作用情况选择合适的药物(1,2)。但有关疗效临床试验的研究数据则表明,长效 β_2 -激动剂(沙美特罗和福莫特罗)每日两次给药方案比短效抗毒蕈碱受体药物更为优先考虑(46,47),而噻托溴铵每日一次给药方案、长效毒蕈碱受体拮抗剂(LAMA)(48,49)以及超长效 β_2 -受体激动剂茚达特罗(50)都优于长效 β_2 -激动剂。

近期一项探讨茚达特罗相比于噻托溴铵的疗效与安全性的系统综述表明,经过12-26周治疗后茚达特罗(150-300 $\mu\text{g}/\text{日}$)与噻托溴铵(18 $\mu\text{g}/\text{日}$)在一秒用力呼气量估值上所表现出的疗效相似,但是前者在呼吸

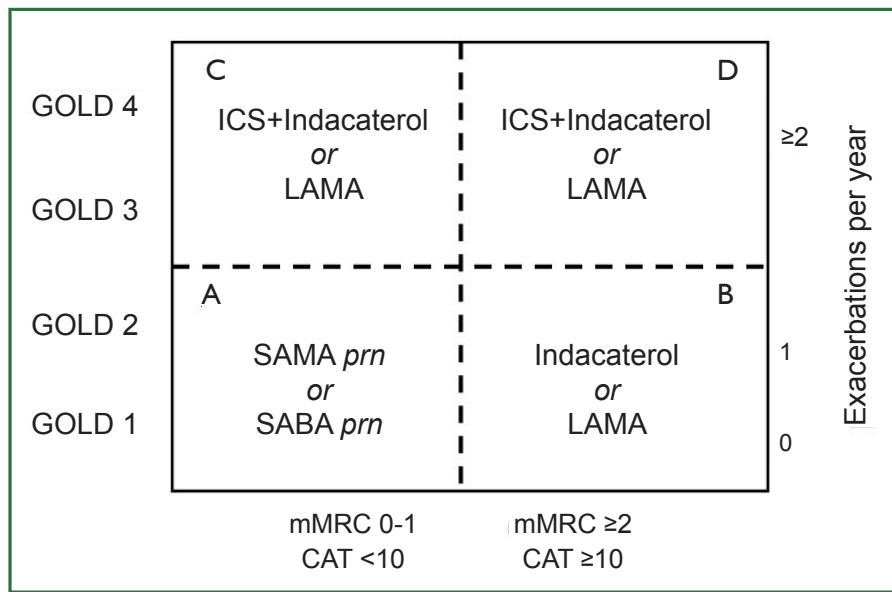


图 2 茛达特罗在 GOLD2013 治疗首选方案图上的可能定位。

困难、按需使用沙丁胺醇的使用情况以及健康状况等临床结果上好于噻托溴铵且具有统计学意义(42)。此外，如文中所述，成本-效用分析结果表明茛达特罗比噻托溴铵以及沙美特罗更具有优势(总费用更低，结果更好)(42)。

基于上述研究成果，推荐病情稳定的轻度/中度慢性阻塞性肺病患者优先选择茛达特罗作为初始治疗用药(图2)。但对于已接受茛达特罗治疗但症状仍不缓解的慢性阻塞性肺病患者，则应优先考虑增加一种长效抗毒蕈碱受体拮抗剂进行治疗(51)。茛达特罗与噻托溴铵的联合用药治疗已经成为了中重度慢性阻塞性肺病患者的有效治疗策略，有助于促进支气管扩张及肺萎缩，但不会产生额外的安全性问题信号(52)。目前正在开发每日给药一次新制剂双效支气管扩张剂QVA149，该制剂为长效 β_2 -受体激动剂茛达特罗与长效毒蕈碱受体拮抗剂格隆溴铵的固定剂量复方。一项为期26周的临床试验展示了QVA149优于茛达特罗或格隆溴铵的治疗效果，而安全性与耐受性情况则与安慰剂相类似(53)。

显然，我们必须考虑增加一种糖皮质激素类药物(“联合”治疗)的必要性及其治疗导入时机，或者使用ICS/LABA固定剂量复方进行治疗的策略是否并不足取。

15项安慰剂对照随机临床试验的荟萃分析结果

表明，茛达特罗单药治疗(150和300 μg)在改善患者肺部功能(一秒用力呼气量谷值)的疗效上至少与福莫特罗/布地奈德(150和300 μg)同样有效，并且与沙美特罗/氟替卡松(50/250和50/500 μg)相当(54)。茛达特罗单药治疗(150和300 μg)在健康状况改善方面(SGRQ总分)的疗效与福莫特罗/布地奈德(9/320和9/160)及沙美特罗/氟替卡松50/500 μg 相当，并且在改善呼吸困难(TDI总分)方面的疗效与沙美特罗/氟替卡松(50/250和50/500 μg)相似(54)。必须强调的是，QVA149可能成为非病情加重型症状性慢性阻塞性肺病患者今后的治疗选择，该药物治疗在肺部功能改善及患者报告重要结果(包括呼吸困难及症状缓解药物使用情况)改善等方面的疗效都显著性优于长效 β_2 受体激动剂/糖皮质激素类药物且具有临床意义(55)。

在任何情况下，虽然看起来糖皮质激素在与长效 β_2 受体激动剂合并使用的情况下对于减轻患者病情恶化不会产生额外的价值，该结果支持病情稳定的轻度/中度慢性阻塞性肺病患者使用茛达特罗单药治疗，联合治疗在一秒用力呼气量低下患者治疗中的效果优于 β 激动剂单药治疗(56)。尤其是在大规模III期临床试验中，研究结果发现QVA149治疗对于中重度慢性阻塞性肺病患者的病情恶化具有预防作用，其治疗效果优于长效毒蕈碱受体拮抗剂格隆溴铵(57)，同时建议此类患者合并使用茛达特罗与糠酸

莫米松或环索奈德等一种每日给药一次的糖皮质激素，而对于表现出多种症状且存在病情恶化高危风险的患者，则推荐合并使用QVA149与一种每日给药一次的糖皮质激素予以治疗。

致谢

相关利益信息披露：作者承诺没有利益冲突问题。

References

- O'Reilly J, Jones MM, Parnham J, et al. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2010;340:c3134.
- Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. Available online: <http://www.goldcopd.org/>, accessed July 18, 2013.
- Cazzola M, Page CP, Calzetta L, et al. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol Rev* 2012;64:450-504.
- Matera MG, Page CP, Cazzola M. Novel bronchodilators for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Trends Pharmacol Sci* 2011;32:495-506.
- Cazzola M, Proietto A, Matera MG. Indacaterol for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Drugs Today (Barc)* 2010;46:139-50.
- Baur F, Beattie D, Beer D, et al. The identification of indacaterol as an ultralong-acting inhaled β_2 -adrenoceptor agonist. *J Med Chem* 2010;53:3675-84.
- Batram C, Charlton SJ, Cuenoud B, et al. In vitro and in vivo pharmacological characterization of 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one (indacaterol), a novel inhaled β_2 adrenoceptor agonist with a 24-h duration of action. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;317:762-70.
- Naline E, Trifilieff A, Fairhurst RA, et al. Effect of indacaterol, a novel long acting β_2 -agonist, on isolated human bronchi. *Eur Respir J* 2007;29:575-81.
- Sturton RG, Trifilieff A, Nicholson AG, et al. Pharmacological characterization of indacaterol, a novel once daily inhaled β_2 adrenoceptor agonist, on small airways in human and rat precision-cut lung slices. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;324:270-5.
- Charlton SJ. Agonist efficacy and receptor desensitization: from partial truths to a fuller picture. *Br J Pharmacol* 2009;158:165-8.
- Lombardi D, Cuenoud B, Krämer SD. Lipid membrane interactions of indacaterol and salmeterol: do they influence their pharmacological properties? *Eur J Pharm Sci* 2009;38:533-47.
- Rosethorne EM, Turner RJ, Fairhurst RA, et al. Efficacy is a contributing factor to the clinical onset of bronchodilation of inhaled β_2 -adrenoceptor agonists. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2010;382:255-63.
- Kagan M, Dain J, Peng L, et al. Metabolism and pharmacokinetics of indacaterol in humans. *Drug Metab Dispos* 2012;40:1712-22.
- Matsushima S, Matthews I, Woessner R, et al. Systemic pharmacokinetics of indacaterol, an inhaled once-daily long-acting β_2 -agonist, in different ethnic populations. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2012;50:545-56.
- Perry S, Woessner R, Kaiser G, et al. Pharmacokinetics of indacaterol after single and multiple inhaled doses. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:A4420.
- 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.
- Cazzola M, Segreti A, Stirpe E, et al. Effect of an additional dose of indacaterol in COPD patients under regular treatment with indacaterol. *Respir Med* 2013;107:107-11.
- 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 Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010;5:311-8.
- 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.
- 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.
- O'Donnell DE, Casaburi R, Vincken W, et al. Effect of indacaterol on exercise endurance and lung hyperinflation in COPD. *Respir Med* 2011;105:1030-6.
- Hataji O, Naito M, Ito K, et al. Indacaterol improves daily physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013;8:1-5.
- Cazzola M, Rogliani P, Ruggeri P, et al. Chronic treatment with indacaterol and airway response to salbutamol in stable COPD. *Respir Med* 2013;107:848-53.

24. Dahl R, Chung KF, Buhl R, et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled β_2 -agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010;65:473-9.
25. 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;182:155-62.
26. Feldman G, Siler T, Prasad N, et al. Efficacy and safety of indacaterol 150 μ g once-daily in COPD: a double-blind, randomised, 12-week study. *BMC Pulm Med* 2010;10:11.
27. Buhl R, Dunn LJ, Disdier C, et al. Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD. *Eur Respir J* 2011;38:797-803.
28. Chapman KR, Rennard SI, Dogra A, et al. Long-term safety and efficacy of indacaterol, a novel long-acting β_2 -agonist, in subjects with COPD: a randomized, placebo-controlled study. *Chest* 2011;140:68-75.
29. 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.
30. 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.
31. Laforce C, Aumann J, Parreño LD, et al. Sustained 24-hour efficacy of once daily indacaterol (300 g) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, crossover study. *Pulm Pharmacol Ther* 2011;24:162-8.
32. Moen MD. Indacaterol: in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 2010;70:2269-80.
33. 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.
34. Han J, Dai L, Zhong N. Indacaterol on dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *BMC Pulm Med* 2013;13:26.
35. Mahler DA, Buhl R, Lawrence D, et al. Efficacy and safety of indacaterol and tiotropium in COPD patients according to dyspnoea severity. *Pulm Pharmacol Ther* 2013;26:348-55.
36. Gotfried MH, Kerwin EM, Lawrence D, et al. Efficacy of indacaterol 75 μ g once-daily on dyspnea and health status: results of two double-blind, placebo-controlled 12-week studies. *COPD* 2012;9:629-36.
37. Worth H, Chung KF, Felser JM, et al. Cardio- and cerebrovascular safety of indacaterol vs formoterol, salmeterol, tiotropium and placebo in COPD. *Respir Med* 2011;105:571-9.
38. Decramer M, Dahl R, Kornmann O, et al. Effects of long-acting bronchodilators in COPD patients according to COPD severity and ICS use. *Respir Med* 2013;107:223-32.
39. Decramer M, Rossi A, Lawrence D, et al. Indacaterol therapy in patients with COPD not receiving other maintenance treatment. *Respir Med* 2012;106:1706-14.
40. Donohue JF, Singh D, Kornmann O, et al. Safety of indacaterol in the treatment of patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;6:477-92.
41. Simoons S. Cost-effectiveness of pharmacotherapy for COPD in ambulatory care: a review. *Eval Clin Pract* 2013. [Epub ahead of print].
42. Rodrigo GJ, Neffen H. Comparison of indacaterol with tiotropium or twice-daily long-acting beta-agonists for stable COPD: a systematic review. *Chest* 2012;142:1104-10.
43. Price D, Gray A, Gale R, et al. Cost-utility analysis of indacaterol in Germany: a once-daily maintenance bronchodilator for patients with COPD. *Respir Med* 2011;105:1635-47.
44. Price D, Asukai Y, Ananthapavan J, et al. Bronchodilator for patients with COPD, using real world evidence on resource use. *Appl Health Econ Health Policy* 2013;11:259-74.
45. Cazzola M, Segreti A, Rogliani P. Comparative effectiveness of drugs for chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs Today (Barc)* 2012;48:785-94.
46. Rennard SI, Anderson W, ZuWallack R, et al. Use of a long-acting inhaled β_2 -adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1087-92.
47. Dahl R, Greefhorst LA, Nowak D, et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:778-84.
48. 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.
49. 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.
50. Vogelmeier C, Magnussen H, LaForce C, et al. Profiling the bronchodilator effects of the novel ultra-long-acting β_2 -agonist indacaterol against established treatments in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2011;5:345-57.
51. Cazzola M, Brusasco V, Centanni S, et al. Project PriMo: sharing principles and practices of bronchodilator therapy

- monitoring in COPD: a consensus initiative for optimizing therapeutic appropriateness among Italian specialists. *Pulm Pharmacol Ther* 2013;26:218-28.
52. Mahler DA, D'Urzo A, Bateman ED, et al. Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison. *Thorax* 2012;67:781-8.
53. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013. [Epub ahead of print].
54. Cope S, Capkun-Niggli G, Gale R, et al. Comparative efficacy of indacaterol 150 µg and 300 µg versus fixed-dose combinations of formoterol + budesonide or salmeterol + fluticasone for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease--a network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;6:329-44.
55. Vogelmeir C, Bateman E, Pallante J, et al. 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 Respir Med* 2013;1:51-60.
56. Puhan MA, Bachmann LM, Kleijnen J, et al. Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *BMC Med* 2009;7:2.
57. Wedzicha JA, Decramer M, JH Ficker, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:199-209.

Cite this article as: Cazzola M, Bardaro F, Stirpe E. The role of indacaterol for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J Thorac Dis* 2013;5(4):559-566. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.07.35