

# Bezpieczeństwo sercowo- -naczyniowe preparatu złożonego z dwóch leków rozszerzających oskrzela: indakaterolu i glikopironium

## Cardiovascular safety dose combination of two bronchodilators: indacaterol and glycopyrronium

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Kozielski J. Cardiovascular safety of two bronchodilators' fixed-dose combination: indacaterol and glycopyrronium. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2015; 83: 164–170; DOI: 10.5603/PiAP.2015.0026

### ABSTRACT

Combination therapy with anticholinergics and  $\beta_2$ -agonists should be used in patients with COPD in the absence of relief of symptoms when given one of these drugs. Efficacy achieved by two mechanisms of bronchodilation can maximize bronchodilatation effect. Confirmed effectiveness of this combination LABA and LAMA raises the question of the safety profile of this therapy, particularly with regard to the effect on the cardiovascular system. In paper discusses the overall safety profile of the combined preparation, the safety profile compared to placebo and also in relation to active comparators. In details was analyzed the profile of the cardiovascular safety of the two-component formulation. Based on the collected data have demonstrated that the combination of these two ultra-long-acting bronchodilators with different complementary mechanisms of action increases the effectiveness of COPD therapy without affecting the decline in its security.

Forum Medycyny Rodzinnej 2018, tom 12, nr 1, 27–35

**Key words:** combination therapy, indacaterol, glycopyrronium, cardiovascular safety

### STRESZCZENIE

Skojarzone leczenie  $\beta_2$ -mimetykami z cholinolitykami powinno być zastosowane u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POCHP) w przypadku braku złagodzenia objawów przy podaniu jednego z tych leków. Działanie poprzez dwa mechanizmy rozszerzania oskrzeli może bowiem zmaksymalizować efekt bronchodylatacyjny. Potwierdzona skuteczność

### Jerzy Kozielski

Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze Katedra i Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Jerzy Kozielski,  
Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy SUM  
ul. Ks. Koziółka 1,  
tel.: +48 32 373 22 35,  
e-mail: ftpulmza@sum.edu.pl

terapii skojarzonej LABA i LAMA wywołuje pytanie o jej profil bezpieczeństwa, zwłaszcza w odniesieniu do wpływu na układ sercowo-naczyniowy. W pracy omówiono ogólny profil bezpieczeństwa stosowania tego skojarzonego preparatu, profil bezpieczeństwa w stosunku do placebo, a także w stosunku do aktywnych komparatorów. Szczegółowej analizie poddano profil bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego tego dwuskładnikowego preparatu. Na podstawie zgromadzonych danych wykazano, że połączenie tych dwóch ultra-długodziałających leków rozszerzających oskrzela o różnych, uzupełniających się mechanizmach działania zwiększa skuteczność terapii POChP, nie wpływając jednocześnie na spadek jej bezpieczeństwa.

Forum Medycyny Rodzinnej 2018, tom 12, nr 1, 27–35

**Słowa kluczowe:** leczenia skojarzone, indakaterol, glikopironium, układ sercowo-naczyniowy

## WSTĘP

W dokumencie poświęconym strategii postępowania w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP), jakim jest *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD 2014), stwierdza się, że można rozważyć leczenie skojarzone  $\beta$ 2-mimetykami oraz lekami antycholinergicznymi, jeśli po podaniu pojedynczego leku nie dochodzi do złagodzenia objawów [1]. Połączenie LABA (*long-acting beta 2-agonists*) i LAMA (*long-acting muscarinic agonists*) wymienia się jako terapię alternatywną w grupach B, C oraz D chorych. Skojarzenie leków rozszerzających oskrzela z różnych klas farmakologicznych może poprawić skuteczność leczenia i zmniejszyć ryzyko działań niepożądanych w porównaniu ze zwiększaniem dawki pojedynczego leku o działaniu bronchodylatacyjnym [2]. Ponadto, działanie ukierunkowane na dwa różne mechanizmy rozszerzenia oskrzeli może zmaksymalizować efekt bronchodylatacyjny i zniwelować dobowe różnice w nasileniu objawów, ze względu na większe nasilenie aktywności układu współczulnego w ciągu dnia, a układu przywspółczulnego w nocy; 24-godzinne działanie leku zapewnia efekt „farmakologicznego stentowania dróg oddechowych”, dzięki któremu dochodzi do zmniejszenia hiperinflacji i w efekcie — osłabienia odczucia duszności, najbardziej uciążliwego objawu u chorych na POChP.

Potwierdzony wzrost skuteczności terapii skojarzonej LABA i LAMA wywołuje pytanie o profil bezpieczeństwa terapii, zwłaszcza w odniesieniu do wpływu na układ sercowo-naczyniowy. Efektem działania agonistów na receptory  $\beta$  zlokalizowane w mięśniówce gładkiej oskrzeli jest jej rozkurcz, natomiast w sercu — zwiększenie częstości rytmu zatokowego (działanie chronotropowe dodatnie), zwiększenie szybkości przewodzenia w węzle przedsionkowo-komorowym (działanie dromotropowe dodatnie) oraz zwiększenie siły skurczu mięśnia sercowego (działanie inotropowe dodatnie). Obserwuje się również wpływ  $\beta$ 2-mimetyków na stężenie glukozy i potasu w surowicy krwi [3]. Ten ostatni czynnik — hipokaliemia — potęguje dodatkowo działanie proarytmogenne. Antagoniści receptorów muskarynowych z kolei, zmniejszając napięcie układu cholinergicznego, mogą powodować tachykardię [4]. Wraz ze wzrostem dawek środków antycholinergicznych, blokada stymulacji receptorów M2 w obrębie węzła zatokowo-predsionkowego może nasilać ten efekt [5]. Istnieją ponadto doniesienia o związku LAMA ze zwiększonym ryzykiem zawałów serca [6].

W przypadku łącznego stosowania LABA (salmeterol lub formoterol) [7] oraz LAMA (tiotropium) [6] obserwowano wzrost częstości akcji serca i wpływ na inne objawy

sercowo-naczyniowe. Wyniki wielu badań nie wykazały jednak zwiększonego ryzyka częstości czy intensywności działań niepożądanych towarzyszących skojarzonej terapii tiotropium (podawanym raz dziennie) oraz formoterolem (1 lub 2 razy dziennie) w porównaniu z terapią monokomponentami [8, 9]. W przypadku połączenia salmeterolu i tiotropium dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone [10].

Ponieważ nowy preparat (QVA 149) jest stałodawkowym połączeniem indakaterolu (LABA) oraz glikopironium (LAMA), powstaje pytanie o bezpieczeństwo terapii, zwłaszcza w odniesieniu do wpływu na układ sercowo-naczyniowy. Skuteczność obu monokomponent: indakaterolu (ultra-LABA) [11–15] oraz glikopironium (LAMA) [16, 17] została potwierdzona w wielu badaniach klinicznych, podobnie jak i ich korzystny profil bezpieczeństwa, w tym sercowo-naczyniowego.

Pytanie jest tym bardziej zasadne, że chorzy POChP to zazwyczaj osoby w wieku podeszłym, których cechuje wielochorobowość w tym często związana z układem sercowo-naczyniowym [18].

### **OGÓLNY PROFIL BEZPIECZEŃSTWA**

W programie badań klinicznych IGNITE wykazano, że ten złożony produkt charakteryzował się korzystnym profilem bezpieczeństwa i tolerancji, a całkowita częstość występowania działań niepożądanych była podobna jak w grupie przyjmującej placebo i grupach aktywnego leczenia [19].

Ogółem ten złożony preparat był dobrze tolerowany przez chorych na umiarkowaną do ciężkiej postać POChP; większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Nie odnotowano zgonów związanych z terapią [20–24]. Na podstawie zbiorczej analizy, u 1/3 spośród 1076 badanych otrzymujących ten złożony preparat, stwierdzono wyjściowo 3 lub więcej czynników ryzyka sercowo-naczyniowego [25]. Częstość zgłaszania ciężkich sercowo-na-

czyniowych zdarzeń niepożądanych w grupie stosujących to połączenie leków (1,8%) była podobna, jak u stosujących tiotropium (1,7%), ale niższa w porównaniu z innymi aktywnymi komparatorami (indakaterol, glikopironium, SFC: 2,3–3%) czy placebo (2,6%). Dławicę piersiową, migotanie przedsionków, pobudzenia dodatkowe komorowe i nadkomorowe zgłoszono odpowiednio u 3 (0,3%), 3 (0,3%), 3 (0,3%) oraz 2 (0,2%) chorych w grupie QVA149 [25]. Częstość występowania migotania przedsionków (zarówno pierwszego epizodu, jak i nawrotowego) wynosiła 0,8% w grupie stosującej ten preparat i była porównywalna z grupą przyjmującą placebo (0,6%), ale niższa w porównaniu z grupą stosującą indakaterol (1,5%), glikopironium (2,1%), tiotropium (1,3%) oraz SFC (2,7%). Zmiany dotyczące długości odstępu QTc w zapisie EKG odnotowano u 1 chorego stosującego QVA149, 1 — w grupie przyjmującej placebo (obydwa dotyczyły wydłużenia odstępu QT) oraz 2 w grupie stosującej indakaterol (tachykardia komorowa) [25].

Ogółem połączenie indakaterolu z glikopironium (IND/GLY) w jednym preparacie było również dobrze tolerowane u chorych na ciężką-bardzo ciężką postać POChP z dużym ryzykiem zaostrzeń [26]. Poszczególne zaburzenia kardiologiczne, takie jak: migotanie przedsionków, zawał serca, zatrzymanie krążenia, niewydolność krążenia, odnotowano z podobną częstością ( $\leq 1\%$ ) jak w grupach stosujących glikopironium i tiotropium [26].

### **PROFIL BEZPIECZEŃSTWA PREPARATU ZŁOŻONEGO ZAWIERAJĄCEGO INDAKATEROL Z GLIKOPIRONIUM W STOSUNKU DO PLACEBO**

Ogółem profil działań niepożądanych oraz sercowo- i mózgowo-naczyniowych omawianego preparatu był podobny do profilu placebo, zarówno w 6- jak i 12-miesięcznej obserwacji chorych na umiarkowaną do ciężkiej postać POChP [22, 23].

W trwającym 26 tygodni badaniu o akronimie SHINE częstość występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie stosującej IND/GLY oraz placebo była porównywalna (0% w grupie stosującej IND/GLY vs. n=1, 0,4% w grupie placebo). Napadowe migotanie/trzepotanie przedsionków rozpoznano u 2 (0,4%) w grupie IND/GLY oraz u żadnego chorego w grupie placebo. Między obserwowanymi grupami nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w odstępie QTcF w zapisie EKG [23].

W 52-tygodniowym badaniu oceniającym bezpieczeństwo stosowania IND/GLY (ENLIGHTEN [22]), sercowo- i mózgowo-naczyniowe (CCV, *cardiovascular and cerebrovascular*) zdarzenia niepożądane były zgłaszane zarówno w grupie leczonej produktem tym produktem, jak i w grupie przyjmującej placebo, odpowiednio u 5,3% i 2,7% pacjentów. Potwierdzone ciężkie zdarzenia sercowo- i mózgowo-naczyniowe zgłoszono u pięciu chorych otrzymujących produkt (u dwóch pacjentów wystąpiły duże sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane [MACE, *major adverse cardiovascular events*] uznane za związane z postępem współistniejącej uprzednio choroby; zdarzenia takie nie były zgłaszane u żadnego pacjenta z grupy placebo). Wskaźnik MACE na 100 pacjentolat wyniósł 1,0 w grupie otrzymującej ten złożony produkt i 0 w grupie placebo, a różnica w częstości występowania mózgowo- i sercowo-naczyniowych ciężkich zdarzeń niepożądanych (CCV SAE, *serious adverse event*) pomiędzy grupą pobierającą ten preparat a grupą przyjmującą placebo nie była statystycznie znamienne (iloraz szans 3,25; p = 0,284).

Na podstawie metaanalizy sieciowej obejmującej 1547 chorych w grupie leczonych tym złożonym preparatem u 149 oraz 2141 w grupie otrzymującej placebo, u pacjentów stosujących ten preparat nie odnotowano w porównaniu z placebo, zwiększonego ryzyka zgonu (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 0,922, 95% CI [*confidence interval*] 0,338, 2,511),

ciężkich zdarzeń mózgowo- i sercowo-naczyniowych (HR 0,597, 95% CI 0,287, 1,241), MACE (HR 0,984, 95% CI 0,417, 2,319) lub napadów migotania/trzepotania przedsionków (HR 1,017, 95% CI 0,479, 2,157) [27].

#### **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE PRZY STOSOWANIU PREPARATU INDAKATEROL Z GLIKOPIRONIUM W STOSUNKU DO AKTYWNYCH KOMPparatorów**

Profil działań niepożądanych preparatu był podobny do profilu stosowanych aktywnych komparatorów: monokomponentów — IND/GLY, stosowane łącznie lub oddzielnie, jak również tiotropium oraz połączenie salmeterolu i flutykazonu [21, 22, 24–26, 28].

W trwającym 4 tygodnie, badaniu o akronimie BEACON, porównującym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania omawianego preparatu złożonego w stosunku do jego stosowanych jednocześnie monokomponentów (IND/GLY), nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych sercowo- i mózgowo-naczyniowych w żadnej z badanych grup [28].

W badaniu o akronimie SPARK, obejmującym chorych na ciężką i bardzo ciężką postać POChP, podobnie nie odnotowano wzrostu działań niepożądanych, w tym MACE, w przypadku terapii tym preparatem w stosunku zarówno do glikopironium, jak i tiotropium [26]. Ciężkie działania niepożądane, sercowo-naczyniowe ciężkie działania niepożądane oraz MACE odnotowano odpowiednio u 23, 3,7 oraz 1,4% stosujących omawiany preparat oraz odpowiednio 24, 3,4 i 2,0% w grupie przyjmującej glikopironium i 22, 3,5 i 1,1% otrzymującej tiotropium.

W trwającym 26 tygodni badaniu oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo tego złożonego leku (SHINE) [23] nie zgłaszano poważnych zdarzeń CCV w grupie leczonej produktem, w porównaniu z pojedynczymi przypadkami odnotowanymi w grupach stosujących indakaterol, glikopironium czy tiotropium. Nie odnotowano również klinicznie istotnych różnic w odstępie QTc (wzór Fridericia) pomiędzy grupami leczenia.

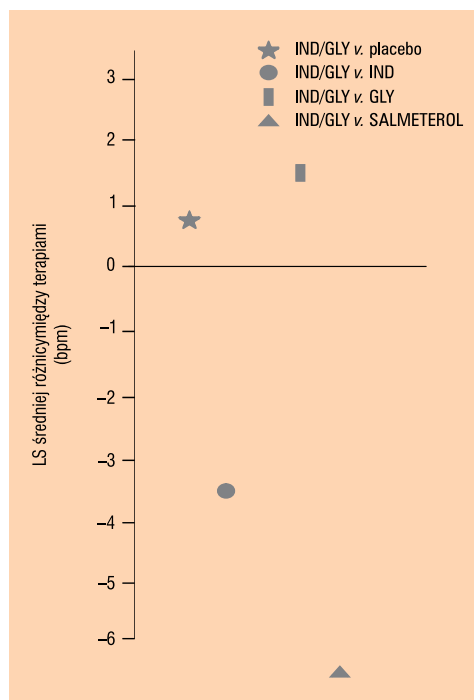
W trwającym 26 tygodnie, badaniu o akronimie ILLUMINATE częstość występowania zaburzeń sercowo-naczyniowych prowadzących do przerwania terapii była taka sama (0,8%) zarówno w grupie stosującej omawiany preparat złożony IND/GLY, jak i połączenie salmeterolu i flutykazonu (SFC 50/500 mcg). W czasie badania jeden pacjent zmarł w grupie stosującej SFC; jako przyczynę zgonu uznano nagłą śmierć sercowo-naczyniową [21]. W analizach zbiorczych obejmujących chorych na umiarkowaną-ciężką postać POChP nie odnotowano nowych sygnałów bezpieczeństwa tego złożonego leku, w porównaniu z aktywnymi komparatorami: indakaterolem, glikopironium, tiotropium oraz salmeterolem/flutykazonem [24]. Częstość zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych obejmujących również pogorszenie POChP, w porównaniu z komparatorami, była podobna lub nawet niższa w grupie stosującej omawiany preparat [24]. Nie zaobserwowano również zwiększonego ryzyka zdarzeń sercowo- i mózgowo-naczyniowych w grupie stosującej preparat; częstość zdarzeń sercowo- i mózgowo-naczyniowych, w tym ciężkich (obejmujących także MACE) oraz epizodów migotania/trzepotania przedsionków była podobna lub liczbowo niższa w grupie stosującej ten preparat w porównaniu z aktywnymi komparatorami [24, 25].

### **PROFIL BEZPIECZEŃSTWA SERCOWO-NACZYNIOWEGO PREPARATU ZŁOŻONEGO Z INDAKATEROLU I GLIKOPIRONIUM**

W wyniku przeszukiwania bazy PubMed (słowa kluczowe: „QVA149 + cardiac safety”, „QVA149+ cardiovascular”, „QVA149+potassum” — QVA149 to nazwa fabryczna tego złożonego preparatu/stan na 08.07.2014 r.) zidentyfikowano 4 publikacje poświęcone profilowi bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego preparatu, z których 2 odrzucono ze względu na wtórny charakter badań lub brak bezpośredniego związku z leczeniem tym preparatem. Jedno z badań obejmowało populację

zdrowych ochotników [29], drugie — chorych na umiarkowaną-ciężką postać POChP [30].

W pierwszym z badań, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją, oceniano wpływ omawianego preparatu w porównaniu z placebo, na parametry sercowo-naczyniowe oraz poziom glikemii i potasu w surowicy krwi u 50 zdrowych ochotników [29]. Podobne analizy przeprowadzono dla preparatu w stosunku do indakaterolu 600  $\mu$ g, glikopironium 200  $\mu$ g i salmeterolu 200  $\mu$ g. Mimo zastosowania tego złożonego preparatu w dawkach 4-krotnie przewyższających dawki terapeutyczne (440  $\mu$ g indakaterolu oraz 200  $\mu$ g glikopironium) nie stwierdzono jego istotnego klinicznie wpływu na takie obserwowane parametry, jak częstość rytmu serca czy wydłużenie odstępu QTcF w zapisie EKG. Największa zmiana w częstości rytmu serca w porównaniu z placebo w jednym z punktów czasowych wyniosła 5,69 uderzeń serca na minutę (90% CI: 2,71; 8,66). U stosujących omawiany preparat zaobserwowano nieznaczny spadek częstości rytmu serca w porównaniu z indakaterolem oraz salmeterolem, za to nieznaczny wzrost (o 1,78 uderzeń serca na minutę) w porównaniu z glikopironium (ryc. 1). Podobnie, nie zaobserwowano jego istotnego wpływu w porównaniu z innymi terapiami, na długość odstępu QTcF w zapisie EKG. Wpływ na stężenie jonów potasu w surowicy krwi w porównaniu z placebo i glikopironium, był nieznaczny. Największy spadek w stężeniu potasu  $-0,14$  mmol/l (90% CI:  $-0,26$ ,  $-0,01$ ) i  $-0,12$  mmol/l (90% CI:  $-0,25$ ,  $0,01$ ) zaobserwowano w obu przypadkach, w 4 h 10 min po podaniu dawki. Zmiany kaliemii w większości punktów czasowych, w grupach stosujących preparat były mniejsze niż u stosujących salmeterol, z największą różnicą wynoszącą  $0,21$  mmol/l (90% CI:  $0,08$ ,  $0,34$  mmol/l) obserwowaną w 2 h 10 min po podaniu dawki. W grupie QVA149 w porównaniu z placebo i glikopironium, największa różnica w stężeniu glukozy w surowicy krwi wynosiła  $0,67$  mmol/l (90% CI:  $0,30$ ,  $1,03$ ) i  $1,13$  mmol/l (90% CI:



**Rycina 1.** Średnie zmiany w częstości rytmu serca w porównaniu z okresem wyjściowym w czasie 24h; bpm — uderzenia serca na minutę

0,77, 1,49) odpowiednio w 8 h 10 min i 6 h 10 min. Mniejsze różnice w poziomie glikemii obserwowano dla tego złożonego preparatu w stosunku do indakaterolu z maksimum sięgającym  $-0,18$  mmol/l (90% CI:  $-0,54, 0,18$ ) w 6 h 10 min. Największą różnicę poziomu glikemii wynoszącą  $-1,19$  mmol/l (90% CI:  $-1,56, -0,82$ ) między badanymi terapiami odnotowano w 6 h 10 min dla omawianego preparatu w porównaniu z salmeterolem.

Profil bezpieczeństwa wszystkich obserwowanych terapii był zbliżony; nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych ani zgonów. Większość działań niepożądanych miała charakter łagodny; ból głowy zgłoszony przez jednego badanego w grupie stosującej ten złożony preparat, indakaterol i glikopironium był jedynym umiarkowanym działaniem niepożądanym. Autorzy badania stwierdzili, że omawiany złożony preparat w porównaniu z indakaterolem i glikopironium nie powoduje tachykardii, ani nie wpływa na zmiany odstępu QTcF u zdrowych

ochotników. Jego wpływ na częstość rytmu serca oraz odstęp QTcF był mniejszy niż w przypadku salmeterolu. Nie wpływał również w sposób istotny klinicznie na stężenie potasu i glukozy w surowicy. Ogólnie był dobrze tolerowany.

Ocenę bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego tego złożonego preparatu w dawkach supratępicznych ( $600/100 \mu\text{g}$ ,  $300/100 \mu\text{g}$  lub  $150/100 \mu\text{g}$ ) oraz indakaterolu w terapeutycznej dawce  $300 \mu\text{g}$  przeprowadzono w podwójnie zaślepionym, kontrolowanym użyciem placebo, w grupach równoległych, badaniu z udziałem 257 chorych na umiarkowaną-ciężką postać POChP. Badano w porównaniu z placebo, wpływ na średnią 24-godzinną częstość rytmu serca mierzoną w 14. dniu obserwacji [30] oraz zmianę w porównaniu z okresem wyjściowym średniej dobowej częstości rytmu serca dnia 1. i 14. oraz analizę odstępu QTcF (modyfikacji Fredricia) w zapisie EKG 14. dnia badania. U żadnego z chorych przyjmujących różne dawki omawianego preparatu w porównaniu z placebo oraz indakaterolem w dawce  $300 \mu\text{g}$ , nie zaobserwowano statystycznie znamiennej różnicy w średniej dobowej częstości rytmu serca. 98,3% CI tych różnic (w porównaniu z placebo) mieściło się w zakresie ( $-5$  do  $+5$  bpm uderzeń serca na minutę). Podobna analiza przeprowadzona pierwszego dnia obserwacji wykazała, że średnia dobowa częstość rytmu serca u chorych we wszystkich badanych ramionach miała tendencję do spadku, z największą zmianą w porównaniu z okresem wyjściowym w przypadku stosujących QVA 149  $600/100 \mu\text{g}$  (średnia najmniejszych kwadratów  $-2,877$  bpm uderzeń serca na minutę) w porównaniu z  $-2,770$ ,  $-0,547$ ,  $-1,849$ , i  $-0,329$  bpm dla odpowiednio: QVA149  $300/100 \mu\text{g}$ , QVA149  $150/100 \mu\text{g}$ , indakaterolu  $300 \mu\text{g}$ , oraz placebo. Różnice dla dwóch najwyższych dawek QVA149 w porównaniu z placebo, zbliżyły się, nie osiągnęły jednak istotności statystycznej ( $p = 0,05$ ).

U żadnego z badanych nie odnotowano tachykardii komorowej, migotania/trzepotania

komór, czy *torsades de pointes*. W grupie chorych stosujących ten preparat w dawce 150/100  $\mu\text{g}$ , w której wyjściowo częściej występowała sporadyczna tachykardia (14,3%) oraz ektopowe pobudzenia nadkomorowe, nie odnotowano tendencji do wzrostu ani spadku liczby tych zmian ani w czasie, ani między badanymi grupami. Zaobserwowano kilka incydentów trzepotania przedsionków, ale ich średnie wartości we wszystkich badanych grupach, a przez cały czas jego trwania wynosiły zero. Częstość krótkich epizodów nieutralnej tachykardii nadkomorowej była najwyższa w grupie stosującej QVA149 150/100  $\mu\text{g}$ , ale procentowo spadała od okresu wyjściowego do dnia 14. Nie stwierdzono zmian w częstości tych epizodów w innych grupach; niewielkie różnice między grupami dotyczyły pobudeń nadkomorowych.

We wszystkich punktach czasowych, odstęp QTc (prawidłowa wartość < 470 ms u kobiet i < 450 ms u mężczyzn) był podobny. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w średniej odstęp QTc (wyliczanego ze wzoru Fridericia) między grupami. Największą częstość zauważalnych zmian w odstęp QTc odnotowano w grupie preparatu w dawce 600/100  $\mu\text{g}$  (12,2%) w porównaniu z grupami stosującymi niższe dawki 300/100  $\mu\text{g}$  (7,8%) oraz 150/100  $\mu\text{g}$  (2,0%); jakkolwiek żadna z tych wartości nie przekroczyła progu (> 60 ms) w porównaniu z okresem wyjściowym. U żadnej z kobiet nie zaobserwowano odstęp QTc > 470 ms, a maksymalny wzrost QTc w porównaniu z okresem wyjściowym wynosił < 30 ms po uwzględnieniu modyfikacji Fridericia. Różnice między grupami w odniesieniu do średniej LS odstęp QTc były minimalne i nie zaobserwowano związku z zastosowaną dawką.

Dla wszystkich grup, z wyjątkiem indakaterol/glikopirynium w dawce 150/100, zaobserwowano ogólną tendencję do skrócenia odstęp QTc (< 10 ms) w porównaniu z okresem wyjściowym. W grupie stosującej preparat w dawce 150/100  $\mu\text{g}$  w dniu 7. i 14. odnotowano wydłużenie

odstęp, jakkolwiek wartości przed podaniem dawki dnia 7. i 14. były niższe niż w okresie wyjściowym, a wartości po podaniu dawek uległy niewielkim zmianom.

Ogólna częstość objawów klinicznych była podobna w poszczególnych grupach. Zaobserwowano tendencję do nieistotnego klinicznie spadku częstości rytmu serca oraz ciśnienia tętniczego krwi (zarówno skurczowego jak i rozkurczowego) po podaniu dawki. Dla wszystkich grup otrzymujących aktywne leczenie, odnotowano średni spadek częstości rytmu serca (między 1,0 a 5,0 uderzeń na minutę) po inhalacji badanych leków w dniach 1, 7, 14. Średnia zmiana była większa w przypadku stosujących QVA149 w porównaniu z grupą stosującą inadakaterol 300  $\mu\text{g}$ , ale nie zaobserwowano zależności dawka-odpowiedź.

We wszystkich badanych grupach zmniejszeniu uległa średnia zmiana w porównaniu z okresem wyjściowym dla parametru msDBP (mean sitting diastolic blood pressure-średnie spoczynkowe ciśnienie rozkurczowe). Spadek msDBP po podaniu dawki był widoczny dnia 1., 7. i 14.; nie przekraczał 4 mm Hg, co nie było istotne klinicznie.

Większość działań niepożądanych miała charakter łagodny lub umiarkowany. Nie zaobserwowano związku między dawką preparatu a częstością występowania działań niepożądanych. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 5 (2%) chorych, spośród których 3 (1,2%) przerwało terapię. Jako związane ze stosowaną terapią uznano: częstoskurcz komorowy (n = 1 [2,0%]; preparat złożony 150/100  $\mu\text{g}$ ), migotanie przedsionków (n = 1 [2,0%]; preparat złożony 600/100  $\mu\text{g}$  i hyperkaliemię (n = 1 [2,0%]; preparat 600/100  $\mu\text{g}$ ). Te zdarzenia sercowo-naczyniowe zostały ujawnione na podstawie zapisów monitoringu holterowskiego, a nie zgłaszania objawów. Ciężkie działania niepożądane nie związane ze stosowaną terapią obejmowały: niedokrwistość (n = 1 [2,0%]; przy dawce preparatu 150/100  $\mu\text{g}$ ) i zaostrzenie POChP (n = 1 [1,9%]; placebo).

### PODSUMOWANIE

Połączenie dwóch leków rozszerzających oskrzela o różnych, uzupełniających się mechanizmach działania zwiększa skuteczność terapii POChP, nie wpływając jednocześnie na spadek jej bezpieczeństwa. Preparat złożony — indakaterol z glikopironium (Ultibro Breezhaler 110/50  $\mu\text{g}$ ) jest stałodawkowym połączeniem LABA i LAMA, podawanym w jednorazowej dawce dobowej, które zapewnia chorym na POChP dodatkową korzyść terapeutyczną i jednocześnie dobry profil tolerancji. Skuteczność terapii tym lekiem została potwierdzona w licznych badaniach, w odniesieniu nie tylko do parametrów spirometrycznych, ale również objawów klinicznych, zwłaszcza duszności, stanu zdrowia, tolerancji wysiłku, wskaźnika zaostrzeń POChP czy zużycia leków stosowanych doraźnie.

Jego długotrwały, ponad 24-godzinny efekt rozszerzający oskrzela zapewnia „farmakologiczne stentowanie dróg oddechowych”, zmniejszając hiperinflację, a w konsekwencji przyczyniając się do zmniejszenia odczucia duszności u chorych. Przynosi również ze sobą korzystne efekty kardiologiczne. Następstwem hiperinflacji są deficyty objętości krwi wewnątrz klatki piersiowej oraz upośledzone napełnianie lewej komory. Stwierdzono, że przy IC/TLC < 0,25 dochodzi do zaburzeń napełniania lewej komory w rozkurczu [31]. Okazało się poza tym, że parametr ten ściśle koreluje z końcoworozkurczowym wymiarem lewej komory. Zaburzenia funkcji rozkurczowej lewej komory są z kolei niezależnym czynnikiem wpływającym

na tolerancję wysiłku u chorych na POChP. Nie zidentyfikowano badań w sposób bezpośredni oceniających wpływ terapii bronchodylatoryjnej na parametry sercowo-naczyniowe, takie jak: wymiary komór serca, frakcja wyrzutowa i parametry napełniania lewej komory. Można jednak przypuszczać, że zmniejszenie hiperinflacji wyrażonej parametrem IC przez to połączenie w jednym ultra-długo działających leków, jakimi są indakaterol i glikopironium (badanie BRIGHT [32]) powinno przełożyć się na poprawę parametrów krążeniowych i w efekcie, poprawę tolerancji wysiłku. Dowiedziono, że leki rozszerzające oskrzela, obok chirurgicznego zmniejszenia objętości płuc i rehabilitacji oddechowej, przyczyniają się nie tylko do poprawy mechaniki płuc i mięśni oddechowych, ale również do poprawy parametrów hemodynamicznych serca [33].

Połączenie tych dwóch leków w jednej kapsułce potwierdziło ponadto korzystny profil bezpieczeństwa, w tym sercowo-naczyniowego, i to zarówno w populacji zdrowych ochotników, jak i chorych w różnych stadiach POChP. Stosowanie w jednorazowej dawce dobowej poprawia jednocześnie stopień przestrzegania zaleceń lekarskich przez chorych, wpływając pozytywnie na wzrost skuteczności terapii. Dzięki tym cechom, omawiany preparat staje się cenną opcją terapeutyczną u chorych w różnych stadiach zaawansowania POChP.

### ■ Konflikt interesów

Autor deklaruje brak konfliktu interesów.

### PIŚMIENNICTWO

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Updated February 2014. [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org).
2. Vogelmeier C, Kardos P, Harari S, Gans S.J, Stengetlein S, Thirlwell J. Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. *Respir Med* 2008; 102: 1511–1520. doi: 10.1016/j.rmed.2008.07.020.
3. Bremner P, Woodman K, Burgess C. i wsp. Comparison of the cardiovascular and metabolic effects of formoterol, salbutamol and fenoterol. *Eur Respir J* 1993; 6: 204–210.
4. Ray NC, Alcaraz L. Muscarinic antagonist- $\beta$ 2-adrenergic agonist dual pharmacology molecules as bronchodilators: a patent review. *Expert Opin Ther Pat* 2009; 19: 1–12, doi: 10.1517/13543770802630331.



5. Sarria B, Naline E, Zhang Y. i wsp. Muscarinic M2 receptors in acetylcholine-isoproterenol functional antagonism in human isolated bronchus. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 283: L1125–L1132.
6. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and metaanalysis. *JAMA* 2008; 300: 1439–1450. doi: 10.1001/jama.300.12.1439.
7. Salpeter SR, Omiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of  $\beta_2$ -agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest* 2004; 125: 2309–2321.
8. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E. i wsp. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 214–222.
9. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E. i wsp. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest* 2006; 129: 509–517.
10. Cazzola M, Santus P, Verga M, Mondoni M, Di Marco F, Matera MG. The functional impact of adding salmeterol to tiotropium in patients with stable COPD. *Respir Med* 2004; 98: 1214–1221.
11. Rennard S, Bantje T, Centanni S. i wsp. A dose-ranging study of indacaterol in obstructive airways disease, with a tiotropium comparison. *Respir Med* 2008; 102: 1033–1044. doi: 10.1016/j.rmed.2008.02.001.
12. Beier J, Chanez P, Martinot JB. i wsp. Safety, tolerability and efficacy of indacaterol, a novel once-daily  $\beta_2$ -agonist, in patients with COPD: A28-day randomised, placebo controlled clinical trial. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20: 740–749.
13. Dahl RP, Chung KF, Buhl R. i wsp. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled  $\beta_2$ -agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010; 65: 473–479. doi: 10.1136/thx.2009.125435.
14. Donohue JF, Fogarty C, Lötvall J. i wsp. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care. Med.* 2010; 182: 155–162. doi: 10.1164/rccm.200910-1500OC.
15. Khindri S, Sabo R, Harris S, Jennings S, Drollman AF. Cardiac safety of indacaterol — no clinical effect on QT in healthy subjects. *Eur Respir J* 2009; 34 (Suppl. 53): 2031.
16. Vogelmeier C, Verkindre C, Cheung D. i wsp. Safety and tolerability of NVA237, a once-daily long-acting muscarinic antagonist, in COPD patients. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 23: 438–444. doi: 10.1016/j.pupt.2010.04.005.
17. Verkindre C, Fukuchi Y, Fl'emale A. i wsp. Sustained 24-h efficacy of NVA237, a once daily long-acting muscarinic antagonist, in COPD patients. *Respir Med* 2010; 104: 1482–1489. doi: 10.1016/j.rmed.2010.04.006.
18. Batura-Gabryel H, Grabicki M. Przewlekła obturacyjna choroba płuc i choroby sercowo-naczyniowe — „kontinuum sercowo-płucne”. *Pneumonol Alergol Pol* 2014; 82: 590–596.
19. Frampton JE. QVA149 (indacaterol/glycopyrronium fixed-dose combination): a review of its use in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 2014; 74: 465–488. doi: 10.1007/s40265-014-0194-8.
20. Asai K, Minakata Y, Hirata K. i wsp. Once-daily QVA149 is safe and well tolerated and improves lung function and health status in Japanese patients with COPD: the ARISE study. *Eur Respir J* 2013; 42 (Suppl. 57): P3392.
21. Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J. i wsp. 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. doi: 10.1016/S2213-2600(12)70052-8.
22. Dahl R, Chapman KR, Rudolf M. i wsp. Safety and efficacy of dual bronchodilation with QVA149 in COPD patients: the ENLIGHTEN study. *Respir Med* 2013; 107: 1558–1567. doi: 10.1016/j.rmed.2013.05.016.
23. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N. i wsp. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013; 42: 1484–1494. doi: 10.1183/09031936.00200212.
24. Welte T, Vogelmeier C, Dahl R. i wsp. Once-daily QVA149 has a good safety profile in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (Suppl. 57): P757.
25. Ferguson GT, Barnes N, Mehta R. i wsp. Cardio- and cerebrovascular safety of QVA149: results from a pooled analysis. *Eur Respir J* 2013; 42 (Suppl 57): P4139
26. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH. i wsp. 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. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70052-3.
27. Chen H, D'Andrea P, Banerji D. QVA149 does not increase the risk of cardio- and cerebrovascular events, pneumonia and exacerbation events compared with placebo: a network meta-analysis across multiple safety databases. *Eur Respir J* 2013; 42 (Suppl. 57): P3638.
28. Dahl R, Jadayel D, Alagappan VK, Chen H, Banerji D. Efficacy and safety of QVA149 compared to the concurrent administration of its monocomponents indacaterol and glycopyrronium: the BEACON study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013; 8: 501–508. doi: 10.2147/COPD.S49615.
29. Drollmann A, Brown M, Sechaud R. i wsp. Effect of dual bronchodilation with QVA149 on cardiac safety in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2014; 52: 369–380. doi: 10.5414/CP202034.
30. Van de Maele B, Fabbri LM, Martin C, Horton R, Dolker M, Overend T. Cardiovascular safety of QVA149 a combination of indacaterol and NVA237 in COPD patients. *COPD* 2010; 7: 418–427. doi: 10.3109/15412555.2010.528812.
31. Watz H, Waschki B, Meyer T. i wsp. H. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: role of hyperinflation *Chest* 2010; 138: 32–38. doi: 10.1378/chest.09-2810.
32. Beeh KM, Korn S, Beier J. i wsp. Effect of QVA149 on lung volumes and exercise tolerance in COPD patients: The BRIGHT study. *Respir Med* 2014; 108: 584–592. doi: 10.1016/j.rmed.2014.01.006.
33. Visca D, Aiello M, Chetta A. Cardiovascular function in pulmonary emphysema. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 184678. doi: 10.1155/2013/184678.