

اینداکاترول β_2 آگونیست خیلی طولانی اثر

دکتر مرتضی ثمینی

استاد فارماکولوژی

■ مقدمه

سنگ بنای اصلی درمان COPD داروهای برونکودیلاتور هستند که باعث اصلاح جریان هوا، برطرف شدن علائم بیماری، تحمل کار بدنی و جلوگیری از تشدید ناگهانی علائم بیماری می‌شوند. عقیده بر این است که درمان منظم با برونکودیلاتورهای طولانی اثر مناسب‌تر و موثرتر از درمان با برونکودیلاتورهای کوتاه اثر است. β_2 - آگونیست‌های طولانی اثر شامل سالمترول و فورموترول است. که روزانه دو بار مصرف می‌شوند و اخیراً اینداکاترول توسط کمپانی داروسازی Novartis وارد بازار مصرف شده که یک ultra-long-acting B_2 -agonist است و روزانه

یک‌بار مصرف می‌شود. اینداکاترول به‌صورت اینهالر MDI، HFA، اینهالر پودر خشک (DPI) قابل مصرف است که به‌صورت DPI تک دوز (SDDPI) با نام برند Onbrez عرضه شده است. این دارو با دوز توصیه شده (۱۵۰ تا ۳۰۰ میکروگرم در روز) کارایی بالینی و گشادی راه‌های هوایی بهتر از β_2 - آگونیست‌های طولانی اثر دو بار در روز داشته و در مقایسه با تیوتروپیوم یک‌بار در روز (once-daily tiotropium) که داروی آنتی‌موسکادینی طولانی اثر است اثر برونکودیلاتوری برابر دارد. اینداکاترول از لحاظ فارماکولوژی تقریباً یک β_2 - آگونیست تمام عیار است که با مصرف طولانی کارایی آن کم نمی‌شود.

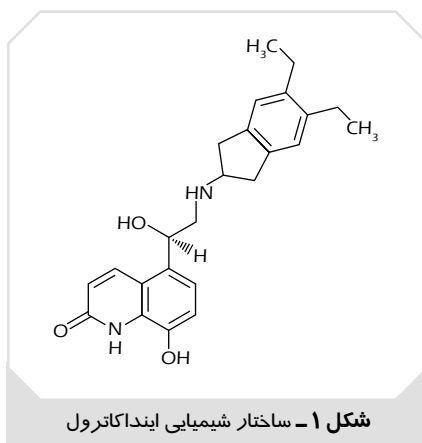
■ β_2 - آگونیست‌های طولانی اثر در درمان COPD

برونکودیلاتورها داروهای خط اول به‌عنوان درمان نگهدارنده COPD با شدت متوسط، شدید و خیلی شدید هستند. تاکنون پرمصرف‌ترین داروها برای درمان نگهدارنده COPD تیوتروپیوم یک‌بار در روز و سالمترول و فورموتروپ دو بار در روز بوده است. در دسامبر ۲۰۰۹ اولین β_2 - آگونیست خیلی طولانی اثر یک‌بار در روز به نام اینداکاترول توسط European Medicines Agency تأیید و به‌صورت فرآورده once-daily treatment وارد بازار مصرف شد و باعث کم شدن تعداد دوزها در روز گردید. مطالعات جدید نشان داده که داروهای برونکودیلاتور طولانی‌اثر در پیشرفت بیماری و یا حتی میزان مرگ و میر تأثیر سودمند داشته و در ضمن میزان تبعیت بیمار از درمان (Coppliance) را افزایش می‌دهند.

■ معرفی اینداکاترول (Indacatrol)

اینداکاترول یک β_2 - آگونیست با آغاز اثر سریع و خیلی طولانی است. این دارو شدیداً محلول در چربی است که خیلی آهسته‌تر از β_2 - آگونیست‌های کوتاه اثر، از بافت‌های چربی ریه جدا می‌شود که این خاصیت کمک به طولانی بودن اثر آن می‌کند. ساختار شیمیایی اینداکاترول در شکل نشان داده شده است.

در دسامبر ۲۰۰۹، اینداکاترول برای درمان نگهدارنده COPD با دوز ۱۵۰ تا ۳۰۰ میکروگرم در روز مورد تأیید قرار گرفت. اثر سریع اینداکاترول مربوط به کارایی ذاتی زیاد (High intrinsic efficacy) دارو در سطح گیرنده می‌باشد. به دنبال استنشاق دارو در عرض ۱۵ دقیقه حداکثر غلظت خونی ایجاد می‌شود و غلظت پایدار در عرض ۱۲ روز با once-daily dosing فرا می‌رسد. در مطالعاتی که روی چند هزار بیمار مبتلا



شکل ۱ - ساختار شیمیایی اینداکاترول

داده شده که Trough EFV1 به ترتیب ۱۸۰ میلی لیتر و ۱۴۰ میلی لیتر توسط اینداکاترول و تیوتروپیوم (در مقایسه با دارونما) افزایش پیدا کرده است.

نتیجه گیری

اینداکاترول یک β_2 -آگونیست جدید استنشاقی، خیلی طولانی اثر و با دوز یک بار در روز برای درمان بیماری مزمن انسداد ریه (COPD) است. برونکودیلاتورهای استنشاقی مثل β_2 - آگونیست ها و آنتی موسکارینی ها درمان اصلی برای کنترل علائم COPD هستند. β_2 - آگونیست هایی که در حال حاضر برای درمان COPD در دسترس هستند β_2 - آگونیست های استنشاقی طولانی اثر ($LABA_s$) مثل سالمترول و فورموتروپول هستند که با دوزهای توصیه شده تقریباً ۱۲ ساعت ایجاد گشادی در راه های هوایی می کنند و بنابراین، دو بار در روز از آن ها استفاده می شود. تیوتروپیوم تنها داروی آنتی موسکارینی طولانی اثر رایج است که با یک بار مصرف در روز مدت اثر ۲۴ ساعته داشته و به عنوان برونکودیلاتور طولانی اثر در درمان نگهدارنده COPD مصرف می شود. تیوتروپیوم به صورت (Once-daily dosing) اثر قابل مقایسه با $LABA_s$ دو بار در روز و ایپراتروپیوم ۴ بار در روز در درمان COPD دارد. با وجود این داروها، COPD هنوز به عنوان یک بیماری مزمن ناتوان کننده باقی مانده و نیاز به وجود درمان های بهتر برای کنترل بهینه آن وجود دارد. علاوه بر این، اگر رژیم های درمانی با فرکانس دوزینگ کم فراهم آیند، تبعیت بیمار از برنامه درمان بهتر می شود. با توجه به این که این

COPD نشان داده شده است، اینداکاترول اثر سریع (در عرض ۵ دقیقه) و برونکودیلاسیون طولانی (حداقل ۲۴ ساعت) در بیماران مبتلا به انسداد راه های هوایی به درجات مختلف ایجاد می کند. در یک مطالعه تأیید شده که اثر تک دوز ۳۰۰ میکروگرم اینداکاترول روی راه های هوایی مسدود گردیده و ظرفیت دهی (Inspiration capacity) در بیماران مبتلا به COPD بیشتر از ۱۲ میکروگرم فورموتروپول دو بار در روز بوده است.

در یک مطالعه اثرات ۱۵۰ یا ۳۰۰ میکروگرم اینداکاترول یک بار در روز به مدت ۵۲ هفته، این دارو با مقایسه با دارونما به طور مؤثری عملکرد ریه (Trough EFV1)، تنگی نفس، کیفیت زندگی و تشدیدهای ناگهانی علائم بیماری را اصلاح کرده است. در یک مطالعه دیگر اثرات درمان با ۳۰۰ میکروگرم یک بار در روز اینداکاترول با ۵۰ میکروگرم سالمترول دو بار در روز مقایسه شده و در عرض دو هفته، Trough EFV1 در روز ۱۴، برای اینداکاترول ۹۰ میلی لیتر بیشتر از سالمترول بوده است. در یک مطالعه طولانی مدت (۵۲ هفته ای) اثر ۳۰۰ میکروگرم یک بار در روز اینداکاترول با اثر ۱۲ میکروگرم فورموتروپول ۲ بار در روز روی عملکرد ریه (Trough EFV1)، دیسپنه و Rescue medication usage (داروهای سریع اثرکننده) مقایسه شده و اثرات برتر نسبت به فورموتروپول داشته است. در یک مطالعه open-table (هر دو آگاه) ۲۶ هفته ای، اینداکاترول (۱۵۰ و ۳۰۰ میلی گرم یک بار در روز) با دارونما و تیوتروپیوم (۱۸ میکروگرم یک بار در روز) با هم مقایسه شده و نشان

می‌باشد. دلایل زیادی وجود دارد که درمان منظم با برونکودیلاتورهای طولانی اثر، موثرتر و مناسب‌تر از درمان با برونکودیلاتورهای کوتاه اثر است. اطلاعات به دست آمده از مطالعات بالینی با داروهای β_2 - آگونیست جدید *once daily* نشان داده که آن‌ها برونکودیلاسیون بهتر و کارایی بالینی بهتر نسبت به *twice-daily LABA* مثل سالمترول و فورموتروپول داشته و اثر برونکودیلاتوری آن حداقل به اندازه تیوتروپیوم یک‌بار در روز است.

بیماران نیاز به پلی‌فارمسی دارند. اینداکاترول به علت این که در ۲۴ ساعت یک بار مصرف می‌شود، می‌تواند باعث ساده و راحت شدن درمان شده و در ضمن داروی سالم و با قابلیت تحمل خوب می‌باشد. این دارو از لحاظ بالینی و آماری گشادی ۲۴ ساعته در راه‌های هوایی ایجاد کرده و در روز اول درمان در عرض ۵ دقیقه اثرش ظاهر و حداقل به اندازه تیوتروپیوم موثر می‌باشد. این دارو در بیماران مبتلا به COPD متوسط تا شدید که برای آن‌ها یک یا دو نوع داروی برونکودیلاتور طولانی اثر توصیه می‌شود، سودمند می‌باشد. مطالعات نشان داده که اینداکاترول برحسب Trough EFV1 پس از ۱۴ روز درمان، ۳۰ تا ۵۰ میلی‌لیتر بیشتر از تیوتروپیوم اثر برونکودیلاتوری دارد. عادی‌ترین عارضه جانبی مشاهده شده در بیماران تحت درمان با اینداکاترول سرفه بوده و اثرات جانبی مربوط به β_2 - آگونیست‌ها مثل هیپرگلیسمی، هیپوکالمی یا طولانی شدن فاصله QTc در حد وقوع آن‌ها با دارونما بوده است. نتیجه‌گیری شده که اینداکاترول با دوزهای ۱۵۰ و ۳۰۰ میکروگرم یک‌بار در روز ایجاد برونکودیلاسیون ۲۴ ساعته با آغاز اثر سریع در بیماران مبتلا به COPD با شدتی متوسط تا شدید می‌کند. پروفایل سلامتی و قابلیت تحمل خوبی دارد. کارایی برونکودیلاتور این دارو ظاهراً حداقل قابل مقایسه با کارایی تیوتروپیوم با آغاز اثر سریع می‌باشد. اینداکاترول می‌تواند در بیماران مبتلا به COPD با شدت متوسط تا شدید که برای آن‌ها درمان با یک یا چند داروی برونکودیلاتور طولانی اثر توصیه می‌شود، سودمند

منابع

1. Bleeker ER. Bronchodilator efficacy and safety of indacaterol 150mg once daily in patients with COPD: an analysis of pooled data. *Int J COPD* 2011; 6: 431-438
2. Beier J. Beeh KM. Long-acting β -adrenoceptor agonists in The management of COPD : focus on indacaterol. *Int J COPD* 2011; 6: 237-243
3. Roig J. Hernando R. Mora R. Indacaterol, A novel once daily inhaled β_2 -adrenoceptor agonist. *Open Respir Med J* 2009; 3: 27-30
4. Vogelmeier C. Indacaterol provides 24-hour bronchodilation in COPD: a placebo-controlled blinded comparison with tiotropium. *Respiratory Research* 2010; 11:135 <http://respiratory-research.com/content/11/1/135>