



doi • 10.5578/tt.10267

Tuberk Toraks 2016;64(3):240-245

Geliş Tarihi/Received: 20.03.2016 • Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 25.04.2016

DERLEME
REVIEW

KOAH tedavisinde yeni bronkodilatörler ve kombinasyonları

Sibel GÜNAY¹
Muzaffer SARIYDIN²
Nilgün YILMAZ DEMİRCİ³

¹ Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Afyonkarahisar, Türkiye

¹ Clinic of Chest Diseases, Afyonkarahisar State Hospital, Afyonkarahisar, Turkey

² Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

² Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Afyonkarahisar University, Afyonkarahisar, Turkey

³ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Turkey

³ Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Turkey

ÖZET

KOAH tedavisinde yeni bronkodilatörler ve kombinasyonları

Bronkodilatör ilaçlar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve astım tedavisinde yaygın olarak kullanılan tedavilerdir. Bronkodilatasyon için hem sempatik sistem (özellikle beta-2 reseptörler) aktivasyonu hem de parasempatik sistemin inhibisyonu (antimuskarinik etki) mekanizmalarından faydalanılır. KOAH'ta kullanılan bronkodilatör tedavilerde, 20 yılı aşkın süredir belirgin bir değişiklik olmamıştır. Ancak son yıllarda yeni, ultra uzun etkili bronkodilatör ilaçların geliştirilmesi ile stabil KOAH tedavisinde günde tek doz inhaler tedavi uygulamaları gündeme geldi. Bu derlemede literatürde bildirilen çalışmaların sonuçları ışığında yeni, ultra uzun etkili beta-2 agonist ve antikolinergik bronkodilatör tedavilerin etkinlikleri tartışılacaktır.

Anahtar kelimeler: Bronkodilatör, antikolinergik, ultra uzun etki, KOAH, astım

SUMMARY

New bronchodilators and combinations in COPD treatment

Bronchodilator drugs are widely used therapeutic agents for treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). In order to maintain bronchodilation, both sympathetic system (particularly beta-2 receptors) activation and parasympathetic system inhibition (antimuscarinic effect) mechanisms are utilized. Over 20 years, there were no significant changes in bronchodilator therapy in obstructive pulmonary diseases. In recent years, however, after the development of new ultra long acting bronchodilator drugs, a single dose inhaler treatments per day in the treatment of stable COPD became a current issue. In this review, with the guidance of the current literature, the effects of new beta-2 agonists and anticholinergic bronchodilators will be discussed.

Key words: Bronchodilator, anticholinergic, ultra long acting, COPD, asthma

Yazışma Adresi (Address for Correspondence)

Dr. Sibel GÜNAY
Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği,
AFYONKARAHİSAR - TURKEY
e-mail: sibelgunay@gmail.com

GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)'ında ilaç tedavisi önemli bir yer tutmaktadır. KOAH alevlenmesinin tedavisinde son 20 yılda belirgin bir değişiklik olmamıştır. Ancak, stabil KOAH tedavisi için yeni bronkodilatör ajanlar geliştirilmiş ve tüm dünyada ve ülkemizde de kullanıma girmeye başlamıştır.

KOAH tedavisinde amaç semptomların giderilmesi, egzersiz toleransının ve sağlık durumunun iyileştirilmesi ve gelecek risklerin azaltılmasıdır (atakların önlenmesi ve tedavisi, hastalığın ilerlemesinin önlenmesi ve mortalitenin azaltılması) (1,2). Geliştirilecek ilaçların da bu amaçlara yönelik etkilerinden faydalanılmaktadır.

Bronkodilatör, zorlu ekspiratuvar birinci saniyedeki hacim (FEV₁) artışı veya diğer spirometrik parametrelerde değişikliğe neden olan, genellikle bu etkilerini hava yolu düz kas tonunu değiştirerek gerçekleştiren ilaçlar için kullanılan bir terimdir (1,3). Bu ilaçlar akciğerin boşalmasını iyileştirir, istirahat ve egzersiz süresince dinamik hiperinflasyonu azaltır (1,4,5). Böylece egzersiz performansında iyileşmeye neden olurlar (1).

İnhaler bronkodilatör ilaçlar etki süresine göre kısa etkili (short-acting) veya uzun etkili (long-acting) bronkodilatörler olarak ikiye ayrılırlar. Özellikle, kısa etkili bronkodilatör ilaçlar etkilerinin hızlı başlaması nedeniyle semptomların arttığı dönemlerde "gerektiğinde" kullanılırlarken, uzun etkili bronkodilatör ilaçlar düzenli ve semptom kontrolü amacıyla kullanılırlar.

Bu derlemede yeni kullanıma giren uzun etkili bronkodilatörler ve kombinasyon tedavilerinin etkinliğinden bahsedilecektir.

Bronkodilatör ilaçlar etki mekanizmalarına göre ikiye ayrılmaktadır; beta-2 agonistler ve antikolinerjikler. Etki mekanizmasına ve süresine göre bronkodilatör ilaçlar Tablo 1'de verilmiştir.

Yıllardır KOAH ve astım tedavisinde kullandığımız uzun etkili bronkodilatörlerin etki süresi 12 saattir. Bu nedenle günde iki kez inhalasyon yöntemi ile kullanılmaktadırlar. On yıldan uzun zamandır kullanılan ve 24 saat etki süresine sahip uzun etkili tek ilaç bronkodilatör ilaç tiotropiumdur. Son zamanlarda günde tek doz kullanım kolaylığı ile piyasaya sürülen yeni 24 saat etkili (ultra uzun etki) bronkodilatör ilaçlar klinik kullanıma girmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. KOAH tedavisinde kullanılan bronkodilatör ilaçlar

İlaçlar	Etki süresi (saat)
Beta-2 agonistler	
Kısa etkili	
Fenoterol	4-6
Levalbuterol	6-8
Salbutamol/Albuterol	4-6
Terbutalin	4-6
Uzun etkili	
Formoterol	12
Arformoterol	12
Salmeterol	12
İndakaterol	24
Tulobuterol	24
Vilanterol	24
Olodaterol	24
Abediterol	24
Antikolinerjikler	
Kısa etkili	
İpratropium bromid	6-8
Oksitropium bromid	7-9
Uzun etkili	
Aklidinyum bromid	12
Tiotropium	24
Glikopironyum bromid	24
Umeklidinyum	24
Kısa etkili beta-2 agonist ve kısa etkili antikolinerjik kombinasyonu	
Salbutamol/İpratropium	6-8
Fenoterol/İpratropium	6-8
Uzun etkili beta-2 agonist ve uzun etkili antikolinerjik kombinasyonu	
Vilanterol/Umeklidinyum	24
Formoterol/Aklidinyum	12
İndakaterol/Glikopironyum	24
Olodaterol/Tiotropium	24

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.

Stabil KOAH'ta kullanılan bronkodilatör tedavi, önceden sadece hava akımı kısıtlanma seviyesine göre yapılırken son yıllarda güncellenen GOLD (the Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease) rehberinde tedavinin planlanmasında semptom düzeyinin ve atak sayısının da göz önüne alınması gerektiği gösterilmiştir (1,6) (Tablo 2). Kategori A'da yer alan stabil KOAH hastalarına farmakolojik tedavi olarak ilk tercih edilecek ilaçlar gerektiği durumda kısa etkili bronkodilatörlerdir (kısa etkili

Tablo 2. The Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) rehberine göre risk değerlendirme kategorisi [Patel et al.'dan modifiye edilmiştir (6)].

Parametreler	A	B	C	D
GOLD	1-2	1-2	3-4	3-4
CAT	< 10	≥ 10	< 10	≥ 10
mMRC	0-1	> 2	0-1	> 2
Atak sayısı	0-1	0-1	> 2	> 2
Hastaneye yatış	0	0	≥ 1	≥ 1

beta-2 agonist ve kısa etkili antikolinergik). Kategori B'deki hastalarda uzun etkili bronkodilatörlerden birinin ilk tercih edilmesi önerilmektedir. Kategori C KOAH hastalarına uzun etkili bronkodilatörlerden (beta-2 agonist veya antikolinergik) herhangi birine inhaler kortikosteroid tedavisinin eklenmesi önerilmektedir. Kategori D olan stabil KOAH hastalarının inhaler kortikosteroid tedavisine klinik durumuna göre uzun etkili bronkodilatörlerin birinin veya her ikisinin eklenmesi önerilmektedir (1).

BETA-2 AGONİSTLER

İnsan hava yolu düz kaslarında özellikle beta-2 adrenerjik reseptörler bulunmaktadır. Bu reseptörlerin trakeadan terminal bronşiyollere kadar tüm hava yolu düz kaslarında bulunduğu bilinmektedir (3). Beta-2 adrenerjik reseptörlerin uyarılmasıyla direkt olarak hava yolu düz kaslarında gevşeme olmakta ve bu da bronkodilatasyon ve hava yolu direncinde azalma ile sonuçlanmaktadır. Beta-2 adrenerjik reseptörler hücre yüzeyinde bulunan 7 transmembran G protein reseptörüdür. Uyarıldığında adenilat siklazı uyararak hücre içinde siklik adenozin 3'-5' monofosfat (cAMP) artışına neden olmaktadır. cAMP protein kinaz A (PKA) aktivasyonuna neden olarak hücre içi hedef proteinlerin fosforilasyonu ile sonuçlanmaktadır. İntraselüler kalsiyum hücre içi depolara geçerek azalmakta ve düz kas hücre relaksasyonu gerçekleşmektedir. Beta-2 adrenerjik uyarı, ayrıca mast hücreleri ve diğer inflamatuvar hücrelerden mediatör salınımını inhibe etmektedir. Bu sayede indirekt yolla mast hücrelerinden bronkokonstrüktör mediatörlerin [histamin ve lökotrien D4 (LTD4)] salınımı engellenmekte ve bronkodilatör etki oluşturulmaktadır (3).

Kısa etkili bronkodilatörlerin (SABA) (salbutamol, terbutalin, levalbuterol) kullanımı ile bronkodilatör etki 3-5 dakika içinde başlamakta ve 4-6 saat sürmektedir. Bu nedenle günde 4-6 kez kullanılması gerekmektedir. Yüksek dozlarda kullanılması bazen yan

etkilere (taşikardi, hipokalemi gibi) sebep olmaktadır. Bu nedenle düzenli kullanımdan çok "gerektiğinde, lüzum halinde" kullanımla acil rahatlama sağlanması önerilmektedir.

Uzun etkili beta-2 agonistler (LABA) tek başına veya inhale kortikosteroid (İKS)'lerle kombine olarak 10 yılı aşkın zamandır kullanımdadır. Özellikle 12 saat etkili olan formoterol ve salmeterol İKS kombinasyonları uzun yıllardır ülkemizde kullanılmaktadır. Yeni 24 saat etkili, tek doz kullanım kolaylığına sahip ultra uzun etkili beta-2 agonistlerden (Ultra LABA) indakaterol ve olodaterol monoterapide kullanılırken vilanterol (VIL) monoterapisi günümüzde bulunmaktaki bu nedenle kombinasyon [VIL + umeklidinyum (UMEC)] olarak kullanılmaktadır. İndakaterol yüksek oranda lipofilik olup 24 saat bronkodilatör etkiye sahiptir. Hızlı etki başlangıcı (5 dakikada) olup kullanımdaki uzun etkili inhale beta-2 agonistler ve antikolinergiklerden daha güçlü bronkodilatör etki sağlar.

İndakaterol Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'inde en düşük dozda 75 µg kullanılırken, Avrupa'da 150-300 µg olarak piyasada bulunmaktadır (6). Ülkemizde de 150 µg formda inhaler kapsül şeklinde kullanılmaktadır.

ANTİKOLİNERJİKLER

Parasempatik sinirlerin uyarılması sonrasında salınan asetil kolin muskarinik reseptörlere bağlanır. Bu sinirler bronş ve küçük hava yollarının uyarılmasına neden olurlar ancak bronşiyol ve alveollere kadar uzanmazlar. Akciğerde M1, M2 ve M3 muskarinik reseptörler bulunur. Antikolinergik ajanlar bu spesifik muskarinik reseptörlere bağlanarak kolinerjik sinirlerin uyarısıyla oluşan bronkokonstriksiyon etkisini inhibe ederler. M1 reseptörleri kolinerjik gangliyonda bulunur ve tüm bronkomotor tonüsün kontrolünde görev alır. M2 reseptörleri asetil kolinin sinaptik aralıktan geri alınımını düzenler (oto-regülasyon). M3 reseptörleri post-sinaptik kavşakta ve pulmoner vas-

küler düz kasta yer alır. Sonuçta bu reseptörlerin inhibisyonu düz kas gevşemesi ile sonuçlanır (3). Antikolinergik ilaçlar sadece bronkokonstrüksiyonu inhibe ederler. Bu nedenle inflamatuvar mediatörler üzerine etkinliği yoktur (3). Kısa etkili antikolinergikler (SAMA) ve uzun etkili antikolinergikler (LAMA) Tablo 1’de gösterilmiştir.

Yeni Ultra LABA, LAMA ve Kombinasyon Tedavileri ile Yapılan Klinik Etkinlik Çalışmaları

İndakaterol ile yapılmış çok sayıda çalışma mevcuttur. Tek doz indakaterolün (300 ve 600 µg/gün), günde iki kez kullanılan formoterol (24 µg/gün) ile karşılaştırıldığı INVOLVE çalışmasında, indakaterolün iyi tolere edildiği ve geçişli dispne indeksinde [Transitional Dyspnea Index (TDI)] iyileşmeye neden olduğu görülmüştür (7). Çok merkezli, randomize, çift kör ve paralel gruplu INSIST ve INLIGHT-2 çalışmalarında tek doz 150 µg indakaterol ile salmeterol 50 µg günde iki doz tedavileri karşılaştırılmış ve FEV₁ değerinde ve dispne algısında salmeterol grubuna göre belirgin iyileşme saptanmıştır (8,9). İki uzun etkili ve günde tek doz bronkodilatatör “indakaterol” (150 µg/gün) ile “tiotropiumun” (18 µg) karşılaştırıldığı INTENSITY çalışmasında iki grupta trough FEV₁ değerinde fark saptanmazken TDI ve Saint George’s Solunum Anketinde (SGRQ) indakaterol grubunda iyileşme olduğu görüldü (8,10). Bu iki uzun etkili bronkodilatatör ilacın plaseboyla karşılaştırıldığı INHANCE çalışmasında 12. haftada trough FEV₁ değerinde indakaterol kolunda 180 mL, tiotropium kolunda 140 mL, artışla plaseboyla karşılaştırıldığında anlamlı iyileşme saptandı (11). Yine TDI ve SGRQ anketlerinde her iki ilaçla da plaseboyla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı iyileşme olduğu görüldü. Ayrıca plaseboyla karşılaştırıldığında atak hızını da azalttığı saptandı. Böylece indakaterolün klinik sonuçlarının tiotropium kadar iyi olduğu vurgulandı. İndakaterol ile tiotropiumun karşılaştırıldığı ve ağır KOAH’lı olguların alındığı INVIGORATE çalışmasında her iki ilaçla solunum fonksiyonlarında iyileşme görülürken tiotropiumun ataklara karşı koruyuculuğunun indakaterolden daha iyi olduğu bildirildi (12). Ancak şiddetli KOAH olgularında kombine kullanım önerildiğinden alevlenme riskini azaltmada birbirlerinin etkilerini potansiyalize edecekleri öngörülebilir (1). Yeni LAMA ajanlardan glikopironyum ile indakaterolün faz 3 sabit doz kombinasyon çalışmalarında bronkodilatasyon etkinliğinin, tek başına indakaterol, tek başına tiotropium ve tek başına glikopironyum ile oluşan bronkodilatasyondan daha yüksek olduğu ve

atak sıklığını azalttığı gösterilmiştir (13). Maliyet etkinlik analizleri incelendiğinde günde tek doz 150 µg indakaterol kullanımının günde tek doz tiotropium bromide veya günde iki doz salmeterol kullanımına göre daha avantajlı olduğu görülmektedir (6). Tolerabilite çalışmalarında 150, 300 ve hatta 600 µg/gün dozlarda iyi tolere edildiği gösterilmiştir (7). Tedavi esnasında KOAH’ın kötüleşmesi ve öksürük en sık görülen yan etkilerdir. Bu nedenle indakaterol akut dönemde kortikosteroid ilaç olarak kullanılmamalıdır. Kardiyovasküler güvenlik profili indakaterol için iyidir. Ayrıca indakaterolün gebelik kategorisi C’dir. Diğer LABA’lar gibi uterus düz kası üzerine relaksasyon yapıcı etkisine bağlı olarak doğum eylemini inhibe edebilir. Anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir (14).

Vilanterolün (VIL) plasebo kontrollü çok merkezli çalışmasında trough FEV₁ değerinde kontrol grubuna göre anlamlı iyileşme olduğu saptanmıştır (15). Yine tek doz vilanterol ile tek doz LAMA olan UMEC kombinasyonunun bu ilaçların tek başına kullanımı, tek başına tiotropium, salmeterol/flutikazon propionat kombinasyonuna göre akciğer fonksiyonlarında anlamlı iyileşmeye neden olduğu çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (16). Yine VIL/UMEC kombinasyonunun tek başlarına uygulandıkları durumlarla karşılaştırıldığında TDI’da ve atakları azaltmada anlamlı iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir (16). İnhaler kortikosteroidler içinde günde tek doz özelliğine sahip flutikazon furoat (FF) son yıllarda kullanıma girmiştir (17,18). Bu günde tek doz kullanım özelliğinden yararlanılarak VIL ve FF kombinasyonu (VIL/FF) ile yapılan çalışmalarda akciğer fonksiyonlarında (trough FEV₁’de) plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme elde edildiği bildirilmiştir (17,18). Siler ve arkadaşlarının üçlü kombinasyon tedavisinin (UMEC + VIL/FF) etkinliğini incelediği plasebo kontrollü, paralel gruplu çalışmada üçlü doz (UMEC + VIL/FF) kombinasyonunun plasebo + VIL/FF kullanan gruba göre akciğer fonksiyonlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sağladığı gösterilmiştir (19).

Ferguson ve arkadaşları olodaterol ile yapılan bir çalışmada günde tek doz uygulama ile trough FEV₁ değerinde plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı artış sağlandığı bildirdi (20). Olodaterol, formoterol ve plasebonun karşılaştırıldığı çalışmalarda trough FEV₁ değeri formoterol ve olodaterol için benzer bulunurken, plasebo ile karşılaştırıldığında

istatistiksel olarak artmış bulundu (21,22). Olodaterol ve tiotropium kombinasyonu ile yapılan çalışmalarda akciğer fonksiyonlarında ve yaşam kalitesinde hem plasebo hem de tek başına tiotropium kullanımına göre anlamlı iyileşme olduğu bildirilmiştir (23).

Tiotropium uzun zamandır kullanılan tek uzun etkili LAMA idi. Ancak son yıllarda iki yeni LAMA daha kullanıma girdi; glikopironyum ve umeklidinyum. GLOW1 ve GLOW2 çalışmalarından oluşturulan ve 1888 KOAH hastasının olduğu havuzdan elde edilen verilerin incelendiği çalışmada, glikopironyum kullanan hastalarda plasebo ile karşılaştırıldığında trough FEV₁ değerinde ve ilk atağa kadar geçen sürede istatistiksel anlamlı iyileşme olduğu, tiotropium ile karşılaştırıldığında benzer olduğu belirtildi (24). İndakaterol ile glikopironyum kombinasyonunun kurtarıcı ilaç kullanımını azalttığı, dispne algısı ve yaşam kalitesi üzerine minimal klinik anlamlı düzeyin üzerinde olumlu katkı sağladığı, atak sayısını azalttığı ve güvenli bir kombinasyon olduğu gösterilmiştir (25-27). Maliyet etkinlik açısından günde tek doz glikopironyum ve tek doz tiotropium karşılaştırıldığında glikopironyum daha maliyet etkin bulunmuştur (28).

Umeklidinyum ile plasebonun karşılaştırıldığı çalışmalarda trough FEV₁, yaşam kalitesi ve dispne algısında anlamlı iyileşme saptandığı ve iyi tolere edildiği belirtilmiştir (29,30). Umeklidinyum ve vilanterol kombinasyonunun etkinliği konusunda yapılan çalışmalar yukarıda belirtilmiştir.

Abediterol, Faz II çalışmaları devam eden, beta-2 reseptör selektivitesi çok yüksek ve en uzun etkili ultra LABA grubundandır (31). Optimal etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili çalışmalar heyecanla beklenmektedir.

Sonuç olarak; yeni bronkodilatörler ve bunların kombinasyonları günde tek doz kullanım kolaylığı, akciğer fonksiyonlarında, semptom algılarında, egzersiz kapasitesinde yanında yaşam kalitesinde iyileşme ve atak sayılarında azalma gibi olumlu etkileri yanında maliyet etkinliği nedeniyle günümüzde stabil KOAH'ın idame tedavisinde önemli seçenekler olacaktır.

KAYNAKLAR

1. GOLD 2015. Available from: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015.pdf.
2. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:347-65.
3. Calverley PMA. Symptomatic bronchodilator treatment. In: Calverley PMA, Pride NB (eds). *Chronic obstructive pulmonary disease*. London: Chapman and Hall, 1995:419-45.
4. O'Donnell DE, Flüge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004;23:832-40.
5. O'Donnell DE, Sciurba F, Celli B, Mahler DA, Webb KA, Kalberg CJ, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest* 2006;130:647-56.
6. Patel HJ. An update on pharmacological management of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2016;22:119-24.
7. Dahl R, Chung KF, Buhl R, Magnussen H, Nonikov V, Jack D, et al; INVOLVE (INDacaterol: Value in COPD: Longer Term Validation of Efficacy and Safety) Study Investigators. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010;65:473-9.
8. Korn S, Kerwin E, Atis S, Amos C, Owen R, Lassen C; INSIST study group. Indacaterol once-daily provides superior efficacy to salmeterol twice-daily in COPD: a 12-week study. *Respir Med* 2011;105:719-26.
9. Kornmann O, Dahl R, Centanni S, Dogra A, Owen R, Lassen C, et al. INLIGHT-2 (Indacaterol Efficacy Evaluation Using 150-µg Doses with COPD Patients) study investigators. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J* 2011;37:273-9.
10. Buhl R, Dunn LJ, Disdier C, Lassen C, Amos C, Henley M, et al. INTENSITY study investigators. Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD. *Eur Respir J* 2011;38:797-803.
11. Donohue JF, Fogarty C, Lötvall J, Mahler DA, Worth H, Yorgancioglu A, et al. INHANCE Study Investigators. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:155-62.
12. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, Frith P, Devouassoux C, Fritscher C, et al. INVIGORATE investigators. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:524-33. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70158-9.
13. Frampton JE. QVA149 (indacaterol/glycopyrronium fixed-dose combination): a review of its use in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 2014;74:465-88.
14. Sarınc Ulaşlı S. KOAH tedavisinde yeni uzun etkili bronkodilatör: İndakaterol. *Akciğer Bülteni* 2015;3:8-10.
15. Hanania NA, Feldman G, Zachgo W, Shim JJ, Crim C, Sanford L, et al. The efficacy and safety of the novel long-acting β2 agonist vilanterol in patients with COPD: a randomized placebo-controlled trial. *Chest* 2012;142:119-27.

16. Rodrigo GJ, Neffen H. A systematic review of the efficacy and safety of a fixed-dose combination of umeclidinium and vilanterol for the treatment of COPD. *Chest* 2015;148:397-407.
17. Kerwin EM, Scott-Wilson C, Sanford L, Rennard S, Agusti A, Barnes N, et al. A randomised trial of fluticasone furoate/vilanterol (50/25 µg; 100/25 µg) on lung function in COPD. *Respir Med* 2013;107:560-9.
18. Martinez FJ, Boscia J, Feldman G, Scott-Wilson C, Kilbride S, Fabbri L, et al. Fluticasone furoate/vilanterol (100/25; 200/25 µg) improves lung function in COPD: a randomised trial. *Respir Med* 2013;107:550-9.
19. Siler TM, Kerwin E, Sousa AR, Donald A, Ali R, Church A. Efficacy and safety of umeclidinium added to fluticasone furoate/vilanterol in chronic obstructive pulmonary disease: Results of two randomized studies. *Respir Med* 2015;109:1155-63.
20. Ferguson GT, Feldman GJ, Hofbauer P, Hamilton A, Allen L, Korducki L, et al. Efficacy and safety of olodaterol once daily delivered via Respimat® in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:629-45.
21. Feldman GJ, Bernstein JA, Hamilton A, Nivens MC, Korducki L, LaForce C. The 24-h FEV₁ time profile of olodaterol once daily via Respimat® and formoterol twice daily via Aerolizer® in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two 6-week crossover studies. *Springerplus* 2014;3:419.
22. Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, Hart L, Korducki L, De Salvo MC, et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat® versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:697-714.
23. Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J, Grönke L, Hallmann C, Bennett N, et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir Med* 2015;109:1312-9.
24. D'Urzo A, Kerwin E, Overend T, D'Andrea P, Chen H, Goyal P. Once daily glycopyrronium for the treatment of COPD: pooled analysis of the GLOW1 and GLOW2 studies. *Curr Med Res Opin* 2014;30:493-508.
25. Rossi A, Zanardi E, Poletti V, Cazzola M. Clinical role of dual bronchodilation with an indacaterol-glycopyrronium combination in the management of COPD: its impact on patient-related outcomes and quality of life. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1383-92.
26. Mahler DA, Kerwin E, Ayers T, Fowler Taylor A, Maitra S, Thach C, et al. FLIGHT1 and FLIGHT2: Efficacy and Safety of QVA149 (Indacaterol/Glycopyrrolate) versus its monocomponents and placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:1068-79.
27. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, 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.
28. Costa-Scharplatz M, Ställberg B, Goyal P, Asukai Y, Gruenberger JB, Price D. Cost-effectiveness of glycopyrronium bromide compared with tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Sweden. *Appl Health Econ Health Policy* 2015;13:637-45.
29. Decramer M, Maltais F, Feldman G, Brooks J, Harris S, Mehta R, et al. Bronchodilation of umeclidinium, a new long-acting muscarinic antagonist, in COPD patients. *Respir Physiol Neurobiol* 2013;185:393-9.
30. Trivedi R, Richard N, Mehta R, Church A. Umeclidinium in patients with COPD: a randomised, placebo-controlled study. *Eur Respir J* 2014;43:72-81.
31. Aparici M, Gómez-Angelats M, Vilella D, Otal R, Carcasona C, Viñals M, et al. Pharmacological characterization of abed-iterol, a novel inhaled β(2)-adrenoceptor agonist with long duration of action and a favorable safety profile in preclinical models. *J Pharmacol Exp Ther* 2012;342:497-509.