

LABAs, LAMAs

11-4-09

1ο Σεμινάριο Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης
Ημέρες Άσθματος 2009

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΚΑΤΣΑΟΥΝΟΥ

ΛΕΚΤΟΡΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΜΟΝΑΔΑ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ- Κ.Ε.Θ.

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ

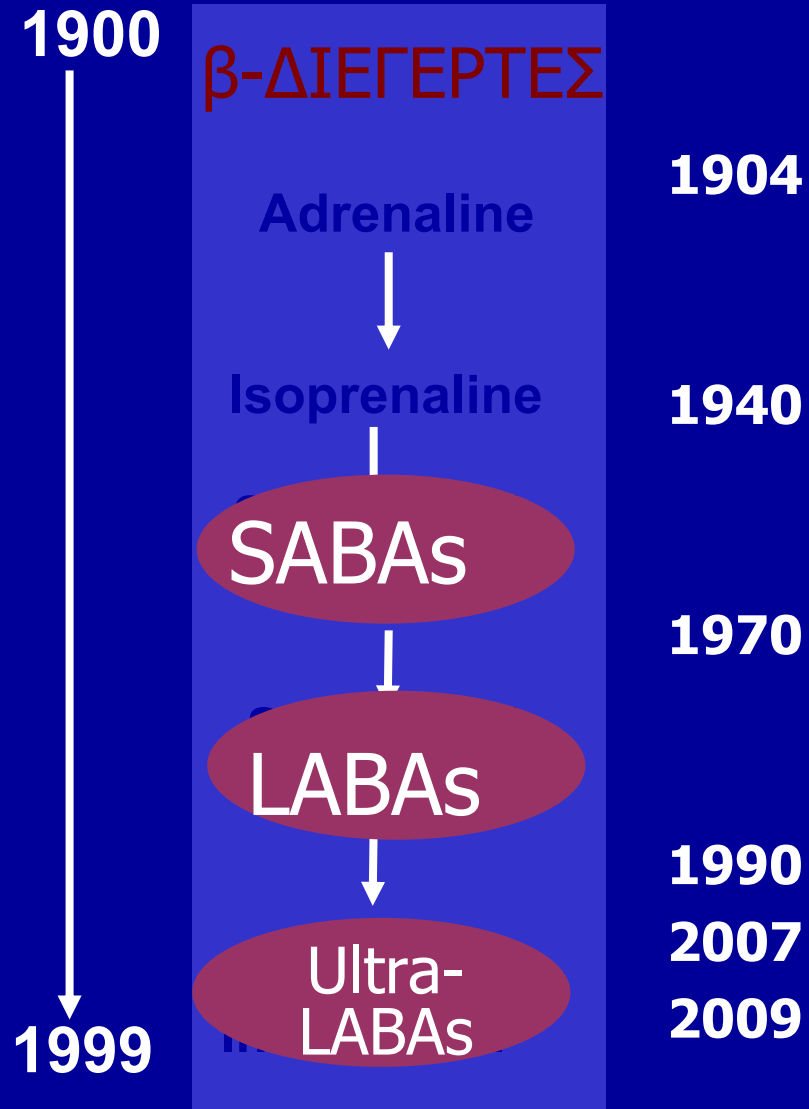


GINA 2006: ΒΗΜΑ 2^ο- ΘΕΡΑΠΕΙΑ



ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ

ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ



ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ

LABAs

ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΦΟΡΜΟΤΕΡΟΛΗΣ-ΣΑΛΜΕΤΡΟΛΗΣ

ΣΗΜΑΣΙΑ ΣΤΟ ΣΟΒΑΡΟ ΑΣΘΜΑ

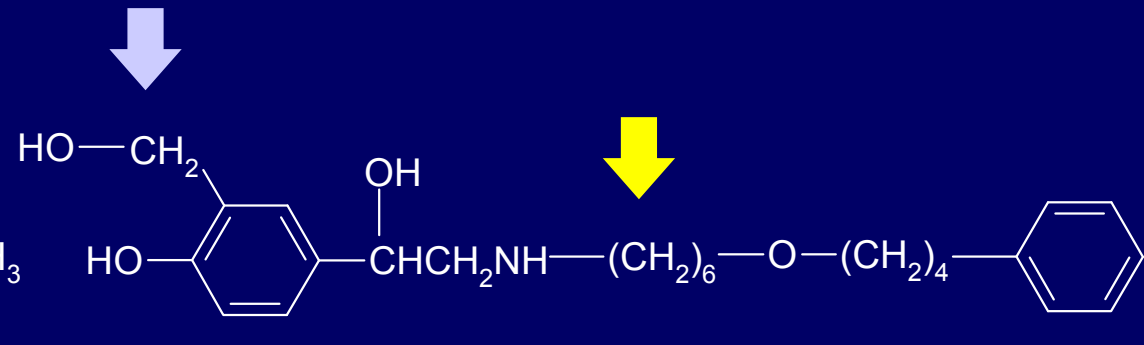
ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΜΕΤΑΞΥ LABAs

- ΧΗΜΙΚΗ ΔΟΜΗ
- ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ:
 - Τρόπος δράσης στην περιοχή του β_2 -υποδοχέα
 - Ισχύς
 - Δραστικότητα (πχ. πλήρης/μερικός αγωνιστής)
 - Ειδικότητα

1. ΧΗΜΙΚΕΣ ΔΟΜΕΣ



Salbutamol: βραχεία αλυσος



Salmeterol: μακρά αλυσος



Formoterol: μεσαίου μεγέθους αλυσος

ΤΑΞΕΙΣ β_2 -αγωνιστών

ΤΑΧΥΤΗΤΑ
ΕΝΑΡΞΗΣ
ΔΡΑΣΗΣ

ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

LABAs

Τ
Α
Χ
Ε
Ι
Α

Ταχεία έναρξη,
μικρή διάρκεια

inh terbutaline
inh salbutamol

ταχεία έναρξη,
μεγάλη διάρκεια

inh formoterol

Β
Ρ
Α
Δ
Ε
Ι
Α

βραδεία έναρξη,
μικρή διάρκεια

terbutaline p.os
salbutamol p.os
formoterol p.os

βραδεία έναρξη,
μεγάλη διάρκεια

inh salmeterol
oral bambuterol

Θ
Ε
Ρ
Α
Π
Ε
Ι
Α
Δ
Ι
Α
Τ
Η
Ρ
Η
Σ
Η
Σ

ΜΙΚΡΗ

ΜΕΓΑΛΗ

ΔΙΑΡΚΕΙΑ
ΔΡΑΣΗΣ

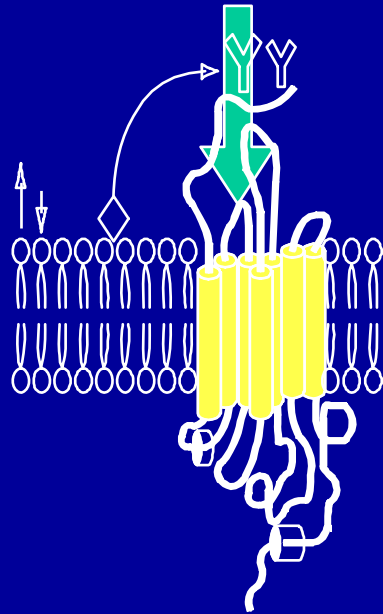
ΜΙΚΡΟΚΙΝΗΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΔΙΑΧΥΣΗΣ

- Έχει προταθεί αυτό το μοντέλο για να εξηγηθεί η **έναρξη δράσης** και η **διάρκεια δράσης** των β_2 -διεγερτών.
- Στηρίζεται στη λιπιδική διπλοστοιβάδα που υπάρχει στην κυτταρική μεμβράνη.

ΜΙΚΡΟΚΙΝΗΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΔΙΑΧΥΣΗΣ

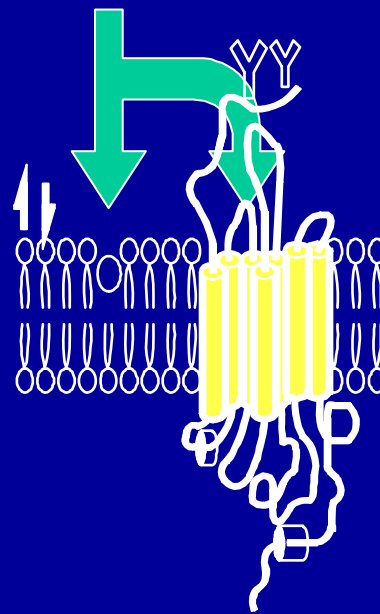
Υδατική βιοφάση

Κυτταρική μεμβράνη
με β_2 -υποδοχέα



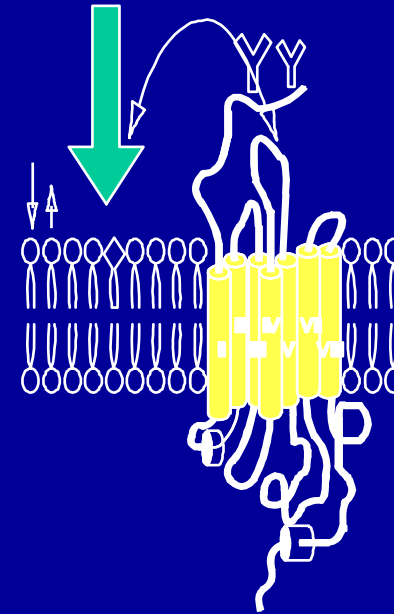
Σαλβουταμόλη
Υδρόφιλη

Ταχεία έναρξη
Βραχεία διάρκεια



Φορμοτερόλη
Μέτρια Λιπόφιλη

Ταχεία έναρξη
Μακρά διάρκεια

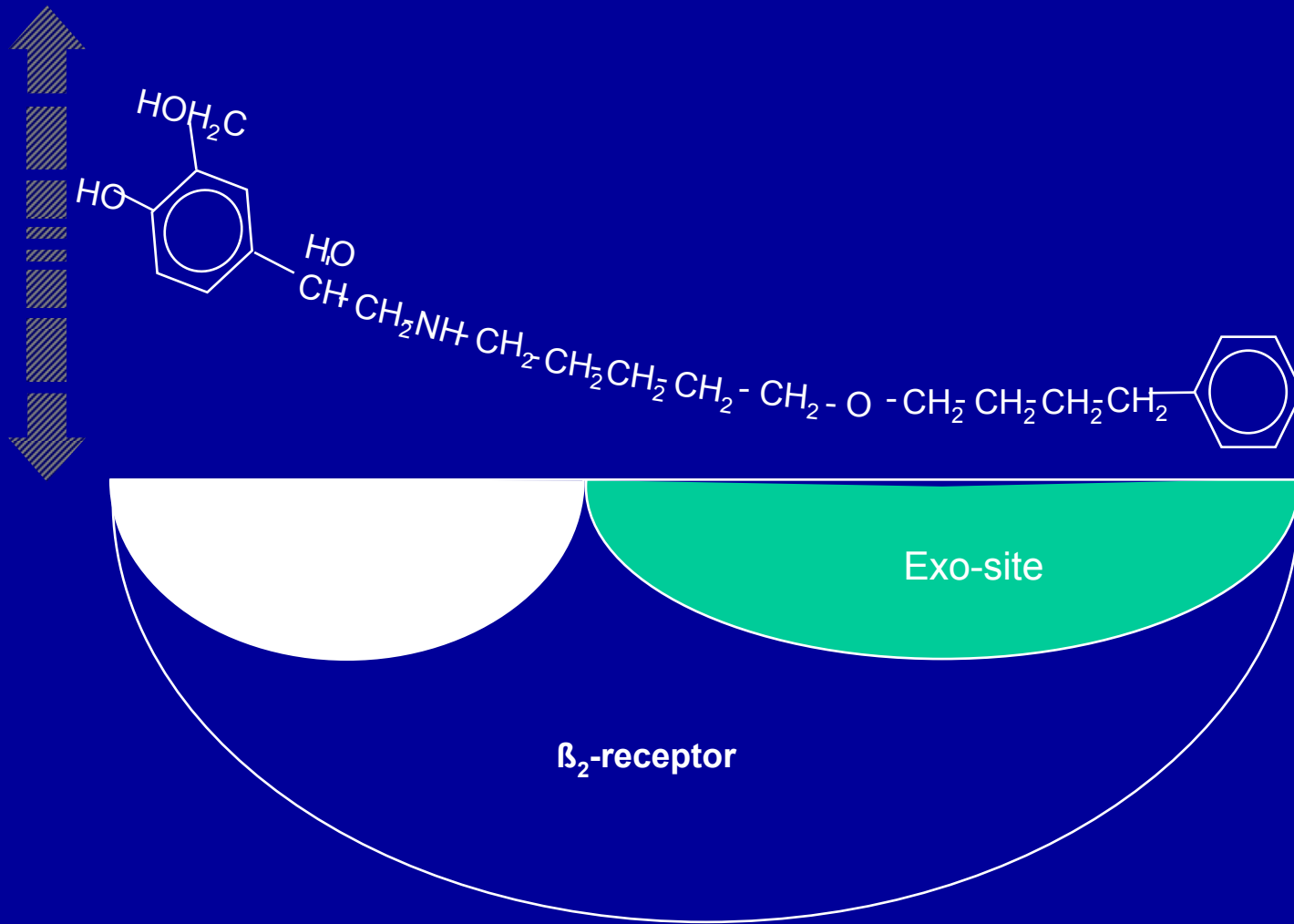


Σαλμετερόλη
Λιπόφιλη

Αργή έναρξη
Μακρά διάρκεια

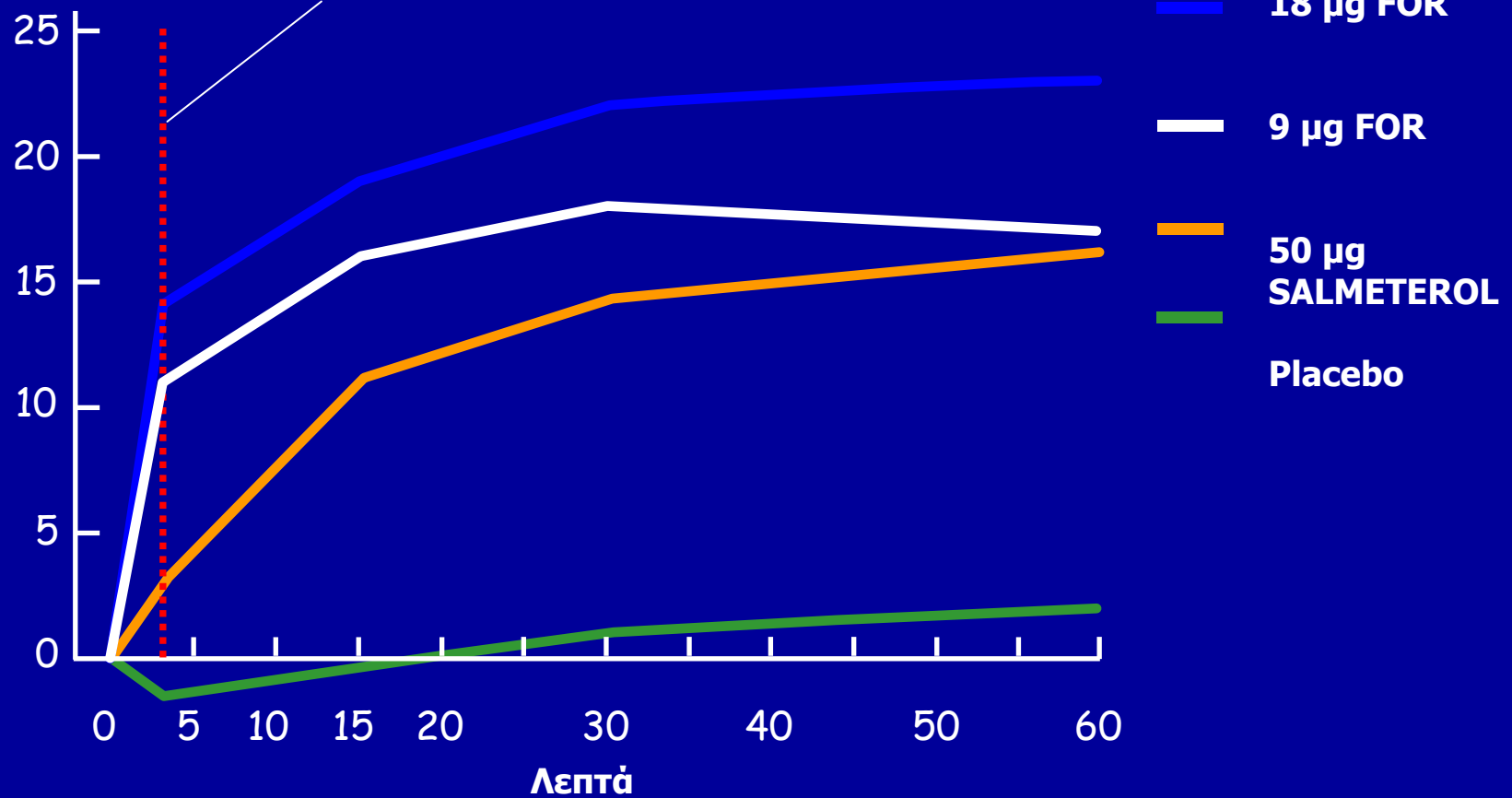
ΜΙΚΡΟΚΙΝΗΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΔΙΑΧΥΣΗΣ

The exosite binding hypothesis



2. ΕΝΑΡΞΗ ΔΡΑΣΗΣ

FEV₁ (% αύξηση από την αρχική τιμή) 3 min, (p<0.05)



3. ΣΥΓΓΕΝΕΙΕΣ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΕΣ β_2 -ΔΙΕΓΕΡΤΩΝ ΓΙΑ β_1 - ΚΑΙ β_2 - ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ * (ΕΚΛΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ)

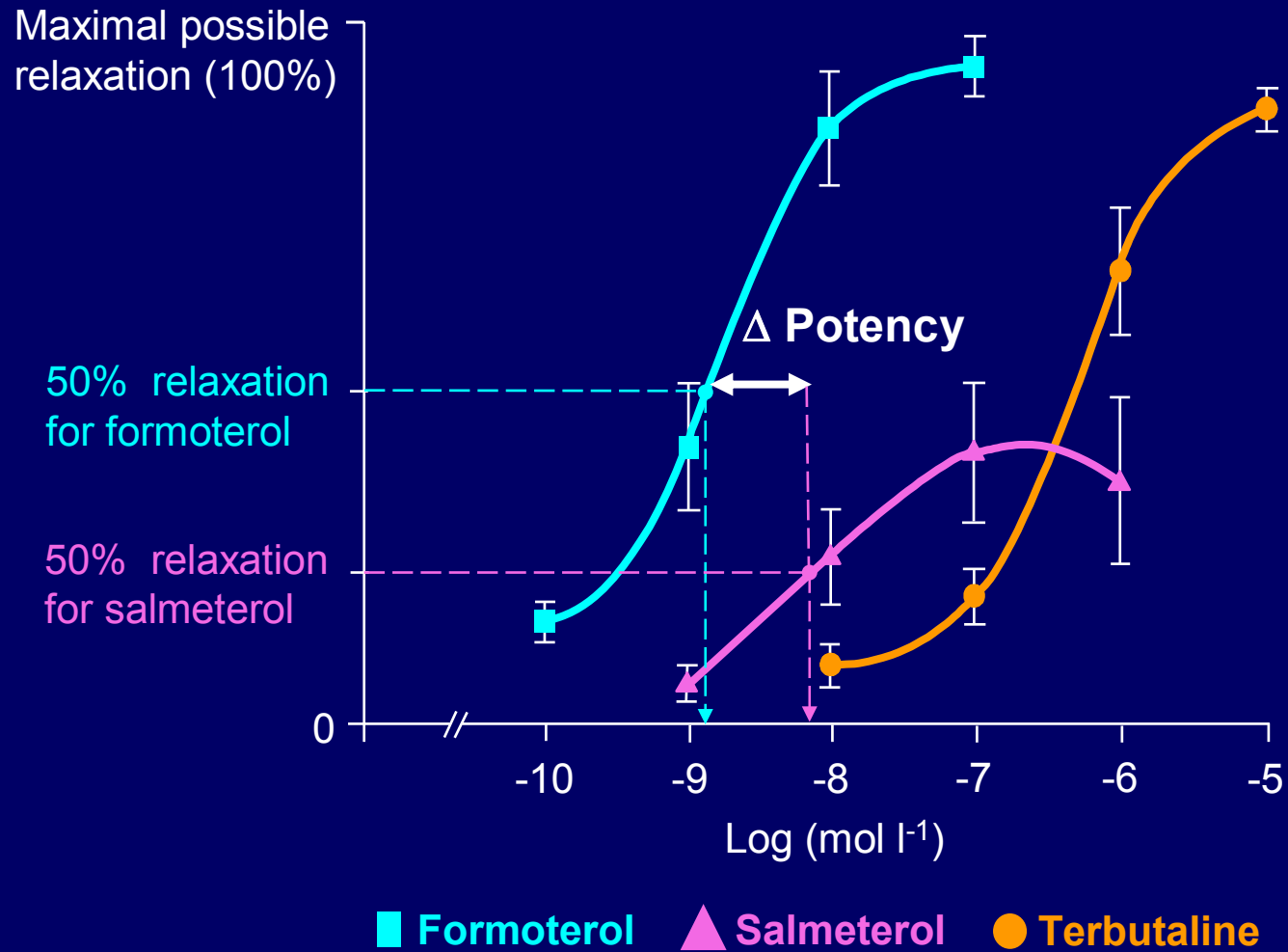
Competing Agonist	pK_i^*		Selectivity [†] β_2 / β_1
	β_1 Site	β_2 Site	
Isoproterenol	6.10 ± 0.10	6.28 ± 0.09	1
Salmeterol	5.69 ± 0.05	7.97 ± 0.06	190
Formoterol	6.32 ± 0.04	8.10 ± 0.05	60
Fenoterol	5.67 ± 0.05	6.33 ± 0.07	5
Soterenol	6.13 ± 0.13	6.06 ± 0.04	1
Salbutamol	4.71 ± 0.16	5.83 ± 0.06	13

* Values are mean SEM of all experiments yielding affinity values (pK_i)
for β_1 - and β_2 -adrenoceptors

† Selectivity is the ratio of the inhibition constants $10 (pK_i\beta_2 - pK_i\beta_1)$

Roux et al., 1996

4. ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ LABAs (Potency)



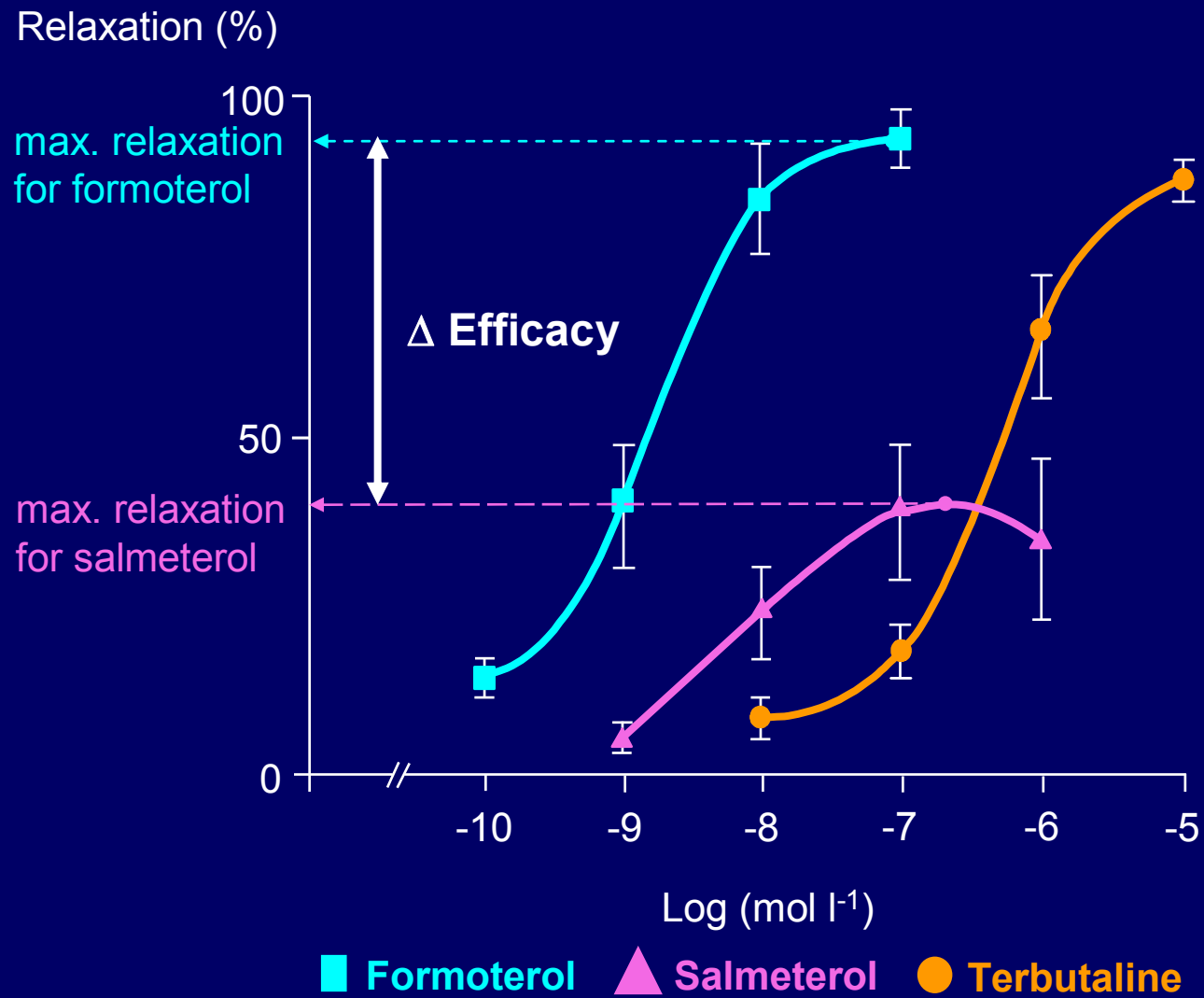
4. ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ LABAs (Potency)

	EC_{50}
Isoprenaline	7.31 ± 0.12
Epinephrine	6.85 ± 0.12
Formoterol	9.63 ± 0.11
Salbutamol	7.12 ± 0.17
Salmeterol	7.96 ± 0.19

5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ (EFFICACY)

- Ιδιότητα διαφορετική από τη δραστικότητα.
- Σχετίζεται με την ικανότητα του αγωνιστή να ενεργοποιεί τον υποδοχέα, ώστε να έχουμε κυτταρική δράση (βρογχοδιαστολή).
- ΠΛΗΡΗΣ ή ΜΕΡΙΚΟΣ ΑΓΩΝΙΣΤΗΣ.
- Σε συνήθεις συνθήκες ασήμαντο διότι και μόνο η σύνδεση
↓ % β_2 - υποδοχέων είναι αρκετή για πλήρη βρογχοδιαστολή.

5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ β_2 -ΑΓΩΝΙΣΤΩΝ (Efficacy)



5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ β_2 -ΑΓΩΝΙΣΤΩΝ (Efficacy)

Agonist	E_{max}
Isoprenaline	98 ± 0.4
Epinephrine	95 ± 1.1
Formoterol	$94 \pm 1.2^*$
Salbutamol	$83 \pm 2.4^*$
Salmeterol	$70 \pm 6.0^*$

5. ΠΛΗΡΗΣ-ΜΕΡΙΚΟΣ ΑΓΩΝΙΣΤΗΣ

	IA
Isoprenaline	1.00
Epinephrine	0.97
Formoterol	0.96
Salbutamol	0.85
Salmeterol	0.71

5. ΠΛΗΡΗΣ-ΜΕΡΙΚΟΣ ΑΓΩΝΙΣΤΗΣ

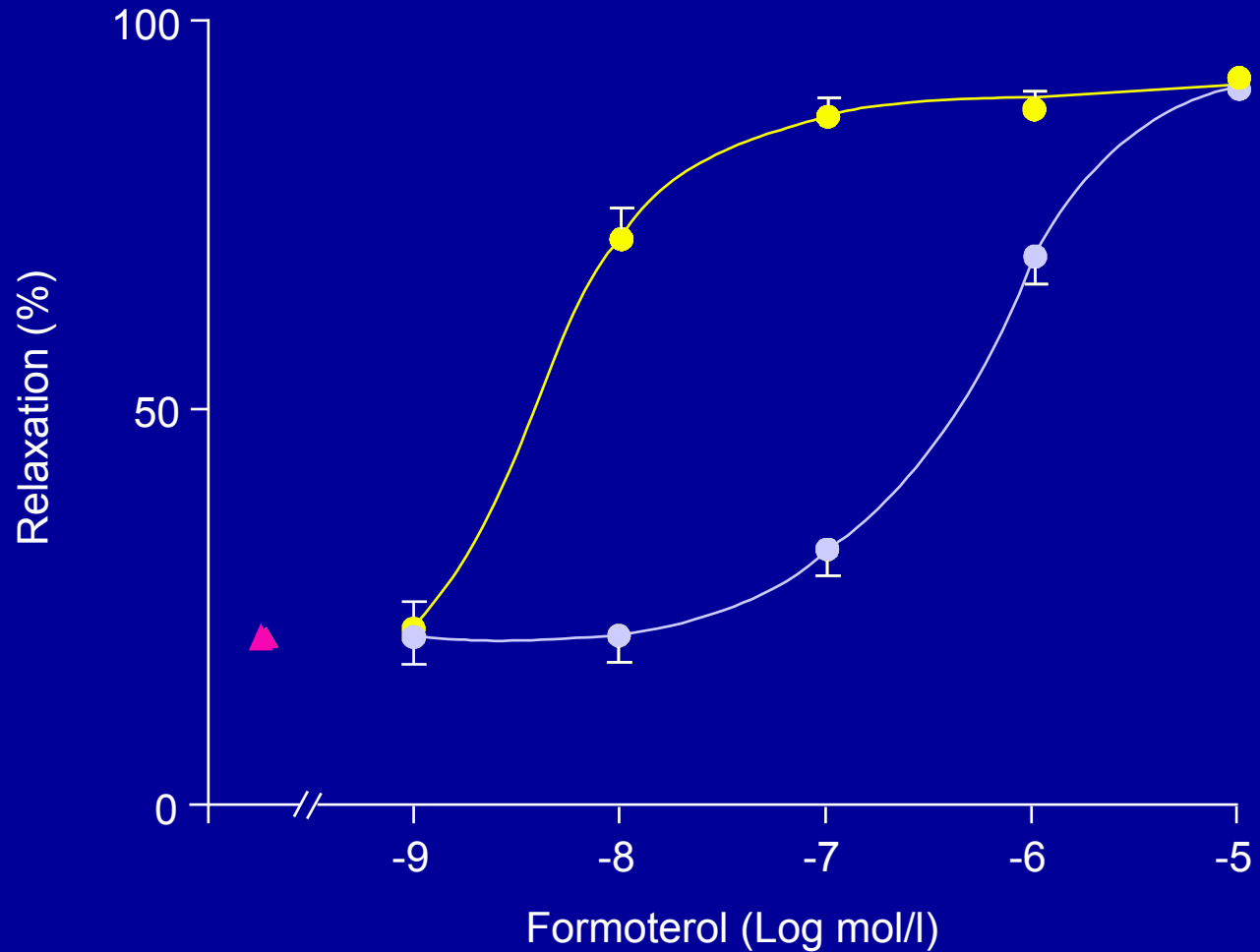
- Ο μερικός αγωνιστής, δρα και ως ανταγωνιστής του κατειλημένου υποδοχέα.
- Η σύνδεση σαλμετερόλης στον β_2 -υποδοχέα μειώνει την μετέπειτα απόκρισή του στην επινεφρίνη.

CLINICAL EFFICACY WITH FORMOTEROL IN THE ABSENCE OF A RESPONSE TO SALMETEROL: A REVIEW

J KOTTAKIS¹ MD, R WOOD² PhD, V LE GROS³ MD, G DELLA CIOPPA¹ MD, ¹Novartis Respiratory Research Centre,

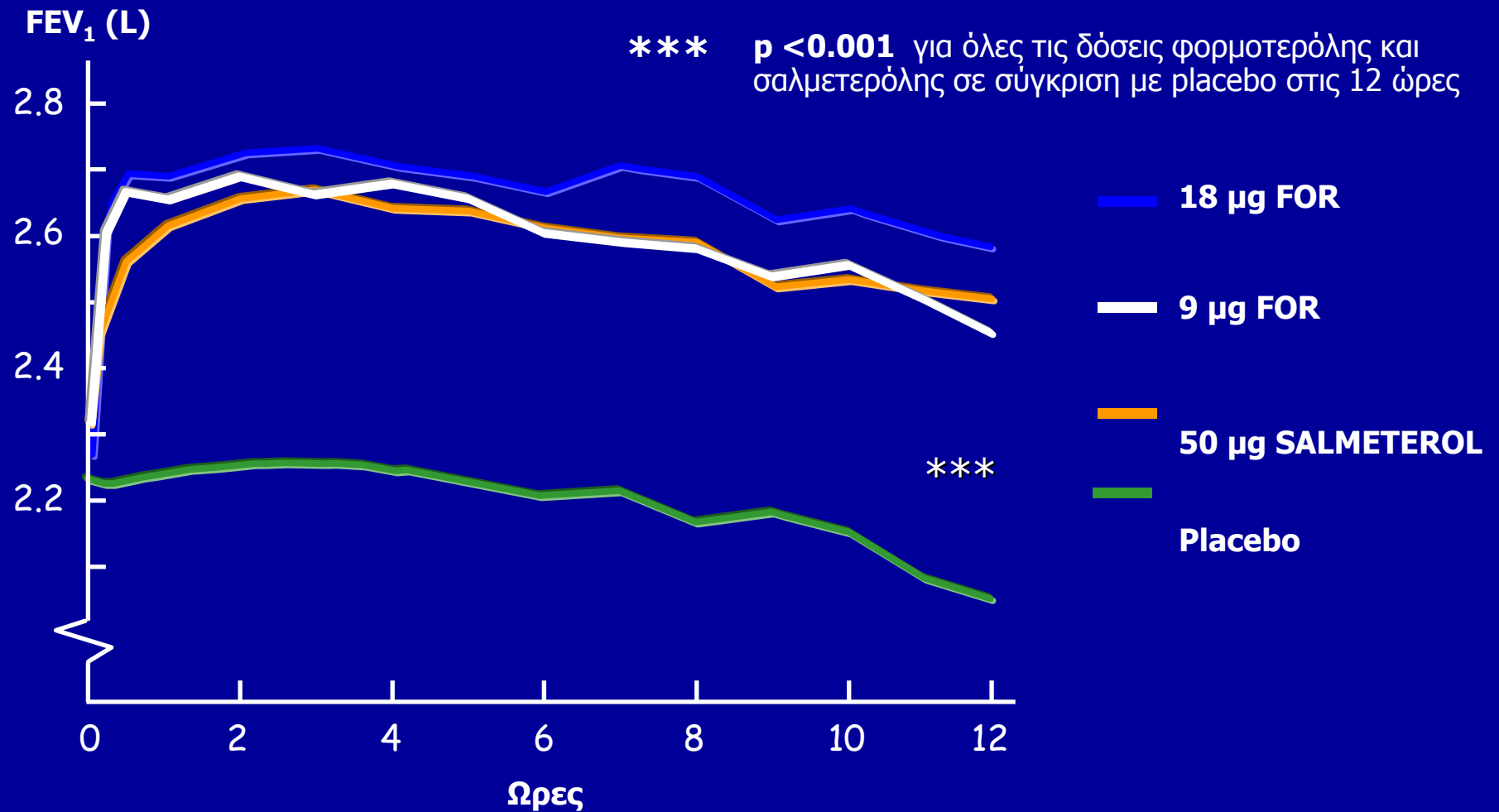
- Περιπτώσεις ασθματικών που δεν ανταποκρίνονται στη σαλμετερόλη, αλλά ανταποκρίνονται στη φορμοτερόλη.
- Φαρμακολογικές ιδιότητες (πλήρης αγωνιστής, μεγαλύτερη δραστικότητα και αποτελεσματικότητα, σαλμετερόλη ανταγωνίζεται τους SABA).
- Σημασία στο οξύ σοβαρό άσθμα.

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ β_2 -ΑΓΩΝΙΣΤΩΝ: Η ΣΑΛΜΕΤΕΡΟΛΗ ΑΝΑΣΤΕΛΛΕΙ ΤΗΝ ΑΠΟ ΤΗ ΦΟΡΜΟΤΕΡΟΛΗ ΠΡΟΚΑΛΟΥΜΕΝΗ ΒΡΟΓΧΟΔΙΑΣΤΟΛΗ

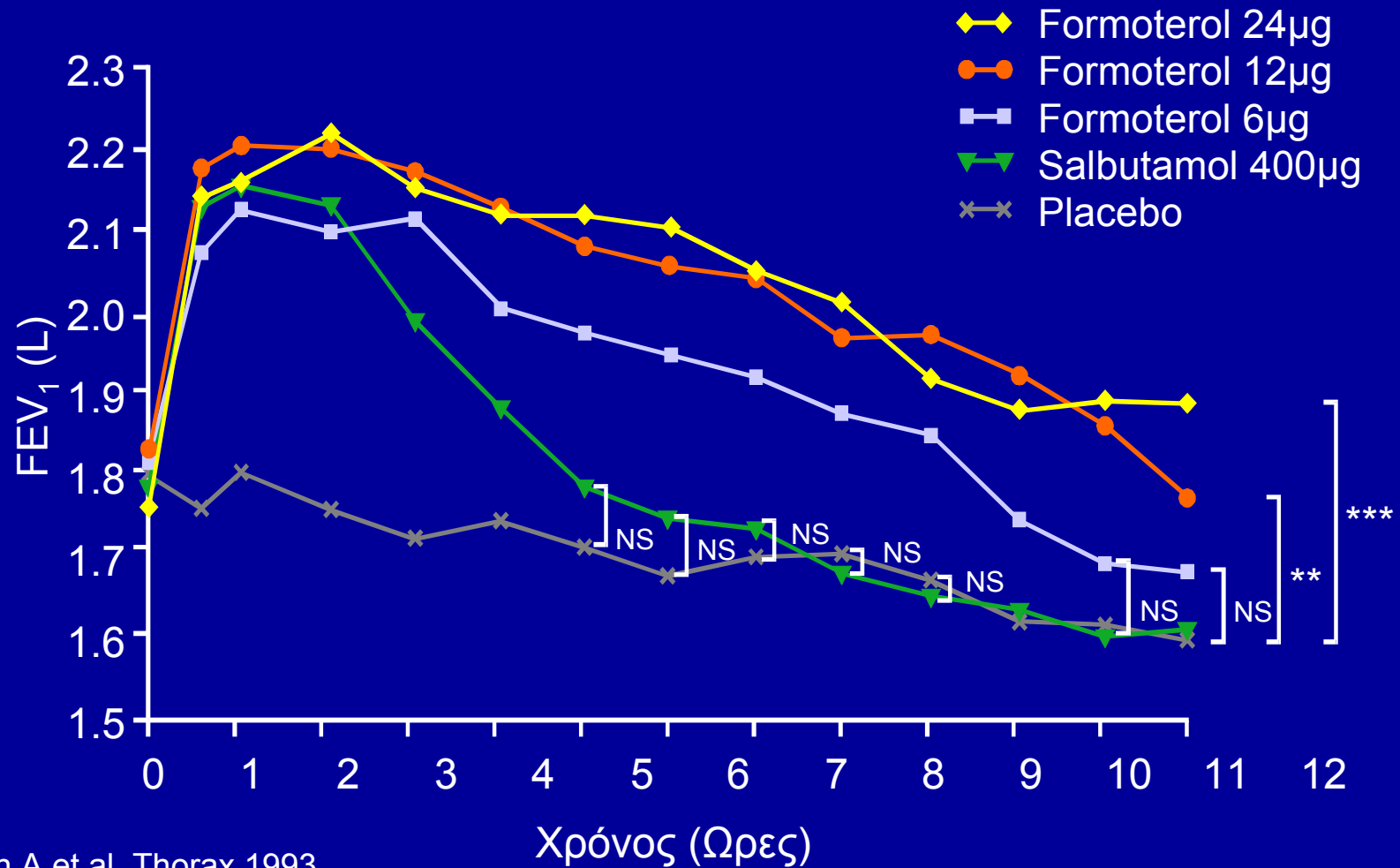


▲ Relaxant effect of 10 mmol/l salmeterol ● Formoterol alone ● Formoterol + 10 mmol/l salmeterol

6. ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΔΡΑΣΗΣ

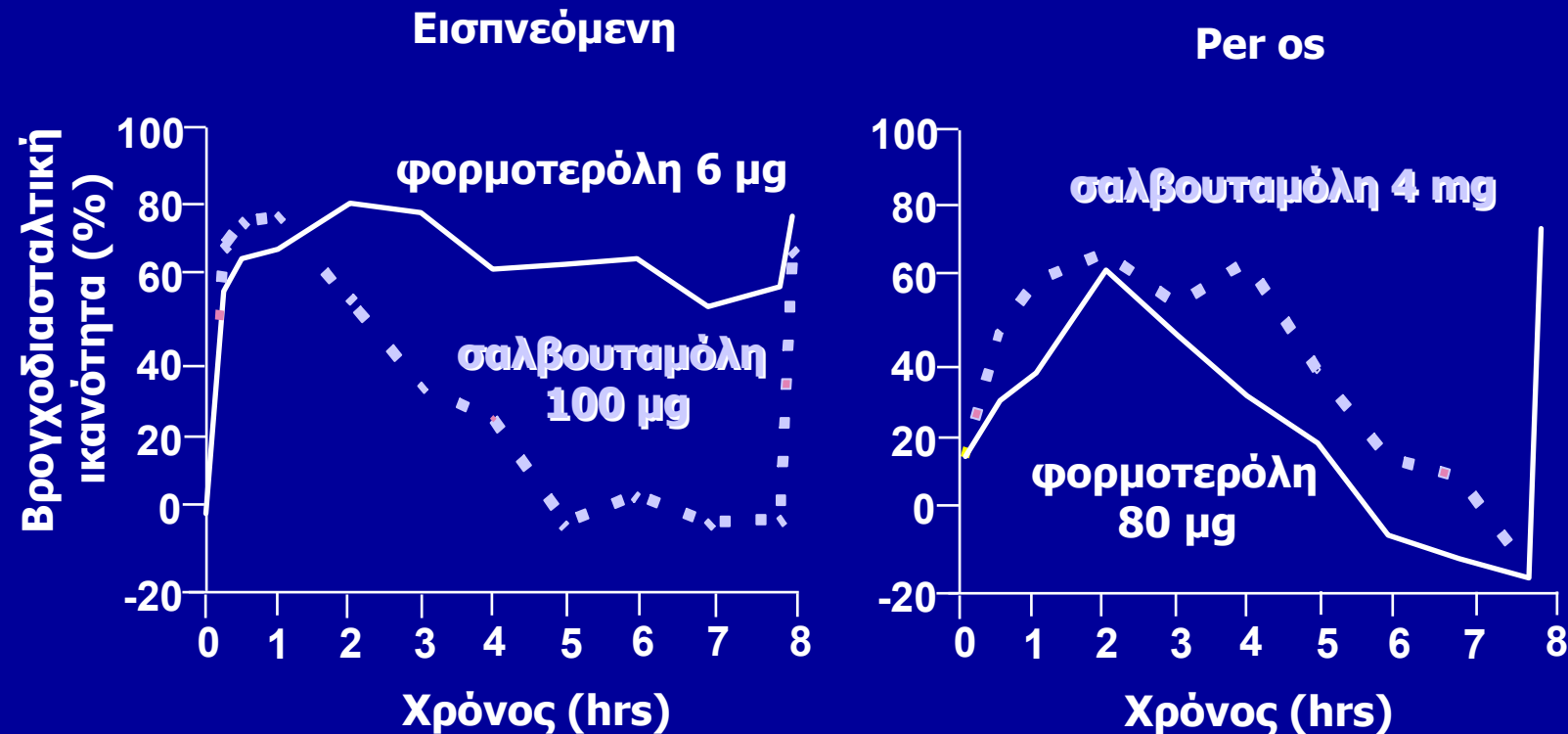


6. ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΔΡΑΣΗΣ



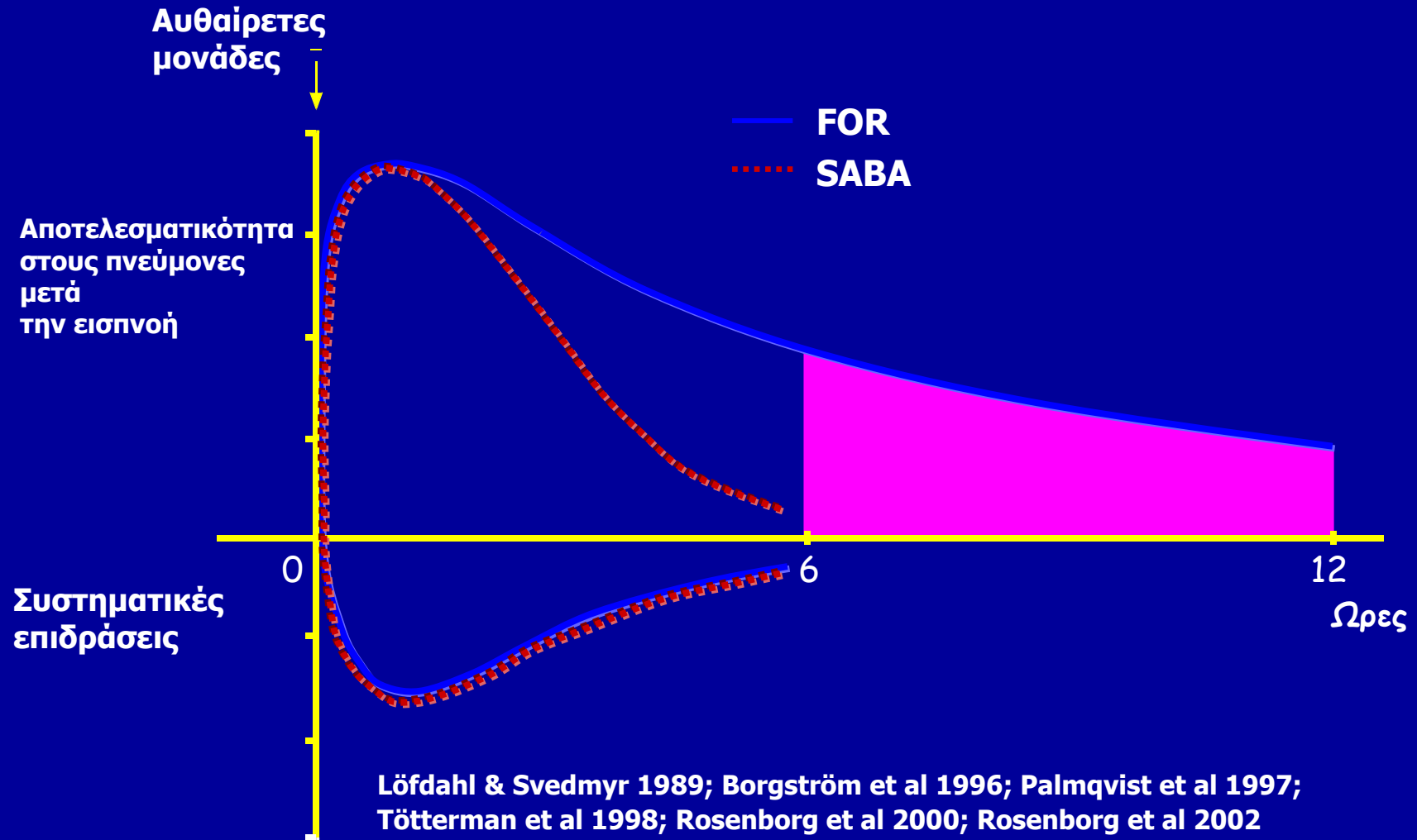
6. ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΔΡΑΣΗΣ inh vs per os φορμοτερόλη

Πρώτα πειράματα σε ανθρώπους



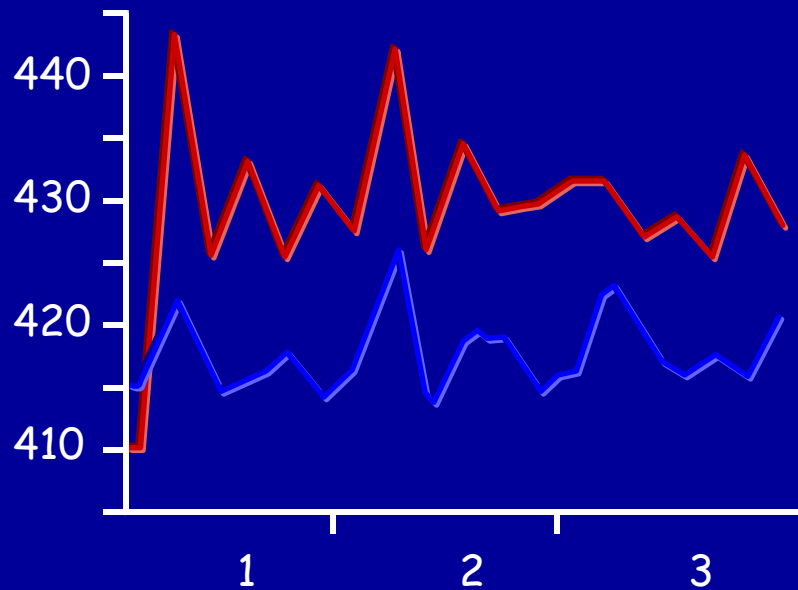
7. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ

Σχηματική περίληψη αποτελεσμάτων από κλινικές μελέτες



7. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ

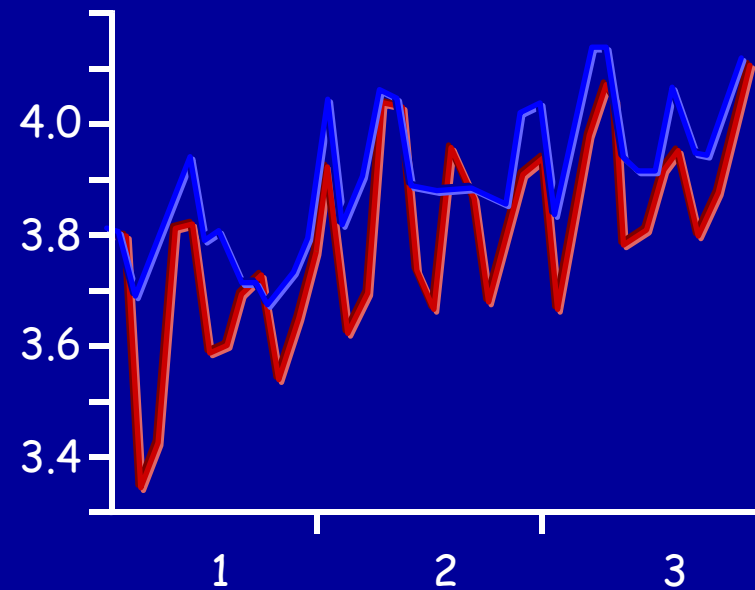
QTc (ms)



Ημέρες

— FOR 90 μg/ημέρα
— TER 10 mg/ημέρα

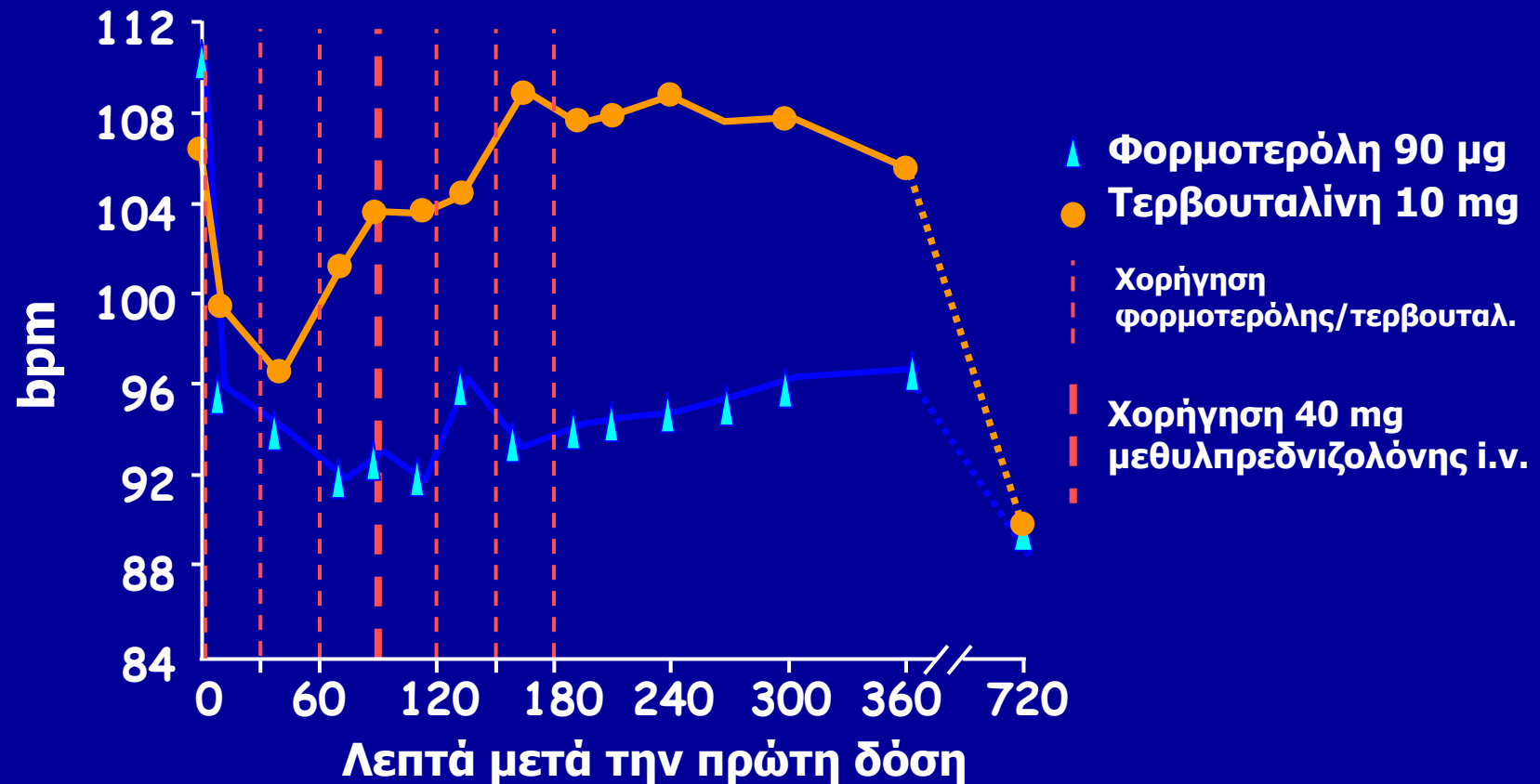
Επίπεδα καλίου του ορού
(mmol/L)



Ημέρες

7. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ

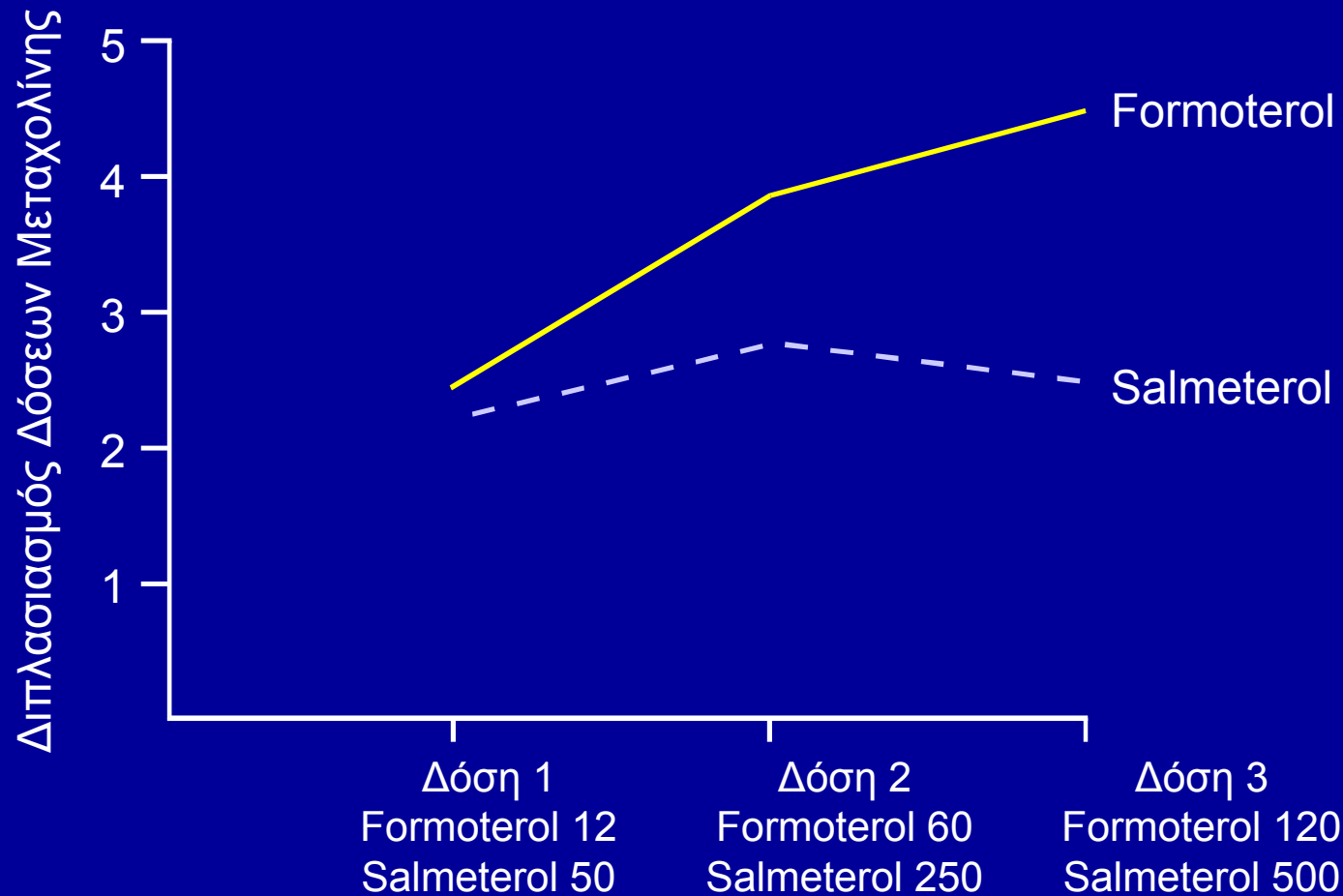
Καρδιακός ρυθμός
(παλμοί ανά λεπτό)



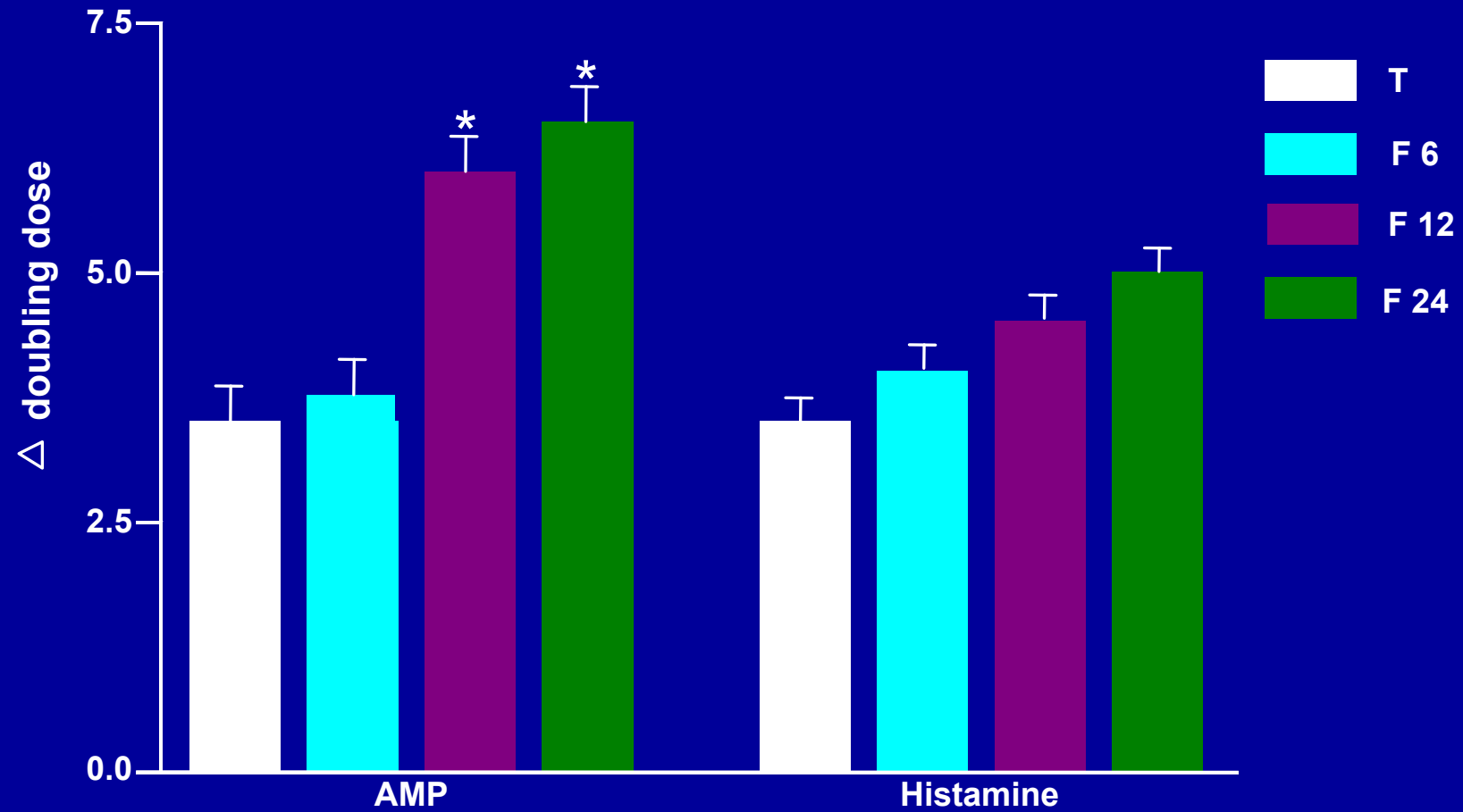
ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΦΟΡΜΟΤΕΡΟΛΗΣ

- Είναι **μετρίως λιπόφιλη**, άοσμη, μη υγροσκοπική και ελαφρά διαλυτή στο νερό και στα υδατικά διαλύματα
- Η εισπνεόμενη φορμοτερόλη εμφανίζει **μακρά διάρκεια** δράσης, ενώ η συστηματικά χορηγούμενη έχει **βραχεία διάρκεια** δράσης
- Η εισπνεόμενη φορμοτερόλη έχει **ταχεία έναρξη δράσης & μακρά διάρκεια δράσης**
- Εμφανίζει **υψηλή δραστικότητα**
- Είναι **πλήρης διεγέρτης**
- Εμφανίζει **υψηλή εκλεκτικότητα**
- **Επομένως για το ίδιο αποτέλεσμα έχει λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες.**

Η ΦΟΡΜΟΤΕΡΟΛΗ ΠΑΡΕΧΕΙ ΔΟΣΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΗ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ (ανταπόκριση στη μεταχολίνη)



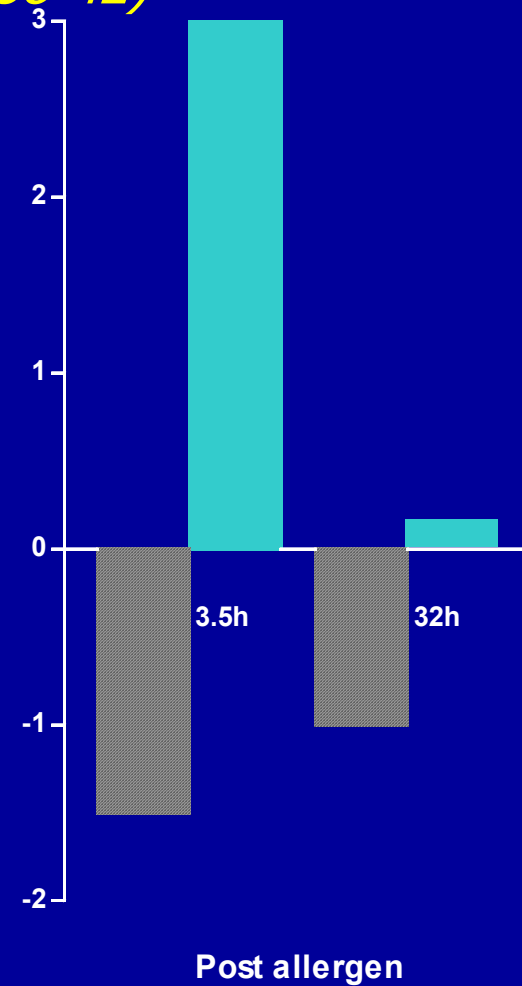
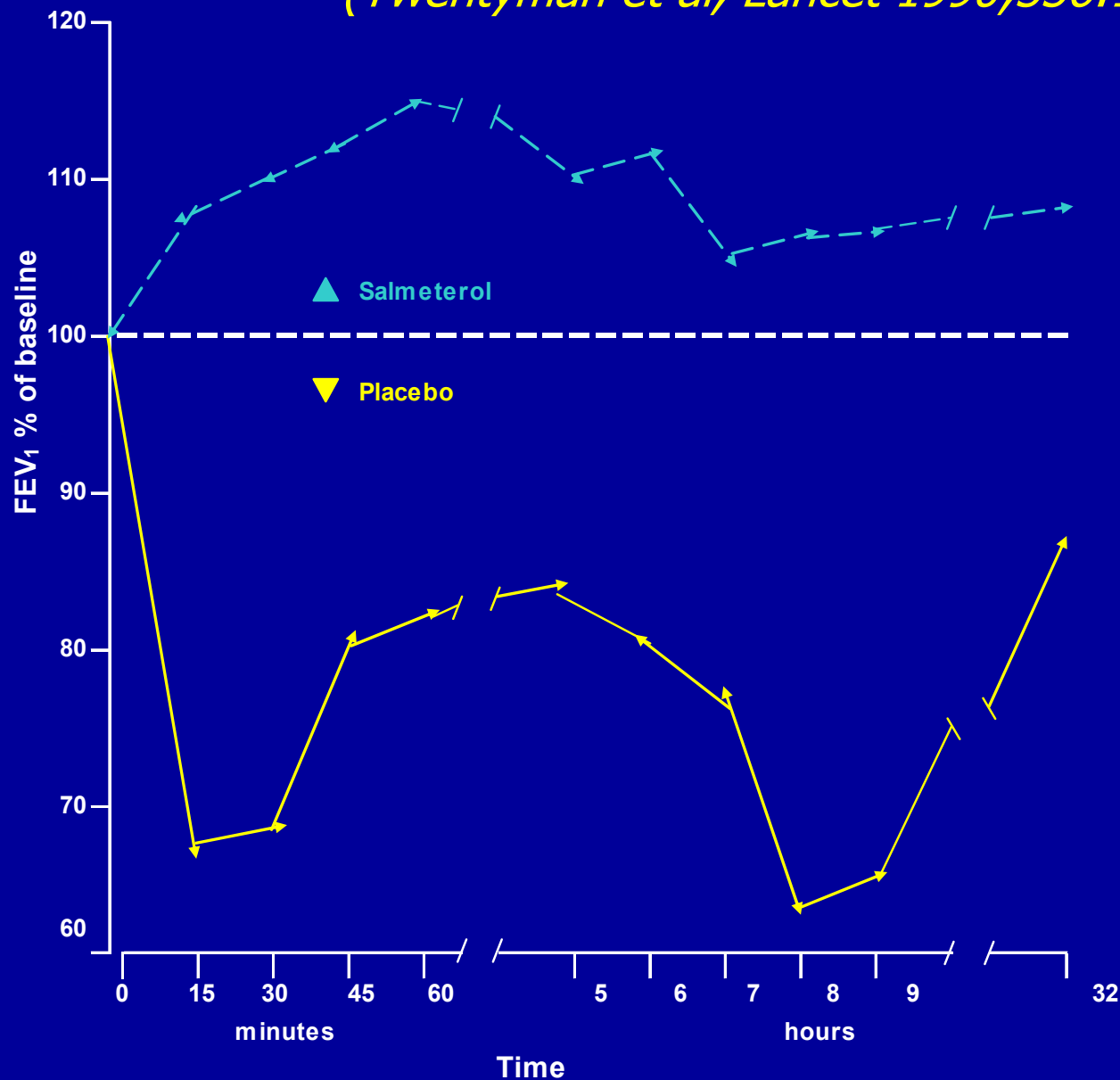
ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΑΠΟ ΒΗΡ (Formoterol vs Terbutaline)



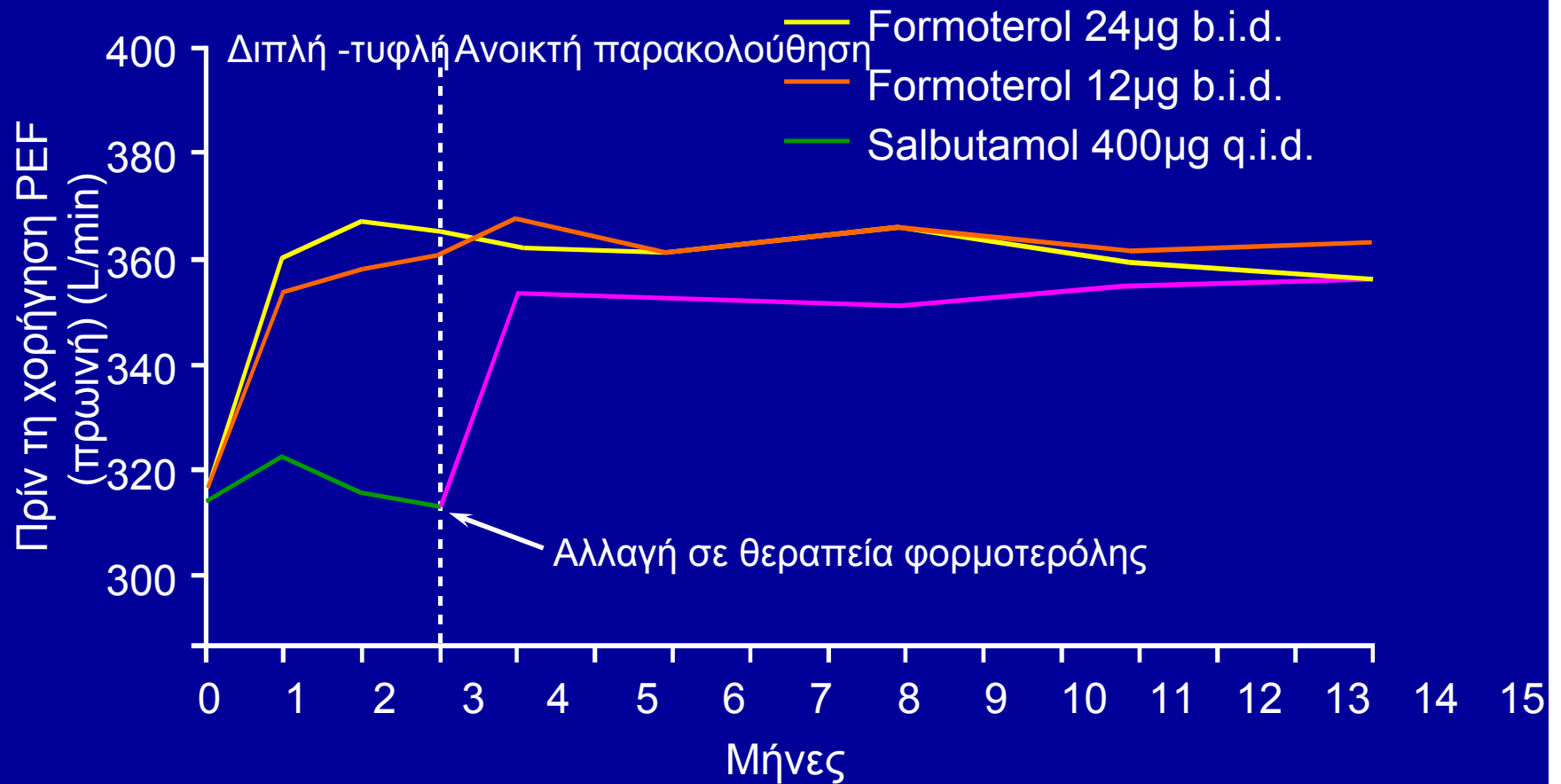
* P < 0.01 AMP vs histamine

ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΕΝΑΝΤΙ ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΕΠΑΓΩΓΜΕΝΟΥ ΑΠ'Ο ΑΛΛΕΡΓΙΟΓΟΝΟ ΑΠΟ ΤΗ ΣΑΛΜΕΤΕΡΟΛΗ

(Twentyman et al, Lancet 1990;336:1338-42)

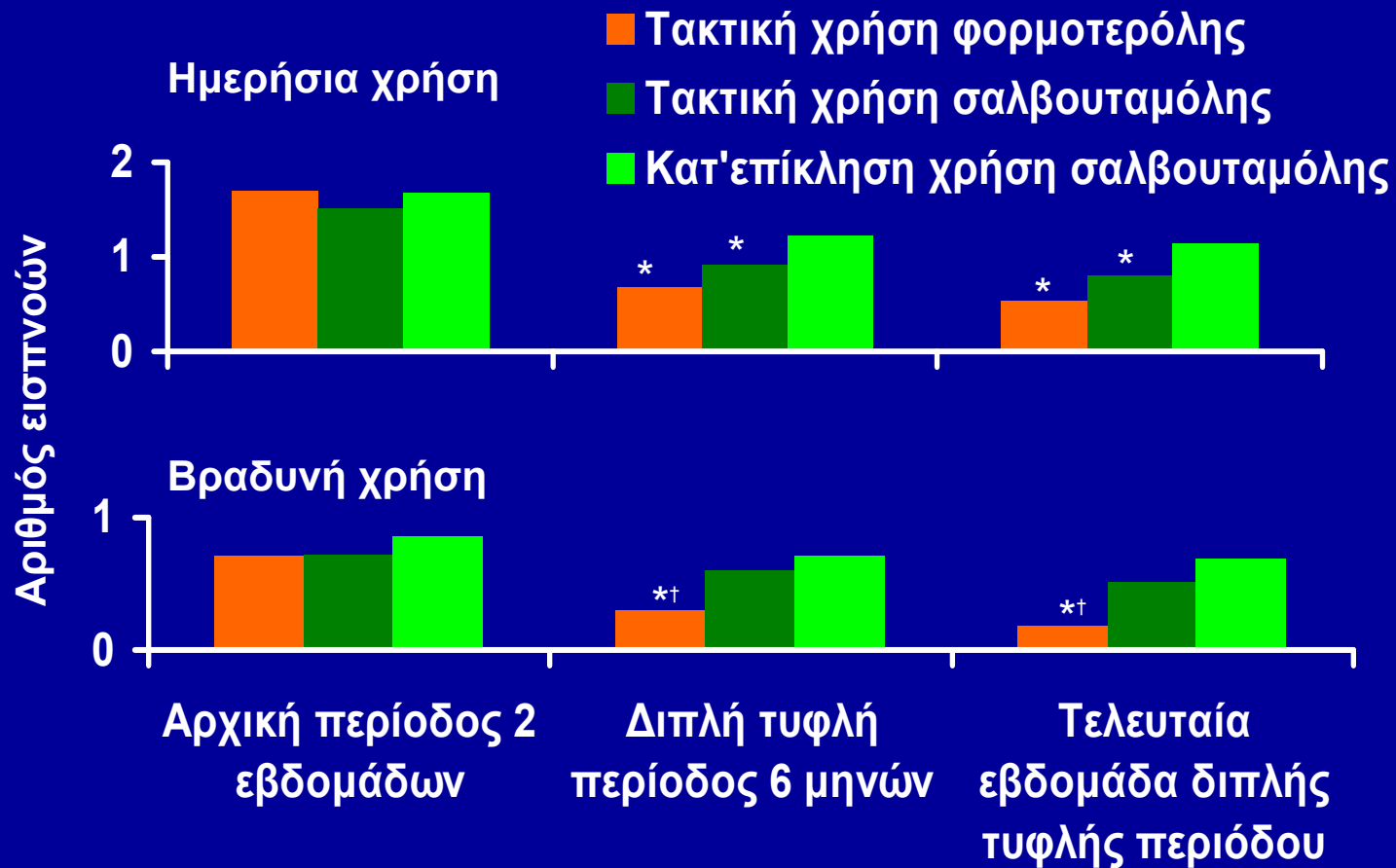


Η ΦΟΡΜΟΤΕΡΟΛΗ ΠΑΡΕΧΕΙ ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΚΑΙ ΣΤΑΘΕΡΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ



Clinical trial report DP/RD2 (data on file, Novartis Pharma AG)
and Maesen FPV et al. Eur Respir J 1994 (abstract)

Η ΦΟΡΜΟΤΕΡΟΛΗ ↓ ΤΙΣ ΕΙΣΠΝΟΕΣ ΔΙΑΣΩΣΗΣ

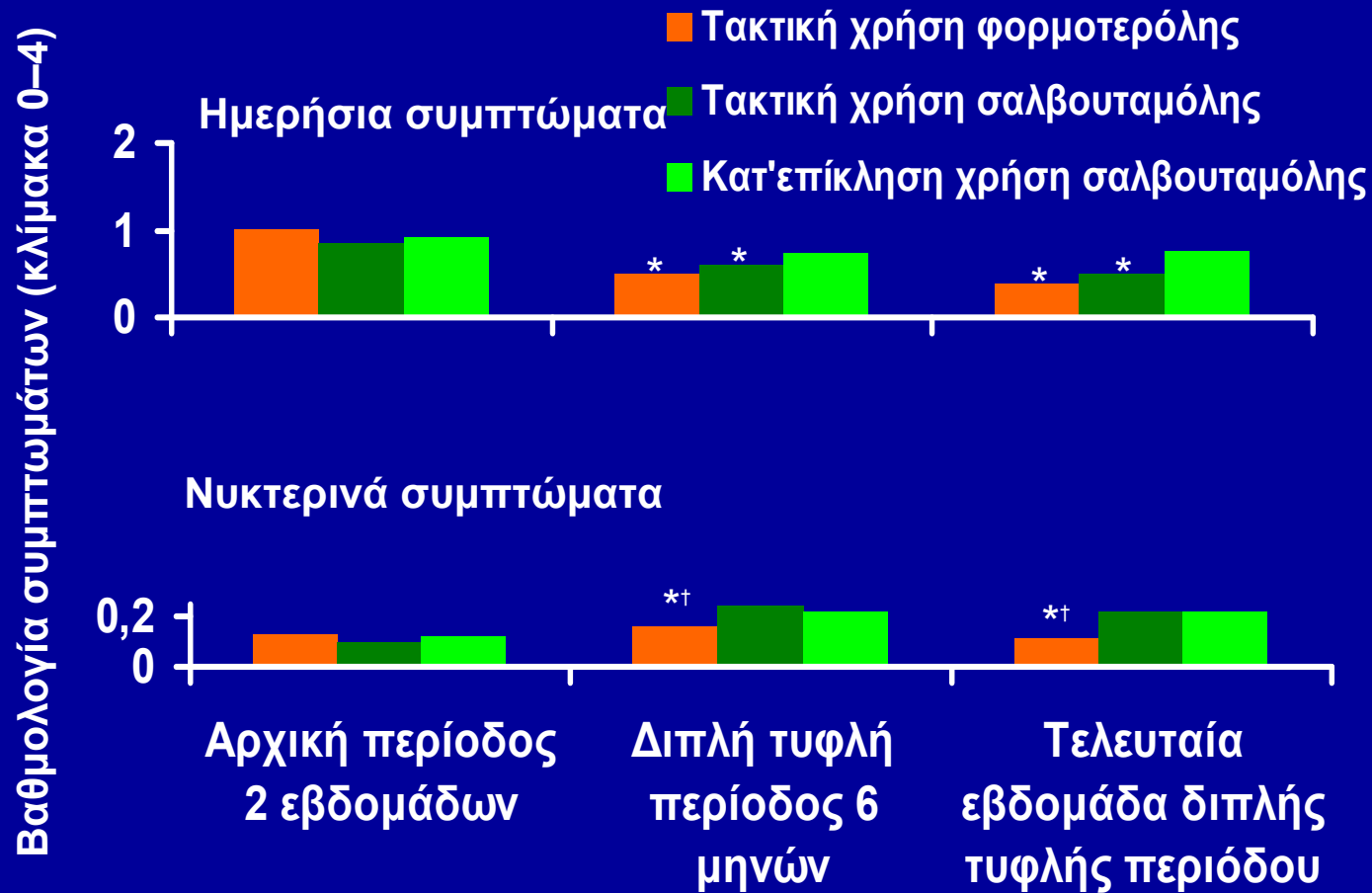


Στατιστικά σημαντική vs

*κατ'επίκληση χρήση σαλβουταμόλης;

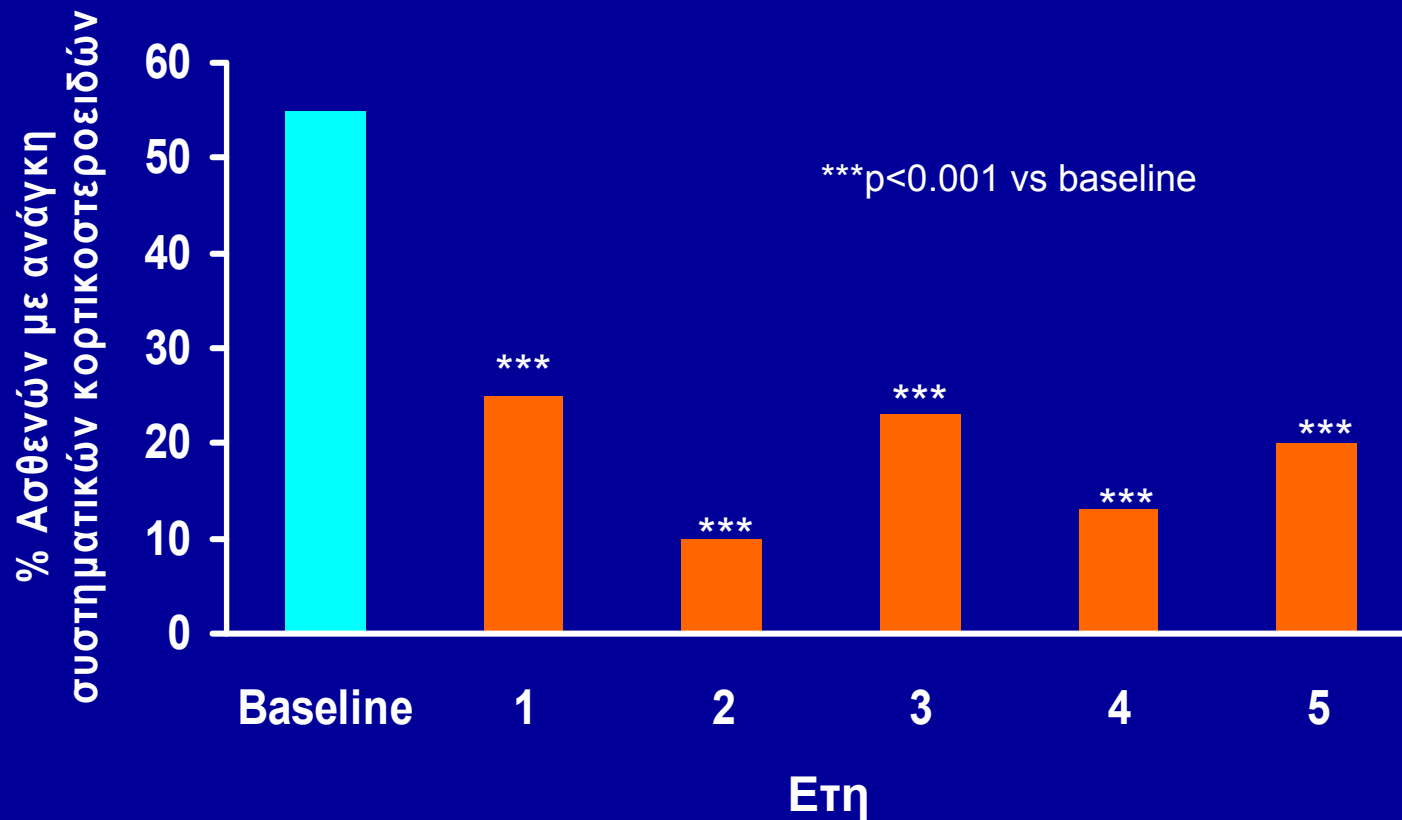
†τακτική χρήση σαλβουταμόλης

Η ΦΟΡΜΟΤΕΡΟΛΗ ΕΛΕΓΧΕΙ ΤΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ



Στατιστικά σημαντική vs
 *κατ'επίκληση χρήση σαλβουταμόλης;
 †τακτική χρήση σαλβουταμόλης

Η ΦΟΡΜΟΤΕΡΟΛΗ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΠΡΟΚΑΛΕΙ ΜΕΙΩΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΟΞΥΝΣΕΩΝ



ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΩΝ β_2 -ΔΙΕΓΕΡΤΩΝ

ΒΡΑΧΕΙΑΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ (SABAs) ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΤΙΚΑ

- Δρουν γρήγορα ανοκουφίζοντας τον βρογχόσπασμο και τα οξέα συμπτώματα όπως βήχα, συριγμό και συσφι-κτικό αίσθημα (“εισπνοές διάσωσης” “rescue medication”)
- Βραχείας Διάρκειας Βρογχοδιαστολής (4–6 h).
- Ταχεία έναρξη δράσης (1–3 min)

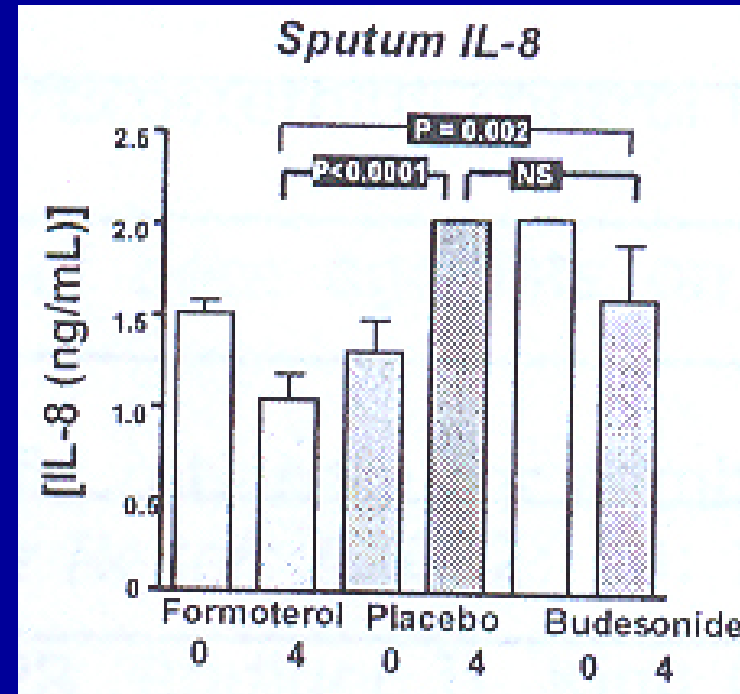
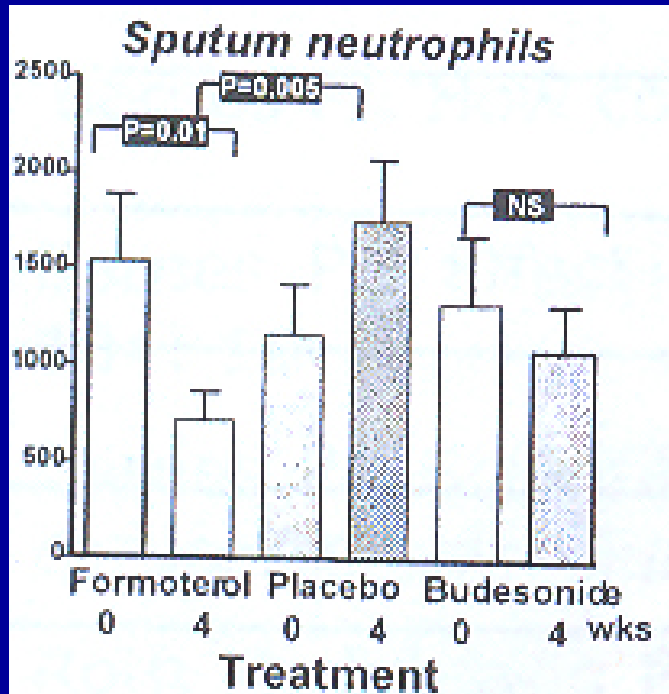
ΜΑΚΡΑΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ (LABAs) ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΑ

- Χρησιμοποιούνται καθημερινά για επίτευξη και διατήρηση του ελέγχου στο Επιμένον Ασθμα.
- Μακράς Διάρκειας Βρογχοδιαστολής (12 h).
- Ταχεία έναρξη δράσης (1–3 min FOR) ή σχετι-κά καθυστερημένη (10-20 min SALMETEROL).
- Βελτιώνουν FEV₁, PEF, QL.
- ↓ συμπτώματα, ανάγκη για “εισπνοές διάσωσης”, ΔCS (“steroid sparing”), παροξύνσεις (+CS)
- Προλαμβάνουν το Ασθμα από Άσκηση (EIB).
- Προφυλάσσουν από ταχυφυλαξία.

ΓΙΑΤΙ ΟΙ LABAs ΒΕΛΤΙΩΝΟΥΝ ΤΟΝ ΕΛΕΓΧΟ ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ;

- ↓ Το οίδημα των αεραγωγών, μειώνοντας την εξοίδηση του πλάσματος.
- Επηρεάζουν τα αισθητήρια νεύρα των αεραγωγών.
- ↓ την απελευθέρωση φλεγμονωδών διαβιβαστών από τα μαστοκύτταρα.
- ↓ τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα.
- Ενεργοποιούν τους υποδοχείς κορτικοειδών.

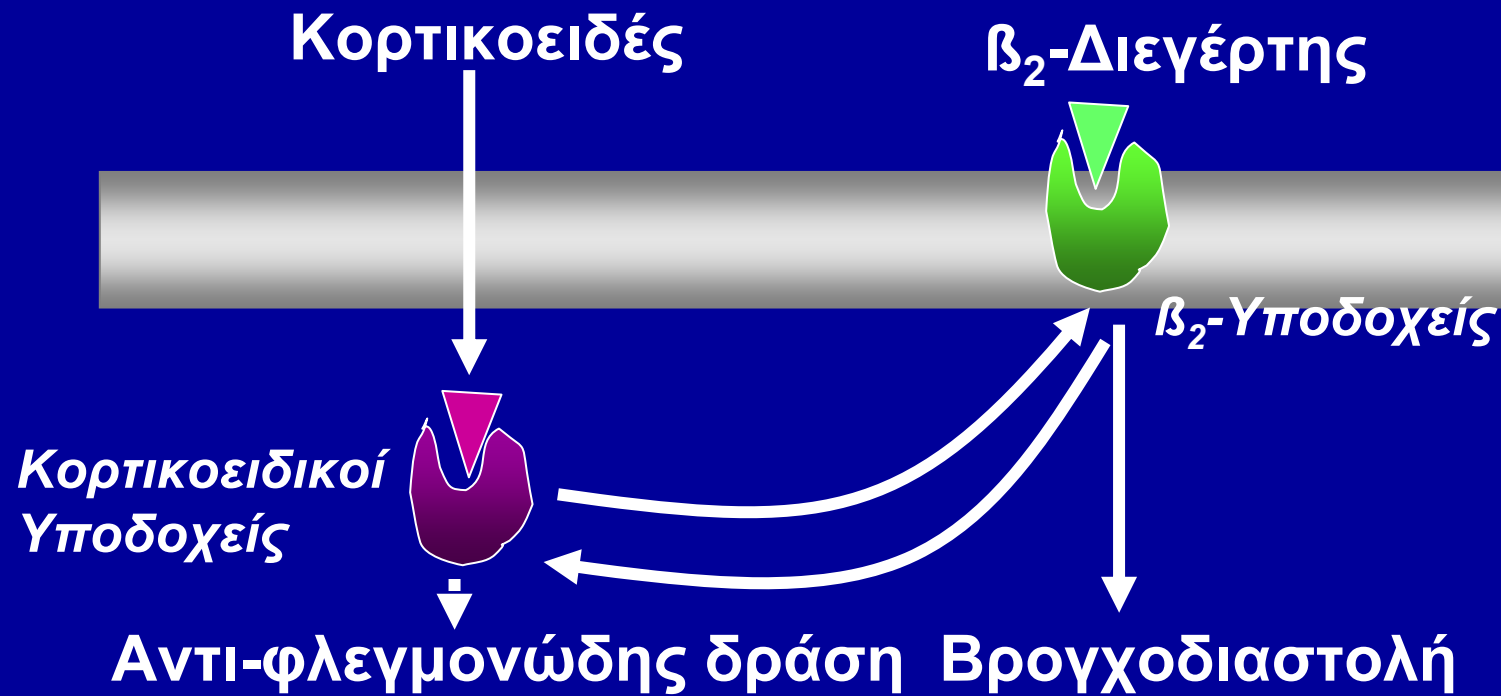
ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΦΟΡΜΟΤΕΡΟΛΗΣ ΣΤΑ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΑ ΤΩΝ ΠΤΥΕΛΩΝ



ΤΑ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΑ ΕΙΝΑΙ ΑΥΞΗΜΕΝΑ ΣΕ ΠΑΡΟΞΥΝΣΕΙΣ ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΣΤΟ ΣΟΒΑΡΟ ΑΣΘΜΑ

ΤΟ ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΜΕΙΩΝΕΙ ΤΗ
ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ICS ΚΙ
ΕΠΟΜΕΝΩΣ ΟΙ ΑΣΘΜΑΤΙΚΟΙ ΠΟΥ
ΚΑΠΝΙΖΟΥΝ ΑΠΑΙΤΟΥΝ ΥΨΗΛΟΤΕΡΕΣ
ΔΟΣΕΙΣ ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΩΝ

ΔΡΑΣΗ ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΩΝ ΚΑΙ β_2 -διεγερτών



- Δράση ICS σε β_2 -υποδοχείς
- Δράση β_2 -υποδοχέων σε CS υποδοχείς

Νέος Μικροσωματιδιακός Σταθερός Συνδυασμός

Φορμοτερόλη

6 μgr

Ποσότητα σωματιδίων ιδανικού
μεγέθους

FPD 2.2 μg (42.85%)

Μπεκλομεθαζόνη

100 μgr

Ποσότητα σωματιδίων ιδανικού
μεγέθους

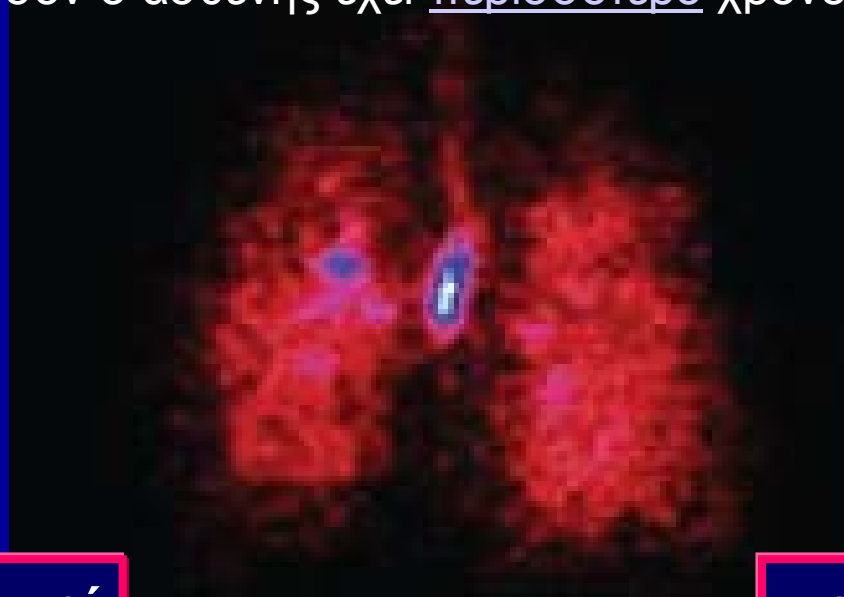
FPD 36.1 μg (42.78%)

Τα δύο συστατικά επιδεικνύουν παρόμοια κατανομή μεγέθους σωματιδίων, εξασφαλίζοντας μια ομοιογενή απόδοση του φαρμάκου σε όλο το βρογχικό δέντρο.

Το μεγάλο κλάσμα σωματιδίων ιδανικού μεγέθους εξασφαλίζει υψηλή πνευμονική εναπόθεση και για τα δύο συστατικά.

Τεχνολογία Modulite (μικροσωματιδιακού αερολύματος) στοχεύουμε στους περιφερικούς αεραγωγούς : Ομοιόμορφη κατανομή σε όλο τον πνεύμονα

Το εκνέφωμα σε κάθε puff είναι Χ 3 πιο παρατεταμένο και με μικρότερη ταχύτητα, σε σχέση με τα MDIs, ΔΙΑΣΦΑΛΙΖΟΝΤΑΣ ευκολότερη συμμόρφωση, εφόσον ο ασθενής έχει περισσότερο χρόνο για να εισπνεύσει.



Κεντρικοί αεραγωγοί
48-52%

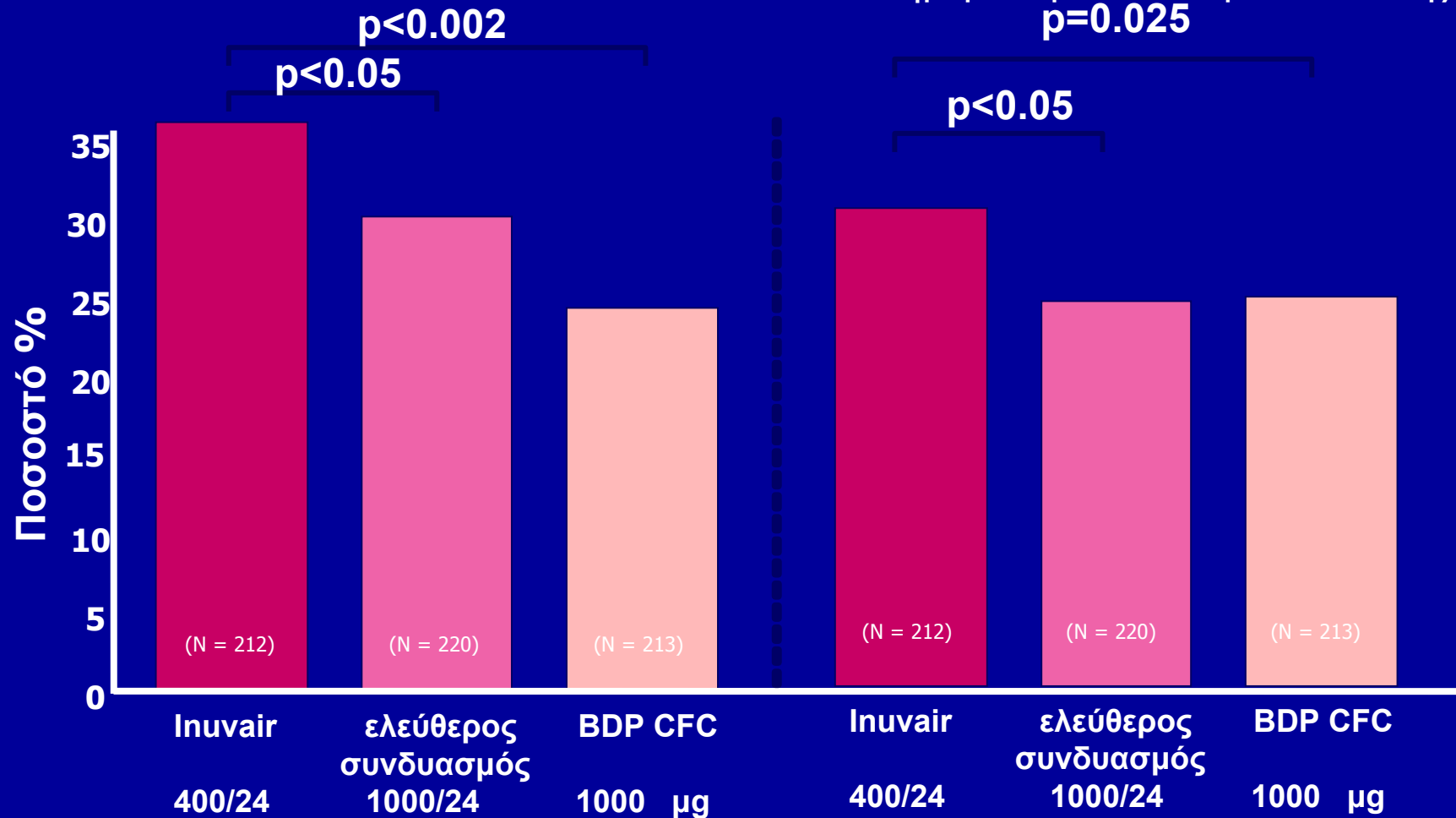
Περιφερικοί αεραγωγοί
42-48%

ΦΟΡΜΟΤΕΡΟΛΗ 6μg/ ΜΠΕΚΛΟΜΕΘΑΖΟΝΗ 100μg pMDI

Μέτριο προς σοβαρό άσθμα, 6μηνη θεραπεία

Ημέρες ελεύθερες συμπτωμάτων

% ημερών με το άσθμα υπό έλεγχο
 $p=0.025$

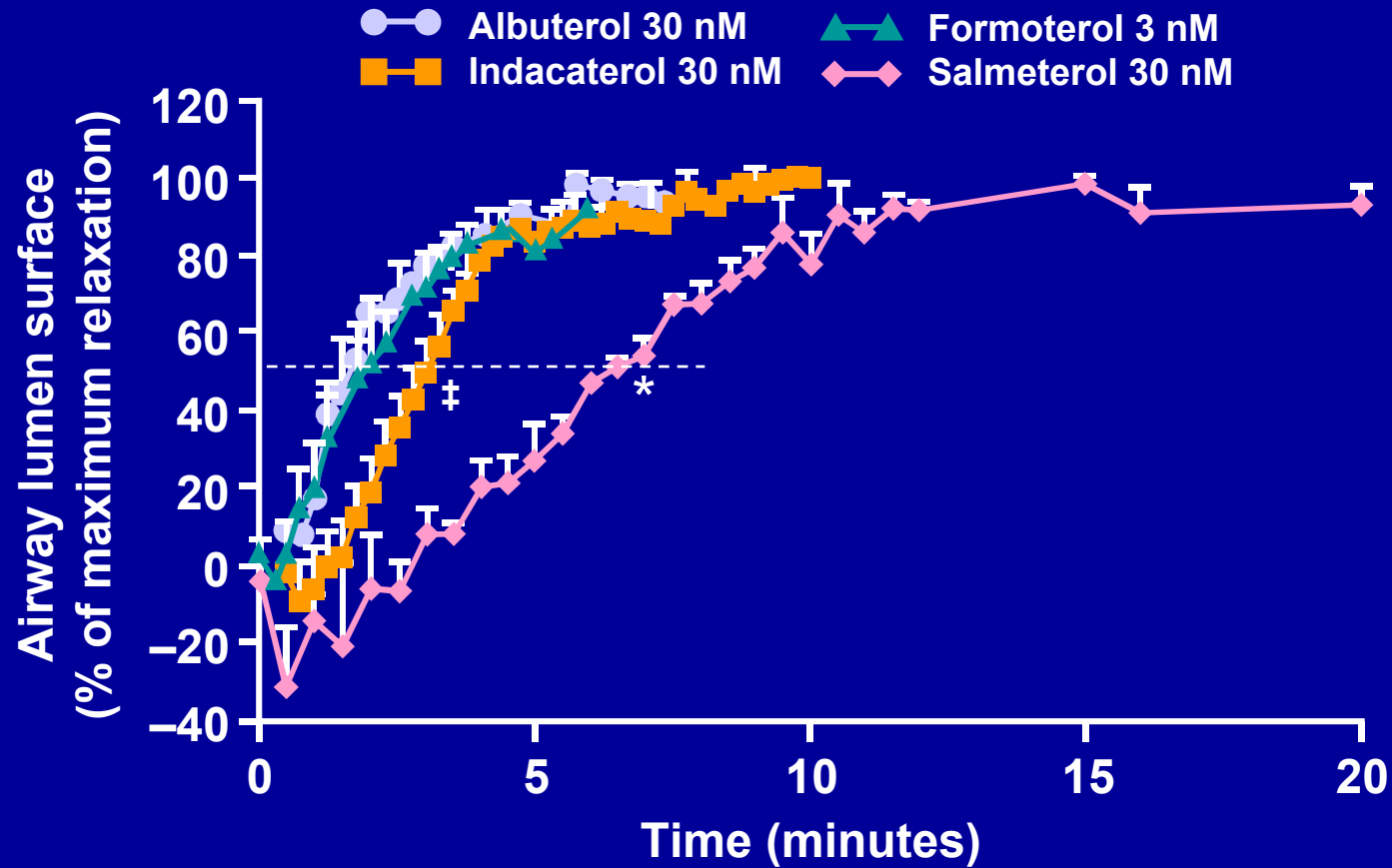


ULTRA-LABA: Indacaterol

- Ταχεία έναρξη δράσης.
- Μακρά δράση (μια φορά την ημέρα).
- πλήρης αγωνιστής (Maximal effect, No inhibition of other bronchodilators).
- όχι ταχυφυλαξία

Indacaterol: ταχεία έναρξη δράσης

Human lung slices



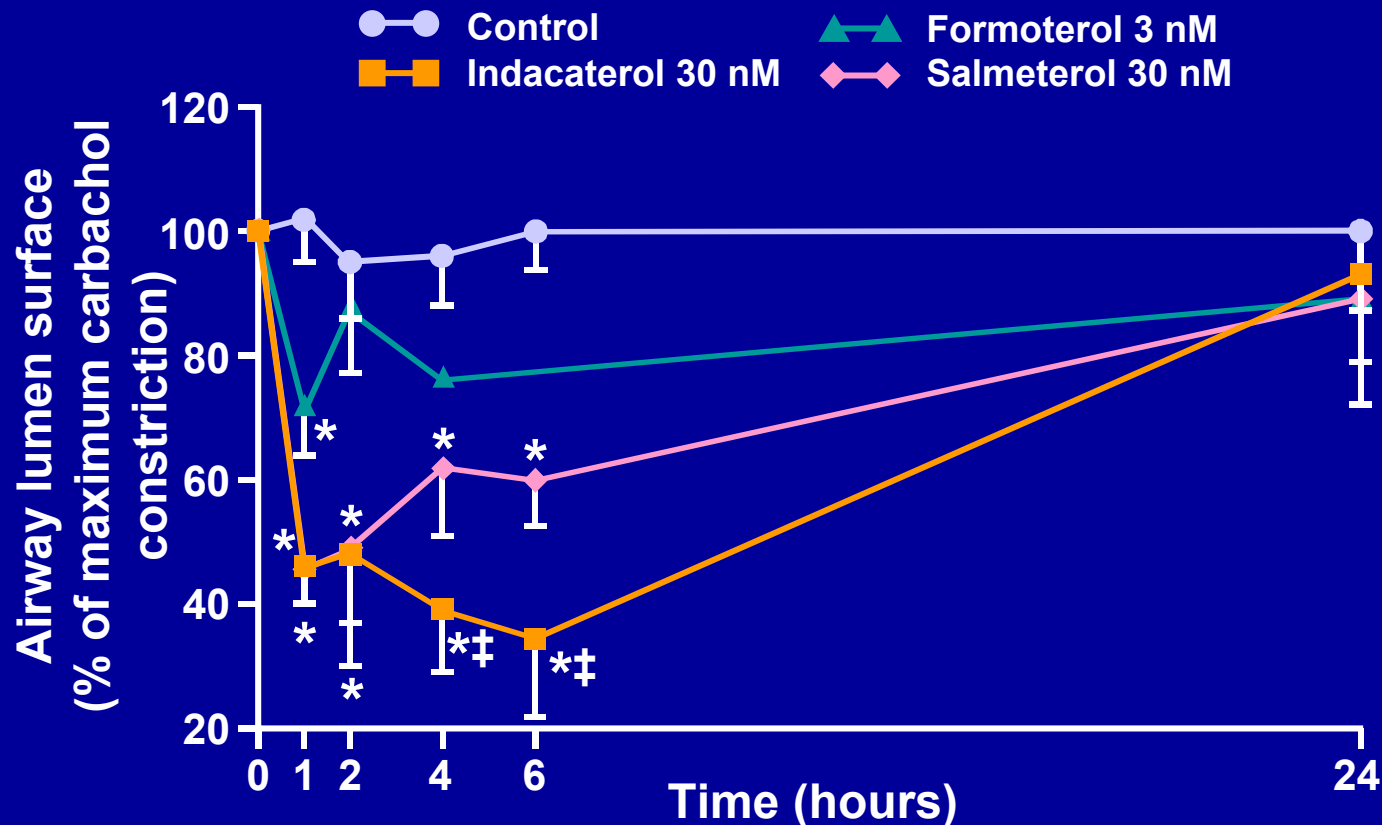
*p<0.05 vs albuterol, formoterol and indacaterol

‡p<0.05 vs albuterol, formoterol

Adapted from Sturton et al. 2008

Indacaterol: παρατεταμένος χρόνος δράσης

Human lung slices



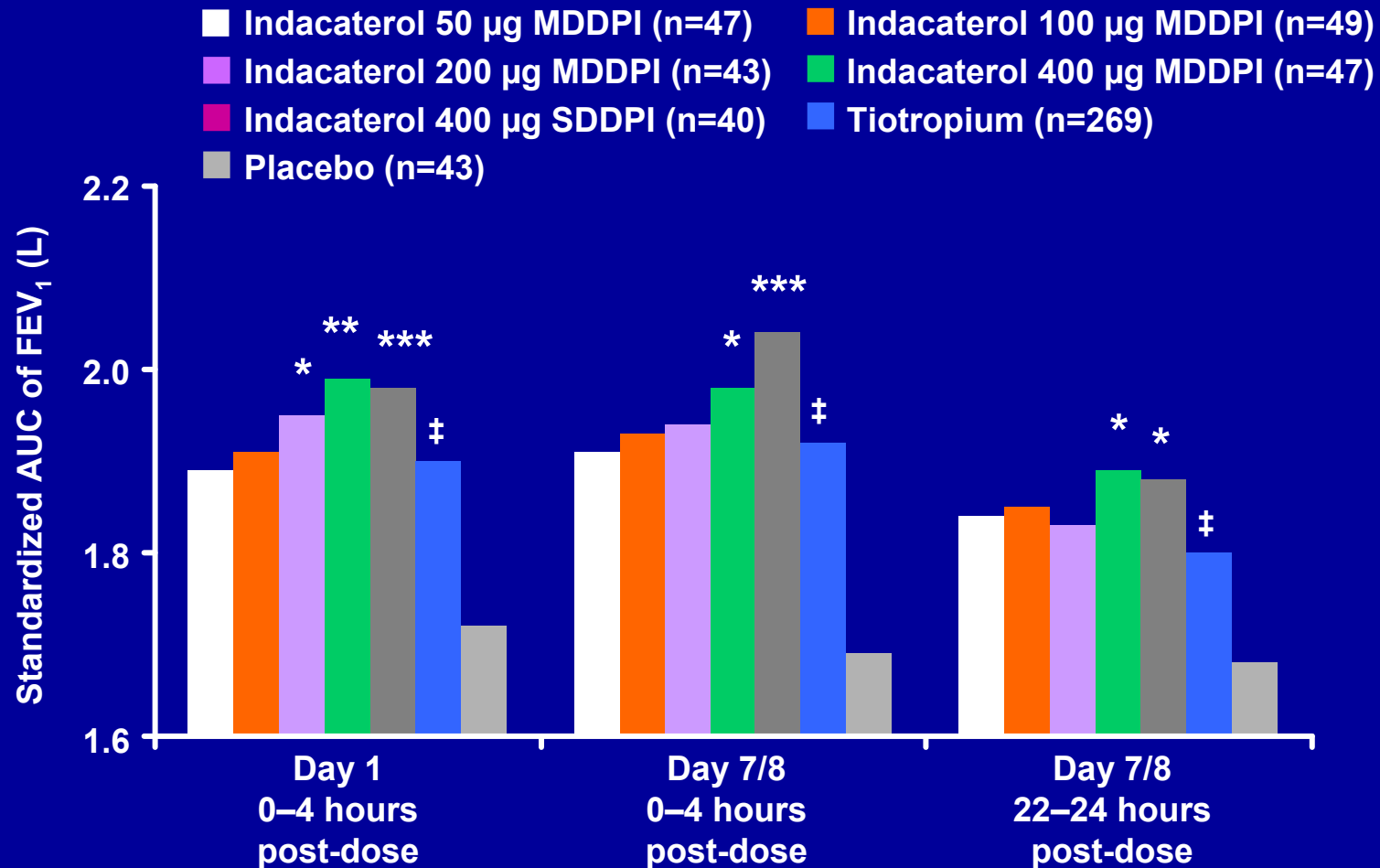
Data presented as mean-SEM (2-7 patients)

* $p < 0.05$ vs control

‡ $p < 0.05$ vs salmeterol

Adapted from Sturton et al. 2008

Indacaterol vs tiotropium

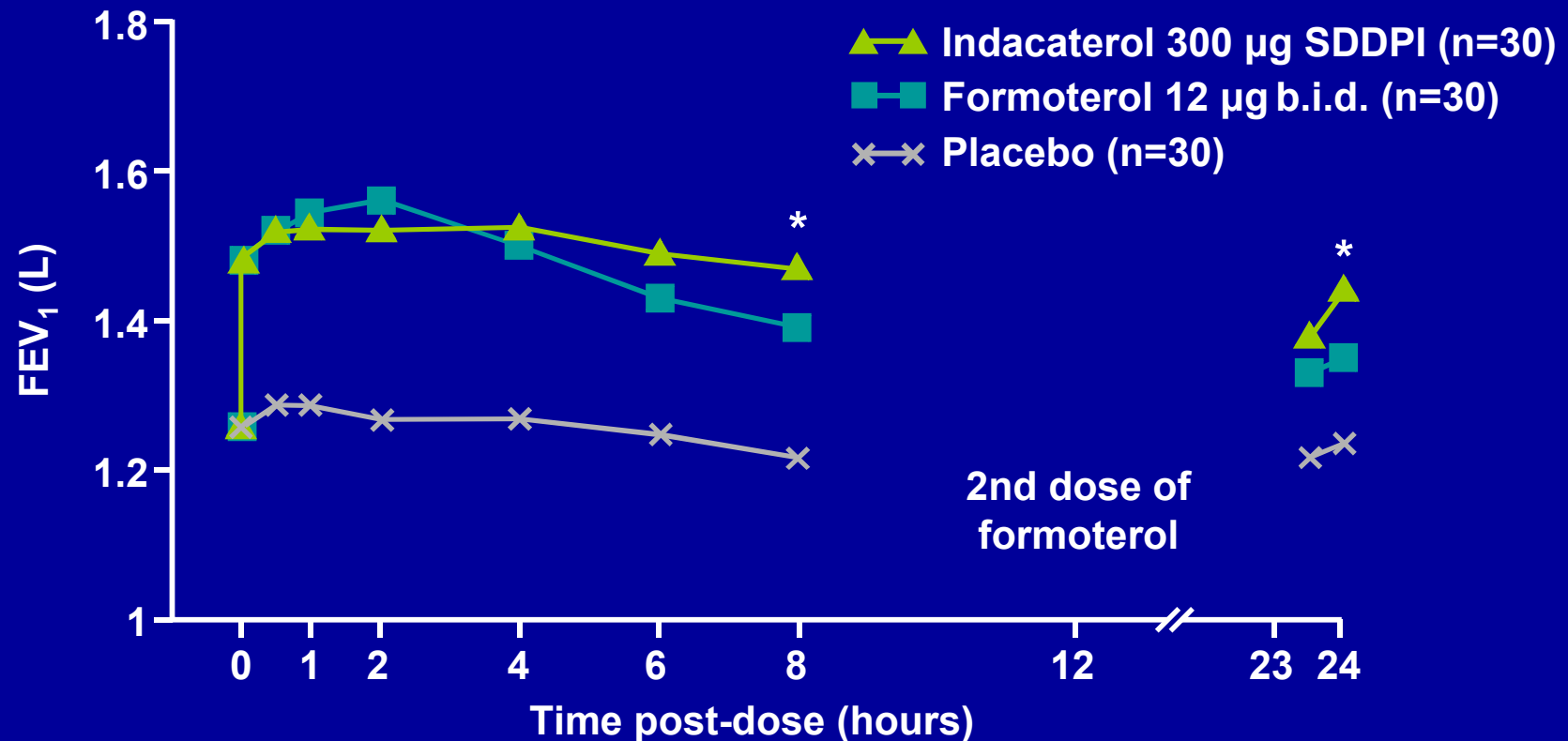


*p<0.05 vs tiotropium, **p=0.001, ***p≤0.001

‡Tiotropium vs placebo significant at all time points (p<0.0001)

Rennard et al. 2008

Indacaterol x1 vs formoterol x2



p<0.001 indacaterol vs placebo at all time points

***p<0.05 vs formoterol**

Pascoe et al. (ERS abstract) 2007

Indacaterol

- Συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα με tiotropium και formoterol
- Αποδεκτή ασφάλεια και ανεκτικότητα.
- Φάση III μελέτες.

ΟΙ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΑ ΥΠΕΡΚΕΙΜΕΝΑ ΠΤΥΕΛΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΟΒΑΡΟ ΜΗ ΑΛΛΕΡΓΙΚΟ ΑΣΘΜΑ ΜΟΙΑΖΟΥΝ ΜΕ ΑΥΤΟΥΣ ΤΩΝ ΧΑΠ

- ↑ IL-1, IL-6, IL-8, IP-10, IL-12 (p40), MCP-1, MIP-1, F-, RANTES, eotaxin, INF-γ σε σοβαρό μη αλλεργικό άσθμα.
- - ↑ IL-1, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12(p40), IP-10, MCP-1, MIP-1a σε ΧΑΠ.
- - Επομένως οι ασθενείς με σοβαρό μη αλλεργικό άσθμα υποδεικνύουν περισσότερο TH₁ απόκριση με ανάμειξη ουδετεροφίλων και μακροφάγων, εικόνα που μοιάζει με αυτή των ασθενών με ΧΑΠ.

Katsaounou P. et al, Comparison between mediators in sputum supernatants of COPD patients and severe non allergic asthmatics. ATS 2008

ΒΕΛΤΙΩΝΟΝΤΑΣ ΤΟ ΚΟΣΤΟΣ/ΟΦΕΛΟΣ ADD-ON ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

ΧΑΜΗΛΗ ΔΟΣΗ ICS (400μg)

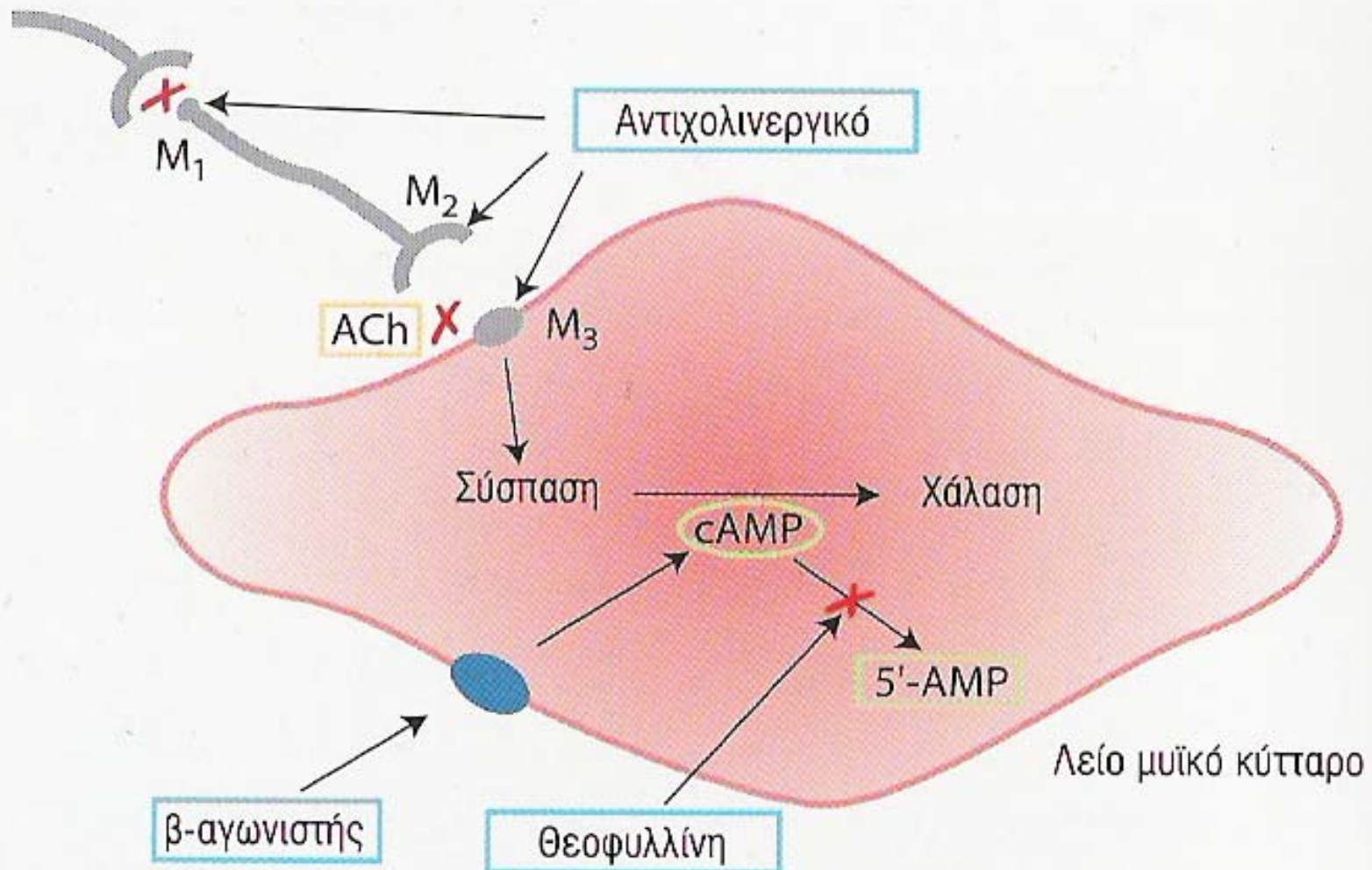
ΕΦΟΣΟΝ ΤΟ ΑΣΘΜΑ ΔΕΝ ΕΛΕΓΧΕΤΑΙ

↑ ΔΟΣΕΙΣ ICS

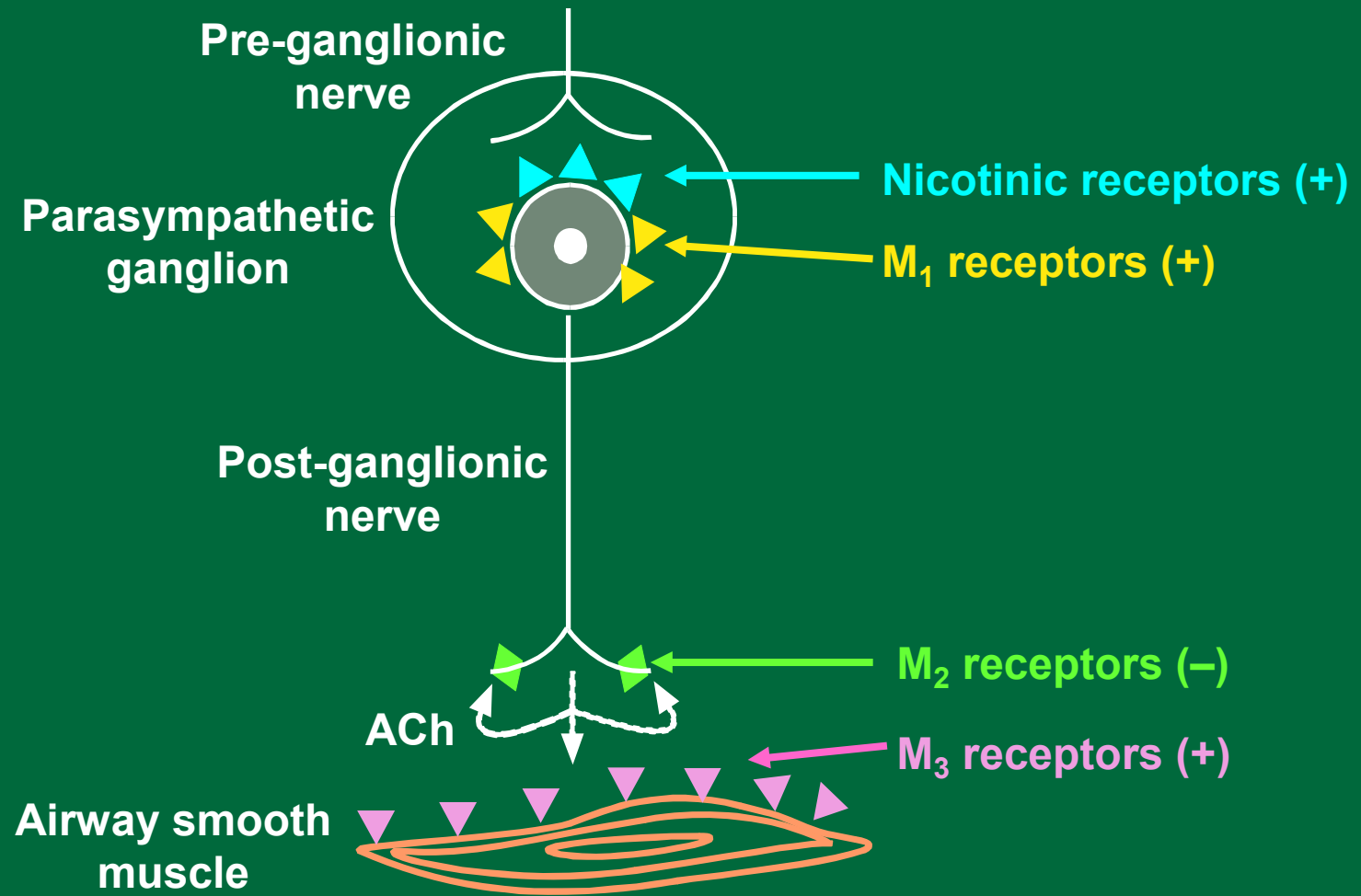
- LABA
- ΘΕΟΦΥΛΛΙΝΗ
- ΑΝΤΙΛΕΥΚΟΤΡΙΕΝΙΑ

LAMAS

ΔΡΑΣΗ ΒΡΟΓΧΟΔΙΑΣΤΑΛΤΙΚΩΝ



Muscarinic Receptor Subtypes in Airways



ΑΣΘΜΑ-ΤΙΟΤΡΟΠΙΟ- ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Iwamoto H. et al. Tiotropium bromide is effective for severe asthma with noneosinophilic phenotype. ERJ 2008 Jun;31(6):1379-80.
- Park HW et al. Additive role of tiotropium in severe asthmatics and Arg16Gly in ADRB2 as a potential marker to predict response. Allergy. 2009 Jan 20.
- Gosens R et al. Protective effects of tiotropium bromide in the progression of airway smooth muscle remodeling. AJRCCM 2005 May 15;171(10):1096-102.

ΜΗ ΒΡΟΓΧΟΔΙΑΣΤΑΛΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ LAMAs

- M₃ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΣΕ ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ- IL-8, Ουδετεροφιλική φλεγμονή.
- ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΔΡΑΣΕΙΣ Ach.
- ΜΟΥΣΚΑΡΙΝΙΚΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΣΕ ΙΝΟΒΛΑΣΤΕΣ.
- ΧΟΛΙΝΕΡΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΣΤΑ ΜΑΚΡΟΦΑΓΑ.
- ΣΥΝΕΡΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ LABAs-LAMAs

ΚΑΙΝΟΥΡΓΙΟΙ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ LABAs +LAMAs

Table 3 Combination of LABA^a +LAMA^b under development

	<i>Pros</i>	<i>Latest developments</i>	<i>Who is working on this strategy</i>
Formoterol + tiotropium	The combination of a LABA ^a with tiotropium is superior to either single agent alone	Development of unit dose oral inhalation products for nebulization	Novartis, Boehringer Ingelheim, Dey
Salmeterol + tiotropium	The combination of a LABA ^a with tiotropium is superior to either single agent alone	Phase III	Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline
Carmoterol + tiotropium	In the presence of doses of tiotropium ineffective <i>per se</i> , the ED ₅₀ values of carmoterol were significantly reduced by 5 to over 30 times, depending on the challenge	Preclinical phase	Chiesi
Indacaterol + NVA237 (QVA149)	Detailed status not disclosed	Phase II	Novartis/Sosei/Vectura
GSK159797 + GSK233705 GSK961081	Detailed status not disclosed. It is both a muscarinic antagonist and a β ₂ -AR ^c agonist	Preclinical phase Phase II	Theravance/GlaxoSmithKline GlaxoSmithKline

ED₅₀ = effective dose 50%