

Терапия хронической обструктивной болезни легких: возможности индакатерола

Н.П.Княжеская
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва

Резюме

Число пациентов, страдающих хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), значительно выше, чем зарегистрировано в лечебных учреждениях. Поздняя диагностика ХОБЛ – одна из актуальных проблем, так как при ранних стадиях болезни пациенты долгое время считают себя здоровыми людьми, а ее симптомы (кашель, отделение мокроты и появление одышки при физической нагрузке) объясняют другими причинами. Следует подчеркнуть, что ХОБЛ является не только большой медицинской проблемой, но и крайне сложной социальной проблемой, заключающейся в высокой степени социальной дезадаптации пациентов преимущественно пожилого возраста. Одно из центральных мест в фармакотерапии ХОБЛ занимают бронхолитики, применение которых позволяет уменьшить выраженность одышки и увеличить толерантность к физической нагрузке. В настоящее время в клинической практике стал широко применяться представитель класса β_2 -агонистов с быстрым и ультрадлительным (24-часовым) действием – индакатерол (Онбрез® Бризхалер®). Важной особенностью препарата является высокая кардиобезопасность. Применение препарата Онбрез® Бризхалер® позволит снизить количество обострений, увеличить толерантность к физической нагрузке, повысить качество жизни пациентов с ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, толерантность к физической нагрузке, гиперинфляция, индакатерол, интервал QT, β_2 -агонисты ультрадлительного действия.

COPD therapy: indacaterol possibilities

N.P. Knyazbeskaya

Summary

The number of patients suffering from COPD is much higher than reported in hospitals. Late diagnosis of COPD is one of their current problems, as in the early stages of the disease for a long time, patients consider themselves healthy, and the symptoms (such as cough, sputum production and the emergence of dyspnea on exertion) are often attributed to other causes. It should be emphasized that COPD is not only a great health problem but also an extremely complex social problem as the high degree of social exclusion of patients is present, mostly in elderly people. A central place in the pharmacotherapy of COPD is taken by bronchodilators, the use of which reduces the severity of dyspnea and increased exercise tolerance. Currently in clinical practice a class of β_2 -agonists with fast and ultra-long (24-hour) action such indacaterol (Onbrezo® Breezhaler®) has gained a wider use. An important feature of the drug is its high level of cardiac safety. Use of Onbrezo® Breezhaler® will reduce the number of exacerbations, as well as increase exercise tolerance and improve the quality of life of patients with COPD.

Key words: COPD, exercise tolerance, hyperinflation, indacaterol, interval QT, β_2 -agonists, ultra-long-acting.

Сведения об авторе

Княжеская Надежда Павловна – канд. мед. наук, доц. каф. пульмонологии факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России

Актуальность

Хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) следует рассматривать как чрезвычайно серьезную социальную и медицинскую проблему. Ежегодно от ХОБЛ умирают 200–300 тыс. человек в Европе и 2,74 млн населения в мире, прогнозируется, что к 2020 г. ХОБЛ выйдет на 3-е место среди причин смерти и обусловит 4,7 млн смертей в год [1–4]. Основной причиной развития ХОБЛ является курение табака, хотя выделяют и другие факторы риска: производственные ингаляционные вредности, загрязнение воздуха атмосферы и внутри жилищ, рецидивирующую инфекцию респираторного тракта, низкий социально-экономический уровень, генетическую предрасположенность, гиперреактивность дыхательных путей, нарушение роста и развития легких [5, 6]. Во время курения образующиеся активные формы кислорода поступают в легкие с сигаретным дымом, а также образуются непосредственно в легких воспалительными клетками (макрофагами, лимфоцитами, нейтрофилами и тучными клетками). Оксидативный стресс приводит к необратимым повреждениям структур паренхимы легких и дыхательных путей, гиперинфляции и нарушает местный иммунный ответ [7, 8]. Действие медиаторов воспаления и продуктов оксидативного стресса и гипоксемия не ограничиваются легочной тканью: скелетная мускулатура теряет мышечную массу и силу, а сами миоциты подвергаются выраженным дистрофическим изменениям, что приводит к ограничению физической нагрузки у больных ХОБЛ.

Физическая нагрузка данной категории пациентов сопровождается одышкой – симптомом, который не-

редко впервые заставляет пациента обратиться к врачу. По мере прогрессирования заболевания одышка усиливается, что в свою очередь заставляет пациентов снижать уровень физической активности. Так, в клинических исследованиях было показано, что уровень физической активности у больных ХОБЛ был значительно снижен даже на начальной стадии заболевания [9]. Взаимозависимость появления одышки при физической нагрузке и вследствие этого – снижение самой физической активности представляет собой «порочный круг», в котором происходит постепенное ухудшение симптомов заболевания, влекущее за собой все менее подвижный образ жизни и как следствие – снижение качества жизни пациента [10]. V.Waschki и соавт. продемонстрировали, что снижение уровня физической активности и уменьшение количества пройденных шагов в день сопровождается повышением относительного риска смерти. Таким образом, объективно измеренные показатели физической активности имеют важное прогностическое значение при оценке смертности от ХОБЛ [11].

Очевидно также, что одышка при нагрузке и малоподвижный образ жизни оказывают системное влияние на пациентов с ХОБЛ. В снижение физической толерантности вовлечены такие факторы, как ограничение вентилиации, нарушения газообмена и сердечно-сосудистой деятельности, дисфункция дыхательной и скелетной мускулатуры. Дисфункция периферических мышц может быть связана с малоподвижным образом жизни, системным воспалением, окислительным стрессом, нарушением газообмена и уменьшением мышечной массы [10]. Кроме того, у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ отмечен высокий

риск переломов и снижения плотности костной ткани [12].

Патофизиологические аспекты одышки

Развитие одышки при физической нагрузке у пациентов с ХОБЛ связано с изменением физиологических объемов легких. Уменьшение эластического сопротивления паренхимы вследствие эмфизематозных изменений ведет к спаданию бронхиол, в результате формируются «воздушные ловушки», что приводит к увеличению общего объема легких – гиперинфляции. По мере прогрессирования заболевания общий объем легких увеличивается, в то время как функциональная жизненная емкость и объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) снижаются [9, 13]. Физическая нагрузка у здорового человека вызывает увеличение дыхательного объема, тогда как функциональная остаточная емкость легких изменяется лишь незначительно. А у пациентов с ХОБЛ физическая нагрузка приводит к резкому увеличению функциональной остаточной емкости на фоне уменьшения емкости вдоха (динамическая гиперинфляция) [9]. По мере прогрессирования заболевания гиперинфляция увеличивается, что приводит в свою очередь к уплощению диафрагмы, тем самым затрудняя маневр выдоха, усиливая одышку и отрицательно влияя на сердечно-сосудистую деятельность.

Концепция гиперинфляции как ведущей причины нарушения функции легких важна для понимания стратегии терапии, направленной на коррекцию легочных объемов при помощи длительно действующих бронходилататоров (ДДБД). Препараты этого класса в отличие от короткодействующих бронходилататоров поддерживают воздухоносные пути в состоянии дилатации в течение всего периода дозирования, предотвращая формирование воздушной ловушки. Нормализуя объемы легкого, ДДБД снижают давление на диафрагму и уменьшают дискомфорт при выполнении физической активности [14]. Предполагается, что именно стойкое уменьшение гиперинфляции объясняет снижение частоты и тяжести обострений при терапии ДДБД. Согласно международным рекомендациям ДДБД превосходят короткодействующие препараты по улучшению функциональных показателей легких, снижению одышки и улучшению качества жизни пациентов [15].

Индакатерол – β_2 -агонист ультрадлительного действия в терапии ХОБЛ

Основные цели лечения больных ХОБЛ четко сформулированы в международной программе «GOLD: диагностика, лечение и профилактика хронической обструктивной болезни легких», созданной на основе принципов доказательной медицины [1]. Они направлены на предупреждение прогрессирования болезни, повышение толерантности к физической нагрузке, уменьшение симптоматики, улучшение качества жизни, профилактику и лечение обострений и осложнений. При всех стадиях рекомендуются противогриппозная вакцинация, исключение факторов риска, при этом наиважнейшее значение имеет отказ от курения. Еще раз следует отметить, что именно повышение толерантности к физической нагрузке является одной из ключевых задач терапии ХОБЛ.

На сегодняшний день не существует однозначных рекомендаций по выбору отдельных классов бронхолитиков для регулярной терапии пациентов с ХОБЛ в стабильном состоянии. Эксперты, принимавшие участие в создании GOLD, считают, что выбор между длительно действующими β_2 -агонистами, М-холинолитиками или совместным применением этих препаратов должен проводиться индивидуально, с учетом персональных особенностей ответа на терапию, доступности этих лекарственных препаратов, риска нежела-

тельных реакций [1]. Клинические исследования показали высокую эффективность β_2 -агонистов длительного действия в терапии ХОБЛ. Препараты этого класса положительно влияют на динамику симптомов и качество жизни больных ХОБЛ, обладая при этом высокой кардиоваскулярной безопасностью.

Индакатерол (Онбрез® Бризхалер®) – первый представитель класса β_2 -агонистов ультрадлительного (24-часового) действия. Молекула индакатерола состоит из гидрофильной головной группы (такой же, как у формотерола), что обеспечивает скорость наступления эффекта, и липофильного хвоста, более ригидного и короткого по сравнению с таковым у сальметерола. Препарат имеет высокое сродство с липидными рафтами мембраны клетки [16–19]. Задерживаясь в них, индакатерол способен действовать 24 ч, тем самым позволяя использовать его 1 раз в сутки. В работе D.Lombardi (2009 г.) [20] было отмечено, что сродство индакатерола с липидными рафтами более чем в 2 раза выше, чем у сальметерола. Показано, что индакатерол является частичным агонистом, однако по отношению к изопреналину он в большей степени полный агонист (73%), чем сальметерол (38%). К тому же он обладает вдвое большей внутренней симпатомиметической активностью, чем сальбутамол или сальметерол. Такой профиль фармакологической активности объясняет, почему индакатерол не вызывает тахифилаксии и не блокирует бронхорасширяющее действие короткодействующих β_2 -адреномиметиков [20].

Профиль активности (24-часовой) является значительным преимуществом не только благодаря удобству применения и повышению комплаенса пациентов, но и, как было описано, ультрадлительное 24-часовое действие бронхолитика положительно влияет на уменьшение гиперинфляции и нормализацию объема легких. Поддержание воздухоносных путей в максимально дилатированном состоянии в течение всего периода дозирования, известное как феномен «фармакологического стентирования», предотвращает возникновение воздушных ловушек, обеспечивая стойкое увеличение ОФВ₁ и емкости вдоха [21].

К настоящему времени индакатерол имеет обширную доказательную базу эффективности и безопасности в терапии ХОБЛ. Программа INERGIZE включала в себя 4 основных исследования III фазы: INVOLVE, INHANCE, INLIGHT-1, INLIGHT-2. Кроме того, были завершены 11 исследований, подтвердившие эффективность индакатерола по влиянию на легочную функцию, показатели одышки, качество жизни, частоту использования короткодействующих препаратов, риск обострений, а также его безопасность [22–25].

Улучшение функции легких было продемонстрировано в 6-месячном клиническом исследовании INLIGHT-2, рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 1002 пациентов с ХОБЛ средней и тяжелой степени тяжести. Индакатерол (150 мкг 1 раз в сутки) сравнивали с сальметеролом (50 мкг 2 раза в сутки) и плацебо. Уже на 2-й день терапии бронхолитический эффект в группе индакатерола был достоверно более выраженным по сравнению с плацебо, ОФВ₁ составил 1,43 и 1,3 л соответственно; разница была клинически значимой. На 12-й неделе терапии бронхолитический эффект индакатерола достоверно превосходил таковой не только при использовании плацебо, но и сальметерола. Достоверное превосходство индакатерола в улучшении функции легких по сравнению с сальметеролом сохранялось до 26-й недели терапии [23].

В исследовании INVOLVE (годовое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование пациентов с очень тяжелым ХОБЛ) достоверное превосходство индакатерола над формотеролом в улучшении функции легких сохранялось до

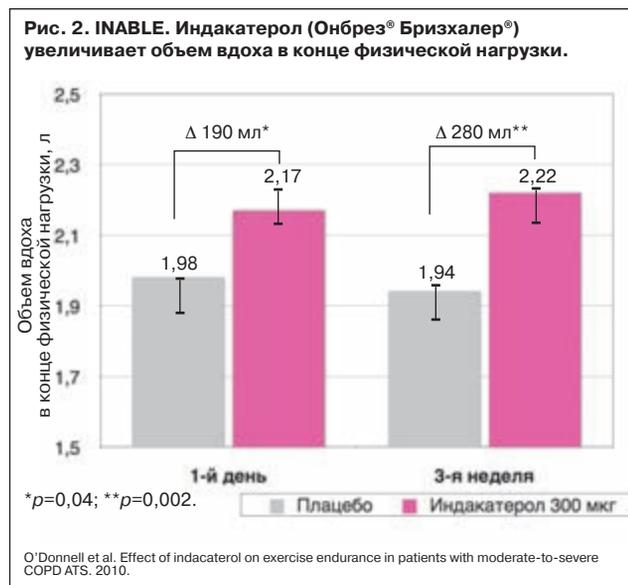
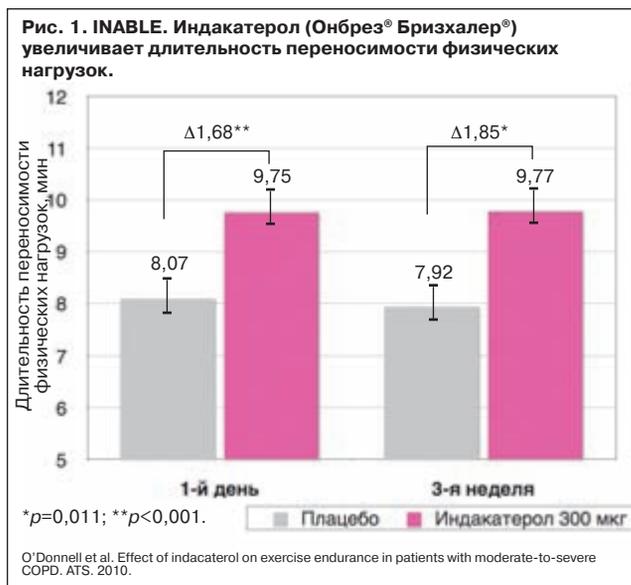
52 нед [24]. Также было показано преимущество индакатерола по влиянию на одышку, оцененную по показателю TDI, по сравнению с сальметеролом (INLIGHT 2) [23], формотеролом (INVOLVE) [24] и тиотропием (INHANCE) [25].

Для изучения влияния индакатерола на гиперинфляцию и толерантность к физической нагрузке было проведено двойное слепое рандомизированное исследование INABLE. В ходе 3-недельного периода оценивались спирометрические показатели и переносимость субмаксимальной (75% от максимальной) нагрузки на велоэргометре у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ (рис. 1, 2). Исследование продемонстрировало, что индакатерол достоверно увеличивал емкость вдоха как в покое, так и после нагрузки, свидетельствуя о снижении гиперинфляции, а также значимо повышал толерантность к нагрузке уже в 1-й день и после 3 нед применения. На основании полученных результатов был сделан вывод, что уменьшение гиперинфляции является важным фактором, обеспечивающим повышение физической выносливости [26]. Исследователи также предположили, что повышение толерантности к нагрузке объясняет улучшение качества жизни, выявленное в ходе предыдущих, более продолжительных исследований пациентов, принимавших индакатерол. Однако оценка функциональных параметров, характеризующих толерантность к физическим нагрузкам, демонстрирует, какие нагрузки пациент в состоянии выполнять теоретически. В то же время особенно важным представляется понимание, какой объем нагрузок выполняет в течение дня пациент с ХОБЛ на самом деле (работа по дому, профессиональные обязанности и другие виды активности).

H.Watz и соавт. в рандомизированном перекрестном исследовании оценили влияние терапии индакатеролом 150 мкг на физическую активность у пациентов со среднетяжелой ХОБЛ (средний ОФВ₁=64%). Физическая активность оценивалась по количеству шагов, пройденных в день, а также времени, в течение которого пациент выполнял как минимум умеренную физическую нагрузку, и регистрировалась с помощью сенсорного акселерометра.

Было показано, что на фоне терапии индакатеролом количество пройденных шагов за день увеличилось на 722, а время выполнения умеренной нагрузки – на 28 мин в день по сравнению с плацебо ($p=0,019$ и $p=0,017$ соответственно). Результаты коррелировали с улучшением показателей легочной гиперинфляции: пиковая емкость вдоха увеличилась на 210 мл по сравнению с плацебо [27]. Учитывая, что значительное ограничение физической активности наблюдается уже у пациентов со среднетяжелой ХОБЛ, важно предотвратить снижение двигательной активности, которое, как было показано ранее, является важным предиктором смерти у больных с данной нозологией [11]. Важно подчеркнуть, что увеличение толерантности к физической нагрузке не только существенно улучшает течение заболевания, но и расширяет возможность физической реабилитации пациентов с ХОБЛ [26].

Было показано, что индакатерол достоверно уменьшал потребность в ингаляционных β_2 -агонистах короткого действия и снижал риск обострений ХОБЛ (увеличение времени до следующего обострения). В сводном анализе трех крупных исследований III фазы, входивших в программу клинической разработки индакатерола, были изучены влияние индакатерола на время до первого обострения ХОБЛ и частоту обострений в течение 6 мес (по сравнению с плацебо). Известно, что обострения ХОБЛ отрицательно сказываются на качестве жизни, уменьшают выживаемость больных и создают значительную нагрузку на систему здравоохранения. Индакатерол, применяемый в дозах 150 и 300 мкг



1 раз в сутки, статистически значимо снижал риск и частоту обострений, что является важнейшим результатом лечения ХОБЛ [28].

Особенно важно заметить, что, имея существенные преимущества, индакатерол обладает благоприятным профилем безопасности, сопоставимым и даже превосходящим таковые у других ДДБД, в том числе в отношении сердечно-сосудистой системы. Профиль кардиобезопасности индакатерола целенаправленно рассматривался в исследовании на здоровых добровольцах. В этом исследовании приняли участие 404 человека, которые были рандомизированы и получили индакатерол (150 мкг, $n=108$; 300 мкг, $n=108$; 600 мкг, $n=54$; плацебо, $n=107$); или плацебо/моксифлоксацин как препарат, значимо увеличивающий интервал QT для подтверждения высокой чувствительности исследования; $n=27$). Больные (388 человек) завершили исследование. По данным этого исследования, не отмечалось клинически значимого увеличения интервала QTc [29]. Индакатерол не увеличивал риск кардио- и цереброваскулярных событий по сравнению с плацебо. Это исследование также подтверждает отсутствие проаритмогенного потенциала индакатерола. В других рандомизированных исследованиях, которые оценивали профиль безопасности индакатерола по значению интервала QTc , все показатели, связанные с профилем кардиологической безопасности, соответствовали данным групп сравнения [30–32].

Среди побочных эффектов, связанных с приемом, зарегистрировано, что в среднем у 17–20% пациентов возникал спорадический кашель, который начинался в течение 15 с после ингаляции и продолжался не более 5 с. Этот кашель обычно хорошо переносился пациентами и не приводил к прекращению участия больного в исследованиях. Данных о том, что постингаляционный кашель связан с бронхоспазмом, осложнениями, увеличением тяжести заболевания или снижением эффективности лечения, нет [31].

Особенности приема

В клинических исследованиях была продемонстрирована одинаковая эффективность однократного утреннего или вечернего приема индакатерола. Однако в последние несколько лет все чаще в медицинской литературе уделяется внимание ранним утренним симптомам и их влиянию на течение ХОБЛ [33, 34]. Именно поэтому для пациентов с ХОБЛ немаловажным является возможность произвести «первый вдох» сразу после ночного просыпания, что обеспечивает уменьшение симптомов в течение дня, а самое главное, увеличивает

и сохраняет толерантность к физической нагрузке. Следовательно, Онбрез® Бризхалер® стоит рекомендовать пациентам принимать именно утром, после пробуждения.

Заключение

Индакатерол – β_2 -агонист ультрадлительного действия, обеспечивает наступление бронхолитического эффекта в течение 5 мин после ингаляции и максимальную бронходилатацию в течение 24 ч и более при применении 1 раз в сутки. Кроме того, к препарату не формируется тахифилаксии. Его использование в качестве монотерапии или в комбинации с ингаляционными глюкокортикостероидами и М-холинолитиками будет способствовать увеличению функции внешнего дыхания, повышению толерантности к физическим нагрузкам и улучшению качества жизни пациентов с ХОБЛ [35]. Помимо высокой эффективности препарат имеет высокий профиль безопасности, в том числе и кардиоваскулярный.

Для высокой эффективности препарата важную роль играет также и устройство, которое должно гарантировать доставку в орган-мишень (легкие) нужной дозы препарата при минимальных потерях. Индакатерол выпускается в капсулах, доставляется в дыхательные пути с помощью устройства Бризхалер®. Это простой в использовании, компактный прибор. Для пациентов очень важно осознавать правильность применения ингаляционного препарата, что в свою очередь повышает приверженность терапии. Применение Бризхалера подтверждает, что доза принята, звуковым сигналом (при вдохе раздается характерное жужжание), пациент ощущает сладковатый вкус порошка (лактозы), видит по окончании ингаляции, что капсула пуста. В итоге осуществляется звуковой, вкусовой и визуальный контроль.

Таким образом, выраженная клиническая эффективность, быстрое начало действия, стабильная и длительная (24 ч) бронходилатация, повышение толерантности к физической нагрузке, а также высокая кардиоваскулярная безопасность, преимущества устройства для доставки и однократное суточное применение – все это позволяет индакатеролу занять особое место как в моно-, так и в комбинированной терапии пациентов с ХОБЛ.

Литература

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014. <http://www.goldcopd.org/>

2. European Lung Foundation. COPD Burden in Europe. 2009 www.european-lung-foundation.org
3. Lopez AD, Shibuya K, Rao C et al. Chronic Obstructive Lung Disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006; 27 (1): 188–207.
4. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349 (9064): 1498–504.
5. Респираторная медицина. Руководство. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
6. Anttonen NR, Connett JE, Murray RP and The Lung Health Study Research Group. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 675–9.
7. Чучалин А.Г. Система оксиданты и антиоксиданты и пути коррекции. *Пульмонология*. 2004; 4: 111–5.
8. Соодаева С.К. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе ХОБЛ. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2000; 5: 27–31.
9. Thomas M, Decramer M, O'Donnell DE. No room to breathe: the importance of lung hyperinflation in COPD. *Prim Care Respir J* 2013; 22 (1): 101–11.
10. Reardon JZ, Lareau SC, ZuWallack R. Functional status and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2006; 119: 32–7.
11. Waschki B, Kirsten A, Holz O et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest* 2011; 140 (2): 331–42.
12. Ryttila P, Rehn T, Ilumets H et al. Increased oxidative stress in asymptomatic current chronic smokers and GOLD stage 0 COPD. *Respir Res* 2006; 28 (7): 69.
13. Dellacà RL, Pompilio PP, Walker PP et al. Effect of bronchodilation on expiratory flow limitation and resting lung mechanics in COPD. *Eur Respir J* 2009; 33 (6): 1329–37.
14. Thomas M et al. No room to breathe: the importance of lung hyperinflation in COPD. *Prim Care Respir J* 2013; 22 (1): 101–11; Rossi review 2014.
15. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: a statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. *American Thoracic Society, European Respiratory Society. Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 629–34.
16. Naline E, Trifilieff A, Fairhurst RA et al. Effect of indacaterol, a novel long-acting β_2 -adrenoceptor agonist, on human isolated bronchi. *Eur Respir J* 2007; 29: 575–81.
17. Battram 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.
18. Sturton RG, Trifilieff A, Nicholson AG, Barnes PJ. 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.
19. Mibältan F. Indacaterol – a new hope for maximising bronchodilation? *Pneumologia* 2011; 60 (1): 21–5.
20. 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 (5): 533–47.
21. Beeb KM, Beier J. The short, the long and the «ultra-long»: why duration of bronchodilator action matters in chronic obstructive pulmonary disease. *Adv Ther* 2010; 27 (3): 150–9.
22. Feldman G, Siler T, Prasad N et al. Efficacy and safety of indacaterol 150 mg once-daily in COPD: a double-blind, randomised, 12-week study. *BMC Pulm Med* 2010; 10: 11.
23. Kornmann O, Dabl R, Centanni S et al. INLIGHT-2 (Indacaterol Efficacy Evaluation Using 150-mg Doses with COPD Patients) study investigators Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J* 2011; 37 (2): 273–9.
24. Dabl R, Chung K F, Bubl R et al. On behalf of the INVOLVE Study Investigators. 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. INHANCE Study Investigators. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182 (2): 155–62.
26. O'Donnell DE, Casaburi R, Vincken W et al. INABLE 1 study group. Effect of indacaterol on exercise endurance and lung hyperinflation in COPD. *Respir Med* 2011; 105 (7): 1030–6.
27. Watz H, Krippner F, Kirsten A et al. Indacaterol improves lung hyperinflation and physical activity in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease – a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 158.
28. Rennard S, Bantje T, Centanni S et al. A dose-ranging study of indacaterol in obstructive airways disease, with a tiotropium comparison. *Respir Med* 2008; 102: 1033–44.
29. Khindri S, Sabo R, Harris S et al. Cardiac safety of indacaterol in healthy subjects: a randomized, multidose, placebo- and positive-controlled, parallel-group thorough QT study. *BMC Pulm Med* 2011; 26 (1): 31.
30. Milic M, Bao X, Rizos D et al. Literature review and pilot studies of the effect of QT correction formulas on reported β_2 -agonist-induced QTc prolongation. *Clin Ther* 2006; 28: 582–90.
31. 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.
32. Pascoe S, Reynolds C, Pleskow W et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of single escalating doses of indacaterol, a once-daily β_2 -agonist bronchodilator, in subjects with COPD. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011; 49: 153–61.
33. Partridge MR, Karlsson N, Small IR. Patient insight into the impact of chronic obstructive pulmonary disease in the morning: an internet survey. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2043–8.
34. Partridge MR, Schuermann W, Beckman O et al. Effect on lung function and morning activities of budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone in patients with COPD. *Ther Adv Respir Dis* 2009; 3: 1–11.
35. Wedzicha JA, Dabl R, Bubl R et al. Pooled safety analysis of the fixed-dose combination of indacaterol and glycopyrronium (QVA149), its monocomponents, and tiotropium versus placebo in COPD patients. *Respir Med* 2014; 108 (10): 1498–507.

