

# Tiotropium – nowość w terapii astmy oskrzelowej

## Tiotropium – new agent in asthma therapy

MACIEJ KUPCZYK

Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii Uniwersytet Medyczny w Łodzi

### Streszczenie

Tiotropium jest jedynym długo działającym lekiem antycholinergicznym zarejestrowanym do leczenia astmy oskrzelowej. Najnowsze wytyczne GINA 2015 zalecają dołączenie tiotropium jako terapię drugiego rzutu u dorosłych pacjentów z astmą w stopniu 4 i 5, u których choroba nie jest dobrze kontrolowana, pomimo stosowanego leczenia ( $\geq 800 \mu\text{g}$  budesonidu i LABA), co objawia się między innymi częstymi zaostrzeniami choroby. Liczne badania kliniczne wykazały, że tiotropium poprawia wydolność układu oddechowego, wydłuża czas do wystąpienia zaostrzenia i zmniejsza liczbę zaostrzeń (o 31% w porównaniu z placebo) u chorych na astmę. Inhalator miękkiej mgły Respimat gwarantuje wysoką depozycję tiotropium w drogach oddechowych. Podsumowując, tiotropium stanowi ciekawą alternatywę jako terapia dodana u pacjentów, u których astma nie jest dobrze kontrolowana przez aktualnie stosowane leczenie.

**Słowa kluczowe:** *tiotropium, terapia astmy, zaostrzenia astmy*

### Summary

Tiotropium represents the only long-acting antimuscarinic drug registered for the treatment of asthma. The latest 2015 GINA guidelines recommend tiotropium as a second-line treatment in adult patients with asthma at step 4 and 5, in whom the disease is not well managed despite current therapy ( $\geq 800 \mu\text{g}$  of budesonide and LABA) and who therefore experience frequent exacerbations. Numerous clinical trials proved that tiotropium improves lung function, prolongs the exacerbation-free period and decreases the number of exacerbations (31% decrease vs placebo) in asthma patients. Respimat soft mist inhaler guarantees high lung deposition of tiotropium. In conclusion, tiotropium may be considered an interesting alternative as adjunctive therapy for asthma patients who remain uncontrolled despite current treatment.

**Keywords:** *tiotropium, asthma therapy, asthma exacerbations*

© *Alergia Astma Immunologia* 2015, 20 (4): 239-241

[www.alergia-astma-immunologia.eu](http://www.alergia-astma-immunologia.eu)

Przyjęto do druku: 03.11.2015

### Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr hab. med. Maciej Kupczyk

Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź

e-mail: [maciej.kupczyk@umed.lodz.pl](mailto:maciej.kupczyk@umed.lodz.pl)

Leki antycholinergiczne (cholinolityki) stosowane są w terapii chorób obturacyjnych (przewlekłej obturacyjnej choroby płuc i astmy oskrzelowej) od kilku dziesięcioleci. W astmie oskrzelowej krótko działający lek antycholinergiczny (SAMA) – ipratropium stosowany był w leczeniu zaostrzeń choroby jako jeden z leków ratunkowych. W 2014 pierwszy z długodziałających leków antycholinergicznymi (LAMA) – tiotropium został zarejestrowany do terapii astmy oskrzelowej. Standardy diagnostyki i leczenia astmy GINA w 2015 roku [1] pozycjonują tiotropium jako lek drugiego rzutu na 4 i 5 stopniu terapii (tab. I) dodany do wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów ( $\geq 800 \mu\text{g}$  budesonidu/dobę lub równoważnej dawki innego wziewnego kortykosteroidu w skojarzeniu z długo działającymi  $\beta_2$ -agonistami (LABA)), szczególnie u pacjentów z częstymi zaostrzeniami choroby.

Tiotropium to wybiórczy, kompetycyjny, odwracalny, długo działający antagonist receptorów muskarynowych (M). W układzie oddechowym receptory M występują w podtypach 1, 2 i 3. Receptory  $M_1$ - $M_3$  są odpowiedzialne za skurcz mięśni gładkich oskrzeli (głównie  $M_3$ ) i zwiększenie wydzielania śluzu ( $M_1$  i  $M_3$ ). W oskrzelach tiotropium wiąże się odwracalnie z receptorami M przeciwdziałając cholinergicznemu wpływowi acetylocholin i zmniejsza napięcie mięśni gładkich powodując rozkurcz oskrzeli oraz spadek

produkcji śluzu. Powinowactwo tiotropium do receptorów M jest 6-20-krotnie większe w porównaniu z ipratropium. Obserwuje się istotnie dłuższy czas połowicznej dysocjacji cząsteczki tiotropium od receptorów  $M_3$  w porównaniu do ipratropium. Tiotropium charakteryzuje się podobnym powinowactwem do wszystkich podtypów receptora M ale badania *in vitro* wykazały, że dysocjacja od receptorów  $M_2$  jest szybsza niż od  $M_3$ , co skutkuje selektywnością kinetyczną tiotropium do receptora  $M_3$  w stosunku do  $M_2$ . Farmakodynamika tiotropium (wolna dysocjacja od receptora M, duża siła działania, wybiórczość działania po podaniu drogą wziewną i funkcjonalna selektywność wobec receptorów  $M_1$  i  $M_3$ ) po miejscowej aplikacji leku do oskrzeli charakteryzuje się istotnym klinicznie i długotrwałym (ponad 24 godz.) zależnym od dawki działaniem rozszerzającym oskrzela u chorych na astmę. Działanie leku ujawnia się już po ok. 30 min. (poprawa FEV1), a pełny efekt rozszerzający oskrzela osiąga się 3 dnia leczenia. Lek słabo rozpuszcza się w wodzie i w nieznacznym stopniu (2-3%) wchłania się z przewodu pokarmowego. Tiotropium w minimalnym stopniu podlega biotransformacji. Wykazano, że tiotropium nie blokuje aktywności izoenzymów mikrosomalnych CYP w wątrobie.

Tiotropium posiada ugruntowaną pozycję w farmakoterapii przewlekłej obturacyjnej choroby płuc w inhalatorze suchego proszku (Handi Haler) oraz inhalatorze miękkiej mgły

(*soft mist inhaler* Respimat). Jedną z pierwszych prac próbujących ocenić skuteczność tiotropium w rozszerzonym wskazaniu było badanie Magnussen'a i wsp [2], do którego włączono grupę pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) ze współistniejącą astmą oskrzelową (rozpoznanie astmy przed 30 rokiem życia, palenie tytoniu, kryteria spirometryczne umożliwiające rozpoznanie POChP). Obecnie określili byśmy tę grupę pacjentów jako podejrzenie zespołu nakładania astmy i POChP (ACOS). W tej grupie chorych do leczenia podstawowego (glikokortykosteroidy wziewne (ICS) lub kombinacja ICS i LABA dołączono tiotropium. Obserwowano istotną poprawę parametrów wentylacyjnych (FEV<sub>1</sub>, FVC, PEF) oraz spadek zużycia leków ratunkowych w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. W pracy Peters'a i wsp. [3] oceniono efekt dołączenia tiotropium do terapii podstawowej w astmie niekontrolowanej u osób niepalących (<10 paczkalet w wywiadzie). Tiotropium poprawiało parametry wentylacyjne (poranny i wieczorny PEF, FEV<sub>1</sub>) oraz wpływało na liczbę dni z dobrą kontrolą astmy istotnie lepiej niż podwojenie dawki ICS. Efekt ten był zbliżony do dołączenia salmeterolu z wyjątkiem wpływu na FEV<sub>1</sub> po podaniu leku rozkurczowego, gdzie obserwowano dodatkową przewagę tiotropium. Podobnie dobry efekt tiotropium w dawkach 5 µg oraz 10 µg podanych z inhalatora Respimat stwierdzono w grupie pacjentów z ciężką astmą otrzymujących wysokie dawki ICS (≥800 µg budesonidu lub równoważnika) z LABA i innymi lekami kontrolującymi [4]. W kolejnej pracy Kerstjens'a i wsp. [5] przedstawiono wyniki 2 wieloośrodkowych

badania nad zastosowaniem tiotropium w grupie pacjentów z ciężką astmą niekontrolowaną pomimo dotychczasowego leczenia. Dołączenie tiotropium w dawce 5 µg z inhalatora Respimat do dotychczasowej terapii skutkowało poprawą parametrów wentylacyjnych (FEV<sub>1</sub>, PEF), a co najważniejsze istotną, 31% redukcją ryzyka wystąpienia zaostrzenia astmy.

Podstawą rejestracji tiotropium w astmie był cykl badań programu PrimoTinA-asthma (pacjenci objawowi na terapii wysokimi dawkami wGKS + LABA), dwa badania programu MezzoTinA-asthma (pacjenci objawowi na terapii średnimi dawkami wGKS) i jedno badanie GraziaTinA-asthma (pacjenci objawowi na leczeniu niskimi dawkami wGKS). Analiza wyników badań potwierdziła, że dodanie tiotropium w inhalatorze *soft mist* do terapii wGKS (+/-LABA) istotnie względem placebo poprawia parametry wydolności układu oddechowego (m.in. poprawa max FEV<sub>1</sub> względem placebo od 110 ml do 223 ml, p≤0,0005, poprawa FEV<sub>1</sub> względem placebo mierzona przed kolejną dawką leku od 93 ml do 180 ml, p<0,003) i zmniejsza objawy astmy u pacjentów dorosłych z niekontrolowaną astmą o różnym stopniu ciężkości (odsetek respondentów w teście ACQ-7 od 53,9% do 64,5%). Co bardzo istotne dołączenie tiotropium wydłuża również czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia (o średnio 56 dni – *PrimoTinA-asthma*) i zmniejsza liczbę zaostrzeń astmy. Dane dotyczące bezpieczeństwa tiotropium w POChP i astmie wskazują, że lek ten jest dobrze tolerowany a profil objawów ubocznych zbliżony jest do obserwowanego w grupie placebo. Ryzyko sercowych zdarzeń niepożądanych było mniejsze

Tabela I. Miejsce tiotropium w terapii astmy oskrzelowej na podstawie zaleceń GINA 2015 [1]

Stopień	Terapia podstawowa		Leki stosowane doraźnie	Inne zalecane metody interwencji
	Pierwszego rzutu	Alternatywna		
1	Bez terapii	Niska dawka ICS	SABA	Leczenie chorób współistniejących
2	Niskie dawki ICS	LTRA / teofilina w niskiej dawce		Edukacja pacjenta
3	Niskie dawki ICS + LABA	Średnia lub wysoka dawka ICS lub niska dawka ICS + LTRA, teofilina		Kontrola techniki inhalacji
4	Średnie lub wysokie dawki ICS + LABA	<b>Dołącz TIOTROPIUM</b> , wysoka dawka ICS + LTRA, teofilina		Unikanie czynników ryzyka zaostrzeń
5	Terapia dodatkowa (np. dołączenie anty-IgE), skierowanie do specjalisty	<b>Dołącz TIOTROPIUM</b> , Glikokortykosteroidy doustne w niewielkiej dawce, przez krótki okres czasu  <b>Terapie eksperymentalne:</b> termoplastyka oskrzeli (?), terapia modyfikowana na podstawie badania plwociny	SABA lub niska dawka ICS + formoterol w jednym inhalatorze.	Interwencje niefarmakologiczne (np. immunoterapia swoista)

ICS - glikokortykosteroidy wziewne, LTRA - leki antyleukotrienowe, LABA - długodziałający agoniści receptora β, SABA - krótkodziałający agoniści receptora β)

Tiotropium w inhalatorze Respimat (inhalator miękkiej mgły, *soft-mist inhaler*) wskazany u pacjentów z zaostrzeniami, lek zarejestrowany wyłącznie u dorosłych (>18 r.ż.).

w grupie tiotropium w porównaniu z placebo u pacjentów z POChP, ale różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej. Jedynym istotnym objawem było uczucie suchości w jamie ustnej zgłaszane przez osoby otrzymujące tiotropium z inhalatora *soft mist* w dawce dobowej 10 µg (dla przypomnienia dawką obecnie zarejestrowaną do leczenia chorych na astmę jest 5 µg/d).

Biorąc pod uwagę wyniki powyższych badań w 2014 r. tiotropium w inhalatorze typu *soft mist* (Respimat®) uzyskało rejestrację w krajach Unii Europejskiej w nowym wskazaniu jakim jest astma oskrzelowa. Tiotropium z inhalatora *soft mist* zalecane jest obecnie jako dodatkowy lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych na astmę leczonych wziewnymi kortykosteroidami ( $\geq 800$  µg budezonidu/dobę lub równoważną dawką innego wziewnego kortykosteroidu), w skojarzeniu z długo działającymi  $\beta_2$ -agonistami, u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń choroby w ostatnim roku. Dawka lecznicza tiotropium z inhalatora *soft mist* to 5 µg podawana jako dwie inhalacje raz na dobę. W ostatnich wytycznych GINA z 2015 roku eksperci pozycjonują tiotropium w inhalatorze typu *soft mist* w leczeniu przewlekłej astmy. Jest to pierwszy i jedyne, jak do tej pory, lek antycholinergiczny zalecany na 4. i 5. stopniu terapii astmy, jako terapia dodana do leczenia skojarzonego wGKS i LABA u chorych z wywiadem zaostrzeń. Warto w tym miejscu przytoczyć stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego [6]. Podkreślono w nim, że do najważniejszych przyczyn utraty kontroli astmy należą: niski compliance/adherence (stosowanie się pacjenta) do zalecanej terapii, nieprawidłowa technika inhalacji, nieprawidłowe rozpoznanie choroby podstawowej, brak rozpoznania i odpowiedniego leczenia chorób współistniejących z astmą oskrzelową, czy narażenie na czynniki środowiskowe, które utrudniają osiągnięcie optymalnej kontroli astmy. Stąd przed intensyfikacją lub modyfikacją leczenia należy najpierw sprawdzić prawidłowość techniki inhalacji, a następnie przeszkolić chorego w zakresie poprawnej obsługi inhalatora

lub zmienić sposób podawania leków wziewnych, przeprowadzić diagnostykę różnicową w kierunku chorób, których obraz kliniczny może imitować astmę, potwierdzić diagnozę astmy, skutecznie leczyć choroby współistniejące, dążyć do wyeliminowania niekorzystnych czynników środowiskowych, sprawdzić dostosowanie planu terapeutycznego do potrzeb chorego i omówić z nim wszelkie wątpliwości oraz wspólnie ustalić dalsze postępowanie. Dopiero ostatnim krokiem powinna być intensyfikacja farmakoterapii, zwiększenie dawek leków, zastosowanie leków alternatywnych, silniejszych, leków drugiego rzutu. Wśród leków drugiego rzutu w przypadku braku kontroli choroby na pierwszym miejscu wymieniono tiotropium. Eksperci PTA zwracają uwagę, że po tiotropium warto sięgnąć w przypadku braku kontroli choroby na 4 stopniu terapii. Rozważanie tiotropium jako alternatywy do anty IgE lub glikokortykosteroidów systemowych na stopniu 5 (obecne stanowisko GINA 2015) chyba jest spóźnione. Najnowsze wyniki badań sugerują, że tiotropium może stanowić alternatywę do LABA u pacjentów z astmą umiarkowaną.

Preparat tiotropium w astmie podawany jest z inhalatora *soft mist* Respimat. Inhalator ten cechuje się niską prędkością uwalnianego leku (0,6 m/s vs ok 6 m/s dla inhalatorów MDI), długim czasem uwalniania dawki leku (ok. 1,5 s vs 0,2-0,4 s w przypadku inhalatorów MDI) oraz niskim oporem wdechowym. W konsekwencji depozycja płucna leku sięga 40% w porównaniu z wartościami rzędu od 10 do około 30% dla różnych inhalatorów MDI, MDI z komorą inhalacyjną lub inhalatorów DPI.

Podsumowując, tiotropium stanowi ciekawą alternatywę terapeutyczną jako lek dodany u pacjentów z astmą umiarkowaną i ciężką, u których choroba nie jest optymalnie kontrolowana przy zastosowaniu dotychczasowej terapii, co objawia się między innymi częstymi zaostrzeniami choroby. Dalszych badań wymaga określenie fenotypu pacjenta z astmą oskrzelową, który odnosi najlepszy efekt z dołączenia długo działającego leku antycholinergicznego.

## Piśmiennictwo

1. www.ginasthma.com GINA2015.
2. Magnussen H, Bugnas B, van Noord J i wsp. Improvements with tiotropium in COPD patients with concomitant asthma. *Resp Med* 2008; 102: 50-6.
3. Peters S, Kunselman S, Icitovic N i wsp. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Eng J Med* 2010; 363: 1715-26.
4. Kerstjens H, Disse B, Schroder-Babo W i wsp. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 308-14.
5. Kerstjens H, Engel M, Dahl R i wsp. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1198-207.
6. Bodzenta-Lukaszyk A, Fal AM, Jassem E i wsp. The statement of the Polish Society of Allergology experts on the treatment of difficult-to-treat asthma. *Pneumonol Alergol Pol* 2015; 83: 324-34.