

Czy istnieją przesłanki do stosowania długo działającego cholinolityku – tiotropium – w niekontrolowanej astmie?



prof. dr hab. med. Jerzy Kozielski
Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy w Zabrze,
SUM, Katowice

Celem leczenia astmy jest uzyskanie pełnej lub prawie pełnej kontroli klinicznej choroby, która wyraża się:

1. całkowitym ustąpieniem lub zredukowaniem objawów w ciągu dnia i nocy (objawy astmy $\leq 2 \times$ w tygodniu);
2. zmniejszeniem do minimum liczby zaostrzeń;
3. odstawieniem krótko działających β_2 -mimetyków lub zminimalizowaniem ich dawki (lek doraźny stosowany $\leq 2 \times$ w tygodniu);
4. brakiem potrzeby korzystania z doraźnej pomocy lekarskiej;
5. pełną aktywnością fizyczną i zawodową;
6. prawidłowym szczytowym przepływem wydechowym (PEF – *peak expiratory flow*) lub bliskim prawidłowego albo zbliżonym do najlepszej wartości dla danego pacjenta;
7. zmniejszeniem dobowej zmienności PEF $< 20\%$.

Ważną kwestią jest też brak niepożądanych objawów związanych z leczeniem.

Kontrolę astmy uzyskuje się poprzez zastosowanie wziewnych glikokortykosteroidów (wGKS) lub dodanie do nich drugiego leku kontrolującego – długo działającego β_2 -mimetyku (LABA – *long acting β_2 -agonists*).

U niektórych pacjentów podwojenie dawki wGKS z uwagi na płaską krzywą dawka-odpowiedź może być niewystarczające i trudne do oceny pod względem skuteczności, dlatego też w tych przypadkach wskazane jest dodanie do schematu leczenia LABA. Należy jednak pamiętać, że LABA nie mogą być zastępczo stosowane z wGKS. W leczeniu astmy alternatywnie do LABA czy dużych dawek wGKS stosuje się wGKS w połączeniu z lekami przeciwleukotrienowymi, teofiliną, a u wybranych chorych z terapią anti-IgE czy doustnymi GKS. Doustne glikokortykosteroidy sto-

sujemy w astmie ciężkiej, która mimo podawania wGKS w dużych dawkach i innych leków kontrolujących zazwyczaj nie jest kontrolowana, a lek anti-IgE – omalizumab – w przypadku ciężkiej astmy atopowej i astmy ze zwiększonym stężeniem IgE w surowicy. Leki te u tych chorych czasami stosuje się łącznie.^{1,2}

Stwierdzono również, że u chorych na ciężką astmę korzystne jest dodanie do LABA i wGKS (stosowano salmeterol/flutykazon) długo działającego cholinolityku – tiotropium (bromku tiotropium).³ Lek ten może być pomocny w terapii zaostrzeń ciężkiej astmy wywołanych infekcjami wirusowymi.⁴

W badaniach dowiedziono, że leczenie za pomocą tiotropium i tiotropium z LABA i wGKS przynosi szczególną korzyść w terapii chorych z ciężką astmą i słabo odwracalną obturacją, w zespole nakładania. Zarówno polskie, jak i światowe wytyczne dotyczące postępowania w astmie nie przewidują stosowania tiotropium w celu osiągnięcia kontroli choroby.^{1,2} W dokumentach tych cholinolityki wymienia się jako leki pomocne w opanowywaniu skurczu oskrzeli. Uważa się, że stosowanie tiotropium łącznie z LABA u chorych hospitalizowanych z powodu zaostrzenia astmy jest skuteczniejsze niż zwiększanie dawek tych leków podawanych osobno.

W br. Peters i wsp.⁵ opublikowali wyniki badań nad stosowaniem tiotropium u chorych na niekontrolowaną astmę. Przebadano je metodą podwójnie ślepej próby krzyżowej u losowo dobranych pacjentów. W badaniu wzięło udział 210 chorych, których podzielono na trzy grupy. Pierwsza otrzymywała małą dawkę wGKS (beklometazon 80 μg 2 \times dziennie) i tiotropium (18 μg), druga – podwójną dawkę wGKS (beklometazon 160 μg 2 \times dziennie), trzecia – wGKS jak w pierwszej grupie i salmeterol 2 \times 50 μg dziennie. Oceniano ranny szczytowy przepływ (PEF), natężoną objętość wydechową pierwszosekundową (FEV₁ – *forced expiratory volume in 1 second*), objawy kliniczne, jakość życia i dni kontroli astmy.

Dzięki dodaniu tiotropium do leczenia wGKS w małej dawce osiągnięto większą poprawę PEF i FEV₁ oraz lepszą kontrolę objawów choroby niż przy stosowaniu podwójnej dawki wGKS. Wyniki pierwszej grupy były podobne do uzyskanych w trzeciej. Niestety, z uwagi na czas trwania badania (14 tygodni) nie udało się określić wpływu stosowanego leczenia na częstość występowania

zaostrzeń choroby w poszczególnych grupach badanych ani działań niepożądanych w długotrwałej terapii. Znamy natomiast wyniki obserwacji, w których nie wykazano istotnych działań niepożądanych w następstwie podawania tiotropium.⁶ Zastosowanie tego leku u chorych na astmę powinno być jednak pod tym względem ocenione w badaniach, w tym również w zakresie możliwo-

ści maskowania stanu zapalnego. Obecnie można zalecić stosowanie tiotropium podobnie jak LABA u pacjentów, u których podawanie małej dawki wGKS nie przyniosło spodziewanej poprawy w zakresie kontroli choroby. Tiotropium niewątpliwie należy do podstawowych leków stosowanych u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc.⁷

Piśmiennictwo:

1. Wytyczne PTA i PTChP dotyczące postępowania w astmie oskrzelowej. Warszawa 2008.
2. Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji astmy (GINA). Aktualizacja 2008. *Medycyna Praktyczna* 2009;5.
3. Fardon T, Haggart K, Lee DK, Lipworth BJ. A proof of concept study to evaluate stepping down the dose of fluticasone in combination with salmeterol and tiotropium in severe persistent asthma. *Respir Med* 2007;101(6):1218-28.
4. Kanazawa H. Anticholinergic agents in asthma: chronic bronchodilator therapy, relief of acute severe asthma, reduction of chronic viral inflammation and prevention of airway remodeling. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12(1):60-7.
5. Peters SP, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *NEJM* 2010;363:1715-26.
6. Sindi A, Mclvor A. Wziewne leki przeciwcholinergiczne w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc – czy są powody do obaw? *Med Prakt* 2009;1(215):26-33.
7. Chambers S. Tiotropium – advancing the treatment of COPD. *Drug in Context* 2008;4:15-28.