

ТИОТРОПИУМ ПРИ АСТМА – НОВИ ТЕРАПЕВТИЧНИ ВЪЗМОЖНОСТИ

обзори

Торакална Медицина
Том VI, декември 2014, бр.4

В. Пенчева

Катедра по Пропedeutика на Вътрешните Болести – белодробно отделение,
УМБАЛ „Александровска“, Медицински Университет – София

Резюме

Астмата е хетерогенно заболяване, което в различните страни засяга от 1% до 18% от населението. Въпреки провежданата терапия съгласно препоръките на Глобалната стратегия за лечение и превенция на астмата, около 40% от пациентите остават симптоматични. Това налага търсенето на нови терапевтични възможности.

Тиотропиум е представител на дългодействащите антихолинергици, който приложен инхалаторно има продължителен 24 часов ефект. Добавянето му като трети медикамент подобрява симптомите и белодробната функция при пациенти с лош контрол на астмата въпреки провеждането на комбинирана терапия с инхалаторен кортикостероид и дългодействащ бета-две агонист. Същевременно медикаментът се отличава с добър профил на безопасност, сходен с този на плацебо. Ролята му като трети медикамент в комбинираната терапия при астма е доказана в редица клинични проучвания, публикувани до момента. Въпреки че все още официално тиотропиум, инхалиран чрез респимат, не е залегнал в препоръките на Глобалната стратегия за лечение и превенция на астмата, в България, както и в някои други страни, това негово показание вече е вписано в лекарствената характеристика. По този начин се дават нови възможности за лечение на пациентите с астма, които провеждат комбинирана терапия с инхалаторен кортикостероид и дългодействащ бета-две агонист, но въпреки това остават симптоматични.

Ключови думи: астма, дългодействащи антихолинергици, върхов експираторен дебит, форсиран експираторен обем за една секунда

TIOTROPIUM IN ASTHMA – NEW TREATMENT OPTIONS

V. Pencheva

Department of Propedeutics of Internal Medicine –Pulmonology, UMHAT Alexandrovska,
Medical University – Sofia

Abstract

Asthma is a heterogeneous disease, affecting 1-18% of the population in different countries. Despite therapy administered according to the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, about 40% of patients remain symptomatic. This requires the search for new treatment options.

Tiotropium is a long-acting anticholinergic agent, which provides a long, 24-hour effect if inhaled. Adding tiotropium as a third medication improves symptoms and lung function in patients with inadequate asthma control despite combination therapy with an inhaled corticosteroid and a long-acting beta-2 agonist. In addition, this agent has a good safety profile which is comparable to that of placebo. The role of tiotropium as a third component in the combined therapy for asthma has been shown in a number of clinical trials published to date. Tiotropium administered through Respimat has not been yet officially considered in the Global Strategy for Asthma Management and Prevention guidelines, however in Bulgaria and in certain other countries this indication of tiotropium Respimat has already been included in the product label. This provides new treatment options for asthmatic patients, who despite receiving combined therapy with an inhaled corticosteroid and a long-acting beta-2 agonist, still remain symptomatic.

Keywords: asthma, long-acting muscarinic antagonists, Peak Expiratory Flow, Forced Expiratory Volume in one second

Астмата е хетерогенно заболяване, което се характеризира с хронично възпаление на дихателните пътища. В различните страни са засегнати от 1% до 18% от населението. Възпалението при астма е свързано с повишена хиперреактивност на бронхите под въздействие на различни стимули, като участие имат много клетки и медиатори – мастни клетки, еозинофили, Т лимфоцити, IgE и др. Астмата се определя като наличие на дихателни симптоми – свиркащи хрипове, задух, стягане в гърдите и кашлица, различни по интензивност и променящи се във времето, в комбинация с променливо ограничение на експираторния въздушния поток (10). Дългосрочните цели при лечение на болестта имат за цел постигане на добър контрол на симптомите, понижаване до минимум на бъдещия риск от обостряне, избягване фиксираното ограничение на въздушния поток и страничните ефекти от медикаментозната терапия. Въпреки провежданото лечение с инхалаторен кортикостероид (ИКС) самостоятелно, или в комбинация с дългодействащ бета-две агонист (ДДБА), около 40% от пациентите с астма остават симптоматични (7, 22, 24). Основните терапевтични възможности при тези пациенти са повишаване дозата на ИКС, включване на левкотриенов антагонист, метилксантини, орални кортикостероиди или анти-имуноглобулин Е моноклонални антитела, назначени съобразно индивидуалните нужди и препоръките на Глобалната стратегия за лечение и превенция на астмата (18). Въпреки това, високият процент на пациенти с астма, които не постигат контрол на симптомите с тези лекарства, предполага необходимостта от нови терапевтични възможности. Една от алтернативите би могла да бъде добавянето на втори бронходилататор към ИКС и ДДБА.

Инхалаторните антихолинергици са представители от групата на бронходилататорите, широко използвани самостоятелно или в комбинация в лечението на хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ) (11). Приложението на бързодействащи антихолинергици (БДАХГ), например ипратропиум бромид, за лечение на астма, се ограничава до копиране на астматичните пристъпи, главно в комбинация с бързодействащи бета-две агонисти (БДБА), както при деца, така и при възрастни (8, 9, 12, 26). По отношение на дългодействащите антихолинергици (ДДАХГ), в частност на тиотропиум бромид, в последно време бяха проведени няколко клинични проучвания, които имат за цел да изяснят ролята им в комбинираната терапия на астмата (1, 2, 3, 5, 6, 13, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 23, 25, 28, 29).

Тиотропиум е ДДАХГ, който приложен еднократно дневно има продължителен 24-часов ефект на действие. Може да се инхалира чрез устройство хенди халер в доза 18 µg еднократно дневно или да бъде прилаган чрез нов вид инхалаторно устройство „фина мъгла“ (Soft

Asthma is a heterogeneous disease, usually characterized by a chronic inflammation of the airways. This disease affects 1-18 % of the population in different countries. The inflammation in asthma is associated with an increased bronchial hyper responsiveness induced by different stimuli, where many cells and mediators are involved – e.g. mast cells, eosinophils, T-lymphocytes, IgE, etc. Asthma is defined as the presence of respiratory symptoms – wheeze, shortness of breath, chest tightness and cough that vary over time and in intensity, together with variable expiratory airflow limitation (10). Long-term objectives in the treatment of this disease aim to achieve a good control of symptoms, minimise future risk of exacerbations, avoid fixed airflow limitation and side effects of medication therapy. Despite receiving treatment with an inhaled corticosteroid (ICS) – either as a monotherapy, or in combination with a long-acting beta-2 agonist (LABA), about 40% of asthmatic patients remain symptomatic (7, 22, 24). The main treatment options for these patients include increase of the ICS dose, addition of a leukotriene antagonist, methylxanthines, oral corticosteroids, or anti-immunoglobulin E monoclonal antibodies, prescribed according to individual needs and the Global Strategy for Asthma Management and Prevention recommendations (18). However, the high proportion of asthmatic patients, who fail to achieve symptomatic control on these medicines, suggests the need for new treatment options. A possible alternative is the addition of a second bronchodilator to ICS and LABA.

Inhaled muscarinic antagonists belong to the group of bronchodilators, widely used alone or in combination for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (11). The use of short-acting antimuscarinic bronchodilators (SAMA), such as ipratropium bromide, for the treatment of asthma is limited to the management of acute asthma symptoms, mainly in combination with a short-acting beta-2 agonist (SABA) both in children and adults (8, 9, 12, 26). As for long-acting antimuscarinic bronchodilators (LAMA), particularly tiotropium bromide, several clinical trials have been recently conducted with the aim to clarify the role of LAMA in the combined therapy for asthma (1, 2, 3, 5, 6, 13, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 23, 25, 28, 29).

Tiotropium is a LAMA, which provides a long 24-hour effect if administered once daily. It can be inhaled via a HandiHaler device at a once-daily dose of 18 µg, or can be administered through a novel 'soft mist' type inhaler (Soft Mist™ Inhaler, SMI) known as Respimat. In the latter case, the

Mist™ Inhaler – SMI), наречено респимат. Във втория случай препоръчителната дневна доза е 5 µg приети еднократно дневно. Ролята на тиотропиум за лечение на астмата е оценена в рандомизирани клинични изпитвания, част от които са представени в таблица 1.

През 2010г. Peters и сътр. публикуват резултатите от едно двойно-сляпо, кръстосано клинично проучване с три четиринадесет седмични подпериода на лечение. В него са включени 210 пациенти с астма на лечение с ниски дози ИКС и недобър контрол на симптомите. След 4 седмичен въвеждащ период на монотерапия с 80 µg Беклометазон два пъти дневно, пациентите са рандомизирани в три рамена. Едните получават 18 µg тиотропиум бромид инхалиран чрез хенди халер, вторите – удвоена доза Беклометазон (160 µg два пъти дневно), а третите – Салметерол 50 µg два пъти дневно. Терапията продължава 14 седмици. След двуседмичен период на очистване, през който се прилага само 80 µg Беклометазон два пъти дневно, пациентите са прехвърляни в друго терапевтично рамо. Крайната първична цел на проучването е да се сравни ефекта от комбиниране на тиотропиум бромид с ИКС с този, постигнат при лечение с удвоена доза ИКС. Вторична цел в проучването е сравнение на ефекта от комбиниране на тиотропиум бромид с ИКС спрямо ИКС + ДДБА (салметерол). В края на проучването е отчетено статистически значимо повишение на сутрешния върхов експираторен дебит (ВЕД) при лечение с тиотропиум + Беклометазон, спрямо двойна доза ИКС (средно 25.8 L/min; P<0.001). Регистрира-

recommended daily dose is 5 µg once daily. The role of tiotropium in the treatment of asthma has been evaluated in randomised clinical trials, some of which are displayed in Table 1.

Peters et al. (2010) published the results of a double-blind, crossover clinical trial with three 14-week treatment periods. The study enrolled 210 asthmatic patients receiving low-dose ICS, with inadequate control of symptoms. Following a 4-week run-in period on monotherapy with 80 µg beclomethasone bid, subjects were randomised into three arms. The first arm received 18 µg tiotropium bromide inhaled through HandiHaler, the second arm received a double dose of beclomethasone (160 µg bid), and the third arm received salmeterol 50 µg bid. The therapy continued for 14 weeks. Following a 2-week washout period, where only 80 µg beclomethasone bid was received, patients were shifted to another treatment arm. The study primary endpoint was to compare the effect of combining tiotropium bromide with ICS to that achieved from treatment with a double ICS dose. The study secondary endpoint was to compare the effect of combining tiotropium bromide with ICS to ICS+LABA (salmeterol). At the end of the study, a statistically significant increase in the morning peak expiratory flow (PEF) with tiotropium + beclomethasone was found versus double ICS dose (mean 25.8 L/min; P<0.001). There were also increase in the evening PEF (mean 35.3 L/min; P<0.001), and in the pre-bronchodilator forced expiratory volume in 1 second (FEV1) – mean 0.10L; P=0.004. With

reviews

TIOTROPIUM IN ASTHMA –
NEW TREATMENT OPTIONS

Thoracic Medicine
Volume VI, December 2014, Issue 4

Табл. 1. Клинични проучвания.

Авторски колектив	Доза тиотропиум	Медикамент за сравнение	Продължителност на проучването	Брой пациенти	Резултат
Peters и сътр. (23)	18 µg еднократно дневно	Беклометазон Салметерол	3 x 14 седмици	210	Тиотропиум е по-добър от удвоена доза ИКС и съизмерим със салметерол
Kerstjens и сътр. (16)	5/10 µg еднократно дневно	Плацебо	3 x 8 седмици	107	Добавянето на тиотропиум към ИКС+ДДБА подобрява белодробната функция
Bateman и сътр. (3)	5 µg еднократно дневно	Салметерол Плацебо	16 седмици	388	Тиотропиум е по-добър от плацебо и съизмерим със салметерол при пациенти с астма и B16-Arg/Arg генотип
Beeh и сътр. (4)	5 µg, 2.5 µg и 1.25 µg еднократно дневно	Плацебо	4 x 4 седмици	149	Добавянето на тиотропиум към ИКС подобрява белодробната функция

Table 1. Clinical Trials

Authors	Tiotropium Dose	Reference Drug	Duration of Study	Number of Patients	Result
Peters et al. (23)	18 µg once daily	Beclomethasone Salmeterol	3 x 14 weeks	210	Tiotropium is superior to a double dose of ICS and comparable to Salmeterol
Kerstjens et al. (16)	5/10 µg once daily	Placebo	3 x 8 weeks	107	Adding Tiotropium to ICS+LABAs improves lung function
Bateman et al. (3)	5 µg once daily	Salmeterol Placebo	16 weeks	388	Tiotropium is superior to placebo and comparable to Salmeterol in asthmatic patients with the B16-Arg/Arg genotype
Beeh et al. (4)	5 µg, 2.5 µg and 1.25 µg once daily	Placebo	4 x 4 weeks	149	Adding Tiotropium to ICS improves lung function

Обзори

ТИОТРОПИУМ ПРИ АСТМА –
НОВИ ТЕРАПЕВТИЧНИ ВЪЗМОЖНОСТИ

Торакална Медицина
Том VI, декември 2014, бр.4

но е и повишение във вечерния ВЕД (средно 35.3 L/min; $P < 0.001$), както и в стойностите на преbronходилаторния форсиран експираторен обем за 1 секунда (ФЕО1) – средно 0.10L; $P = 0.004$. При комбинирането на тиотропиум + Беклометазон нараства броя на дните с контролирани симптоми на астмата (разлика от 0.079; $P = 0.01$) и се отчита статистически значимо подобрене в дневните симптоми (-0.11 точки, $p < 0.001$). Регистрира се статистически значима разлика в резултатите от Въпросника за контрол на астмата в полза на комбинираното лечение (-0.18 точки, $p = 0.02$). По отношение на гореизброените сравнителни характеристики не се отчитат статистически значими различия между двете комбинирани терапевтични схеми – ДДАХГ + ИКС и ДДБА + ИКС. В заключение, добавянето на тиотропиум към ИКС при пациенти с лош контрол на астмата подобрява симптомите и белодробната функция, като ефектът му е сходен с този при комбинирането на ИКС със Салметерол (23).

През 2011г. Kerstjens и сътр. публикуват резултатите от едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, кръстосано проучване с три осемседмични подпериода на лечение. В него са включени пациенти с неконтролирана тежка астма (резултат от въпросника за астма контрол ≥ 1.5 и постbronходилаторен $FEV1 \leq 80\%$ от предвидената стойност) най-малко на комбинирана терапия с високи дози ИКС и ДДБА. Целта на проучването е да се сравни ефикасността на две дози тиотропиум (5 и 10 μg дневно), приложени чрез респимат, спрямо плацебо, като е оценена промяната в най-високата стойност на ФЕО1 измерена в първите 3 часа след дозата (ФЕО1 (0-3 ч.)) в края на всеки подпериод от проучването. От общо 107 рандомизирани, проучването завършват 100 пациента. Отчетени са сигнификантно по-високи стойности на ФЕО1 (0-3 ч.) при лечение с 5 μg (разлика от 139 mL; 95% CI, 96-181 mL) и 10 μg (разлика от 170 mL; 95% CI, 128-213 mL) тиотропиум спрямо плацебо ($P < 0.0001$ и за двете). Не е отчетена статистически значима разлика между двете активни дози на лечение. Повишението на ФЕО1 в края на дозовия интервал е по-голямо при приложение на тиотропиум (за 5 μg е 86 mL, а за 10 μg е 113 mL; $P < 0.0004$ и за двете). Дневните стойности на върховия експираторен дебит (ВЕД) измерени в дома са по-високи и при двете дози на тиотропиум спрямо плацебо. Не се отчитат сигнификантни промени в здравния статус или симптомите на астмата. Страничните ефекти при приложение на тиотропиум 5 μg и 10 μg са били съизмерими с тези на плацебо, с изключение на оплакванията от сухота в устата, които са били по-чести при приложението на 10 μg тиотропиум. В заключение еднократното дневно приложение на тиотропиум при лечението на пациенти с тежка персистираща астма и недобър контрол при лечение с

the tiotropium + beclomethasone combination, the number of asthma-control days (0.079 difference; $P = 0.01$) increased, and a statistically significant improvement of daily symptoms (-0.11 points, $p < 0.001$) was seen. There was a statistically significant difference in the score on the Asthma Control Questionnaire (ACQ) favouring the combination treatment (-0.18 point, $p = 0.02$). No statistically significant differences were found between both combination treatment regimens – LAMA+ICS and LABA+ICS – in any of the above parameters. In conclusion, adding tiotropium to ICS in patients with inadequate asthma control improved symptoms and lung function, and the effect was comparable to that of the ICS plus salmeterol combination (23).

Kerstjens et al. (2011) published the results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study with three 8-week treatment periods. This study involved patients with uncontrolled severe asthma (ACQ score ≥ 1.5 , and post-bronchodilator $FEV1 \leq 80\%$ of predicted value) on treatment with at least a combination of high-dose ICS plus LABA. The objective of the study was to compare the efficacy of two tiotropium doses (5 and 10 μg daily) administered through Respimat versus placebo by assessing the change of the peak FEV1 measured within 3 hours after dosing (FEV1 (0-3 h)) at the end of each study period. Of a total of 107 randomised patients, 100 completed the study. There were significantly higher peak FEV1 (0-3 h) values with tiotropium 5 μg (139 mL difference; 95% CI, 96-181 mL) and 10 μg (170 mL difference; 95% CI, 128-213 mL) versus placebo ($P < 0.0001$ for both). There was no statistically significant difference between both active doses. Increase of FEV1 at the end of the dosing interval was greater with tiotropium (86 mL for 5 μg , and 113 mL for 10 μg ; $P < 0.0004$ for both). Daily home PEF measurements were higher with both tiotropium doses than with placebo. There was no significant change in health status or asthma symptoms. Adverse events with 5 μg and 10 μg tiotropium were comparable to that with placebo, except for dry mouth, which was more common with 10 μg tiotropium. In conclusion, once-daily administration of tiotropium for the treatment of patients with severe, persistent asthma, inadequately controlled on ICS+LABA therapy, significantly improved lung function over 24 hours (16).

ИКС+ДДБА води до сигнификантно подобрение в 24 часовата белодробната функция (16).

При пациенти с астма и В16-Arg/Arg генотип (полиморфизъм на 16-та аминокиселина на бета-адренергичния рецепторен ген) ефективността и безопасността от приложението на ДДБА са спорни. При наличие на симптоми при монотерапия с ИКС в тези случаи добра алтернатива може да бъде добавянето на ДДА-ХГ. Bateman и сътр. сравняват ефективността и безопасността от приложението на тиотропиум спрямо салметерол при пациенти с астма и В16-Arg/Arg генотип, добавени към терапията с ИКС. В проучването са включени 388 пациенти с астма на възраст между 18 и 67 години. Всички те са със недобре контролирани симптоми при лечение с ИКС (400-1000 µg будезонид или еквивалентна доза друг кортикостероид). След 4 седмичен въвеждащ период на лечение с ИКС и 50 µg салметерол два пъти дневно, пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1:1 за 16 седмично лечение (5 µg тиотропиум респимат еднократно дневно, 50 µg салметерол двукратно дневно или плацебо), като схемата на лечение с ИКС не е променяна. Определения среден седмичен ВЕД преди рандомизацията е бил 358 ± 115.7 L/min (от 80.3 до 733.0 L/min). При сравняване средната стойност на сутрешния краткотраен спад във ВЕД при събуждане, отчетен в последната седмица на въвеждащия период, спрямо последната седмица от лечебния период, промяната за тиотропиум е била -3.9 ± 4.87 L/min ($n = 128$), а за салметерол е била -3.2 ± 4.64 L/min ($n = 134$). Разликата, отчетена за плацебо е била най-голяма (-24.6 ± 4.84 L/min, $n = 125$, $P < 0.05$). Отчетените разлики във ВЕД за тиотропиум и салметерол са съизмерими, като съществено превъзхождат резултатите от лечение с плацебо. Няма регистрирани съществени различия между страничните ефекти в трите рамена на проучването. Тиотропиум е много по-ефективен от плацебо и със същия ефект като салметерол при подобряването на белодробната функция на пациенти със средно-тежка персистираща астма и В16-Arg/Arg генотип. Профилът на безопасност на тиотропиум е сравним с този на плацебо (3).

През 2014г. Veeh и сътр. публикуват резултатите от едно многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, кръстосано проучване с четири подпериода на изпитване. Целта е да се сравни ефикасността и поносимостта на еднократна вечерна доза от тиотропиум респимат 5 µg, 2.5 µg и 1.25 µg, спрямо плацебо, добавени към средна доза ИКС при пациенти със симптоматична средно-тежка астма. Рандомизирани са общо 149 пациента, като 141 от тях завършват цялото проучване. Включени са симптоматични пациенти с астма на терапия с ИКС самостоятелно или в комбинация с ДДБА. Всички те са били с резултат от Въпросника за контрол на астмата

The efficacy and safety of LABA in asthmatic patients with the B16-Arg/Arg genotype (polymorphism at the amino acid 16 of the beta-2 adrenergic receptor gene) have been questioned. The addition of a LAMA to the ICS monotherapy could be a good alternative in the presence of symptoms. Bateman et al. compared the efficacy and safety of tiotropium versus salmeterol administered in asthmatic patients with the B16-Arg/Arg genotype, added to ICS therapy. The study enrolled 388 asthmatic patients aged 18 to 67 years, all of them with inadequately controlled symptoms on ICS (400-1000 µg budesonide or equivalent). Following a 4-week run-in period with ICS and 50 µg salmeterol administered twice daily, subjects were randomised 1:1:1 for a 16-week treatment (5 µg tiotropium Respimat once daily, 50 µg salmeterol twice daily, or placebo), while ICS treatment regimen was maintained. The estimated mean weekly PEF before randomisation was 358 ± 115.7 L/min (from 80.3 to 733.0 L/min). When comparing the mean weekly morning pre-dose PEF measured in the last week of the run-in period to the last week of the treatment period, the difference was -3.9 ± 4.87 L/min ($n = 128$) for tiotropium, and -3.2 ± 4.64 L/min ($n = 134$) for salmeterol. The greatest difference was that with placebo (-24.6 ± 4.84 L/min, $n = 125$, $P < 0.05$). The estimated differences in PEF for tiotropium and salmeterol were comparable, while substantially superior to the treatment results for placebo. Adverse events were not significantly different across the three study arms. Tiotropium was more effective than placebo, and as effective as salmeterol in improving lung function in patients with moderate persistent asthma and B16-Arg/Arg genotype. Safety profiles of tiotropium and placebo were comparable (3).

In 2014, Beeh et al. published the results of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, 4-way crossover study. The objective is to compare the efficacy and tolerability of a once-daily evening dose of tiotropium Respimat 5 µg, 2.5 µg and 1.25 µg versus placebo as add-on to a medium-dose ICS in patients with symptomatic moderate asthma. In total, 149 patients were randomised, and 141 completed the study. Symptomatic patients with asthma on an ICS alone or in combination with a LABA were enrolled. All of them had ACQ score ≥ 1.5 at Visits 1 and 2, pre-bronchodilator FEV1 $\geq 60\%$ and $\leq 90\%$ of predicted value at Visit 1, and absolute FEV1 variability not more than 30% between Visit

обзори

ТИОТРОПИУМ ПРИ АСТМА –
НОВИ ТЕРАПЕВТИЧНИ ВЪЗМОЖНОСТИ

Торакална Медицина
Том VI, декември 2014, бр.4

≥ 1.5 на визита 1 и 2, преbronходилататорен ФЕО1 $\geq 60\%$ и $\leq 90\%$ от предвидената стойност на визита 1, както и абсолютна вариабилност на ФЕО1 не по-вече от 30% между визита 1 и 2. Всички пациенти са непущачи или бивши пушачи, които са пушили по-малко от 10 паке-то-години и са спрели тютюнопушенето 1 или повече години преди набирането им за проучването. Преди рандомизацията пациентите са оставени на монотерапия със стабилни средно-високи дози ИКС (400–800 μg будезонит или еквивалентна доза друг ИКС) за период не по-къс от 4 седмици. След това за по четири седмици към терапията е добавян тиотропиум респимат 5 μg , 2.5 μg и 1.25 μg , или плацебо съответно, без очистващи интервали между отделните подпериоди. Първичният краен показател за оценка на ефикасността на терапията е най-високата стойност на ФЕО1 измерена в първите 3 часа след приложение на дозата (ФЕО1 (0-3 ч.)) в края на всеки 4 седмичен подпериод. Отчетено е статистически значимо повишение на ФЕО1 (0-3 ч.) при всички приложени дози на тиотропиум спрямо плацебо ($P < 0.0001$ за всичките). Най-голяма е разликата в стойностите на ФЕО1 (0-3 ч.) при приложение на тиотропиум 5 μg спрямо плацебо (188 mL). Отчетено е и повишение в най-високите стойности на форсирания витален капацитет, измерени в първите три часа след приложение на тиотропиум (ФВК (0-3 ч.)), като отново разликата е най-голяма при инхалиране на тиотропиум 5 μg спрямо плацебо ($P < 0.0001$). Нежеланите ефекти при приложение на трите дози тиотропиум са съизмерими с тези, наблюдавани при приложение на плацебо. Най-често наблюдаваните нежелани събития са обостряния симптомите на астма и назофарингити. В групата на пациентите лекувани с тиотропиум 5 μg само един е докладвал за сухота в устата. Не са отчетени клинично значими промени във виталните показатели, които да са свързани с приложението на тиотропиум и инхалирането му чрез устройство респимат. В заключение, приложението на тиотропиум еднократно дневно при симптоматични пациенти със средно-тежка персистираща астма на лечение със средни дози ИКС води до подобрене в белодробната функция. Като цяло, промяната е най-съществена при приложение на тиотропиум 5 μg . (4)

UniTinA-asthma® е международна клинична програма с проучвания от фаза III, която обединява над 4000 пациенти с астма. Целта ѝ е да се установи дали тиотропиум би могъл да удовлетвори необходимостта от лечение на значителен брой пациенти с астма, които остават симптоматични, независимо от наличните терапевтични възможности. Част от тази програма са проучванията PrimoTinA-asthma™ 1 и 2, MezzoTinA-asthma® и GraziaTinA-asthma® (Табл. 2).

1 and Visit 2. All patients were never-smokers or ex-smokers, who had smoking history of less than 10 pack-years and had stopped smoking 1 or more years prior to study enrolment. Prior to randomisation, patients were left on monotherapy with medium-dose ICS (400–800 μg budesonide or equivalent) for at least 4 weeks. Then, tiotropium Respimat 5 μg , 2.5 μg or 1.25 μg , or placebo, respectively, were added to the therapy for 4 weeks, without washout intervals between treatment periods. The primary efficacy endpoint was peak FEV1 (0-3 h) at the end of each 4-week period. There were statistically significant improvements of peak FEV1 (0-3 h) with each tiotropium dose versus placebo ($P < 0.0001$ for all). The largest difference from placebo in peak FEV1 (0-3 h) was with tiotropium 5 μg (188 mL). Peak forced vital capacity measured within the first three hours after dosing tiotropium (FVC (0-3 h)) was also improved, and the greatest difference was again with tiotropium 5 μg versus placebo ($P < 0.0001$). Incidence of adverse events with the three tiotropium doses was comparable to that with placebo. The most common adverse events were asthma exacerbation and nasopharyngitis. Only one patient reported dry mouth in the tiotropium 5 μg group. There were no clinically relevant changes in vital signs associated with tiotropium use and inhalation via the Respimat device. In conclusion, once-daily administration of tiotropium in symptomatic patients with moderate persistent asthma on a medium-dose ICS improved lung function. Overall, changes were most significant with tiotropium 5 μg (4).

UniTinA-asthma® is a multinational clinical programme of phase III studies, involving over 4000 asthmatic patients. This programme is intended to establish whether tiotropium could meet the need for treatment of a significant number of asthmatic patients, who remain symptomatic despite the available treatment options. This programme includes PrimoTinA-asthma™ 1 & 2, MezzoTinA-asthma®, and GraziaTinA-asthma® studies (Table 2).

Проучванията PrimoTinA-asthma™ (1 и 2) са две репликиращи се, двойно-слепи, паралелно-групови изследвания. Резултатите от тях са публикувани 2012г. от Kerstjens и сътр. Включват пациенти на възраст 18-75 години, с ≥ 5 -годишна продължителност на астмата, която е диагностицирана преди 40-годишна им възраст. Всички те са непущачи или бивши пушачи, които са пушили по-малко от 10 пакета-години и са спрели тютюнопушенето 1 или повече години преди набирането им за проучването. Пациентите са били на лечение с ДДБА+ИКС (≥ 800 μg Будезонид или еквивалентна доза друг ИКС), с резултат от Въпросника за контрол на астмата ≥ 1.5 , анамнеза за поне една екзацербация, изискваща лечение със системен кортикостероид в последната година преди включване в проучването и постбронходилаторни стойности на ФЕО1 $\leq 80\%$ и ФВК $\leq 70\%$ от предвидените стойности. Общо 912 пациента са рандомизирани, като са разделени в две групи – с прием на тиотропиум 5 μg (n=456) или плацебо (n=456), които са приемани в допълнение към стандартната им терапия с ДДБА+ИКС в рамките на 48 седмици. Първичните цели на проучванията са да се сравни белодробната функция и да се оцени времето до поява на първа екзацербация при добавяне на тиотропиум спрямо плацебо при лечение на пациенти с недобре контролирана астма на фона на терапия с ДДБА+ИКС. Вторичните цели са оценка качеството на живот и профила на безопасност на тиотропиум спрямо плацебо. Като резултат от проведеното проучване е установено, че обструкцията е на-

The PrimoTinA-asthma™ (1 & 2) trials are two replicate, double-blind, parallel-group research studies. The results were published in 2012 by Kerstjens et al. The studies involved patients aged 18-75 years, with ≥ 5 -year history of asthma, who were diagnosed before the age of 40 years. All of them were non-smokers or ex-smokers who had a smoking history of fewer than 10 pack-years, with no smoking in the year before enrolment. Patients were on LABA+ICS (≥ 800 μg budesonide or equivalent), with an ACQ score of ≥ 1.5 , history of at least one exacerbation that required treatment with a systemic corticosteroid within the year prior to enrolment, and post-bronchodilator FEV1 of $\leq 80\%$ and FVC of $\leq 70\%$ of predicted values. In total, 912 subjects were randomised into two groups to either take tiotropium 5 μg (n=456) or placebo (n=456), as add-on to standard therapy with LABA+ICS for 48 weeks. The study primary endpoints were to compare lung function and to assess the time to first exacerbation when adding tiotropium versus placebo for the treatment of patients with poorly controlled asthma in the context of therapy with LABA+ICS. Secondary endpoints included evaluation of the quality of life and safety profile of tiotropium versus placebo. The study demonstrated a significant reduction of the obstruction with the addition of tiotropium as compared to the addition of placebo. At week 24 of treatment, the mean change in the peak FEV1 (0-3 h) from baseline was 86 ± 34 ml in the tiotropium group for Study 1 (P=0.01), and 154 ± 32 ml for Study 2 (P<0.001) versus placebo. At 24 weeks the predose FEV1 change from baseline also significantly for patients in the

reviews

TIOTROPIUM IN ASTHMA –
NEW TREATMENT OPTIONS

Thoracic Medicine
Volume VI, December 2014, Issue 4

Табл. 2. Клинични проучвания, част от програмата UniTinA-asthma®.

Клинично проучване /фаза	Доза тиотропиум	Тежест на астмата	Продължителност на проучването	Брой пациенти	Показатели за оценка
PrimoTinA-asthma® (17)	5 μg еднократно дневно	Тежка	48 седмици	>900	- Белодробна функция - Екзацербации - Качество на живот - Безопасност
MezzoTinA-asthma® (15)	5 μg и 2.5 μg еднократно дневно	Средно-тежка	24 седмици	~2100	- Белодробна функция - Качество на живот/Контрол на астмата - Безопасност
GraziaTinA-asthma® (20)	5 μg и 2.5 μg еднократно дневно	Лека	12 седмици	~460	- Белодробна функция - Безопасност

Table 2. Clinical trials included in UniTinA-asthma® programme.

Clinical Trial/Phase	Tiotropium Dose	Severity of Asthma	Duration of Study	Number of Patients	Endpoints
PrimoTinA-asthma® (17)	5 μg once daily	Severe	48 weeks	>900	- Lung function - Exacerbations - Quality of Life - Safety
MezzoTinA-asthma® (15)	5 μg & 2.5 μg once daily	Moderate	24 weeks	~2100	- Lung function - Quality of Life/ Asthma control - Safety
GraziaTinA-asthma® (20)	5 μg & 2.5 μg once daily	Mild	12 weeks	~460	- Lung function - Safety

обзори

ТИОТРОПИУМ ПРИ АСТМА –
НОВИ ТЕРАПЕВТИЧНИ ВЪЗМОЖНОСТИ

Торакална Медицина
Том VI, декември 2014, бр.4

маляла сигнификантно при прибавяне на тиотропиум спрямо плацебо. На седмица 24 от началото на терапията промяната в ФЕО1 (0-3 ч.) спрямо базисно измерения ФЕО1 в групата на тиотропиум е 86 ± 34 ml за проучване 1 ($P=0.01$) и 154 ± 32 ml за проучване 2 ($P<0.001$) спрямо плацебо. Разликата в ФЕО1 измерен преди инхалиране на изследвания медикамент или плацебо на седмица 24 спрямо изходния ФЕО1 също е сигнификантно по-висока при пациентите с тиотропиум: 88 ± 31 ml в проучване 1 ($P=0.01$) и 111 ± 30 ml в проучване 2 ($P<0.001$). Времето до първо тежко обостряне е удължено с 56 дни при добавянето на тиотропиум към ДДБА+ИКС в сравнение с плацебо (намаляване на риска с 21%; рисков коефициент 0.79; $p=0.03$). Броя на тежките обостряния на пациент за година е статистически по-малък при пациентите на тиотропиум спрямо тези с плацебо (0.53 срещу 0.66, $P=0.046$). Времето до първи епизод на влошаване на астмата е увеличено в групата, която приема тиотропиум (намаляване на риска 31%; рисков коефициент 0.69; $p<0.001$). При комбиниране на тиотропиум с ДДБА+ИКС се отчита и подобрение в резултатите, свързани с оценка симптомите на астма. Не се откриват статистически значими разлики по отношение на нежеланите ефекти в двете групи пациенти – тези на тиотропиум спрямо тези с плацебо. В заключение, при пациенти с лош астма контрол въпреки комбинираното лечение с ИКС+ДДБА, добавянето на тиотропиум сигнификантно редуцира риска от поява на епизоди на влошаване на астмата, дори и на такива, изискващи приложение на системни кортикостероиди. Включването му като трети медикамент в терапевтичната схема води до устойчива бронходилатация, като същевременно страничните му ефекти са сравними с тези при приложение на плацебо (17).

Проучванията MezzoTinA-asthma® са две репликиращи се, двойно-слепи, рандомизирани, плацебо- и активно контролирани, паралелно-групови изследвания. Включени са симптоматични пациенти с астма на терапия със средни дози ИКС (400-800 µg будезонид или еквивалентна доза друг кортикостероид) самостоятелно или в комбинация с ДДБА. Те са с резултат от Въпросника за контрол на астмата ≥ 1.5 и преbronходилататорен ФЕО1 $\geq 60\%$ и $\leq 90\%$ от предвидената стойност. Пациентите са рандомизирани в четири терапевтични рамена – тиотропиум респимат 5 µg и 2.5 µg, салметерол 50 µg два пъти дневно и плацебо. Крайните първични цели на проучванията са да се сравни ефикасността на тиотропиум спрямо плацебо. Това става с оценка на промяната в ФЕО1 (0-3 ч.) и ФЕО1 преди приложение на изследвания медикамент в края на 24 седмичен период на проучването. Същевременно е анализирана и промяната в резултатите от въпросника за оценка контрола на астмата. Сравненията на тиотропиум със Салметерол не са цел на

tiotropium group: 88 ± 31 ml for Study 1 ($P=0.01$), and 111 ± 30 ml for Study 2 ($P<0.001$). The time to the first exacerbation was increased by 56 days with the addition of tiotropium to LABA+ICS as compared to the addition of placebo (21% risk reduction; hazard ratio 0.79; $p=0.03$). The number of severe exacerbations per patient-year was statistically lower among patients of tiotropium than in the placebo group (0.53 versus 0.66, $P=0.046$). The time to first worsening of asthma was increased in the tiotropium group (31% risk reduction; hazard ratio 0.69; $p<0.001$). The addition of tiotropium to LABA+ICS also improved the scores for asthma symptoms. There were no statistically significant differences in adverse events between the two patient groups – tiotropium versus placebo. In conclusion, adding tiotropium in patients with poorly controlled asthma despite combination therapy with ICS+LABA reduced the risk of episodes of worsening of the asthma, even exacerbations requiring systemic corticosteroids. The addition of tiotropium as a third component to the treatment regimen provided a sustained bronchodilation, while its adverse events were comparable with those seen with placebo (17).

The MezzoTinA-asthma® trials are two replicate, double-blind, randomised, placebo- and active-controlled, parallel-group studies. They involved symptomatic patients with asthma on therapy with a medium-dose ICS (400-800 µg budesonide or equivalent) alone or in combination with a LABA. The patients had an ACQ score of ≥ 1.5 and pre-bronchodilator FEV1 $\geq 60\%$ and $\leq 90\%$ of predicted. Patients were randomised into four treatment arms – tiotropium Respimat 5 µg and 2.5 µg, salmeterol 50 µg twice daily, and placebo. Study primary endpoints were to compare the efficacy of tiotropium versus placebo by assessing the change in peak FEV1 (0-3 h) and trough FEV1 at 24 weeks. The change in the ACQ scores was also analysed. The studies were not designed to compare tiotropium and salmeterol. Statistically significant improvements in peak FEV1 (0-3 h) and trough FEV1 were seen at 24 weeks of treatment with both tiotropium doses versus placebo ($p<0.0001$ for all). The scores on the ACQ also improved (15).

проучванията. По отношение на ФЕО1 (0-3 ч.) и ФЕО1 се наблюдава статистически значимо повишение в края на 24 седмица при лечение и с двете дози тиотропиум спрямо плацебо ($p < 0.0001$ за всички). Отчита се и подобрене в резултатите от Въпросника за контрол на астмата (15).

GraziaTinA-asthma® е трета фаза, рандомизирано, двойно-сляпо, паралелно групово клинично проучване, което има за цел да установи ефикасността и сигурността на тиотропиум респимат 5 µg и 2.5 µg, спрямо плацебо при пациенти с лека персистираща астма и наличие на симптоми при лечение с ниски дози ИКС (200-400 µg будезонид или еквивалентна доза друг кортикостероид). Първичната крайна цел е оценка на промяната в ФЕО1 (0-3 ч.) спрямо изходния в края на 12 седмичния период на лечение. Вторичните цели са определяне на промяната в преbronходилататорното ФЕО1 в края на терапевтичния период, измерване на площта под кривата за ФЕО1 (0-3 ч.), ВЕД (измерен с помощта на AM2+устройство) и оценка на промяната в резултатите от Въпросника за контрол на астмата. От общо участващи 464 пациента, 155 са получавали тиотропиум 5 µg, 154 – тиотропиум 2.5 µg и 155 пациента – плацебо. По отношение на всички показатели се отчита статистически значимо превъзходство при приложение и на двете дози тиотропиум спрямо плацебо. За ФЕО1 (0-3 ч.) измерен на 12 седмица повишението е 128 mL при приложение на тиотропиум 5 µg и 159 mL за тиотропиум 2.5 µg ($p < 0.001$ и за двете), а за предозовото ФЕО1 в края на лечение – 122 mL за тиотропиум 5 µg и 110 mL за тиотропиум 2.5 µg. Нежеланите събития докладвани и в трите терапевтични рамена са съизмерими – за тиотропиум 5 µg, 32.3%; за тиотропиум 2.5 µg – 31.2% и за плацебо – 29.0%. В заключение, тиотропиум, добавен към терапията с ниски дози ИКС при симптоматични пациенти с лека персистираща астма, е ефикасен и с профил на безопасност сходен с този при приложение на плацебо (20).

Въпреки съвременните терапевтични възможности, препоръките за стъпаловидно лечение и преминаване от моно- към комбинирана терапия, голяма част от пациентите с астма остават с недобре контролирани симптоми. Това прави необходимо намирането на нови, ефективни и безопасни медикаменти, които могат да се прилагат в тази група пациенти. Тиотропиум е представител на ДДАХГ, който подобрява белодробната функция при пациенти с недобре контролирана астма на фона на комбинирана терапия с ДДБА и ИКС (27). Приложен еднократно дневно, той е с 24 часов терапевтичен ефект и нежелани ефекти, съизмерими с тези при приложение на плацебо. До момента са представени значителен брой клинични проучвания, доказващи ролята на тиотропиум, инхалиран чрез респимат, при лечение на астма. В някои страни, в това число и

GraziaTinA-asthma® is a phase 3, randomised, double-blind, parallel-group clinical trial. The aim of the study is to evaluate the efficacy and safety of tiotropium Respimat 5 µg and 2.5 µg versus placebo in symptomatic patients with mild persistent asthma on a low-dose ICS (200-400 mg µg budesonide or equivalent). The primary endpoint was the change in peak FEV1 (0-3 h) from baseline at 12 weeks of treatment. Secondary endpoints were to assess the changes in trough FEV1 at the end of the treatment period, FEV1 AUC (0-3 h), PEF (measured with the AM2+ device), and ACQ score. Of a total of 464 subjects, 155 received tiotropium 5 µg, 154 tiotropium 2.5 µg, and 155 placebo. Both tiotropium doses demonstrated statistically significant superiority to placebo in all endpoints. For peak FEV1 (0-3 h) measured at 12 weeks, the improvement was 128 mL with tiotropium 5 µg, and 159 mL with tiotropium 2.5 µg ($p < 0.001$ for both), and for trough FEV1 at the end of the treatment period - 122 mL with tiotropium 5 µg, and 110 mL with tiotropium 2.5 µg. The adverse events reported in all three treatment arms were comparable – 32.3% for tiotropium 5 µg, 31.2% for tiotropium 2.5 µg, and 29.0% for placebo. In conclusion, when added to low-dose ICS therapy in symptomatic patients with mild persistent asthma, tiotropium was effective and had a safety profile similar to placebo (20).

Despite the currently available treatment option, guidelines on stepwise therapy and switching from monotherapy to a combination therapy, a major part of the patients remain with inadequately controlled symptoms. This requires the search for new, effective and safe medicines to be used in that patient group. Tiotropium is a LAMA that improves lung function in patients with poorly controlled asthma on combination therapy with LABA+ICS (27). Administered once daily tiotropium has a 24-hour treatment effect and side effects comparable to those of placebo. A substantial number of clinical trials presented to date have demonstrated the role of tiotropium Respimat in asthma. In certain countries, including Bulgaria, the product label of this medicine has already been amended to include the indication of asthma. Tiotropium Respimat 5µg once daily is indicated as an add-on maintenance

reviews

TIOTROPIUM IN ASTHMA –
NEW TREATMENT OPTIONS

Thoracic Medicine
Volume VI, December 2014, Issue 4

Обзори

ТИОТРОПИУМ ПРИ АСТМА –
НОВИ ТЕРАПЕВТИЧНИ ВЪЗМОЖНОСТИ

Торакална Медицина
Том VI, декември 2014, бр.4

в България, медикаментът вече е с променена лекарствена характеристика, в която има показание за лечение и при астма. Тиотропиум респимат в доза 5µg еднократно дневно е показан като допълнително поддържащо лечение при възрастни пациенти с астма, които се лекуват с поддържаща комбинация от инхалаторни кортикостероиди (≥800µg будезонид дневно или еквивалентно средство) и дългодействащи бета-две агонисти, и които са имали едно или повече тежки обостряния на симптомите през предходната година. Важно е да се уточни, че за момента участието на тиотропиум респимат в терапевтичните схеми на лечение не е коментирано в Глобалната стратегия за лечение и превенция на астмата, но с натрупване на доказателствен материал това най-вероятно ще стане в близко бъдеще.

*Статията е публикувана
със съдействието на Boehringer Ingelheim.*

therapy in adult patients with asthma receiving treatment with a maintenance combination of inhaled corticosteroids (≥800µg budesonide or equivalent) plus long-acting beta-2 agonists, who had one or more severe symptom exacerbations in the previous year. It should be noted that the inclusion of tiotropium Respimat to the treatment regimens has not been yet considered by the Global Strategy for Asthma Management and Prevention; however, this is very likely to happen in the near future, once sufficient evidence has been gathered.

*This article has been published with the support
of the Bulgarian branch of Boehringer Ingelheim.*

Книгопис:

References:

1. Adams KS, Lowe DK. Tiotropium for adults with inadequately controlled persistent asthma. *Ann Pharmacother* 2013; 47:117–123.
2. Antoniu SA, Antohel I. Evaluation of inhaled tiotropium in asthma, uncontrolled with standard combination therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:967–969.
3. Bateman ED, Kormmann O, Schmidt P, et al. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:315–322.
4. Beeh K-M, Moroni-Zentgraf P, Ablinger O, Hollaenderova Z, Unsel A, Engel M, Korn S. Tiotropium Respimat® in asthma: a double-blind, randomised, dose-ranging study in adult patients with moderate asthma. *Respiratory Research* 2014, 15(1):61.
5. Bollmeier SG, Lee SY. The emerging role of tiotropium for patients with asthma. *Ann Pharmacother* 2013; 47:704–713.
6. Buels KS, Fryer AD. Muscarinic receptor antagonists: effects on pulmonary function. *Handb Exp Pharmacol* 2012; pp. 317–341.
7. Chapman K.R., Boulet L.P., Rea R.M., Franssen E. Suboptimal asthma control: prevalence, detection and consequences in general practice *Eur Respir J*, 2008, 31: 320–325.
8. Dotson K, Dallman M, Bowman CM, Titus MO. Ipratropium bromide for acute asthma exacerbations in the emergency setting: a literature review of the evidence. *Pediatric Emerg Care* 2009; 25:687–692. (quiz 93-5).
9. Flynn CA. Ipratropium bromide in acute asthma exacerbation. *J Fam Pract* 1999; 48:745–746.
10. Global Initiative for Asthma: Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2014. [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2014.pdf].
11. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, revised 2013, available at: www.goldcopd.org.
12. Griffiths B, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8:CD000600.
13. Iwamoto H, Yokoyama A, Shiota N, et al. Tiotropium bromide is effective for severe asthma with noneosinophilic phenotype. *Eur Respir J* 2008; 31:1379–1380.
14. Kapoor AS, Olsen SR, O'Hara C, et al. The efficacy of tiotropium as a steroid-sparing agent in severe asthma. *Can Respir J* 2009; 16:99–101.
15. Kerstjens HA, Bleecker E, Meltzer E, Casale T, Pizzichini E, Schmidt O, Engel M, Bour LJ, Verkleij CB, Moroni-Zentgraf P, Bateman ED. Tiotropium Respimat as add-on therapy to inhaled corticosteroids for patients with symptomatic asthma: lung function and safety 23rd Ann Cong of the European Respiratory Society (ERS), Barcelona, 7 - 11 Sep 2013 (Oral Presentation).
16. Kerstjens HA, Disse B, Schroder-Babo W, et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:308–314.
17. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012; 367:1198–1207.
18. National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma. (2007) Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm>.
19. Novelli F, Costa F, Latorre M, et al. Tiotropium: a new therapeutic option in asthma. *Monaldi Arch Chest Dis* 2013; 79:109–115.
20. Paggiaro P, Halpin DMG, Buhl R, Engel M, Zubek V, Blahova Z, Dr. Moroni-Zentgraf P, Pizzichini E. Tiotropium Respimat Add-On To Inhaled Corticosteroids Improves Lung Function In Patients With Symptomatic Mild Asthma: Results From A Phase III Trial 70th Ann Mtg of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI), San Diego, 28 Feb - 4 Mar 2014.
21. Park HW, Yang MS, Park CS, et al. Additive role of tiotropium in severe asthmatics and Arg 16Gly in ADRB2 as a potential marker to predict re-sponse. *Allergy* 2009; 64:778–783.
22. Partridge MR., van der Molen T., Myrseth SE., Busse WW. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm Med*, 2006, 6: 13.
23. Peters SP, Kunselman SJ, Ictovic N, et al. Tiotropiumbromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2010; 363:1715–1726.
24. Rabe KF, Adachi M., Lai CK., Soriano JB., Vermeire PA., Weiss KB et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol*, 114 (2004), pp. 40–47.
25. Rashid Q, Klein R. Tiotropium in the treatment of patients with asthma. *South Med J* 2014; 107:330–337.
26. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax* 2005; 60:740–746.
27. Rogers L, Hanania NA. Role of anticholinergics in asthma management: recent evidence and future needs. *Curr Opin Pulm Med*. 2015 Jan;21(1):103-8.
28. Tian JW, Chen JW, Chen R, Chen X. Tiotropium versus placebo for inadequately controlled asthma: a meta-analysis. *Respir Care* 2014; 59:654–666.
29. Yoshida M, Nakano T, Fukuyama S, et al. Effects of tiotropium on lung function in severe asthmatics with or without emphysematous changes. *Pulmon Pharmacol Ther* 2013; 26:159–166.

Кореспонденция:

Д-р Венцислава Пенчева, дм
Катедра по пропедевтика
на вътрешните болести
УМБАЛ „Александровска“
Медицински университет – София
ул. „Св. Георги софийски“ 1
София 1431

Correspondence:

Dr Ventsislava Pencheva, MD, PhD
Dept. of Propedeutic of Internal Diseases
Medical University – Sofia
1 "st. Georgi Sofijski" str.
Sofia 1431

e-mail: pencheva.bg@abv.bg