

Rewolucyjne zmiany w raporcie GINA 2019 – jeden inhalator w terapii podtrzymującej i ratunkowej dla większości chorych na astmę

Revolutionary changes in GINA 2019 report – one inhaler in maintenance and reliever therapy for the majority of asthmatic patients

Andrzej Emeryk¹, Justyna Emeryk-Maksymiuk²

¹ Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Andrzej Emeryk

² Katedra Interny z Zakładem Pielęgniarstwa Internistycznego, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Kierownik Katedry: dr hab. n. med. Agnieszka Zwolak

Streszczenie:

Raport GINA 2019 wprowadza rewolucyjne zmiany w farmakoterapii astmy u dzieci w wieku > 5 lat, młodzieży i dorosłych. Ze względów bezpieczeństwa eksperci raportu GINA 2019 nie zalecają już stosowania krótko działających β_2 -mimetyków (SABA) w monoterapii, lecz zawsze w połączeniu z glikokortykosteroidem wziewnym (GKSw). U wszystkich dorosłych oraz dzieci w wieku ≥ 12 lat preferowanym leczeniem kontrolującym są GKSw w dawce zależnej od objawów astmy lub glikokortykosteroidy wziewne z formoterolem w schemacie SMART/MART (terapia podtrzymująca i ratunkowa z tego samego inhalatora). Alternatywa to glikokortykosteroidy wziewne z długo działającym β_2 -mimetykiem w dawkowaniu „sztywnym” oraz SABA „na żądanie”. Optymalnym sposobem leczenia dla zdecydowanej większości chorych na astmę w wieku ≥ 12 lat jest obecnie terapia SMART/MART, najskuteczniej zapobiegająca zaostrzeniom choroby. Może być ona realizowana za pomocą budezonidu z formoterolem z inhalatorów suchego proszku (Easyhaler®, Turbuhaler® i Spiromax®) lub beklometazonu z formoterolem z inhalatora ciśnieniowego dozującego.

Abstract:

The GINA 2019 report introduces revolutionary changes in the pharmacotherapy of asthma in children > 5 years old, adolescents and adults. For safety reasons, experts from the GINA 2019 report no longer recommend the use of short-acting β_2 -agonists (SABA) as monotherapy, but in combination with inhaled corticosteroid (ICS). In all adults and children ≥ 12 years of age, the preferred control treatment is ICS in a dose dependent on asthma symptoms or ICS with formoterol in the SMART/MART regimen (maintenance and rescue therapy from the same inhaler). The alternative is ICS with long-acting β_2 -agonist in “rigid” dosing and SABA “as needed”. The optimal treatment method for the vast majority of asthmatics aged ≥ 12 years is currently SMART/MART therapy, which most effectively prevents asthma exacerbations. It can be carried out using budesonide with formoterol from dry powder inhalers (Easyhaler®, Turbuhaler® and Spiromax®) or beclometasone with formoterol from a pressurised metered dose inhaler.

Słowa kluczowe: astma, GINA 2019, SMART, glikokortykosteroidy wziewne, budezonid, formoterol, inhalatory suchego proszku

Key words: asthma, GINA 2019, SMART, inhaled corticosteroids, budesonide, formoterol, dry powder inhalers

Dlaczego raporty GINA są ważne w codziennej praktyce lekarskiej?

Światowa Inicjatywa na rzecz Astmy (GINA, *Global Initiative for Asthma*) jest organizacją mającą na celu stałe ulepszanie zasad prewencji, diagnozy i postępowania w astmie u dzieci i dorosłych. Została ona powołana w 1993 r. z inicjatywy Narodowego Instytutu Zdrowia USA i Światowej Organizacji Zdrowia. Grupuje najwybitniejszych ekspertów z dziedziny alergologii i pulmonologii ze wszystkich kontynentów. W 1995 r. organizacja ta opublikowała pierwsze światowe wytyczne dotyczące astmy – *The Global Strategy for Asthma Management and Prevention* (tzw. raport GINA) [1], które w następnych latach dzięki postępowi wiedzy na temat patogenezы tej choroby, metod jej diagnozowania i leczenia, a także sposobów zapobiegania były stale nowelizowane, ostatnio co rok [2]. Od 2007 r. GINA sukcesywnie zmienia podejście do astmy epizodycznej (sporadycznej) i lekkiej (łagodnej), skutkujące ważnymi zmianami w raporcie z 2014 r. i wreszcie rewolucyjnymi zmianami w terapii w raporcie z kwietnia 2019 r. Od kilku lat raporty GINA są oparte na jasnej kategoryzacji dowodów z badań klinicznych.

Najważniejszym celem terapii astmy, niezależnie od wieku pacjentów, jest poprawa kontroli choroby. Można ją osiągnąć przez redukcję lub ustąpienie objawów, poprawę funkcji płuc i jakości życia oraz zmniejszenie ryzyka napadów, zaostrzeń, pobytów na SOR, hospitalizacji oraz zgonu [3]. Pod kątem tych celów od kilku lat aktualizowane są zalecenia GINA. Szczególnie ważne jest postępowanie zmniejszające ryzyko zaostrzeń, zarówno lekkich, jak i ciężkich. Niedawno opublikowano najnowszą aktualizację raportu GINA 2019, wprowadzając bardzo istotne zmiany w postępowaniu farmakologicznym u dzieci powyżej 5. r.ż. i u dorosłych [4]. Najistotniejsze z nich dotyczące pacjentów w wieku ≥ 12 lat omówiono w poniższym artykule. Przytoczono także wyniki niektórych najważniejszych publikacji uzasadniających nowe zasady farmakoterapii astmy, szczególnie w 1. i 2. stopniu terapeutycznym.

Postępowanie przewlekłe – zwiększenie roli kombinacji glikokortykosteroidu z formoterolem w jednym inhalatorze

Kluczową zmianą w GINA 2019 jest znaczne zwiększenie i rozszerzenie roli tzw. terapii SMART (*single maintenance and reliever therapy*). Jej idea sięga początku obecnego wieku i oznaczała pierwotnie używanie budesonidu (BUD) z formoterolem (FORM) z jednego inhalatora suchego proszku (DPI, *dry powder inhaler*) lub inhalatora ciśnieniowego do-

zującego (pMDI, *pressurized metered dose inhaler*) w codziennej terapii astmy (terapia podtrzymująca: 1–2 razy dziennie) oraz jako leku ratunkowego („na żądanie” – metodą PRN, kilka razy dziennie). Stąd też pierwszym określeniem dla tego sposobu postępowania było SIT (*single inhaler therapy*), które pierwotnie powstało dla kombinacji BUD z FORM w DPI typu Turbuhaler® [5]. Od ok. 2005 r. zaczęto używać określenia SMART – jako akronimu od słów *symbicort maintenance and reliever therapy* lub określenia *Symbicort SMART*® Turbuhaler® [6]. Przed kilku laty powrócono do skrótowca SMART, ale pochodzącego od słów *single maintenance and reliever therapy*. W tym czasie powstał także akronim MART – *maintenance and reliever therapy* – związany pierwotnie z kombinacją dwupropionianu beklometazonu (DPB) z FORM w terapii podtrzymującej (stałej) 2 razy dziennie i jako leku ratunkowego („na żądanie” – maks. 2 dawki). To ostatnie określenie wydaje się bardziej uniwersalne i nie jest związane z nazwą produktu leczniczego.

Pierwsze dane wskazujące na wysoką skuteczność i bezpieczeństwo SMART u młodzieży i dorosłych napłynęły z badań o akronimach: AHEAD [7], COSMOS [8, 9], STAY [10, 11] oraz COMPASS [9, 12]. W 2006 r. opublikowano też pierwsze dane wskazujące na efektywność i bezpieczeństwo terapii SMART u dzieci w wieku 4–11 lat [13]. W kolejnych latach pojawiały się bardzo istotne publikacje potwierdzające znaczenie terapii SMART w 2., 3. i 4. stopniu intensywności terapii astmy, których wyniki zanalizowali i podsumowali Bateman i wsp. w 2011 r. [6]. Wykazali m.in., że:

- terapia SMART (BUD/FORM) jest wysoce skuteczną opcją dla pacjentów wymagających dostosowania leczenia do objawów w 2., 3. i 4. stopniu terapeutycznym według aktualnych wytycznych GINA
- efektywność terapii SMART (mierzona różnymi zmiennymi klinicznymi, spirometrycznymi i laboratoryjnymi) jest co najmniej taka sama albo lepsza vs kombinacja propionianu flutykazonu z salmeterolem + salbutamol „na żądanie” (PRN) lub BUD/FORM w stałym dawkowaniu + terbutalina (TERB) PRN
- BUD/FORM z jednego inhalatora stosowany „na żądanie” (jako lek ratunkowy) przynosi największą korzyść u pacjentów w każdym stopniu leczenia z objawami astmy niekontrolowanej optymalnie (niezależnie od przyczyny braku kontroli)
- terapia SMART/MART zmniejsza częstość zaostrzeń astmy u pacjentów z astmą niekontrolowaną w sposób optymalny, zmniejszając także za-

potrzebowanie na glikokortykosteroidy podawane systemowo

- terapia SMART/MART może łączyć się ze zmniejszeniem ryzyka działań niepożądanych farmakoterapii astmy (głównie związanych ze stosowaniem GKS_w), szczególnie w długim czasie.

Ponadto od wielu lat wiadomo, że używanie jak najmniejszej liczby różnych inhalatorów, a najlepiej stosowanie wszystkich leków potrzebnych choremu z jednego typu inhalatora poprawia adherencję i *compliance* do zalecanej terapii [14–16]. Wyniki wielu badań z lat 2005–2013 skłoniły ekspertów do wprowadzenia do raportu GINA 2014 po raz pierwszy terapii SMART w 3. stopniu, choć jako alternatywę dla kombinacji małych dawek GKS_w z długo działającym b₂-mimetykiem (LABA) podawanych regularnie wraz z krótko działającym b₂-mimetykiem (SABA) „na żądanie” [17]. Jednocześnie wskazano, że u chorych z co najmniej jednym zaostrzeniem astmy w ciągu ostatniego roku terapia SMART (małe dawki GKS_w + FORM) jest skuteczniejsza od terapii małymi dawkami GKS_w + LABA w stałym dawkowaniu z SABA „na żądanie”. Natomiast w stopniu 4. terapia SMART stała się postępowaniem z wyboru [17]. Warto zwrócić uwagę na to, że po raz pierwszy w raporcie GINA 2014 pojawiło się zalecenie stosowania w leczeniu podtrzymującym i doraźnym połączenia DPB z FORM w jednym inhalatorze, obok wcześniej rekomendowanej kombinacji BUD z FORM w grupie osób wymagających na co dzień niskich dawek GKS_w z LABA [18, 19]. Kolejne raporty GINA zwiększały rolę terapii SMART [20]. Pojawiały się jednak też doniesienia podsumowane w metaanalizie Czarneckiej i wsp. w 2012 r. mówiące o tym, iż terapia SMART może się łączyć ze słabą codzienną kontrolą objawów oraz z narastającym stanem zapalnym oskrzeli [21].

Bardzo istotnym przyczynkiem do rewolucyjnych zmian w farmakoterapii astmy w raporcie GINA 2019 były metaanaliza Sobieraj i wsp. [22] oraz publikacje oryginalnych badań Batemana i wsp. [23], a także O’Byrne’a i wsp. [24]. Ich wyniki są bardzo ważne z kilku powodów:

- wszystkie ww. badania/publikacje obejmowały od kilkuset do kilkudziesięciu tysięcy chorych w różnym wieku, również dzieci powyżej 5. r.ż.
- badania zostały zaplanowane i przeprowadzone poprawnie pod względem metodologicznym, łącznie z dostatecznie długim czasem trwania terapii
- jedną z grup badanych była zawsze grupa leczona według metody SMART/MART – chorzy inhalowali kombinację GKS_w + FORM w dawkowaniu

elastycznym, dopasowanym do aktualnego przebiegu klinicznego astmy

- chorzy używali jednego typu inhalatora (w zdecydowanej większości Turbuhaler®), co jest szczególnie ważne z punktu widzenia edukacji pacjenta i późniejszej adherencji do zalecanej terapii.

Metaanaliza **Sobieraj i wsp.** objęła 16 badań klinicznych z randomizacją (22 748 chorych na astmę przewlekłą, w tym 22 524 w wieku ≥ 12. r.ż.), a 15 z nich dotyczyło terapii SMART (BUD + FORM w DPI) [22]. Analizie poddano badania opublikowane do dnia 28.11.2017 r. Grupa chorych leczona według modelu SMART prezentowała mniejsze ryzyko zaostrzeń astmy w porównaniu z grupą otrzymującą tę samą dawkę GKS_w i LABA w dawkowaniu „sztywnym” (RR 0,68 [95% CI 0,58–0,80]; RD -6,4% [95% CI od -10,2% do -2,6%]) i z grupą otrzymującą wyższą dawkę GKS_w i LABA w dawkowaniu „sztywnym” (RR 0,77 [95% CI 0,60–0,98]; RD -2,8% [95% CI od -5,2% do -0,3%]). Podobne wyniki zaobserwowano, gdy terapię SMART porównywano z GKS_w stosowanym w stałym, codziennym dawkowaniu (jako terapię kontrolującą). Wśród pacjentów w wieku 4–11 lat (n = 341) terapia SMART była związana ze zmniejszonym ryzykiem zaostrzeń astmy w porównaniu z grupą leczoną wyższą dawką GKS_w (RR 0,55 [95% CI 0,32–0,94]; RD -12,0% [95% CI od -22,5% do 1,5%]) lub tą samą dawką GKS_w i LABA w dawkowaniu „sztywnym” (RR 0,38 [95% CI 0,23–0,63]; RD -23,2% [95% CI od -33,6% do -12,1%]). Autorzy wyciągnęli wniosek, iż u chorych na astmę przewlekłą (o różnym stopniu ciężkości) zastosowanie terapii SMART/MART wiązało się z mniejszym ryzykiem zaostrzeń astmy vs terapia tylko GKS_w + SABA PRN lub kombinacją GKS_w/LABA + SABA PRN. W przypadku dzieci w wieku 4–11 lat dowody na skuteczność terapii SMART/MART są jeszcze ograniczone.

W badaniu **Batemana i wsp. o akronimie SYGMA 2** (*Symbicort Given as Needed in Mild Asthma*) zrandomizowano w sumie 4215 pacjentów w wieku ≥ 12 lat z astmą łagodną [23]. Końcową analizą objęto 2089 otrzymujących BUD/FORM 2 razy dziennie + „na żądanie” (terapia SMART) oraz 2087 leczonych BUD 2 razy dziennie + TERB PRN. Najważniejsze wyniki ukazano w tabeli 1.

W grupie leczonej według modelu SMART odsetek ciężkich zaostrzeń astmy wynosił 0,11 na pacjenta i był podobny w grupie otrzymującej BUD + TERB PRN – 0,12. Podobna była też liczba pacjentów z ciężkim zaostrzeniem astmy w każdej grupie terapeutycznej (SMART: 217 vs BUD + TERB PRN: 221) prowadzącym do wizyty na SOR lub hospitaliza-

Tabela 1. Najważniejsze wyniki badania SYGMA 2 [23].

| Badane zmienne kliniczne/grupy chorych | Terapia SMART BUD/FORM 200/6 µg 2 razy dziennie + PRN z DPI | BUD + TERB PRN BUD 200 µg 2 razy dziennie z DPI + TERB PRN z DPI | Poziom istotności (p) |
|---|---|--|-----------------------------|
| Roczny wskaźnik ciężkich zaostrzeń | 0,11 | 0,12 | p > 0,05 |
| Dawka dobową GKS _w (mediana) | 66 µg | 267 µg | |
| Przyrost wartości FEV1 mierzonej przed podaniem SABA lub LABA | 104,0 ml | 136,6 ml | p = 0,003 |

cji. Zbliżony był także czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia astmy w obu grupach (RR 0,96; 95% CI 0,78–1,17). Z kolei mediana dobowej dawki GKS_w była znacznie niższa w grupie SMART (66 µg) vs grupa BUD + TERB PRN (267 µg). Wykazano także niewielką różnicę w zmianie wyniku Kwestionariusza Kontroli Astmy (ACQ-5) – wyniosła ona 0,11 pkt (95% CI 0,07–0,15) na korzyść grupy leczonej BUD + TERB PRN. Przyrost wartości FEV1 mierzonej przed podaniem SABA lub LABA był większy w grupie BUD + TERB PRN vs grupa leczona według modelu SMART. We wnioskach końcowych autorzy wskazują, że u pacjentów z łagodną astmą w okresie 52 tygodni leczenia:

- BUD + FORM stosowany według modelu SMART był nie mniej skuteczny w prewencji ciężkich zaostrzeń astmy niż BUD + TERB PRN
- BUD + FORM stosowany według modelu SMART był nieco gorszy w kontrolowaniu objawów choroby vs BUD + TERB PRN
- pacjenci leczeni BUD + FORM stosowanym według modelu SMART byli ekspozowani na ok. 25% dawki GKS_w vs osoby z grupy BUD + TERB PRN.

W badaniu O’Byrne’a i wsp. (SYGMA 1) zrandomizowano 3826 pacjentów z astmą łagodną w wieku ≥ 12 lat (1277 w grupie leczonej jedynie terbutaliną PRN – grupa TERB, 1277 w grupie leczonej BUD/FORM PRN oraz 1282 w grupie otrzymującej BUD 2 razy dziennie każdego dnia + terbutalina PRN – grupa BUD) [24]. Główne wyniki tego badania zebrano w tabeli 2.

Średni odsetek tygodni z dobrze kontrolowaną astmą dla leczonych BUD/FORM PRN był większy niż w grupie TERB (34,4% vs 31,1% tygodnia; HR 1,14; 95% CI 1,00–1,30; p = 0,046), lecz mniejszy niż w grupie BUD (odpowiednio 34,4% vs 44,4%; iloraz szans = 0,64; 95% CI 0,57–0,73). Roczny wskaźnik ciężkich zaostrzeń był największy dla grupy TERB – 0,20 na pacjenta vs BUD/FORM PRN – 0,07 vs BUD – 0,09. Czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia astmy był dłuższy w grupie BUD/FORM PRN vs grupa TERB (HR 0,44; 95% CI 0,33–0,58) i taki sam jak w grupie BUD (HR 0,90; 95% CI 0,65–1,24). Średnia dawka dobową GKS_w w grupie BUD/FORM PRN wynosiła 57 µg i stanowiła jedynie 17% dawki w grupie BUD (340 µg). Podsumowując wyniki tego trwającego rok badania, wskazano, iż BUD/FORM PRN był lepszy niż TERB PRN w kontroli objawów astmy i zmniejszeniu ryzyka zaostrzeń choroby wśród pacjentów z lekką astmą. Jednakże terapia BUD/FORM PRN była gorsza niż leczenie BUD w stałych dawkach („na stałe”) + TERB PRN w odniesieniu do średniego odsetka tygodni z dobrze kontrolowaną astmą. Ponadto stosowanie BUD/FORM PRN w takim samym stopniu zmniejszało ryzyko zaostrzeń astmy co BUD stosowany regularnie 2 razy na 24 h, przy znacznie niższej całkowitej dawce GKS_w.

Wyniki tych i innych badań zrewolucjonizowały zalecenia ekspertów GINA 2019 (ryc. 1).

Podsumowując je, można zauważyć, że [4]:

- w 1. stopniu terapii preferowanym postępowaniem kontrolującym jest doraźne stosowanie niskiej

Tabela 2. Najważniejsze wyniki badania SYGMA 1 [24].

| Badane zmienne kliniczne/grupy chorych | BUD/FORM PRN BUD/FORM 200/6 µg PRN z DPI | TERB PRN 0,5 mg z DPI | BUD BUD 200 µg 2 razy dziennie z DPI |
|--|---|--------------------------|---|
| Średni odsetek tygodni z dobrze kontrolowaną astmą | 34,4% | 31,1% | 44,4% |
| Roczny wskaźnik ciężkich zaostrzeń | 0,07 | 0,20 | 0,09 |
| Średnia dawka dobową GKS _w | 57 µg | - | 340 µg |
| Całkowita liczba dni z GKS podawanym systemowo | 465 | 1237 | 500 |

Rycina 1. Zalecany przez raport GINA 2019 schemat postępowania farmakologicznego w astmie u dorosłych i młodzieży ≥ 12 . r.ż. [4].

| | | | | | |
|---|--|---|--|---|--|
| Preferowane leczenie kontrolujące Prewencja zaostżeń i kontrola objawów | Stopień 1. Doraźnie niska dawka wGKS/formoterol* | Stopień 2. Niska dawka (wGKS) lub doraźnie niska dawka wGKS-formoterol* | Stopień 3. Niska dawka wGKS/LABA | Stopień 4. Średnia dawka wGKS/LABA | Stopień 5. Wysoka dawka wGKS/LABA Ocena fenotypu ± dodatkowe terapie: tiotropium, anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R |
| Opcja alternatywna | Niska dawka wGKS stosowana do SABA† | LTRA lub niska dawka wGKS stosowana do SABA† | Średnia dawka wGKS lub niska dawka wGKS/LTRA# | Wysoka dawka wGKS, dodatkowo tiotropium lub LTRA# | Niska dawka doustnych GKS, ale po rozważeniu działań niepożądanych |
| Preferowane leczenie ratunkowe | Doraźnie niska dawka wGKS/FORM* | | Doraźnie niska dawka wGKS/FORM‡ | | |
| Opcja alternatywna | Doraźnie SABA | | | | |

* *Off-label* – dane tylko dla budezonidu-formoterolu (BUD-FORM); ‡ – zalecane dla pacjentów stosujących schemat SMART; † – *off-label* – wGKS i SABA w jednym lub oddzielnych inhalatorach; # – rozważyć u pacjentów uczulonych na roztocze kurzu domowego z FEV1 > 70%wn; wGKS – wziewne glikokortykosteroidy; LABA – długo działający β₂-mimetyk; SABA – krótko działający β₂-mimetyk; LTRA – leki antyleukotriénowe.

dawki GKS w z FORM, a alternatywą doraźnie podawana niska dawka GKS w + SABA PRN

- w 2. stopniu postępowaniem preferowanym kontrolującym jest niska dawka GKS w stosowana codziennie lub doraźnie niska dawka GKS w z FORM
- w 3. stopniu postępowanie preferowane to niska dawka GKS w z LABA, w tym niska dawka GKS w + FORM w schemacie SMART/MART. Alternatywą jest średnia dawka GKS w lub niska dawka GKS w z lekiem antyleukotriénowym
- w 4. stopniu terapia preferowana obejmuje średnią dawkę GKS w z LABA lub niską dawkę GKS w + FORM w schemacie SMART/MART. Alternatywne postępowanie to wysoka dawka GKS w z LABA + tiotropium lub lek antyleukotriénowy
- w 5. stopniu leczenie preferowane to wysoka dawka GKS w z LABA oraz tiotropium i/lub anti-IgE, anti-IL5/5R czy anti-IL4R.

Postępowanie w napadach astmy – leki dorażne zawsze z glikokortykosteroidem wziewnym

Raport GINA 2018 (oraz wcześniejsze) jako postępowanie ratunkowe (usuwające objawy) w 1. i 2. stopniu terapii rekomendował SABA w monoterapii [25].

W dokumencie *British Thoracic Society* z 2016 r. zalecany jest również SABA w inhalacji w monoterapii dla wszystkich chorych z objawami astmy, niezależnie od stopnia ciężkości choroby [26].

Z kolei eksperci amerykańscy w dokumencie NAEPP 2011 jako leczenie usuwające objawy także

zalecali SABA w inhalacji oraz ewentualnie dodatkowo GKS doustne [27].

Tak sformułowane rekomendacje obowiązywały przez wiele lat, mimo iż u podłoża astmy leży stan zapalny (nawet w przypadkach astmy sporadycznej i lekkiej), który się nasila w momencie zaostżeń (napady astmy). W jego przypadku powinno się zatem stosować leki przeciwzapalne, a nie tylko rozkurczowe (SABA, krótko działający lek antycholinergiczny, teofilina) [28]. Raport GINA 2018 dopiero od 3. stopnia intensywności terapii zalecał albo stosowanie SABA doraźnie (jak w stopniu 1. i 2.), albo połączenia niskiej dawki GKS w z FORM. Ten ostatni sposób był wskazany jedynie u chorych otrzymujących BUD + FORM lub DPB + FORM jako terapię podtrzymującą [25].

Opisane powyżej zasady postępowania w napadach astmy są jednym z kilku tzw. paradoksów w terapii astmy, znanych od lat, ale ponownie przywołanych przez O'Byrne'a i wsp. pod koniec 2017 r. [29]. Podobne stanowisko przedstawili Szeffler i wsp. w krytycznej analizie dotychczasowego postępowania w astmie u dzieci w wieku do 11. r.ż. [30].

Do powszechnej akceptacji stosowania SABA w monoterapii przyczynili się także sami chorzy, którzy identyfikowali ten lek jako najlepsze rozwiązanie w leczeniu astmy i często go nadużywali, co obserwowano już w latach 90. u dzieci i dorosłych [31–33]. Jednakże istnieją mocne dowody (do których wrócono ostatnio), iż leczenie napadów astmy wyłącznie za pomocą SABA i/lub częste bądź regularne ich używanie mimo iż zapewnia krótkotrwałe złagodzenie objawów, to:

- łączy się z ryzykiem wystąpienia takich niekorzystnych zjawisk, jak: zmniejszenie liczby i wrażliwości receptorów β_2 -adrenergicznych, zmniejszenie odpowiedzi na SABA lub LABA, zwiększenie nadreaktywności oskrzeli [34, 35]
- zwiększa ryzyko zaostrzeń (przy regularnym lub częstym stosowaniu: ≥ 3 opakowania SABA pMDI rocznie, czyli średnio 1,7 dozy dziennie) [36, 37]
- nie chroni pacjentów przed ciężkimi zaostrzeniami astmy [38]
- łączy się z gorszymi parametrami spirometrycznymi funkcji płuc [35]
- zwiększa ryzyko zgonu (po przekroczeniu 11 opakowań SABA rocznie) [39]
- nasila reakcje alergiczne i zapalenie eozynofilowe dróg oddechowych [40, 41].

Właśnie ze względu na bezpieczeństwo chorych raport GINA 2019 nie zaleca już podawania SABA w monoterapii, ale zawsze w połączeniu z GKS w z jednego lub osobnych inhalatorów [4]. Sugestia takiego postępowania (kombinacja GKS + SABA w 1 inhalatorze) znana była już od roku 2007, ale przez wiele lat nie istniały inne przekonujące dowody kliniczne mówiące o skuteczności i bezpieczeństwie takiej terapii [42]. W świetle cytowanych prac w pierwszej części niniejszej publikacji oraz wyników badania STAY znacznie lepszym rozwiązaniem w tym aspekcie jest terapia SMART/MART [11]. Podsumowując powyższe rozważania, eksperci w raporcie GINA 2019 ustalili, iż preferowanym leczeniem doraźnym (ratunkowym) od 1. do 5. stopnia terapii chorych w wieku ≥ 12 lat jest niska dawka GKS w połączeniu z FORM (ryc. 1) [4]. Opcją alternatywną (gorszą pod względem efektywności i bezpieczeństwa) pozostaje doraźne stosowanie SABA.

Terapia SMART/MART – czym dysponujemy w kraju?

Terapia SMART/MART (niska dawka GKS + FORM w 1 inhalatorze 1–2 razy dziennie + doraźnie kilka dawek) może być realizowana za pomocą leków podawanych z DPI lub z pMDI (tab. 3). Następujące produkty lecznicze mają obecnie rejestrację do terapii SMART/MART w kraju (w kolejności alfabetycznej): Bufomix Easyhaler®, DuoResp Spiromax®, Fostex®, Fostex NEXThaler®, Symbicort® Turbuhaler® [43–47]. Należy zaznaczyć, iż jedynie niektóre dawki ww. produktów mają wskazania rejestracyjne do omawianego typu farmakoterapii astmy. Z teoretycznego punktu widzenia terapia SMART/MART mogłaby być prowa-

dzona także za pomocą kombinacji propionianu flutykazonu + FORM z pMDI (np. preparatem FlutiForm – Mundipharma®) [48]. Lek jest jednak zarejestrowany w kilku krajach Europy (poza Polską) do „szytywnej” terapii astmy i brak aktualnie jakichkolwiek opublikowanych badań z modelem SMART/MART [49].

Tabela 3. GKS w i LABA zarejestrowane w kraju do terapii SMART/MART.

| | BUD + FORM | DPB + FORM |
|-----------------|------------|------------|
| pMDI | - | + |
| DPI Turbuhaler® | + | - |
| DPI Spiromax® | + | - |
| DPI Easyhaler® | + | - |
| DPI NEXThaler®* | - | + |

*Produkt niedostępny w aptekach.

Jak wynika z danych zawartych w tabeli 3, w praktyce codziennej dysponujemy 3 typami DPI. Są to (w kolejności wprowadzania na rynek): Turbuhaler®, Easyhaler® i Spiromax®. Dwa pierwsze należą do tzw. generacji IIb (DPI „pasywne”, wielodawkowe), a Spiromax® do generacji III (DPI „aktywne”) [50]. Podstawowe różnice między tymi inhalatorami zestawiono w tabeli 4 [51, 52].

Tabela 4. Najważniejsze cechy DPI typu Turbuhaler®, Easyhaler® i Spiromax® [51, 52].

| Cechy inhalatora | Turbuhaler® | Easyhaler® | Spiromax® |
|---|-------------|------------|-----------|
| Wdech chorego konieczny do aerolizacji proszku | + | + | - |
| Optimalny przepływ wdechowy (l/min) | 60–90 | 28–60 | 40–90 |
| FPF (% dawki nominalnej) (%) | 45–50 | 20–25 | 49–59 |
| Zależność FPF od PIF | rosnąca | rosnąca | stała |
| Liczba czynności związanych z użyciem inhalatora | 3 | 3 | 2 |
| Ryzyko błędów związanego z niewłaściwą pozycją inhalatora | duże | średnie | małe |
| Liczba dawek kombinacji BUD/FORM w inhalatorze | 60–120 | 60–120 | 60–120 |

FPF (*fine particle fraction*) – frakcja cząstek drobnych oznaczająca udział masowy cząstek aerozolowych mniejszych od 5 μm w dawce emitowanej danego leku, wartość podawana w %; PIF (*peak inspiratory flow*) – szczytowy przepływ wdechowy.

Spiromax® jest jedynym DPI III generacji dostępnym w kraju. O jego nowoczesności i przewadze nad Turbuhalerem® czy Easyhalerem® świadczą takie cechy, jak: brak konieczności udziału wdechu chorego w procesie aerolizacji leku, szeroki zakres optymalnego przepływu wdechowego, stała zależność FPF od PIF oraz wysoka wartość FPF. W ostatnich kilku latach opublikowano kilka badań porównujących różne cechy użytkowe tych 3 inhalatorów oraz ich postrzeganie przez chorych i personel medyczny [53–57]. Ich wyniki wskazują, że:

- znacznie większy odsetek chorych potrafi użyć „intuicyjnie” Spiromaxu® vs pozostałe DPI
- pacjenci i pracownicy ochrony zdrowia preferują Spiromax® spośród innych DPI (Dysk®, Tubuhaler®, Easyhaler®), gdyż opanowanie jego obsługi jest łatwe
- używanie inhalatora Spiromax® wiąże się z mniejszą liczbą błędów podczas inhalacji vs inne porównywane DPI, co może poprawić przebieg kliniczny astmy lub POChP oraz zmniejszyć koszty leczenia tych chorób.

Podsumowanie

Raport GINA 2019 wprowadza najważniejsze od 30 lat zmiany w postępowaniu farmakologicznym u chorych na astmę. W tym raporcie eksperci nie zalecają już SABA w monoterapii, lecz zawsze w połączeniu z GSKw, głównie ze względów bezpieczeństwa. Aktualny raport podkreśla, iż preferowanym leczeniem kontrolującym dla wszystkich dorosłych i dzieci ≥ 12 lat z astmą są GSKw w dawce zależnej od objawów (kontroli) astmy lub GSKw + FORM w schemacie SMART/MART. Opcją alternatywną jest stosowanie GSKw z LABA w dawkowaniu „sztywnym” plus SABA „na żądanie”. Optymalnym sposobem terapii dla zdecydowanej większości chorych na astmę w wieku ≥ 12 lat (optymalna prewencja zaostrzeń astmy) jest obecnie terapia SMART/MART. Leki antyleukotrienowe i/lub tiotropium są opcją alternatywną w 3.–5. stopniu terapeutycznym, a teofilina została wykluczona z terapii przewlekłej astmy. Pośród inhalatorów suchego proszku dostępnych w naszym kraju i zawierających leki stosowane w terapii SMART/MART najbardziej nowoczesny i przyjazny dla chorych wydaje się Spiromax®.

Piśmiennictwo

1. Lenfant C, Khaltayev N. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO Workshop Report (based on March 1993 meeting). National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute 1995 (publication No. 96-3659).
2. [online: <https://ginasthma.org/>]. Dostęp: 15.05.2019 r.
3. Chung LP, Paton JY. Two sides of the same coin? – treatment of chronic asthma in children and adults. *Front Pediatr* 2019, 7: 62.
4. [online: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-2019-main-Pocket-Guide-wms.pdf>]. Dostęp: 15.05.2019 r.
5. Zetterström O, Buhl R, Mellem H et al. Improved asthma control with budesonide/formoterol in a single inhaler, compared with budesonide alone. *Eur Respir J* 2001, 18: 262-268.
6. Bateman ED, Harrison TW, Quirce S et al. Overall asthma control achieved with budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy for patients on different treatment steps. *Respir Res* 2011, 12: 38.
7. Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir Med* 2007, 101(12): 2437-1446.
8. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J* 2005, 26(5): 819-828.
9. Buhl R, Vogelmeier C. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: a new treatment approach for adult patients with asthma. *Curr Med Res Opin* 2007, 23(8): 1867-1878.
10. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, 171: 129-136.
11. O'Byrne PM. Acute asthma intervention: insights from the STAY study. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 119(6): 1332-1336.
12. Kuna P, Peters MJ, Manjra AI et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract* 2007, 61: 725-736.
13. Bisgaard H, Le Roux P, Bjåmer D et al. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest* 2006, 130(6): 1733-1743.
14. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J* 2011, 37: 1308-1331.
15. Braido F, Chrystyn H, Baiardini I et al. "Trying, but failing" – the role of inhaler technique and mode of delivery in respiratory medication adherence. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016, 4: 823-832.
16. Mäkelä MJ, Backer V, Hedegaard M et al. Adherence to inhaled therapies, health outcomes and costs in patients with asthma and COPD. *Respir Med* 2013, 107: 1481-1490.
17. Raport Global Strategy for Asthma Management and Prevention – Revised 2014 [online: www.ginasthma.org]. Dostęp: 12.05.2019 r.

18. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C et al. Beclometasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013, 1: 23-31.
19. Kupryś-Lipińska I, Kuna P. Zmiany w najnowszych Wtyczkach Leczenia i Prewencji Astmy – GINA 2014. Na co powinniśmy zwrócić uwagę? *Pneumonol Alergol Pol* 2014, 82: 393-401.
20. Lin J, Zhou X, Wang C et al. Symbicort® Maintenance and Reliever Therapy (SMART) and the evolution of asthma management within the GINA guidelines. *Expert Rev Respir Med* 2018, 12(3): 191-202.
21. Czarnecka K, Chapman KR. The clinical impact of single inhaler therapy in asthma. *Clin Exp Allergy* 2012, 42(7): 1006-1013.
22. Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting β -agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018, 319(14): 1485-1496.
23. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med* 2018, 378: 1877-1887.
24. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med* 2018, 378(20): 1865-1876.
25. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention [online: <http://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>]. Dostęp: 20.05.2019 r.
26. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Revised 2016 [online: <https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/asthma/>]. Dostęp: 20.05.2019 r.
27. National Heart, Lung, and Blood Institute Advisory Council Asthma Expert Working Group Needs Assessment Report for Potential Update of the Expert Panel Report-3 (2007). Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma; Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute. [online: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/guidelines-for-diagnosis-management-of-asthma>]. Updated 2011. Dostęp: 20.05.2019 r.
28. Pavord ID, Jeffery PK, Qiu Y et al. Airway inflammation in patients with asthma with high-fixed or low-fixed plus as-needed budesonide/formoterol. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 123: 1083-1089.
29. O'Byrne PM, Jenkins C, Bateman ED. The paradoxes of asthma management: time for a new approach? *Eur Respir J* 2017, 50: 1701103.
30. Szeffler SJ, Chipps B. Challenges in the treatment of asthma in children and adolescents. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018, 120: 382-388.
31. Belhassen M, Nibber A, Van Ganse E et al. Inappropriate asthma therapy-a tale of two countries: a parallel population-based cohort study. *NPJ Prim Care Respir Med* 2016, 26: 16076.
32. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J* 2000, 16(5): 802-807.
33. Sadatsafavi M, Tavakoli H, Lynd L et al. Has asthma medication use caught up with the evidence? A 12-year population-based study of trends. *Chest* 2017, 151: 612-618.
34. Hancox RJ, Cowan JO, Flannery EM et al. Bronchodilator tolerance and rebound bronchoconstriction during regular inhaled beta-agonist treatment. *Respir Med* 2000, 94(8): 767-771.
35. Sears MR. Adverse effects of beta-agonists. *J Allergy Clin Immunol* 2002, 110(6): S322-328.
36. Drazen JM, Israel E, Boushey HA et al. Comparison of regularly scheduled with as-needed use of albuterol in mild asthma. Asthma Clinical Research Network. *N Engl J Med* 1996, 335: 841-847.
37. Stanford RH, Shah MB, D'Souza AO et al. Short-acting β -agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012, 109: 403-407.
38. Sears MR, Lötvall J. Past, present and future – β_2 -adrenoceptor agonists in asthma management. *Respir Med* 2005, 99: 152-170.
39. Suissa S, Ernst P, Boivin JF et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 149(3 Pt 1): 604-610.
40. Aldridge RE, Hancox RJ, Taylor DR et al. Effects of terbutaline and budesonide on sputum cells and bronchial hyper-responsiveness in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 161(5): 1459-1464.
41. Aldridge RE, Hancox RJ, Cowan JO et al. Eosinophils and eosinophilic cationic protein in induced sputum and blood: effects of budesonide and terbutaline treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002, 89: 492-497.
42. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med* 2007, 356: 2040-2052.
43. [online http://leki.urpl.gov.pl/files/25n_BufomixEasyhaler_160.pdf]. Dostęp: 15.05.2019 r.
44. [online: http://leki.urpl.gov.pl/files/37_DuoResp_Spiromax_CEN.pdf]. Dostęp: 15.05.2019 r.
45. [online: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Fostex_aeroz_inhal.pdf]. Dostęp: 15.05.2019 r.
46. [online: <https://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.aspx?type=29165-c>]. Dostęp: 15.05.2019 r.
47. [online: <https://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.aspx?type=29165-c>]. Dostęp: 15.05.2019 r.
48. Bodzenta-Lukaszyk A, Buhl R, Balint B et al. Fluticasone/formoterol combination therapy versus budesonide/formoterol for the treatment of asthma: a randomized, controlled, non-

- inferiority trial of efficacy and safety. *J Asthma* 2012, 49(10): 1060-1070.
49. Napp Pharmaceuticals Limited. flutiform® summary of product characteristics. (Last updated: October 2018) [online: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/26954>]. Dostęp: May 2019.
 50. Emeryk A, Pirożyński M, Emeryk-Maksymiuk J. Dry powder inhalers – between the doctor and the patient. *Adv Respir Med* 2018, 86: 44-52.
 51. Emeryk A, Janeczka K, Emeryk-Maksymiuk J. Inhalatory suchego proszku – stare, nowe, generyczne. *Terapia* 2019, 27: 68-77.
 52. Haidl P, Heindl S, Siemon K et al. Inhalation device requirements for patients' inhalation maneuvers. *Respir Med* 2016, 118: 65-75.
 53. Rönmark P, Jägerstrand B, Safioti G et al. Comparison of correct technique and preference for Spiromax®, Easyhaler® and Turbuhaler®: a single-site, single-visit, crossover study in inhaler-naïve adult volunteers. *Eur Clin Respir J* 2018, 5: 1529536.
 54. Janson C, Löf T, Telg G et al. Difference in resistance to humidity between commonly used dry powder inhalers: an in vitro study. *NPJ Prim Care Respir Med* 2016, 26: 16053.
 55. Sandler N, Holländer J, Långström D et al. Evaluation of inhaler handling-errors, inhaler perception and preference with Spiromax, Easyhaler and Turbuhaler devices among healthy Finnish volunteers: a single site, single visit crossover study (Finhaler). *BMJ Open Respir Res* 2016, 3: e000119.
 56. Sandler N, Holländer J, Långström D et al. Evaluation of inhaler perception and preference of Spiromax®, Easyhaler®, And Turbuhaler® devices (Finhaler). *Value Health* 2015, 18: A363.
 57. Lewis A, Torvinen S, Dekhuijzen PNR et al. Budesonide + formoterol delivered via Spiromax® for the management of asthma and COPD: The potential impact on unscheduled healthcare costs of improving inhalation technique compared with Turbuhaler®. *Respir Med* 2017, 129: 179-188.

Wkład autorów/Authors' contributions:

Według kolejności.

Konflikt interesów/Conflict of interests:

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support:

Nie występuje.

Etyka/Ethics:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Andrzej Emeryk
 Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej,
 Uniwersytet Medyczny w Lublinie
 20-095 Lublin, ul. prof. Antoniego Gębali 6
 tel.: (81) 718-54-77
 e-mail: emerykandrzej@gmail.com