

# ***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 Emeryk<sup>1</sup>, Justyna Emeryk-Maksymiuk<sup>2</sup>**

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

<sup>2</sup> 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 b<sub>2</sub>-mimetyków (SABA) w monoterapii, lecz zawsze w połączeniu z glikokortykosteroidem wziewnym (GKS<sub>w</sub>). U wszystkich dorosłych oraz dzieci w wieku ≥ 12 lat preferowanym leczeniem kontrolującym są GKS<sub>w</sub> 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 b<sub>2</sub>-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 b<sub>2</sub>-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 b<sub>2</sub>-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 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  $\geq 12$  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 budezonidu (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 dwuproponianu 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 proponianu 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<sub>w</sub>), 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<sub>w</sub> z długo działającym b<sub>2</sub>-mimetykiem (LABA) podawanych regularnie wraz z krótko działającym b<sub>2</sub>-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<sub>w</sub> + FORM) jest skuteczniejsza od terapii małymi dawkami GKS<sub>w</sub> + 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<sub>w</sub> 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<sub>w</sub> + 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<sub>w</sub> 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<sub>w</sub> 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<sub>w</sub> 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<sub>w</sub> (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<sub>w</sub> 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<sub>w</sub> + SABA PRN lub kombinacją GKS<sub>w</sub>/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]. Kończącą 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 <sub>w</sub> (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<sub>w</sub> 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<sub>w</sub> 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<sub>w</sub> 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<sub>w</sub>.

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 <sub>w</sub>	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  $\geq 12$ . r.ż. [4].

Preferowane leczenie kontrolujące Prewencja zaostrzeń i kontrola objawów	<b>Stopień 1.</b> Doraźnie niska dawka wGKS/formoterol*	<b>Stopień 2.</b> Niska dawka (wGKS) lub doraźnie niska dawka wGKS-formoterol*	<b>Stopień 3.</b> Niska dawka wGKS/LABA	<b>Stopień 4.</b> Średnia dawka wGKS/LABA	<b>Stopień 5.</b> 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 Opcja alternatywna	Doraźnie niska dawka wGKS/FORM*		Doraźnie niska dawka wGKS/FORM‡		
	Doraźnie SABA				

\* *Off-label* – dane tylko dla budezonid-formoterol (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  $\beta_2$ -mimetyk; SABA – krótko działający  $\beta_2$ -mimetyk; LTRA – leki antyleukotrienowe.

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

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

### Postępowanie w napadach astmy – leki doraźne 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 zaostrzeń (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 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  $\beta_2$ -adrenergicznych, zmniejszenie odpowiedzi na SABA lub LABA, zwiększenie nadreaktywności oskrzeli [34, 35]
- zwiększa ryzyko zaostrzeń (przy regularnym lub częstym stosowaniu:  $\geq 3$  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  $\geq 12$  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<sup>®</sup>, DuoResp Spiromax<sup>®</sup>, Fostex<sup>®</sup>, Fostex NEXThaler<sup>®</sup>, Symbicort<sup>®</sup> Turbuhaler<sup>®</sup> [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<sup>®</sup>) [48]. Lek jest jednak zarejestrowany w kilku krajach Europy (poza Polską) do „szybkiej” terapii astmy i brak aktualnie jakichkolwiek opublikowanych badań z modelem SMART/MART [49].

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

	BUD + FORM	DPB + FORM
pMDI	-	+
DPI Turbuhaler <sup>®</sup>	+	-
DPI Spiromax <sup>®</sup>	+	-
DPI Easyhaler <sup>®</sup>	+	-
DPI NEXThaler <sup>®*</sup>	-	+

\*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<sup>®</sup>, Easyhaler<sup>®</sup> i Spiromax<sup>®</sup>. Dwa pierwsze należą do tzw. generacji IIb (DPI „pasywne”, wielodawkowe), a Spiromax<sup>®</sup> do generacji III (DPI „aktywne”) [50]. Podstawowe różnice między tymi inhalatorami zestawiono w tabeli 4 [51, 52].

**Tabela 4.** Najważniejsze cechy DPI typu Turbuhaler<sup>®</sup>, Easyhaler<sup>®</sup> i Spiromax<sup>®</sup> [51, 52].

Cechy inhalatora	Turbuhaler <sup>®</sup>	Easyhaler <sup>®</sup>	Spiromax <sup>®</sup>
Wdech chorego konieczny do aerozolizacji proszku	+	+	-
Optymalny 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  $\mu\text{m}$  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 GKS<sub>w</sub>, głównie ze względów bezpieczeństwa. Aktualny raport podkreśla, iż preferowanym leczeniem kontrolującym dla wszystkich dorosłych i dzieci  $\geq 12$  lat z astmą są GKS<sub>w</sub> w dawce zależnej od objawów (kontroli) astmy lub GKS<sub>w</sub> + FORM w schemacie SMART/MART. Opcją alternatywną jest stosowanie GKS<sub>w</sub> z LABA w dawkowaniu „szywnym” plus SABA „na żądanie”. Optymalnym sposobem terapii dla zdecydowanej większości chorych na astmę w wieku  $\geq 12$  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, Khaltaev 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](http://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 Wýtycznych 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  $\beta$ -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  $\beta$ -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 –  $\beta_2$ -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 hyperresponsiveness 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](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](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](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, Janeczek 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, Safiotti 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