

Received: 03.03.2014

Accepted: 12.03.2014

Published: 31.03.2014

Iwona Grzelewska-Rzymowska, Paweł Górski

Leczenie astmy wziewnymi glikokortykosteroidami i długo działającymi β_2 -agonistami – leczenie podtrzymujące i dorażne

Asthma therapy with inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists – MART model

Klinika Pneumonologii i Alergologii, I Katedra Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Paweł Górski

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Iwona Grzelewska-Rzymowska, Klinika Pneumonologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź, tel.: 42 678 75 05, e-mail: rzym@binar.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Autorzy przedstawiają niektóre problemy dotyczące wziewnego leczenia astmy kombinacją wziewnych glikokortykosteroidów (wGKS) i długo działających β_2 -agonistów (LA β A), określanego jako leczenie podtrzymujące i dorażne (LPiD). Od 2006 roku międzynarodowe zalecenia dotyczące terapii astmy i jej zapobiegania (GINA – Globalna Inicjatywa dla Astmy) rekomendują małe dawki wGKS jako pierwszą linię leczenia chorych na łagodną, przewlekłą astmę (drugi stopień leczenia) i średnie dawki wGKS lub kombinację wGKS z LA β A jako preferowane leczenie astmy umiarkowanej (trzeci stopień leczenia). Wziewne glikokortykosteroidy stanowią główne leki w astmie, ponieważ są skuteczne w kontrolowaniu objawów choroby i wskaźników spirometrycznych. Salmeterol i formoterol (LA β A) wywierają przede wszystkim działanie rozszerzające oskrzela, które utrzymuje się ponad 12 godzin. Ta grupa leków jest bardzo ważna w leczeniu astmy, pozwala bowiem na zmniejszenie dawki wGKS. Fundamentalną cechą astmy jest zapalenie, które dotyczy dużych i małych dróg oddechowych (o średnicy mniejszej niż 2 mm). Zajęcie małych oskrzeli jest powiązane z ciężkością choroby. W badaniach epidemiologicznych wykazano, że astma nie jest dostatecznie kontrolowana nie tylko w badaniach klinicznych, ale również w *real-life*. Nowy model terapii astmy, wykorzystujący budesonid oraz formoterol, określony jako leczenie podtrzymujące i dorażne, okazał się skuteczny i dobrze tolerowany. Poprawiał podatność pacjentów na terapię, zmniejszał ryzyko jej przerwania i poprawiał kliniczny przebieg astmy. Technologia Modulate pozwoliła na zmniejszenie cząstek dwupropionianu beklometazonu i formoterolu (BDP/F) w połączeniu, co umożliwiło uzyskanie homogennej rozkładu cząstek leku w całym drzewie oskrzelowym. Ostatnio ta superdrobnocząstkowa formuła BDP/F była oceniana u chorych na astmę według modelu LPiD. Wykazano, że leczenie kombinacją BDP/F według tego modelu poprawia kliniczny przebieg astmy i zmniejsza liczbę zaostrzeń. Terapia choroby drobnocząstkowym BDP/F była dobrze tolerowana i może być zalecana u pacjentów powyżej 18. roku życia.

Słowa kluczowe: astma, wziewne glikokortykosteroidy, długo działający β_2 -agoniści, leczenie podtrzymujące i dorażne

Summary

The authors of this paper present a few selected problems of inhaled combination therapy of asthma with corticosteroids (ICS) and long-acting β_2 -agonist (LA β A) in accordance with maintenance and reliever methods, also known as MART model. Since 2006, international guidelines for asthma management and prevention (Global Initiative for Asthma, GINA) have been recommending low dose ICS as the first-line therapy for patients with mild persistent asthma (the second step of therapy) and medium-dose ICS or a combination of ICS therapy with LA β As as the preferred therapy for moderate asthma (the third step of therapy). ICS are the mainstay of asthma therapy because they are effective in controlling asthma symptoms and ventilatory parameters. LA β As – salmeterol and formoterol – mainly present bronchodilator action for over 12 hours. This class of drugs is very important in asthma therapy since it allows for the reduction of the ICS dose. The fundamental feature of asthma is inflammation

involving both large and small airways, while the term *small airways* refers to airways <2 mm in diameter. Involvement of small airways determines asthma severity. Epidemiological studies have shown that, overall, asthma is not adequately controlled in patients not only in clinical trials but “real-life” patients as well. The new model of asthma treatment (which refers to budesonide and formoterol) called maintenance and reliever therapy (MART) presents itself as highly effective and well-tolerated. This therapy model has been found to improve patients’ compliance, hence reducing the risk of therapy discontinuation and improving clinical asthma course. The Modulate platform technology allowed tailoring the particle size of formulated inhaled beclomethasone dipropionate and formoterol (BDF/F) fixed combination which provides a homogeneous distribution of the two active drugs throughout the entire bronchial tree. This extrafine formulation BDP/F has recently been assessed in asthmatics following the model maintenance and reliever therapy. The findings of this study show that the BDP/F combination used as maintenance and reliever therapy improved clinical symptoms of asthma and reduced the number of exacerbations. This model of asthma treatment using superfine BDP/F was well tolerated and can be recommended in asthmatics aged over 18 years.

Key words: asthma, inhaled corticosteroids, long-acting β_2 -agonists, maintenance and reliever therapy

Wybiórczy agoniści receptorów β_2 -adrenergicznych już od ponad 40 lat zajmują najważniejsze miejsce wśród leków rozszerzających oskrzela. Na przełomie lat 80. i 90. XX wieku do leczenia astmy, a następnie także przewlekłej obturacyjnej choroby płuc wprowadzono β_2 -agonistów – leki wykazujące działanie rozkurczające oskrzela. W 1993 roku Politek i wsp.⁽¹⁾, badając wpływ β_2 -agonistów na skurcz oskrzeli wywołany metacholiną, dokonali ich podziału na cztery klasy. Do leków szybko i krótko działających (*short-acting β_2 -agonist*, SA β A) należą salbutamol i terbutalina. Do β_2 -agonistów długo działających (*long-acting β_2 -agonist*, LA β A) – formoterol i salmeterol. Formoterol cechuje również szybki początek działania, co w odniesieniu do tej cechy upodabnia go do SA β A.

LECZENIE ŁĄCZONE WZIEWNYMI GLIKOKORTYKOSTEROIDAMI I DŁUGO DZIAŁAJĄCYMI β_2 -AGONISTAMI

Od wielu lat β_2 -agonistów traktuje się jako leki do stosowania doraźnego, czyli szybko przynoszącego ulgę, w duszności u chorych, którzy przewlekłe przyjmują różne kombinacje preparatów. W latach 90. XX wieku Greening i wsp.⁽²⁾ oraz inni badacze u pacjentów przewlekłe leczonych wziewnymi glikokortykosteroidami (wGKS), takimi jak dwupropionian beklometazonu (BDP) lub flutikazon, w połączeniu z LA β A obserwowali większą poprawę kliniczną i wskaźników wentylacji niż w przypadku podwojonej dawki wGKS⁽³⁾. Ta sama prawidłowość dotyczyła osób wcześniej nieleczonych wGKS⁽⁴⁾.

Obserwacje te doprowadziły do powstania nowych modeli leczenia astmy wGKS w połączeniu z LA β A. Stosując LA β A, obawiano się, że mogą one powodować tachyfilaksję receptorów β_2 -adrenergicznych. Jednak jednoroczne wieloośrodkowe badanie o akronimie FACET (Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy)⁽⁵⁾ rozwiało te wątpliwości. W badaniu, przeprowadzonym

u 852 chorych na astmę niekontrolowaną, dodanie formoterolu do budezonidu poprawiało kliniczny przebieg choroby i czynność płuc podczas całego okresu obserwacji, czyli LA β A nie prowadziły do tachyfilaksji receptorów β_2 -adrenergicznych. Badanie FACET wykazało, że leczenie skojarzone LA β A z wGKS jest nie tylko skuteczne, ale także bezpieczne, a ponadto poprawia jakość życia chorych i zmniejsza liczbę zaostrzeń astmy, w tym również ciężkich, które zagrażają życiu⁽⁶⁾.

Wyniki badania FACET znalazły potwierdzenie w badaniu OPTIMA (Oxis and Pulmicort Turbuhaler in the Management of Asthma), przeprowadzonym u 1970 chorych na łagodną astmę⁽⁷⁾. Leczenie skojarzone budezonidem z formoterolem doprowadziło do lepszej kontroli astmy niż podwojone dawki budezonidu, poprawiło wskaźniki wentylacji oraz zmniejszyło liczbę ciężkich zaostrzeń.

Przedstawione badania kliniczne, a także badanie Inda i wsp.⁽⁸⁾, w którym mniejsza dawka flutikazonu dawała lepszą kontrolę astmy, gdy była skojarzona z salmeterolem, doprowadziły do wniosku, że leczenie wGKS w połączeniu z LA β A pozwala na poprawę wielu wskaźników aktywności astmy przy zastosowaniu mniejszej dawki wGKS. Wniosek ten wiązał się z ważnymi konsekwencjami terapeutycznymi, ponieważ wiadomo, że podawanie dużych dawek wGKS pociąga za sobą wiele działań niepożądanych. Ponadto skuteczność kliniczna dużych dawek wGKS budzi poważne wątpliwości. W 2002 roku raport GINA uznał skojarzone leczenie wGKS z LA β A, niezależnie od rodzaju leku, za metodę terapii astmy⁽⁹⁾. Znalazło to potwierdzenie w raporcie GINA z 2005 roku, w którym wprowadzenie LA β A do leczenia astmy zalecono dopiero w stadium umiarkowanym, gdy standardowe leczenie wGKS nie przynosi pełnej kontroli astmy i konieczne staje się zwiększenie ich dawki. LA β A uzyskały pierwszeństwo przed łączeniem wGKS z preparatami teofiliny wolno uwalniającej się lub przed lekiem przeciwleukotrienowym.

Istotną zmianę w leczeniu astmy oraz całościowym podejściu do pacjentów przedstawiono w raporcie GINA w 2006 roku⁽¹⁰⁾. Według autorów raportu u chorych na astmę należy dążyć do uzyskania pełnej kontroli choroby. W podejściu terapeutycznym podkreślili oni ważną pozycję leczenia skojarzonego wGKS z LA β A, które zalecili w trzecim stopniu terapii. Leczenie to powinno prowadzić do uzyskania nie tylko pełnej kontroli astmy, ale także jak najdłuższego jej utrzymania. W raporcie GINA z 2009 roku dokładnie określono, że pełna kontrola astmy obejmuje opanowanie codziennych objawów w takim stopniu, że pacjent stosuje leki przynoszące ulgę nie częściej niż 2 razy w tygodniu⁽¹¹⁾. Ponadto powinien on przejawiać normalną aktywność życiową ze zdolnością do wykonywania wysiłków, a czynność płuc powinna pozostać prawidłowa (z FEV₁ >80% wartości należytnej). Ponadto leczenie ma zapobiegać zaostrzeniom astmy, wahanom w przebiegu klinicznym i upośledzeniu czynności płuc, a także musi być bezpieczne.

PODATNOŚĆ CHORYCH NA LECZENIE

Badanie epidemiologiczne AIRE (Asthma Insight and Reality in Europe), przeprowadzone ponad 12 lat temu metodą wywiadu telefonicznego, ujawniło, że w siedmiu krajach europejskich dobrą kontrolę astmy osiąga zaledwie 5,1% chorych⁽¹²⁾. Badanie o akronimie AIRCEE (Asthma Insights & Reality in Central and Eastern Europe), według tej samej metody, przeprowadzono w Polsce oraz w innych krajach środkowej i wschodniej Europy⁽¹³⁾. Wykazało ono, że u znaczącej większości badanych astma jest niekontrolowana, ponieważ 20% z nich doświadczało objawów choroby codziennie, a ponad 70% co najmniej raz w tygodniu. Również w amerykańskim badaniu o akronimie INSPIRE (The International Asthma Patient Insight Research Study) Partridge i wsp.⁽¹⁴⁾ wykazali, że w grupie 3415 chorych na astmę leczonych przez 12 miesięcy wGKS (30%) oraz wGKS i LA β A (70%) w jednym lub w oddzielnych inhalatorach na podstawie ACQ (Asthma Control Questionnaire) dobrą kontrolę choroby uzyskano zaledwie u 28% badanych, a u 51% astmę oceniono jako niekontrolowaną.

LECZENIE PRZY UŻYCIU JEDNEGO INHALATORA

Opracowanie nowych modeli leczenia astmy wynika z wprowadzenia wGKS i LA β A w jednym inhalatorze. Preparatami takimi były najpierw Symbicort (budezonid z formoterolem) i Seretide (flutikazon z salmeterolem), a później Fostex (BDP z formoterolem). Terapię astmy z użyciem jednego inhalatora określono akronimem SIT (single inhaler therapy). Wiązano z nią głównie poprawę podatności chorego na leczenie (*compliance*). Stosowanie dwóch leków w jednym inhalatorze zapobiega przyjmowaniu przez pacjenta tylko leku rozszerzającego oskrzela

przy unikaniu wGKS, z którym chory nie wiąże szybko ustępowania duszności.

Pierwsze kontrolowane badania kliniczne wykazały, że metoda SIT przynosi szybszą poprawę w przebiegu astmy oraz we wskaźnikach wentylacji niż stosowanie tych samych leków w identycznych dawkach, lecz podawanych w osobnych inhalatorach⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Szczególnie ważne jest badanie o akronimie GOAL (The Gaining Optimal Asthma Control Study), w którym poddano leczeniu flutikazonem z salmeterolem (F/S) w jednym inhalatorze 3416 chorych na astmę niekontrolowaną⁽¹⁸⁾. Próba trwała 12 miesięcy, podczas których stopniowo – co 3 miesiące – pacjenci otrzymywali wzrastające dawki F/S aż do uzyskania pełnej lub dobrej kontroli astmy albo zastosowania 1000 μ g flutikazonu dziennie. Grupę porównawczą stanowiły osoby leczone samym flutikazonem. Terapia skojarzona F/S w jednym inhalatorze doprowadziła do dobrej kontroli astmy u 71% badanych, a samym flutikazonem u 59%. Pełną kontrolę astmy zaobserwowano odpowiednio u 41% i 28% pacjentów. Leczenie skojarzone pozwalało na szybsze uzyskanie pełnej kontroli astmy oraz u większego odsetka chorych zdołano ją utrzymać. Ponadto taka terapia wiązała się z mniejszą ilością zaostrzeń i ze znaczącą poprawą jakości życia.

ASTMA JAKO CHOROBA ZAPALNA MAŁYCH DRÓG ODDECHOWYCH

Według definicji podanej w raporcie GINA 2002 astma jest przewlekłą chorobą zapalną. W rozwoju tego zapalenia bierze udział wiele komórek i substancji przez nie uwalnianych.

Zapalenie dróg oddechowych staje się główną przyczyną rozwoju nadreaktywności oskrzeli (NO), czyli ich zwiększonej odpowiedzi skurczowej na różnorodne bodźce immunologiczne i nieimmunologiczne⁽¹⁹⁾. Następstwem NO jest obturacja oskrzeli oraz wynikające z tego zjawiska objawy kliniczne, takie jak duszność, świszczący oddech i kaszel. Istotną cechą astmy z klinicznego punktu widzenia jest zmienność tych objawów, które mogą przyjąć tak duże nasilenie, że wymagają stosowania zwiększonych dawek glikokortykosteroidów, nie tylko wziewnych, ale również systemowych, i dużych dawek leków rozszerzających oskrzela. Zjawisko to, określone jako zaostrzenie astmy, także może mieć różne nasilenie – od łagodnego do bardzo ciężkiego.

Powszechnie sądzi się, że astma to choroba dużych oskrzeli. Jednak wprowadzenie do diagnostyki chorób obturacyjnych różnych metod badawczych pozwoliło zmienić ten pogląd. Okazało się, że u ponad 60% chorych na astmę proces zapalny zachodzi w małych drogach oddechowych (MDO), określanych jako oskrzela dystalne (*small airways*)⁽²⁰⁾. Małe drogi oddechowe rozpoczynają się od 8. generacji i mają wewnętrzną średnicę mniejszą niż 2 mm. U osób zdrowych opór wytwarzany przez

MDO stanowi około 10% całego oporu drzewa oskrzelowego, natomiast u chorych na astmę może on stanowić ponad 60% całkowitego oporu^(21,22). Badania Hamida⁽²³⁾ wykazały, że zapalenie toczące się w małych drogach oddechowych, wywołane przez alergeny, wirusy czy bakterie, doprowadza do zwiększonego nacisku z eozynofilów lub neutrofilów, co staje się przyczyną nawet całkowitego zamknięcia tych oskrzeli. Obecnie wśród badaczy panuje przekonanie, że jeśli nie ma zmian zapalnych w MDO, to nie ma astmy.

W ciągu ostatnich lat do oceny czynności małych dróg oddechowych wprowadzono kilka różnych metod, niemniej żadna z nich nie uzyskała pozycji „złotego standardu”. Najprostsze badania sprowadzają się do oceny wskaźników wentylacji. Wskaźnik FVC (*forced vital capacity* – natężona pojemność życiowa) odzwierciedla zjawisko „pułapki powietrza” (*air trapping*). W astmie dochodzi do zmniejszenia FVC, a powiększenia RV (*residual volume* – objętość zalegająca). Należy jednak podkreślić, że w badaniu AIRE badania spirometryczne wykonano zaledwie u połowy osób. Badaniem spirometrycznym można ocenić maksymalne przepływy wydechowe przy małych objętościach płuc – MEF₅₀, MEF₂₅ (*maximum expire flow*) – lub maksymalny przepływ środkowy – MEF₇₅₋₂₅. Wskaźniki te jako ilustrujące MDO należy interpretować z dużą ostrożnością⁽²⁴⁾.

Proces zapalny toczący się w MDO, leżąc u podłoża zjawiska „pułapki powietrza”, prowadzi do niejednorodności wentylacji. Sprowadza się ona do upowietrzenia tylko tych obszarów płuc, w których otwarte są małe drogi oddechowe. Zjawisko to można prześledzić w wysoko rozdzielczej tomografii komputerowej (*high resolution computed tomography*, HRCT), wykonywanej podczas wydechu⁽²⁵⁾.

Inną metodę oceny czynności MDO stanowi inwazyjna technika zaklinowania cewnika wprowadzonego przy użyciu bronchoskopu⁽²⁶⁾. Z kolei do technik nieinwazyjnych należy oscylometria pulsacyjna⁽²⁷⁾, która mierzy strukturę (gęstość) tkanki płucnej. Dzięki stosowaniu różnych częstotliwości pozwala ocenić poszczególne piętra oskrzeli – niskie częstotliwości oceniają małe drogi oddechowe. Kolejną metodą nieinwazyjną jest test wypłukiwania azotu w jednym wydechu lub test wypłukiwania azotu podczas spontanicznego oddychania – pozwala to określić tzw. objętość zamykania (*closing volume*, CV), która obrazuje objętość powietrza znajdującą się w płucach w momencie maksymalnego wydechu⁽²⁸⁾. Należy jednak podkreślić, że metody te wykorzystywane są głównie w badaniach naukowych, a nie w codziennej praktyce lekarskiej.

Ronald Dahl dla oceny obturacji MDO zaleca prostą ocenę objawów klinicznych. Stwierdza, że przy braku korelacji między wynikami spirometrii a objawami astmy należy podejrzewać, że mamy do czynienia właśnie z zaburzoną czynnością małych dróg oddechowych. Z kolei Alan Kaplan zaleca dokonywanie oceny poprawy kontroli astmy przy użyciu np. testu kontroli astmy (*asthma control*

test, ACT) po lekach działających w dużych i w małych oskrzelach. Poprawa ACT po preparacie docierającym do MDO dowodzi, że proces zapalny toczy się właśnie w tych drogach.

BEZPIECZEŃSTWO LECZENIA DŁUGO DZIAŁAJĄCYMI β_2 -AGONISTAMI

Już w momencie wprowadzenia LA β A do leczenia astmy pojawił się duży niepokój wśród badaczy i lekarzy, ponieważ obawiano się, że stosowanie tych leków może doprowadzić do tachyfilaksji β_2 -receptorów, obniżenia stężenia potasu w surowicy, zaburzeń czynności układu sercowo-naczyniowego i ciężkich zaostrzeń astmy. Z badań Cazzoli i wsp.⁽²⁹⁾ wynika, że salmeterol nie powoduje ani spadku stężenia potasu w surowicy, ani zaburzeń rytmu serca. Tattersfield i wsp.⁽³⁰⁾ stwierdzili, że również formoterol dodany do wGKS był nie tylko skuteczniejszy w opanowaniu objawów astmy, ale także bezpieczniejszy niż terbutalina, należąca do SA β A. Bezpieczeństwo to odnosiło się do stężenia potasu w surowicy, średniej częstości rytmu serca, ciśnienia tętniczego krwi i zapisu EKG. Ponadto lek ten wydłużał czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia i u około 38% badanych zmniejszał liczbę ciężkich zaostrzeń. Inni badacze uzyskali podobne wyniki, wskazujące na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania formoterolu u dorosłych i dzieci⁽³¹⁾.

Bezpieczeństwo leczenia formoterolem udowodniono w dużym, wieloośrodkowym badaniu o akronimie RELIEF (Real-Life Effectiveness)⁽³²⁾. Obejmowało ono grupę ponad 18 tysięcy chorych, w tym ponad 1600 dzieci w wieku 12–17 lat. To populacyjne badanie (*real-life*), czyli odnoszące się do codziennej praktyki lekarskiej, wykazało, że formoterol prowadził do lepszej kontroli objawów astmy oraz większego zmniejszenia liczby zaostrzeń niż salbutamol. Ponadto z formoterolem wiązała się taka sama liczba działań niepożądanych jak z salbutamolem. Jednak warto podkreślić, że w badaniu tym ponad 80% chorych przyjmowało przewlekłe wGKS. Formoterol stosowany nawet w dużych dawkach, takich jak 54 μ g/dobę i 90 μ g/dobę, okazał się lekiem o dużym marginesie bezpieczeństwa^(33,34).

Poważne zastrzeżenia w stosunku do LA β A przyniosło badanie SMART (The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial), w którym porównywano leczenie salmeterolem vs placebo⁽³⁵⁾. Grupa pacjentów otrzymujących salmeterol miała niewielki, ale znaczący wzrost zgonów związanych z układem oddechowym (23 vs 11 z grup liczących odpowiednio 13 176 vs 13 179 pacjentów), zgonów związanych z astmą (13 vs 3) lub zagrażających życiu incydentów (37 vs 22). Jednak dokładna analiza wykazała, że grupa leczona salmeterolem miała mniejsze wartości PEF i wyjściowo doświadczała ciężkiej astmy. Niemniej to, co było szczególnie ważne, to fakt, że osoby te rzadziej przyjmowały wGKS (38% vs 49%). Należy podkreślić, że z całej grupy biorącej udział w badaniu

SMART wGKS otrzymywała mniej niż połowa pacjentów. Badanie SMART stanowiło poważny przełom w podejściu do leczenia LA β A, zwróciło bowiem uwagę na fakt, że leki te muszą być stosowane z wGKS. Dlatego w raporcie GINA z 2006 roku podkreślono, że w stopniach leczenia astmy najpierw powinno się choremu podać wGKS, a jeśli nie przynoszą one spodziewanej kontroli astmy, to należy do nich dołączyć LA β A.

Za ważny krok w stosowaniu LA β A w astmie należy uznać zalecenia amerykańskiego Urzędu ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration*, FDA) z 2005 roku, który nakazał firmom farmaceutycznym wytwarzającym LA β A umieszczenie na ulotkach dołączonych do salmeterolu i formoterolu ostrzeżenia odnoszącego się do stosowania tej grupy leków. Według tego ostrzeżenia LA β A nie powinny być lekami pierwszego rzutu w terapii astmy, chorzy nie mogą na własną rękę przyjmować lub odstawić tych preparatów, a do przerywania duszności należy stosować SA β A.

W 2006 roku Salpeter i wsp.⁽³⁶⁾ opublikowali metaanalizę 19 kontrolowanych prac dotyczącą ponad 33 tysięcy chorych na astmę leczonych LA β A vs placebo. Autorzy stwierdzili, że leczenie LA β A wiązało się ze zwiększoną liczbą zaostrzeń wymagających hospitalizacji i zagrażających życiu oraz zgonów związanych z astmą. Praca ta została poddana ostrej krytyce, ponieważ autorzy nie uwzględnili faktu, że zaledwie 54% badanych przyjmowało wGKS.

W 2008 roku opublikowano systematyczny przegląd z metaanalizą 62 badań z randomizacją, w których ponad 15 tysięcy chorych otrzymywało wGKS i formoterol lub salmeterol w zalecanych dawkach, a około 14 tysięcy tylko wGKS⁽³⁷⁾. W obu grupach obserwowano podobne ryzyko poważnych zdarzeń niepożądanych oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, chociaż niezakończonych zgonem, hospitalizacją ani zdarzeniem niepożądanym. Mimo że metaanaliza ta wskazuje, że LA β A dołączone do wGKS są bezpieczne, to w piśmiennictwie problem bezpieczeństwa LA β A nadal jest dyskutowany⁽³⁸⁾.

Bezpieczeństwo stosowania formoterolu w leku skojarzonym z BDP w formułacji drobnocząstkowej było badane przez Singha i wsp.⁽³⁹⁾ Badanie miało charakter randomizowany, podwójnie zaślepiony i zamaskowany, było kontrolowane placebo, trójokresowe, prowadzone naprzemiennie z przerwami 7-dniowymi. Pacjenci (18 osób) otrzymywali przewlekle 2 razy 1 wziew BDP/F w dawce 200/12 μ g/dobę. Porównywano dawki 10 wziewów BDP/F, 10 wziewów formoterolu (6 μ g/dawkę) i placebo w stężeniu potasu i glukozy w surowicy oraz czynność układu sercowo-naczyniowego, w tym skorygowany odstęp QT. W zakresie wszystkich badanych parametrów duże dawki BDP/F były dobrze tolerowane i bezpieczne. Stężenia potasu nie różniły się od obserwowanego po placebo, a QTc, stężenie glukozy i parametry życiowe były podobne do obserwowanych po formoterolu, ale nieznaczące klinicznie.

WZIEWNE GLIKOKORTYKOSTEROIDY SUPERDROBNOCZĄSTKOWE

Dzięki poznaniu roli MDO w astmie pojawiła się konieczność uzyskania przez badaczy wGKS, które osiągałyby wszystkie drogi oddechowe, w tym także dystalne odcinki. W 1987 roku przyjęto tzw. protokół montrealski, a 1 stycznia 1996 roku ponad 100 krajów sygnujących ten dokument zobowiązało się wycofać chlorofluorowęglan (CFC) z inhalatorów ciśnieniowych typu pMDI (*pressure metered-dose inhalator*) i zastąpić go substancją nośnikową bezfreonową. Takim gazem jest hydrofluoroalkan (HFA-134a). Aerozole z tym nośnikiem zostały wprowadzone na rynek farmaceutyczny w 1994 roku, co rozpoczęło erę związków bezfreonowych. Wziewne glikokortykosteroidy zastosowane w pMDI generują aerozol o mniejszych cząstkach, określanych średnicą aerodynamicznej mediany masy cząsteczek (*mass median aerodynamic diameter*, MMAD)⁽⁴⁰⁾.

Obok emitowania małych cząstek wGKS w roztworach z HFA doprowadziły również do zmiany cech fizykochemicznych wytwarzanego aerozolu. Aerozol z pMDI-HFA zawierający lek w postaci roztworu, a nie zawiesiny, osiąga znacząco lepszą depozycję płucną. Wykazano, że dwuproponian beklometazonu (BDP-HFA) emituje cząstki o MMAD 1,1 μ g, a depozycję płucną osiąga aż 51% emitowanej dawki. Równie małe cząsteczki osiąga cyklozonid HFA, o wielkości MMAD 1,0 μ g, z depozycją płucną około 52% dawki emitowanej. Rozmiar cząstek w decydujący sposób określa skuteczność wGKS. Cząstki leku o średnicy 2–5 μ m ulegają depozycji w oskrzelach i oskrzelikach, a te o MMAD 1–2 μ m osiągają oskrzela dystalne, wykazując najlepsze działanie kliniczne. Leki o wielkości MMAD 1–2 μ m, ze względu na osiąganie MDO, określono jako superdrobnocząstkowe (*extra-fine particle fraction*, EFPF)⁽⁴¹⁾.

LECZENIE PRZEWLEKŁE I DORAŻNE

W ostatnich latach badania nad skutecznością kliniczną w leczeniu astmy prowadzono dwoma torami. Pierwszy z nich sprowadzał się do poszukiwania lepszych modeli stosowania leków obecnych na rynku farmaceutycznym, drugi natomiast zajął się głównie oceną skuteczności i bezpieczeństwa leków, które występowały w postaci preparatów superdrobnocząstkowych. Działania te wynikały głównie z faktu, że dotychczasowe leczenie nie pozwalało uzyskać u wszystkich chorych pełnej (totalnej) kontroli astmy, co od 2006 roku zaleca raport GINA⁽¹⁰⁾. W badaniu GOAL nie osiągnięto dobrej kontroli astmy u około 30% pacjentów, którzy otrzymywali dużą dawkę flutikazonu łącznie z salmeterolem podawanych w jednym inhalatorze.

Z analizy Tattersfield i wsp.⁽⁶⁾, dokonanej w odniesieniu do 425 ciężkich zaostrzeń, jakich doznawali chorzy na astmę w badaniu FACET, wynika, że głównie wGKS

(budezonid), a nie LA β A (formoterol), decydowały o zmniejszeniu ilości ciężkich zaostrzeń. W badaniu tym 4-krotnie większa dawka budezonidu była skuteczniejsza w redukcji ciężkich zaostrzeń niż połączenie małych dawek budezonidu z formoterolem. Ponieważ lek rozkurczowy u chorego na astmę musi być stosowany, więc lepiej, aby występował on w połączeniu z wGKS w jednym inhalatorze. Taki sposób podania jest bardziej akceptowany przez pacjenta, a ponadto należy brać pod uwagę synergistyczne działanie tych dwóch grup leków⁽⁴²⁾.

W 2005 roku O'Byrne i wsp.⁽⁴³⁾ przedstawili wyniki jednorocznego, wielośrodkowego, podwójnie zaślepionego badania. Stosowano w nim wGKS (budezonid) z formoterolem przewlekle i terbutaliną „na żądanie”, czterokrotnie większą dawkę budezonidu i nowy model polegający na stosowaniu małych dawek budezonidu z formoterolem przewlekle i „na żądanie”. Nowa strategia leczenia, określona jako SMART (*single inhaler for maintenance and relief therapy*), okazała się skuteczniejsza niż dwie poprzednie. W tej grupie wydłużony był czas do pierwszego zaostrzenia, a ryzyko wystąpienia ciężkich zaostrzeń zmalało o 45% w porównaniu z pierwszą grupą i o 47% w stosunku do drugiej. To samo dotyczyło łagodnych zaostrzeń, a wartości te wynosiły odpowiednio 30% i 36%. We wszystkich trzech grupach uzyskano poprawę wskaźników wentylacji, ale największą w grupie leczonej według modelu SMART. W badaniu tym obok skuteczności oceniano także bezpieczeństwo terapii. Okazało się, że w żadnej z trzech grup nie zauważono różnic w zakresie łagodnych, umiarkowanych lub ciężkich zdarzeń niepożądanych. W badaniu wzięło udział 341 dzieci w wieku od 4 do 11 lat. Nie zaobserwowano u nich znaczących zmian w stężeniu kortyzolu we krwi. Zatem badanie to jeszcze raz potwierdziło, że połączenie wGKS z LA β A daje mniej zaostrzeń niż 2- lub 4-krotnie większa dawka wGKS. Nowa, zaproponowana przez O'Byrne'a i wsp. metoda stosowania wGKS oraz LA β A z jednego inhalatora okazała się metodą skuteczną i chroniącą chorego przed nadużywaniem objawowo SA β A, które w zaostrzeniach astmy mogą doprowadzić do ciężkich zaostrzeń.

Wyniki badań O'Byrne'a i wsp.⁽⁴³⁾ potwierdzili Rabe i wsp.^(44,45), którzy wykazali, że chorzy leczeni według metody SMART mieli najdłuższy czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia. Prace te stały się podstawą do zapisu w raporcie GINA z 2006 roku, że lek budezonid/formoterol w jednym inhalatorze może być stosowany w leczeniu podtrzymującym i doraźnym obok podawania wGKS z LA β A w dwóch inhalatorach⁽¹⁰⁾. Podtrzymująca, czyli przewlekła terapia połączona z doraźnym stosowaniem wGKS z LA β A w jednym inhalatorze odnosi się do pacjentów leczonych zgodnie z trzecim stopniem zalecanym przez GINA. Chory, odczuwając duszność, przyjmuje dodatkową dawkę leku kombinowanego, przez co zwiększa dobową dawkę wGKS, chroniąc się przed nadużyciem samego LA β A lub SA β A. Ponadto może dzięki tej metodzie zapobiec poważnemu zaostrzeniu astmy.

Z badań Tattersfield i wsp.⁽⁶⁾ wynika, że zaostrzenie astmy rozwija się w ciągu kilku dni, zwykle koło tygodnia, i przyjmowanie przez pacjenta w tym czasie jedynie leku rozkurczowego nie zapobiegnie temu incydentowi. Może to jednak uczynić dodatkowa dawka wGKS. W ten sposób chory sam intensyfikuje leczenie przeciwzapalne, które zmniejsza po uzyskaniu kontroli astmy – terapia ma zatem charakter elastyczny. W badaniu INSPIRE 68% pacjentów potrafiło określić moment pogorszenia objawów choroby i reagowało zmianą leczenia, ale zazwyczaj nieadekwatną do postępu astmy⁽¹⁴⁾. Część z nich nawet zmniejszała dawki stosowanych leków.

DWUPROPIONIAN BEKLOMETAZONU Z FORMOTEROLEM W BADANIACH KLINICZNYCH I REAL-LIFE

Wprowadzenie do produkcji inhalatorów pMDI z hydrofluoroalkanem HFA-134a umożliwiło uzyskanie superdrobnocząstkowych preparatów BDP, które osiągają 51-procentową depozycję płucną⁽⁴⁶⁾. Technologia Modulate pozwoliła uzyskać w roztworze HFA kombinację BDP i formoterolu w postaci superdrobnocząstkowej, dającej możliwość 31-procentowej depozycji płucnej dawki nominalnej u chorych na astmę^(46,47).

Huchon i wsp.⁽⁴⁸⁾ wykazali, że superdrobnocząstkowy preparat BDP/F znacząco lepiej poprawia przebieg astmy niż niedrobnocząstkowe preparaty BDP i formoterolu HFA w osobnych inhalatorach lub BDP-CFC. Połączenie BDP/F-HFA wyraźnie polepszało kontrolę choroby i redukowało liczbę zaostrzeń. Kontrolę astmy w tym badaniu określono jako stan bez nocnych przebudzeń, bez dziennych objawów schorzenia i bez konieczności stosowania leków ratujących.

Bardzo ważnym dowodem na skuteczność leków przeciwastmatycznych lub nowych modeli ich stosowania jest wydłużenie czasu do pierwszego zaostrzenia i zmniejszenie liczby zaostrzeń astmy. Zaostrzenie tej choroby to niekontrolowane pogorszenie klinicznego przebiegu astmy oraz utrata kontroli procesu zapalnego przy zastosowaniu aktualnego leczenia. Jest ono następstwem skurczu mięśni gładkich oskrzeli, nasilenia procesów zapalnych w ścianie oskrzeli, wytwarzania większych ilości śluzu – które stanowią poważne zdarzenia w klinicznym przebiegu astmy. U osób doświadczających częstych zaostrzeń dochodzi do większej utraty czynności płuc i utrwalenia obturacji, z upodobnieniem do zmian obserwowanych w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POCHP). Ponadto doprowadzają one do stosowania wielu leków, z czym mogą się wiązać działania niepożądane. Zaostrzenia stają się przyczyną częstych wizyt u specjalistów, zwolnień lekarskich, konieczności pozostawiania w domu. U dzieci wiążą się z opuszczaniem zajęć szkolnych, a u dorosłych – utratą zarobków. Pogarszają jakość życia chorych, a w skrajnych przypadkach prowadzą do hospitalizacji, a nawet zgonu. Stąd niezwykle ważne

są badania nad leczeniem astmy, które przeciwdziałała zaostreniom i wszystkim związanym z nimi następstwom. Za nawracające zaostrenia astmy, jej ciężki przebieg, astmę nocną, powysiłkowy skurcz oskrzeli odpowiada przede wszystkim zapalenie w MDO.

Według Dirkje Postmy⁽⁴⁹⁾ ze stopniem rozległości zmian w obwodowych drogach oddechowych korelują trzy wyznaczniki przebiegu astmy: gorszy stopień kontroli choroby, gorsza jakość życia i większa częstość zaostren. W ten sposób tworzy się „błędne koło” zdarzeń mogących doprowadzić do tzw. ciężkiej astmy (*difficult-to-treat asthma* lub *severe asthma*). Preparaty drobnocząstkowe mogą, zmniejszając liczbę zaostren, poprawiać kliniczny przebieg astmy i jakość życia.

Papi i wsp.^(50,51) oceniali skuteczność i tolerancję kombinacji BDP/F (pMDI–HFA Modulate) w dawce 100/6 μg z połączeniem BUD/F z inhalatora proszkowego DPI (*dry powder inhalator*) w dawce 200/6 μg oraz F/S z inhalatora DPI w dawce 250/50 μg . Badania określono akronimami ICAT SY i ICAT SE (ICAT – Inhaled Combination Asthma Treatment). Wszystkie trzy preparaty podawano dwa razy dziennie po dwa wzięty przez 12 tygodni u chorych na umiarkowaną i ciężką astmę. Wykazano, że BDP/F dawał podobną poprawę kliniczną wartości wskaźników FEV₁ i PEF, liczbę zaostren i czas do pierwszego zaostrenia jak pozostałe kombinacje lekowe. Badania te jeszcze raz potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo leczenia skojarzonego wGKS z LA β A. Ponadto udowodniły, że BDP/F z inhalatora pMDI z nośnikiem HFA pozwala na stosowanie dawki BDP dwukrotnie mniejszej niż dawka budesonidu.

Badania kliniczne stanowią ważny krok w ocenie skuteczności i tolerancji leków. Jednak dobór pacjentów do badań klinicznych jest tak skonstruowany, że ponad 90% chorych na astmę, leczonych w ogólnej praktyce, nie zostałoby zakwalifikowanych. Dlatego stworzono tzw. badania *real-life*, które odnoszą się do sposobu leczenia stosowanego w praktyce lekarskiej, a informacje pozyskiwane są z baz danych pacjentów. Postma uważa nawet, że badania *real-life* mają przewagę nad badaniami klinicznymi. Należy jednak zwrócić uwagę, że muszą one zostać poprzedzone badaniami klinicznymi, które stanowią pierwszą ważną ocenę leków.

W badaniu *real-life* porównano BDP–HFA i BDP–CFC (preparat superdrobnocząstkowy i niedrobnocząstkowy)⁽⁵²⁾. Obserwacja trwała ponad rok i dotyczyła odpowiednio 2882 i 8646 pacjentów. Znacząco lepszą kontrolę astmy uzyskano u chorych leczonych BDP–HFA. Autorzy podkreślają, że w skuteczności leczenia astmy wGKS ważną rolę odgrywają wielkość cząstek leku i depozycja płucna.

W badaniu *real-life* został oceniony superdrobnocząstkowy preparat łączony BDP/F. W badaniu o akronimie PRISMA (Prospective Study on Asthma Control)⁽⁵³⁾ porównywano kontrolę astmy u pacjentów leczonych BDP/F–HFA, BUD/F i F/S odpowiednio w grupach

454, 453 i 473 chorych. Była to 12-miesięczna obserwacja osób rekrutowanych z 56 ośrodków z Włoch. Kontrolę astmy uzyskało 76% pacjentów z grupy BDP/F–HFA oraz 69% i 71% z dwóch pozostałych grup. Badanie to przyniosło także inną ciekawą obserwację, a mianowicie chorzy leczeni BDP/F–HFA stosowali dwukrotnie mniejszą dawkę wGKS – wynosiły one odpowiednio 311,7 μg , 590 μg i 657,3 μg . Pacjenci leczeni BDP/F–HFA osiągnęli również lepszą jakość życia, ocenianą na podstawie kwestionariusza jakości życia EuroQoL – EQ-5D (Euro-Quality of Life). W innym badaniu *real-life*, przeprowadzonym przez Müller i wsp.⁽⁵⁴⁾, blisko 60% leczonych BDP/F–HFA osiągnęło kontrolę astmy, podczas gdy leczenie BUD/F i F/S doprowadziło do kontroli astmy u mniej niż 40% badanych. Także w tym badaniu średnia dobowo dawka w grupie leczonej BDP/F–HFA była znacząco mniejsza – wynosiła odpowiednio 311 vs 715 i 720 μg . Zatem z badań tych wynika, że preparat superdrobnocząstkowy przy znacznie mniejszej dobowej dawce wGKS doprowadza do kontroli astmy u większego odsetka chorych.

Ostatnio Terzano i wsp.⁽⁵⁵⁾, przeprowadzając prospektywne, roczne badania typu *real-life* w grupie chorych z badania PRISMA (1017 pacjentów), potwierdzili, że preparat łączony pozwala na lepszą kontrolę astmy. Z tej grupy 22,2% osób osiągnęło pełną kontrolę choroby, ocenianą testem kontroli astmy (ACT), a 58,7% osiągnęło dobrą kontrolę. Poprawa kontroli schorzenia była powiązana z poprawą jakości życia.

Profesor E. Bateman podczas kongresu European Respiratory Society w Sztokholmie w 2007 roku stwierdził: „[...] w leczeniu astmy najważniejszą potrzebą nie jest uzyskiwanie nowych leków, lecz lepsze stosowanie leków już dostępnych”. Połączenie BDP i formoterolu stoi w zgodzie z tą opinią. Pacjenci do leczenia astmy wybrałoby zdecydowanie jeden inhalator oraz mniej leków (ponad 80% badanych)⁽⁵⁶⁾. Taką możliwość daje im prezentowany nowy model terapii określony akronimem MART lub LPiD – leczenie podtrzymujące i doraźne.

PREZENTACJA PRZYPADKÓW

PACJENT NR 1

Mężczyzna 68-letni, chory na astmę od 15. roku życia; 30 lat temu rozpoznano bronchospastyczny typ nadwrażliwości na aspirynę i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, czyli tzw. astmę aspirynową. Z powodu nawracających polipów nosa i zatok pacjent przebył 4-krotnie polipektomię. W młodości palił papierosy, łącznie 5 paczolat. Przebieg choroby oceniano przez wiele lat jako ciężki/umiarkowany. Mężczyzna był leczony różnymi wGKS i lekami rozkurczającymi oskrzela, a mimo to miał ciężkie zaostrenia wymagające hospitalizacji i systemowych GKS. W 2006 roku włączono kombinację w jednym inhalatorze 500 μg flutikazonu z salmeterolem 50 μg

2 razy dziennie. Uzyskano poprawę przebiegu astmy, ale nadal 2–3 razy w roku dochodziło do zaostrzeń leczonych sGKS, niewymagających jednak hospitalizacji. Test kontroli astmy (ACT), wypełniany wielokrotnie podczas stabilizacji choroby, wskazywał na astmę niekontrolowaną (12–14 punktów). Spirometria: FEV₁ – 1,43 l (56% wartości należącej), FVC – 2,73 l (82,2% wartości należącej), FEV₁/FVC – 52,7%.

W 2009 roku włączono kombinację preparatu drobnocząstkowego BDP/F w dawce 100/6 µg 2 razy dziennie, ale wobec braku poprawy po 2 miesiącach dawkę zwiększono do: 2 razy 2 wziewy (BDP 400 µg/dz. + formoterol 24 µg/dz.). Uzyskano poprawę kliniczną – w ciągu 3 lat pacjent nie miał zaostrzenia, ACT – 22–24 punkty. Spirometria: FEV₁ – 1,62 l (64% wartości należącej), FVC – 2,92 l (88% wartości należącej), FEV₁/FVC – 55,3%.

Omówienie: Długotrwała astma doprowadziła do przebudowy oskrzeli (remodelingu) i stałej obturacji niewynikającej z krótkotrwałego palenia papierosów. Preparat drobnocząstkowy spowodował znaczącą poprawę kliniczną, ale niewspółmierną poprawę wskaźników spirometrycznych ze zwiększeniem FVC o 200 ml. Dowodzi to, że preparat działał w MDO, lecz zmiany w oskrzelach miały utrwalony charakter.

PACJENTKA NR 2

Kobieta 60-letnia, paląca nadal 10 papierosów dziennie, łącznie ponad 20 paczkolet. Otyła: BMI – 31. Astma od 24. roku życia. Przebieg umiarkowany/ciężki, częste zaostrzenia astmy: do 4–5 razy w roku, wymagające stosowania sGKS, a niekiedy antybiotyków. Hospitalizacje z powodu ciężkich zaostrzeń astmy – 2–4 razy w roku. Przewlekłe od wielu lat chora stosowała wGKS (różne preparaty i różne dawki) oraz LAβA w osobnych inhalatorach. W 2008 roku włączono kombinację leków Bud/F w dawce 320/µg/9 µg w jednym inhalatorze 2 razy dziennie. Przebieg kliniczny poprawił się, ale nadal 2 razy w roku pacjentka miała zaostrzenia astmy wymagające sGKS, choć bez potrzeby hospitalizacji. ACT – 14 punktów; spirometria w stabilnym okresie: FEV₁ – 1,39 l (59,8% wartości należącej), FVC – 2,29 l (83,2% wartości należącej), FEV₁/FVC – 60,6%. W 2009 roku włączono preparat drobnocząstkowy BDP/F w jednym inhalatorze w dawce 2 razy 2 wziewy (BDP 400 µg/dz. + formoterol 24 µg/dz.). Przebieg kliniczny astmy zdecydowanie poprawił się, ACT – 21 punktów; spirometria: FEV₁ – 1,82 l (79% wartości należącej), FVC – 2,67 l (101,3% wartości należącej), FEV₁/FVC – 65,8%. W 2011 roku jedno zaostrzenie astmy, leczone ambulatoryjnie sGKS. Do stycznia 2014 roku bez zaostrzeń. Dawki BDP/F nie zmniejszono.

Omówienie: U pacjentki przez wiele lat przebieg astmy był umiarkowany/ciężki ze zmniejszeniem wskaźników wentylacji, co określano jako przebudowę oskrzeli u osoby z fenotypem astma-POChP. Preparat drobnocząstkowy spowodował znaczną poprawę kliniczną i poprawę

wskaźników wentylacji, a zwłaszcza FVC, co wyklucza istnienie remodelingu oskrzeli, a przemawia za procesem zapalnym toczącym się w MDO, który poprawił się po preparacie drobnocząstkowym.

Model leczenia określony akronimami MART lub LPiD po raz pierwszy zastosowano w odniesieniu do superdrobnocząstkowego preparatu BDP/F–HFA w formułacji Modulate. Badanie przeprowadzono u 1701 chorych na astmę nie w pełni kontrolowaną, z FEV₁ > 60% wartości należącej, zrekrutowanych z 183 ośrodków w 14 krajach europejskich. Prowadzono je przez 48 tygodni w 2 grupach pacjentów, którzy przewlekłe otrzymywali BDP/F–HFA 2 razy dziennie w dawce 100/6 µg. Jedna grupa (*n* = 852) jako leczenie „na żądanie” otrzymywała BDP/F–HFA, a druga (*n* = 849) doraźnie przyjmowała salbutamol⁽⁵⁷⁾. Terapia systemem LPiD niemal dwukrotnie wydłużała czas do pierwszego zaostrzenia (209 vs 134 dni) – o 75 dni z redukcją ryzyka o 36%. Podczas badania u 251 chorych zarejestrowano 326 ciężkich zaostrzeń, ale u osób leczonych według LPiD co najmniej jedno takie zdarzenie dotyczyło 99 pacjentów, a u leczonych „na żądanie” salbutamolem – 152.

Stosowanie u chorych z ciężkimi zaostrzeniami skojarzenia BDP/F–HFA metodą LPiD, w porównaniu z osobami otrzymującymi salbutamol, wiązało się z redukcją ryzyka o 36%, zmniejszeniem o 34% rocznej częstości występowania ciężkich zaostrzeń oraz zmniejszeniem o 33% odsetka zaostrzeń wymagających hospitalizacji lub wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym. Podczas badania u 20 pacjentów zachodziła konieczność 22 hospitalizacji, w tym u 5 osób z grupy LPiD i 17 osób z grupy stosującej doraźnie salbutamol. Nie odnotowano tak ciężkich zaostrzeń, aby konieczna była intubacja. Łagodnych zaostrzeń stwierdzono o 14% mniej w grupie LPiD, ale czas do pierwszego łagodnego zaostrzenia był w obu grupach podobny. Badanie spirometryczne w obu grupach wykazało wzrost wskaźnika FEV₁.

Badanie to jeszcze raz wskazało, że nowy model leczenia podtrzymującego i doraźnego przy zastosowaniu w jednym inhalatorze wGKS z LAβA – dwupropionianu beklometazonu z formoterolem – jest skuteczną strategią w terapii astmy, szczególnie w zakresie zapobiegania ciężkim zaostrzeniom. W tabeli 1 przedstawiono korzyści płynące z leczenia według modelu LPiD.

Zjawisko	Wyniki
Przebieg kliniczny astmy	Poprawa objawów astmy, zmniejszenie zużycia wGKS, zmniejszenie zużycia leków doraźnych
Wpływ na zaostrzenia	Zmniejszenie liczby zaostrzeń, wydłużenie czasu do pierwszego zaostrzenia
Objawy niepożądane	Podobne jak przy stosowaniu SAβA
Koszty leczenia	Zmniejszenie całkowitych kosztów leczenia

Tabela 1. Leczenie podtrzymujące i doraźne (LPiD) w astmie

PIŚMIENNICTWO:
BIBLIOGRAPHY:

1. Politiek M.J., Boorsma M., Aalbers R.: Comparison of formoterol, salbutamol and salmeterol methacholine-induced severe bronchoconstriction. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 988–992.
2. Greening A.P., Ind P.W., Northfield M., Shaw G.: Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Allen & Hanburys Limited UK Study Group. *Lancet* 1994; 344: 219–224.
3. Woolcock A., Lundback B., Ringdal N., Jacques L.A.: Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 1481–1488.
4. Pearlman D.S., Stricker W., Weinstein S. i wsp.: Inhaled salmeterol and fluticasone: a study comparing monotherapy and combination therapy in asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1999; 82: 257–265.
5. Pauwels R.A., Löfdahl C.G., Postma D.S. i wsp.: Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1405–1411.
6. Tattersfield A.E., Postma D.S., Barnes P.J. i wsp.: Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations. The FACET International Study Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 594–599.
7. O'Byrne P.M., Barnes P.J., Rodriguez-Roisin R. i wsp.: Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1392–1397.
8. Ind P.W., Villasante C., Shiner R.J. i wsp.: Safety of formoterol by Turbuhaler as reliever medication compared with terbutaline in moderate asthma. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 859–866.
9. Global Initiative for Asthma. NHLB/WHO Workshop Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2002.
10. Global Initiative for Asthma. NHLB/WHO Workshop Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2006.
11. Global Initiative for Asthma. NHLB/WHO Workshop Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2009. Adres: www.ginasthma.com.
12. Rabe K.F., Vermeire P.A., Soriano J.B., Maier W.C.: Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 802–807.
13. Kowalski M.L., Jędrzejczak M., Cirić M.: Efektywność leczenia astmy oskrzelowej w Polsce w ocenie pacjentów – wyniki badania AIRCEE. *Alergia Astma Immunol.* 2004; 9: 187–195.
14. Partridge M.R., van der Molen T., Myrseth S.E., Busse W.W.: Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm. Med.* 2006; 6: 13.
15. Zetterström O., Buhl R., Mellem H. i wsp.: Improved asthma control with budesonide/formoterol in a single inhaler, compared with budesonide alone. *Eur. Respir. J.* 2001; 18: 262–268.
16. FitzGerald J.M., Boulet L.P., Follows R.M.: The CONCEPT trial: a 1-year, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy comparison of a stable dosing regimen of salmeterol/fluticasone propionate with an adjustable maintenance dosing regimen of formoterol/budesonide in adults with persistent asthma. *Clin. Ther.* 2005; 27: 393–406.
17. Dahl R., Chuchalin A., Gor D. i wsp.: EXCEL: A randomised trial comparing salmeterol/fluticasone propionate and formoterol/budesonide combinations in adults with persistent asthma. *Respir. Med.* 2006; 100: 1152–1162.
18. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. i wsp.; GOAL Investigators Group: Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 836–844.
19. Boushey H.A., Holtzman M.J., Sheller J.R., Nadel J.A.: Bronchial hyperreactivity. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1980; 121: 389–413.
20. Anderson G.P.: Formoterol: pharmacology, molecular basis of agonism, and mechanism of long duration of a highly potent and selective beta 2-adrenoceptor agonist bronchodilator. *Life Sci.* 1993; 52: 2145–2160.
21. Tulic M.K., Christodoulouopoulos P., Hamid Q.: Small airway inflammation in asthma. *Respir. Res.* 2001; 2: 333–339.
22. McDonough J.E., Yuan R., Suzuki M. i wsp.: Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1567–1575.
23. Hamid Q., Song Y., Kotsimbos T.C. i wsp.: Inflammation of small airways in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 100: 44–51.
24. Contoli M., Bousquet J., Fabbri L.M. i wsp.: The small airways and distal lung compartment in asthma and COPD: a time for reappraisal. *Allergy* 2010; 65: 141–151.
25. Nakano Y., Wong J.C., de Jong P.A. i wsp.: The prediction of small airway dimensions using computed tomography. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 142–146.
26. Wagner E.M., Bleecker E.R., Permutt S., Liu M.C.: Direct assessment of small airways reactivity in human subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 447–452.
27. Kaminsky D.A., Irvin C.G., Lundblad L. i wsp.: Oscillation mechanics of the human lung periphery in asthma. *J. Appl. Physiol.* 2004; 97: 1849–1858.
28. Verbanck S., Schuermans D., Meysman M. i wsp.: Noninvasive assessment of airway alterations in smokers: the small airways revisited. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 414–419.
29. Cazzola M., Matera M.G., Lötvall J.: Ultra long-acting β_2 -agonists in development for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2005; 14: 775–783.
30. Tattersfield A.E., Löfdahl C.G., Postma D.S. i wsp.: Comparison of formoterol and terbutaline for as-needed treatment of asthma: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 257–261.
31. Villa J., Kuna P., Enger J., Brander R.: Safety of formoterol reliever therapy compared with terbutaline in asthmatic children taking anti-inflammatory therapy. *Eur. Respir. J.* 2002; 38: 431s.
32. Pauwels R.A., Sears M.R., Campbell M. i wsp.; RELIEF Study Investigators: Formoterol as relief medication in asthma: a worldwide safety and effectiveness trial. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 787–794.
33. Tötterman K.J., Huhti L., Sutinen E. i wsp.: Tolerability to high doses of formoterol and terbutaline via Turbuhaler for 3 days in stable asthmatic patients. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 573–579.
34. Malolepszy J., Böszörményi Nagy G., Selroos O. i wsp.: Safety of formoterol Turbuhaler[®] at cumulative dose of 90 μ g in patients with acute bronchial obstruction. *Eur. Respir. J.* 2001; 18: 928–934.
35. Nelson H.S., Weiss S.T., Bleecker E.R. i wsp.: The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006; 129: 15–26.
36. Salpeter S.R., Buckley N.S., Ormiston T.M., Salpeter E.E.: Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann. Intern. Med.* 2006; 144: 904–912.
37. Jaeschke R., O'Byrne P.M., Mejza F. i wsp.: The safety of long-acting beta-agonists among patients with asthma using inhaled corticosteroids: systematic review and metaanalysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178: 1009–1016.
38. Bousquet J., Bourdin A., Demoly P.: Safety of β_2 -agonists: a 50-year debate closed? *Eur. Respir. J.* 2014; 43: 6–9.
39. Singh D., Piccinno A., Borrill Z. i wsp.: Tolerability of high cumulative doses of the HFA modulate beclomethasone dipropionate/formoterol combination inhaler in asthmatic patients. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2008; 21: 551–557.
40. Emeryk A. (red.): *Aerozoloterapia w praktyce. α -medica press, Bielsko-Biala 2008.*
41. Scichilone N., Battaglia S., Sorino C. i wsp.: Effects of extrafine inhaled beclomethasone/formoterol on both large and small airways in asthma. *Allergy* 2010; 65: 897–902.

42. Barnes P.J.: Scientific rationale for using a single inhaler for asthma control. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 587–595.
43. O'Byrne P.M., Bisgaard H., Godard P.P. i wsp.: Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 129–136.
44. Rabe K.F., Atienza T., Magyar P. i wsp.: Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet* 2006; 368: 744–753.
45. Rabe K.F., Pizzichini E., Ställberg B. i wsp.: Budesonide/formoterol is a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma. A randomized, double-blind trial. *Chest* 2006; 129: 246–256.
46. De Backer W., Devolder A., Poli G. i wsp.: Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2010; 23: 137–148.
47. Fabbri L.M., Nicolini G., Olivieri D., Papi A.: Inhaled beclomethasone dipropionate/formoterol extra-fine fixed combination in the treatment of asthma: evidence and future perspectives. *Expert Opin. Pharmacother.* 2008; 9: 479–490.
48. Huchon G., Magnussen H., Chuchalin A. i wsp.: Lung function and asthma control with beclomethasone and formoterol in a single inhaler. *Respir. Med.* 2009; 103: 41–49.
49. van den Berge M., ten Hacken N.H., Cohen J. i wsp.: Small airway disease in asthma and COPD: clinical implications. *Chest* 2011; 139: 412–423.
50. Papi A., Paggiaro P.L., Nicolini G. i wsp.: Beclomethasone/formoterol versus budesonide/formoterol combination therapy in asthma. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 682–689.
51. Papi A., Paggiaro P.L., Nicolini G. i wsp.: Beclomethasone/formoterol versus fluticasone/salmeterol inhaled combination in moderate to severe asthma. *Allergy* 2007; 62: 1182–1188.
52. Barnes N., Price D., Colice G. i wsp.: Asthma control with extrafine-particle hydrofluoroalkane–beclomethasone vs. large-particle chlorofluorocarbon–beclomethasone: a real-world observational study. *Clin. Exp. Allergy* 2011; 41: 1521–1532.
53. Allegra L., Cremonesi G., Girbino G. i wsp.: Real-life prospective study on asthma control in Italy: cross-sectional phase results. *Respir. Med.* 2012; 106: 205–214.
54. Müller V., Gálffy G., Eszes N. i wsp.: Asthma control in patients receiving inhaled corticosteroid and long-acting beta₂-agonist fixed combinations. A real-life study comparing dry powder inhalers and a pressurized metered dose inhaler extrafine formulation. *BMC Pulm. Med.* 2011; 11: 40.
55. Terzano C., Cremonesi G., Girbino G. i wsp.: PRISMA (PROspective Study on asthma control) Study Group: 1-year prospective real-life monitoring of asthma control and quality of life in Italy. *Respir. Res.* 2012; 13: 112–122.
56. Ståhl E.: Respiratory Patients Opinions Survey (RESPONSE): market research for asthma patients in Europe. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: A109.
57. Papi A., Corradi M., Pigeon-Francisco C. i wsp.: Beclomethasone–formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1: 23–31.



16–17 maja 2014 r.

Toruń • Hotel Filmar



Konferencja odbywa się pod patronatem
Polskiego Towarzystwa
Neonatologicznego

MULTIDYSCYPLINARNA
KONFERENCJA
NEONATOLOGICZNA

Krwawienia w neonatologii

TEMATY WIODĄCE KONFERENCJI:

Krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego u noworodków
Krwawienia podokostnowe
Zakrzepica zatok żylnych u noworodków
Krwawienia z przewodu pokarmowego u noworodków
Krwawienia z dróg oddechowych u noworodków
Wodogłowie pokrwotoczne
Krwawienia do nadnerczy
Hematuria u noworodków
Witamina K, metabolizm, rekomendacje
Ocena układu krzepnięcia u noworodków: kiedy? I dlaczego?
Mikrometody diagnostyczne w neonatologii
Prezentacje przypadków klinicznych

Konferencja organizowana w ramach cyklu
RADIOLOGIA W NEONATOLOGII

Szczegółowy program oraz informacje organizacyjne
znajdą Państwo na stronie: www.grupamedica.pl
w zakładce **Bieżące konferencje**

SERDECZNIE PAŃSTWA ZAPRASZAMY