

Podtrzymująca i doraźna terapia budesonidem /formoterolem w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci astmy

Budesonide/formoterol for maintenance and reliever therapy in the management of moderate to severe asthma

M. HUMBERT^{1/}, T.L.G. ANDERSSON^{2/}, R. BUHL^{3/}

^{1/} Université Paris-Sud 11, Service de Pneumologie et Réanimation Respiratoire, Hôpital Antoine Bécclère, Clamart, France

^{2/} AstraZeneca, Lund, Sweden

^{3/} Pulmonary Department, Mainz University Hospital, Mainz, Germany

Streszczenie

Głównym celem wytycznych Światowej Inicjatywy Zwalczania Astmy (GINA) jest udoskonalenie metod kontroli astmy oraz zapobieganie przyszłym zagrożeniom. U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią astmy zaleca się doraźne stosowanie kortykosteroidów wziewnych (Inhaled Corticosteroids; ICS) lub połączenie ICS/długo działających β_2 -agonistów (Long Acting Beta Agonists; LABA) i krótko działających β_2 -agonistów (Short Acting Beta Agonists; SABA) jako leczenia doraźnego. Pomimo dostępu do szeregu skutecznych terapii podtrzymujących, duży odsetek pacjentów wciąż nie ma kontrolowanej astmy zgodnie z wytycznymi GINA i obserwuje się u nich nadużywanie doraźnie podawanych leków z grupy SABA kosztem ICS. Rozwiązaniem tego problemu mogą być uproszczone metody leczenia astmy, które pomogłyby lekarzowi osiągnąć całkowitą kontrolę choroby. Jednym z takich podejść jest rekomendowane przez GINA połączenie budesonidu i formoterolu, zarówno w terapii podtrzymującej, jak i doraźnej. W porównaniu z leczeniem ICS/LABA skojarzonymi z SABA, tego typu terapia istotnie obniża poziom nasilenia objawów ciężkiej postaci astmy i prowadzi do osiągnięcia porównywalnych wyników dziennej kontroli objawów jak w przypadku stosowania wyższych dawek ICS/LABA z SABA. Podtrzymująca i doraźna terapia łączona budesonidem i formoterolem jest dobrze tolerowana przez pacjentów z umiarkowaną i ciężką astmą, a jej główną korzyścią jest stosowanie niższych całkowitych dawek steroidu. W niniejszej pracy zostaną omówione obecnie stosowane metody leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci astmy oraz ocenione zostaną alternatywne sposoby postępowania.

Słowa kluczowe: objawy astmy, podtrzymująca i doraźna terapia budesonidem/formoterolem, nasilenie objawów, umiarkowana i ciężka astma, jakość życia, kontrola astmy

Summary

The Global Initiative for Asthma (GINA) guidelines aim at improving asthma control and preventing future risk. For patients with moderate to severe asthma an inhaled corticosteroid (ICS) or an ICS/long-acting β_2 -agonist (LABA) combination with a short-acting β_2 -agonist (SABA) as reliever is recommended. Despite the availability of effective maintenance therapies, a large proportion of patients still fail to achieve guideline-defined asthma control, and overuse of SABA reliever medication at the expense of ICS is commonly observed. New simplified treatment approaches may offer a solution and assist physicians to achieve overall asthma control. One such treatment approach, which is recommended in the GINA guidelines, is budesonide/formoterol for both maintenance and reliever therapy. This treatment strategy significantly reduces the rate of severe asthma exacerbations compared with ICS/LABA plus SABA and achieves equivalent daily symptom control compared with higher doses of ICS/LABA plus separate SABA for relief. These benefits are achieved at a lower overall steroid load, and budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy is well tolerated in patients with moderate to severe asthma. This review discusses current asthma management in patients with moderate to severe disease and examines the evidence for alternative asthma management approaches.

Key words: asthma symptoms, budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy, exacerbations, moderate to severe asthma, quality of life, asthma control

© *Alergia Astma Immunologia* 2008, 13(4): 183-196

www.alergia-astma-immunologia.eu

Translated with permission *Allergy* 2008; 63: 1567-1580

Przedruk z: *Allergy* 2008; 63: 1567-1580

Tłumaczenie: mgr Małgorzata Pawełczyk

Astma jest przewlekłą chorobą zapalną układu oddechowego charakteryzującą się dużym zróżnicowaniem obrazu klinicznego, jakkolwiek obecność stanu zapalnego w obrębie dróg oddechowych pozostaje cechą stałą wszystkich postaci choroby [1]. Pomimo sporadycznego

występowania objawów astmy, zapalenie dróg oddechowych ma charakter przewlekły; jednakże jak dotąd nie znaleziono bezpośredniego związku pomiędzy stopniem zaawansowania choroby a intensywnością toczącej się reakcji zapalnej [1,2]. Charakterystyczną cechą astmy są

sporadycznie pojawiające się objawy oraz zmienne nasilenie zapalenia, które prowadzi do zaostrzenia przebiegu choroby [1]. Nasilenie objawów w ciężkiej postaci. Ciężkie zaostrzenia astmy związane są ze znacznym ograniczeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych oraz z wystąpieniem objawów stanowiących potencjalne zagrożenie życia. Zaostrzenie objawów astmy związane jest ze zwiększonym stopnie utraty czynności płuc [3,4], co sugeruje że wszystkie te zdarzenia mogą prowadzić do zmian strukturalnych w obrębie dróg oddechowych (remodeling). Wiadomym jest, że zaostrzenia astmy są istotną przyczyną zachorowalności i śmiertelności i stanowią tym samym ogromne obciążenie dla systemów opieki zdrowotnej na całym świecie [1]. Z tego też względu wytyczne Światowej Inicjatywy Zwalczenia Astmy (GINA) podkreślają skutecznych ego leczenia astmy, tak aby utrzymywać kontrolę objawów dziennych choroby, poprawić jakość życia pacjenta, i zredukować ryzyko nawrotu choroby poprzez zapobieganie jej zaostrzeniom i postępowaniu pogorszenia czynności płuc przy jednoczesnym zmniejszaniu skutków ubocznych wynikających ze stosowanego leczenia [1,5,6].

Opracowanie skutecznych metod leczenia astmy wykorzystujących kortykosteroidy wziewne (ICS), długo działających β_2 -agonistów (LABA), krótko działających β_2 -agonistów (SABA), preparaty przeciwlukotrienowe oraz terapia anty-IgE, wraz z lepszymi sposobami podawania leków i uznawaniem wytycznych dotyczących sposobów leczenia pomaga lekarzom i pacjentom we wspólnej pracy na rzecz poprawy kontroli astmy. Pomimo tego, u wielu pacjentów wciąż nie udaje się osiągnąć celów kontroli choroby wskazanych przez opracowane wytyczne [7-10]. W ostatnim badaniu przeprowadzonym u 3000 pacjentów leczonych ICS z lub bez LABA, 51% zostało zakwalifikowanych w Teście Kontroli Astmy jako „niekontrolowanych” [10]. Celem niniejszej pracy przeglądowej jest ocena daczego pacjenci, szczególnie z umiarkowaną i ciężką postacią astmy, nie osiągają właściwego poziomu kontroli choroby, oraz omówienie przydatności obecnie dostępnych nowych metod leczenia astmy dla poprawy stanu pacjentów.

Rola ICS i LABA w uzyskiwaniu lepszej kontroli astmy

Według wytycznych GINA, dobrze kontrolowana astma odznacza się nieobecnością uciążliwych objawów w ciągu dnia i nocy, niewielką ilością lub brakiem doraźnie stosowanych leków, niemal prawidłową czynnością płuc oraz brakiem ciężkich zaostrzeń choroby [1]. Dodatkowo, jakość życia dobrze kontrolowanych pacjentów powinna być wysoka (w zakresie zarówno produktywności jak i aktywności fizycznej). U pacjentów z łagodną astmą odpowiedni poziom kontroli choroby jest osiągany dzięki podawaniu niskich dawek ICS skojarzonych z SABA, jak podawaniem np. salbutamolu lub terbutaliny w celu

znoszenia objawów choroby [1,11]. W cięższych postaciach astmy GINA zaleca stopniowe zwiększanie dawki ICS lub dodanie LABA do terapii podtrzymującej ICS terapii podtrzymujące, tak aby przedłużyć okres, w trakcie którego choroba jest dobrze kontrolowana [1].

ICS i LABA mogą być podawane oddzielnie lub połączone pod postacią jednego inhalatora. Obecnie dwoma najpowszechniej stosowanymi kombinacjami ICS/LABA u pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią astmy są budesonid/formoterol (Symbicort®; Astra-Zeneca, Lund, Szwecja) oraz salmeterol/flutikazon (Seretide™; Glaxo-SmithKline, Uxbridge, UK).

Stopniowe zwiększanie dawki ICS może być skuteczne w przypadku niektórych pacjentów, jednakże pozostaje niewyjaśnionym czy jest to najefektywniejsza strategia leczenia wszystkich pacjentów z umiarkowaną i ciężką astmą [12]. Badania wskazują, że u pacjentów z łagodną i ciężką postacią choroby dzienna kontrola jest znacznie lepsza po dodatkowym podawaniu LABA niż w przypadku wyłącznego zwiększenia dawki ICS [13-16]. Systematyczny przegląd doniesień z zakresu metod leczenia pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią astmy wskazuje na 12-14% obniżenie ryzyka zaostrzenia choroby w przypadku tradycyjnej terapii podtrzymującej ICS/LABA z doraźnym stosowaniem SABA w porównaniu z leczeniem wyższymi dawkami ICS skojarzonymi z SABA [17,18]. Aczkolwiek zwiększanie wartości zwiększania dawki ICS w celu poprawienia dziennej kontroli astmy, prawdopodobnie jest ograniczona [19].

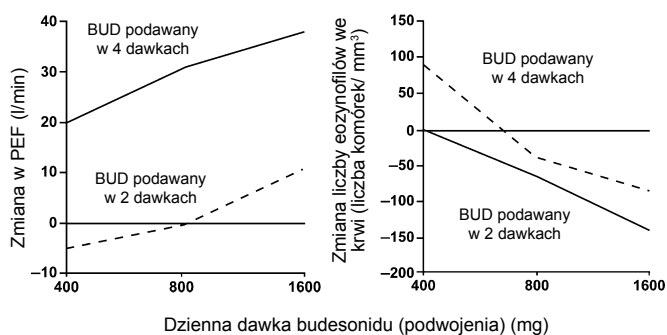
Badanie FACET (ang. *The Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy*) jest jak dotąd jedynym badaniem oceniającym korzyści ze zwiększenia dawki ICS z lub bez LABA w odniesieniu do grupy kontrolnej stosującej ICS w sposób przewlekły [14]. W tym jednorocznym, podwójnie zaślepionym badaniu, pacjenci z przewlekłą astmą zostali randomizowani do terapii niską [100µg dwa razy dziennie (b.i.d.)] i czterokrotnie wyższą dawką (400µg b.i.d.) budesonidu z lub bez dodatku formoterolu [14]. W porównaniu z niską dawką samego budesonidu, liczba zaostrzeń choroby astmy była istotnie zmniejszona o 49% w przypadku zwiększenia dawki tylko budesonidu, o 26% przy dodaniu formoterolu do niższej dawki budesonidu i o 63% w przypadku dodania formoterolu do wyższej dawki budesonidu ($P < 0,001$) [14]. W odniesieniu do kontroli objawów choroby, efekt dodania formoterolu był bardziej zaznaczony, niż w przypadku zwiększenia dawki tylko ICS [14]. Wyniki analizy post hoc potwierdzają, że przy braku formoterolu czterokrotne zwiększenie dawki budesonidu nie ma wpływu na długość czasu dobrze kontrolowanej astmy [20].

Badanie GOAL (*The Gaining Optimal Asthma control*) jednoroczne i podwójnie zaślepione polegało na stopniowym zwiększaniu terapii podtrzymującej salmeterolem/flutikazonem lub samym flutikazonem (w maksymalnej dawce: 500µg flutikazonu b.i.d), mającym na celu

osiągnięcie całkowitej kontroli astmy zgodnie z wytycznymi GINA (brak uciążliwych symptomów w ciągu dnia i nocy, stosowanie leków doraźnych dwa razy na tydzień lub rzadziej, prawidłowa czynność płuc i brak zaostrzeń choroby) [12]. Pomimo stosowania maksymalnych dawek salmeterolu/flutikazonu oraz samego flutikazonu, całkowita kontrola astmy została osiągnięta zaledwie u odpowiednio 31% i 19% pacjentów, po zwiększeniu dawki ($P < 0,001$; salmeterol/flutikazon vs flutikazon), oraz u odpowiednio 41% i 28% pacjentów w ciągu jednego roku [12]. Dobra kontrola astmy została osiągnięta po zwiększeniu dawki u odpowiednio 63% i 50% pacjentów oraz, po jednym roku u odpowiednio 71% i 59% pacjentów, co potwierdza korzyści z dodawania LABA do ICS. Analiza post hoc badania GOAL wykazała, że palenie, historia poprzedniego leczenia oraz zła kontrola na początku terapii z wysokimi dawkami SABA stanowiły barierę dla osiągnięcia całkowitej kontroli, pomimo agresywnego zwiększania dawek ICS [21].

Ograniczeniem badania GOAL był brak możliwości oceny wpływu zwiększonej dawki steroidu na poprawę kontroli astmy, ponieważ w doświadczeniu tym nie zastosowano grupy kontrolnej leczonej podtrzymująco niskimi dawkami ICS [22]. Istotnym ze względów bezpieczeństwa terapii zagadnieniem jest konieczność stosowania maksymalnych dawek ICS w leczeniu podtrzymującym [22]. Stosowanie wysokich dawek ICS jest związane z szeregiem miejscowych i potencjalnie systemowych objawów ubocznych, włączając kandydozę jamy ustnej, chrypkę, dysfonię, zmniejszenie gęstości kości oraz objawy ze strony nadnerczy [23,24]. Należy jednak zaznaczyć, że istnieją ograniczone dane dotyczące układowych efektów ubocznych stosowania niskich i średnich dawek ICS (poniżej 800 μ g/dzień odpowiednika dwupropionianu beklometazonu BDP) [23].

Wyniki badania GOAL wskazują, że nawet w starannie przeprowadzonym badaniu klinicznym, tylko niektórzy pacjenci osiągają całkowitą kontrolę astmy przy wysokich dawkach ICS, co podkreśla konieczność poszukiwania bardziej skutecznych metod leczenia astmy w rutynowej praktyce klinicznej. Foresi i wsp. [25] zaobserwowali, że u pacjentów stosujących niskie podtrzymujące dawki ICS, okresowe ich zwiększenie podczas zaostrzenia astmy jest tak samo skuteczne w utrzymaniu kontroli choroby i zapobieganiu jej nasileniom, jak stosowanie wyższych podtrzymujących dawek ICS. Ponadto zaobserwowano, że dodatkowe korzyści przynosić może częstsze podawanie ICS u pacjentów z niekontrolowaną astmą, u których całkowita dawka leku jest podzielona na kilka mniejszych, podawanych w trakcie całego dnia [26] (rys.1). Jednakże utrzymanie leczenia kilkoma dawkami dziennie może być niepraktyczne i trudne do wdrożenia. Tak więc indywidualne dopasowanie terapii dla każdego pacjenta może istotnie polepszyć kontrolę astmy.



Ryc. 1. Efekt zwiększenia częstotliwości podawania ICS u pacjentów z niekontrolowaną astmą [26].

BUD – budesonid; PEF – szczytowy przepływ wydychanego powietrza
Przedrukowano za zgodą Toogood i wsp. [26]; zmodyfikowano za zgodą Elsevier

Wyzwania terapii podtrzymującej i doraźnej

Wyzwaniem dla lekarzy wciąż pozostaje edukacja pacjentów z astmą w zakresie właściwie stosowanej terapii. Ostatnio przeprowadzone badanie GAPP (ang. *Global Asthma Physicians and Patients*) naświetliło uwagę na szereg trudności napotykanych przez lekarzy i pacjentów w trakcie skutecznego leczenia choroby [27,28]. Zaliczyć do nich można potrzebę bardziej stanowczego wdrożenia programu kształcenia pacjentów oraz potrzebę rozmowy z lekarzem w celu rozwiania wątpliwości dotyczących bezpieczeństwa stosowanych przez pacjentów leków [27,28]. Partridge [29] oraz Roberts i wsp. [30] podkreślili potrzebę dokładnej diagnostyki pacjentów cierpiących na ciężką postać astmy oraz konieczność opracowania podejścia opartego na schematach, które pozwoliłyby wyrównać ewentualne różnice w leczeniu podejmowanym przez lekarzy specjalistów zainteresowanych szczególnie w ostrej postaci astmy oraz innych lekarzy specjalizujących się w chorobach dróg oddechowych. Dodatkowo, wielkich trudności w leczeniu astmy przysparza nieumiejętne stosowanie przepisanych leków przez pacjentów [7,9].

Przez wiele lat w leczeniu doraźnym astmy stosowano głównie krótko działających β_2 -agonistów, taki jak salbutamol czy terbutalina, tak więc pacjenci z przepisanyimi ICS, zarówno samymi jak i w zestawieniu z LABA, za bardzo polegają na terapii SABA, pomimo dużej skuteczności przepisanej im terapii podtrzymującej [7,10,31]. Nadużywanie tradycyjnej terapii doraźnej (SABA) może ograniczyć dalsze postępy w kontroli astmy, ponieważ takie leczenie prowadzi jedynie do krótkotrwałej ulgi i nie leczy leżącego u podstaw choroby stanu zapalnego oskrzeli. W retrospektywnej badani analizie bazy danych, 62% pacjentów leczonych kombinacją salmeterolu/flutikazonu przez 6 miesięcy otrzymało od swojego aptekarza wystarczającą ilość SABA do przeprowadzenia dwóch inhalacji każdego dnia [31]. W badaniu przeprowadzonym przez Partridge'a i wsp. [10] 74% pacjentów stosowało

codziennie SABA, przy czym podczas najdokuczliwszych objawów choroby, pomimo terapii podtrzymującej, średnia liczba inhalacji dziennie wzrastała czterokrotnie lub bardziej.

Jedną z trudności napotykaną w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci astmy jest niedostateczne wykorzystanie ICS w terapii podtrzymującej. Konieczność wdrożenia takiej terapii udowodniono w 10-letnim programie leczenia astmy w Finlandii, w trakcie którego wykazano, że wzrostowi stosowanych ICS towarzyszy istotne zmniejszenie trudności związanych z astmą [32]. Rabe i wsp. [7] wykazali, że ponad 70% pacjentów z łagodną i do ciężkiej postaci astmy nie stosowało przepisanych ICS w poprzedzającym badanie miesiącu. Partridge i wsp. [10] zaobserwowali, że w okresach nasilenia objawów choroby zwiększenie ilości stosowanych SABA wystąpił wcześniej i w większym stopniu w porównaniu z ICS. W badaniu tym odnotowano również zwiększenie ilości stosowanych ICS podczas nasilonych objawów astmy kiedy było już za późno, aby zapobiec zbliżającemu się pogorszeniu [10].

Nadużywanie SABA, na drodze czasowego ustąpienia objawów astmy, prowadzi do maskowania leżącego u jej podstaw stanu zapalnego, co może spowodować niedocenienie stopnia zaawansowania ciężkości stanu choroby przez pacjentów [33]. Opóźnienie w zastosowaniu odpowiedniego leczenia przeciwzapalnego, może w konsekwencji prowadzić do cięższych zaostrzeń astmy [33]. Analiza post hoc danych z badania FACET sugeruje, że zaostrzenia choroby są z reguły poprzedzone nasileniem objawów w ciągu kilku wcześniejszych dni. Nasileniom objawów towarzyszył wzrost liczby przyjmowanych leków doraźnych oraz stopniowy spadek szczytowego przepływu wydychanego powietrza (ang. *Peak Expiratory Flow*, PEF) obserwowane przez szereg dni, oraz gwałtowne pogorszenie w ciągu 2-3 dni [33]. Zwiększenie liczby stosowanych doraźnie leków było pierwszym klinicznym wskaźnikiem, który wykazał oznaki pogorszenia prowadzące do zaostrzenia astmy. Te obserwacje wskazują, jak ważne jest podjęcie wczesnej interwencji aby skutecznie zapobiec nasileniom choroby. W badaniu przeprowadzonym przez Partridge'a i wsp. pacjenci wykazali chęć kontrolowania astmy, przy czym niemal 70% odpowiedziało, że preferuje dostosowywanie terapii do obserwowanych zmian astmy, natomiast 85% zadeklarowało, że znają swój stan na tyle dobrze, że są w stanie interweniować wystarczająco wcześnie, aby zapobiec pogarszaniu się objawów choroby [10].

Nowe podejścia do leczenia astmy: czy poprawią kontrolę u pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią choroby?

Nowa strategia leczenia pacjentów z umiarkowaną i ostrą astmą pozwala lekarzom maksymalnie wykorzystać okres, w trakcie którego można zapobiec postępowi

i rozwojowi nasilenia choroby. Stosowanie budesonidu/formoterolu (Symbicort®) w terapii zarówno podtrzymującej, jak i doraźnej (Symbicort SMART®, Astrazeneca, Lund, Szwecja) i podawanych jako Turbuhaler® (Astrazeneca, Lund, Szwecja), umożliwi regularne podawanie pacjentom dawek podtrzymujących i codzienną kontrolę astmy, natomiast dodatkowe inhalacje są stosowane w celu złagodzenia objawów choroby. Tak więc podawanie ICS w zestawieniu z doraźną terapią formoterolem uderza bezpośrednio w leżący u podstaw astmy stan zapalny i umożliwi natychmiastową kontrolę jej objawów. Dzięki zastosowaniu jednego inhalatora możliwa jest automatyczna adaptacja do zmieniających się potrzeb pacjentów, natomiast terapia ICS i LABA jest właściwie dostosowana, co nie byłoby możliwe w przypadku oddzielnych inhalatorów, stosowanych podtrzymująco i doraźnie. GINA w swoich wytycznych zaleca stosowanie budesonidu/formoterolu jako terapii podtrzymującej i doraźnej u pacjentów z przewlekłą astmą, podkreślając, że przy relatywnie niskich dawkach leków prowadzi to do poprawy kontroli astmy (poziom dowodu kategorii A: znaczna liczba badań obejmujących duże liczby chorych wskazuje, że dowód pochodzi z punktów końcowych dobrze zaprojektowanych randomizowanych badań, które dostarczają podobnych wyników dla całej populacji, dla której opracowuje się zalecenia) [1]. Podtrzymujące i doraźne podawanie budesonidu/formoterolu jest dopuszczone pod postacią Turbuhalera. Chociaż w wielu krajach, w tym także w USA, budesonid/formoterol w dawce 80/4,5 oraz 160/4,5 µg w inhalatorach ciśnieniowych (ang. *pressurized Metered Dose Inhaler*, pMDI) jest dopuszczony do obrotu jako terapia podtrzymująca o stałej dawce, przydatność takiej formy podawania w terapii podtrzymującej i doraźnej nie została jak dotąd zbadana. Co więcej, obecnie dostępny pMDI w porównaniu z Turbuhalerem dostarcza większych ilości formoterolu na dawkę, co sprawia że nie nadaje się on do leczenia podtrzymującego i doraźnego.

Formoterol jako lek doraźny

Formoterol jest β_2 -agonistą o wysokiej aktywności i szybkim czasie działania, porównywalnym do terbutaliny i salbutamolu [34], który poprawia kontrolę astmy gdy jest stosowany jako dodatek do ICS w terapii podtrzymującej [14,35]. Gdy stosowany doraźnie, poprawia kontrolę astmy i redukuje nasilenia choroby w porównaniu z terbutaliną u pacjentów stosujących terapię podtrzymującą ICS [36]. To odkrycie zostało potwierdzone przez Pauwelsa i wsp. [37] w 6-miesięcznym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania formoterolu w porównaniu z salbutamolem. Cheung i wsp. [38] odnotowali poprawę czynności płuc oraz poprawę kontroli objawów dla formoterolu podawanego pod postacią Turbuhalera w porównaniu z salbutamolem pod postacią Turbuhalera, oraz podkreślili, że wg pacjentów zarówno

formoterol jak i salbutamol przynoszą szybką ulgę, jednakże preferowany jest formoterol nad salbutamolem. Jedynym ograniczeniem podawania samego formoterolu jako środka przynoszącego ulgę jest obawa, że zwiększające się dawki LABA mogą doprowadzić do ochrony oskrzeli przed skurczem mięśni gładkich, ale jednocześnie pozwolą na niekontrolowany postęp reakcji zapalnej. Jako rozwiązanie tego problemu zaproponowano mieszaninę budesonidu/formoterolu, która stworzona początkowo na potrzeby terapii podtrzymującej, mogłaby posłużyć także jako środek łagodzący objawy astmy.

Wolniej działający częściowy β_2 -agonista salmeterol [39,40] nie może być stosowany doraźnie z wielu powodów. Zapoczątkowanie jego działania nie jest wystarczające dla przyniesienia natychmiastowej ulgi. Co więcej, właściwości częściowego agonisty ograniczają korzyści ze zwiększenia dawki powyżej 100 $\mu\text{g}/\text{dzień}$ [39,41]. W badaniu uwzględniającym metacholinę, zwiększenie dawki salmeterolu nie prowadziło do poprawy bronchoprotekcji, w przeciwieństwie do lepszej ochrony obser-

wowanej w przypadku stosowania zwiększonych dawek formoterolu [39].

Dowody skuteczności i bezpieczeństwa podtrzymującego i doraźnego leczenia budesonidem/formoterolem

Pięć dużych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych oraz jedno, ustalające dawkę badanie otwarte, które trwały 6-12 miesięcy i włączyły ponad 15 000 pacjentów z astmą w wieku ≥ 12 lat wykazały większą skuteczność i bezpieczeństwo stosowania mieszaniny budesonidu/formoterolu w terapii podtrzymującej i doraźnej, w porównaniu z dwu- do czterokrotnie większymi dawkami ICS (budesonid) oraz SABA [35,42,43] oraz porównywalnymi lub większymi dawkami stosowanych podtrzymująco budesonidu/formoterolu [35,44,45] lub salmeterolu/flutikazonu [44,46,47] z dodatkiem SABA w razie potrzeby. Przegląd tych badań klinicznych przedstawia tabela 1; szczegółowo są one omówione gdzie indziej [35, 42-27].

Tabela 1. Przegląd badań klinicznych dotyczących podtrzymującej i doraźnej terapii budesonidem/formoterolem oraz średnia dzienna dawka ICS

	Czas trwania badania	Charakter badania (podtrzymujące i doraźne)	Liczba pacjentów	Średnia dzienna dawka ICS $\mu\text{g}/\text{dzień}$ (odpowiednik BDP)*	Doustne stosowanie steroidów (dni)
<i>Porównanie z wyższą dawką ICS w terapii podtrzymującej</i>					
Rabe i wsp. [42]	6 miesięcy	BUD/FORM podtrzymująca i doraźna (2 x 80/4,5 μg q.d.)	354	240 (375)	114
		2 x BUD (2 x 160 μg q.d.) z SABA	342	320 (500)	498
Scicchitano i wsp. [43]	12 miesięcy	BUD/FORM podtrzymująca i doraźna (2 x 160/4,5 μg q.d.)	947	466 (728)	1776
		2 x BUD (2 x 160 μg b.i.d.) z SABA	943	640 (1000)	3177
<i>Porównanie z wyższą dawką ICS lub taką samą dawką BUD/FORM w terapii podtrzymującej</i>					
O'Byrne i wsp. [35]	12 miesięcy	BUD/FORM podtrzymująca i doraźna (80/4,5 μg b.i.d.)	925	240 (375)	1255†
		4 x BUD (320 μg b.i.d.) z SABA	909	640 (1000)	2577†
		BUD/FORM (80/4,5 μg b.i.d.) z SABA	926	160 (250)	2918†
<i>Porównanie z taką samą dawką BUD/FORM w terapii podtrzymującej</i>					
Rabe i wsp. [45]	12 miesięcy	BUD/FORM (2 x 160/4,5 μg b.i.d.) oraz doraźnie jeden z poniższych:			
		BUD/FORM (160/4,5 μg w razie potrzeby)	1107	483 (755)	1204
		FORM (4,5 μg w razie potrzeby)	1137	320 (500)	2063
		SABA (terbutalina 0,4 mg w razie potrzeby)	1138	320 (500)	2755
<i>Porównanie z wyższą dawką ICS/LABA w terapii podtrzymującej</i>					
Kuna i wsp. [44]	6 miesięcy	BUD/FORM podtrzymująca i doraźna (160/4,5 μg b.i.d.)	1107	483 (755)	619
		stała dawka BUD/FORM (320/9 μg b.i.d.) z SABA	1105	640 (1000)	1044
		stała dawka SAL/FLU (2 x 25/125 μg b.i.d.) z SABA	1123	500 (1000)	1132
Bousquet i wsp. [47]	6 miesięcy	BUD/FORM podtrzymująca i doraźna (2 x 160/4,5 μg b.i.d.)	1154	792 (1238)	764
		wysoka dawka SAL/FLU (50/500 μg b.i.d.) z SABA	1155	1000 (2000)	990
Vogelmeier i wsp. [46]	12 miesięcy	badanie ustalające wysokość dawki			
		BUD/FORM podtrzymująca i doraźna (dozwolony zakres dawki: 640/18 – 320/9 μg dziennie)	1067	653 (1019)	1980
		SAL/FLU z SABA (dozwolony zakres dawki: 100/200 – 100/1000 μg dziennie)	1076	583 (1166)	2978

BUD – budesonid; FORM – formoterol; SAL – salmeterol; FLU – flutikazon, SABA – krótko działający β_2 -agonista; ICS – kortykosteroid wziewny; LABA – długo działający β_2 -agonista; BDP – dwupropionian beklometazonu.

budesonid = odpowiednik BDP (μg) x 1,5625; flutikazon = odpowiednik BDP (μg) x 2,0

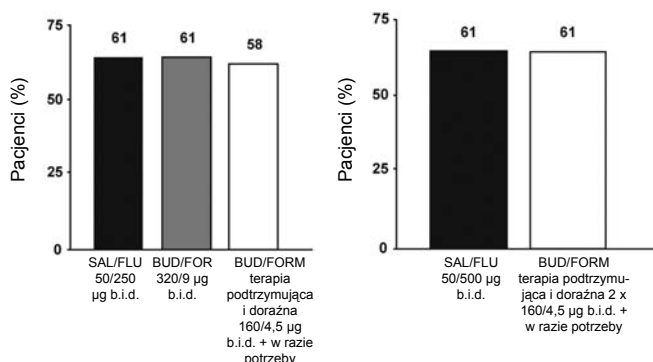
† w oparciu o dane z raportu dotyczącego leczenia

Poprawa dziennej kontroli astmy oraz zmniejszenie ograniczeń

Tak jak zostało to określone w wytycznych GINA, celem leczenia astmy jest osiągnięcie i utrzymanie kontroli, definiowanej jako brak uciążliwych objawów w trakcie dnia i nocy, niemal prawidłowa czynność płuc, bardzo ograniczona ilość doraźnie podawanych leków oraz brak ciężkich zaostrzeń choroby [1].

Stosowanie leków doraźnych

Przez większość (w przybliżeniu 60%) dni, pacjenci leczeni podtrzymująco i doraźnie budesonidem/formoterolem nie wymagają stosowania terapii doraźnej i stosują wyłącznie leczenie podtrzymujące. Wytyczne GINA definiują kontrolę astmy jako brak uciążliwych objawów w trakcie dnia i nocy, niemal prawidłową czynność płuc, bardzo ograniczoną ilość doraźnie podawanych leków oraz brak zaostrzeń choroby [1]. We wszystkich badaniach pacjentów stosujących mieszaninę budesonidu/formoterolu terapia podtrzymująca i doraźna jest przez większość dni kontrolowana niższymi [35,42-44,47] lub podobnymi [46] średnimi dziennymi dawkami ICS, w porównaniu z tymi stosowanymi w innych terapiach. W badaniu przeprowadzonym przez Kunę i wsp. [44] pacjenci stosujący terapię podtrzymującą i doraźną budesonidem/formoterolem przez 56% dni nie stosowali środków doraźnych w porównaniu z 59,1% i 57,8% dni u pacjentów poddanych leczeniu tradycyjnemu (odpowiednio salmeterolem/flutikazonem w skojarzeniu z terbutaliną lub budesonidem/formoterolem w skojarzeniu z terbutaliną) [44]. Dodatkowo, ryc. 2 wskazuje, że mediana odsetka pacjentów leczonych podtrzymująco i doraźnie budesonidem/formoterolem, którzy w żaden dzień nie zastosowali środków doraźnych był porównywalny do maksymalnych dawek ICS/LABA z SABA oraz nieco mniejsza niż w przypadku wyższej stałej dawki ICS/LABA z SABA (odpowiednio 58% i 61% pacjentów, odpowiedni żadnego dnia nie stosowało doraźnie leków)

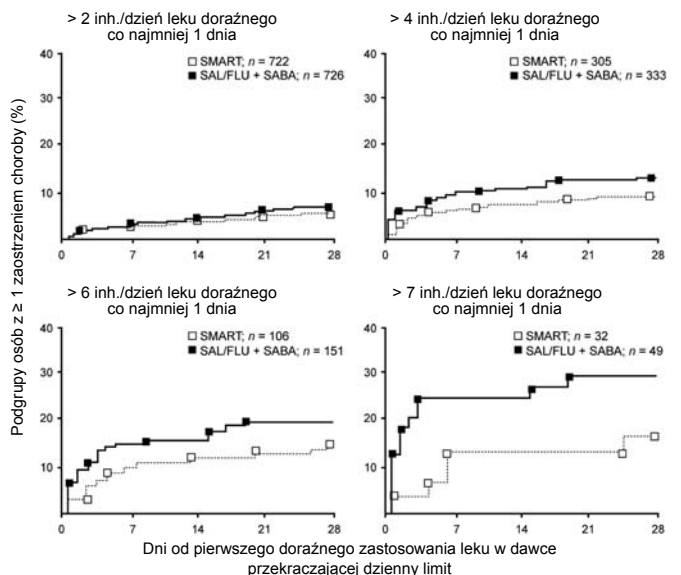


Ryc. 2. Procent pacjentów z astmą, którzy nie przyjmowali doraźnie leków (mediana) w trakcie terapii podtrzymującej i doraźnej budesonidem/formoterolem [44] oraz wyższą stałą dawką ICS/LABA z SABA w razie potrzeby [47]

SAL/FLU – salmeterol/flutikazon; BUD/FOR – budesonid/formoterol

Wyniki te wskazują, że pacjenci leczeni podtrzymująco i doraźnie mieszaniną budesonidu/formoterolu nie mają skłonności do nadużywania terapii doraźnej w porównaniu z pacjentami tradycyjnie leczonymi stałymi dawkami ICS/LABA. Przyjmuje się, że stosowanie doraźnie ≤ 4 inhalacji leku na tydzień stanowi górną granicę w dobrze kontrolowanej astmie [12,48] i może być wykorzystywane jako miara kontroli astmy [49]. Odnosząc się do tej definicji kontroli astmy, Buhl i Vogelmeier [49] odnotowali taką samą kontrolę dla podtrzymującej i doraźnej terapii budesonidem/formoterolem w porównaniu ze stałą dawką ICS/LABA z SABA. W badaniu określającym wielkość dawki, większy odsetek pacjentów (76% vs 66%) osiągnął dobrą kontrolę astmy w terapii podtrzymującej i doraźnej budesonidem/formoterolem, w porównaniu z salmeterolem/flutikazonem z SABA i przy większym prawdopodobieństwie osiągnięcia tego poziomu kontroli (OR = 1,68; 95% CI = 1,38 – 2,05; P < 0,001) [46].

Okresy częstego stosowania leków doraźnie wskazują na słabą kontrolę astmy i stanowią czynnik ryzyka prowadzący do zagrażającej życiu postaci choroby [50]. W badaniu Bousqueta i wsp. [47] utrata kontroli astmy, definiowana jako dni z >4, >6 oraz >8 doraźnymi inhalacjami/dzień, wystąpiła odpowiednio u 29%, 13% oraz 4% pacjentów leczonych wysokimi dawkami salmeterolu/flutikazonu (100/1000 µg/dzień) z SABA, w porównaniu z odpowiednio 27%, 9% oraz 3% pacjentami leczonymi podtrzymująco i doraźnie budesonidem/formoterolem. Podczas okresów słabej kontroli astmy podtrzymująca i doraźna terapia budesonidem/formoterolem doprowadziła do mniejszej częstotliwości nasileń astmy, w porównaniu z wysokimi dawkami salmeterolu/flutikazonu z SABA (ryc. 3). Częstość ciężkich zaostrzeń oraz przy-



Ryc. 3. Związek pomiędzy dużą ilością doraźnie stosowanych leków a ryzykiem wystąpienia zaostrzenia choroby [47]

SAL/FLU – salmeterol/flutikazon; SMART – terapia SMART (Symbicort maintenance and reliever therapy; inh. – inhalacja

Przedrukowano z Bousquet i wsp. [47]; zmodyfikowano za zgodą Elsevier

padków leczenia w szpitalu/izbie przyjęć po pierwszym dniu zwiększonego stosowania doraźnego leku (>4 inhalacji) był istotnie mniejszy w terapii budesonidem/formoterolem w porównaniu z wysokimi dawkami salmeterolu/flutikazonu z SABA (odpowiednio $P = 0,0012$ oraz $0,0037$). Wyniki te sugerują, że w okresach pogorszenia objawów astmy, zwiększoną ochronę przed nawrotem choroby obserwuje się w terapii podtrzymującej i doraźnej budesonidem/formoterolem, w porównaniu z wysokimi dawkami salmeterolu/flutikazonu.

Dni bezobjawowe

W porównaniu z dwu- do czterokrotnie wyższymi dawkami ICS, leczenie podtrzymujące i doraźne budesonidem/formoterolem prowadzi do istotnego wzrostu ilości dni bez objawów choroby [35,42,43]. Wykazano także, że tego typu terapia jest istotnie lepsza niż stosowanie takiej samej dawki budesonidu/formoterolu łącznie z SABA [35,45]. W porównaniu z wyższymi dawkami ICS/LABA podawanymi z SABA, zaobserwowano podobny stopień poprawy, w stosunku do linii wyjściowej, w zakresie ilości dni bezobjawowych, z brakiem istotnej różnicy pomiędzy dwiema leczonymi grupami [44,47].

Przebudzenia w nocy

W porównaniu z dwu- do czterokrotnie wyższymi dawkami ICS oraz podobnymi dawkami budesonidu/formoterolu łącznie z SABA, terapia podtrzymująca i doraźna budesonidem/formoterolem prowadzi do spadku liczby nocy z przebudzeniami [35,43,45]. Spośród wszystkich pacjentów przyjmujących podtrzymująco budesonid/formoterol, u tych stosujących lek w razie potrzeby ilość przebudzeń w trakcie nocy spadła o 3%, w porównaniu z przyjmowaną w razie potrzeby terbutaliną ($P = 0,0025$), oraz o 2% (odpowiednik siedmiu nocy na rok) ($P = 0,018$), w porównaniu z przyjmowanym w razie potrzeby formoterolem [45]. Podobnie w przypadku terapii podtrzymującej i doraźnej budesonidem/formoterolem, zaobserwowano istotny spadek ilości przebudzeń w trakcie nocy o 20,1% w stosunku do linii odniesienia, co było podobne do wartości otrzymanych dla podwójnych podtrzymujących dawek ICS/LABA (18,9%) [47].

Szczytowy przepływ wydychanego powietrza

W porównaniu z dwu- do czterokrotnie wyższymi dawkami ICS podtrzymująca i doraźna terapia budesonidem/formoterolem prowadzi do istotnej poprawy wartości porannego i wieczornego szczytowego przepływu wydychanego powietrza (PEF) ($P < 0,001$) [35,42,43]. Podobnie w badaniach przeprowadzonych przez O'Byrne i wsp. [35] oraz Rabe i wsp. [45], odnotowano istotną poprawę porannego PEF w porównaniu z taką samą dawką budesonidu/formoterolu podawanego łącznie z SABA. Jak wykazali Rabe i wsp. [45], korzystny efekt podtrzymującej i doraźnej terapii budesonidem/formoterolem

prawdopodobnie wynika zarówno z utrzymywanego rozszerzenia oskrzeli przez formoterol w leczeniu podtrzymującym oraz dopełniającego działania budesonidu podawanego w razie potrzeby. W porównaniu z wyższymi dawkami ICS/LABA z SABA odnotowano podobną poprawę, w stosunku do wartości wyjściowych, w wartościach porannego i wieczornego PEF [44,47], przy czym nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy grupami poddanymi leczeniu.

Poprawa jakości życia

W celu określenia wpływu terapii podtrzymującej i doraźnej budesonidem/formoterolem oraz innymi lekami na codzienne funkcjonowanie i samopoczucie osób chorych, wykorzystano kwestionariusz jakości życia chorych z astmą (ang. the Asthma Quality of Life Questionnaire, AQLQ) [51]. Zmiana w kwestionariuszu AQLQ w wysokości 0,5 jednostki została uznana za istotną kliniczną poprawę w zakresie jakości życia już na początku podjętego leczenia [52,53].

Podobnie Kuna i wsp. [44], podczas terapii podtrzymującej i doraźnej budesonidem/formoterolem, odnotowali istotną klinicznie ogólną poprawę wyników kwestionariusza AQLQ (wzrost o 0,76-0,78) oraz poprawę wyników każdej z części ankiety oddzielnie niż w przypadku stosowania wyższych stałych dawek ICS/LABA z SABA. Vogelemeier i wsp. [46] w badaniu ustalającym wysokość dawki leku zaprojektowanym tak, aby wiernie odtworzyć naturalne warunki życia, już na początku terapii zaobserwowali ogólną poprawę (0,57-0,60) w zakresie wyników ankiety AQLQ. Zmiany w AQLQ nie różniły się istotnie pomiędzy leczonymi grupami.

Zapobieganie nawrotom astmy

Zaostrzenia choroby

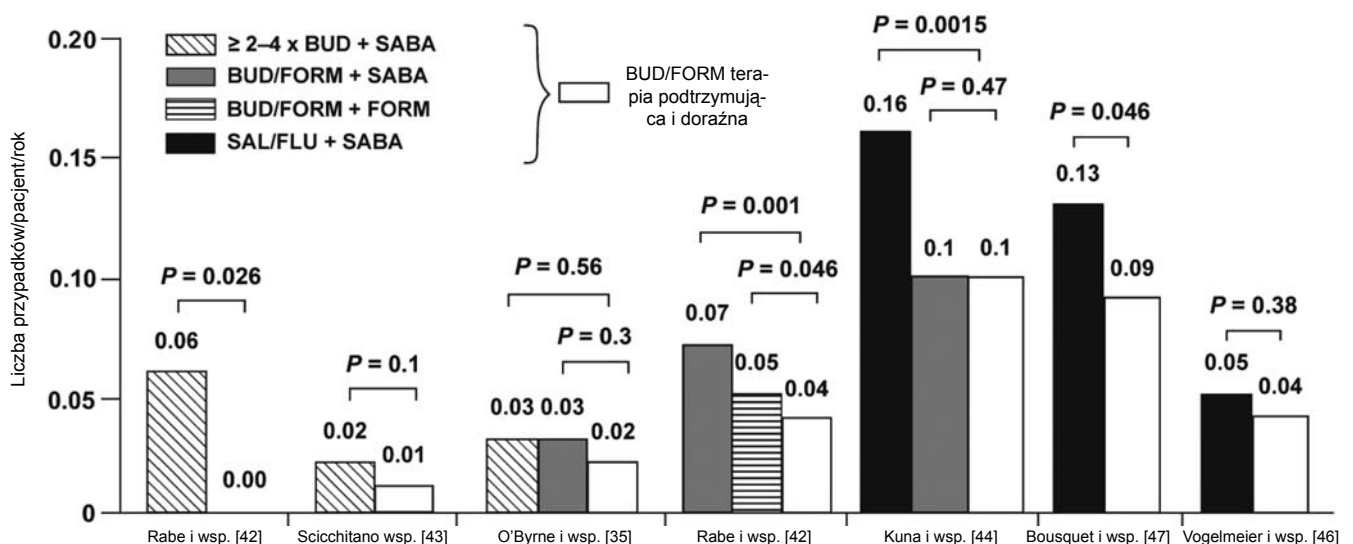
Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia choroby astmy (definiowany jako pogorszenie astmy, którego rezultatem jest leczenie szpitalne/w izbie przyjęć lub konieczność przyjmowania steroidów doustnych przez ≥ 3 dni) jest głównym punktem końcowym zakładanym w niemal wszystkich badaniach klinicznych oceniających skuteczność terapii podtrzymującej i doraźnej budesonidem/formoterolem i jest on istotnie dłuższy niż w terapii wyższą dawką budesonidu, taką samą dawką budesonidu/formoterolu czy wyższą dawką ICS/LABA skojarzonych z SABA [35,42-46]. Podtrzymująca i doraźna terapia budesonidem/formoterolem istotnie zmniejsza także ilość zaostrzeń astmy w porównaniu z wyższą dawką budesonidu [35,42,43], taką samą dawką budesonidu/formoterolu skojarzonych z SABA [35,45] oraz wyższą dawką ICS/LABA skojarzonych z SABA [44,47], natomiast w porównaniu z badaniem ustalającym wysokość dawki salmeterolu/flutikazonu, liczba przypadków zaostrzeń choroby spada o 21-76% [46].

W porównaniu z innymi sposobami leczenia, terapia podtrzymująca i doraźna budesonidem/formoterolem zmniejszyła istotnie ilość nasileń astmy pod najostrejszą postacią, których wynikiem była hospitalizacja/wizyta w izbie przyjęć [42,44,45,47] (ryc. 4.). Rabe i wsp. [45] wykazali, że poziom zaostrzeń choroby prowadzących do hospitalizacji/wizyty w izbie przyjęć był mniejszy o 27% w przypadku doraźnie podawanego budesonidu/formoterolu w porównaniu z samym formoterolem i o 39% w porównaniu z terbutaliną, co sugeruje, że budesonid w składzie badanej mieszaniny istotnie przyczynia się do redukcji najsilniejszych zaostrzeń astmy. Kuna i wsp. [44] odnotowali istotne 39% zmniejszenie liczby hospitalizacji/leczenia w izbie przyjęć w porównaniu ze stałą dawką (50/250 µg b.i.d.) salmeterolu/flutikazonu z SABA ($P = 0,0015$), podczas gdy Bousquet i wsp. [47] zaobserwowali zmniejszenie o 31% w porównaniu z najwyższą dopuszczalną dawką salmeterolu/flutikazonu z SABA (100/1000 µg/dzień; $P = 0,046$).

Dawka leku

Lekarze mogą mieć zastrzeżenia co do zwiększonej dawki steroidu w trakcie terapii podtrzymującej i doraźnej budesonidem/formoterolem. Należy jednak zaznaczyć, że zmniejszenie liczby nasileń astmy oraz obserwowana poprawa w zakresie dziennej kontroli choroby są osiągnięte przy niższych dawkach steroidu w terapii doraźnej i podtrzymującej budesonidem/formoterolem niż w przypadku podawania innych leków (tabela 1) [42-44,47]. W celu ułatwienia porównań, zakres średnich dziennych dawek ICS, będących odpowiednikami BDP, został obliczony w oparciu o przeprowadzone przez GINA oszacowanie równej siły działania zmierzonych dawek ICS: flutikazon

500 µg = budesonid 800 µg = BDP 1000 µg [1]. W badaniu przeprowadzonym przez Kunę i wsp. [44], pacjenci poddani terapii podtrzymującej i doraźnej mieszaniną budesonidu/formoterolu otrzymywali niższe dawki ICS niż pacjenci leczeni stałymi dawkami salmeterolu/flutikazonu oraz stałymi dawkami budesonidu/formoterolu (średnie dawki będące odpowiednikami BDP wynosiły odpowiednio 755, 1000 oraz 1000 µg; $P < 0,001$). W innym badaniu, dawki odpowiadające BDP były niższe o 38% w terapii podtrzymującej i doraźnej budesonidem/formoterolem niż w terapii wysokimi dawkami salmeterolu/flutikazonu (odpowiednio 1238 oraz 2000 µg; $P < 0,0001$) [47]. W badaniu określającym wysokość dawki leku, przeprowadzonym przez Vogelmeiera i wsp. [46], średnie dawki odpowiadające BDP u pacjentów leczonych podtrzymująco i doraźnie budesonidem/formoterolem oraz salmeterolem/flutikazonem wynosiły odpowiednio 1019 oraz 1166 µg/dzień. W porównaniu z czterokrotnie wyższymi dawkami ICS, w terapii podtrzymującej i doraźnej budesonidem/formoterolem rzadziej przyjmowano doustne steroidy [35]. Pomimo stosowania niższej (160/4,5 µg b.i.d.) dawki podtrzymującej w terapii budesonidem/formoterolem, suma dni, w trakcie których przyjmowano doustne steroidy była mniejsza niż w przypadku leczenia wyższą (320/9 µg b.i.d.) stałą dawką budesonidu/formoterolu z SABA lub salmeterolu/flutikazonu (50/250 µg b.i.d.) z SABA (odpowiednio 619, 1044 oraz 1132 dni) [44]. Dodatkowo, w porównaniu z wysoką (50/500 µg b.i.d.) dawką salmeterolu/flutikazonu, u pacjentów przyjmujących podtrzymująco i doraźnie budesonid/formoterol, zaobserwowano zmniejszenie zapotrzebowania na doustne steroidy (odpowiednio 990 i 764 dni) [47].



Ryc. 4. Liczba przypadków ostrego nawrotu astmy prowadzącego do hospitalizacji/przyjęć interwencji w izbie przyjęć w terapii podtrzymującej i doraźnej budesonidem/formoterolem w porównaniu z wyższymi dawkami ICS oraz podobnymi lub wyższymi dawkami ICS/LABA z SABA [35,42-47]

BUD – budesonid; SAL/FLU – salmeterol/flutikazon; BUD/FORM – budesonid/formoterol; SABA – krótko działający β_2 -agonista

Bezpieczeństwo podtrzymującej i doraźnej terapii budesonidem/formoterolem

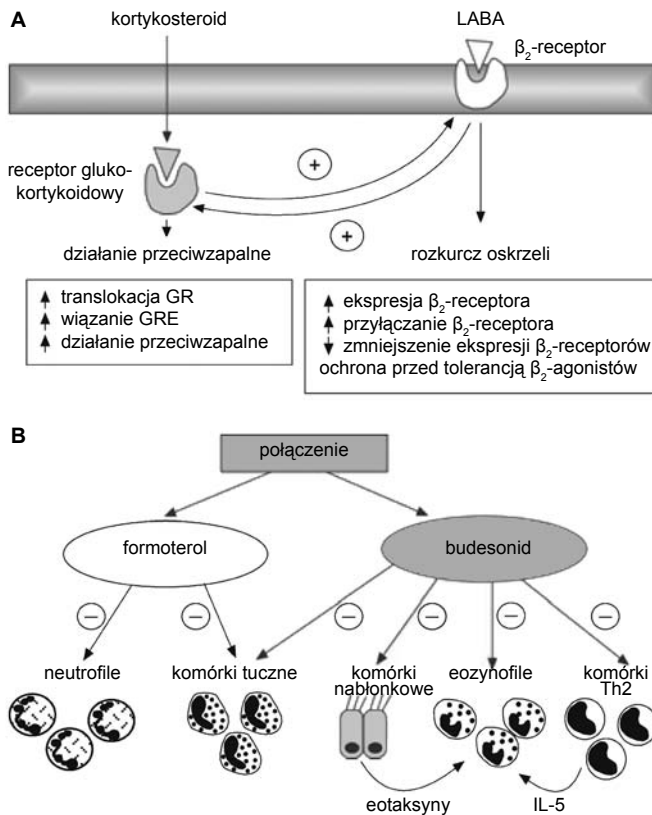
Wszystkie badania kliniczne wykazały, że terapia podtrzymująca i doraźna budesonidem/formoterolem jest dobrze tolerowana przez pacjentów [35,42-45,47]. Zakres, częstotliwość oraz stopień niekorzystnego wpływu terapii podtrzymującej i doraźnej budesonidem/formoterolem jest taki sam jak w przypadku stosowania stałego leczenia podtrzymującego budesonidem/formoterolem, za wyjątkiem rzadziej występującego przerwania terapii oraz ostrych nasileń astmy w trakcie terapii podtrzymującej i doraźnej [35,42-45,47]. Najczęściej zgłaszanym niekorzystnym wpływem terapii są infekcje dróg oddechowych [35,42-44]. Dodatkowo, pacjenci leczeni podtrzymująco i doraźnie budesonidem/formoterolem rzadziej przerywali terapię z powodu niekorzystnego wpływu leków [35,43,45,47].

W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie kwestią bezpieczeństwa stosowania LABA (salmeterolu i formoterolu) u pacjentów chorych na astmę [54,55]. W badaniu Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial (SMART), zaobserwowano zwiększoną śmiertelność związaną z astmą w przypadku dodatkowo podawanego salmeterolu w porównaniu z grupą, w której dodatkowo podawano placebo. Badanie to zostało jednak skrytykowane za brak zapewnionego odpowiedniego leczenia przeciwzapalnego oraz za brak kontynuacji współistniejącego leczenia. W ostatnio przeprowadzonej przez Salpetera i wsp. [55] meta-analizie, w której większość pacjentów pochodziła z poprzedniego badania, odnotowano związek pomiędzy stosowaniem formoterolu a wzrostem częstości ciężkich i zagrażających życiu nasileń choroby. We wcześniej przeprowadzonym badaniu porównawczym nie zaobserwowano wpływu średnio- i długoterminowej terapii LABA na poziom śmiertelności [56]. Do meta-analizy włączono 18 podwójnie zaślepionych badań (z których 17 nie znalazło się w meta-analizie przeprowadzonej przez Salpetera) oraz 12229 uczestników, u których stosowano kombinację formoterolu i ICS. W porównaniu z samym ICS, odnotowano zmniejszenie ilości hospitalizacji o 29% oraz redukcję przypadków nasileń choroby o 31% w terapii formoterolem i ICS [57]. W innej pracy porównującej wiele badań zauważono, że łączne stosowanie formoterolu i ICS prowadzi do spadku liczby ciężkich nawrotów choroby oraz nie ma związku z nielicznymi przypadkami śmierci [58]. Należy jednak zaznaczyć, że nadużywanie SABA lub LABA bez uzupełniającej terapii ICS może prowadzić do niedostatecznego leczenia związanego z astmą procesu zapalnego i powinno być unikane, ponieważ rozszerzenie oskrzeli wywołane przez LABA może maskować stan zapalny i tym samym może prowadzić do bardziej poważnych i zagrażających życiu nasileń choroby [23,49].

Dlaczego taka terapia jest korzystna dla kontroli astmy i zapobiega ryzyku nawrotu choroby?

Mechanizm korzystnego wpływu terapii podtrzymującej i doraźnej budesonidem/formoterolem nie został jeszcze dokładnie poznany. Podstawową zasadą tego leczenia jest jednoczesne podawanie dodatkowej dawki ICS (budesonidu) w połączeniu z każdorazową inhalacją leku doraźnego (formoterol), co pozwala pacjentowi odczuć ulgę od objawów choroby oraz zahamować odpowiedź zapalną dzięki dodatkowej dawce ICS. Główną różnicą pomiędzy terapią podtrzymującą i doraźną budesonidem/formoterolem a terapią ze stałymi dawkami ICS/LABA i SABA jest sposób podawania ICS i LABA. Strategia leczenia w zwykłej terapii podtrzymującej z ICS/LABA polega na podaniu jeszcze jednej dawki w przypadku wystąpienia objawów oraz dodatkowych dawek ICS/LABA gdy objawy utrzymują się. To prowadzi do wczesnego podjęcia intensywnego leczenia, oraz zwiększenia częstotliwości podawanych dawek w okresie nasilenia objawów choroby. Te cechy mogą mieć wpływ na skuteczność terapii podtrzymującej i doraźnej mieszaniną budesonidu/formoterolu. Budesonid i formoterol pozostają w związku synergistycznym, przez co łączne efekty ich działania uzupełniają się i są addytywne [23,59,60], co w głównej mierze przyczynia się do skuteczności tego typu terapii (ryc.5A, B).

Wiadomym jest, że kortykosteroidy mają zdolność szybkiego hamowania toczącego się stanu zapalnego. Po związaniu z receptorami dla glukokortykoidów (GR) w cytoplazmie komórek następuje ich translokacja do jądra komórkowego, co prowadzi do aktywacji elementów odpowiedzi glukokortykoidowej oraz, w wyniku interakcji z GR, dochodzi do aktywacji specyficznych miejsc w regionach promotorowych niektórych genów [23,59,60] (ryc.5A). To prowadzi do wzrostu ekspresji receptorów β_2 *in vitro* [61]. Kortykosteroidy mogą także zapobiec tolerancji jaka może się pojawić w odpowiedzi na przedłużone podawanie β_2 -agonistów [62] oraz zapobiec odłączaniu się β_2 receptorów – (*uncoupling*) [63]. Dodatkową korzyścią ze stosowania formoterolu w porównaniu z salmeterolem, jest zależne od wysokości dawki działanie brocho protekcyjne, a [39] szczególnie podczas nasilenia symptomów choroby, kiedy dochodzi do wzrostu napięcia mięśniówki, spowodowanego obkurczeniem oskrzeli w wyniku działania cytokin. Dodatkowo znaczenie może mieć właściwość silniejszego agonisty na komórki zapalne, takie jak komórki tuczne czy neutrofile, które posiadają kilka działających receptorów [23,64] (ryc. 5B). Kortykosteroidy także zwalczają proces zapalny poprzez oddziaływanie na procesy przekazywania w komórkach. Główne ich działanie polega na wyciszaniu genów procesu zapalnego, które zostały aktywowane pod wpływem prozapalnych czynników transkrypcyjnych, a przeprowadzone *in vitro* badania wskazują, że działanie to zachodzi w ciągu kilku minut. Budesonid wywiera



Ryc. 5. Interakcje pomiędzy kortykosteroidami a LABA w terapii podtrzymującej i dorażnej budesonidem/formoterolem (A) działanie przeciwzapalne budesonidu/formoterolu w terapii podtrzymującej i dorażnej (B) [23]

GR – receptor glukokortykosteroidowy; GRE – element odpowiedzi na glukokortykosteroidy; LABA – długo działający β_2 -agonista; IL – interleukina; Th2 – komórki T pomocnicze

Przedrukowano z Barnes [23]; zmodyfikowano za zgodą European Respiratory Society Journals

szereg innych efektów nie-genomowych, włączając w to szybkie zwężenie naczyń (w ciągu 30 min), co prowadzi do zmniejszenia obrzęku w drogach oddechowych [23,65,66]. Istnieje dowód na to, że pojedyncza dawka budesonidu w ciągu zaledwie 6 godz. istotnie obniża liczbę eozynofiliów w płwocinie [67] oraz redukuje poziom tlenu azotu w wydychanym powietrzu [68], którego podwyższone poziomy świadczą o utracie kontroli astmy [69]. Pojedyncze dawki budesonidu/formoterolu chronią przez późną nadreaktywnością oskrzeli wywołaną przez alergeny; taki efekt ochronny na oskrzela/stabilizujący na układ oddechowy nie jest obserwowany w przypadku stosowania budesonidu i formoterolu jako leków oddzielnych [70]. Sears i wsp., w podgrupie pacjentów leczonych podtrzymująco i doraźnie budesonidem/formoterolem (w dawce 160/4,5 μg b.i.d.), przeprowadzili badanie mające na celu ocenę zmian liczby eozynofiliów w indukowanej liczbie eozynofiliów płwocinie w porównaniu z najlepszą tradycyjną metodą leczenia. Autorzy wywnioskowali, że w porównaniu z tradycyjną metodą leczenia, podtrzymująca i dorażna terapia budesonidem/formoterolem, pomimo niższej dawki ICS, doprowadziła do podobnej

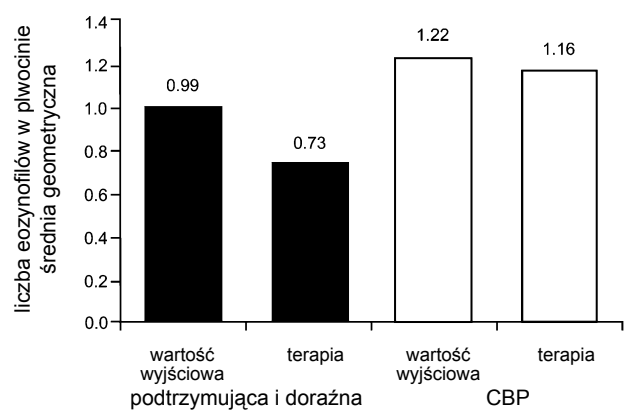
kontroli stanu zapalnego z udziałem eozynofiliów [71] (ryc. 6).

Szybki i utrzymujący się efekt działania formoterolu na rozszerzenie oskrzeli/ochronę oskrzeli został dobrze udokumentowany i omówiony wcześniej w niniejszym opracowaniu [39,40]. Do innych korzystnych efektów działania LABA zaliczyć można zmniejszenie obrzęku dróg oddechowych, do którego może dojść podczas zaostrzenia objawów astmy, co dokonuje się poprzez rozkurcz komórek śródbłonka [72], zahamowanie wydzielania związków obkurczających oskrzela, jak np. histaminy przez komórki tuczne [73] oraz korzystny wpływ na kontrolę procesu zapalnego z udziałem neutrofilów [23] (ryc. 5B). LABA mogą także wspomóc translokację GR z cytoplazmy do jądra komórkowego, gdzie przyłączony kortykosteroid działa przeciwzapalnie [74], oraz mogą dodatkowo promować działanie przeciwzapalne kortykosteroidów w obrębie mięśni gładkich dróg oddechowych [75]. Pozytywne działanie budesonidu/formoterolu, zarówno w terapii podtrzymującej, jak i dorażnej, może być częściowo tłumaczony oddziaływaniem dwóch komponentów mieszaniny.

Uwagi praktyczne dla lekarzy stosujących terapię podtrzymującą i dorażną budesonidem/formoterolem

U jakich pacjentów prowadzić podtrzymującą i dorażne leczenie budesonidem/formoterolem?

GINA w swoich wytycznych zaleca stosowanie terapii podtrzymującej i dorażnej budesonidem/formoterolem u pacjentów z umiarkowaną i ostrą postacią astmy, która nie jest kontrolowana stosowaniem ICS [1].



Ryc.6. Zmiana w liczbie eozynofiliów w płwocinie pacjentów leczonych podtrzymująco i doraźnie budesonidem/formoterolem lub leczonych metodą tradycyjną [71]. Pacjenci z grupy leczonej budesonidem/formoterolem otrzymywali 748 μg /dzień ICS w odpowiednikach BDP, natomiast pacjenci z grupy leczonej tradycyjnie otrzymywali 1015 μg /dzień ICS w odpowiednikach BDP ($P < 0,0001$)

Przedrukowano z Sears i wsp. [71]; zmodyfikowano za zgodą European Respiratory Society Journals

BUD/FORM – budesonid/formoterol

Tym samym, tego typu leczenie powinno być rozważone u każdego pacjenta, który wymaga skojarzonego leczenia ICS/LABA. Terapia podtrzymująca i doraźna budesonidem/formoterolem podawanych pod postacią Turbuhalera jest dopuszczona w ponad 85 krajach. Grupa wiekowa, w której terapia jest dozwolona jest odmienna w różnych krajach. W terapii podtrzymującej i doraźnej budesonidem/formoterolem dopuszczone są dwie dawki leku: 160/4,5 oraz 80/4,5 μg na jedną inhalację. Dawka 320/9 μg na inhalację nie jest dozwolona ani zalecana przy tego typu terapii. W przypadku dawki podtrzymującej, wysoką skuteczność odnotowano dla jednej inhalacji dwa razy dziennie [35] lub dwóch inhalacji raz dziennie [42,43] w porównaniu z wyższymi dawkami samych ICS podawanych pacjentom z umiarkowaną i ciężką postacią astmy. Dwie inhalacje dwa razy dziennie mogą być przepisane pacjentom z cięższą postacią choroby [47].

Dodatkowe inhalacje w celu złagodzenia objawów choroby są stosowane w taki sam sposób jak używane wcześniej przez pacjentów SABA. Zwykle nie ma potrzeby stosowania więcej jak ośmiu inhalacji dziennie, jednakże dawka w wysokości do dwunastu inhalacji dziennie może być okresowo przyjmowana. Jak wspomniano wcześniej, pacjenci powinni być poinformowani na temat sposobu podtrzymującego przyjmowania leków w ciągu dnia, nawet kiedy czują się dobrze. W przypadku potrzeby powinni zastosować jedną dodatkową inhalację. Jeżeli objawy choroby utrzymują się dłużej niż kilka minut, pacjenci powinni zastosować kolejną inhalację leku. Takie instrukcje powinny być omówione z pacjentem i jeśli to możliwe, zaleca się pisemne opracowanie planu stosowania leków, dostosowanego indywidualnie do każdego pacjenta [76]. Jak wspomniano wcześniej, budesonid/formoterol w dawce 80/4,5 oraz 160/4,5 μg pMDI jest dopuszczony do stosowania w kilku krajach, w tym w USA jako terapia astmy o stałej wysokości dawki. Jednakże, urządzenie dostarczające pMDI nie zostało zbadane, a wynik w wysokości 9 μg formoterolu na dawkę uniemożliwia stosowanie go w terapii podtrzymującej i doraźnej, która obecnie jest zaakceptowana pod postacią Turbuhalera.

Podczas ciąży i w okresie laktacji, stosowanie budesonidu/formoterolu powinno być rozważane tylko w wyjątkowych przypadkach, szczególnie w ciągu pierwszych 3 miesięcy i zaraz przed porodem [77]. Fält i wsp. [78] zauważyli, że terapia podtrzymująca budesonidem (w dawce 200 lub 400 μg b.i.d.) u kobiet prowadzi do nieistotnej ekspozycji układowej u karmionych piersią niemowląt. Inhalacje doraźne budesonidem/formoterolem powinny być brane w odpowiedzi na objawy astmy, nie zaleca się jednak ich regularnego stosowania w celach profilaktycznych, np. przed ćwiczeniami fizycznymi. Do pacjentów, u których raczej nie zaleca się stosowanie terapii podtrzymującej i doraźnej budesonidem/formoterolem zalicza się takie osoby, które mają skłonność

do częstego i niepotrzebnego doraźnego przyjmowania leków [79]. Dodatkowo, lekarze powinni być ostrożni w przypadku niewielkiej grupy pacjentów, którzy mogą nie dostrzegać objawów lub którzy przyjmują zbyt mało doraźnych leków i tym samym mogą wymagać określenia czynności płuc w celu monitorowania przebiegu terapii. U tych pacjentów najważniejszym czynnikiem może być optymalizacja dawki leków podtrzymujących.

Opłacalność terapii podtrzymującej i doraźnej budesonidem/formoterolem

Skuteczność i opłacalność terapii podtrzymującej i doraźnej budesonidem/formoterolem została udowodniona w badaniach klinicznych i analizach ekonomicznych [80-82]. W badaniu zaprojektowanym tak, aby odzwierciedlić rutynową praktykę kliniczną, terapia istotnie obniżyła ilość zaostrzeń choroby przy jednoczesnym braku istotnego wzrostu kosztów leczenia, w porównaniu z ustaleniem dawki salmeterolu/flutikazonu z SABA gdzie zastosowano jednostki kosztów dla Niemiec, Francji, Wielkiej Brytanii i Włoch [81]. Opłacalność terapii podtrzymującej i doraźnej budesonidem/formoterolem została także dowiedziona w porównaniu z wyższymi dawkami ICS/LABA z SABA [80]. W niniejszej pracy zastosowanie jednostki kosztów Wielkiej Brytanii lub kosztów Australii do połączonych danych wykazało, że liczba przypadków zaostrzeń choroby była zredukowana przy niższych kosztach w porównaniu z stałą dawką ICS/LABA z SABA [80]. Bousquet i wsp. [82] zauważyli, że maksymalna dozwolona dawka podtrzymująca i doraźna budesonidu/formoterolu prowadzi do obniżenia opieki zdrowotnej oraz całkowitych kosztów w porównaniu z maksymalną dozwoloną dawką salmeterolu/flutikazonu przy zastosowaniu kanadyjskiej i hiszpańskiej jednostki kosztów.

Wnioski

W tradycyjnych metodach leczenia astmy pacjenci z umiarkowaną i ciężką postacią choroby są często niedostatecznie kontrolowani i nadużywają SABA bez jednoczesnego dostosowania terapii podtrzymującej. W konsekwencji, stosowane dawki SABA, pomimo przepisanych skutecznych terapii podtrzymujących, znacznie przekraczają poziomy wskazywane przez wytyczne. W różnych badaniach zgodnie odnotowane jest zwiększenie ilości przyjmowanych SABA w okresach nasilenia objawów astmy, które poprzedzają okres zaostrzenia choroby. Jednakże, nadużywanie SABA może maskować leżący u podstaw astmy proces zapalny. Terapia podtrzymująca i doraźna budesonidem/formoterolem jest bardzo skuteczna, prosta i łatwa do dostosowania u pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią astmy. Zapewnienie dodatkowej dawki ICS przy każdej inhalacji w terapii doraźnej umożliwia kontrolę toczącego się procesu zapalnego podczas nasilenia objawów astmy i tym samym,

umożliwia dodatkową ochronę przed nawrotem choroby. Ponadto, terapia podtrzymująca i doraźna budesonidem/formoterolem jest skutecznym i dobrze tolerowanym sposobem leczenia, które umożliwia poprawę kontroli astmy, minimalizuje pogorszenie jakości życia spowodowanego symptomami choroby oraz redukuje ryzyko nawrotu choroby, poprzez zapobieganie nasileniom jej objawów i poprzez unikanie niepotrzebnego wzrostu dawek w terapii podtrzymującej. Terapia podtrzymująca i doraźna budesonidem/formoterolem u pacjentów z umiarkowaną i ostrą astmą stanowi ważny dodatek do obecnie dostępnych lekarzom i pacjentom narzędzi terapeutycznych w celu skutecznego leczenia astmy.

Podziękowania

Dziękujemy Dr Louise Brady z MediTech Media Ltd za medyczną pomoc przy pisaniu pracy, sponsorowanej przez AstraZeneca.

Piśmiennictwo

- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention – Updated 2007 (available at: <http://www.ginasthma.com>; last accessed June 2008).
- Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1720-1745.
- Bai TR, Vonk JM, Postma DS, Boezen HM. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma. *Eur Respir J* 2007; 30: 452-456.
- O'Byrne P, Pedersen S, Lamm CJ, Tan W, Busse W. Severe exacerbations, decline in lung function and inhaled budesonide in asthma. *Eur Respir J* 2007; 30: 619S.
- Humbert M, Holgate S, Boulet LP, Bousquet J. Asthma control or severity: that is the question. *Allergy* 2007; 62: 95-101.
- Bousquet J, Clark TJ, Hurd S, Khaltaev N, Lenfant C, O'Byrne P et al. GINA guidelines on asthma and beyond. *Allergy* 2007; 62: 102-112.
- 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: 802-807.
- Rabe KF, Adachi M, Lai CK, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 40-47.
- Haughney J, Barnes G, Partridge M, Cleland J. The Living & Breathing Study: a study of patients' views of asthma and its treatment. *Prim Care Respir J* 2004; 13: 28-35.
- Partridge MR, Van der MT, Myrseth SE, Busse WW. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm Med* 2006; 6: 13.
- National Heart LaBI. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. 2007 (available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthsumm.pdf>).
- Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 836-844.
- Laloo UG, Malolepszy J, Kozma D, Krofta K, Ankerst J, Johansen B et al. Budesonide and formoterol in a single inhaler improves asthma control compared with increasing the dose of corticosteroid in adults with mild-to-moderate asthma. *Chest* 2003; 123: 1480-1487.
- Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *New Engl J Med* 1997; 337: 1405-1411.
- Greening AP, Ind PW, 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.
- Bateman ED, Bantje TA, Joao GM, Toumbis MG, Huber RM, Naya I et al. Combination therapy with single inhaler budesonide/formoterol compared with high dose of fluticasone propionate alone in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Med* 2003; 2: 275-281.
- Sin DD, Man J, Sharpe H, Gan WQ, Man SF. Pharmacological management to reduce exacerbations in adults with asthma: a systematic review and metaanalysis. *JAMA* 2004; 292: 367-376.
- Gibson PG, Powell H, Ducharme FM. Differential effects of maintenance longacting beta-agonist and inhaled corticosteroid on asthma control and asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 344-350.
- Ind PW, Dal Negro R, Colman NC, Fletcher CP, Browning D, James MH. Addition of salmeterol to fluticasone propionate treatment in moderate-to-severe asthma. *Respir Med* 2003; 97: 555-562.
- O'Byrne PM, Naya I, Källén A, Postma D, Barnes PJ. The role of increasing the dose of an inhaled corticosteroid compared to adding a long acting beta2-agonist in achieving asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: A188.
- Pedersen SE, Bateman ED, Bousquet J, Busse WW, Yoxall S, Clark TJ. Determinants of response to fluticasone propionate and salmeterol/fluticasone propionate combination in the Gaining Optimal Asthma control study. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1036-1042.

Konflikt interesów

MH otrzymał dofinansowanie uczestnictwa w konferencjach naukowych i/lub wynagrodzenie za udzielone wykłady i/lub konsultacje od Altana, AstraZeneca, Bayer Schering, Chiesi, GlaxoSmithKline, Merck, Sharp & Dohme, Novartis and Pfizer. RB otrzymał dofinansowanie uczestnictwa w konferencjach naukowych, i/lub wynagrodzenie za udzielone wykłady i/lub konsultacje od Aerocrine, Altana, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Novartis, Pfizer and Zambon. Pulmonary Department na Mainz University Hospital otrzymał wynagrodzenie za prace wykonane w trakcie badań klinicznych faz I-IV organizowanych przez wiele firm farmaceutycznych i przeprowadzanych przez jeden lub wiele ośrodków. TA jest zatrudniony w AstraZeneca i dzieli zyski firmy.

22. Reddel HK. Goals of asthma treatment: how high should we go? *Eur Respir J* 2004; 24: 715-717.
23. Barnes PJ. Scientific rationale for using a single inhaler for asthma control. *Eur Respir J* 2007; 29: 587-595.
24. Buhl R. Local oropharyngeal side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Allergy* 2006; 61: 518-526.
25. Foresi A, Morelli MC, Catena E. Lowdose budesonide with the addition of an increased dose during exacerbations is effective in long-term asthma control. On behalf of the Italian Study Group. *Chest* 2000; 117: 440-446.
26. Toogood JH, Baskerville JC, Jennings B, Lefcoe NM, Johansson SA. Influence of dosing frequency and schedule on the response of chronic asthmatics to the aerosol steroid, budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70: 288-298.
27. Heiner MM. Key barriers to optimal management of adult asthma in Australia: physician and patient perspectives. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 1799-1807.
28. Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Blaiss MS, Dahl R, Kaliner MA, Valovirta EJ. Unmet needs in asthma: Global Asthma Physician and Patient (GAPP) Survey: global adult findings. *Allergy* 2007; 62: 668-674.
29. Partridge MR. Asthma: 1987-2007. What have we achieved and what are the persisting challenges? *Prim Care Respir J* 2007; 16: 145-148.
30. Roberts NJ, Robinson DS, Partridge MR. How is difficult asthma managed? *Eur Respir J* 2006; 28: 968-973.
31. Angus R, Reagon R, Cheesbrough A. Short-acting beta 2-agonist and oral corticosteroid use in asthma patients prescribed either concurrent beclomethasone and long-acting beta 2-agonist or salmeterol/fluticasone propionate combination. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 156-162.
32. Haahtela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, Klaukka T, Erhola M, Kaila M et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. *Thorax* 2006; 61: 663-670.
33. Tattersfield AE, Postma DS, Barnes PJ, Svensson K, Bauer CA, OByrne PM et al. 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.
34. Seberova E, Andersson A. Oxis (formoterol given by Turbuhaler) showed as rapid an onset of action as salbutamol given by a pMDI. *Respir Med* 2000; 94: 607-611.
35. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 129-136.
36. Tattersfield AE, Löfdahl CG, Postma DS, Eivindson A, Schreurs AG, Rasidakis A et al. Comparison of formoterol and terbutaline for as-needed treatment of asthma: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 257-261.
37. Pauwels RA, Sears MR, Campbell M, Villasante C, Huang S, Lindh A et al. Formoterol as relief medication in asthma: a worldwide safety and effectiveness trial. *Eur Respir J* 2003; 22: 787-794.
38. Cheung D, van Klink HC, Aalbers R. Improved lung function and symptom control with formoterol on demand in asthma. *Eur Respir J* 2006; 27: 504-510.
39. Palmqvist M, Ibsen T, Mellen A, Lotvall J. Comparison of the relative efficacy of formoterol and salmeterol in asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 244-249.
40. Politiek MJ, Boersma M, Aalbers R. Comparison of formoterol, salbutamol and salmeterol in methacholine-induced severe bronchoconstriction. *Eur Respir J* 1999; 13: 988-992.
41. FitzGerald JM, Gibson PG. Asthma exacerbations - 4: Prevention. *Thorax* 2006; 61: 992-999.
42. Rabe KF, Pizzichini E, Stallberg B, Romero S, Balanzat AM, Atienza T et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. *Chest* 2006; 129: 246-256.
43. Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D, Manjra A, Fouquert L, Centanni S et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1403-1418.
44. Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, Jorup C, Naya IP, Martinez-Jimenez NE et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 725-736.
45. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Laloo UG. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet* 2006; 368: 744-753.
46. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, Merino JM, Jaspal M, Boutet S et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J* 2005; 26: 819-828.
47. Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ, Magnussen H, Quiralte J, Martinez-Aguilar NE et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir Med* 2007; 101: 2437-2446.
48. Aalbers R, Backer V, Kava TT, Omenaas ER, Sandstrom T, Jorup C et al. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol compared with fixed-dose salmeterol/fluticasone in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 225-240.
49. 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: 1867-1878.
50. Suissa S, Ernst P, Boivin JF, Horwitz RI, Habbick B, Cockcroft D 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: 604-610.
51. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999; 14: 902-907.
52. Juniper EF, Svensson K, Morik AC, Stahl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med* 2005; 99: 553-558.
53. Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, Griffith LE. Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 81-87.
54. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006; 29: 15-26.
55. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med* 2006; 144: 904-912.
56. Anderson HR, Ayres JG, Sturdy PM, Bland JM, Butland BK, Peckitt C et al. Bronchodilator treatment and deaths from asthma: case-control study. *BMJ* 2005; 330: 117.
57. Jaeschke R, Mejza F, Lesniak W, Brozek J, Schunemann HJ, Guyatt G et al. The safety of formoterol among patients with asthma using inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: A57.

58. Sears M, Ottosson A, Radner F, Suissa S. Safety of formoterol in asthma trials. *Eur Respir J* 2007; 30: P1586.
59. Miller-Larsson A, Selroos O. Advances in asthma and COPD treatment: combination therapy with inhaled corticosteroids and long-acting beta 2-agonists. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 3261-3279.
60. Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids. *Eur Respir J* 2002; 19: 182-191.
61. Mak JC, Nishikawa M, Barnes PJ. Glucocorticosteroids increase beta 2-adrenergic receptor transcription in human lung. *Am J Physiol* 1995; 268: L41-L46.
62. Mak JC, Nishikawa M, Shirasaki H, Miyayasu K, Barnes PJ. Protective effects of a glucocorticoid on downregulation of pulmonary beta 2-adrenergic receptors in vivo. *J Clin Invest* 1995; 96: 99-106.
63. Mak JC, Hisada T, Salmon M, Barnes PJ, Chung KF. Glucocorticoids reverse IL-1beta-induced impairment of betaadrenoceptor-mediated relaxation and up-regulation of G-protein-coupled receptor kinases. *Br J Pharmacol* 2002; 35: 987-996.
64. Tintinger GR, Anderson R, Theron AJ, Ramafi G, Ker JA. Comparison of the effects of selective and non-selective beta-adrenoceptor agonists on the pro-inflammatory activities of human neutrophils in vivo. *Inflammation* 2000; 24: 239-249.
65. Mendes ES, Pereira A, Danta I, Duncan RC, Wanner A. Comparative bronchial vasoconstrictive efficacy of inhaled glucocorticosteroids. *Eur Respir J* 2003; 21: 989-993.
66. Pardi P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Correlation of exhaled breath temperature with bronchial blood flow in asthma. *Respir Res* 2005; 6: 15.
67. Gibson PG, Saltos N, Fakes K. Acute anti-inflammatory effects of inhaled budesonide in asthma. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 32-36.
68. Tsai YG, Lee MY, Yang KD, Chu DM, Yuh YS, Hung CH. A single dose of nebulized budesonide decreases exhaled nitric oxide in children with acute asthma. *J Pediatr* 2001; 139: 433-437.
69. Jatakanon A, Lim S, Barnes PJ. Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 64-72.
70. Duong M, Gauvreau G, Watson R, Obminski G, Strinich T, Evans M et al. The effects of inhaled budesonide and formoterol in combination and alone when given directly after allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 322-327.
71. Sears MR, Boulet LP, Laviolette M, Fitzgerald JM, Bai T, Kaplan A et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: impact on airway inflammation in asthma. *Eur Respir J* 2008; 31: 982-989.
72. Baluk P, McDonald DM. The beta 2-adrenergic receptor agonist formoterol reduces microvascular leakage by inhibiting endothelial gap formation. *Am J Physiol* 1994; 266: L461-L468.
73. Chong LK, Peachell PT. Beta-adrenoceptor reserve in human lung: a comparison between airway smooth muscle and mast cells. *Eur J Pharmacol* 1999; 378: 115-122.
74. Roth M, Johnson PR, Rudiger JJ, King GG, Ge Q, Burgess JK et al. Interaction between glucocorticoids and beta2 agonists on bronchial airway smooth muscle cells through synchronised cellular signalling. *Lancet* 2002; 360: 1293-1299.
75. Pang L, Knox AJ. Synergistic inhibition by beta(2)-agonists and corticosteroids on tumor necrosis factor-alpha-induced interleukin-8 release from cultured human airway smooth-muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 23: 79-85.
76. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax* 2004; 59: 94-99.
77. AstraZeneca. Symbicort Prescribing Information. 2007 (available at: <http://www.symbicort.com/article/11435.aspx>; last accessed November 2007).
78. Fält A, Bengtsson T, Kennedy BM, Gyllenberg A, Lindberg B, Thorsson L et al. Exposure of infants to budesonide through breast milk of asthmatic mothers. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 798-802.
79. Barnes PJ. Using a combination inhaler (budesonide plus formoterol) as rescue therapy improves asthma control. *BMJ* 2007; 335: 513.
80. Price D, Wiren A, Kuna P. Cost-effectiveness of budesonide/formoterol for maintenance and reliever asthma therapy. *Allergy* 2007; 62: 1189-1198.
81. Johansson G, Andreasson EB, Larsson PE, Vogelmeier CF. Cost effectiveness of budesonide/formoterol for maintenance and reliever therapy versus salmeterol/fluticasone plus salbutamol in the treatment of asthma. *Pharmacoeconomics* 2006; 24: 695-708.
82. Bousquet J, Miravittles M, Wire'n A. Budesonide/formoterol provides better efficacy at a lower or similar cost as compared to high-dose salmeterol/ fluticasone treatment. *Eur Respir J* 2007; 30: P1185.