

Leczenie skojarzone astmy wziewnymi glikokortykosteroidami i β_2 -agonistami

Treatment of asthma using combination of inhaled corticosteroids and β_2 -agonist

Klinika Gruźlicy, Chorób i Nowotworów Płuc I Katedry Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Iwona Grzelewska-Rzymowska

WZ ZOZ Centrum Leczenia Chorób Płuc i Rehabilitacji w Łodzi. Dyrektor: inż. Janusz Kazimierzczak

Correspondence to: Klinika Gruźlicy, Chorób i Nowotworów Płuc Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Okólna 181, 91-520 Łódź, tel./faks: 042 617 72 95, e-mail: klinika.tbc.um@wp.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Dokonany w tym artykule przegląd badań ocenia dowody dotyczące leczenia astmy kombinacją wziewnych glikokortykosteroidów (wGKS) i długo działających β_2 -agonistów (LA β A). Za leki pierwszego wyboru w astmie uznaje się wGKS. Integralną częścią leczenia astmy są β_2 -agoniści, najsilniejsze leki rozszerzające oskrzela. Obecnie dostępne są dwa leki z grupy długo działających β_2 -agonistów – formoterol i salmeterol. W kilku badaniach klinicznych udowodniono, że kombinacja wGKS i LA β A stanowi skuteczną i bezpieczną opcję w leczeniu astmy. Raporty GINA zalecają dodanie LA β A do małych i średnich dawek wGKS, co pozwala na uzyskanie kontroli astmy. Także z badań klinicznych uzyskaliśmy wiedzę, że kombinacja wGKS i LA β A daje większe korzyści w kontroli objawów astmy niż dwukrotnie większa dawka wGKS. Astma jest przewlekłą chorobą zapalną z rozwojem nadreaktywności oskrzeli. Przebieg kliniczny astmy jest zazwyczaj inny u różnych chorych, a nawet u tej samej osoby. W praktyce klinicznej choremu zaleca się podawanie stałych dawek wGKS, odpowiednich do stopnia ciężkości astmy, lub kombinacji wGKS i LA β A dwa razy dziennie i dodatkowo krótko działającego β_2 -agonisty „według potrzeby” (lub „na żądanie”) dla złagodzenia objawów astmy. Ostatnio wprowadzono nowy model stosowania kombinacji wGKS i LA β A (budezonid/formoterol) – tzw. SMART (Single Maintenance and Reliever Therapy). Jest to połączenie leków według koncepcji SMART stosowane zarówno w leczeniu przewlekłym dwa razy dziennie, jak i „według potrzeby” dla złagodzenia objawów bez dodatkowego stosowania leków tylko przynoszących ulgę. Badania kliniczne wykazały, że metoda SMART zmniejsza ryzyko ostrych zaostrzeń i jest dobrze tolerowana. Metoda ta ma korzystne działanie u pacjentów, u których utrzymują się objawy astmy pomimo leczenia kombinacją leków stosowanych tylko w leczeniu przewlekłym.

Słowa kluczowe: astma, wziewne glikokortykosteroidy, długo działający β_2 -agoniści, leczenie kombinowane, leczenie przewlekłe i „na żądanie”

Summary

This review assesses the evidence regarding the use asthma-treatment with combination long-acting β_2 -agonist (LA β A) and inhaled corticosteroid (ICS). The first line-treatment in asthma is inhaled corticosteroid. The integral part of asthma management is β_2 -agonist, which present the strongest bronchodilators. Currently, two long-acting β_2 -agonist – salmeterol and formoterol are widely available. Recently several clinical studies have proved that LA β As in combination with ICS are effective and safe option in asthma management. GINA guidelines recommend the addition of LA β As to a low and medium dose ICS, when low doses of ICS do not allow to achieve control of asthma symptoms. From some clinical trials we have knowledge that LA β As given in combination with ICS demonstrate that addition LA β As is more beneficial in control asthma symptoms than doubling dose of ICS. Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways with their hyperresponsiveness. The clinical course of asthma is usually different in different patients and even in the same subject. In normal clinical practice, a maintenance dose of ICS appropriate to the severity of the patient's asthma of

either combination of ICS and LA β A is administered twice daily, and a separate β_2 -agonist (SA β A – short acting β_2 -agonist) is used as needed to relieve asthma symptoms. Recently a new model of combination of ICS budesonide and LA β A (formoterol) in one inhaler has been proposed. This model is called SMART (Single Maintenance and Reliever Therapy). In this treatment concept combination budesonide/formoterol in one inhaler is used for both maintenance and as-needed therapy for symptoms relief, without a separate rescue medication. Several clinical trials have shown that SMART method reduced the risk of severe exacerbations and was well tolerated. This method has a beneficial role in patients who remain symptomatic despite treatment with combination maintenance therapy.

Key words: asthma, inhaled corticosteroids, long acting β_2 -agonist, combination therapy, maintenance and reliever medication

W leczeniu astmy obok wziewnych glikokortykosteroidów (wGKS) stałą pozycję zajmują β_2 -agoniści, ponieważ są to leki najmniej rozszerzające oskrzela. Na przełomie lat 80. i 90. XX wieku wprowadzono do leczenia astmy nową grupę β_2 -agonistów o długotrwałym działaniu rozkurczowym – LA β A (*long acting β_2 -agonist*). Początkowo leki te – formoterol i salmeterol – traktowano głównie jako zapobiegające nocnym napadom duszności. Wkrótce, w oparciu o badania kliniczne, stwierdzono dużą skuteczność LA β A w opanowywaniu dziennych napadów duszności⁽¹⁻³⁾.

Leczenie LA β A nie miało jednak utrwalonej pozycji i kolejne raporty GINA (1995, 1998) nie przyniosły zaleceń odnośnie do zasad ich stosowania. Przewlekłe stosowanie tych leków budziło nawet pewien niepokój wobec doniesień, że mogą one doprowadzić do zaostrzenia astmy i rozwinięcia się tachyfilaksji receptorów β_2 -adrenergicznych.

LECZENIE SKOJARZONE WZIEWNYMI GLIKOKORTYKOSTEROIDAMI I DŁUGO DZIAŁAJĄCYMI β_2 -AGONISTAMI

Istotna zmiana w spojrzeniu na przewlekłe leczenie LA β A nastąpiła w 1994 roku, kiedy Greening i wsp.⁽⁴⁾ wykazali, że dołączenie salmeterolu do dwupropionianu beklometazonu (BDP) lepiej wpływa na kliniczny przebieg astmy i wskaźniki spirometryczne niż podwojona dawka BDP. Podobną obserwację poczynili Woolcock i wsp.⁽⁵⁾, stwierdzając, że salmeterol dodany do BDP działał skuteczniej niż podwojona dawka wGKS, przy czym ta skuteczność leczenia skojarzonego nie zmniejszała się podczas 24-tygodniowego trwania próby. Również Pearlman i wsp.⁽⁶⁾ obserwowali większą skuteczność połączenia flutikazonu w dawce dwa razy dziennie po 100 μ g z salmeterolem w dawce 2 \times 50 μ g niż samego flutikazonu w dawce dobowej 2 \times 250 μ g. Te pierwsze badania wykazały, że salmeterol dodany do wGKS przy zachowanej dużej skuteczności pozwala zmniejszyć nawet dwukrotnie dawkę stosowanego wGKS. Istotny przełom w nowym podejściu do leczenia astmy przyniosło duże wieloośrodkowe jednoroczne

badanie o akronimie FACET [Formoterol and Corticosteroids (budesonid) Establishing Therapy]⁽⁷⁾. Wykonano je u 852 chorych na niekontrolowaną astmę, których podzielono na cztery grupy otrzymujące formoterol i budesonid w osobnych inhalatorach i w różnych dawkach. Pierwsza grupa otrzymywała budesonid w dawce 200 μ g/dobę, w drugiej grupie do tej dawki wGKS dołożono formoterol w dawce 18 μ g/dobę, pacjentom z trzeciej grupy zalecono jedynie budesonid w czterokrotnie większej dawce (800 μ g/dobę), a w czwartej grupie do zwiększonej dawki wGKS dodano formoterol w dawce 18 μ g/dobę. W badaniu oceniano wpływ zastosowanego leczenia na wskaźniki aktywności choroby i wentylacji, a także po raz pierwszy w próbie oceniającej leczenie skojarzone badano wpływ tego leczenia na jakość życia oraz na liczbę zaostrzeń określonych jako łagodne lub ciężkie. W badaniu udowodniono, że dodanie formoterolu oraz czterokrotne zwiększenie dawki wGKS niezależnie zmniejsza liczbę łagodnych i ciężkich zaostrzeń. Dodanie formoterolu do budesonidu poprawiło kliniczny przebieg astmy i wskaźniki wentylacji przez 12-miesięczny okres próby. Badanie FACET przyniosło kilka ważnych spostrzeżeń, które doprowadziły do nowej koncepcji leczenia astmy. Po pierwsze udowodniono, że korzystne działanie leczenia skojarzonego dotyczy różnych wGKS oraz całej klasy długo działających β_2 -agonistów. Po drugie wykazano, że leczenie skojarzone nie traci swojego dobroczynnego działania nawet po rocznym stosowaniu, czyli nie doprowadza do tachyfilaksji β_2 -receptorów adrenergicznych, co sugerowano we wcześniejszych badaniach. Po trzecie udowodniono, że leczenie skojarzone zmniejsza ilość zaostrzeń astmy, szczególnie tych ciężkich. Zatem badanie FACET wykazało, że leczenie skojarzone jest skuteczne i bezpieczne.

Wyniki uzyskane w badaniu FACET zostały potwierdzone w innym międzynarodowym badaniu o akronimie OPTIMA (Oxis and Pulmicort Turbuhaler in the Management of Asthma) przeprowadzonym u 1970 chorych na łagodną astmę⁽⁸⁾. Wykazano w nim, że dołączenie formoterolu do budesonidu lepiej wpływa na poprawę klinicznego przebiegu astmy, w tym także zmniejszenie

zaostżeń, niż podwojenie dawki budesonidu. Również Ind i wsp.⁽⁹⁾ wykazali, że leczenie flutikazonem w dawce 500 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ w połączeniu z salmeterolem w dawce 50 μg dwa razy dziennie daje większą poprawę kliniczną niż stosowane wcześniej duże dawki budesonidu lub BDP (1000-1500 $\mu\text{g}/\text{dobę}$).

Przedstawione badania dały podstawę do uznania w raporcie GINA 2002 stosowania skojarzonego wGKS z LA β A – niezależnie od rodzaju leku – jako stałego sposobu leczenia astmy. Zasada ta znalazła potwierdzenie w raporcie GINA 2005, w którym zalecono, aby LA β A zastosowano dopiero wtedy, gdy w umiarkowanej postaci astmy leczenie standardowe wGKS nie przynosi dobrej kontroli astmy i zachodzi potrzeba zwiększenia dawki wGKS. LA β A w połączeniu z wGKS zyskały pierwszeństwo przed skojarzeniem wGKS z wolno uwalniającą się teofiliną lub lekiem przeciwleukotrienowym.

ASTMA – CHOROBA O ZMIENNYM PRZEBIEGU

Astma jest przewlekłą chorobą zapalną w co najmniej 50% przypadków wynikającą z genetycznie uwarunkowanej atopii. Zapalenie dróg oddechowych doprowadza do ich nadreaktywności, czyli nasilonej odpowiedzi na różnorodne bodźce immunologiczne i nieimmunologiczne⁽¹⁰⁾. Czynniki, które najczęściej doprowadzają do zaostrzenia astmy, czyli pogorszenia jej przebiegu klinicznego, są alergenzy zewnątrzpochodne i zakażenia układu oddechowego wywołane głównie przez różnorodne wirusy lub bakterie atypowe, takie jak *Chlamydomphila pneumoniae* czy *Mycoplasma pneumoniae*. Zaostrzenia astmy mogą wywoływać bodźce fizyczne lub chemiczne, a także leki, takie jak niesteroidowe leki przeciwzapalne lub β -blokery.

Raport GINA 2006 przyniósł istotny przełom w podejściu do leczenia astmy. Autorzy raportu bardzo mocno podkreślili, co znalazło także potwierdzenie w aktualizacjach raportu z lat 2007 i 2008, że w leczeniu astmy konieczne jest uzyskiwanie dobrej kontroli jej przebiegu. Najlepiej, aby kontrola była całkowita, tzn. objawy o niewielkim nasileniu pojawiały się nie częściej niż dwa razy w tygodniu i tylko podczas dnia, a badania czynnościowe układu oddechowego nie odbiegały od normy.

Ponieważ przebieg kliniczny astmy jest zmienny, to oczywiście wydaje się, że i jej leczenie powinno być zmienne, zawsze dostosowane do nasilenia objawów. Jednak kryje się tu pewna pułapka, a mianowicie jeśli pacjent doświadcza nasilonych objawów choroby, to w naturalny sposób sięga po lek przynoszący ulgę, czyli β_2 -agonistę. Objawy astmy przy takim postępowaniu zostają w pierwszej chwili złagodzone po to, aby powrócić z wyraźnym nasileniem, ponieważ u podłoża zaostrzenia objawów leży zapalenie, a β_2 -agonista działa tylko na komponent skurczowy astmy, nie wpływając na istotniejszą jej część, czyli zapalenie. Zatem monoterapią lekiem rozszerzającym oskrzela kryje w sobie duże

niebezpieczeństwo rozwinięcia się ciężkiego – zagrażającego życiu – zaostrzenia. W postępowaniu terapeutycznym bardzo ważne jest zapobieganie monoterapii astmy jedynie β_2 -agonistą. Badanie o akronimie SOCS (Salmeterol or Corticosteroid)⁽¹¹⁾ wykazało, że monoterapia salmeterolem nasila zapalenie. W pracy tej u chorych na astmę dobrze kontrolowaną leczenie wGKS zamieniono na leczenie salmeterolem lub placebo. Monoterapia salmeterolem doprowadziła do zwiększenia liczby eozynofili w płwocinie indukowanej, wzrostu stężenia tlenu azotu w powietrzu wydechowym, a także zwiększenia nadreaktywności oskrzeli na metacholinę, przy utrzymującej się dobrej kontroli objawów klinicznych i niezmiennych wskaźnikach wentylacji. Obie metody leczenia kończyły się jednak zaostrzeniami astmy, których więcej doświadczali chorzy leczeni salmeterolem. Monoterapia salmeterolem okazała się również nieskuteczna u dzieci, u których roczne leczenie tym lekiem w porównaniu z wGKS (BDP) łączyło się z częstszymi zaostrzeniami (17 vs 2). Dzieci otrzymujące wGKS miały większą poprawę FEV₁ i zmniejszenie nadreaktywności na wziewanie metacholiny⁽¹²⁾.

Zaostrzenie astmy jest zawsze ciężkim incydentem w naturalnym przebiegu choroby. Analiza 425 zaostrzeń obserwowanych w badaniu FACET⁽⁷⁾ wykazała, że rozwijają się one powoli w ciągu kilku dni, co stwarza możliwość wczesnej interwencji terapeutycznej, aby nie doprowadzić do ciężkiego zaostrzenia. W badaniu FACET wykazano także, że chociaż budesonid i formoterol posiadają działanie komplementarne w redukcji zaostrzeń, to jednak czterokrotnie większa dawka budesonidu (800 vs 200 $\mu\text{g}/\text{dobę}$) była skuteczniejsza w zapobieganiu ciężkim zaostrzeniem astmy niż połączenie małych dawek wGKS z formoterolem.

O skuteczności wGKS w zapobieganiu zaostrzeniom astmy przekonuje praca Foresiego i wsp.⁽¹³⁾ Autorzy obserwowali przebieg astmy u 213 chorych na umiarkowaną postać choroby ze średnim FEV₁ 74% wartości należącej. Zapobieganie zaostrzeniom astmy było ściśle powiązane z wielkością stosowanej dawki budesonidu, ponieważ dawka 800 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ podawana przewlekłe lepiej działała niż dawka 4-krotnie mniejsza (200 $\mu\text{g}/\text{dobę}$). Ponadto udowodniono istotną dla przyszłych badań prawidłowość, że stosowanie przewlekłe małych dawek budesonidu (200 $\mu\text{g}/\text{dobę}$), ale z okresowym zwiększeniem do 1000 $\mu\text{g}/\text{dobę}$, już na początku zaostrzenia dorównuje w skuteczności przewlekłemu leczeniu większymi dawkami (800 $\mu\text{g}/\text{dobę}$).

LECZENIE SKOJARZONE PRZY UŻYCIU JEDNEGO INHALATORA

Aby zapobiec stosowaniu przez chorego monoterapii β_2 -agonistą, można użyć LA β A łącznie z wGKS w jednym inhalatorze. Uzyskanie takich preparatów stało się istotnym postępowaniem w leczeniu astmy. Najpierw pojawiły się

połączenia flutikazonu z salmeterolem (preparat Seretide) i budesonidu z formoterolem (preparat Symbicort), a ostatnio także jako jedyny preparat z nośnikiem gazowym: hydrofluoroalkan – HFA 134a, będący połączeniem dwupropanianu beklometazonu z formoterolem. Już pierwsze prace wykazały, że leki łączone w jednym inhalatorze są skuteczniejsze niż podawane osobno, ponieważ przynoszą szybką poprawę w przebiegu klinicznym oraz we wskaźnikach wentylacji. Leczenie to nazwano SIT (*single inhaler therapy*).

Na szczególne podkreślenie zasługuje badanie o akronimie GOAL (The Gaining Optimal Asthma Control Study), które przyniosło kilka niezwykle cennych obserwacji⁽¹⁴⁾. Badanie było wieloośrodkowe, jednoroczne, a wykonano je u 3416 chorych na niekontrolowaną astmę. Chorzy zostali podzieleni na trzy grupy według wcześniej stosowanej terapii. I tak grupa pierwsza to pacjenci wcześniej nieotrzymujący sterydów, grupa druga otrzymywała wcześniej małe dawki wGKS (BDP ≤ 500 µg/dobę lub dawki równoważne), a grupa trzecia leczona była średnimi dawkami wGKS rzędu 500-1000 µg/dobę BDP. Celem pierwszorzędowym tej pracy było sprawdzenie, czy możliwe jest osiągnięcie pełnej lub dobrej kontroli astmy bez przekroczenia dawki 500 µg flutikazonu, stosowanego dwa razy dziennie jako lek pojedynczy lub skojarzony w jednym inhalatorze z salmeterolem. Pełną kontrolę astmy uzyskano u 28% chorych leczonych tylko flutikazonem i u 41% leczonych połączeniem tych leków. Jeśli pod uwagę brano także dobrą, a nie tylko pełną kontrolę astmy, to odsetki te wzrastały do 71% wśród otrzymujących leczenie skojarzone (w jednym inhalatorze) i 59% wśród leczonych tylko flutikazonem. Leczenie skojarzone szybciej niż leczenie samym flutikazonem doprowadziło do uzyskania pełnej kontroli astmy (20 vs 40 tyg.), a ponadto u większego odsetka badanych pozwalało ono na utrzymanie tej kontroli. Leczenie skojarzone wiązało się także z mniejszą ilością zaostrzeń i lepszą jakością życia. Mimo że w badaniu GOAL u ponad 70% badanych uzyskano pełną lub dobrą kontrolę astmy, to jednak u jednej trzeciej tych chorych wyniku takiego nie uzyskano. Byli to głównie chorzy, którzy wyjściowo otrzymywali największą dawkę wGKS. Kontrolę astmy uzyskano zaledwie u 29% badanych otrzymujących leczenie skojarzone i u 16% otrzymujących flutikazon. Najlepsze wyniki otrzymano w pierwszej grupie chorych, odpowiednio u 50 i 40% badanych (w drugiej grupie chorych odpowiednio u 44 i 28% badanych).

Tak więc badanie GOAL wykazało, że leczenie skojarzone wGKS i LAβA w jednym inhalatorze ma zdecydowaną przewagę nad monoterapią wGKS. Jednak badanie to skłania do zastanowienia się, dlaczego u 30% badanych nie zdołano uzyskać dobrej kontroli astmy, chociaż leczenie prowadzono w sposób nadzorowany. Przyczyny tego zjawiska mogą być różnorodne, niemniej należy wziąć pod uwagę, że u osób z grupy trzeciej

przebudowa oskrzeli mogła być daleko zaawansowana (ang. *remodeling*). Wśród innych przyczyn należałoby uwzględnić nałóg palenia papierosów, który zmniejsza odpowiedź na wGKS, czy neutrofilowy fenotyp astmy, który także gorzej poddaje się leczeniu wGKS⁽¹⁵⁾. Po znalezieniu przyczyny leżącej u podstaw nieuzyskania kontroli astmy należy przystąpić do następnej fazy, tzn. do poszukiwania sposobów leczenia, które pozwoliłyby tę kontrolę uzyskać.

LECZENIE SKOJARZONE A ZAPALENIE

Stosowanie LAβA już w momencie wprowadzenia tych leków do leczenia astmy budziło duży niepokój badaczy. Badanie FACET udowodniło, że roczne stosowanie LAβA łącznie z wGKS nie prowadzi do osłabienia ich dobroczynnego działania wynikającego z tachyfilaksji receptorów β₂-adrenergicznych. Innym często podnoszonym problemem była obawa, czy LAβA zastosowane ze zmniejszoną dawką wGKS nie maskują zapalenia toczonego się w drogach oddechowych. Problem ten podjęli Kips i wsp.⁽¹⁶⁾, którzy wykazali, że u chorych leczonych przez 12 miesięcy małą dawką budesonidu z formoterolem w porównaniu z leczonymi tylko dużą dawką tego sterydu nie obserwowano w płwocinie indukowanej zwiększonej ilości eozynofili. Jarjour i wsp.⁽¹⁷⁾ u 88 chorych oceniali wpływ leczenia flutikazonem w dawce 250 µg dwa razy dziennie w porównaniu ze stosowaniem flutikazonu w dawce zaledwie 100 µg dwa razy dziennie, ale w połączeniu z salmeterolem w dawce 50 µg dwa razy dziennie. Leczenie prowadzone przez 24 tygodnie ujawniło, że te różne schematy leczenia dały podobną kontrolę astmy oraz ten sam odsetek objawów niepożądanych i zaostrzeń. Ponadto chorzy otrzymujący terapię skojarzoną w odróżnieniu od osób leczonych większą dawką flutikazonu nie mieli w BAL-u zwiększonej liczby eozynofili, neutrofilii i limfocytów czy zwiększonego stężenia cytokin, takich jak GM-CSF, IL-8 i ECP, a w biopsjach błony śluzowej oskrzeli – cech dowodzących remodelingu oskrzeli. Również inni autorzy zajmowali się zależnościami między leczeniem skojarzonym a nasileniem zapalenia. I tak Li i wsp.⁽¹⁸⁾ stwierdzili, że chorzy otrzymujący salmeterol z flutikazonem w odróżnieniu od osób leczonych samym flutikazonem mieli w blaszce właściwej znaczący spadek EG-1 eozynofili z 18,3 do 7,6 komórek/mm. Pacjenci otrzymujący tylko flutikazon mieli w BAL-u spadek aktywowanych limfocytów, ale bez istotnych zmian w eozynofilach. Natomiast Wallin i wsp.⁽¹⁹⁾ stwierdzili, że 3-miesięczne leczenie małymi dawkami flutikazonu (200 µg/dobę) z salmeterolem w przeciwieństwie do stosowania tylko flutikazonu w dawce 500 µg wiązało się ze znacznym zmniejszeniem liczby komórek tucznych w wycinkach błony śluzowej oskrzeli. Przedstawione prace jednoznacznie pokazują, że skojarzone leczenie LAβA z wGKS nie maskuje zapalenia, mimo że dawka

wGKS jest nawet o połowę mniejsza niż w monoterapii. Badania te pozwalają sądzić, że LA β A w połączeniu z wGKS posiadają działanie przeciwzapalne, którego nie wykazują wtedy, gdy stosowane są w monoterapii.

LECZENIE DOSTOSOWANE DO POTRZEB CHOROGE

Ponieważ u części chorych mimo stosowania kilku reżimów leczniczych nie można uzyskać dobrej kontroli astmy, stale trwają poszukiwania nowych sposobów leczenia. Oczekuje się od nich spowodowania dobrej kontroli objawów astmy, poprawy jakości życia, a także łatwego sposobu stosowania. W wykonanym w Europie badaniu RESPONSE, które miało na celu poznanie potrzeb chorych na astmę, ujawniono, że chcieliby oni stosować leczenie z jak najmniejszą liczbą inhalatorów⁽²⁰⁾. Taki warunek spełniają preparaty łączone wGKS z LA β A, a szczególnie połączenie budezonidu z formoterolem. Bezpieczeństwo stosowania formoterolu zostało udowodnione w dużym wieloosrodkowym badaniu o akronimie RELIEF (Real Life Effectiveness)⁽²¹⁾. Przeprowadzono je u 18 124 chorych na astmę, w tym, co bardzo ważne, u 1631 dzieci przed 11. rokiem życia oraz u 1594 chorych w wieku 12-17 lat. W badaniu porównywano leczenie formoterolem stosowanym „według potrzeby” z salbutamolem, niezależnie od stopnia ciężkości astmy oraz leczenia przeciwzapalnego. U chorych leczonych formoterolem obserwowano lepszą kontrolę astmy i to niezależnie od stopnia ciężkości choroby i wieku badanych. Chorzy otrzymujący formoterol „według potrzeby” mieli mniej zaostrzeń astmy i, co niezwykle ważne, taką samą jak chorzy leczeni salbutamolem ilość działań niepożądanych, których stwierdzono znacznie mniej u dzieci i młodzieży. Należy jednak podkreślić, że około 80% chorych biorących udział w tym badaniu przyjmowało przewlekle wGKS i zapewne dlatego nie obserwowano u chorych leczonych formoterolem działań niepożądanych. W raporcie GINA 2006 bardzo mocno akcentowano, że nie zaleca się monoterapii formoterolem. Jest to lek szybko, bo już w ciągu 3-5 minut, przynoszący chorym wyraźną ulgę w duszności, w związku z czym należy się liczyć ze zjawiskiem nadużywania go przez chorych na astmę. Fakt, że chorzy łatwiej sięgają po lek rozszerzający oskrzela, został ujawniony w bardzo dużych badaniach wykonanych w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej, Japonii i Europie (w części określanej dawniej jako Europa Zachodnia), a także w krajach byłego „bloku wschodniego”, w tym także w Polsce. Badania te nazwano AIRE (Asthma Insights and Reality in Europe)⁽²²⁾. Ogółem w badaniu AIRE wGKS przyjmowało 23% badanych, a leki rozkurczowe 41%. Według badania AIRCEE (Asthma Insights and Reality in Central and Eastern Europe) w Polsce wGKS przyjmowało 27% badanych, 56% przyjmowało leki rozkurczowe⁽²³⁾.

Zjawisko nadużywania przez chorych β_2 -agonistów zainspirowało badaczy do podejmowania badań, które

wpracowałyby nowy model leczenia astmy. Obok dużej skuteczności miałby się on charakteryzować równie dużym marginesem bezpieczeństwa.

Zaostrzenie astmy zawsze stanowi poważne zdarzenie w historii naturalnej astmy. Badanie o akronimie START (The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma) wykazało, że przewlekle stosowanie wGKS (budezonidu) dwa razy dziennie w dawce 2 \times 400 μ g w astmie łagodnej zdecydowanie zmniejszało ilość łagodnych i ciężkich zaostrzeń⁽²⁴⁾. Foresi i wsp.⁽¹³⁾, zmieniając model leczenia budezonidem, potwierdzili tę obserwację w odniesieniu do astmy umiarkowanej. Autorzy ci poszli jednak o krok dalej, ponieważ wykazali, że przewlekle można leczyć tych chorych małymi dawkami budezonidu (200 μ g/dobę) i tylko okresowo, przy rozpoczynających się zaostrzeniach, dawkę leku zwiększać do 1000 μ g/dobę.

Nowy model leczenia, określanej jako SIT, stosowany przy połączeniu flutikazonu z salmeterolem i budezonidu z formoterolem, dzięki licznym badaniom zdobył mocną pozycję w leczeniu astmy. Korzyść ze stosowania połączenia salmeterolu z flutikazonem w jednym inhalatorze wykazali liczni badacze⁽²⁵⁻²⁷⁾. To samo dotyczy połączenia budezonidu z formoterolem^(28,29). Aalbers i wsp.⁽³⁰⁾ zastosowali nowy model leczenia chorych na astmę, którzy doświadczali objawów choroby mimo przyjmowania średniej dawki wGKS. Badanie przeprowadzono u 658 chorych, podając im stałą dawkę budezonidu i formoterolu (160/4,5 μ g) połączonych w jednym inhalatorze i dodatkowo do 8 wziewów tego połączenia, jeśli nasilały się objawy choroby. Tak leczeni chorzy doświadczali mniej zaostrzeń astmy, a u 45% badanych udało się zmniejszyć liczbę wziewów nawet do jednego na dobę, co dowodzi bardzo dobrej kontroli astmy. Chorzy leczeni według nowego modelu używali średnio mniej dawek na dobę niż pacjenci leczeni metodą „sztywnego dawkowania” (3,4 vs 4,0 wdechów/dobę). Podobne wyniki uzyskali FitzGerald i wsp.⁽³¹⁾, którzy również przeprowadzali 6-miesięczne, randomizowane, otwarte badanie z zastosowaniem połączenia w jednym inhalatorze budezonidu i formoterolu. Chorzy ze zmiennym dawkowaniem – od jednego do czterech wdechów dwa razy na dobę, w zależności od nasilenia objawów choroby – doświadczali znacznie mniej zaostrzeń i przyjmowali średnio mniej dawek leku (2,5 vs 3,9 wdechu/dobę).

SMART – NOWY MODEL LECZENIA ASTMY

Przedstawiony nowy model leczenia przy użyciu w jednym inhalatorze budezonidu i formoterolu, stosowanych przewlekle i według potrzeby „na żądanie”, zyskał akronim SMART (Single Maintenance and Relief Therapy). Model ten został bardzo starannie przebadany przez wiele zespołów badawczych, które brały pod uwagę skuteczność leczenia, bezpieczeństwo i koszty.

Poszukiwanie nowego modelu leczenia astmy wynikało w dużej mierze z faktu, że leczenie kombinacją wGKS z LA β A u części chorych nie doprowadza do uzyskania kontroli astmy. Jeden z wybitnych badaczy astmy twierdzi, że obecnie należy więcej uwagi poświęcić sposobom stosowania leków przeciwastmatycznych, gdyż leków stosowanych w tej chorobie jest już dostatecznie dużo. W 2005 roku O'Byrne i wsp.⁽³²⁾ opublikowali wyniki rocznego, wielośrodkowego, podwójnie ślepego badania o akronimie SMART. W badaniu wzięło udział 2760 chorych, którzy zostali podzieleni na trzy grupy. Pierwsza z nich (909 chorych) otrzymywała stałą kombinację budezonidu i formoterolu – połączenie lekowe w jednym inhalatorze w dawce 80/4,5 μ g dwa razy na dobę, oraz terbutalinę „na żądanie” w razie wystąpienia objawów astmy; drugą grupę leczono tylko budezonidem, ale w dawce 320 μ g/dobę. W trzeciej grupie (925 chorych) stosowano nową strategię leczenia, podając chorym stałą dawkę budezonidu i formoterolu – 80/4,5 μ g dwa razy dziennie, oraz tę samą kombinację „na żądanie” dla przyniesienia ulgi. W badaniu brało udział 341 dzieci w wieku od 4 do 11 lat, które tylko jeden raz dziennie, wieczorem, otrzymywały połowę dawki stałej. W badaniu oceniano wskaźniki wentylacji (FEV₁ i PEF), objawy kliniczne astmy, zużycie leków przynoszących ulgę. Ale najważniejsze twarde punkty końcowe to czas do pierwszego zaostrzenia oraz liczba lekkich i ciężkich zaostrzeń. Najskuteczniejsza w tym badaniu była nowa strategia terapeutyczna, czyli stosowanie kombinacji budezonidu i formoterolu (w jednym inhalatorze) przewlekłe dwa razy dziennie i „na żądanie”. U chorych tak leczonych stwierdzono najdłuższy czas do pierwszego zaostrzenia i redukcję zaostrzeń w porównaniu z grupą pierwszą i drugą (odpowiednio o 45 i 47%). To samo dotyczyło zaostrzeń łagodnych, z redukcją odpowiednio o 30 i 36%. W całej grupie badanych pacjentów obserwowano poprawę wskaźników wentylacji, a największą w grupie trzeciej. Obok skuteczności leczenia oceniono także jego bezpieczeństwo. Wszystkie trzy sposoby leczenia były dobrze tolerowane – występujące objawy niepożądane miały jedynie łagodne lub umiarkowane nasilenie – a w grupach nie stwierdzono zauważalnych różnic. Osobnej analizie podlegała grupa dzieci. Nie odnotowano u nich znaczących zmian w stężeniu kortyzolu we krwi, a dzieci z grupy pierwszej i trzeciej miały lepszy przyrost wzrostu. Tak więc to duże, wieloczynnikowo oceniane badanie potwierdziło wyniki badań FACET i OPTIMA, że leczenie kombinacją LA β A z wGKS łączy się z 2-4-krotnie mniejszą ilością zaostrzeń niż stosowanie większej dawki wGKS.

Nowy model leczenia zastosowany w tym badaniu sprowadzał się do faktu, że kombinację leków podawano w jednym inhalatorze, co uniemożliwiało przyjmowanie przez chorych jedynie β_2 -agonisty, a ponadto w razie wystąpienia objawów astmy pacjent zawsze

przyjmował dodatkową dawkę wGKS. Ta ostatnia możliwość dotyczy tylko połączenia wGKS z formoterolem, który może być stosowany częściej niż dwa razy na dobę, zwłaszcza gdy przyjmowana za każdym razem dawka jest zmniejszana o połowę. Takiego modelu leczenia nie można stosować, gdy wGKS łączy się z salmeterolem, który ze względu na swój długi czas działania może być podawany tylko dwa razy na dobę.

Połączenie budezonidu z formoterolem zastosowane w modelu SMART dotyczyło leku oryginalnego Symbicort, dlatego niekiedy spotykamy się z określeniem: Symbicort in Maintenance and Reliever Therapy.

Wprowadzenie do leczenia astmy modelu SMART wydaje się stanowić nowy, poważny krok ku ulepszaniu terapii. Ten model znalazł bowiem potwierdzenie w badaniach innych autorów. I tak Rabe i wsp.⁽³³⁾ w 12-miesięcznym, wielośrodkowym badaniu oceniali wyniki leczenia budezonidem z formoterolem w leczeniu regularnym i „na żądanie”. Do badania zakwalifikowano 1107 chorych, którzy budezonid z formoterolem w dawce 160/4,5 μ g otrzymywali dwa razy dziennie i dodatkowo „na żądanie”. Druga grupa (1137 chorych) i trzecia (1138 chorych) otrzymywały budezonid z formoterolem regularnie, tak jak chorzy z grupy pierwszej, z tym że „na żądanie” chorzy z tych grup otrzymywali odpowiednio formoterol w dawce 4,5 μ g lub terbutalinę w dawce 0,4 mg.

Najlepsze wyniki leczenia uzyskiwano w grupie pierwszej, a dotyczyło to pierwszego ciężkiego zaostrzenia, które stwierdzano wtedy, gdy zachodziła konieczność leczenia szpitalnego lub stosowania przez co najmniej 3 dni kortykosteroidów działających ogólnoustrojowo. Takich zaostrzeń było o 27% mniej niż w grupie drugiej i o 45% mniej niż w grupie trzeciej. Ponadto u pacjentów leczonych według nowego modelu stwierdzono największy odsetek dni z astmą dobrze kontrolowaną, wynosił on odpowiednio 31,2, 28,8 i 29,3%. Wszystkie trzy sposoby leczenia były dobrze tolerowane. W innym, tym razem 6-miesięcznym badaniu Rabe i wsp.⁽³⁴⁾ dokonali oceny skuteczności połączenia budezonidu i formoterolu (80/4,5 μ g) jako terapii regularnej i „na żądanie” w porównaniu z leczeniem samym budezonidem w dawce dwukrotnie większej oraz terbutaliną „na żądanie”. Badanie to wykazało przewagę pierwszego sposobu leczenia małą dawką wGKS nad większą dawką tego leku.

Jak wykazano w badaniu GOAL, połączenie w jednym inhalatorze flutikazonu z salmeterolem ma przewagę nad leczeniem samym flutikazonem. Z tego względu leczenie to uzyskało także istotną pozycję w leczeniu astmy. Za bardzo ważne należy uznać badanie, w którym porównywano leczenie według modelu SMART z połączeniem w jednym inhalatorze flutikazonu z salmeterolem, podawanymi regularnie dwa razy dziennie, oraz salbutamolem stosowanym „na żądanie”⁽³⁵⁾. Badanie trwało 12 miesięcy i zostało przeprowadzone

u 1067 chorych z grupy pierwszej i 1076 z grupy drugiej. Wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniej wGKS. Oba modele leczenia przyniosły poprawę w klinicznym przebiegu astmy oraz poprawę jakości życia, ale grupa leczona według modelu SMART doświadczała znacząco mniej ciężkich zaostrzeń astmy (255 vs 329) oraz zużywała mniej wziewów „na żądanie” (0,58 vs 0,93 wziewu/dobę). Stosowane leki były dobrze tolerowane w obu grupach, odnotowano 80 działań niepożądanych w grupie pierwszej i 88 w grupie drugiej.

W prezentowanych badaniach stosowano leki w postaci proszkowej (*dry powder inhaler*, DPI), mimo że niektórzy chorzy źle ją tolerują – przy zażywaniu proszkowej postaci leku występuje u nich nieprzyjemne podrażnienie gardła, a nawet napady kaszlu. Pacjenci ci znacznie lepiej reagują na gazową postać leku. Obecnie w inhalatorach typu pMDI (*pressured metered dose inhaler*) stosuje się bezfreonowy nośnik: hydrofluoroalkan – HFA 134a. Dzięki temu nośnikowi uzyskano preparaty superdrobnocząstkowe wGKS. W kontrolowaniu astmy u dzieci i dorosłych dwupropionian beklometazonu okazał się 2,5-krotnie skuteczniejszy niż preparat, w którym gazem nośnikowym był chlorofluorokarbon (CFC). Różnica ta spowodowana jest lepszym dotarciem do drobnych dróg oskrzelowych preparatów o superdrobnocząstkowej formulacji. Ostatnio opracowano technologię zwaną Modulate, dzięki której w roztworze HFA uzyskano kombinację BDP i formoterolu w postaci superdrobnocząstkowej. Papi i wsp.⁽³⁶⁾ oceniali skuteczność i tolerancję kombinacji BDP i formoterolu (pMDI HFA Modulate) w dawce 100/6 µg w porównaniu z połączeniem budesonidu z formoterolem, w którym dawka budesonidu była dwukrotnie większa. Oba preparaty stosowano przez 12 tygodni u 109 i 110 chorych odpowiednio na umiarkowaną i ciężką astmę. Obie kombinacje leków dawały podobną poprawę w objawach klinicznych i w wartościach FEV₁ i PEF. W obu grupach podobna była ilość zaostrzeń, a także czas do pierwszego zaostrzenia. Tolerancja obu kombinacji lekowych była dobra, objawy niepożądane nie miały ciężkiego przebiegu i dotyczyły odpowiednio 13,8% w grupie z BDP i formoterolem oraz 16,5% w grupie z budesonidem i formoterolem. Badanie to jeszcze raz potwierdziło skuteczność i bezpieczeństwo leczenia skojarzonego wGKS i LAβA. Jednak nie było ono przeprowadzone z użyciem modelu SMART, co niewątpliwie zostanie wkrótce wykonane.

Analizując wyżej przedstawione badania, można stwierdzić, że nowy model leczenia określany jako SMART stanowi ciekawą alternatywę dla chorych na astmę. Pozwala on poprzez stosowanie wGKS z formoterolem przewlekle dwa razy dziennie i „na żądanie” na lepszą kontrolę astmy, redukcję zaostrzeń, zwłaszcza ciężkich, oraz wpływa pozytywnie na wskaźniki wentylacji przy zastosowaniu mniejszych dawek wGKS.

Biorąc pod uwagę te przesłanki, należy przypuszczać, że być może u chorych, u których nie można uzyskać

dobrej kontroli astmy w wyniku zastosowania w jednym inhalatorze wGKS i LAβA, kontrola taka będzie możliwa do osiągnięcia dzięki modelowi leczenia SMART.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Kips J.C., Pauwels R.A.: Long-acting β_2 -agonist therapy in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 923-932.
2. 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.
3. Johnson M., Butchers P.R., Coleman R.A. i wsp.: The pharmacology of salmeterol. *Life Sci.* 1993; 52: 2131-2143.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Ind P.W., Dal Negro R., Colman N.C. i wsp.: Addition of salmeterol to fluticasone propionate treatment in moderate-to-severe asthma. *Respir. Med.* 2003; 97: 555-562.
10. Kroczyńska-Bednarek J., Grzelewska-Rzymowska I.: Przydatność testów nadreaktywności oskrzeli w diagnostyce i terapii chorób obturacyjnych. *Terapia* 2008; 16: 35-40.
11. Lazarus S.C., Boushey H.A., Fahy J.V. i wsp.: Asthma Clinical Research Network for the National Heart, Lung, and Blood Institute: Long-acting β_2 -agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2583-2593.
12. Simons F.E.: A comparison of beclomethasone, salmeterol, and placebo in children with asthma. *Canadian Beclomethasone Dipropionate-Salmeterol Xinafoate Study Group. N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1659-1665.
13. Foresi A., Morelli M.C., Catena E.: Low-dose 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.
14. 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. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 836-844.
15. Górski P.: Fenotypy astmy. *Terapia* 2008; 16: 13-16.
16. Kips J.C., O'Connor B.J., Inman M.D. i wsp.: A long-term study of the antiinflammatory effect of low-dose budesonide

- plus formoterol versus high-dose budesonide in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 996-1001.
17. Jarjour N.N., Wilson S.J., Koenig S.M. i wsp.: Control of airway inflammation maintained at a lower steroid dose with 100/50 μg of fluticasone propionate/salmeterol. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 118: 44-52.
 18. Li X., Ward C., Thien F. i wsp.: An antiinflammatory effect of salmeterol, a long-acting β_2 agonist, assessed in airway biopsies and bronchoalveolar lavage in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1493-1499.
 19. Wallin A., Sue-Chu M., Bjermer L. i wsp.: Effect of inhaled fluticasone with and without salmeterol on airway inflammation in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112: 72-78.
 20. Ståhl E.: Respiratory Patients Opinions Survey (RESPONSE): market research for asthma patients in Europe. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 109.
 21. 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.
 22. 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.
 23. Kowalski M.L., Jędrzejczak M., Cirić M.: Efektywność leczenia astmy oskrzelowej w Polsce w ocenie pacjentów – wyniki badania AIRCEE (Asthma Insights & Reality in Central and Eastern Europe). *Alerg. Astma Immun.* 2004; 9: 187-195.
 24. Pauwels R.A., Pedersen S., Busse W.W. i wsp.; START Investigators Group: Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003; 361: 1071-1076.
 25. Stoloff S.W., Stempel D.A., Meyer J. i wsp.: Improved refill persistence with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113: 245-251.
 26. 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.
 27. 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.
 28. Zetterström O., Buhl R., Møller H. i wsp.: Improved asthma control with budesonide/formoterol in a single inhaler, compared with budesonide alone. *Eur. Respir. J.* 2001; 18: 262-268.
 29. Balanag V.M., Yunus F., Yang P.C., Jorup C.: Efficacy and safety of budesonide/formoterol compared with salbutamol in the treatment of acute asthma. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2006; 19: 139-147.
 30. Aalbers R., Backer V., Kava T.T.K. i wsp.: 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.
 31. FitzGerald J.M., Sears M.R., Boulet L.P. i wsp.; Canadian Investigators: Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol reduces asthma exacerbations compared with traditional fixed dosing: a five-month multicentre Canadian study. *Can. Respir. J.* 2003; 10: 427-434.
 32. 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.
 33. 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.
 34. Rabe K.F., Pizzichini E., Stållberg B. i wsp.: 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.
 35. Vogelmeier C., D'Urzo A., Pauwels R. i wsp.: Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 819-828.
 36. Papi A., Paggiaro P.L., Nicolini G. i wsp.; Inhaled Combination Asthma Treatment versus SYmbicort (ICAT SY) Study Group: Beclomethasone/formoterol versus budesonide/formoterol combination therapy in asthma. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 682-689.