

С. В. Зайков, А. Є. Богомолов, Г. Л. Гуменюк
ЕВОЛЮЦІЯ РЕКОМЕНДАЦІЙ GINA. ПРАКТИЧНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ
З АСТМОЮ ЧЕРЕЗ ПРИЗМУ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика, Київ, Україна
ДУ «Національний інститут фізичної та пнеумології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України, Київ, Україна
Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Вінниця, Україна

ЕВОЛЮЦІЯ РЕКОМЕНДАЦІЙ GINA. ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АСТМОЙ ЧЕРЕЗ ПРИЗМУ КЛИНИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ

С. В. Зайков, А. Е. Богомолов, Г. Л. Гуменюк

Резюме

За 28 лет существования базового руководства по диагностике и лечению бронхиальной астмы GINA (Global Initiative for Asthma) произошли изменения в подходах к лечению бронхиальной астмы (БА). GINA – это Глобальная Стратегия лечения и профилактики Бронхиальной Астмы, основанная в 1993 г. в содружестве с Национальным институтом сердца, легких и крови, Национальным институтом здоровья (США) и Всемирной организацией здравоохранения. Первая публикация отчета GINA появилась в 1995 году и получила широкое распространение, заложив основу для рекомендаций по астме во многих странах мира. Можно условно выделить три основных периода эволюции рекомендаций GINA.

Первый период охватил 1993–2004 гг., то есть с момента основания GINA и появления первого отчета до подтверждения экспертами того факта, что ингаляционный путь применения лекарств наиболее приемлем, и у большинства пациентов можно и нужно достигать и поддерживать контроль над БА, а комбинация ингаляционного кортикостероида и бета-агониста длительного действия (ИКС/БАТД) является предпочтительной терапией при персистирующей астме средней тяжести. В этот период уже предлагается выбирать подходы к терапии астмы, основанные на доказательствах, а не на личных взглядах специалистов.

Именно поэтому выделяется второй период (2005–2014 гг.), характеризующийся изменениями основных взглядов на цели лечения БА исключительно на основе данных многочисленных исследований. Были введены такие понятия, как важность партнерства между пациентом и медицинским работником, обучение пациентов, управляемый самоконтроль и цели лечения. GINA рекомендует внедрить подход к лечению БА на основе контроля астмы, а не степени тяжести, при этом соблюдать персонализированный подход в лечении для снижения риска обострений. В алгоритм лечения на шагах 3–5 был введен режим использования ИКС-формотерола для постоянной терапии и по требованию (MART-режим).

Третий период — это период наибольших изменений рекомендаций GINA, когда после получения результатов применения противовоспалительной терапии только для облегчения симптомов в исследованиях SYGMA 1 и SYGMA 2 была подтверждена потенциальная ценность комбинации ИКС/формотерол при лечении БА легкого течения. Использование этой комбинации ИКС/БАТД при необходимости значительно снижает риск обострений у пациентов по сравнению с бета-агонистом короткого действия (БАКД) по требованию, что дает возможность ее применения при любом варианте течения БА — в 2019 г. состоялся очередной пересмотр отчета GINA, в котором использование БАКД больше не рекомендуется как единственный вариант лечения астмы даже для самых легких ее форм. Так, кульминацией этих изменений стало разделение в 2021 г. основного алгоритма лечения астмы на предпочтительную (Путь 1) терапию с ИКС/формотеролом по требованию и альтернативную (Путь 2) терапию с БАКД по требованию.

Авторы статьи подробно рассматривают периоды эволюции GINA, результатом которых стало распределение подходов к лечению на два пути терапии, обеспечивающих достижение цели лечения астмы и персонализированный подход с учетом потребностей

EVOLUTION OF GINA GUIDELINES. PRACTICAL ASPECTS OF
ASTHMA MANAGEMENT THROUGH THE PRISM OF CLINICAL
TRIALS

S. V. Zaikov, F. T. Bogomolov, G. L. Gumeniuk

Abstract

Through the 28 years lifetime of GINA (Global Initiative for Asthma) recommendations, there's been a shift in the paradigm of asthma management. GINA is a Global Strategy of treatment and prophylaxis of asthma, established by National Heart, Lung and Blood Institute in collaboration with National Institute of Health and World Health Organization in 1993. First published in 1995 GINA report has become a widespread consensus, which made a basis for clinical recommendations on asthma worldwide. One can define three major periods in evolution of GINA.

The first period covered 1994–2004 years since GINA originated and first edition published until experts have recognized the advantage of inhaled route of asthma drugs administration. It was proved that in many patients the main goal was establishing asthma control, while combination of inhaled corticosteroid with long-acting beta agonist (ICS/LABA) was a preferred option in moderate persistent asthma. In this period it was recommended to choose an approach to management of asthma, based on scientific evidence, rather than expert's opinion.

In this regard, a second period (2005–2014 years) should be considered outstanding, due to the change in perception of major goals of asthma management, considering exclusively data from numerous studies. Such concepts as patient-medical personnel partnership, patient's education, guided self-control and goals of treatment have been introduced. GINA recommends to use asthma control as a major approach to treatment instead of severity of disease. Personalized treatment should be aimed on exacerbation risk reduction. Steps 3-5 of treatment algorithm were modified to include ICS-formoterol for maintenance therapy and relief of symptoms (MART-therapy).

Third period of GINA started after SYGMA 1 and 2 studies results became available. It was demonstrated that on-demand symptom-relief use of anti-inflammatory therapy with ICS/formoterol combination was highly effective in mild asthma patients. Use of this combination as rescue medication decreased the risk of exacerbation in comparison with short-acting beta agonist (SABA) and may be used in any variant of asthma. Since GINA 2019 edition SABA became not the only one available option even for the mildest forms of asthma. Eventually, in 2021 the culmination of GINA evolution occurred: major algorithm of asthma management has been divided in two tracks: preferred (Track 1) therapy with ICS/formoterol and alternative (track 2) therapy with SABA as rescue medication.

The authors of this article review in details the periods of GINA evolution, resulted in dividing asthma management into two tracks, which provide personalized treatment strategy considering all patient's needs and characteristics such as fast relief of symptoms, decreased risk of exacerbation and establishing asthma control.

Key words: asthma, GINA, evolution of treatment approaches.

Ukr. Pulmonol. J. 2022;30(1):6–14.

и характеристик пациента, а именно: быстрое облегчение симптомов, снижение частоты тяжелых обострений и достижение контроля заболевания.

Ключевые слова: бронхиальная астма, GINA, эволюция подходов к терапии.

Укр. пульмонол. журнал. 2022;30(1):6–14.

Зайков Сергій Вікторович

Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика

Професор кафедри фізіотерпії і пульмонології

д-р мед. наук, професор,

9, вул. Дорогожицька, м. Київ, 04112, Україна.

тел.: 38 044 2755711; zaikov1960@gmail.com

Sergii V. Zaikov

Shupyk National university of healthcare of Ukraine

Professor of the department of phthiisiology and pulmonology

Doctor of medicine, professor.

9, Dorohozhytska st., Kyiv, 04112, Ukraine.

tel.: 38 044 2755711; zaikov1960@gmail.com

Іноді щоб краще йти вперед треба озирнутись назад. Еволюція GINA (Global Initiative for Asthma) почалась ще 28 років тому. GINA — це Глобальна Стратегія Лікування та Профілактики Бронхіальної Астми, заснована у 1993 р. у співдружності з Національним інститутом серця, легень та крові, Національним інститутом здоров'я (США) та Всесвітньою організацією охорони здоров'я. Перша публікація звіту GINA, з'явилася в 1995 році під назвою «Глобальна стратегія лікування та попередження астми» та набула значного поширення, заклавши основу для рекомендацій щодо астми в багатьох країнах світу [1, 9]. Оскільки основний звіт GINA оснований на результатах великої кількості міжнародних клінічних досліджень, можна умовно виділити 3 основні періоди еволюції рекомендацій GINA, тривалість яких складає приблизно по 10 років: 1993–2004, 2005–2014 рр. та з 2015 р. і до тепер.

Перший період охопив 1993–2004 рр., тобто з моменту заснування GINA та появи першого звіту до підтвердження експертами того факту, що інгаляційний шлях застосування ліків є найбільш прийнятним та у більшості пацієнтів з астмою контролю над захворюванням можна і потрібно досягати і підтримувати, а комбінація інгаляційного кортикостероїду та бета-агоніста тривалої дії (ІКС/БАТД) є переважною терапією при персистуючій середньої важкості астми. В цей період вже пропонується обирати підходи до терапії астми, засновані на доказах, а не на існуючих особистих поглядах фахівців [2, 9].

Саме тому виділяється другий період (2005–2014 рр.), що характеризується змінами основних поглядів на цілі лікування бронхіальної астми (БА), виключно на основі даних численних досліджень. Були введені такі поняття, як важливість партнерства між пацієнтом і медичним працівником, навчання пацієнтів, керований самоконтроль та цілі лікування. Глобальна стратегія рекомендує впровадити підхід до лікування БА на основі контролю астми, а не за її тяжкістю [3], а вже у 2014 році, завдяки отриманим результатам та аналізу досліджень STEP, STEAM, STAY, SMILE, COMPASS, AHEAD відбувся суттєвий перегляд звіту GINA. Експертами GINA пропонувалося вже не фокусуватися тільки на контролі БА, а дотримуватися персоніфікованого підходу у лікуванні для зниження ризику загострень астми. В алгоритм лікування на кроках 3-5 був впроваджений режим використання ІКС-формотеролу для постійної терапії та на вимогу, відомий зараз як SMART чи MART режими [4, 9].

Третій період розпочався у 2015 р. і триває до тепер. Це період найбільших змін рекомендацій GINA, коли після отримання результатів застосування протизапальної терапії лише для полегшення симптомів в дослідженнях SYGMA 1 та SYGMA 2 було підтверджено потенційну цінність комбінації ІКС/формотерол (а саме, фіксованої комбінації будесоніду/ формотеролу) при лікуванні БА легкого перебігу. Використання цієї комбінації ІКС/БАТД за потребою значно знижувало ризик загострень у пацієнтів у порівнянні з бета-агоністом короткої дії (БАКД) на вимогу, що тепер дає можливість застосування комбінації будесонід/формотерол у всьому спектрі цього захворювання [5, 6]. Завдяки цьому у 2019 р. відбувся черговий суттєвий перегляд звіту GINA, у якому використання БАКД більше не рекомендується як єдине лікування астми, навіть для найлегших її форм. Так, кульмінацією цих змін стало розділення у 2021 р. основного алгоритму лікування астми на переважну (Шлях 1) та альтернативну (Шлях 2) терапію за вибором препарату для полегшення симптомів: Шлях 1 — переважний — з ІКС/формотеролом на вимогу; Шлях 2 — альтернативний — з БАКД на вимогу [7].

Розглядаючи кожний період еволюції GINA більш конкретно, варто повернутися у 2002-2005 рр., коли звіт GINA стверджував, що повний контроль астми повинен бути метою лікування у всіх пацієнтів з БА [2]. Тоді ж були отримані результати досліджень, які надали докази можливості досягнення контролю астми та встановили перевагу фіксованої комбінації ІКС/БАТД у порівнянні з монотерапією ІКС в досягненні контролю над захворюванням [8, 9].

Одним з таких досліджень було дослідження GOAL (Gaining Optimal Asthma Control). Основною метою дослідження було визначитися, чи можливо досягнути контролю БА, відповідно до цілей лікування астми за рекомендаціями GINA. Дослідники застосовували ступінчасте підвищення дози ІКС у вигляді монотерапії флутиказоном або фіксованої комбінації ІКС/БАТД (сальметерол/флутиказон) у пацієнтів з персистуючою БА різного ступеня важкості аж до досягнення повного або, принаймні, хорошого контролю захворювання (фаза I). Після досягнення повного контролю над ним пацієнти протягом всього періоду дослідження, що залишився, продовжували приймати ту дозу флутиказону або сальметеролу/флутиказону, на якій був досягнутий контроль (фаза II). Дослідження GOAL показало, що у порівнянні з монотерапією ІКС контроль астми досягається за допо-

могою комбінованих препаратів ІКС/БАДД у більшій кількості пацієнтів, у більш ранні терміни і на нижчих дозах ІКС [8]. У цьому добре контрольованому режимі клінічного дослідження лише деякі пацієнти досягли повного контролю над астмою (31% у порівнянні з 19% пацієнтів після збільшення дози ($p < 0,001$) та 41% у порівнянні з 28% через 1 рік для сальметеролу/флутиказону та флутиказону, відповідно), незважаючи на застосування комбінації ІКС/БАТД або монотерапії ІКС протягом тривалого періоду часу [10].

Однак після дослідження залишилося багато практичних питань, оскільки:

- акцент дослідження був направлений на тотальний контроль, тому воно не дозволяє визначити мінімальну ефективну дозу, необхідну для хорошого контролю астми згідно рекомендацій GINA;

- незважаючи на прийом високих доз сальметеролу/флутиказону чи монотерапії флутиказоном тільки частина пацієнтів (41%) отримала повний контроль при тривалому лікуванні впродовж року; пацієнти, які не досягли контролю, застосовували оральні кортикостероїди (ОКС);

- більша частина пацієнтів у всіх групах отримували найвищу дозу ІКС наприкінці лікування як у комбінованому препараті (сальметерол/флутиказон) чи на монотерапії флутиказоном (68% і 76% пацієнтів, на сальметерол/флутиказоні та тільки флутиказоні відповідно);

- застосування результатів в умовах первинної медичної допомоги істотно обмежене дизайном дослідження, яке включало використання високих доз ІКС протягом тривалого періоду без корекції терапії, що проводиться після досягнення та утримання контролю згідно рекомендацій GINA;

- потрібні подальші дослідження, які включають поступову стратегію лікування пацієнтів з БА, що відповідає чинним рекомендаціям [11].

Ці висновки дають можливість припустити, що ці результати, отримані у добре контрольованому режимі клінічного дослідження, будуть ще менш вражаючими у реальній клінічній практиці. Та чи може цей підхід бути застосованим в клінічній практиці взагалі?

А що таке «контроль БА» для пацієнта? Результати дослідження REALISE з участю 8000 пацієнтів у віці 18-50 років продемонструвало відмінність у сприйнятті контролю астми пацієнтами і клінічними проявами БА в реальній клінічній практиці. В цьому дослідженні 45,1% пацієнтів ($n=3611$) мали неконтрольовану астму, відповідно до критеріїв GINA. В той же час, 83,7% ($n=3023$) з цих пацієнтів вважали своє захворювання контрольованим, 69,8% ($n=3023$) з цих пацієнтів вважали своє захворювання несерйозним. Пацієнти сприймали поняття «добре контрольована» астма, як власну здатність керувати симптомами з використанням лише ліків для симптоматичної терапії [12].

В сучасних умовах БАКД для полегшення симптомів, як єдину терапію, застосовують 30-40% пацієнтів з БА [13], тому що вони були першою лінією лікування цього захворювання впродовж 50 років, оскільки раніше астма вважалася лише хворобою бронхоспазму та задоволеність пацієнтів лікуванням БАКД і опора на них підкрі-

плюються швидким полегшенням симптомів, значимістю при екстреній допомозі та лікуванні загострень, а також низькою вартістю такого лікування. Але пацієнти з астмою будь-якого ступеня тяжкості мають ризик загострень і хоча БАКД і забезпечують швидке полегшення симптомів, лікування тільки БАКД пов'язане з підвищеним ризиком загострень, зниженням функції легень, навантаженням на серцево-судинну систему та розвитком астма-залежної смерті [6, 12, 14–19].

Та чи достатньо «Оптимізації контролю симптомів» астми для зниження ризику загострень? Дані того ж дослідження REALISE, проведеного в 11 європейських країнах, показали, що ~24% пацієнтів з контрольованою астмою згідно GINA, мали загострення протягом 12 місяців до включення в дослідження. А це означає що пацієнти з контрольованою астмою також мають ризик виникнення загострень, що потребують лікування ОКС [12].

Слід згадати, що ще з 2007 р. експерти GINA активно шукали нові підходи до терапії БА з метою зниження ризику загострень та смерті, пов'язаних з астмою, та зниження залежності пацієнтів від БАКД на всіх етапах захворювання, тому що надмірна залежність від БАКД і недостатнє використання ІКС пов'язані з ростом смертності пацієнтів [1]. Але з 2014 р. рекомендації GINA вже не фокусуються тільки на контролі астми, а вимагають персонального підходу для зниження ризику загострень та інших наслідків. Дослідження режиму SMART (Symbicort MAintenance & Reliever Therapy — STEP (2004); STAY, COSMOS (2005); STEAM, SMILE (2006); COMPASS, AHEAD (2007)) продемонстрували його ефективність в зниженні загострень та досягненні контролю симптомів [20-26].

Дослідження COMPASS, AHEAD (2007), які досліджували режим будесонід/формотерол як в якості базисної терапії, так і для полегшення симптомів (режим SMART) в порівнянні з режимом ІКС/БАТД (сальметерол/флутиказон) + БАКД довели, що використання комбінації будесонід/формотерол в режимі SMART забезпечило менше тяжких загострень в порівнянні з рівною та вищою підтримуючою дозою комбінації флутиказон/сальметерол + БАКД на вимогу (COMPASS на 39%, AHEAD на 21%) при співставному стабільному контролі астми з групою порівняння, але при більш низькій дозі ІКС (середня добова доза ІКС за перерахунком в групі будесонід/формотерол в режимі SMART становила 750 мкг (COMPASS) та 1230 мкг (AHEAD) та 1000 мкг та 2000 мкг відповідно в групі флутиказон/сальметерол + БАКД) [25, 26].

Отримані дані 7 досліджень режиму SMART, в яких приймали участь більше 16 500 пацієнтів, з яких більше 6600 пацієнтів отримували комбінацію будесонід/формотерол в режимі SMART, дозволили доповнити рекомендації GINA щодо лікування БА на 3-4 кроках терапії для дорослих і підлітків з ≥ 1 загостренням протягом попереднього року, в яких підтверджується, що комбінація ІКС/формотерол як для підтримуючої терапії, так і на вимогу (наприклад, будесонід/формотерол у режимі MART) більш ефективна для зниження загострень астми при такому ж рівні контролю, ніж така ж доза підтримуючої терапії ІКС/БАТД або більш висока доза ІКС (рівень доказовості А) [27].

Та чи був одразу сприйнятий SMART-підхід до лікування пацієнтів з астмою? У 2015 р., тобто через рік після широкого визнання SMART-підходу до лікування БА, було проведено опитування, що включало серед інших і питання про застосування та обізнаність щодо нового режиму. Поінформованість про єдину підтримуючу та полегшувальну терапію (SMART/MART) варіювалась у різних країнах в межах 56-100 %. Багато лікарів (72 %) призначали SMART / MART, але, більшість лікарів (91 % у цілому) спочатку, принаймні частину часу, призначали БАКД або інший бронходилататор на додаток до MART-терапії. Основною причиною призначення БАКД стала наступна думка: «щоб пацієнти почувались у безпеці», бо пацієнти добре знають БАКД (35% лікарів). Інша частина лікарів не надавала ніяких конкретних вказівок при призначенні MART (32 % лікарів). Більшість лікарів вважали, що їхні пацієнти розуміють MART режим «досить добре» (60 %

або «дуже добре» (36 %). Прі цьому лише 37 % пацієнтів мали письмовий план дій щодо астми. Дослідження показало, що для поліпшення результатів лікування астми потрібна краща освіта та обізнаність про неї як пацієнтів, так і лікарів [28].

Але не зважаючи на все, до цих пір не знайшла свого вирішення проблема лікування «легкої» астми, тому що 40-50 % пацієнтів з легкою астмою на 1,2 кроках залишаються поза контролем. Початок лікування таких пацієнтів лише з БАКД навчає їх розглядати БАКД як основне лікування астми, але немає доказів безпеки або ефективності лікування лише цими препаратами. Пацієнти зазвичай вважають, що «мій препарат допомагає мені контролювати мою астму», тому вони часто не бачать необхідності в додатковому лікуванні [29]. Таку тенденцію можна пояснити більш швидким полегшенням симптомів астми внаслідок використання БАКД, що формує у пацієнта

SYGMA 1¹

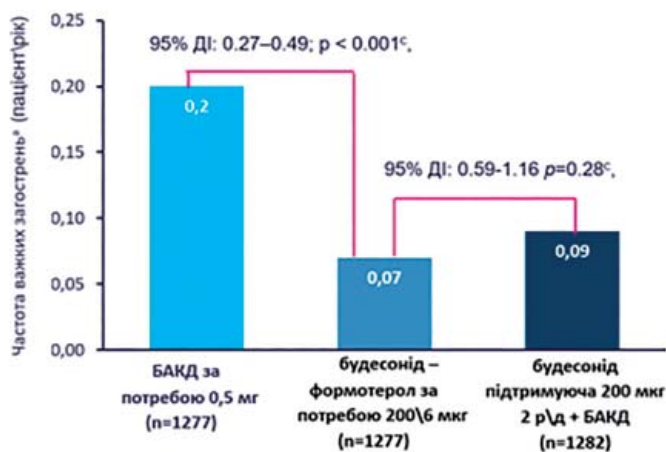


Рис. 1. Щорічна частота важких загострень

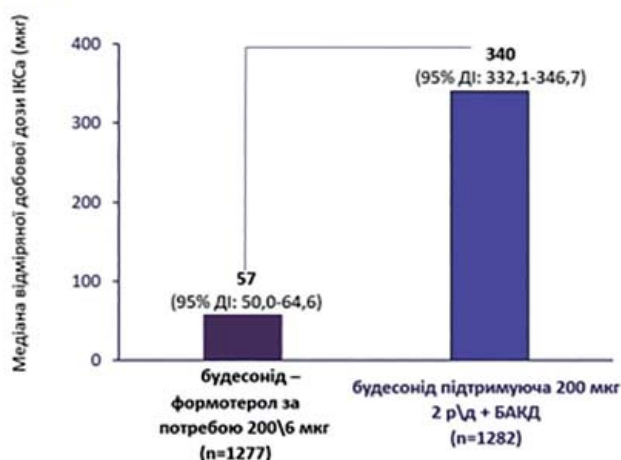


Рис. 2. Стероїдне навантаження.

SYGMA 2¹

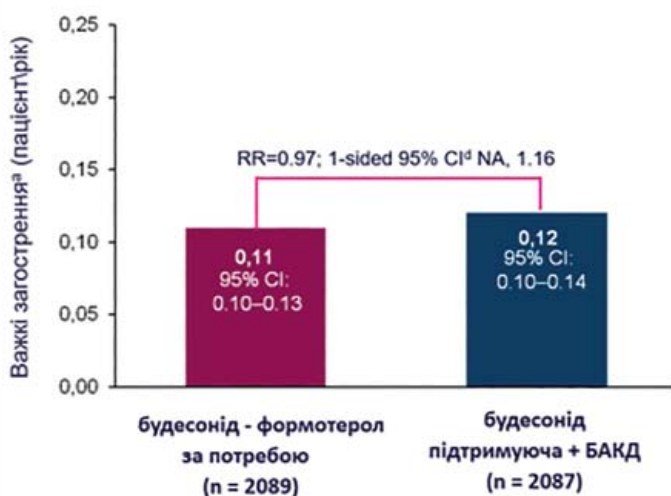


Рис. 3. Щорічна частота важких загострень

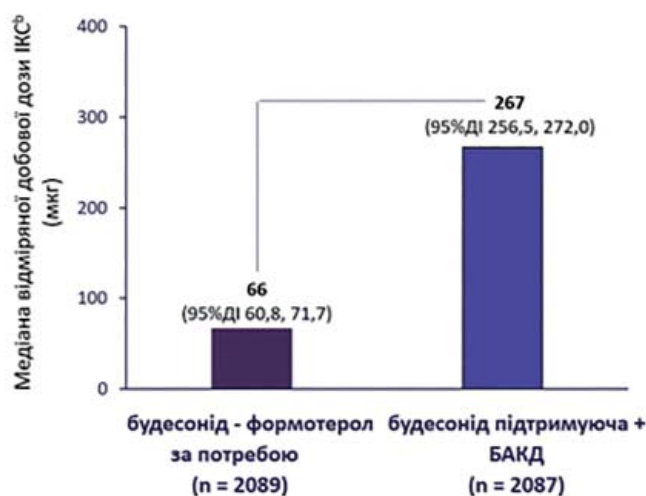


Рис. 4. Стероїдне навантаження.

Примітки: а — в тому числі і випадки застосування у «відкритому режимі» глюкокортикостероїдів, призначених з приводу середньо- і важких загострень або тривалого поганого контролю БА; b — в тому числі і випадки застосування в «незасліпленому» режимі ІКС, призначених протягом важких загострень; с — Р-значення без виправлення на множинність порівнянь; 2 р /д — два рази на добу; ДІ — довірчий інтервал; RR — відносний ризик; SYGMA — дослідження препарату Симбікорт в якості терапії «на вимогу» при БА легкого перебігу. Первинна кінцева точка дослідження (SYmbicort Given as needed in Mild Asthma).

звичку використовувати саме ці препарати. Однак, доведено, що їх надмірне використання поряд із недостатнім використанням ІКС пов'язане з подальшим поступовим зростанням частоти госпіталізацій з приводу тяжких загострень астми та смертності від астми в багатьох країнах світу [30, 31]. Тому експерти GINA наполегливо шукали шляхи уникнення залежності від БАКД, на початку захворювання.

У 2018 р. було опубліковано дані дослідження SYGMA 1, які показали, що комбінація будесонід/формотерол за потребою на 64 % зменшував важкі загострення у порівнянні з використанням БАКД за потребою; і не поступався за цим показником групі підтримуючої терапії будесонідом + БАКД, але з використанням меншої середньодобової дози ІКС на 83 % (рис. 1, 2) [5].

Результати дослідження SYGMA 2 показали, що для зниження важких загострень режим будесонід/формотерол за потребою не поступався за цим показником групі підтримуючої терапії будесонідом + БАКД за потребою, але з меншою середньодобовою дозою ІКС на 75 % (рис. 3, 4) [6].

52-тижневє, відкрите, рандомізоване, багатоцентрове дослідження в реальній клінічній практиці (NOVEL START) з оцінкою використання комбінації будесонід/формотерол за потребою у дорослих хворих на БА, які раніше отримували тільки БАКД за потребою підтвердило результати досліджень SYGMA 1 та SYGMA 2. Терапія комбінацією будесонід/формотерол за потребою у порівнянні з базисною терапією низькими дозами будесоніду та сальбутамолом за потребою знижувала частоту важких загострень на 56 % при зниженні стероїдного навантаження на 71 % [32].

Було проведено ще одне незалежне 52-тижневє відкрите дослідження [33] (PRACTICAL), метою якого було визначити, чи буде ефективна комбінація будесонід/формотеролу за потребою у реальній клінічній практиці. Порівнювали ефективність терапії для полегшення симптомів будесонід/формотерол за потребою проти підтримуючої терапії низької дози будесоніду у дорослих з легкою та помірною астмою, які раніше лікувалися тільки БАКД. Будесонід/формотерол як протизапальний бронхолітик за потребою в реальній клінічній практиці у дорослих хворих на БА знижував щорічну частоту важких загострень на 31 %, кількість звернень за терміною медичною допомогою і призначення системних кортикостероїдів в порівнянні з базисною терапією низькими дозами будесоніду у пацієнтів з легкою астмою. І це було досягнуто при меншому навантаженні кортикостероїдами на 42 % і відсутності різниці в контролі астми.

У POST-HOC аналізі SYGMA 1 було продемонстровано ефекти короточасного застосування будесоніду/формотеролу «за необхідності» для попередження загострень, а саме оцінював вплив протизапального засобу на полегшення симптомів загострення астми. Було встановлено, що при легкій астмі комбінація будесонід/формотерол за потребою зменшує короточасний ризик (впродовж 21 дня) серйозних загострень після одного дня більш високого вживання (більше двох інгаляцій «за потреби»), навіть при загальному

нечастому застосуванні, та може зменшити ризик короточасних важких загострень за рахунок своєчасного прийому підвищених доз ІКС/формотеролу у разі виникнення симптомів. (рис. 5) [34].

Включаючи з першого дня кожного типу терапії полегшення (більше 2, 4, 6 та 8 інгаляцій полегшення на день) для кожного пацієнта. Кількість днів кожного типу терапії полегшення не враховувалося під час лікування та протягом наступних 6 днів, якщо розвивалося важке загострення (за критеріями робочої групи окремих загострень за АТС та ERS). Дані в межах кожного значення скориговані за HR (95% ДІ) і значенню р для кожного порівняння з тербуталіном за необхідності.

Отримані результати досліджень SYGMA 1 та SYGMA 2 дали змогу оновити рекомендації GINA 2019 щодо підходів лікування легкої БА у дорослих і підлітків з 12 років, які стали найбільш значні за останні 30 років! Ці нові рекомендації є кульмінацією 12-річної кампанії GINA з метою отримання доказів нових стратегій лікування легкої астми для зменшення ризику загострення астми та смерті та уникнення залежності від БАКД, на початку захворювання.

Знаковим оновленням GINA від 2019 р. були рекомендації щодо вибору препарату для полегшення симптомів для підлітків та дорослих. GINA-2019 не рекомендує використання лише БАКД вже з Кроку 1, оскільки надмірне застосування БАКД супроводжується збільшенням частоти загострень та летальних наслідків. Незважаючи на те, що інгаляційні БАКД високоефективні для швидкого полегшення симптомів астми, пацієнти, астма яких лікується лише БАКД, мають підвищений ризик смерті від астми (докази А) та невідкладної медичної допомоги, пов'язаної з астмою (докази А), навіть якщо їх симптоми добре контрольовані).

Переважною терапією на Кроках 1–2 є використання засобів, що містять ІКС. У цій якості рекомендовано вже з першого кроку лікування застосовувати ІКС/формотерол у низькій дозі як полегшувальний засіб переважного вибору. Окрім того, на Кроках 3-5 GINA комбінація ІКС/формотерол у низькій дозі є полегшувальним засобом переважного вибору для пацієнтів, яким його призначають одночасно і як підтримуючу терапію. При астмі, що важко піддається лікуванню (Кроки 4-5), із повторними загостреннями також приділяється увага комбінації ІКС/формотерол: перед призначенням біологічної чи додаткової терапії рекомендований перехід на ІКС/формотерол в режимі «базисно та за потребою» (MART) [7]. Цей вибір щодо так званих «молекул швидкої дії» обумовлений наявною доказовою базою та властивостями фіксованої комбінації ІКС (можливо використовувати будесонід чи беклометазон) та швидкодіючого БАТД формотеролу, яка дозволяє швидко впливати на симптоми астми і одночасно контролювати запалення, попереджаючи загострення [35].

У 2020 р. були опубліковані дані дослідження SABINA (SABA use IN Asthma), яке стало глобальною програмою, що оцінювала поточне використання БАКД при астмі у всьому світі. Це дослідження, яке включило 1 064 917 пацієнтів з астмою, продемонструвало, що ~ 40 % пацієнтам з легкою, середньою та тяжкою астмою признача-

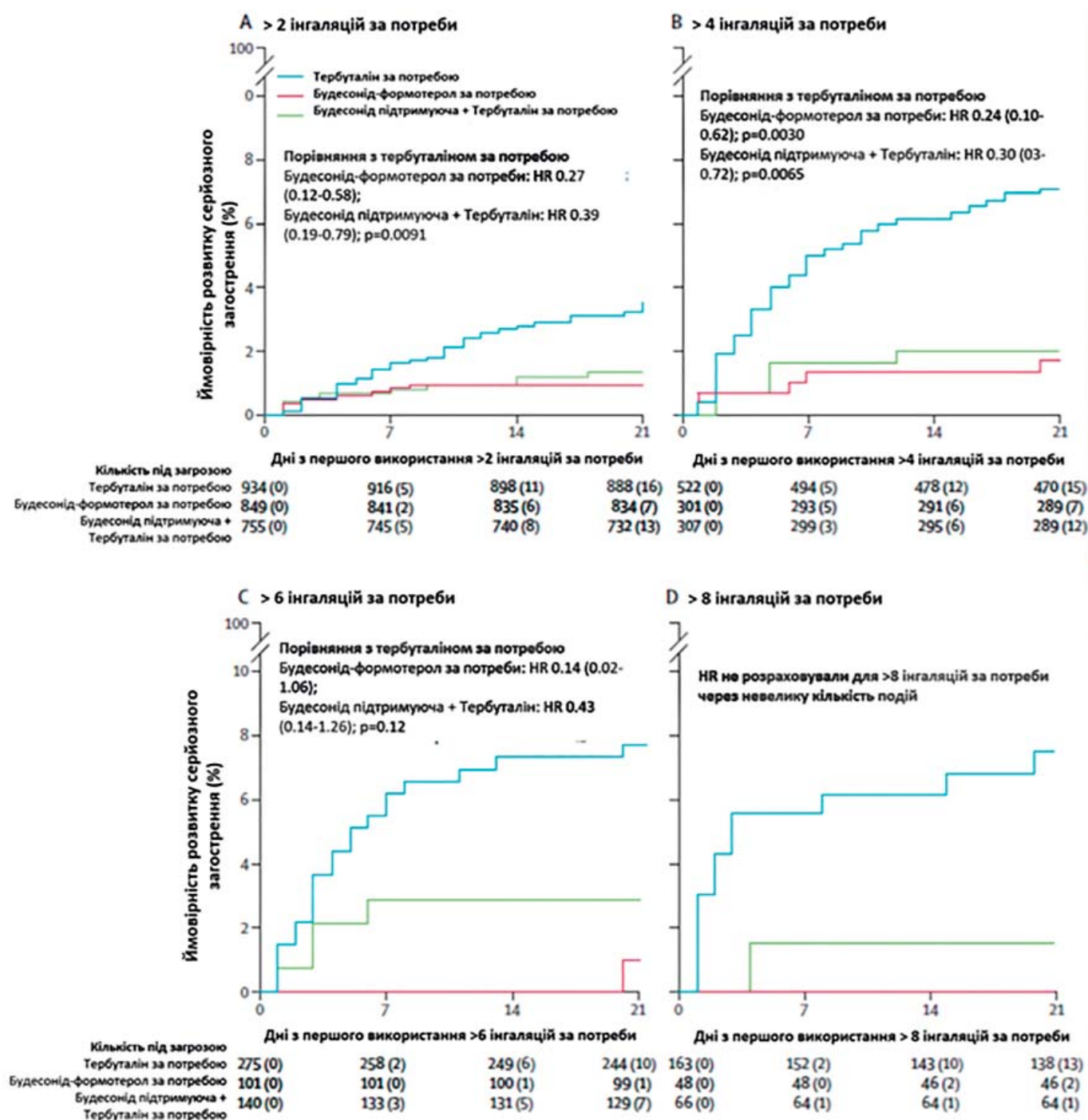


Рис. 5. Ймовірність серйозного загострення протягом 21 дня після першого дня з більш ніж 2 (A), більше ніж 4 (B), більше ніж 6 (C) і більше ніж 8 (D) інгаляцій за потребою.

лося ≥ 3 інгалятори БАКД на рік, що збільшувало на 32 % виникнення загострень БА у порівнянні з пацієнтами, яким призначалося 1-2 інгалятори БАКД на рік незалежно від використання підтримуючої терапії. Результати дослідження показали, що зі зростанням кількості упаковок інгаляторів БАКД, лінійно зростає і кількість загострень БА на рік. Отже, дані SABINA демонструють, що надмірне використання БАКД — це загальна проблема для різних систем охорони здоров'я незалежно від країни, що не відповідає глобальним рекомендаціям, проте, надмірна довіра до БАКД досі залишається реалією терапії БА незважаючи на її тяжкість та прийом ІКС-терапії [36].

Тому вже у 2021 р. експерти GINA знову зробили суттєвий перегляд звіту стратегії лікування, де покроковий підхід до лікування БА був розділений на переважну і альтернативну терапію. GINA-2021 пропонує розглядати 2 «шляхи» лікування астми на всіх кроках її важкості на основі доказів про результати використання двох варіантів терапії для полегшення симптомів:

Шлях 1, з низькою дозою комбінації ІКС/формотерол на вимогу, як ПЕРЕВАЖНА терапія, тому що застосування цього режиму на вимогу зменшує ризик загострень порівняно з використанням БАКД на вимогу, з аналогічним контролем симптомів та показниками функції легень.

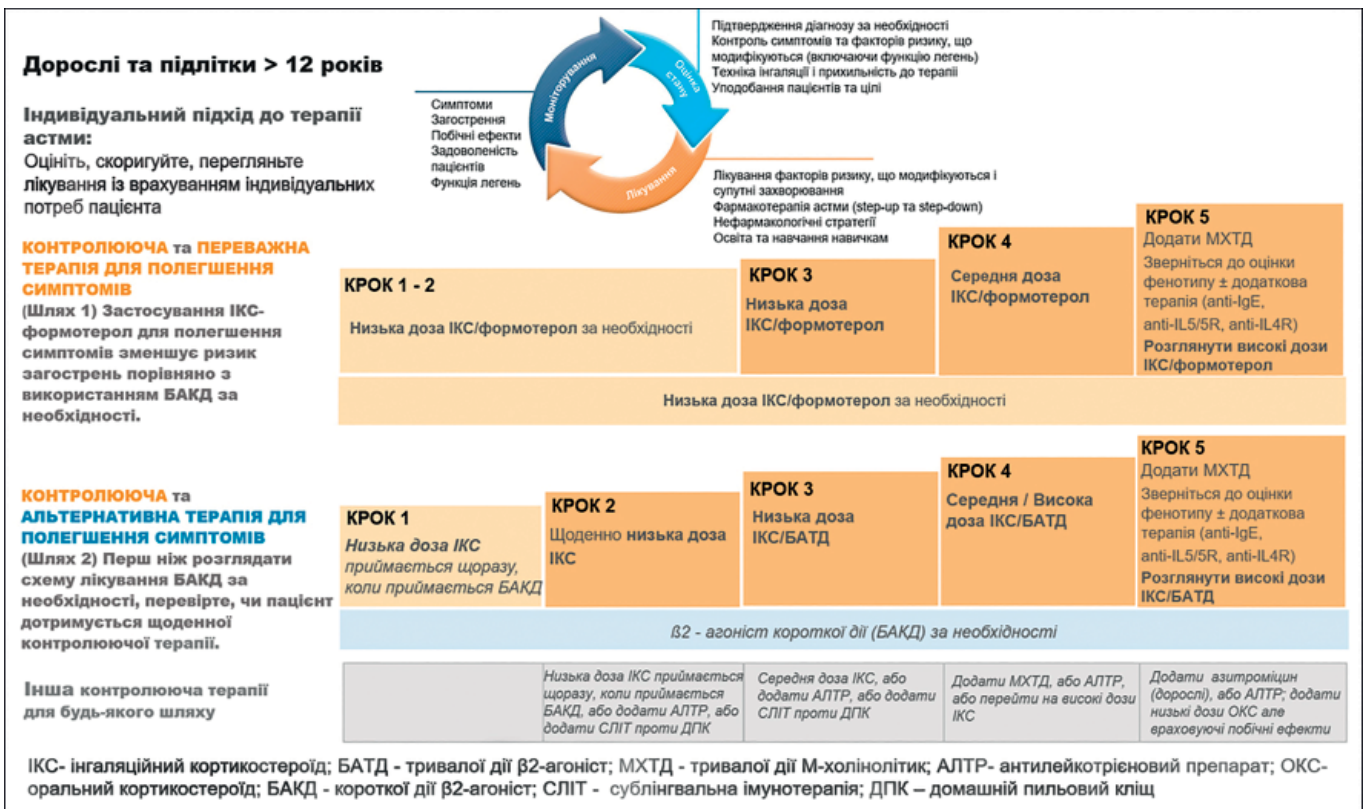


Рис. 6. Індивідуальний підхід до лікування бронхіальної астми у дорослих і підлітків старше 12 років з метою контролю симптомів та зниження майбутніх ризиків.

Шлях 2, з БАКД на вимогу, є АЛЬТЕРНАТИВНИМ підходом, але перш ніж розглядати схему лікування з БАКД на вимогу, треба визначити, чи пацієнт прихильний до щоденного контролера. Якщо ні, то залишається ризик лікування лише БАКД. Тому використовувати Шлях 2 можна тоді, коли Шлях 1 неможливий або не є переважним для пацієнта без загострень на поточній контролюючій терапії (рис. 6).

Шлях 1 (переважна терапія) застосовується, коли пацієнт на будь-якому етапі лікування має симптоми астми, він використовує низьку дозу ІКС/формотерол в одному інгаляторі для полегшення симптомів астми, а на Кроках 3-5 пацієнт приймає ІКС/формотерол як щоденну контролюючу терапію. Разом це називається «підтримуюча та полегшувальна терапія» або «SMART / MART». Режим ІКС/формотерол не слід використовувати як препарат для полегшення симптомів для пацієнтів, яким призначили інший ІКС/БАТД як контролюючу терапію.

Шлях 2 (альтернативна терапія) застосовується тоді, коли на Кроці 1 пацієнт приймає БАКД для полегшення симптомів та низьку дозу ІКС відразу після БАКД лише при виникненні симптомів у комбінованому інгаляторі з ІКС, чи в окремих інгаляторах, а на Кроках 2-5 пацієнт щодня регулярно приймає препарати, що містять ІКС, ІКС/БАТД та БАКД (окремо) для полегшення симптомів. Перш ніж призначити схему з БАКД для полегшення симптомів, потрібно визначити, чи пацієнт дотримується призначеної контролюючої терапії, яка містить ІКС, якщо

він має погану прихильність, то в нього буде підвищений ризик виникнення загострення.

В чому ж основна різниця між Шляхами лікування 1 та 2? Згідно рекомендацій GINA-2021 вибрана терапія для полегшення симптомів — це БАКД або низькі дози ІКС/формотеролу по різному виявляє себе у попередженні загострень. Якщо вибраний Шлях 1, з низькою дозою ІКС/формотеролу на вимогу, застосування ІКС/формотеролу на вимогу зменшує ризик загострень у порівнянні з використанням БАКД на вимогу, з аналогічним контролем симптомів та функцією легень. Якщо обраний Шлях 2, з БАКД на вимогу, це забезпечує тимчасове полегшення доти, поки причина погіршення симптомів не мине, або посилення контролюючої терапії не почне діяти. БАКД для полегшення симптомів менш ефективні в попередженні прогресування до важкого загострення, що вимагає ОКС, ніж використання низьких доз ІКС/формотерол для полегшення симптомів з або без щоденної контролюючої терапії [1].

Таким чином, підходи GINA до лікування астми за останні роки постійно змінювались з урахуванням даних численних досліджень та мета-аналізів, фахівці шукали найефективніші та безпечні тактики лікування БА. Результатом цих змін став розподіл підходів до лікування на 2 ШЛЯХИ терапії, що забезпечують досягнення цілі лікування астми та персоналізований підхід з урахуванням потреб та характеристик пацієнта, а саме: швидке полегшення симптомів, зниження частоти важких загострень та досягнення контролю захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. Available at: www.ginasthma.org
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2002. Available at: www.ginasthma.org
- Boulet L-P, Reddel H, Bateman E, et al. The Global Initiative for Asthma (GINA): 25 years later. *Eur Respir J*. 2019. <https://doi.org/10.1183/13993003.00598-2019>
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2014. Available from: www.ginasthma.org
- O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2018 May 17;378(20):1865–1876. doi: 10.1056/NEJMoa1715274.
- Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, et al. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2018 May 17;378(20):1877–1887. doi: 10.1056/NEJMoa1715275.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. Available at: www.ginasthma.org
- Aalbers R, Vogelmeier C, Kuna P. Achieving asthma control with ICS/LABA: A review of strategies for asthma management and prevention. *Respir Med*. 2016;111:1–7. doi: 10.1016/j.rmed.2015.11.002.
- Kroegel C. Global Initiative for Asthma (GINA) guidelines: 15 years of application. *Expert Rev Clin Immunol*. 2009;5(3):239–249. doi: 10.1586/eci.09.1.
- Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(8):836–844. doi: 10.1164/rccm.200401-0330C. Epub 2004 Jul 15.
- Anthony Durzo. The GOAL study. *Canadian Family Physician*. 2006;52(2):187–189;
- Price D, Fletcher M, van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2014;24:14009. doi: 10.1038/nppjpcrm.2014.9.
- O'Byrne PM, Jenkins C, Bateman ED. The paradoxes of asthma management: time for a new approach? *Eur Respir J*. 2017;50(3):1701103. doi: 10.1183/13993003.01103-2017.
- Dusser D, Montani D, Chanez P, et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy*. 2007;62(6):591–604. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01394.x.
- O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(8):1392–1397. doi: 10.1164/ajrccm.164.8.2104102.
- Ding B, Small M. Disease Burden of Mild Asthma: Findings from a Cross-Sectional Real-World Survey. *Adv Ther*. 2017;34(5):1109–1127. doi: 10.1007/s12325-017-0520-0.
- Bloom CI, Nissen F, Douglas JJ, et al. Exacerbation risk and characterisation of the UK's asthma population from infants to old age. *Thorax*. 2018;73(4):313–320. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-210650.
- Patel M, Pilcher J, Reddel HK, et al. SMART Study Group. Metrics of salbutamol use as predictors of future adverse outcomes in asthma. *Clin Exp Allergy*. 2013 Oct;43(10):1144–1151.
- Haselkorn T, Fish JE, Zeiger RS, et al. TENOR Study Group. Consistently very poorly controlled asthma, as defined by the impairment domain of the Expert Panel Report 3 guidelines, increases risk for future severe asthma exacerbations in The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(5):895–902.e1-4. doi: 10.1016/j.jaci.2009.07.035.
- Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D, 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(9):1403–1418. doi: 10.1185/030079904X2051.
- O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(2):129–136. doi: 10.1164/rccm.200407-884OC.
- Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J*. 2005;26(5):819–828. doi: 10.1183/09031936.05.00028305.
- Rabe KF, Pizzichini E, Ställberg B, 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(2):246–256. doi: 10.1378/chest.129.2.246.
- Rabe KF, Atienza T, Magyar P, et al. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet*. 2006;368(9537):744–753. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69284-2.
- Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract*. 2007;61(5):725–736. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01338.x. Epub 2007 Mar 16. PMID: 17362472; PMCID: PMC1920547.
- Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ, Magnussen H, Quirarte J, Martinez-Aguilar NE, Carlsheimer A. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir Med*. 2007 Dec;101(12):2437–2446. doi: 10.1016/j.rmed.2007.07.014.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018. Available at: www.ginasthma.org
- Chapman KR, Hinds D, Piazza P, et al. Physician perspectives on the burden and management of asthma in six countries: The Global Asthma Physician Survey (GAPS). *BMC Pulm Med* 2017;17:153. <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0492-5>
- Olaguibel JM, Quirce S, Juliá B, et al. Measurement of asthma control according to global initiative for asthma guidelines: a comparison with the asthma control questionnaire. *Respir Res*. 2012;13:50. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-13-50>
- Pavord I, et al. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet* 2018;391:350–400.
- Перцева ТА, Гашинова КЮ. «Трудная» астма: жизнь продолжается. *Здоров'я України*. 2007;8(165):35–36.
- Beasley R, Holliday M, Reddel HK, et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N Engl J Med*. 2019;380:2020–2030.

REFERENCES

- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. Available at: www.ginasthma.org
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2002. Available at: www.ginasthma.org
- Boulet L-P, Reddel H, Bateman E, et al. The Global Initiative for Asthma (GINA): 25 years later. *Eur Respir J*. 2019. <https://doi.org/10.1183/13993003.00598-2019>
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2014. Available from: www.ginasthma.org
- O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2018 May 17;378(20):1865–1876. doi: 10.1056/NEJMoa1715274.
- Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, et al. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2018 May 17;378(20):1877–1887. doi: 10.1056/NEJMoa1715275.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. Available at: www.ginasthma.org
- Aalbers R, Vogelmeier C, Kuna P. Achieving asthma control with ICS/LABA: A review of strategies for asthma management and prevention. *Respir Med*. 2016;111:1–7. doi: 10.1016/j.rmed.2015.11.002.
- Kroegel C. Global Initiative for Asthma (GINA) guidelines: 15 years of application. *Expert Rev Clin Immunol*. 2009;5(3):239–249. doi: 10.1586/eci.09.1.
- Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(8):836–844. doi: 10.1164/rccm.200401-0330C. Epub 2004 Jul 15.
- Anthony Durzo. The GOAL study. *Canadian Family Physician*. 2006;52(2):187–189;
- Price D, Fletcher M, van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2014;24:14009. doi: 10.1038/nppjpcrm.2014.9.
- O'Byrne PM, Jenkins C, Bateman ED. The paradoxes of asthma management: time for a new approach? *Eur Respir J*. 2017;50(3):1701103. doi: 10.1183/13993003.01103-2017.
- Dusser D, Montani D, Chanez P, et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy*. 2007;62(6):591–604. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01394.x.
- O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(8):1392–1397. doi: 10.1164/ajrccm.164.8.2104102.
- Ding B, Small M. Disease Burden of Mild Asthma: Findings from a Cross-Sectional Real-World Survey. *Adv Ther*. 2017;34(5):1109–1127. doi: 10.1007/s12325-017-0520-0.
- Bloom CI, Nissen F, Douglas JJ, et al. Exacerbation risk and characterisation of the UK's asthma population from infants to old age. *Thorax*. 2018;73(4):313–320. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-210650.
- Patel M, Pilcher J, Reddel HK, et al. SMART Study Group. Metrics of salbutamol use as predictors of future adverse outcomes in asthma. *Clin Exp Allergy*. 2013 Oct;43(10):1144–1151.
- Haselkorn T, Fish JE, Zeiger RS, et al. TENOR Study Group. Consistently very poorly controlled asthma, as defined by the impairment domain of the Expert Panel Report 3 guidelines, increases risk for future severe asthma exacerbations in The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(5):895–902.e1-4. doi: 10.1016/j.jaci.2009.07.035.
- Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D, 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(9):1403–1418. doi: 10.1185/030079904X2051.
- O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(2):129–136. doi: 10.1164/rccm.200407-884OC.
- Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J*. 2005;26(5):819–828. doi: 10.1183/09031936.05.00028305.
- Rabe KF, Pizzichini E, Ställberg B, 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(2):246–256. doi: 10.1378/chest.129.2.246.
- Rabe KF, Atienza T, Magyar P, et al. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet*. 2006;368(9537):744–753. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69284-2.
- Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract*. 2007;61(5):725–736. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01338.x. Epub 2007 Mar 16. PMID: 17362472; PMCID: PMC1920547.
- Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ, Magnussen H, Quirarte J, Martinez-Aguilar NE, Carlsheimer A. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir Med*. 2007 Dec;101(12):2437–2446. doi: 10.1016/j.rmed.2007.07.014.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018. Available at: www.ginasthma.org
- Chapman KR, Hinds D, Piazza P, et al. Physician perspectives on the burden and management of asthma in six countries: The Global Asthma Physician Survey (GAPS). *BMC Pulm Med* 2017;17:153. <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0492-5>
- Olaguibel JM, Quirce S, Juliá B, et al. Measurement of asthma control according to global initiative for asthma guidelines: a comparison with the asthma control questionnaire. *Respir Res*. 2012;13:50. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-13-50>
- Pavord I, et al. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet* 2018;391:350–400.
- Pertseva TA, Gashinova KYU. «Трудная» астма: жизнь продолжается. *Здоров'я України*. 2007;8(165):35–36.
- Beasley R, Holliday M, Reddel HK, et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N Engl J Med*. 2019;380:2020–2030.

33. Hardy J, Baggott C, Fingleton J, et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394:919–928.
34. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Effect of a single day of increased as-needed budesonide-formoterol use on short-term risk of severe exacerbations in patients with mild asthma: a post-hoc analysis of the SYGMA 1 study. *Lancet Respir Med*. 2020. Available at: www.thelancet.com/respiratory
35. Jorup C, Lythgoe D, Bisgaard H. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in adolescent patients with asthma. *Eur Respir J*. 2018;51(1):1701688.
36. Bloom CI, Cabrera C, Arnetorp S, Coulton K, Nan C, van der Valk RJP, Quint JK. Asthma-Related Health Outcomes Associated with Short-Acting β_2 -Agonist Inhaler Use: An Observational UK Study as Part of the SABINA Global Program. *Adv Ther*. 2020;37(10):4190–4208. doi: 10.1007/s12325-020-01444-5.
37. Nwaru BI, Ekström M, Hasvold P, et al. Overuse of short-acting β_2 -agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. *European Respiratory Journal*. 2020;55(4):1901872. DOI: 10.1183/13993003.01872-2019
38. Janson C, Menzies-Gow A, Nan C, et al. SABINA: An Overview of Short-Acting β_2 -Agonist Use in Asthma in European Countries. *Adv Ther*. 2020;37(3):1124–1135. doi: 10.1007/s12325-020-01233-0.
33. Hardy J, Baggott C, Fingleton J, et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394:919–928.
34. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Effect of a single day of increased as-needed budesonide-formoterol use on short-term risk of severe exacerbations in patients with mild asthma: a post-hoc analysis of the SYGMA 1 study. *Lancet Respir Med*. 2020. Available at: www.thelancet.com/respiratory
35. Jorup C, Lythgoe D, Bisgaard H. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in adolescent patients with asthma. *Eur Respir J*. 2018;51(1):1701688.
36. Bloom CI, Cabrera C, Arnetorp S, Coulton K, Nan C, van der Valk RJP, Quint JK. Asthma-Related Health Outcomes Associated with Short-Acting β_2 -Agonist Inhaler Use: An Observational UK Study as Part of the SABINA Global Program. *Adv Ther*. 2020;37(10):4190–4208. doi: 10.1007/s12325-020-01444-5.
37. Nwaru BI, Ekström M, Hasvold P, et al. Overuse of short-acting β_2 -agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. *European Respiratory Journal*. 2020;55(4):1901872. DOI: 10.1183/13993003.01872-2019
38. Janson C, Menzies-Gow A, Nan C, et al. SABINA: An Overview of Short-Acting β_2 -Agonist Use in Asthma in European Countries. *Adv Ther*. 2020;37(3):1124–1135. doi: 10.1007/s12325-020-01233-0.