



Prof. dr hab. n. med.
Bernard Panaszek
ORCID
0000-0002-6763-8012

Państwowa Wyższa Szkoła
Zawodowa im. Witelona
Legnica

TERAPIA

Doraźne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów w astmie oskrzelowej

– wygrana potyczka faktów z mitami

Emergency use of inhaled glucocorticosteroids in bronchial asthma

– won battle between facts and myths

S U M M A R Y

Basic research combined with clinical observations radically changed the paradigm of emergency glucocorticoid use by demonstrating the rapid action of these drugs, which is visible shortly after their use. The scale of paradigm changes is most clearly illustrated by the new approach to the use of inhaled glucocorticosteroids (ICS) in bronchial asthma, which is expressed in the GINA 2020 report, which recommends the use of ICS in all patients with asthma not only regularly in chronic treatment, but also interventional if necessary (as-needed). Secondly, the paradigm of short-acting beta-2 adrenoceptor agonists (SABA) is shifting as they lose the dominant role of reliever medication, with the exception of children under 5 years of age, in whom SABA is given of choice for relief asthma symptoms, but preferably simultaneously with wGKS. In other age groups, ICSs combined with formoterol (adults and adolescents over 12 years of age) and ICS administered together with SABA by children aged 6–11 have become procedures of choice to alleviate the symptoms of the disease. The combination of ICS and formoterol should be the preferred treatment relieving the symptoms of the disease in cases of mild asthma adults and adolescence above 12 y.o. in which the patient requires emergency treatment no more than twice a month.

Badania podstawowe w połączeniu z obserwacjami klinicznymi radykalnie zmieniły paradygmat stosowania glikokortykosteroidów w stanach nagłych, poprzez wykazanie wczesnego działania tych leków, widocznego w krótkim czasie po ich zastosowaniu. Skalę zmian paradygmatu obrazuje w największym wymiarze nowe podejście do stosowania wziewnych glikokortykosteroidów (wGKS) w astmie oskrzelowej, które wyraża raport GINA 2020, zalecający stosowanie wGKS u wszystkich chorych na astmę nie tylko regularnie w leczeniu przewlekłym, ale również interwencyjnie w razie potrzeby (doraźnie). Wtórnie zmienia się też paradygmat stosowania krótkodziałających agonistów receptora beta-2-adrenergicznego (SABA) które tracą dominującą pozycję leku doraźnego, z wyjątkiem dzieci w wieku poniżej 5 lat, u których SABA podaje się z wyboru doraźnie dla złagodzenia objawów astmy, ale najlepiej równocześnie z wGKS. W innych grupach wiekowych preferowanym postępowaniem łagodzącym objawy choroby stało się podanie wGKS w połączeniu z formoterolem (dorośli i młodzież w wieku powyżej 12. r.ż.) oraz wGKS przyjmowane interwencyjnie razem z SABA przez dzieci w wieku 6–11 lat. Kombinacja wGKS i formoterolu powinna być preferowanym leczeniem doraźnym łagodzącym objawy choroby w przypadkach astmy lekkiej dorosłych i młodzieży powyżej 12 r.ż., w której pacjent wymaga leczenia doraźnego nie częściej niż dwa razy w miesiącu.

Słowa kluczowe:

astma oskrzelowa,
pozagenomowe
działanie
glikokortykosteroidów,
doraźnie stosowanie
wGKS,

Key words:

asthma, nongenomic
effect of
glucocorticosteroids,
ICS, as-needed
treatment, reliever
treatment, initial
treatment

Panaszek B: Doraźne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów w astmie oskrzelowej. *Alergia*, 2021, 1; 30-33

Global Initiative on Asthma (GINA) corocznie aktualizuje swoje wytyczne, bieżące wskazania do modyfikacji terapii choroby na podstawie wyników badań nad astmą oskrzelową opublikowanych w roku poprzedzającym aktualne wydanie raportu, poddanych wnikliwej analizie przez ekspertów międzynarodowego gremium naukowego, powołanego do zwalczania choroby [1]. Obserwacje ostatnich lat, analizowane w 2019 roku zmieniły całkowicie pogląd na wykorzystanie leków, należących do

grupy krótko działających agonistów receptora beta-2 adrenergicznego (SABA – short acting β -2-agonists), odkrycie których zmodyfikowało i odmieniło pozytywnie historię terapii astmy, ale przez dziesięciolecia traktowano je, jako jedynę leki interwencyjne (as-needed), ratunkowe, stosowane na żądanie (on demand) w nasileniu objawów choroby [2]. Z kolei wziewne glikokortykosteroidy (wGKS) zyskały pozycję leków pierwszej linii w kontrolowaniu zapalenia dróg oddechowych w astmie, wydawały się działać tylko z opóź-



nieniem poprzez receptor cytoplazmatyczny przez co były traktowane, jako preparaty mało użyteczne w terapii interwencyjnej [3]. Pojawienie się długo działających agonistów receptorów β -2-adrenergicznych (LABA – long acting beta-2 agonists) umożliwiło skuteczną terapię komplementarną z wGKS, która, po wykryciu LABA o szybkim początku działania to jest formoterolu, mogła przebiegać w algorytmie MART (maintenance and reliever therapy) – leczenia podtrzymującego oraz interwencyjnego (doraźnego) [4].

Paradygmat zastosowania tych leków w planie terapii astmy nie zmieniał się jednak przez długie lata, do momentu, kiedy okazało się, że podanie interwencyjne SABA z wGKS i formoterolu z wGKS skuteczniej kontroluje objawy astmy niż każdy z tych leków podany osobno [5].

Zaskakująco stwierdzono ponadto, że wGKS podany interwencyjnie wykazuje aktywność szybszą i skuteczniejszą od spodziewanej, a w efekcie można go stosować u wszystkich chorych na astmę oskrzelową w terapii przewlekłej i interwencyjnej (as- needed), nie wyłączając w pewnych okolicznościach dzieci poniżej 5. roku życia [6].

Przedstawione powyżej obserwacje zostały opracowane w raporcie GINA 2020 w formie wytycznych, które rewolucjonizują poglądy na temat stosowania doraźnego SABA, formoterolu, a zwłaszcza wGKS nie tylko interwencyjnie, ale również w terapii inicjującej leczenie astmy lekkiej [7]. Astma lekka obejmuje szerokie spektrum problemów klinicznych, w których główną kwestię stanowiło dotąd postępowanie w fenotypie astmy sporadycznej (epizodycznej), w aspekcie doraźnego podania wGKS w epizodycznym zaostrzeniu objawów choroby [6].

Interwencyjne stosowanie wGKS w astmie oskrzelowej

Wprowadzenie wGKS do terapii astmy zmieniło radykalnie skuteczność leczenia choroby, wyrażoną znacznym spadkiem częstości jej zaostrzeń, a także liczby i czasu hospitalizacji pacjentów z powodu ciężkiego napadu/zaostrzenia, określanego historycznie stanem astmatycznym.

Niedługo potem stwierdzono, że wczesne włączenie wGKS w leczenie astmy lekkiej, także u dzieci, ma istotny pozytywny wpływ na przebieg naturalny choroby, zmniejsza niebezpieczeństwo wystąpienia ciężkich zaostrzeń, wydłuża czas do pierwszego ciężkiego zdarzenia wywołanego astmą, zapewnia lepszą kontrolę objawów i poprawę parametrów spirometrycznych u chorych na astmę lekką [8].

Szybki początek działania rozkurczowego pojedynczej dawki wGKS został pierwszy raz udokumentowany przez Ellul-Micallef R, i wsp. [9] w latach 80-tych ubiegłego wieku, kiedy stwierdzono, że wzrost PEF (peak expiratory flow) wystąpił już w pierwszej godzinie po inhalacji budezonidu, ponadto był istotnie wyższy niż po podaniu doustnym referencyjnych dawek budezonidu i prednizolonu u chorych na astmę oskrzelową przewlekłą.

Kilka lat później Engel T, i wsp. [10] wykazali, że w grupie pacjentów z przewlekłą astmą, FEV1 w 3. godzinie

po inhalacji budezonidu była znacząco wyższa, niż po placebo, a efekt ten utrzymywał się przez co najmniej 9 godzin. Wykazana w badaniu wczesna poprawa FEV1 po pojedynczej dawce 1600 μ g budezonidu u pacjentów, którym na kilka dni przed doświadczeniem odstawiono wGKS sugerowała, że wGKS może być użyteczny w profilaktyce i leczeniu zaostrzeń astmy.

Obserwacje kliniczne sprzeczne z obowiązującym paradygmatem późnego początku aktywności glikokortykosteroidów, związanej z czasem koniecznym do ich dotarcia do receptora cytoplazmatycznego i spowodowania transkrypcji genów (6-8 godzin) były zapewne inspiracją do badań molekularnych, poszukujących innych mechanizmów działania leków [11]. Okazało się, że kontakt glikokortykosteroidu z błoną komórkową aktywnej krwinki immunokompetentnej (limfocytom, mastocytom, bazofiliom) powoduje uruchomienie różnych mechanizmów błonowych i układów wewnątrzkomórkowych, głównie szlaków przekazu informacji w układzie kinaz, co skraca drogę i czas do uzyskania efektu działania leków [12, 13].

Ten niegenomowy mechanizm działania wGKS bez bezpośredniego udziału glikokortykoidowego receptora cytoplazmatycznego polega na nieswoistym wpływie leku na błonowe kanały jonowe, wapniowe, sodowo-potasowe, chlorkowe, powodującym stabilizację błony komórkowej, zachowanie jej ciągłości i płynności [3]. Ponadto aktywowany receptor błonowy wGKS, należący do grupy białek G powoduje syntezę wtórnych przekazników komórkowych, indukując trójfosforan inozytolu (IP3), powodując wzrost aktywności śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (NO) i otwarcie drogi sygnałowej cAMP, a w końcu rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli [13].

Jednoczesne niegenomowe pośrednie działanie na receptor cytoplazmatyczny skutkuje uwolnieniem kinaz tyrozynowych Src z kompleksu Hsp90, a nie tylko, jak w szlaku genomowym, dysocjację białek szoku cieplnego - Hsp90 [3].

Wszystkie opisane zjawiska przemawiają za możliwością wczesnego działania wGKS poprzez zmniejszenie obrzęku błony śluzowej, aktywności gruczołów śluzowych i rozkurczu oskrzeli w astmie. Wanner A, i wsp. [12] wykazali, że wziewny flutikazon podnosi stężenie miejscowe noradrenaliny poprzez hamowanie zwrotne wychwyty hormonu, co skutkowało skurczem naczyń i zmniejszeniem obrzęku błony śluzowej oskrzeli poprzez stymulację receptorów α -1-adrenergicznych w ciągu 30-60 min od podania leku. Z kolei, w eksperymencie na zwierzętach stwierdzono, że budezonid znosił skurcz mięśni gładkich tchawicy świnki morskiej, wywołany histaminą na drodze szybkiego (w ciągu 15 min), niegenomowego działania glikokortykosteroidu poprzez wpływ na wzrost stężenia cAMP [13].

Wraz z postępem badań nad pozagenomowym, wczesnym działaniem wGKS wzrosło również zainteresowanie podawaniem interwencyjnym (doraźnie, na żądanie) wGKS w razie pogorszenia astmy z nadzieją, że takie postępowanie zapobiegnie ciężkiemu zaostrzeniu choroby i nadużywaniu przez pacjentów leków rozkurczowych [14].

Istnieje wiele badań wykazujących, że nawet małe dawki wziewnych kortykosteroidów mogą zapobiec

atakami astmy, niekiedy zakończonych zgonem pacjenta [5].

Dlatego wszyscy chorzy na astmę powinni być leczeni wGKS regularnie lub w razie potrzeby, nie wyłączając dzieci poniżej 5. roku życia, monitorowanych przez 3 miesiące w ramach wizyt kontrolnych [15,16,17]. Co więcej, skuteczność terapii wGKS w algorytmie leczenia przewlekłego lub/i doraźnego w tej grupie wiekowej może potwierdzać sugestię rozpoznania astmy oskrzelowej (ex iuvantibus) [17].

Próby stosowania wGKS w ciężkich zaostrzeniach astmy oskrzelowej

Zaostrzenie choroby stanowi odrębny problem terapeutyczny w astmie oskrzelowej, wymagający dostosowania leczenia do dynamicznie zmieniających się objawów i stanu klinicznego pacjenta [1]. Epizod szybko lub wolno narastającej duszności, kaszlu, świszczącego oddechu, i/lub uczucia ściskania w klatce piersiowej może być oceniany jako lekki, umiarkowany lub ciężki, może wydarzyć się w każdym momencie życia chorego na astmę przewlekłą, albo stanowić pierwsze zdarzenie, sygnalizujące początek choroby [18]. Niewystarczająca skuteczność leków rozkurczowych w takiej sytuacji, a w konsekwencji progresja objawów do ciężkiego zaostrzenia wymaga podania systemowych glikokortykosteroidów [19]. Zachęcające wyniki badań nad niegenomowym wczesnym/szybkim działaniem leków zainicjowały próby kliniczne zastosowania wGKS w przypadkach ciężkiego zaostrzenia astmy, które wykazały ich istotną skuteczność w opanowaniu stanu klinicznego często zagrażającego życiu pacjenta.

Stwierdzono mianowicie, że można opanować objawy ciężkiego zaostrzenia astmy podawaniem wysokich dawek wGKS dodanych do leków rozkurczowych (salbutamolu) zarówno u dorosłych, jak i u dzieci, ze skutecznością porównywalną z systemowymi glikokortykosteroidami [20].

Niektóre prace wykazały nawet większą skuteczność wziewnego flutikazonu podawanego co 10 min w dawce 500 µg w ciągu 3 godzin (łączna dawka 9 mg) od dożylnie podanej jednej dawki (500 mg) hydrokortyzonu [21]. W zaostrzeniu umiarkowanym astmy wstępne dodanie wGKS do salbutamolu i utrzymanie zasady częstego podawania wGKS w 1. godzinie zaostrzenia astmy (co 10 min) i utrzymaniu tego rytmu podawania leku przez 2-3 godziny poprawia czynność płuc, wyrażoną wzrostem PEF i FEV1, w stopniu eliminującym konieczność podania glikokortykosteroidów systemowych [22]. Edmonds ML, i wsp. [23] na podstawie przeglądu publikacji RCT w bazie Cochrane wykazali, że terapia dużymi, często powtarzanymi dawkami wGKS ogranicza liczbę przyjęć do szpitala pacjentów dorosłych i dzieci z ostrą astmą, którzy nie byli leczeni doustnymi lub dożylnymi kortykosteroidami. Wydaje się również, że wczesne podanie wGKS w zaostrzeniu astmy może zmniejszać liczbę hospitalizacji, gdy są stosowane dodatkowo do systemowych glikokortykosteroidów, ale najnowsze wyniki badań nie są jednoznaczne w tym zakresie [24]. Konieczne są dalsze badania w celu ustalenia najbardziej skutecznego dawkowania wGKS, odpowiedniego systemu wytwarzania aerozolu oraz określenia, którzy pacjenci

z największym prawdopodobieństwem skorzystają na terapii wGKS.

Synergia działania wGKS i leków rozkurczowych podanych doraźnie - poprawa kontroli choroby i bezpieczeństwa terapii

Leki rozkurczowe SABA i LABA (long acting β-2 agonists) mają podstawowe znaczenie w terapii astmy. SABA (salbutamol, fenoterol, terbutalina) przez ostatnie 4 dekady zajmowały dominującą pozycję leków pierwszego wyboru interwencyjnego leczenia zaostrzenia objawów choroby, co było kolejnym paradygmatem terapii choroby. W pewnym momencie okazało się, że jeden z leków należących do LABA - formoterol, posiada również właściwość szybkiego działania rozkurczowego, porównywalnego z SABA, co potwierdziły badania Małolepszego J. i wsp. [25].

Ponadto, wiele badań dotyczących ryzyka poważnych objawów ubocznych (głównie zgonu) w wyniku przedawkowania SABA wskazywało na brak ochronnego działania wGKS, co w Wielkiej Brytanii zostało uznane za główną przyczynę zgonów pacjentów badanych w ramach National Review of Asthma Deaths (NRAD) [26, 27, 28].

W efekcie, zwrócono uwagę na istotę działania synergistycznego, komplementarnego wGKS i długo działających agonistów receptorów β2-adrenergicznych, które wyraża się większą skutecznością kombinacji tych 2 leków w porównaniu ze stosowaniem każdego z nich osobno. Między innymi z tego powodu, kolejnym etapem modyfikacji terapii skojarzonej w leczeniu astmy oskrzelowej było wprowadzenie wGKS -formoterolu z jednego inhalatora początkowo do leczenia przewlekłego (podtrzymującego) i doraźnego choroby w algorytmie MART [4].

Według GINA 2020, preferowanym lekiem łagodzącym objawy astmy jest wGKS w połączeniu z formoterolem dla dorosłych i młodzieży powyżej 12 r.ż. oraz wGKS przyjmowany wtedy, gdy zajdzie potrzeba zastosowania SABA u dzieci w wieku 6-11 lat [1]. Te przełomowe zalecenia dotyczące wstępnego podawania wGKS - formoterolu w razie potrzeby w łagodnej astmie i łagodzeniu objawów tego fenotypu choroby są poparte licznymi badaniami szczegółowo opisanymi w dokumentacji GINA [6,7,29,30]. Zatem, u osób z łagodną astmą, zdefiniowaną jako postać kliniczna, wymagająca leczenia doraźnego w szerokim kryterium czasowym tzn. nie częściej niż dwa razy w miesiącu, preferowanym sposobem leczenia jest połączenie wGKS i formoterolu podawanych doraźnie [30].

Biorąc pod uwagę ryzyko, że pacjenci z łagodną lub sporadyczną (przerwaną) astmą mogą nie stosować wGKS, ale wyłącznie SABA w leczeniu choroby, zalecenie GINA 2020 dotyczące stosowania wGKS-formoterolu w razie potrzeby zapewnia duży profil bezpieczeństwa gwarantowany lekiem przeciwzapalnym i zwiększoną skuteczność rozkurczową w przypadku zaostrzenia astmy [27]. Podejście to zostało początkowo poparte dwoma dużymi badaniami klinicznymi, które wykazały równoważność leczenia wGKS – formoterolem w ciężkich zaostrzeniach choroby w porównaniu z podawanymi codziennie niskimi dawkami wGKS oraz SABA podawanymi doraźnie [7,30]. Jedno z tych badań,



obejmujące dużą grupę chorych na astmę wykazało przekonujące wyniki przewagi doraźnego stosowania połączenia wGKS z formoterolem za pomocą którego uzyskano większą o 64% redukcję ciężkich zaostrzeń astmy lekkiej w porównaniu z leczeniem wyłącznie SABA [29]. W dwóch kolejnych 12-miesięcznych pragmatycznych badaniach otwartych (real life) wykazano, że podawane doraźnie wGKS - formoterol powodowały znaczną redukcję ciężkich zaostrzeń w porównaniu z samymi SABA, i w porównaniu ze stałymi dawkami wGKS [2,31]. Dodatkowo wykazano, że osoby stosujące doraźnie formoterol i wGKS stosowały mniejszą dawkę wGKS w porównaniu z osobami stosującymi regularne dawki wGKS [6]. Znaczenie tych badań podkreśla liczebność grupy pacjentów włączonych do obserwacji, która obejmowała około 10 000 osób chorych na astmę.

Od 2006 r. o wyborze opcji terapeutycznej astmy przewlekłej decyduje poziom kontroli choroby (niekontrolowana, częściowo kontrolowana, całkowicie kontrolowana) ale nadal stopnie ciężkości sugerują zakres terapii wstępnej (początkowej, inicjującej) [6]. Wspomniane już wyżej badanie NRAD wskazuje jak ważna jest terapia wstępna astmy oparta o stopień ciężkości i współczesną wiedzę z zakresu działania wGKS, a następnie uzyskanie i utrzymanie kontroli choroby [14]. Badanie NRAD wykazało bowiem, że około dwie trzecie osób zmarłych z powodu astmy, chorowało na astmę łagodną lub umiarkowaną, w której leczeniu dominowały leki rozkurczowe z grupy SABA bez ochrony przeciwzapalnej w postaci doraźnej aplikacji wGKS.

GINA 2020 rekomenduje wykorzystanie wiedzy o synergii działania leków rozkurczowych i wGKS dla poprawy kontroli choroby i bezpieczeństwa pacjentów dorosłych chorych na astmę w wieku powyżej 12 r.ż. proponując następującą kompilację leków interwencyjnych w 5. stopniowym algorytmie terapii:

• **Stopień 1 (astma lekka sporadyczna)** – wGKS stosowany zawsze, gdy konieczne jest podanie SABA

• **Stopień 2 (astma lekka przewlekła)** – doraźnie wGKS plus formoterol w jednym inhalatorze alternatywnie do wGKS-SABA

• **Stopień 3 (astma przewlekła umiarkowana)** – doraźnie małe dawki wGKS/ formoterolu stosowane również codziennie w leczeniu przewlekłym zgodnie z zasadą SMART (single maintenance and reliever therapy - pojedyncza terapia podtrzymująca i doraźna)

• **Stopień 4 (astma ciężka)** - doraźnie wGKS/ formoterolu jeśli codziennie w leczeniu przewlekłym stosuje się średnie dawki wGKS/formoterol zgodnie z zasadą SMART, alternatywnie doraźnie SABA jeśli wybiera się opcję terapii przewlekłej wGKS plus LAMA (long acting muscarinic antagonists)

• **Stopień 5. (astma ciężka)** - doraźnie wGKS/ formoterolu jeśli codziennie w leczeniu przewlekłym stosuje się wysokie dawki wGKS/formoterol zgodnie z zasadą SMART. Intensyfikacja terapii: dodanie LAMA, leki biologiczne (przeciwciała monoklonalne). Alternatywnie/opcjonalnie - doraźnie SABA.

W grupie dzieci w wieku 6-11 lat wGKS należy podać doraźnie niezależnie od stopnia terapii astmy gdy występuje konieczność podania SABA [1]. Różnorodność wytycznych, lokalnych ale ważnych i opiniotwórczych, wynikających z trudności ocen, często niejednorodnych grup badanych pacjentów, obserwuje się w zakresie doraźnego stosowania wGKS u dzieci poniżej 5. roku życia. Raport GINA 2020 cytuje badania przemawiające za opcjonalnym podawaniem doraźnym i okresowym wGKS w grupie wiekowej dzieci przedszkolnych, u których występują okresowe objawy astmy, szczególnie indukowane infekcjami wirusowymi [15, 16]. Opcjonalnie wskazuje się również na możliwość podania dziecku poniżej 5. r.ż. przez rodzinę/opiekuna wstępnie w warunkach domowych w zaostrzeniu astmy dużej dawki wGKS przed przekazaniem pacjenta do miejsca pomocy specjalistycznej [17].

Prace nadesłano

17.03.2021

Zaakceptowano do druku 24.03.2021

Konflikt interesów nie występuje. Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Adres do korespondencji:
Bernard Panaszek
Gabinet Internistyczny -
Alergologiczny
50-434 Wrocław,
ul. Generała Ignacego
Prądzyńskiego 14/1A
e-mail: bernard.panaszek@gmail.com

Piśmiennictwo: 1. 2020 Global Initiative for Asthma. Available from www.ginasthma.org 2. 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 (10202): 919–928. 3. Grzanka A, Jarzab J. Nongenomic effects of glucocorticoids, an important mechanism of inhaled glucocorticoids action in asthma. *Pneumonol Alergol Pol.* 2009;77:453-9. 4. Grzelewska-Rzymowska I, Górski P. Leczenie astmy wziewnymi glikokortykosteroidami i długo działającymi beta-2- agonistami – leczenie podtrzymujące i doraźne. *Pediatr Med. Rodz.* 2014;10:15-24 5. Chung K, Wenzel S, Brozek J et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43 (2): 343–373. 6. Levy LM. GINA asthma strategy: What's new for 2020. <https://www.guidelinesinpractice.co.uk/respiratory/gina-asthma-strategy-whats-new-for-2020/455506.article> 7. Beasley R, Holliday M, Reddel H et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N Engl J Med* 2019; 380: 2020–2030. 8. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW i wsp. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised double blind trial. *Lancet* 2003;361:1071-1076. 9. Ellul-Micallef R, Johansson SA. Acute dose-response studies in bronchial asthma with a new corticosteroid, budesonide. *Br J Clin Pharmacol* 1983;15:419–422 10. Engel T, Dirksen A, Heinig JH, et al. Single-dose inhaled budesonide in subjects with chronic asthma. *Allergy* 1991;46:547–553 11. Grzanka A, Jarzab J. Nongenomic effects of glucocorticoids. *Pneumonol Alergol Pol.* 2009;77:387-93. 12. Wanner A., Horwath G., Brieve J.L. Nongenomic actions of glucocorticosteroids on the airway vasculature in asthma. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2004; 1: 235–238 13. Sun H.W., Miao C.Y., Liu L. i wsp. Rapid inhibitory effect of glucocorticoids on airway smooth muscle contractions in guinea pigs. *Steroids* 2006; 71: 154–159. 14. Yang JF, Chaudhuri R, Thomson NC, et al. Insights into frequent asthma exacerbations from a primary care perspective and the implications of UK National Review of Asthma Deaths recommendations. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2018;28:35 15. Papi A, Nicolini G, Baraldi E, Boner AL, et al. Regular vs prn nebulized treatment in wheeze preschool children. *Allergy* 2009;64:1463-71. 16. Zeiger RS, Mager D, Bacharier LB, et al. Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing. *N Engl J Med.* 2011;365:1990-2001. 17. Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ, et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. *N Engl J Med.* 2009;360:339-53. 18. Reddel HK. Characterizing asthma phenotypes: predictors and outcomes at the extremes of asthma severity. *Respirology.* 2009;14:778-80 19. Reddel HK, Barnes DJ; Exacerbation Advisory Panel. Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations. *Eur Respir J.* 2006;28:182-99. 20. Rodrigo G.J. Rapid effects of inhaled corticosteroids in acute asthma. *Chest* 2006; 130: 1301–1311 21. Rodrigo G.J. Comparison of inhaled fluticasone with intravenous hydrocortisone in the treatment of adult acute asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 1231–1236 22. Singhi S., Banerjee S., Nanjundaswamy H.M. Inhaled budesonide in acute asthma. *J. Paediatr. Child Health* 1999; 35: 483–487. 23. Edmonds ML, Milan SJ, Camargo CA Jr, et al. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec 12;12(12) 24. Upham BD, Cynthia J Mollen CJ, Scarfone RJ, et al. Nebulized budesonide added to standard pediatric emergency department treatment of acute asthma: a randomized, double-blind trial. *Acad Emerg Med.* 2011;18:665-73 25. Malolepszy J, Böszörményi Nagy G, Selroos O, et al. Safety of formoterol Turbuhaler at cumulative dose of 90 microg in patients with acute bronchial obstruction. *Eur Respir J.* 2001;18:928-34. 26. Patel M, Pilcher J, Reddel HK, et al. Predictors of severe exacerbations, poor asthma control, and β -agonist overuse for patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2:751-8. 27. Levy M. The national review of asthma deaths: what did we learn and what needs to change? *Breathe (Sheff)* 2015; 11: 14–24. 28. Reddel H, FitzGerald J, Bateman E et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management: Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. *Eur Respir J* 2019; 53: 1901046. 29. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. SIGN 158. SIGN, 2019. Available at: www.sign.ac.uk/assets/sign158.pdf 30. Bateman E, Reddel H, O'Byrne P et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *New Engl J Med* 2018; 378: 1877–1887. 31. Global Initiative on Asthma (GINA) Academy. 2020. Available at: gina-academy.org