

Kombinacja glikokortykosteroidu wziewnego z długo działającym β_2 -mimetykiem w terapii astmy w świetle rekomendacji GINA 2024

Combination of inhaled glucocorticosteroid with long-acting β_2 -agonist in asthma therapy in light of GINA 2024 recommendations

prof. dr hab. n. med. Andrzej Emeryk, dr n. med. Kamil Janeczek
Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Streszczenie:

Artykuł został przygotowany z myślą o specjalistach alergologii, pulmonologii, pediatrii, medycyny rodzinnej oraz innych specjalistach sprawujących opiekę nad pacjentami z astmą. Celem pracy jest podsumowanie w prosty i przejrzysty sposób aktualnych wytycznych leczenia astmy u dorosłych i młodzieży po 12. r.ż. Przedstawiono dwie ścieżki terapeutyczne zaproponowane w rekomendacjach GINA 2024 oraz wskazano, kiedy którą obrać. Skupiono się na ścieżce alternatywnej w kontekście kombinacji propionianu flutykazonu z salmeterolem w inhalatorze suchego proszku. Omówiono przewagę powyższego połączenia glikokortykosteroidu z długo działającym β_2 -mimetykiem nad innymi terapiami w zakresie właściwości farmakodynamicznych i farmakokinetycznych, jak również w zakresie skuteczności klinicznej.

Abstract:

The article was prepared for allergists, pulmonologists, pediatricians, family doctors and other specialists taking care of patients with asthma. The aim of the paper is to summarize the current guidelines for the treatment of asthma in adults and adolescents over 12 years of age in a simple and transparent manner. Two therapeutic paths proposed in the GINA 2024 recommendations are presented and when to choose each one is indicated. The focus is on the alternative path in the context of the combination of fluticasone propionate with salmeterol in a dry powder inhaler. The advantages of the above combination of a glucocorticosteroid with a long-acting β_2 -agonist over other therapies in terms of pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, as well as clinical efficacy, are discussed.

Słowa kluczowe: astma, GINA, propionian flutykazonu, salmeterol, inhalator suchego proszku

Key words: asthma, GINA, fluticasone propionate, salmeterol, dry powder inhaler

Dwie ścieżki farmakoterapii astmy według GINA 2024

Astma jest przewlekłą zapalną chorobą dróg oddechowych, charakteryzującą się zmiennym przebiegiem z okresami zaostrzeń i remisji [1]. Terapia astmy

od wielu lat jest stopniowana i oparta na lekach wziewnych. W 2019 r. wprowadzono fundamentalne zmiany w dokumencie Światowej Inicjatywy na Rzecz Astmy (GINA, *Global Initiative for Asthma*) [2]. Aktualnie GINA 2024 nadal rekomenduje dwie ścieżki postępo-

wania farmakologicznego: preferowaną i alternatywną (tab. 1, 2) [1].

Tabela 1. Preferowana ścieżka (ścieżka 1. – terapia MART) farmakoterapii astmy u chorych po 12. r.ż. według dokumentu GINA 2024 [1].

GINA 2024 Ścieżka 1. (terapia MART)	Stopień 1.–2.	Stopień 3.	Stopień 4.	Stopień 5.
Preferowane leczenie podtrzymujące	niska dawka GKS _{sw} /FOR doraźnie	niska dawka GKS _{sw} /FOR codziennie	średnia dawka GKS _{sw} /FOR codziennie	dodanie LAMA ocena fenotypu rozważenie wysokiej dawki GKS _{sw} /FOR ± jeden z leków biologicznych
Preferowane leczenie ratunkowe	GKS _{sw} /FOR w niskiej dawce doraźnie	GKS _{sw} /FOR w niskiej dawce doraźnie	GKS _{sw} /FOR w niskiej dawce doraźnie	GKS _{sw} /FOR w niskiej dawce doraźnie

Objaśnienia: FOR – formoterol; GKS_{sw} – glikokortykosteroid wziewny; LAMA (*long acting antimuscarinic*) – długo działający antagonistą muskarynowy; MART (*maintenance and reliver therapy*) – terapia podtrzymująca i ratunkowa z jednego inhalatora.

Tabela 2. Alternatywna ścieżka (ścieżka 2.) farmakoterapii astmy u chorych po 12. r.ż. według dokumentu GINA 2024 [1].

GINA 2024 Ścieżka 2.	Stopień 1.	Stopień 2.	Stopień 3.	Stopień 4.	Stopień 5.
Alternatywne leczenie podtrzymujące	doraźnie GKS _{sw} zawsze wtedy, kiedy użyto SABA	niska dawka GKS _{sw} codziennie	niska dawka GKS _{sw} /LABA codziennie	średnia/wysoka dawka GKS _{sw} /LABA codziennie	• dodanie LAMA • ocena fenotypu • rozważenie wysokiej dawki GKS _{sw} /LABA ± jeden z leków biologicznych
Alternatywne leczenie ratunkowe	SABA lub GKS _{sw} + SABA doraźnie	SABA lub GKS _{sw} + SABA doraźnie	SABA lub GKS _{sw} + SABA doraźnie	SABA lub GKS _{sw} + SABA doraźnie	SABA lub GKS _{sw} + SABA doraźnie

Objaśnienia: GKS_{sw} – glikokortykosteroid wziewny; LABA (*long acting β_2 -agonists*) – długo działający β_2 -mimetyk; LAMA (*long acting antimuscarinic*) – długo działający antagonistą muskarynowy; SABA (*short acting β_2 -agonists*) – krótko działający β_2 -mimetyk.

Podstawą leczenia zarówno podtrzymującego, jak i ratunkowego według ścieżki 1. jest połączenie glikokortykosteroidu wziewnego (GKS_{sw}): budezonidu (BUD), dwuproponianu beklometazonu (BPD), z formoterolem (FOR) w jednym inhalatorze (inhalator suchego proszku – DPI, inhalator ciśnieniowy dozujący – pMDI). Zgodnie ze ścieżką alternatywną na 3.–5. stopniu stosujemy w terapii podtrzymującej GKS_{sw}, najczęściej propionian flutykazonu (PF) w kombi-

nacji z dowolnym długo działającym β_2 -mimetykiem (LABA, *long acting β_2 -agonists*), najczęściej salmeterolem (SAL), najlepiej w jednym inhalatorze (DPI, pMDI). W tej ścieżce krótko działający β_2 -mimetyk (SABA, *short acting β_2 -agonists*) lub SABA w połączeniu z GKS_{sw} jest terapią ratunkową. Dla każdej z powyższych ścieżek istnieją jeszcze opcje dodatkowe (w wybranych grupach chorych), takie jak: lek przeciwleukotrienowy, podjęzykowa immunoterapia alergenowa u chorych uczulonych na alergeny roztoczy kurzu domowego, azytromycyna czy glikokortykosteroidy (GKS) doustne [1].

Rynek kombinacji glikokortykosteroidu wziewnego z długo działającym β_2 -mimetykiem

Połączenie GKS_{sw} z LABA w jednym inhalatorze to obecnie najczęściej stosowane leki w terapii astmy u dorosłych i dzieci powyżej 12. r.ż. [3]. Dysponujemy 5 takimi kombinacjami zarejestrowanymi w kraju do terapii astmy w DPI (różne typy inhalatorów) oraz dwiema w pMDI (tab. 3).

Tabela 3. Kombinacje GKS_{sw} z LABA w jednym inhalatorze zarejestrowane w kraju do terapii astmy [4–10].

Inhalator	GKS _{sw} /LABA	Wiek rejestracji w astmie
DPI	PF/SAL	>4.–12. r.ż.a
	BUD/FOR	>6.–12. r.ż.a
	BPD/FOR	>18. r.ż.
	FF/WIL	>12. r.ż.
	FM/IND	>12. r.ż.
pMDI	PF/SAL	>4. r.ż.
	BPD/FOR	>18. r.ż.

^a W zależności od preparatu.

Objaśnienia: BPD – dwuproponian beklometazonu; BUD – budezonid; DPI – inhalator suchego proszku; FF – furoinian flutykazonu; FM – furoinian mometazonu; FOR – formoterol; GKS_{sw} – glikokortykosteroid wziewny; IND – indakaterol; LABA (*long acting β_2 -agonists*) – długo działający β_2 -mimetyk; PF – propionian flutykazonu; pMDI – inhalator ciśnieniowy dozujący; SAL – salmeterol; WIL – wilanterol.

GKS_{sw} wchodzące w skład wymienionych w tabeli 3 kombinacji różnią się istotnie właściwościami farmakokinetycznymi oraz farmakodynamicznymi (tab. 4) [11]. Dotyczy to również LABA (tab. 5) [12]. Różnice te przekładają się na efektywność kliniczną oraz bezpieczeństwo poszczególnych preparatów.

Z farmakokinetycznego punktu widzenia idealny GKS_{sw} to taki, który ma dużą lipofilność, długi czas retencji płucnej, wysokie powinowactwo do receptora steroidowego, małą biodostępność doustną, ulega w jak największym stopniu biotransformacji w wątrobie podczas pierwszego przejścia, łatwo tworzy połączenia z białkami osocza oraz jest szybko eliminowany z osocza. Większość tych cech ma PF.

Tabela 4. Najważniejsze właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne GKS_w [11].

GKS _w	Powinowactwo do receptora steroidowego ^a	Biodostępność doustna (% dawki emitowanej)	Wiązanie z białkami osocza (%)	Klirens systemowy (l/h)	Okres półtrwania po podaniu i.v./inh. ^b
BPD	1345	41	99,7	120	2,7/2,7
BUD	935	11	91,4	84	2,8/2
FF	2989	1	99,7	65	15,1/23,7
FM	2100	1	99,5	54	5/b.d.
PF	1775	1	99	69	7,8/14,4

^a Względem deksametazonu, dla którego powinowactwo wynosi 100.

^b Różnica między dwoma czasami informuje o absorpcji leku z płuc do krążenia ogólnego. Duża różnica świadczy o powolnej absorpcji, a tym samym długim czasie oddziaływania w układzie oddechowym (czas retencji płucnej).

Objaśnienia: b.d. – brak danych; BPD – dwuproponian beklometazonu; BUD – budezonid; FF – furoinian flutykazonu; FM – furoinian mometazonu; i.v. (*intravenous*) – dożylnie; inh. – inhalacja; PF – propionian flutykazonu.

Tabela 5. Porównanie działania farmakologicznego najczęściej stosowanych LABA [13].

LABA	Zdolność wiązania z receptorem β_2	Aktywność wewnętrzna (% ^a)	Selektywność funkcjonalna (β_2/β_1)	Początek działania (min)	Czas działania (h)
FOR	8,06	95	130	6	10–12
IND	7,64	86	13	11	ok. 24
SAL	9,35	40	1600	14	>12
WIL	9,42	70	2400	3,5	ok. 24

^a Względem izoprenaliny.

Objaśnienia: FOR – formoterol; IND – indakaterol; LABA (*long acting β_2 -agonists*) – długo działający β_2 -mimetyk; SAL – salmeterol; WIL – wilanterol.

Różnice we właściwościach farmakologicznych między SAL a FOR są praktycznie niewidoczne w codziennej praktyce klinicznej u chorych na astmę (poza szybszym rozpoczęciem działania przez FOR). Po prawidłowej inhalacji preparatu PF/SAL działanie rozszerzające oskrzela występuje 10–20 min od podania leku i utrzymuje się przez 12 h lub dłużej. W przypadku kombinacji BUD/FOR istotne działanie rozszerzające oskrzela pojawia się już po 6–8 min i utrzymuje się równie długo jak po kombinacji PF/SAL [13]. Jednakże ta różnica decyduje o możliwości prowadzenia skutecznej i bezpiecznej terapii astmy kombinacją BUD/FOR według modelu MART (*maintenance and reliever therapy*), w którym zastosowania nie znajduje połączenie PF/SAL [1]. Opracowanie z 2011 r. wskazuje, że skuteczność kliniczna obu kombinacji przy stałym dawkowaniu wydaje się dość podobna [14]. Z kolei analiza 45 publikacji z 2022 r. dowiodła, że regularne podawanie GKS_w lub GKS_w (BUD lub PF) z LABA było bardziej skuteczne (przy podobnie niskiej aktywności ogólnoustrojowej GKS_w) niż dawkowanie doraźne BUD/FOR w astmie łagodnej oraz w leczeniu podtrzymującym i doraźnym (MART) w astmie umiarkowanej i umiarkowanej/ciężkiej [15]. W 2023 r. opublikowano wyniki symulowanego badania klinicznego, w którym wykorzystano dane pochodzące z wcześniejszych badań klinicznych obejmujących łącznie ponad 16 000 dorosłych pacjentów z astmą umiarkowaną do ciężkiej. Autorzy wykazali, że:

- regularne stosowanie PF/SAL daje porównywalną poprawę w zakresie kontroli astmy jak podawanie BUD/FOR
- regularne stosowanie PF/SAL wiąże się z istotnie mniejszym ryzykiem zaostrzeń astmy w porównaniu z regularnym stosowaniem BUD/FOR
- zamiana PF na kombinację PF/SAL wiąże się z większą redukcją ryzyka zaostrzeń astmy niż zamiana na BUD/FOR (42% vs 30%)
- pacjenci z otyłością 1. stopnia stosujący BUD/FOR mają istotnie większe ryzyko zaostrzeń astmy niż pacjenci z prawidłową masą ciała
- pacjenci z otyłością 1. stopnia stosujący PF/SAL nie mają większego ryzyka zaostrzeń astmy niż pacjenci z prawidłową masą ciała [16].

Jednakże należy zaznaczyć, że zgodnie z rekomendacjami GINA 2024 terapia według modelu MART jest preferowaną metodą leczenia astmy ze względu na niższe ryzyko ciężkich zaostrzeń choroby, zwłaszcza u chorych z ryzykiem takich zaostrzeń [1, 17].

PF/SAL jest jednym z najczęściej stosowanych połączeń GKS_w z LABA u chorych na astmę. Ponadto jest jedną z najlepiej przebadanych kombinacji pod względem efektywności oraz bezpieczeństwa. Z tego powodu w ostatnich latach pojawiło się wiele produktów generycznych zawierających tę kombinację, zarówno w pMDI, jak i DPI [18, 19]. Ze względu na łatwiejszą obsługę, obecność licznika dawek, wygod-

niejszy kształt inhalatora, atrakcyjniejszy wygląd oraz krótszy czas potrzebny do opanowania obsługi inhalatora większość chorych preferuje DPI [20]. Kombinacja PF/SAL dostępna jest w kilku różnych DPI. Są to (w kolejności alfabetycznej): Airmaster, Dysk i inhalatory dyskopodobne (G7, Diament), Easyhaler, Elpenhaler i Forspiro (tab. 6).

chowych pacjenta, tzn. dostarcza aerozol przy małych przepływach wdechowych, co pozwala uniknąć dużej depozycji leku w górnych drogach oddechowych oraz dostarcza większość masy aerozolu w pierwszych 0,5–1,5 l wdychanego powietrza [22].

Tabela 6. Podstawowe właściwości wybranych DPI zawierających kombinację PF z SAL [19, 21].

Inhalator	Typ inhalatora	Optymalny przepływ wdechowy (l/min)	MMAD (μm)	FPF (% dawki emitowanej)	Zależność FPF od PIF w przedziale 30–90 l/min lub przy spadku ciśnienia w przedziale 2–6 kPa
Airmaster (PF/SAL 250/50)	wielodawkowy blistrowy	30–90	PF: 4,1; SAL: 3,9	PF: 21,4; SAL: 21,2	względnie stała
Dysk (PF/SAL 250/50)	wielodawkowy blistrowy	30–90	PF: 3,9; SAL: 4,1	PF: 23; SAL: 40	względnie stała
Easyhaler (PF/SAL 250/50)	wielodawkowy rezerwuarowy	28–60	PF: 2,82; SAL: 2,55	b.d.	rosnąca
Elpenhaler (PF/SAL 250/50)	wielodawkowy blistrowy	b.d.	PF: 3,33; SAL: 2,88	PF: 16,9; SAL: 14,3	względnie stała
Forspiro (PF/SAL 250/50)	wielodawkowy blistrowy	42–134	b.d.	b.d.	względnie stała
Inhalator dyskopodobny G7 (PF/SAL 250/50)	wielodawkowy blistrowy	30–90	PF: 3,5; SAL: 3,2	PF: 24,6; SAL: 21,4	względnie stała

Objaśnienia: b.d. – brak danych; FPF – frakcja cząstek drobnych; MMAD (*mass median aerodynamic diameter*) – średnica aerodynamiczna odpowiadająca medianie rozkładu masowego; PF – propionian flutykazonu; PIF – szczytowy przepływ wdechowy; SAL – salmeterol.

Jednym z DPI szeroko stosowanych w wielu krajach Europy jest Airmaster. Podobnie jak inne DPI dyskopodobne (generyczne względem Dysku: G7, Diament) jest inhalatorem wielodawkowym (60 dawek), blistrowym, średnio-/niskooporowym (0,025 kPa0,5l/min), z niskim minimalnym przepływem wdechowym (30 l/min), szerokim zakresem optymalnych przepływów wdechowych (30–90 l/min) oraz niewielkim wpływem przepływu wdechowego na wyzwalaną dawkę leku [19, 22]. Ponadto Airmaster wyróżnia nieco inny sposób używania w stosunku do pozostałych inhalatorów dyskopodobnych – tylko jedna operacja manualna jest konieczna do przygotowania dawki leku do inhalacji (brak konieczności przesunięcia suwakiem). Inhalator należy uchwycić jedną ręką w pozycji równoległej do podłogi, wcisnąć kciukiem czerwony przycisk i przesunąć kciukiem drugiej ręki osłonę ustnika od siebie, aż do oporu, do usłyszenia kliknięcia, wówczas inhalator jest już gotowy do podania dawki leku [4]. Duże znaczenie ma też ergonomia pokrywy (ząbkowana powierzchnia ułatwiająca uchwyt podczas otwierania i zamykania). Przy założeniu, że przeprowadzono właściwą edukację chorego Airmaster spełnia warunki skutecznego dostarczenia aerozolu leczniczego z DPI do dolnych dróg odde-

Dla kogo ścieżka 1., a dla kogo ścieżka 2.?

Wybór określonej ścieżki terapeutycznej dla chorego na astmę zależy od przebiegu klinicznego choroby (astma lekka, umiarkowana, ciężka), potrzeby minimalizacji ryzyka zaostrzeń, bezpieczeństwa zastosowanych leków, wieku chorego (dzieci vs dorośli), dostępności leków (system opieki zdrowotnej/refundacja), współchorobowości, preferencji i akceptacji pacjenta, adherencji do przepisywanej terapii i innych czynników [1, 23, 24]. Ważnym elementem jest również możliwość wykonania poprawnej inhalacji z danego typu inhalatora [24, 25]. Wskazania do terapii astmy według określonej ścieżki zebrano w tabeli 7.

Terapia według modelu MART jest preferowaną ścieżką u chorych z astmą niekontrolowaną, z częstymi zaostrzeniami oraz z czynnikami ryzyka zaostrzeń (zwłaszcza tymi, które zwiększają ryzyko zgonu w przebiegu zaostrzenia) [1]. W tej ścieżce pacjent korzysta z jednego inhalatora, który jest jednocześnie lekiem kontrolującym przebieg choroby i lekiem ratunkowym. Najczęściej występujące czynniki ryzyka zaostrzenia astmy to [26, 27]: pobyt na SOR i/lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia astmy, stosowanie GKS systemowych z powodu astmy, nawrotowe zakażenia dróg oddechowych, niski status społeczny,

Tabela 7. Wskazania do terapii astmy według ścieżki 1. lub 2., zgodnie z rekomendacjami GINA [1].

Ścieżka 1.	→ Ścieżka 2.
<ul style="list-style-type: none"> • co najmniej dwa zaostrzenia astmy w ostatnim roku • hospitalizacja z powodu ciężkiego zaostrzenia astmy • współistniejący przewlekły nieżyt nosa i zatok przynosowych • nastolatki z astmą niekontrolowaną i/lub nieprzestrzegające zaleceń lekarskich • częste przyjmowanie SABA (>3 opakowania 200-dawkowe na rok) • dobra detekcja objawów 	<ul style="list-style-type: none"> • brak ciężkich zaostrzeń astmy w ostatnim roku • astma dobrze kontrolowana na kombinacji PF/SAL • brak istotnych czynników ryzyka zaostrzeń astmy • prawidłowa funkcja płuc • dobra współpraca • słaba detekcja objawów

Objaśnienia: PF – propionian flutykazonu; SABA (*short acting* β_2 -agonists) – krótko działający β_2 -mimetyk; SAL – salmeterol.

wiek powyżej 45 lat, płeć żeńska, przewlekły nieżyt nosa i zatok przynosowych, nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, silne narażenie na alergen, palenie tytoniu, niskie parametry funkcji płuc, niewystarczająca dawka GKS_w, leczenie przewlekłej astmy innymi lekami niż GKS_w, nadużywanie SABA, choroba refluksowa przełyku, choroby lub zaburzenia psychiczne.

W ścieżce 2. lekiem ratunkowym jest SABA lub SABA przyjmowany łącznie z GKS_w, z kolei w terapii podtrzymującej od 3. stopnia znajduje zastosowanie GKS_w z dowolnym LABA w stałych dawkach [1]. Zatem w ścieżce alternatywnej chory musi być wyposażony w co najmniej 2 inhalatory, dlatego bardzo istotna jest edukacja chorego, aby uniknąć błędów popełnianych podczas inhalacji, co wpłynie na lepszą adherencję terapeutyczną. Należy pamiętać, iż preferowany schemat leczenia może nie być optymalnym podejściem do leczenia wszystkich pacjentów z astmą w praktyce klinicznej, a regularne proaktywne dawkowanie GKS_w lub GKS_w/LABA z większym prawdopodobieństwem zapewni optymalną dawkę niezbędną do kontrolowania zapalenia dróg oddechowych u pacjentów z astmą [15].

Podsumowanie

Wybór ścieżki terapeutycznej astmy jest uzależniony od wielu czynników, w tym od przebiegu choroby, ciężkości zaostrzeń, dostępności leków i obecności chorób współistniejących. Należy również uwzględnić preferencje pacjenta, jego umiejętności w zakresie obsługi inhalatora oraz ocenić prawdopodobieństwo przestrzegania przez niego zaleconej terapii. Dobrym kandydatem do zastosowania leczenia według ścieżki alternatywnej będzie pacjent, który nie

doświadczył ciężkiego zaostrzenia astmy w ostatnim roku, bez istotnych czynników ryzyka zaostrzeń astmy, chętny do współpracy, który ma problemy z wczesnym wykrywaniem objawów zaostrzenia astmy. W tej grupie chorych zastosowanie może znaleźć kombinacja PF/SAL, która charakteryzuje się korzystnymi właściwościami farmakodynamicznymi oraz farmakokinetycznymi.

Piśmiennictwo:

1. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2024. <https://ginasthma.org/>.
2. Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED et al. *GINA 2019: a fundamental change in asthma management*. *ERJ* 2019; 53(6): 1901046.
3. Numbere B, Liu Y, Zhang S et al. *Characteristics, treatment patterns and burden of illness in US patients with asthma newly initiating multiple-inhaler triple therapy*. *BMJ Open Respir Res.* 2024; 11(1): e001702.
4. Charakterystyka produktu leczniczego Aurodisc.
5. Charakterystyka produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler.
6. Charakterystyka produktu leczniczego Fostex NEXThaler.
7. Charakterystyka produktu leczniczego Relvar Ellipta.
8. Charakterystyka produktu leczniczego Atecura Breezhaler.
9. Charakterystyka produktu leczniczego Seretide.
10. Charakterystyka produktu leczniczego Fostex.
11. Matera MG, Rinaldi B, Calzetta L et al. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids for asthma treatment*. *Pulm Pharmacol Ther.* 2019; 58: 101828.
12. Velayati A, Hosseini SA, Sari AA et al. *Comparison of the effectiveness and safety of formoterol versus salmeterol in the treatment of patients with asthma: A systematic review and meta-analysis*. *J Res Med Sci.* 2015; 20(5): 483-90.
13. Rogliani P, Calzetta L, Braido F et al. *LABA/LAMA fixed-dose combinations in patients with COPD: a systematic review*. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018; 13: 3115-30.
14. Lasserson TJ, Ferrara G, Casali L. *Combination fluticasone and salmeterol versus fixed dose combination budesonide and formoterol for chronic asthma in adults and children*. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; (12): CD004106.
15. Singh D, Garcia G, Maneechotesuwan K et al. *New Versus Old: The Impact of Changing Patterns of Inhaled Corticosteroid Prescribing and Dosing Regimens in Asthma Management*. *Adv Ther.* 2022; 39(5): 1895-914.
16. Singh D, Oosterholt S, Pavord I et al. *Understanding the clinical implications of individual patient characteristics and treatment choice on the risk of exacerbation in asthma patients with moderate-severe symptoms*. *Adv Ther.* 2023; 40(10): 4606-25.
17. Kuna P. *Treatment comparison of budesonide/formoterol with salmeterol/fluticasone propionate in adults aged > or =16*

- years with asthma: post hoc analysis of a randomized, double-blind study. *Clin Drug Investig.* 2010; 30(9): 565-79.
18. Tashkin DP, Koltun A, Wallace R. A generic fluticasone propionate and salmeterol dry powder inhaler: evidence of usability, function, and robustness. *Allergy Asthma Proc.* 2021; 42(1): 30-5.
 19. Janeczek K, Emeryk A. Porównanie preparatów propionianu flutykazonu z salmeterolem dostępnych w inhalatorach dyskopodobnych oraz Dysku (doniesienie wstępne). *Terapia.* 2022; 8(415): 20-8.
 20. Sheth K, Bernstein JA, Lincourt WR et al. Patient perceptions of an inhaled asthma medication administered as an inhalation powder via the Diskus or as an inhalation aerosol via a metered-dose inhaler. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003; 91: 55-60.
 21. Emeryk A, Emeryk-Maksymiuk J, Janeczek K et al. Inhalatory suchego proszku w dobie pandemii COVID-19 – co jest ważne dla pacjenta? *Alergoprofil.* 2021; 17(2): 3-9.
 22. *Polski Przewodnik Inhalacyjny. Wydanie II.* Emeryk A, Pirożyński M, Mazurek H (eds). *Via Medica, Gdańsk* 2021.
 23. Pawliczak R, Emeryk A, Kupczyk M et al. Standardy rozpoznawania i leczenia astmy Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej (STAN3T). *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology.* 2023; 10: 1-14.
 24. Usmani OS. Choosing the right inhaler for your asthma or COPD patient. *Ther Clin Risk Manag.* 2019; 15: 461-72.
 25. Emeryk A, Pirożyński M, Emeryk-Maksymiuk J. Dry powder inhalers – between the doctor and the patient. *Adv Respir Med.* 2018; 86(1): 44-52.
 26. Ansari SF, Memon M, Kumar R et al. Risk Factors Associated With Frequent Acute Exacerbations of Asthma. *Cureus.* 2020; 12(10): e11090.
 27. Wang L, Zhou L, Zheng P et al. Mild asthma is not mild: risk factors and predictive biomarkers for severe acute exacerbations and progression in mild asthma. *Expert Rev Respir Med.* 2023; 17(12): 1261-71.

ORCID:

Emeryk Andrzej – ID – <http://orcid.org/0000-0003-1853-8696>Janeczek Kamil – ID – <http://orcid.org/0000-0002-8163-873X>

Konflikt interesów/Conflict of interests:

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support:

Nie występuje.

Etyka/Ethics:

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

Copyright: © Medical Education sp. z o.o. This is an Open Access article distributed under the terms of the Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), allowing third parties to copy and redistribute the material in any medium or format and to remix, transform, and build upon the material, provided the original work is properly cited and states its license.

Adres do korespondencji

prof. dr hab. n. med. Andrzej Emeryk

Oddział Pediatrii, Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie

20-093 Lublin, ul. A. Gębała 6

tel.: (81) 718-54-77

e-mail: emerykandrzej@gmail.com