



Kombinacja propionianu flutykazonu z salmeterolem w inhalatorze G7

– optymalna i zgodna z GINA 2024 terapia dla dzieci z astmą

Combination of fluticasone propionate with salmeterol in the G7 inhaler – optimal and compliant with GINA 2024 therapy for children with asthma

S U M M A R Y

The aim of the article is to present current knowledge on the possibilities and limitations of using dry powder inhalers (DPI) in the group of children over 4 years of age suffering from asthma, focusing primarily on the G7 inhaler. The basic principles of choosing a DPI in the pediatric population and the factors determining effective inhalation with a DPI by children are discussed. The pharmacodynamic and pharmacokinetic properties as well as the clinical effectiveness of the most commonly used combinations of an inhaled glucocorticosteroid with a long-acting β 2-agonist were compared. The place of fluticasone propionate with salmeterol in the treatment of asthma in children is indicated in the light of the latest GINA recommendations.

Celem artykułu jest przedstawienie aktualnej wiedzy na temat możliwości i ograniczeń w stosowaniu inhalatorów suchego proszku (ang. dry powder inhaler, DPI) w grupie dzieci powyżej 4. roku życia chorujących na astmę, skupiając się przede wszystkim na inhalatorze G7. Omówiono podstawowe zasady wyboru DPI w populacji pediatrycznej oraz czynniki warunkujące skuteczną inhalację z DPI przez dzieci. Porównano właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne oraz skuteczność kliniczną najczęściej stosowanych połączeń glikokortykosteroidu wziewnego z długodziałającym β 2-mimetykiem. Wskazano miejsce propionianu flutykazonu z salmeterolem w terapii astmy u dzieci w świetle najnowszych rekomendacji GINA.

Janeczek K.: Kombinacja propionianu flutykazonu z salmeterolem w inhalatorze G7 – optymalna i zgodna z GINA 2024 terapia dla dzieci z astmą. *Alergia*, 2024, 3; 19-23

Wstęp

Istotnym osiągnięciem ostatnich 50 lat jest wprowadzenie do leczenia astmy skutecznych leków podawanych drogą wziewną, co umożliwia docieranie leku bezpośrednio do miejsca, gdzie toczy się proces zapalny, a co za tym idzie, znaczną redukcję ryzyka działań niepożądanych wynikających z przewlekłego stosowania tych leków. Leki przeciwastmatyczne podawane wziewnie wywierają szybszy i lepszy efekt w porównaniu do leków podawanych doustnie (1). Urządzenia generujące aerozol leczniczy nazywamy inhalatorami.

Wyróżniamy następujące grupy urządzeń inhalacyjnych:

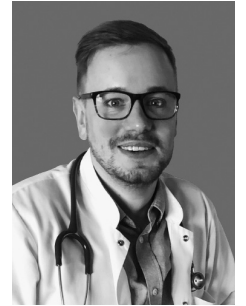
- inhalatory ciśnieniowe dozujące (ang. pressurised metered dose inhaler, pMDI),
- inhalatory ciśnieniowe dozujące aktywowane wdech (ang. pressurised metered dose inhaler breath actuated, pMDI-BA),

- inhalatory suchego proszku (ang. dry powder inhaler, DPI),
- inhalatory płynowe dozujące (ang. metered dose liquid inhaler, MDLI),
- nebulizatory.

Powyższe typy inhalatorów istotnie różnią się między sobą sposobem wytwarzania aerozolu oraz techniką inhalacji (1,2). Wszystkie znajdują zastosowanie w terapii astmy u dzieci. Jednak należy pamiętać, że większość inhalatorów ma pewne ograniczenia wiekowe wynikające z możliwości dzieci do ich poprawnego używania (1,3-6) (tab. 1).

Inhalatory suchego proszku

W Polsce dostępnych jest ok. 40 kombinacji leków DPI, na które składa się 21 różnych inhalatorów, w tym kilka urządzeń generycznych. Urządzenia te zawierają lek w postaci proszku oraz nośnik laktozowy (od ok. 0,5



Dr n. med.
Kamil Janeczek¹
ORCID
0000-0002-8163-873X

lek.
**Klaudia Panas-
Hołowacz¹**

Prof. dr hab. n. med.
Andrzej Emeryk²

¹Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej II Katedry Pediatrii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. n. med.
Violetta Opoka-Winiarska

²Oddział Pediatrii, Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie

Słowa kluczowe:

astma, dzieci, propionian flutykazonu, salmeterol, GINA

Key words:

asthma, children, fluticasone propionate, salmeterol, GINA

1

Tab.

Minimalne wymagania wiekowe dla różnych typów inhalatorów (1).
Dane zawarte w tabeli nie uwzględniają charakterystyk produktów leczniczych
dostępnych w danym typie inhalatora. KI – komora inhalacyjna

| Typ inhalatora | Wiek (lata) |
|--|-----------------|
| Nebulizator pneumatyczny pracy ciągłej | Brak ograniczeń |
| Nebulizator siateczkowy pracy ciągłej | Brak ograniczeń |
| pMDI+KI niskoobjętościowa z maską | 0-3 |
| pMDI+KI niskoobjętościowa z ustnikiem | ≥ 4 |
| pMDI+KI dowolna z ustnikiem | ≥ 7 |
| pMDI-BA | > 5-7 |
| MDLI typu RespiMAT | > 5 |
| DPI | ≥ 4-5 |

mg do 25 mg na dawkę). Większość DPI dostępnych w kraju zaliczamy do inhalatorów pasywnych (generacja I – inhalatory jednodawkowe, generacja IIA – inhalatory wielodawkowe blistrowe, generacja IIB – inhalatory wielodawkowe rezerwuarowe), czyli takich które wymagają do procesu deagregacji i aerozolizacji proszku (wytworzenia aerozolu) wygenerowania odpowiednio mocnego wdechu przez pacjenta. W przypadku DPI aktywnych (generacja III) wytwarzanie aerozolu nie wymaga aż tak silnego wdechu (1,7,8).

DPI to jedne z najbardziej zaawansowanych technologicznie indywidualnych urządzeń inhalacyjnych. Różnią się one między sobą sposobem używania, budową, oporem wewnętrznym, wielkością wysiłku wdechowego koniecznego do deagregacji i aerozolizacji proszku, charakterystyką generowanej chmury aerozolowej oraz wielkością depozycji płucnej (9,10). Różnice te powodują, że DPI nie są zamienne w prosty sposób. Zamiana jednego DPI na inny zawierający ten sam lek, w tej samej dawce nominalnej (dawka leku wyspecyfikowana na opakowaniu produktu leczniczego) może skutkować gorszym efektem klinicznym (11). Ponadto, zalecając pacjentowi więcej leków należy dążyć do tego, aby były one podawane z tego samego typu DPI. Ułatwia to edukację chorych oraz rodzi mniej błędów podczas terapii inhalacyjnej (3,12).

Każdy DPI cechuje minimalny i optymalny przedział przepływów wdechowych niezbędny do generacji określonej dawki emitowanej (dawka opuszczająca inhalator) wraz z zakładaną przez producenta charakterystyką chmury aerozolowej. Niedostosowanie przepływu wdechowego prowadzi do zmniejszenia dawki opuszczającej inhalator, wzrostu depozycji leku w górnych drogach oddechowych, gorszego efektu klinicznego oraz konieczności dodawania innych leków (1,8).

Wybór inhalatora suchego proszku dla dziecka z astmą

W świetle aktualnych rekomendacji u pacjentów z astmą po 5 r.ż. oraz ze szczytowym przepływem wdechowym (ang. peak inspiratory flow, PIF) przekraczającym 30 l/min pierwszym wyborem powinny być DPI, a dopiero kolejnym inne typy inhalatorów (3,13). Kluczowymi elementami podczas wyboru DPI u dzie-

2

Tab.

Czynniki determinujące wybór DPI w populacji
pediatrycznej (1, 14)

Optymalny DPI dla dziecka

- Średni opór wewnętrzny
- Niska wartość minimalnego przepływu wdechowego
- Szeroki zakres optymalnych przepływów wdechowych
- Generowana chmura aerozolowa o małej MMAD i dużej frakcji cząstek drobnych
- Mała liczba kroków konieczna do przyjęcia leku
- Obecność licznika dawek
- Mały, lekki, poręczny, kolorowy
- Lek w danym inhalatorze zarejestrowany w danym wieku
- Lek w danym inhalatorze zarejestrowany w danej chorobie
- Refundacja leku dostępnego w danym inhalatorze
- Inhalator zgodny z preferencjami dziecka / opiekunów
- Dostępny na rynku
- Dostępne różne grupy leków w danym typie inhalatora
- Inhalator dobrze znany przez lekarza



ci są: opór wewnętrzny inhalatora przekładający się na wielkość przepływu wdechowego, który musi wygenerować dziecko oraz zdolność dziecka do wykonania prawidłowej techniki inhalacji na danym urządzeniu (tab. 2).

Dla dzieci należy wybierać DPI o optymalnych przepływach wdechowych w granicach 30-90 l/min, jak np. Dysk i inhalatory dyskopodobne np. G7, Easyhaler czy Novolizer (5, 15).

Zaleca się, aby przed przepisaniem danego typu inhalatora ocenić przepływ wdechowy generowany przez pacjenta. Można tego dokonać poprzez pomiar PIF, czy też oceniając inne parametry mierzone za pomocą takich urządzeń, jak: In-Check Dial, dysk ćwiczeniowy, Vitalograph Aerosol Inhalation Monitor (16). W jednym z badań oceniono zdolność dzieci w wieku 4-12 lat chorujących na astmę do osiągania minimalnych oraz optymalnych wartości PIF dla 4 typów DPI (Aerolizer, Dysk, Easyhaler, Turbuhaler). Pomiar dokonywany aparatem In-Check Dial wykazały, że wszystkie dzieci są w stanie uzyskać minimalny i optymalny PIF tylko dla Dysku (15) (ryc. 1).

Inhalator dyskopodobny G7

Jednym z najczęściej stosowanych na świecie DPI jest Dysk oraz inhalatory generyczne względem Dysku, np. G7, który jest inhalatorem wielodawkowym, blistrowym (generacja IIA), średnio-niskooporowym (0,023 kPa0,5/L/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 (1,17,18). Niewątpliwie inhalator G7 spełnia wymienione w tabeli 2 cechy DPI optymalnego dla dzieci. Z tych też względów lek dostępny w inhalatorze dyskopodobnym G7 jest zarejestrowany u dzieci już po 4 r.ż. (19). Zatem jest to jeden z niewielu leków dostępnych w DPI dla dzieci w wieku przedszkolnym (większość leków w DPI jest zarejestrowana po 6 lub 12 r.ż.). Jak wspomniano wcześniej wszystkie dzieci w wieku szkolnym są w stanie osiągnąć zarówno minimalną jak i optymalną wartość PIF dla tego typu inhalatora (15). W badaniu z 2006 r. wykazano, że minimalny przepływ wdechowy dla Dysku uzyskują nawet 3-letnie dzieci (20). Stąd też wysokie prawdopodobieństwo skutecznej inhalacji u dzieci, również u tych z nasiloną obturacją drzewa oskrzelowego (21). Skuteczne uży-

wanie inhalatora zależy również od siły manualnej oraz zręczności. Dysk wymaga najmniejszej siły do wykonania poszczególnych manewrów i większość dzieci po 5 r.ż. uzyskuje znacznie większą siłę niż minimalna wymagana do jego obsługi (22).

3

Tab.

Zalety inhalatora dyskopodobnego G7 (1, 17)

Inhalator dyskopodobny G7

- w porównaniu do pMDI nie wymaga koordynacji wyzwolenia leku z wdechem
- średni opór wewnętrzny (0,023 kPa0,5/L/min)
- niski minimalny przepływ wdechowy (30 l/min)
- szeroki zakres optymalnych przepływów wdechowych (30-90 l/min)
- mały, lekki
- obecny licznik dawek
- intuicyjny w użytkowaniu (piktogram, grawerowania ułatwiające obsługę inhalatora)
- łatwy w edukacji
- długi obecny na rynku
- niski ślad węglowy

Inhalator G7 zawiera kombinację propionianu flutykazonu (PF) z salmeterolem (SAL) (19). Jest to najczęściej stosowana w Polsce kombinacja glikokortykosteroidu wziewnego (GKSw) z długodziałającym β 2-mimetykiem (LABA) oraz jedna z najlepiej przebadanych pod względem efektywności klinicznej i bezpieczeństwa (23). W tabeli 3 zestawiono najważniejsze zalety inhalatora G7.

Porównanie najczęściej stosowanych w Polsce kombinacji GKSw/LABA

Najczęściej stosowaną w Polsce kombinacją GKSw z LABA jest nadal PF/SAL, na kolejnym miejscu plasuje się połączenie budesonidu (BUD) z formoterolem (FOR) (23). GKSw oraz LABA wchodzące w skład wymienionych kombinacji różnią się między sobą właściwościami farmakokinetycznymi oraz farmakodynamicznymi (tab. 4, tab. 5). Różnice te przekładają się na efektywność kliniczną oraz bezpieczeństwo poszczególnych preparatów (24,25).

4

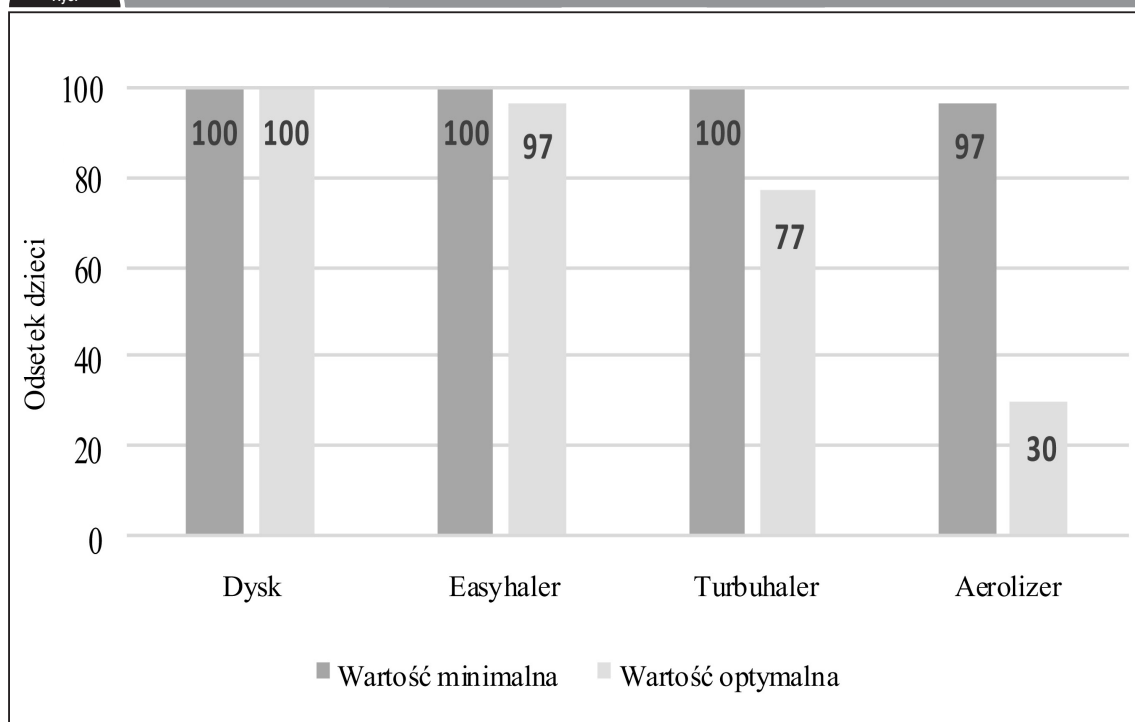
Tab.

Porównanie właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych BUD i PF (24). *względem deksametazonu, którego powinowactwo wynosi 100

| GKSw | Powinowactwo do receptora steroidowego* | Biodostępność doustna (% dawki emitowanej) | Wiązanie z białkami osocza (%) | Klirens systemowy (l/godz.) | Okres półtrwania po podaniu i.v. / inh. (godz.) |
|------|---|--|--------------------------------|-----------------------------|---|
| BUD | 935 | 11 | 91,4 | 84 | 2,8 / 2 |
| PF | 1775 | 1 | 99 | 69 | 7,8 / 14,4 |

1
Ryc.

Odsetek dzieci uzyskujących minimalne i optymalne wartości PIF dla 4 typów DPI (15)



Z farmakokinetycznego punktu widzenia to PF wykazuje cechy „idealnego” steroidu. PF w porównaniu do BUD ma większą lipofilność, prawie 2 razy wyższe powinowactwo do receptora steroidowego (większa aktywność przeciwzapalna), mniejszą biodostępność doustną oraz łatwiej tworzy połączenia z białkami osocza (mniejsze ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych) (24). Mając na uwadze powyższe różnice nasuwa się pytanie, czy wybór GKSów może mieć wpływ na przebieg astmy?

Odpowiedź na to pytanie znajdujemy w artykule prezentującym wyniki symulowanego badania klinicznego, którego autorzy wykazali, że:

- regularne leczenie PF/SAL lub BUD/FOR daje porównywalną poprawę w zakresie kontroli astmy,
- regularne stosowanie PF/SAL skutkuje mniejszą liczbą zaostrzeń astmy o 10% w skali roku w porównaniu do regularnego stosowania BUD/FOR,
- zamiana PF na kombinację PF/SAL wiąże się z większą redukcją ryzyka zaostrzeń astmy niż zamiana na BUD/FOR (zamiana na PF/SAL przy-

niosła poprawę u 42% pacjentów vs. 30% pacjentów w przypadku zamiany na BUD/FOR) (26).

Potwierdza to również metaanaliza MBMA, która wykazała, że skuteczność (przyrost FEV1 w stosunku do wartości wyjściowej) PF w 8 i 12 tygodniu leczenia jest istotnie większa niż skuteczność BUD (27).

Z tabeli 5 wynika, że SAL jest częściowym agonistą receptorów beta-adrenergicznych, natomiast FOR pełnym, co wiąże się z jednej strony z jego większą siłą działania, z drugiej zaś z możliwością wystąpienia bardziej nasilonych objawów niepożądanych.

Należy pamiętać, że pełni agonści częściej niż częściowi powodują utratę wrażliwości receptorów i wystąpienie zjawiska tolerancji (25, 28).

Ponadto SAL wyróżnia się wysoką selektywnością względem receptorów β_2 . Duża selektywność leku wiąże się niską częstością działań niepożądanych związanych ze stymulacją innych receptorów, głównie β_1 . Dlatego też, w przypadku stosowania preparatów zawierających SAL, działania niepożądane, takie jak tachykardia, uczucie niepokoju czy drżenie rąk, wystę-

5
Tab.

Porównanie właściwości farmakologicznych FOR i SAL (28). *względem izoprenaliny

| LABA | Zdolność wiązania z receptorem β_2 | Aktywność wewnętrzna (%)* | Selektywność funkcjonalna (β_2/β_1) | Początek działania (min) | Czas działania (godz.) |
|------|--|---------------------------|---|--------------------------|------------------------|
| FOR | 8,06 | 95 | 130 | 6 | 10-12 |
| SAL | 9,35 | 40 | 1600 | 14 | >12 |



pują niezwykle rzadko (29). Z kolei FOR wyróżnia się szybkim początkiem działania, co umożliwia jego stosowanie w połączeniu z GKS_w w leczeniu podtrzymującym astmy, jak i doraźnym zgodnie z koncepcją terapii MART (ang. maintenance and reliever therapy, terapia podtrzymująca i ratunkowa z jednego inhalatora) (13).

Warto jeszcze wspomnieć o ważnej zaleceniu kombinacji PF/SAL, mianowicie jednoczesne stosowanie tych dwóch leków znacznie silniej hamuje proces zapalny niż stosowanie PF lub SAL oddzielnie (30).

Kombinacja PF/SAL w świetle rekomendacji GINA 2024

Zgodnie z najnowszymi rekomendacjami GINA połączenie PF/SAL jest preferowanym leczeniem kontrolującym astmę na stopniach 3-5 u dzieci w wieku 6-11 lat. W tej grupie chorych SABA stanowi terapię ratunkową (13).

W przypadku starszych dzieci (≥ 12 r.ż.) GINA rekomenduje dwie ścieżki postępowania farmakologicznego: preferowaną i alternatywną. W ścieżce preferowanej podstawą leczenia zarówno podtrzymującego, jak i ratunkowego jest kombinacja GKS_w z FOR w jednym inhalatorze (terapia MART). Z kolei w ścieżce alternatywnej lekiem kontrolującym od 3 stopnia jest GKS_w w połączeniu z dowolnym LABA (w Polsce jest to najczęściej PF/SAL), a lekiem ratunkowym SABA lub SABA przyjmowany łącznie z GKS_w (13). Dokonując wyboru ścieżki terapeutycznej dla nastolat-

ka z astmą należy uwzględnić wiele czynników, takich jak: kontrola choroby, częstość i ciężkość zaostrzeń, dostępność i bezpieczeństwo leków, choroby współistniejące (np. dla pacjenta z otyłością lepszym wyborem może być kombinacja PF/SAL niż BUD/FOR), preferencje dziecka i jego opiekunów, zdolność dziecka do obsługi danego inhalatora oraz wykonania poprawnej techniki inhalacji (26,31). Ścieżka alternatywna niewątpliwie sprawdzi się u pacjentów ze słabą detekcją objawów astmy, a do takich pacjentów zaliczamy między innymi dzieci.

Podsumowanie

Obecnie, mając dostęp do szerokiej gamy leków wziewnych w różnych inhalatorach, możemy dobrać odpowiedni lek dla danego chorego, tzn. taki, który pozwoli na uzyskanie najlepszego efektu klinicznego przy jednoczesnym zminimalizowaniu ryzyka działań niepożądanych. Kluczowe znaczenie w skutecznym i spersonalizowanym leczeniu astmy u dzieci ma nasza znajomość właściwości farmakologicznych leków, używanych inhalatorów oraz doświadczenie w ich stosowaniu. PF/SAL jest jedną z najlepiej przebadanych kombinacji pod względem efektywności oraz bezpieczeństwa. Nadal jest najczęściej przepisywanym przez lekarzy połączeniem GKS_w/LABA (w pierwszym półroczu 2024 r. PF/SAL był zalecany prawie 2 razy częściej niż BUD/FOR), co może wskazywać na nasze wieloletnie i dobre doświadczenie z tym lekiem.

Prace nadesłano

21.08.2024

Zaakceptowano do druku 3.09.2024

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

Adres korespondencyjny:
dr n. med. Kamil Janeczek,
Klinika Chorób Pluc i
Reumatologii Dziecięcej II
Katedry Pediatrii UM w Lublinie,
ul. Prof. A. Gębali 6,
20-093 Lublin,
kamil.janeczek@umlub.pl

Piśmiennictwo: 1. Polski Przewodnik Inhalacyjny, Wydanie II. Red. Emeryk A, Pirożyński M, Mazurek H. Gdańsk: Via Medica, 2021. 2. Emeryk A, Pirożyński M, Sosnowski T, Florkiewicz E. Leksykon nebulizacyjny. Najczęściej spotykane i przydatne w praktyce pojęcia dotyczące nebulizacji. Wydanie I. 2018, 1-22. 3. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. Eur Respir J. 2011; 37: 1308-1331. 4. Pedersen S, Dubus JC, Crompton GK. The ADMIT series - issues in inhalation therapy. Inhaler selection in children with asthma. Prim Care Respir J. 2010; 19: 209-216. 5. Van Aalderen WM, Garcia-Marcos L, Gappa M et al. How to match the optimal currently available inhaler device to an individual child with asthma or recurrent wheeze. Prim Care Respir Med. 2015; 25: 14088. 6. Ari A, Restrepo RD. Aerosol delivery device selection for spontaneously breathing patients: 2012. Respir Care. 2012; 57: 613-626. 7. Emeryk A, Pirożyński M, Emeryk-Maksymiuk J. Dry powder inhalers – between the doctor and the patient. Adv Respir Med. 2018; 86: 44-52. 8. Telko MJ, Hickey AJ. Dry powder inhaler formulation. Respir Care. 2005; 50: 1209-1227. 9. Levy ML, Carroll W, Izquierdo Alonso JL et al. Dry powder inhalers: key technical and patient preference attributes. Adv Ther. 2019; 36: 2547-2557. 10. Pleasants RA, Hess DR. Aerosol delivery devices for obstructive lung diseases. Respir Care. 2018; 63: 708-733. 11. Pirożyński M. Bezpieczna zamiana inhalatorów suchego proszku (DPI). Alergia. 2017; 1: 44-46. 12. Price D, Bosnic-Anticevich S, Briggs A et al. Inhaler competence in asthma: common errors, barriers to use and recommended solutions. Respir Med. 2013; 107: 37-46. 13. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2024. 14. Emeryk A, Bartkowiak-Emeryk M. Wybór inhalatora suchego proszku u dzieci. W: Aerozoloterapia chorób układu oddechowego u dzieci. Emeryk A, Kurzawa R, Bręborowicz A (red.). Wrocław: Elsevier Urban & Partner, 2005; 73-80. 15. Emeryk A, Bartkowiak-Emeryk M, Czerwińska-Pawluk I et al. Przydatność pomiaru szczytowego przepływu wdechowego w doborze inhalatora suchego proszku u dzieci z astmą oskrzelową. Pol Merkur Lekarski. 2000; 9: 667-670. 16. Sanders MJ. Guiding inspiratory flow: development of the In-Check DIAL G16, a tool for improving inhaler technique. Pulm Med. 2017; 2017: 1495867. 17. Emeryk A, Janeczek K. Inhalatory suchego proszku np. G7 – najbardziej popularne inhalatory indywidualne. Alergia. 2020; 1: 11-13. 18. Janeczek K, Emeryk A. Porównanie preparatów propionianu flutykazonu z salmeterolem dostępnych w inhalatorach dyskopodobnych oraz Dysku (doniesienie wstępne). Terapia. 2022; 8(415): 20-28. 19. Charakterystyka produktu leczniczego Salmex: https://celonpharma.com/wp-content/uploads/2020/11/Salmex-ChPL_inh-05-i-04-2_lata_akcept_08_2019.pdf. 20. Adachi YS, Adachi Y, Itazawa T et al. Ability of preschool children to use dry powder inhalers as evaluated by In-Check Meter. Pediatr Int. 2006; 48: 62-65. 21. Amirav I, Newhouse MT, Mansour Y. Measurement of peak inspiratory flow with in-check dial device to simulate low-resistance (Diskus) and high-resistance (Turbuhaler) dry powder inhalers in children with asthma. Pediatr Pulmonol. 2005; 39: 447-451. 22. Ciciliani AM, Langguth P, Wachtel H. Handling forces for the use of different inhaler devices. Int J Pharm. 2019; 560: 315-321. 23. Dane IQVIA za okres 1.01.2024 – 31.07.2024. 24. Matera MG, Rinaldi B, Calzetta L et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids for asthma treatment. Pulm Pharmacol Ther. 2019; 58: 101828. 25. 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): 483-490. 26. 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): 4606-4625. 27. Zhu H, Liu H, Sui Z et al. Quantitative comparison of different inhaled corticosteroids in the treatment of asthma in children. Pediatr Res. 2023; 93(1): 31-38. 28. 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: 3115-3130. 29. Cates CJ, Jaeschke R, Schmidt S, Ferrer M. Regular treatment with salmeterol and inhaled steroids for chronic asthma: serious adverse events. Cochrane Database Syst Rev. 2013; (3): CD006922. 30. Pace E, Gagliardo R, Melis M et al. Synergistic effects of fluticasone propionate and salmeterol on in vitro T-cell activation and apoptosis in asthma. J Allergy Clin Immunol. 2004; 114(5): 1216-1223. 31. Usmani OS. Choosing the right inhaler for your asthma or COPD patient. Ther Clin Risk Manag. 2019; 15: 461-472.