



Propionian flutykazonu z salmeterolem w inhalatorze G7

– czyli kiedy warto zastosować alternatywną ścieżkę terapii astmy

Fluticasone propionate with salmeterol in the G7 inhaler – when is it worth choosing an alternative path of asthma therapy

SUMMARY

Aerosol therapy is a method of choice in the treatment of many acute and chronic respiratory diseases, primarily used in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. The effectiveness of inhalation therapy depends on the drug, inhaler and patient, and the mutual relationships between these elements determine the expected clinical effect. The above factors are discussed in this article using the example of a 19-year-old man suffering from asthma.

Aerozoloterapia jest metodą z wyboru w leczeniu wielu ostrych i przewlekłych schorzeń układu oddechowego, przede wszystkim znajduje zastosowanie w terapii astmy oraz przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Skuteczność terapii inhalacyjnej zależy od leku, inhalatora oraz pacjenta, a wzajemne relacje między tymi elementami decydują o oczekiwanym efekcie klinicznym. W artykule omówiono powyższe czynniki na przykładzie 19-letniego mężczyzny chorującego na astmę oskrzelową.

Janeczek K.: Propionian flutykazonu z salmeterolem w inhalatorze G7 – czyli kiedy warto zastosować alternatywną ścieżkę terapii astmy. *Alergia*, 2025, 1; 19-22

Opis przypadku

Paweł ma 19 lat, w okresie wczesnodziecięcym rozpoznano u niego astmę oskrzelową, do 10 roku życia stosował propionian flutykazonu (PF) z inhalatora ciśnieniowego dozującego (ang. pressurized metered dose inhaler, pMDI) przez komorę inhalacyjną. Ze względu na dobrą kontrolę choroby oraz brak zaostrzeń lekarz zdecydował o odstawieniu leczenia, przez wiele lat choroba pozostawała w remisji. Trzy miesiące temu Paweł przebył grypę typu B, od tego czasu przez większość dni w tygodniu kaszle, a podczas wysiłku fizycznego miewa świszczący oddech. Ponadto Paweł walczył z otyłością i nałogiem palenia tytoniu, w ostatnim roku dość często odwiedzał stomatologa z powodu próchnicy zębów.

Pulmonolog osłuchowo nad płucami stwierdził pojedyncze świsty wydechowe, a w spirometrii łagodną obturację, próba rozkurczowa była dodatnia. Lekarz zmierzył u Pawła szczytowy przepływ wdechowy, który wynosił powyżej 30 l/min. Następnie wypisał receptę na PF z salmeterolem (SALM) w inhalatorze suchego proszku (ang. dry powder inhaler, DPI) typu G7 (dysk generyczny) oraz salbutamol w dysku, przeprowadził edukację z zakresu terapii inhalacyjnej, dodatkowo zalecił redukcję masy

ciała, zaprzestanie palenia papierosów oraz wizytę kontrolną za 2 miesiące.

Wybór propionianu flutykazonu z salmeterolem jest zgodny z rekomendacjami GINA 2024

Wybór kombinacji PF/SALM jest zgodny ze ścieżką alternatywną leczenia astmy u chorych po 12 roku życia według rekomendacji GINA 2024 (1).

W przypadku pacjentów powyżej 12 roku życia GINA rekomenduje dwie ścieżki postępowania farmakologicznego: preferowaną i alternatywną. W ścieżce preferowanej podstawą leczenia zarówno podtrzymującego, jak i ratunkowego jest kombinacja glikokortykosteroidu wziewnego (GKSw) z formoterolem (FORM) w jednym inhalatorze (terapia MART). Z kolei w ścieżce alternatywnej lekiem kontrolującym od 3 stopnia jest GKSw w połączeniu z dowolnym β_2 -mimetykiem długodziałającym (w Polsce jest to najczęściej kombinacja PF/SALM), a lekiem ratunkowym β_2 -mimetyk krótkodziałający (SABA) lub SABA przyjmowany łącznie z GKSw (1) (Tabela 1).

Dokonując wyboru ścieżki terapeutycznej należy uwzględnić wiele czynników, takich jak: kontrola choroby, częstość i ciężkość zaostrzeń, dostępność i bezpie-



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

dr n. med.
Ewa Markut-Miotła¹

Lek.
Justyna Sudol²

Prof. dr hab. n. med.
Andrzej Emeryk³

¹Klinika Alergologii i Pediatrii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

²Oddział Pediatrii i Alergologii, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie

³Oddział Pediatrii, Chorób Płuc i Reumatologii, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie

Słowa kluczowe:

propionian flutykazonu, salmeterol, inhalator suchego proszku, inhalator G7, astma

Key words:

fluticasone propionate, salmeterol, dry powder inhaler, G7 inhaler, asthma

1
Tab.

Wybór wstępnego leczenia astmy u pacjentów powyżej 12 roku życia (1)

Charakterystyka pacjenta	Stopień leczenia wg GINA 2024	Ścieżka preferowana	Ścieżka alternatywna
Objawy występują rzadziej niż 3-5 dni w tygodniu, a czynność płuc jest prawidłowa lub nieznacznie obniżona	Stopień 1	GKSw/FORM w razie potrzeby	Mała dawka GKSw zawsze wtedy, kiedy użyto SABA
	Stopień 2		Mała dawka GKSw codziennie + SABA w razie potrzeby
Objawy występują przez większość dni lub pacjent wybudza się w nocy co najmniej raz na tydzień lub czynność płuc jest obniżona	Stopień 3	Mała dawka GKSw/FORM jako terapia MART	Mała dawka GKSw/LABA codziennie + SABA w razie potrzeby
Objawy występują codziennie, pacjent wybudza się w nocy co najmniej raz na tydzień oraz stwierdza się obniżoną czynność płuc lub niedawno przebył zaostrzenie	Stopień 4	Średnia dawka GKSw/FORM jako terapia MART	Średnia/wysoka dawka GKSw/LABA codziennie + SABA w razie potrzeby

czeństwo leków, choroby współistniejące oraz preferencje pacjenta (2) (Tabela 2).

W przypadku Pawła lekarz zalecił kombinację propionianu flutykazonu z salmeterolem

Zgodnie z niedawno przeprowadzonym symulowanym badaniem klinicznym pacjenci chorujący na astmę oraz mający otyłość lub palący tytoń mogą odnieść większe korzyści ze stosowania kombinacji PF/SALM niż z regularnego stosowania budesonidu (BUD) z FORM (3).

Dokonując wyboru GKSw należy wziąć pod uwagę wiele czynników wpływających na efektywność i bezpieczeństwo farmakoterapii, w tym właściwości farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne. Z farmakokinetycznego punktu widzenia „idealny” steroid wziewny to taki, który ma dużą lipofilność, długi czas retencji płucnej, wysokie powinowactwo do receptora glikokortykosteroidowego, 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 (4). Zakłada się, że im wyższe powinowactwo GKS do receptora, tym większa jego aktywność przeciwpalna. Spośród najczęściej stosowanych GKSw największe powinowactwo do receptora posiada PF. Wiąże się on prawie 2 razy silniej z receptorem glikokortykosteroidowym niż BUD (4) (Tabela 3).

W badaniu, o którym wspomniano na wstępie, wykazano, że wybór GKSw ma wpływ na częstość zaostrzeń astmy (3):

- regularne stosowanie PF/SALM wiąże się z istotnie mniejszym ryzykiem zaostrzeń astmy w porównaniu do regularnego stosowania BUD/FORM, dotyczy to również pacjentów z otyłością,
- pacjenci z otyłością 1 stopnia stosujący BUD/FORM mają istotnie większe ryzyko zaostrzeń astmy w porównaniu do pacjentów z prawidłowym BMI,
- pacjenci z otyłością 1 stopnia stosujący PF/SALM nie mają większego ryzyka zaostrzeń astmy w porównaniu do pacjentów z prawidłowym BMI,
- pacjenci palący tytoń stosujący PF/SALM mają mniejsze ryzyko zaostrzeń astmy w porównaniu do pacjentów stosujących BUD/FORM.

DPI (G7) to optymalny wybór dla Pawła

W świetle aktualnych rekomendacji u pacjentów powyżej 5 roku życia oraz ze szczytowym przepływem wdechowym przekraczającym 30 l/min pierwszym wyborem powinny być DPI, a dopiero kolejnym inne typy inhalatorów (1,2).

W leczeniu wziewnym przewlekłych chorób układu oddechowego najczęściej wykorzystuje się pMDI oraz DPI. Różnią się one między sobą wieloma cechami: budową, sposobem wytwarzania aerozolu, optymalnym przepływem wdechowym, charakterystyką produ-

2
Tab.

Przykłady chorych na astmę kwalifikujących się do terapii według ścieżki preferowanej lub alternatywnej (2,3)

Ścieżka preferowana	Ścieżka alternatywna
• co najmniej dwa zaostrzenia astmy w ostatnim roku • hospitalizacja z powodu zaostrzenia astmy • częste przyjmowanie SABA (> 3 opakowania 200-dawkowe na rok) • nastolatki z astmą niekontrolowaną lub/i nieprzestrzegający zaleceń lekarskich • dobra detekcja objawów	• brak ciężkich zaostrzeń astmy w ostatnim roku • bez istotnych czynników ryzyka zaostrzeń astmy • dobra współpraca • słaba detekcja objawów

3
Tab.

Porównanie właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych BUD i PF (4). *względem deksametazonu, którego powinowactwo wynosi 100

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

owanej chmury aerozolowej oraz sposobem używania (5,6). Intuicyjność w używaniu i ryzyko popełnienia błędu podczas przygotowania inhalatora oraz inhalacji to kolejne cechy różnicujące wspomniane typy inhalatorów. DPI charakteryzują się większą intuicyjnością w używaniu. W jednym z badań prawie 80% pacjentów zaprezentowało prawidłową technikę używania DPI bez wcześniejszego instruktazu, w porównaniu do 17% stosujących pMDI bez uprzedniej edukacji (7). Do 80% pacjentów korzysta nieprawidłowo z pMDI (8). Istotną wadą pMDI, której są pozbawione DPI, jest konieczność koordynacji między momentem uwolnienia aerozolu a wdechem. Opóźnienie rozpoczęcia wdechu w stosunku do wyzwolenia dawki leku wpływa na istotny wzrost depozycji leku w jamie ustnej i gardle. Z kolei DPI zalicza się do najłatwiejszych urządzeń inhalacyjnych, maksymalnie 45% użytkowników DPI popełnia błędy podczas ich stosowania (9,10).

Jednym z częściej stosowanych w naszym kraju DPI jest inhalator dyskopodobny G7. Jest to inhalator wielodawkowy, blistrowy, średnio-niskooporowy (0,023 kPa-0,5 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 (6,11). W tabeli 4 zestawiono najważniejsze zalety inhalatora G7.

Podczas wyboru inhalatora warto również pamiętać o aspekcie środowiskowym i wybierać te urządzenia, które charakteryzują się najmniejszą emisją gazów cieplarnianych. Ślad węglowy DPI z danym lekiem jest nawet do 25 razy mniejszy od odpowiadającego mu pMDI (12). Ślad węglowy inhalatora G7 wynosi 0,937 kg CO₂e, podczas gdy emisja gazów cieplarnianych pMDI z tą samą kombinacją leków wynosi 19,5 kg CO₂e/na sztukę inhalatora (13).

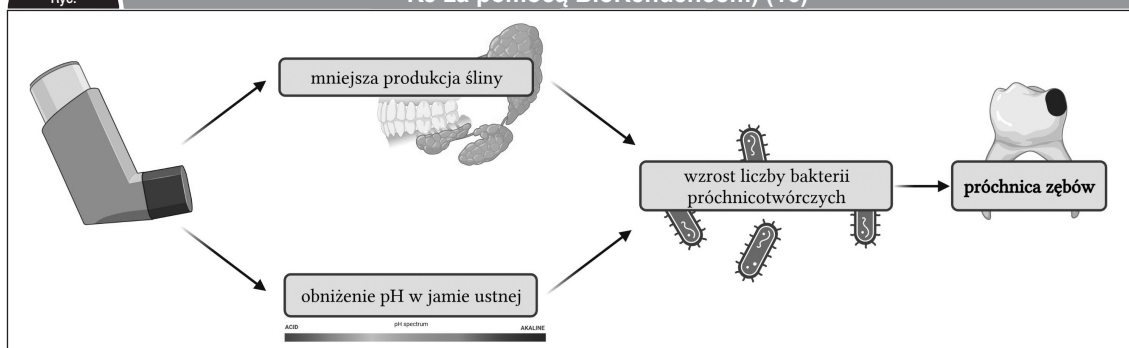
Inhalator dyskopodobny G7 (propionian flutykazonu z salmeterolem) dobrym wyborem dla pacjenta z próchnicą zębów

DPI z małą zawartością laktozy w dawce nominalnej (np. inhalator dyskopodobny G7) wydaje się być optymalną opcją dla pacjenta z próchnicą zębów.

Do najczęstszych działań niepożądanych GKSw zaliczamy kandydozę jamy ustnej, dysfonię oraz próchnicę zębów. Dokładne mechanizmy powstawania miejscowych działań niepożądanych leków wziewnych nie zostały w pełni poznane. Najprawdopodobniej jest to zależność wieloczynnikowa, na którą składają się takie elementy, jak: substancja czynna, substancja nośnikowa, dawka leku, częstość stosowania leku, nasilenie stanu zapalnego w układzie oddechowym, mechaniczne podrażnienia dróg oddechowych oraz działanie substancji drażniących (np. dym tytoniowy). Istotnym czynnikiem jest również sposób, w jaki lek jest dostarczany do dróg oddechowych (typ inhalatora). Jak wspomniano wcześniej urządzenia inhalacyjne różnią się poziomem trudności obsługi, który bezpośrednio przekłada się na częstość błędów popełnianych przez chorych podczas inhalacji, a tym samym na wielkość depozycji leku w górnych drogach oddechowych oraz ryzyko wystąpienia miejscowych działań ubocznych (14). Powyższa zależność jest obserwowana przede wszystkim wśród użytkowników pMDI, co wynika z częstych trudności w koordynacji wyzwolenia aerozolu z rozpoczęciem spokojnego, długiego wdechu. Potwierdza to badanie Selroos i wsp., którzy przez dwa lata oceniali miejscowe działania niepożądane GKSw u pacjentów stosujących pMDI w połączeniu z komorą inhalacyjną. Następnie pMDI zamieniono na DPI i po kolejnych dwóch latach obserwacji wykazano spadek częstości występowania

1
Ryc.

Wpływ terapii inhalacyjnej na powstawanie próchnicy zębów (przygotowane przez KJ za pomocą BioRender.com) (16)



Pracę nadesłano
1.04.2025

Zaakceptowano do
druku 11.04.2025

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 Alergologii i Pediatrii,
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Prof. A. Gębali 6,
20-093 Lublin,
kamil.janeczek@umlub.pl

nia miejscowych skutków ubocznych terapii wziewnej z 21% do 6% (15).

Próchnica zębów jest wynikiem zaburzenia równowagi między czynnikami dietetycznymi, bakteryjnymi oraz czynnikami gospodarza, a stosowanie leków wziewnych,

dyskopodobny G7 – ok. 13 mg laktozy w dawce nominalnej),

- unikanie przyjmowania leków wziewnych w godzinach nocnych (mniejsza produkcja śliny, większa aktywność próchnicotwórcza),
- płukanie ust, mycie zębów po przyjęciu leku (w tym szczoteczkami międzyzębowymi),
- regularne wizyty u stomatologa (wczesna diagnoza i leczenie zmian próchnicznych, które zmniejszają ryzyko przedwczesnej utraty zębów).

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 ma nasza znajomość właściwości farmakologicznych leków, używanych inhalatorów oraz doświadczenie w ich stosowaniu.

Do gabinetu pulmonologa ponownie zgłasza się Paweł, który przez 2 miesiące regularnie stosował PF/SALM w inhalatorze dyskopodobnym G7. Aktualnie Paweł ma pełną kontrolę astmy, rzucił palenie tytoniu oraz zaczął regularnie uprawiać umiarkowany wysiłek fizyczny. W badaniu fizykalnym lekarz nie stwierdził istotnych nieprawidłowości, spirometria była prawidłowa, a technika inhalacji z DPI bezbłędna. Kolejna wizyta została zaplanowana za 4 miesiące.

4
Tab.

Zalety inhalatora dyskopodobnego G7 (11)

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 używaniu (piktogram, grawerowania ułatwiające obsługę inhalatora)
- łatwy w edukacji
- długo obecny na rynku

takich jak GKS czy β_2 -mimetyki, może nasilać te zaburzenia (16). Na Rycinie 1 przedstawiono wpływ terapii inhalacyjnej na powstawanie próchnicy zębów.

Do działań zmniejszających ryzyko próchnicy w przebiegu terapii inhalacyjnej zaliczamy (17):

- wybór DPI łatwego w obsłudze oraz zawierającego małą ilość laktozy w dawce nominalnej (np. inhalator

Piśmiennictwo: 1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2024. 2. Usmani OS. Choosing the right inhaler for your asthma or COPD patient. *Ther Clin Risk Manag.* 2019; 15: 461-472. 3. Singh D, Oosterholt S, Pavord I i wsp. 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. 4. Matera MG, Rinaldi B, Calzetta L i wsp. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids for asthma treatment. *Pulm Pharmacol Ther.* 2019; 58: 101828. 5. Lavorini F, Janson C, Braido F i wsp. What to consider before prescribing inhaled medications: a pragmatic approach for evaluating the current inhaler landscape. *Ther Adv Respir Dis.* 2019; 13: 1753466619884532. 6. Emeryk A, Pirożyński M, Mazurek H. *Polski Przewodnik Inhalacyjny*. Wydanie III. Via Medica, Gdańsk 2024. 7. Hagmolten of ten Have W, van de Berg NJ, Bindels PJ i wsp. Assessment of inhalation technique in children in general practice: increased risk of incorrect performance with new device. *J Asthma.* 2008; 45(1): 67-71. 8. Hardwell A, Barber V, Hargadon T i wsp. Technique training does not improve the ability of most patients to use pressurized metered-dose inhalers (pMDIs). *Prim Care Respir J.* 2011; 20(1): 92-96. 9. Sanchis J, Gich I, Pedersen S, Aerosol Drug Management Improvement Team (ADMIT). Systematic review of errors in inhaler use: has patient technique improved over time? *Chest.* 2016; 150(2): 394-406. 10. Chrystyn H, van der Palen J, Sharma R i wsp. Device errors in asthma and COPD: systematic literature review and meta-analysis. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2017; 27(1): 22. 11. Emeryk A, Janeczek K. Inhalatory suchego proszku np. G7 – najbardziej popularne inhalatory indywidualne. *Alergia.* 2020; 1: 11-13. 12. Emeryk A, Sosnowski T, Kupczyk M i wsp. Ślad węglowy inhalatorów – co powinien wiedzieć lekarz rodzinny? *Lekarz POZ.* 2020; 6(6): 343-348. 13. Dane uzyskane z firmy Celon Pharma S.A. – opracowane przez Climate Strategies Poland zgodnie z zasadami The Greenhouse Gas Protocol. Product Life Cycle Accounting and Reporting Standard, September 2011. World Resources Institute and World Business Council for Sustainable Development. 14. Roland NJ, Bhalla RK, Earls J. The local side effects of inhaled corticosteroids: current understanding and review of the literature. *Chest.* 2004; 126(1): 213-219. 15. Selroos O, Backman R, Forsén KO i wsp. Local side-effects during 4-year treatment with inhaled corticosteroids - a comparison between pressurized metered-dose inhalers and Turbuhaler. *Allergy.* 1994; 49(10): 888-890. 16. Bozejac BV, Stojšin I, Duric M i wsp. Impact of inhalation therapy on the incidence of carious lesions in patients with asthma and COPD. *J Appl Oral Sci.* 2017; 25(5): 506-514. 17. Samec T, Amaechi BT, Battelino T i wsp. Influence of anti-asthmatic medications on dental caries in children in Slovenia. *Int J Paediatr Dent.* 2013; 23(3): 188-196.

Piśmiennictwo ze str 5: 1. Bernstein DI, Schwartz G, Bernstein JA. Allergic Rhinitis: Mechanisms and Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(2):261-78. 2. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):950-8. 3. Shin YH, Kim JH, Lee SH, Lee SY, Park YM, Choi EJ, et al. Allergic rhinitis phenotypes with distinct transcriptome profiles in children: A birth cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2024;153(5):1319-29. 4. Xu X, Li J, Zhang Y, Zhang L. Arachidonic Acid 15-Lipoxygenase: Effects of Its Expression, Metabolites, and Genetic and Epigenetic Variations on Airway Inflammation. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2021;13(5):684-96. 5. Schanin J, Gebremeskel S, Korver W, Falahati R, Butuci M, Haw TJ, et al. A monoclonal antibody to Siglec-8 suppresses non-allergic airway inflammation and inhibits IgE-independent mast cell activation. *Mucosal Immunol.* 2021;14(2):366-76. 6. Saito H, Matsumoto K, Denburg AE, Crawford L, Ellis R, Inman MD, et al. Pathogenesis of murine experimental allergic rhinitis: a study of local and systemic consequences of IL-5 deficiency. *J Immunol.* 2002;168(6):3017-23. 7. van Schie EH, van Amerongen R. Aberrant WNT/CTNNB1 Signaling as a Therapeutic Target in Human Breast Cancer: Weighing the Evidence. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:25. 8. Yang F, Fang E, Mei H, Chen Y, Li H, Li D, et al. Cis-Acting circ-CTNNB1 Promotes beta-Catenin Signaling and Cancer Progression via DDX3-Mediated Transactivation of YY1. *Cancer Res.* 2019;79(3):557-71. 9. Zhuang W, Ye T, Wang W, Song W, Tan T. CTNNB1 in neurodevelopmental disorders. *Front Psychiatry.* 2023;14:1143328. 10. Reuter S, Martin H, Becker H, Bros M, Montermann E, Belz C, et al. The Wnt/beta-catenin pathway attenuates experimental allergic airway disease. *J Immunol.* 2014;193(2):485-95. 11. Kaya-Yasar Y, Engin S, Barut EN, Inan C, Saygin I, Erkoseoglu I, et al. The contribution of the WNT pathway to the therapeutic effects of montelukast in experimental murine airway inflammation induced by ovalbumin and lipopolysaccharide. *Drug Dev Res.* 2024;85(2):e22178. 12. Li JM, Tseng CW, Lin CC, Law CH, Chien YA, Kuo WH, et al. Upregulation of LGALS1 is associated with oral cancer metastasis. *Ther Adv Med Oncol.* 2018;10:1758835918794622. 13. Ruvoilo PP, Ma H, Ruvoilo VR, Zhang X, Post SM, Andreoff M. LGALS1 acts as a pro-survival molecule in AML. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2020;1867(10):118785. 14. Zhang B, Feng X, Tian L, Xiao B, Hou L, Mo B, et al. Epithelial-mesenchymal transition in asthma: its role and underlying regulatory mechanisms. *Front Immunol.* 2025;16:1519998. 15. Peláiz C, Vatrella A, Gallelli L, Lombardo N, Sciacqua A, Savino R, et al. Role of p38 Mitogen-Activated Protein Kinase in Asthma and COPD: Pathogenic Aspects and Potential Targeted Therapies. *Drug Dev Res.* 2021;15:1275-84. 16. Chung KF. p38 mitogen-activated protein kinase pathways in asthma and COPD. *Chest.* 2011;139(6):1470-9. 17. Zha Y, Marks R, Ho AW, Peterson AC, Janardhan S, Brown I, et al. T cell anergy is reversed by active Ras and is regulated by diacylglycerol kinase- α . *Nat Immunol.* 2006;7(11):1166-73. 18. Jin JR, Gogvadze E, Xavier AR, Bohnacker T, Voelzmann J, Wymann MP. PI3Kgamma Regulatory Protein p84 Determines Mast Cell Sensitivity to Ras Inhibition-Moving Towards Cell Specific PI3K Targeting? *Front Immunol.* 2020;11:585070. 19. Watanabe M, Moon KD, Vacchio MS, Hathcock KS, Hodes RJ. Downmodulation of tumor suppressor p53 by T cell receptor signaling is critical for antigen-specific CD4(+) T cell responses. *Immunity.* 2014;40(5):681-91. 20. Watts AM, West NP, Cripps AW, Smith PK, Cox AJ. Distinct Gene Expression Patterns between Nasal Mucosal Cells and Blood Collected from Allergic Rhinitis Sufferers. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;177(1):29-34. 21. Huang WR, Chi PI, Chiu HC, Hsu JL, Nielsen BL, Liao TL, et al. Avian reovirus p17 and sigmaA act cooperatively to downregulate Akt by suppressing mTORC2 and CDK2/cyclin A2 and upregulating proteasome PSMb6. *Sci Rep.* 2017;7(1):5226. 22. Yuan J, Liu Y, Yu J, Dai M, Zhu Y, Bao Y, et al. Gene knockdown of CCR3 reduces eosinophilic inflammation and the Th2 immune response by inhibiting the PI3K/AKT pathway in allergic rhinitis mice. *Sci Rep.* 2022;12(1):5411. 23. Jeon Y, Kang TK, Lee WB, Jung SH, Kim YJ. Gene Signatures and Associated Transcription Factors of Allergic Rhinitis: KLF4 Expression Is Associated with Immune Response. *Biomed Res Int.* 2023;2023:1317998. 24. Liu X, Ren Y, Sun X, Huang H, Liu X. Bioinformatics-Based Approaches Predict That MIR-17-5P Functions in the Pathogenesis of Seasonal Allergic Rhinitis through Regulating ABCA1 and CD69. *Am J Rhinol Allergy.* 2019;33(3):269-76. 25. Wen AY, Sakamoto KM, Miller LS. The role of the transcription factor CREB in immune function. *J Immunol.* 2010;185(11):6413-9. 26. Wang Y, Ma H, Tao X, Luo Y, Wang H, He J, et al. SCF promotes the production of IL-13 via the MEK-ERK-CREB signaling pathway in mast cells. *Exp Ther Med.* 2019;18(4):2491-6.