

# Czy nadchodzi czas na zmianę paradygmatu leczenia astmy

## - studium przypadku klinicznego



Dr n. med.  
Rafał Dobek

II Klinika Chorób Płuc  
Instytut Gruźlicy i Chorób  
Płuc w Warszawie,

Kierownik:  
Prof. dr hab. n. med  
Paweł Śliwiński

Is it time for a new paradigm for asthma management? - a case study

### S U M M A R Y

GINA guidelines allow to prescribe SABA in monotherapy for patients with intermittent and mild persistent asthma. This recommendation is contradictory with results of basic science studies which have proved that inflammation in asthma starts from the very beginning. This case study presents an asthmatic patient treated by intermittent administration of controller therapy guided by a symptom-based action plan. This approach has been recently supported by the results of seminal SYGMA 1 and SYGMA 2 clinical trials.

Wytuczne GINA pozwalają na stosowanie SABA w monoterapii astmy epizodycznej i przewlekłej łagodnej. To zalecenie pozostaje w sprzeczności z wynikami badań podstawowych, które dowodzą, że astma od samego początku jest chorobą zapalną. Przedstawiony opis przypadku jest przykładem doraźnego podawania leków kontrolujących. To nowe podejście postępowania w astmie jest poparte wynikami niedawno opublikowanych badań klinicznych SYGMA 1 i SYGMA 2.

Dobek R: Czy nadchodzi czas na zmianę paradygmatu leczenia astmy? - studium przypadku klinicznego. *Alergia*, 2018, 4; 26-28

Od kilkudziesięciu lat wiadomo, że u podłoża astmy leży przewlekły proces zapalny. Zapalenie zaczyna się od samego początku choroby i dotyczy wszystkich chorych, niezależnie od stopnia ciężkości.

**Powszechnie przyjęte wytyczne postępowania w astmie opracowane przez ekspertów Global Initiative in Asthma (GINA) nie są dogmatem i podlegają ewolucji w miarę pojawiania się wyników nowych badań, zarówno podstawowych, jak i klinicznych (1).**

Ważne znaczenie ma także codzienna praktyka kliniczna i obserwacja naturalnych zachowań pacjentów.

Wyraźnie widać, że w wytycznych są pewne niekonsekwencje, które mogą mieć wpływ na prawidłowość postępowania lekarskiego (2). GINA zaleca krótko działające leki β<sub>2</sub>-agonistyczne (SABA) w monoterapii u pacjentów z objawami astmy rzadziej niż dwa razy w miesiącu, bez przebudzeń w nocy z powodu astmy w ostatnim miesiącu i bez zaostrzeń w ostatnim roku. Wziewne glikokortykosteroidy (wGKS) są wskazane, gdy objawy przekroczą te granice, nie tylko do celu zmniejszenia intensywności objawów, ale także do redukcji ryzyka zaostrzeń.

Reasumując, pomimo że ponad wszelką wątpliwość wiadomo, że astma jest zawsze chorobą zapalną, dopuszcza się terapię objawową bez wGKS. Tymczasem, z licznych badań klinicznych wiadomo, że leki β<sub>2</sub>-agonistyczne stosowane w monoterapii, zarówno SABA jak i LABA, mogą

zwiększać ryzyko zaostrzeń astmy, a nawet ciężkich napadów duszności.

Kolejną niekonsekwencją wytycznych jest przyzwyczajanie chorych na astmę epizodyczną i przewlekłą łagodną, leczonych zgodnie z pierwszym stopniem w/g GINA, że leki powodują natychmiastową ulgę i ustąpienie duszności. W miarę pogorszenia przebiegu choroby i utraty pełnej kontroli astmy zaleca się pacjentom przejście na systematyczne stosowanie wGKS, które mają działanie przeciwzapalne, ale nie powodują natychmiastowego efektu klinicznego. Niestety, taki sposób leczenia często nie znajduje akceptacji pacjentów. Wskutek braku szybkiego działania leków, a także nieuzasadnionej, ale powszechnej w społeczeństwie steroidofobii opierającej się o znane działania niepożądane typowe dla glikokortykosteroidów systemowych dochodzi do powszechnego nieprzestrzegania zaleceń lekarskich. Badania kliniczne potwierdzają, że po roku leczenia, zaledwie 10-20% chorych na astmę kontrolowaną regularnie przyjmuje leki przeciwzapalne. Odsetek ten jest większy w przypadku astmy umiarkowanej i ciężkiej, bezpośrednio po przebytych zaostrzeniach oraz gdy zalecono stosowanie wGKS w kombinacji z lekiem bronchodylatacyjnym (3, 4). W opublikowanym w 2016 r. w Wielkiej Brytanii raporcie zatytułowanym: "Dlaczego astma wciąż zabija?" stwierdzono, że 56% pacjentów stosujących SABA w ciągu roku przed zgonem z powodu astmy miało przepisanych: 6 opakowań, 39% pacjentów - ponad 12 opa-

**Słowa kluczowe:**  
astma, wziewne  
glikokortykosteroidy

**Key words:**  
asthma, inhaled  
glucocorticosteroids



kowań SABA, 4% pacjentów - ponad 50 opakowań SABA w ciągu roku. Jednocześnie 38% chorych zmarłych z powodu stanu astmatycznego wykupilo mniej niż 4, a 80% - mniej, niż 12 opakowań wGKS w poprzedzającym roku (5).

Powszechnym zjawiskiem w kontaktach "lekarz - pacjent" są problemy komunikacyjne. W piśmiennictwie naukowym posługujemy się pojęciem kontroli astmy, które pochodzi z języka angielskiego i oznacza opanowanie jakiegoś problemu. W języku polskim słowo "kontrola" oznacza szeroko rozumiane sprawdzenie poprawności. W powszechnym rozumieniu pacjent ma kontrolowaną astmę, gdy regularnie zgłasza się do lekarza na kolejne wizyty. Pożądane wydaje się pozostawienie pojęcia kontroli astmy w języku medycznym, natomiast byłoby lepiej używać określenia "panowanie nad astmą" w kontaktach z chorymi, a także w nomenklaturze niektórych narzędzi diagnostycznych. Przykładowo, powinno się stosować nazwę: "Test panowania nad astmą" zamiast "Test kontroli astmy".

### Czy są możliwości rozwiązania tego problemu

Ilustracją nowego podejścia do postępowania w astmie jest własny opis przypadku. Tego typu sytuacje kliniczne powszechnie zdarzają się w codziennej praktyce.

### Opis przypadku

23-letnia kobieta choruje od 13 roku życia na alergiczny całoroczny nieżyt nosa i astmę. Do 20 roku życia pacjentka mieszkała na wsi w starym domu, miała codzienny kontakt ze zwierzętami domowymi. Od dawna pozostawała pod opieką lekarską. Przeprowadzono diagnostykę alergologiczną: testy skórne punktowe z alergenami inhalacyjnymi były dodatnie na alergen kota i roztocze kurzu domowego. U pacjentki występuje wyraźny związek pomiędzy objawami klinicznymi, a ekspozycją na swoje alergeny. W czasie pobytu na wsi napady duszności bronchospastycznej występowały prawie codziennie, przebudzenia nocne z powodu astmy 2-3 razy w tygodniu. Początkowo chora stosowała salbutamol 2-3 dawki na dobę. Jednak po kontroli lekarskiej pacjentce zalecono stosowanie kombinacji budezonidu z formoterolem 160/4,5 dwa razy dziennie i doraźnie. Leczenie to przyniosło zdecydowaną poprawę, ale nie uzyskano pełnej kontroli astmy. Z tego powodu pacjentka została zdyskwalifikowana od swoistej immunoterapii (SIT). W związku z rozpoczęciem studiów w dużym mieście chora zupełnie zmieniła swoje środowisko. Do minimum ograniczony został kontakt z kurzem i zwierzętami domowymi. Stan kliniczny i panowanie nad astmą uległy zdecydowanej poprawie, napady duszności ustąpiły prawie całkowicie, a objawy nieżyty nosa występowały sporadycznie. Pacjentka praktycznie nie miała potrzeby stosowania SABA, ale zauważyła, że objawy nasilają się w czasie odwiedzin rodziny na wsi. Bez porozumienia z lekarzem chora wypracowała własny sposób leczenia: w czasie pobytu w mieście znacznie zmniejszyła stosowanie BUD/FOR, stosowała lek jedynie doraźnie w razie duszności. Natomiast przed planowanym wyjazdem do rodziny na wsi, wracała do systematycznego stosowania leku i zależnie od ekspozycji na alergeny stosowała nawet 6-8 dawek w ciągu doby, co umożliwiało jej utrzymanie kontroli astmy. Oczywiście, te

modyfikacje leczenia nastąpiły pomimo zalecenia systematycznego, ciągłego stosowania BUD/FOR.

### Czy takie leczenie może być uzasadnione

W świetle obecnie obowiązujących wytycznych GINA taki sposób leczenia nie jest zalecany, jednak obserwacja naturalnych zachowań pacjentów pokazuje, że dość często stosowany. Okazuje się, że problem nie jest błahy i wymaga przedyskutowania.

Doraźne i okresowe stosowanie wGKS u chorych na astmę przewlekłą łagodną i epizodyczną jest przedmiotem badań klinicznych od niemal 10 lat. Pierwszym ważnym badaniem klinicznym było opublikowane w 2005 roku badanie IMPACT (Improving Asthma Control Trial). Stwierdzono, że budezonid podawany doraźnie był równie skuteczny w redukcji objawów, jak budezonid lub lek antyleukotrienowy zafirlukast w stałym leczeniu podtrzymującym pod względem zapobiegania zaostrzeniom oraz utrzymywaniu szczytowego przepływu wydechowego (PEF) na stabilnym poziomie (6). Analogiczne wyniki uzyskano w badaniach BEST z 2007 roku, badaniu BASALT z 2012 roku oraz badaniach MIST i TREXA opublikowanych w 2011 r. (7, 8, 9, 10).

W maju 2018 r. opublikowano dwa badania kliniczne SYGMA (Symbicort Given as Needed in Mild Asthma) 1 i SYGMA 2 (11, 12, 13). W badaniu SYGMA 1 uczestniczyło 3849 chorych z rozpoznaną astmą niekontrolowaną podczas stosowania SABA w monoterapii lub dobrze kontrolowaną dzięki regularnemu stosowaniu wGKS lub LTRA oraz SABA doraźnie. Pacjenci zostali przydzieleni do trzech grup równoległych: placebo dwa razy dziennie i terbutalina doraźnie, placebo dwa razy dziennie i lek złożony zawierający budezonid i formoterol (BUD/FOR) doraźnie oraz budezonid dwa razy dziennie i terbutalina doraźnie.

**W podsumowaniu stwierdzono, że BUD/FOR podawany doraźnie był istotnie lepszy od terbutaliny pod kątem panowania nad objawami astmy i zmniejszenia częstości zaostrzeń. W porównaniu do systematycznego przyjmowania, BUD/FOR podawany doraźnie redukował częstość zaostrzeń w podobnym stopniu, jednak był mniej skuteczny pod względem odsetka tygodni z dobrą kontrolą astmy.**

W badaniu SYGMA 2 prowadzonym w sposób zbliżony do codziennej praktyki włączono 4215 chorych spełniających te same kryteria co w badaniu SYGMA 1, którzy otrzymywali placebo dwa razy dziennie oraz BUD/FOR doraźnie lub BUD/FOR dwa razy dziennie i terbutalinę doraźnie. Stwierdzono, że BUD/FOR stosowany doraźnie był tak samo skuteczny jak BUD/FOR stosowany regularnie pod względem prewencji zaostrzeń.

**Stwierdzono jednak, że kontrola objawów, jakość życia i parametry wentylacji płuc były lepsze w grupie chorych leczonych systematycznie budezonidem w stałej dawce. Skumulowana dawka wGKS w grupie pacjentów stosujących doraźnie BUD/FOR stanowiła około 25% dawki w grupie chorych leczonych regularnie.**

W obu badaniach nie stwierdzono zwiększenia częstości zaostrzeń astmy ani innych istotnych zdarzeń niepożądanych w grupach chorych leczonych BUD/FOR doraźnie w porównaniu do grup chorych objętych stałym leczeniem przeciwpalnym.

Badania potwierdzają skuteczność BUD/FOR podawanego doraźnie w zapobieganiu zaostrzeniom astmy na identycznym poziomie jak w schemacie leczenia podtrzymującego. Jednak w zakresie łagodzenia objawów skuteczność jest już mniejsza w porównaniu do leczenia podtrzymującego. Warto jednak zwrócić uwagę na koszty leczenia, które w schemacie doraźnym są znacznie niższe.

Ocenia się, że w samych Stanach Zjednoczonych można w ten sposób zaoszczędzić rocznie około jednego miliarda dolarów. Uwzględniając ogromną liczbę chorych na świecie, którzy mogą być leczeni w ten sposób,

można uzyskać istotną globalną redukcję kosztów leczenia astmy.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że w każdym stopniu ciężkości astmy należy stosować leki przeciwzapalne, przede wszystkim wGKS.

**U niektórych chorych - zwłaszcza posiadających dobrą znajomość swojej choroby może być dopuszczalne doraźne stosowanie preparatu złożonego zawierającego wGKS formoterol. Warunkiem skutecznego leczenia jest edukacja w zakresie prawidłowej techniki aerozoloterapii.**

Prace nadesłano  
20.10.2018  
Zaakceptowano do  
druku 24.10.2018

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

**Piśmiennictwo:** 1. Global Initiative for Asthma (GINA). 2018 GINA report, global strategy for asthma management and prevention (<http://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>). 2. O'Byrne PM, Jenkins C, Bateman ED. The paradoxes of asthma management: time for a new approach? *Eur Respir J*. 2017;50(3). 3. Wu AC, Butler MG, Li L, et al. Primary adherence to controller medications for asthma is poor. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(2):161-6. 4. Barnes CB, Ulrik CS. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives. *Respir Care*. 2015;60(3):455-68. 5. Nasser S. An imperfect "PAST" Lessons learned from the National Review of Asthma Deaths (NRAD) UK. *Respir Res*. 2016;17(1):87. 6. Boushey HA, Sorkness CA, King TS, et al. Daily versus as-needed corticosteroids for mild persistent asthma. *N Engl J Med* 2005;352:1519-28. 7. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med* 2007;356:2040-52. 8. Calhoun WJ, Ameredes BT, King TS, et al. Comparison of physician-, biomarker-, and symptom-based strategies for adjustment of inhaled corticosteroid therapy in adults with asthma: the BASALT randomized controlled trial. *JAMA* 2012;308:987-97. 9. Zeiger RS, Mauger D, Bacharier LB, et al. Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing. *N Engl J Med*. 2011;365(21):1990-2001. 10. Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9766):650-657. 11. Lazarus SC. On-Demand versus Maintenance Inhaled Treatment in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1940-1942. 12. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, Jorup C, Lamarca R, Ivanov S, Reddel HK. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1865-1876. 13. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, Jorup C, Lamarca R, Siwek-Posluszna A, FitzGerald JM. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1877-1887

**Piśmiennictwo ze str. 8:** 39. Baptist AP, Busse PJ. Asthma Over the Age of 65: All's Well That Ends Well. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:764-773. 40. Weiner P, Magadle R, Waizman J, Weiner M, Rabner M, Zamir D. Characteristics of asthma in the elderly. *Eur Respir J*. 1998;12:564-8. 41. Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, et al. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom. *Chest* 2003;124:474-481. 42. Harada T., Yamasaki A., Fukushima T. i wsp.: Causes of death in patients with asthma and asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015, 10: 595-602. 43. Liebhart J, Dor A. Wzorzec do różnicowania astmy oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. *Pneumonol Alergol Pol*. 1998;66:373-82. 44. Liebhart J, Małolepszy J, Liebhart E, i wsp. Próba automatycznego wspomaganie diagnozy przewlekłych nieswoistych chorób płuc i astmy oskrzelowej. I. Zastosowanie statystyki lambda Wilksa dla wyboru optymalnego zestawu zmiennych do modelu diagnostycznego. *Pneum Pol*. 1983;51: 401-407. 45. Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, i wsp. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:18-28. 46. Curtis LH, Whellan DJ, Hammill BG, et al. Incidence and prevalence of heart failure in elderly persons, 1994-2003. *Arch Intern Med*. 2008;168:418-24. 47. Iribarren C, Tolstykh IV, Miller MK, i wsp. Adult asthma and risk of coronary heart disease, cerebrovascular disease, and heart failure: a prospective study of 2 matched cohorts. *Am J Epidemiol*. 2012;176:1014-24. 48. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, i wsp. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128:e240-327. 49. Renier W, Winckelmann KH, Verbakel JY, i wsp. Signs and symptoms in adult patients with acute dyspnea: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Emerg Med*. 2018;25:3-11. 50. Buckner K. Cardiac asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013;33:35-44. 51. Kurzawa R, Baron T, Grodzicki T. Pulmonary function test abnormalities in the elderly with systolic heart failure. *Kardiol Pol*. 2007;65:875-80. 52. Gehlbach BK, Geppert E. The pulmonary manifestations of left heart failure. *Chest*. 2004;125:669-82. 53. Baptist AP, Deol BB, Reddy RC, Nelson B, Clark NM. Age-specific factors influencing asthma management by older adults. *Qual Health Res*. 2010;20:117-124. 54. Dogra S, Baker J, Ardern CI. The role of physical activity and body mass index in the health care use of adults with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;102:462-8. 55. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vaccination coverage among persons with asthma - United States, 2010-2011 influenza season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62:973-8. 56. Czarkowski MP, Kondaj B, Staszewska-Jakubik E, Cieleba E. Szczepienia Ochronne w Polsce w 2014 roku. *PZH Warszawa* 2015. [http://www.wold.pzh.gov.pl/old-page/epimeld/2014/Sz\\_2014.pdf](http://www.wold.pzh.gov.pl/old-page/epimeld/2014/Sz_2014.pdf) 57. Orqvist A, Granath F, Askling J, Hedlund J. Influenza vaccination and mortality: prospective cohort study of the elderly in a large geographical area. *Eur Respir J*. 2007;30:414-22. 58. Chotirmall SH, Watts M, Branagan P, i wsp. Diagnosis and management of asthma in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:901-9. 59. Barua P, O'Mahony MS. Overcoming gaps in the management of asthma in older patients: new insights. *Drugs Aging*. 2005;22:1029-59. 60. Miravittles M, Montero-Caballero J, Richard F, i wsp. A cross-sectional study to assess inhalation device handling and patient satisfaction in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:407-15. 61. Chanoine S, Pin I, Sanchez M, i wsp. Asthma Medication Ratio Phenotypes in Elderly Women. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:897-906. 62. Sin DD, Tu JV. Inhaled corticosteroid therapy reduces the risk of rehospitalization and all-cause mortality in elderly asthmatics. *Eur Respir J*. 2001;17:380-385. 63. Hartert TV, Toggias A, Mellen BG, i wsp. Underutilization of controller and rescue medications among older adults with asthma requiring hospital care. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48:651-657. 64. Sin DD, Tu JV. Underuse of inhaled steroid therapy in elderly patients with asthma. *Chest*. 2001;119:720-725. 65. Battaglia S, Cardillo I, Lavorini F, i wsp. Safety considerations of inhaled corticosteroids in the elderly. *Drugs Aging*. 2014;31:787-796. 66. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest*. 2004;125:2309-21. 67. Salpeter SR. An update on the safety of long-acting beta-agonists in asthma patients using inhaled corticosteroids. *Expert Opin Drug Saf*. 2010;9:407-19. 68. Gershon AS, Campitelli MA, Croxford R, i wsp. Combination long-acting beta-agonists and inhaled corticosteroids compared with long-acting beta-agonists alone in older adults with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 2014;312:1114-1121. 69. Gershon A, Croxford R, Calzavara A, i wsp. Cardiovascular safety of inhaled long-acting bronchodilators in individuals with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2015;5:e009183. 70. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Yates JC, Vestbo J TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:775-789. 71. Bermingham M, O'Callaghan E, Dawkins I, Miwa S, Samsudin S, McDonald K, Ledwidge M. Are beta2-agonists responsible for increased mortality in heart failure? *Eur J Heart Fail*. 2011;13:885-891. 72. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2018 Report) <https://goldcopd.org> 73. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med*. 2012;367:1198-207. 74. Gershon A, Croxford R, To T, i wsp.. Comparison of inhaled long-acting beta-agonist and anticholinergic effectiveness in older patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2011;154:583-92. 75. Gershon A, Croxford R, Calzavara A, i wsp. Cardiovascular safety of inhaled long-acting bronchodilators in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern Med*. 2013;173:1175-85. 76. Tricco AC, Striffler L, Veroniki AA, i wsp. Comparative safety and effectiveness of long-acting inhaled agents for treating chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2015;5:e009183. 77. Scichilone N, Battaglia S, Benfante A, Bellia V. Safety and efficacy of montelukast as adjunctive therapy for treatment of asthma in elderly patients. *Clin Interv Aging*. 2013;8:1329-37. 78. Korenblat PE, Kemp JP, Scherger JE, i wsp. W. Effect of age on response to zafirlukast in patients with asthma in the Acololate Clinical Experience and Pharmacoeconomic Trial (ACCCEPT) *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000;84:217-225. 79. Rhalimi M, Rauss A, Housieux E. Drug-related problems identified during geriatric medication review in the community pharmacy. *Int J Clin Pharm*. 2018;40:109-118. 80. van Schayck CP, Bijl-Hoffland ID, Folgering H, i wsp. Influence of two different inhalation devices on therapy compliance in asthmatic patients. *Scand J Prim Health Care*. 2002;20:126-8. 81. Sato I, Akazawa M. Polypharmacy and adverse drug reactions in Japanese elderly taking antihypertensives: a retrospective database study. *Drug Healthc Patient Saf*. 2013;5:143-50. 82. Self TH, Wallace JL, Soberman JE. Cardioselective beta-blocker treatment of hypertension in patients with asthma: when do benefits outweigh risks? *J Asthma*. 2012;49:947-51. 83. Morales DR, Lipworth BJ, Donnan PT, i wsp. Respiratory effect of beta-blockers in people with asthma and cardiovascular disease: population-based nested case control study. *BMC Med*. 2017;15:18. 84. Morales DR, Jackson C, Lipworth BJ. Adverse respiratory effect of acute beta-blocker exposure in asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest*. 2014;145:779-786. 85. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for reversible airway disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(1):CD002992.