

Michał Pirożyński

Received: 27.05.2015

Accepted: 29.06.2015

Published: 18.12.2015

## Delirium inhalacyjne – drogi wyjścia

### Inhalatory delirium – the way out

Zakład Alergologii i Pneumonologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa, Polska. Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Michał Pirożyński  
Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Michał Pirożyński, ul. Marymoncka 99/103, 01-813 Warszawa, tel.: +48 22 569 37 00, e-mail: zap@cmkp.edu.pl

Department of Allergology and Pneumology, Medical Centre for Postgraduate Education, Warsaw, Poland. Head of the Department: Professor Michał Pirożyński, MD, PhD  
Correspondence: Professor Michał Pirożyński, MD, PhD, Marymoncka 99/103, 01-813 Warsaw, Poland, tel.: +48 22 569 37 00, e-mail: zap@cmkp.edu.pl

#### Streszczenie

Terapia inhalacyjna od dawna zajmuje poczesne miejsce w leczeniu chorób układu oddechowego. Dzięki niej można stosować mniejsze dawki leków, które miejscowo mają bardzo silne działanie lecznicze. Jednocześnie stwierdza się minimalne działania niepożądane, zwłaszcza o zasięgu ogólnym (systemowym). Dostarczenie leku do dróg oddechowych za pomocą różnych technik aerozolowych przyczyniło się do wykorzystania terapii inhalacyjnej w leczeniu zakażeń układu oddechowego, jak również w podawaniu substancji o działaniu systemowym (np. insuliny, leków przeciwbólowych, hormonów, szczepionek). Depozycja leku w drogach oddechowych zależy od wielu czynników (m.in. intensywności oddychania, objętości oddechowej). Im większa intensywność oddychania (krótki, gwałtowny wdech lub seria szybkich płytkich oddechów), tym większa zdolność filtracyjna górnych dróg oddechowych (nosogardzieli, krtani). O tych uwarunkowaniach związanych z fizjologią układu oddechowego należy pamiętać, mają one bowiem kluczowe znaczenie dla określenia zdeponowanej (leczniczej) dawki leku. Najczęściej stosowane generatory aerozoli w terapii inhalacyjnej to dozowniki ciśnieniowe (pMDI), proszkowe (DPI) oraz nebulizatory (pneumatyczne, ultradźwiękowe, siateczkowe). Wszystkie wspomniane generatory różnią się zdolnością generacji wielkości cząstek oraz sposobem generowania cząstek. Tym samym nie wszystkie mogą być stosowane u każdego. Wybór inhalatora jest jedną z ważniejszych decyzji w terapii inhalacyjnej. O jej przebiegu i sukcesie decyduje wiele czynników (generowany przez chorego przepływ powietrza, umiejętność i możliwość korzystania z generatorów aerozolu). Przed podjęciem decyzji odnośnie do rozpoczęcia leczenia należy zawsze przypomnieć sobie algorytm zaproponowany przez Laube i wsp. Wybór inhalatora jest wówczas zdecydowanie łatwiejszy.

**Słowa kluczowe:** terapia inhalacyjna, inhalatory, DPI, pMDI, nebulizacja

#### Abstract

Inhalation therapy is one of the main therapeutic modalities in modern pulmonology. It allows for the use of smaller daily doses of various medications which exhibit potent local therapeutic effects and low systemic action. Moreover, adverse effects, particularly the general (systemic) ones are minimal. The use of medical aerosols enables the treatment of not only diseases of the airways, but also makes it possible to deliver medicinal products that have a systemic effect (insulin, hormones, pain relievers or vaccines). The deposition of therapeutic molecules depends on a variety of factors (such as breath frequency, intensity of breathing or tidal volume). The greater the intensity of breathing (short, abrupt inspiration or a series of rapid shallow breaths), the greater the filtration ability of the upper airways (nasopharynx, larynx). These effects of the respiratory physiology should be always kept in mind since they are of key importance for a deposited (therapeutic) dose. The most common aerosol generators are pressurized metered dose inhalers and dry powder inhalers as well as nebulisers (jet, ultrasonic and MESH). All of these devices differ from one another in producing aerosol clouds (different particle diameters, different way of particle generation). That is why they cannot be used in all patients. Inhaler selection is one of the most important decisions in inhalation therapy. Its course and success are determined by multiple factors (patient-generated air flow, skill and ability to use aerosol generators). Prior to making a decision concerning treatment, an algorithm proposed by Laube *et al.* should be used since it makes inhaler selection considerably easier.

**Key words:** inhalation therapy, inhalers, DPI, pMDI, nebulisation

**T**erapia inhalacyjna od dawna odgrywa pierwszoplanową rolę w leczeniu przewlekłych chorób dróg oddechowych. Dzięki niej możemy stosować mniejsze dawki leków, które miejscowo mają bardzo silne działanie lecznicze. Jednocześnie stwierdza się minimalne działania niepożądane, zwłaszcza o zasięgu ogólnym (ryc. 1). Ponadto dostarczenie leku do dróg oddechowych za pomocą różnych technik aerozolowych przyczyniło się do wykorzystania terapii inhalacyjnej w leczeniu zakażeń układu oddechowego, jak również do podania substancji o działaniu systemowym (np. insuliny, leków przeciwbólowych, hormonów itp.)<sup>(1,2)</sup>. Depozycja leku w drogach oddechowych zależy od wielu czynników (m.in. intensywności oddychania, objętości oddechu). Im większa intensywność oddychania (krótki, gwałtowny wdech lub seria szybkich płytkich oddechów), tym większa zdolność filtracyjna górnych dróg oddechowych (nosogardzieli, krtani). W ten sposób rośnie depozycja leku na tylnej ścianie gardła, w ujściu krtani i okolicy podgłośnia – w miejscach, które nie odgrywają roli w leczeniu chorób obturacyjnych, ale które odpowiadają za główne objawy niepożądane związane z terapią inhalacyjną. O tym należy zawsze pamiętać, objaśniając chorym prawidłowo wykonany manewr inhalacji. Każdy inhalator wymaga innej techniki inhalacyjnej – takiej, która sprawi, że inhalacja będzie najbardziej optymalna. Na depozycję drobin w drogach oddechowych mają wpływ trzy czynniki:

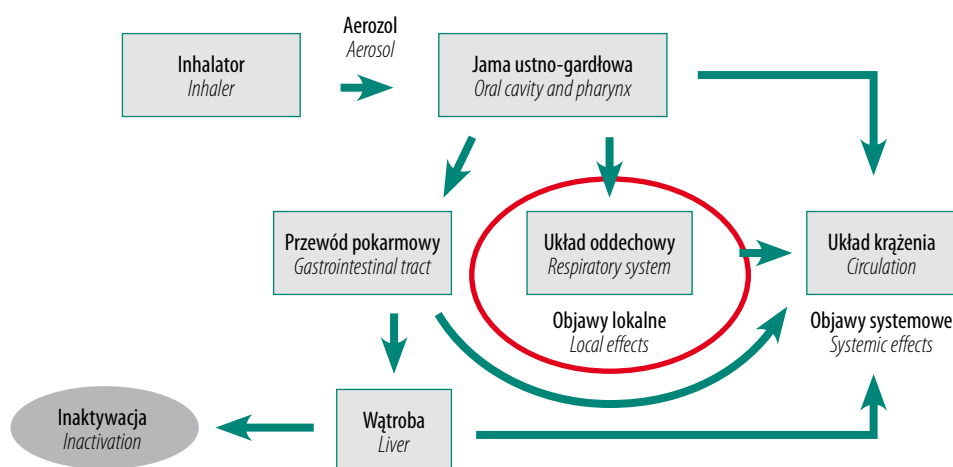
1. inercja – cząstki o wystarczającym pędzie deponują na ścianie drogi oddechowej pod wpływem sił odśrodkowych (mechanizm ten jest najefektywniejszy dla ciężkich, dużych cząstek, jak również przy gwałtownym turbulentnym przepływie przez drogi oddechowe);
2. sedimentacja – cząstki o wystarczającej masie opadają pod wpływem sił ciężkości;
3. dyfuzja – najmniejsze cząstki (<0,1 μm) deponują pod wpływem ruchów Browna<sup>(2)</sup> (ryc. 1).

**I**nhalation therapy has played the major role in the treatment of chronic diseases of the airways for a long time. It allows for the use of smaller doses of various medications which exhibit potent therapeutic effects locally. Adverse effects, particularly general (systemic) ones, are minimal (Fig. 1). Moreover, the use of medical aerosols not only enables the treatment of respiratory diseases, but also makes it possible to deliver medicinal products that have a systemic effect (insulin, pain relievers, etc.)<sup>(1,2)</sup>.

The deposition of therapeutic molecules depends on a variety of factors (such as breath frequency, intensity of breathing or tidal volume). The greater the intensity of breathing (short, abrupt inspiration or a series of rapid shallow breaths), the greater the filtration ability of the upper airways (nasopharynx, larynx). This way, the deposition is greater on the posterior wall of the pharynx, in the opening of the larynx and in the subglottic region, i.e. in the places which do not play a major role in the treatment of obstructive diseases, but are responsible for adverse effects associated with inhalation therapy. This should be kept in mind when instructing patients on how to conduct their inhalation therapy properly. Each inhaler requires a different inhalation technique to make the therapy the most optimal. Particle deposition in the airways is influenced by three factors:

1. inertia – particles with sufficient velocity are deposited on the airway wall under centrifugal forces (this mechanism is the most effective for heavy or large particles and in abrupt or turbulent airstream);
2. sedimentation – particles of a sufficient mass settle on to the airway surfaces under gravitational force;
3. diffusion – the smallest particles (<0.1 μm) deposit under Brownian motion<sup>(2)</sup> (Fig. 1).

The understanding of the basics of aerosol physics helps to optimise drug particle deposition in the lower airways. Large particles (>2–3 μm) are released from the aerosol stream due to the



Ryc. 1. Losy leku inhalacyjnego w organizmie  
Fig. 1. Inhalation medications in the body

Zrozumienie podstaw fizyki aerozoli pomaga zoptymalizować deponowanie cząstek leku w dolnych drogach oddechowych. Duże cząstki ( $>2-3 \mu\text{m}$ ) są wydzielane ze strumienia aerozolu na skutek bezwładności (mechanizm inercyjny) i grawitacji (opadanie). Bezwładność jest proporcjonalna do prędkości i masy cząstki, dlatego cząstki największe ( $>5 \mu\text{m}$ ) deponują się już w nosie, gardle, krtani i najczęściej nie docierają do obwodowych dróg oddechowych.

Jeżeli chcemy zdeponować cząstki o dużych rozmiarach, np.  $6-7 \mu\text{m}$ , to wdech musi być bardzo powolny i bardzo długi. Każde jego przyspieszenie uruchamia mechanizmy inercji w deponowaniu cząstek i tym samym są one szybciej wytrącane ze strumienia wdychanego powietrza.

Skuteczność filtracji cząstek w drogach oddechowych zależy od charakterystyki cząstek, geometrii dróg oddechowych oraz przepływu powietrza przez drogi oddechowe. Im bardziej burzliwy, gwałtowny, turbulentny przepływ, tym częściej dochodzi do głosu inercja, jako główna siła deponowania cząstek, w efekcie czego cząstki pozostają na ścianach dróg proksymalnych (jama nosowo-gardłowa, krtani, tchawica).

Należy pamiętać, że skuteczność depozycji cząstek w poszczególnych partiach dróg oddechowych zależy od średnicy cząstek, częstości i prędkości oddychania (tab. 1). W obwodowych drogach oddechowych na skuteczność depozycji wpływają powolny tor oddechowy oraz mniejsza średnica i masa cząstek. Optymalna średnica cząstek istotna dla skuteczności terapii inhalacyjnej wynosi  $0,1-3 \mu\text{m}$ . Niemniej, jak już wspomniano, bardzo powolny, spokojny, głęboki wdech pozwala zdeponować w drogach obwodowych nawet cząstki o wielkości  $>5 \mu\text{m}$ .

Najczęściej stosowane generatory aerozoli w terapii inhalacyjnej to dozowniki ciśnieniowe (pMDI), proszkowe (DPI) oraz nebulizatory (pneumatyczne, ultradźwiękowe). Różnią się one zdolnością generacji wielkości cząstek oraz sposobem generowania cząstek.

Pierwszymi generatorami indywidualnymi były małe nebulizatory pneumatyczne stosowane do rozpylania adrenaliny. Urządzenia te, wymagające dużej ostrożności w napełnianiu roztworem do rozpylania oraz samym rozpylaniu (za pomocą gruszki gumowej), nie były zbyt praktyczne. Lepszy pod tym względem okazał się inhalator ciśnieniowy (*pressurized metered dose inhaler*, pMDI), skonstruowany

inertial mechanism and gravitational force. The force of inertia is proportional to particle velocity and mass and that is why the largest particles ( $>5 \mu\text{m}$ ) deposit in the nose, pharynx and larynx, and do not usually reach the peripheral airways.

If one wants to deposit large particles (e.g.  $6-7 \mu\text{m}$ ), the inspiration must be very slow and long. Each acceleration activates inertial mechanisms of particle deposition and makes their release from the inhaled airstream faster.

The efficacy of particle filtration in the airways depends on the characteristics of particles, airway geometry and air flow. The more turbulent and abrupt it is, the more frequently inertia is activated as the major force for particle deposition, which results in depositing particles on the walls of proximal airways (nasopharynx, larynx and trachea).

One should remember that the efficacy of particle deposition in individual segments of the airways depends on the diameter of particles as well as the frequency and velocity of breathing (Tab. 1). In the peripheral airways, the deposition efficacy is influenced by a slow breathing pattern as well as lower particle diameter and mass. The optimal diameter of particles, ensuring inhalation therapy efficacy, is  $0.1-3 \mu\text{m}$ . Nonetheless, as has already been mentioned, a very slow, easy and deep inspiration allows particles even larger than  $5 \mu\text{m}$  to be deposited in the peripheral airways. The most common aerosol generators are pressurized metered dose inhalers and dry powder inhalers as well as nebulisers (jet or ultrasonic). All of these devices differ from one another in producing aerosol clouds (different particle diameters, different way of particle generation).

The first individual inhalers were small jet nebulisers used for generating adrenalin aerosol. These devices were not particularly practical since they required exceptional caution during filling in with an aerosol solution and in spraying the medication (with the use of a rubber bulb). A pressurized metered dose inhaler (pMDI) occurred to be better. It was constructed in the Riker Labs incidentally – a daughter of the company's president, who also happened to be an outstanding constructor, complained to her father about not being able to use anti-asthmatic drugs (adrenalin) while playing, and she "forced" him to invent a device that would be easy to use, impact-proof and small enough to be carried with oneself<sup>(2)</sup>. The inhaler was

Wpływ różnych czynników na depozycję cząstek <i>Influence of various factors on particle distribution</i>				
	Wielkość cząstek <i>Particle size</i>	Gęstość cząstek <i>Particle density</i>	Oddech chorego <i>Patient's breath</i>	Przepływ w drogach <i>Air flow in the airways</i>
Dyfuzja <i>Diffusion</i>	↓ z wielkością <i>with size</i>	≡	↑ z czasem <i>with time</i>	≡
Sedymentacja <i>Sedimentation</i>	↑ z wielkością <i>with size</i>	↑ z gęstością <i>with density</i>	↑ z czasem <i>with time</i>	≡
Inercja <i>Inertia</i>	↑ z wielkością <i>with size</i>	↑ z gęstością <i>with density</i>	≡	↑ z przepływem <i>with flow</i>
↓ maleje; ↑ rośnie; ≡ bez wpływu. ↓ decreases; ↑ increases; ≡ no influence.				

Tab. 1. Mechanizmy deponowania cząstek w drogach oddechowych

Tab. 1. Mechanisms of particle deposition in the airways

Zalety <i>Pros</i>	Wady <i>Cons</i>
<b>pMDI</b>	
Kieszonkowy rozmiar <i>Pocket-size</i>	Konieczna koordynacja wdechu i wyzwolenia leku <i>Necessary coordination of inspiration and drug release</i>
Szybki czas działania leków <i>Rapid action of medications</i>	Duża depozycja leku w jamie ustnej <i>Considerable deposition in the oral cavity</i>
Leki nie wymagają przygotowania <i>Drugs need no preparation</i>	Niepewność, ile leku pozostało w pojemniku dozownika (co zrobić, gdy nagle się skończy?) <i>Uncertainty of how much medication is left in the inhaler (what to do if it finishes unexpectedly?)</i>
Nie występuje zjawisko skażenia leku <i>No drug contamination</i>	Możliwość nadużywania <i>Risk of overuse</i>
Powtarzalność dawek <i>Dose repeatability</i>	Nie wszystkie leki są dostępne <i>Not all medications are available</i>
Możliwość dostosowania aktywacji wdechem <i>Possibility to use breath actuation</i>	Drażnienie tylnej ściany gardła (freony) <i>Irritation of the posterior wall of the pharynx (freons)</i> Napadowy kaszel po inhalacji <i>Paroxysmal cough following inhalation</i>
<b>pMDI + komory inhalacyjne</b> <i>pMDI + spacers</i>	
Lepsza koordynacja <i>Better coordination</i>	Trudności w przygotowaniu do stosowania <i>Difficulty in the preparation to use</i>
Mniejsza depozycja w jamie ustnej <i>Lower deposition in the oral cavity</i>	Mniejsza dawka deponowana (?) <i>Lower deposited dose (?)</i>
Większa frakcja drobnych cząstek <i>Greater fraction of small particles</i>	Koszt wyższy od pMDI <i>Higher cost than pMDIs</i>
	Większy rozmiar <i>Greater size</i>
	Zmiana charakterystyki chmury aerozolu, wpływ na depozycję <i>Change in the aerosol cloud characteristics, affects deposition</i>
<b>DPI</b>	
Nie wymagają koordynacji <i>No coordination needed</i>	Depozycja zależna od siły wdechu <i>Deposition depends on the strength of inspiration</i>
Nie wymagają gazu napędowego <i>No propellant gas needed</i>	Depozycja zależna od przepływów <i>Deposition depends on flows</i>
Małe, kieszonkowe <i>Small, pocket-size</i>	Objawy niepożądane – depozycja w jamie ustnej <i>Adverse effects – deposition in the oral cavity</i>
Licznik dawek <i>Dose counter</i>	Nie wszystkie leki są dostępne <i>Not all medications are available</i>
Leki łączone <i>Combined medications</i>	
<b>Nebulizatory pneumatyczne</b> <i>Jet nebulisers</i>	
Nie wymagają koordynacji <i>No coordination needed</i>	Rozmiar <i>Size</i>
Nie wymagają silnego wdechu, do depozycji wystarczy spokojny oddech <i>No need for a strong inhalation; normal breath is enough to ensure deposition</i>	Kompresor powietrza – wielkość, głośność pracy <i>Air compressor: size and noise</i>
Możliwość stosowania dużych dawek <i>Possibility to use high doses</i>	Długi czas podawania leku <i>Duration of drug administration</i>
Możliwa modyfikacja dawek <i>Possible dose modification</i>	Konieczność czyszczenia urządzenia <i>Necessity to clean the device</i>
Wymuszają rehabilitację układu oddechowego <i>Force pulmonary rehabilitation</i>	Możliwość skażenia bakteriologicznego podawanego roztworu <i>Risk of bacterial contamination of the administered solution</i>
	Konieczność montażu urządzenia <i>Necessity to assemble the device</i>
	Zmienność dawek <i>Changeability of doses</i>

Tab. 2. Zalety i wady generatorów aerozoli<sup>(2-4)</sup>

Tab. 2. Pros and cons of aerosol generators<sup>(2-4)</sup>

Zalety <i>Pros</i>	Wady <i>Cons</i>
<b>Nebulizatory ultradźwiękowe</b> <i>Ultrasonic nebulisers</i>	
Nie wymagają koordynacji <i>No coordination needed</i>	Koszt <i>Cost</i>
Nie wymagają silnego wdechu, do depozycji wystarczy spokojny oddech <i>No need for a strong inhalation; normal breath is enough to ensure deposition</i>	Nie wszystkie leki mogą być podawane <i>Not all medications can be administered</i>
Możliwość stosowania dużych dawek <i>Possibility to use high doses</i>	Rozkład budowy molekuly leku, zniesienie działania leczniczego (steroidy, mukoregulatory, antybiotyki) <i>Drug molecular disintegration, loss of therapeutic action (steroids, mucoregulators, antibiotics)</i>
Możliwa modyfikacja dawek <i>Possible dose modification</i>	Konieczność montażu urządzenia <i>Necessity to assemble the device</i>
Wymuszają rehabilitację układu oddechowego <i>Force pulmonary rehabilitation</i>	Trudność w generacji zawiesin <i>Difficulty in generating suspensions</i>
Cicha praca <i>Silent operation</i>	
Kieszonkowy rozmiar (najnowsze urządzenia) <i>Pocket-size (of new devices)</i>	
Szybkie podawanie leku <i>Rapid drug administration</i>	

Tab. 2. Zalety i wady generatorów aerozoli<sup>(2-4)</sup> (cd.)Tab. 2. Pros and cons of aerosol generators<sup>(2-4)</sup> (cont.)

w Riker Labs zupełnie przypadkowo – chora córka prezeasa firmy, a zarazem genialnego konstruktora, skarżąc się ojcu, że nie może stosować leków przeciwastmatycznych (adrenalinę) w czasie zabawy, „wymusiła” skonstruowanie urządzenia łatwego do stosowania, odpornego na wstrząsy i uderzenia oraz na tyle małego, aby można go było nosić przy sobie<sup>(2)</sup>. Inhalator powstał w 1955 roku; wzorowany był na ręcznych, szklanych nebulizatorach stosowanych w rozpylaniu adrenalinę. W 1956 roku dopuszczono do obrotu dwa pierwsze produkty – Medihaler-Iso (izoproterenol) oraz Medihaler-Epi (adrenalina). Wprowadzenie tych dwóch produktów leczniczych zapoczątkowało nowoczesną indywidualną terapię inhalacyjną<sup>(1,2)</sup>.

Omawiany inhalator, dzięki ogromnej prostocie, łatwości w obsłudze oraz wielkości, stał się złotym standardem w terapii inhalacyjnej. Na całym świecie produkowanych jest ponad 500 milionów dozowników rocznie, z których co sekundę uwalnianych jest 2000 dawek leków. Generatory te mają swoje zalety, ale również wady (tab. 2)<sup>(2-4)</sup>, dlatego wciąż trwają prace nad ich modyfikacją<sup>(5)</sup>.

Chmura aerozolu wydobywająca się z dozownika ciśnieniowego posiada określoną siłę oddziaływania na struktury jamy ustnej, szybkość, minimalną temperaturę oraz czas zawieszenia. Wszystkie te czynniki współdecydują zarówno o zaletach, jak i wadach tych inhalatorów. Niska temperatura wywołuje skurcz krtani (ograniczający dostęp aerozolu do obwodowych dróg oddechowych), szybkość oraz siła chmury drażnią drogi oddechowe (krtani, tylną ścianę gardła) – wszystko to ogranicza dostępność cząstek leczniczych w drogach oddechowych (ryc. 2)<sup>(6)</sup>.

Jednak najczęstszą wadą dozowników ciśnieniowych są błędy koordynacji inhalacji i wyzwolenia dawki aerozolu, bezpośrednio wpływające na kliniczną skuteczność

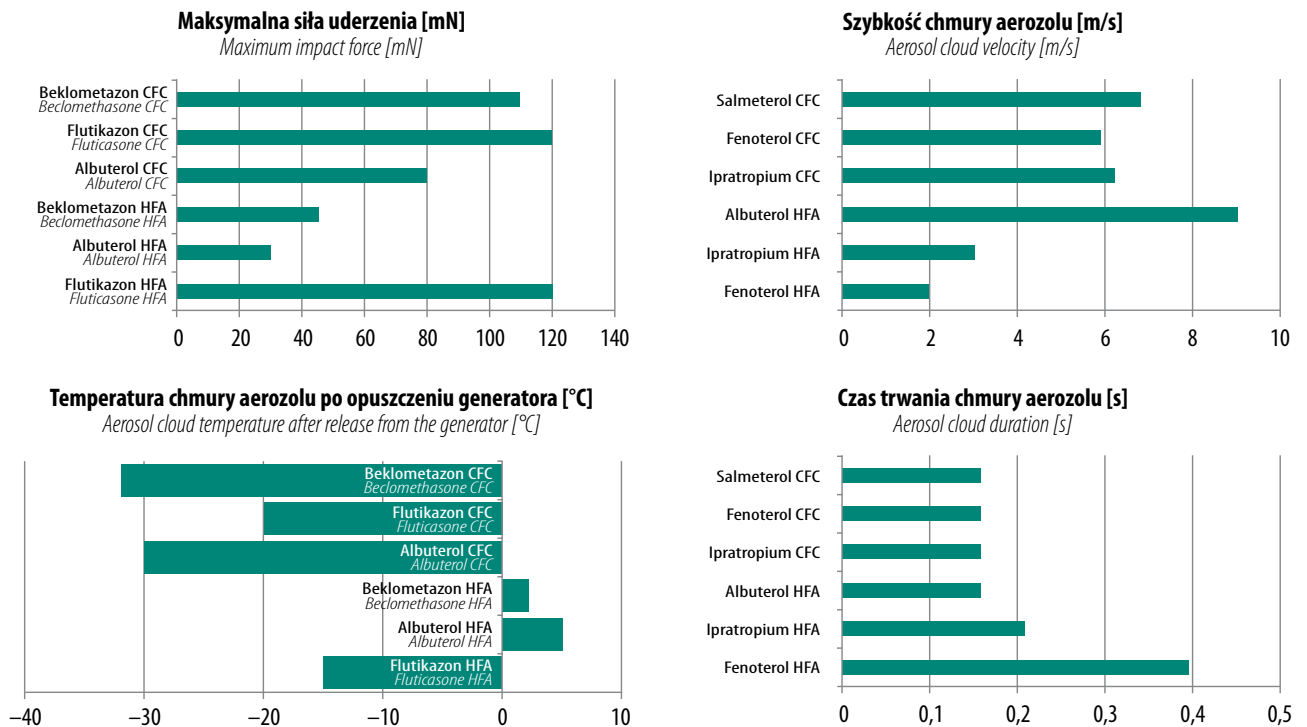
constructed in 1955. It was modelled after manual, glass nebulisers used for adrenalin spraying. In 1956, two first devices were marketed: Medihaler-Iso (isoproterenol) and Medihaler-Epi (adrenalin). Their introduction was the beginning of modern individual inhalation therapy<sup>(1,2)</sup>.

This inhaler, due to its simplicity, ease of use and size, has become the gold standard in inhalation therapy. Over 500 million devices are produced worldwide annually, from which 2,000 doses of medicines are released each second. These generators have their advantages and disadvantages (Tab. 2)<sup>(2-4)</sup> and therefore their modifications are underway<sup>(5)</sup>.

The aerosol cloud generated by a metered dose inhaler has a specified force in which it impacts oral structures, velocity, minimum temperature and suspension time. All these factors contribute both to advantages and disadvantages of these inhalers. Low temperature induces laryngospasm (limiting the access of the aerosol to the peripheral airways), cloud velocity and force irritate the airways (larynx, posterior wall of the pharynx) – all of this reduces the access of therapeutic particles to the airways (Fig. 2)<sup>(6)</sup>.

However, the most common disadvantage of metered dose inhalers is errors in the coordination of inhalation and dose release, which directly affect clinical efficacy of these devices. In order to perform inhalation correctly, each patient must coordinate dose release with the beginning of deep and slow inspiration. It is estimated that more than 30% of patients are unable to perform inhalation correctly. This mostly concerns elderly patients and children<sup>(7,8)</sup>.

This problem was to be solved by breath actuated pMDIs. They are known as Autohaler (3M), Easi-Breathe (Teva) and MD Turbo but, in Poland, practically the only inhaler available is Easi-Breathe<sup>(1,2)</sup>.



Ryc. 2. Czynniki charakteryzujące chmurę aerozolu wytwarzanego przez dozownik ciśnieniowy wg Gabria i wsp.<sup>(6)</sup>  
 Fig. 2. Factors characterising the cloud of aerosol generated by a pressurised metered-dose inhaler, according to Gabrio et al.<sup>(6)</sup>

inhalatorów. Prawidłowo wykonana inhalacja wymaga od każdego chorego skoordynowania wyzwolenia dawki leku z dozownika z początkiem głębokiego, powolnego wdechu. Ocenia się, że takiej koordynacji nie jest w stanie prawidłowo wykonać ponad 30% chorych. Dotyczy to zwłaszcza osób starszych oraz dzieci<sup>(7,8)</sup>.

Wady tej miały być pozbawione dozowniki ciśnieniowe wyzwalające dawkę pod wpływem własnego wdechu chorego (*breath actuated pMDI*). Znaną są Autohaler (3M), Easi-Breathe (Teva) i MDTurbo, jednak w Polsce dostępny jest praktycznie wyłącznie Easi-Breathe<sup>(1,2)</sup>.

W celu poprawy efektywności terapeutycznej pMDI wprowadzono urządzenia modyfikujące działanie dozownika ciśnieniowego. Do grupy tej należą komory inhalacyjne oraz urządzenia zmieniające szybkość emitowanej chmury aerozolu. Przykładem takiego urządzenia jest inhalator Tempo (MAP Pharmaceuticals). Urządzenie to spowalnia o ponad 90% chmurę aerozolu, podwajając dawkę deponowanego leku w drogach oddechowych i redukując dawkę deponowaną w jamie ustnej<sup>(2)</sup>.

Drugą grupą urządzeń dodawanych do pMDI, mających na celu poprawę efektywności klinicznej oraz redukcję objawów niepożądanych, są komory inhalacyjne. Grupa ta obejmuje:

- właściwe komory inhalacyjne (*spacer devices*);
- komory powietrzne (*holder devices*);
- komory ze wstecznym przepływem (*reverse flow devices*)<sup>(2)</sup>.

Pierwszą komorę inhalacyjną zastosowano już w pierwszym dozowniku ciśnieniowym (Medihaler). Był nim wydłużony ustnik. Jedynym celem tej pierwotnej komory była redukcja szybkości wytworzonej chmury aerozolu. Od tego czasu

In order to improve the therapeutic efficacy of pMDIs, some devices which modify their action have been introduced. This group includes holding chambers/spacers and devices that change the velocity of the aerosol cloud. An example of such a device is Tempo inhaler (MAP Pharmaceuticals). It slows down the aerosol cloud by over 90% thus doubling the dose deposited in the airways and reducing the dose deposited in the oral cavity<sup>(2)</sup>.

The second group of devices that are fixed to the pMDIs with the aim to improve clinical efficacy and reduce adverse reactions, comprises holding chambers/spacers. This group includes:

- spacer devices proper;
- holder devices;
- reverse flow devices<sup>(2)</sup>.

The first spacer device was used in the first metered dose inhaler (Medihaler). It was an extended mouthpiece. The only aim of this primary chamber was to reduce the velocity of an aerosol cloud. Since then, numerous spacers have appeared on the market, with various shapes, sizes and lengths. The holding chambers worth mentioning are: Azmacort (Abbott), Inhalet (AstraZeneca) and Optimizer (Easi-Breathe – Teva)<sup>(2)</sup>.

Holder devices are available in various shapes (pear-shaped, cylindrical, conical) and volumes (100–750 ml). Most of them have one valve to prevent reverse expiration to the device. Devices with lower volumes are AeroChamber (Trudell).

Reverse flow devices change the flow of an aerosol cloud generated by a metered dose inhaler. A typical example is InspirEase

pojawily się na rynku liczne komory, różniące się wielkością, kształtem i długością. Wśród nich należy wymienić komory: Azmacort (Abbott), Inhalet (AstraZeneca), Optimizer (Easi-Breathe – Teva)<sup>(2)</sup>.

Komory powietrzne mają rozmaite kształty (gruszkowate, walcowate, stożkowe) i objętości (100–750 ml). Większość z nich zaopatrzona jest w jedną zastawkę zapobiegającą zwrotnemu wydechowi do komory. Komory o mniejszej objętości to AeroChamber (Trudell).

Komory o wstecznym przepływie zmieniają bieg chmury aerozolu wytwarzanej przez dozownik ciśnieniowy. Typowym przykładem jest komora InspirEase (Schering-Plough) o objętości 600 ml, składająca się z torbowatej cylindrycznej części. Inne komory tego typu to Optihaler i Watchhaler<sup>(2)</sup>. Najnowszymi komorami są urządzenia dwuzastawkowe wdechowo-wydechowe, zapobiegające wydostawaniu się aerozolu poza komorę.

Początkowo uważano, że komory inhalacyjne będą stanowiły jedynie dodatek uatrakcyjniający dozownik ciśnieniowy. Obecnie wiemy już, że pełnią one bardzo ważną funkcję w poprawie efektywności klinicznej i redukcji objawów niepożądanych terapii inhalacyjnej.

Generatorem pozbawionym większości wad dozownika ciśnieniowego jest generator suchego proszku (*dry powder inhaler*, DPI). DPI nie zawiera gazu wyzwalającego, zatem wydobywający się aerozol nie uderza z szybkością ponad 60 km/h (jak w przypadku pMDI) w tylną ścianę gardła i nie wywołuje odruchów kaszlu, podrażnienia czy skurczu krtani. DPI nie wymaga od chorego doskonałej koordynacji wyzwolenia dawki leku z początkiem wdechu. Jednak dozowniki te mają bardzo istotną cechę, która może udaremnić prawidłową terapię inhalacyjną – wymagają od samego chorego (przy pomocy jego własnych mięśni oddechowych) silnego wdechu umożliwiającego aerolizację proszku z następującą jego penetracją i depozycją w obwodowych drogach oddechowych. Nie wszyscy chorzy mogą spełnić ten warunek. Osoby starsze, z osłabionym procesem chorobowym mięśniami oddechowymi, niemowlęta i dzieci (<6 lat) nie mogą wygenerować dostatecznego przepływu, warunkującego skuteczną inhalację<sup>(2,9)</sup>.

Inhalatory proszkowe dzielimy na pasywne jednodawkowe i wielodawkowe. Nie ma dowodów na wyższość jednej grupy nad drugą. Preferencje pacjentów w obu grupach są podobne. Dozowniki proszkowe znacznie wcześniej niż pMDI znalazły swoje miejsce w terapii inhalacyjnej. W 1940 roku opublikowano patent inhalatora proszkowego – Aerohaler (Abbott). Był on wykorzystywany do terapii izoproterenolem oraz penicyliną<sup>(10)</sup>.

Pierwszym nowoczesnym inhalatorem proszkowym był DPI jednodawkowy Spinhaler, stosowany do terapii kromoglikanem disodowym. Następnym był Rotahaler, stosowany do terapii krótko działającymi beta<sub>2</sub>-mimetykami oraz wziewnymi glikokortykosteroidami.

Kolejnym urządzeniem kapsułkowym jednodawkowym jest Aerolizer, ze swoimi modyfikacjami Cyclohaler, Monodose. Najnowszy DPI jednodawkowy to Handihaler, stosowany w leczeniu bromkiem tiotropium.

device (Schering-Plough) with a volume of 600 ml that consists of a cylindrical bag. Other such devices are Optihaler and Watchhaler<sup>(2)</sup>.

The most modern devices have two valves that prevent aerosol from reaching out of the device.

It was initially believed that holding chambers will only be accessories that make a metered dose inhaler more attractive. Currently, it is known that they play a very important role in improving clinical efficacy and reducing adverse effects of inhalation therapy.

An inhaler which does not have most of the disadvantages of a pressurised metered dose inhaler is a dry powder inhaler (DPI). It does not contain a propellant gas, and therefore the aerosol generated by a DPI does not impact the posterior wall of the pharynx with a velocity of 60 km/h (as in pMDIs) and does not cause a cough reflex, irritation or laryngospasm. A DPI does not require an ideal coordination of dose release with inspiration. However, these inhalers have one important feature that can prevent the correct inhalation therapy. Namely, the patient (with the use of their own respiratory muscles) must take a strong inspiration to enable the aerolisation of the powder and its consecutive penetration and deposition in the peripheral airways. Not every patient is able to meet this condition. Elderly patients with respiratory muscles weakened by a disease, infants and children below the age of 6 cannot generate a sufficient airstream to enable effective inhalation<sup>(2,9)</sup>.

Dry powder inhalers are divided into single-dose passive inhalers and multidose ones. There is no evidence that would confirm the superiority of any of these types. Patients' preferences are similar in both groups.

Dry powder inhalers were introduced to inhalation therapy much earlier than pMDIs. In 1940, a patent for a dry powder inhaler was published – Aerohaler (Abbott). It was used in therapies with isoproterenol and penicillin<sup>(10)</sup>.

The first modern dry powder inhaler was a single-dose DPI called Spinhaler, used in therapies with disodium cromoglycate. It was followed by Rotahaler used with short-acting beta<sub>2</sub>-mimetics and inhaled corticosteroids.

Another single-dose capsule-based system was Aerolizer with its modifications: Cyclohaler and Monodose. The latest DPI is Handihaler used with tiotropium bromide.

The development of DPIs is associated with the difficulty in loading single drug capsules to the device. It is difficult for elderly patient, children or disabled persons to load the inhaler with small capsules<sup>(11)</sup>. The first multi-dose inhaler was Diskhaler. It was introduced in 1988. The medicine was packed in 4- or 8-dose blisters. It has recently been applied for the treatment of influenza (Relenza – GSK). In 1995, the inhaler was withdrawn from the therapy of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma since a new aerosol generator was introduced – Dysk (Diskus, Accuhaler). The device contains a 60-dose blister. It is equipped with a dose counter thanks to which the patient knows how many doses have been inhaled.

The second group of multi-dose DPIs includes reservoir devices. The first inhaler of this type was Turbuhaler.

Rozwój DPI wiąże się z trudnościami w ładowaniu pojedynczych kapsułek z lekiem do dozownika. Dzieciom, osobom niesprawnym oraz starszym trudności sprawiało ładowanie małych kapsułek do inhalatorów<sup>(11)</sup>. Pierwszym inhalatorem wielodawkowym był Diskhaler. Wprowadzono go do użytku w 1988 roku. Lek pakowany był w 4- lub 8-dawkowy blister. Ostatnio znalazł zastosowanie w terapii grypy (Relenza – GSK). W 1995 roku inhalator ten został wyparty w terapii przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) i astmy przez nowocześniejszy generator aerozolu – Dysk (Diskus, Accuhaler). Dozownik zawiera 60-dawkowy blister. Inhalator wyposażony jest w licznik dawek, dzięki któremu chory dokładnie wie, ile dawek leku zainhalował.

Drugą grupę DPI wielodawkowych stanowią generatory rezerwuarowe. Pierwszym takim inhalatorem był Turbuhaler. Niestety, jego prostota była pozorna, wymagała bowiem od chorego opanowania dokładnej techniki inhalacyjnej, czemu większość chorych nie mogła sprostać. Umiejętność prawidłowej inhalacji Turbuhalerem według niektórych maleje wraz z wiekiem chorego<sup>(12)</sup>. Mimo to wielu uważa go za najlepszy inhalator proszkowy wielodawkowy dla chorych na POChP i astmę<sup>(2)</sup>. W kolejnych latach wprowadzono kolejne dozowniki suchego proszku – Clickhaler, Twisthaler, Easyhaler, Novolizer, Spiromax (Airmax), Certihaler (Skyhaler), NEXThaler.

Dotychczas omawiane dozowniki proszkowe były urządzeniami pasywnymi, tj. do deagregacji drobin proszku, jego zawieszenia w powietrzu wykorzystywano wdech chorego. Cecha ta ogranicza dostępność DPI, zwłaszcza u chorych niezdolnych do wykonania silnego, stałego wdechu. Stąd próby konstrukcji DPI aktywnych, w których do zawieszenia proszku wykorzystuje się energię zewnętrzną (np. sprężone powietrze). Jednym z najbardziej znanych DPI aktywnych jest Inhaler firmy Nektar, wykorzystywany do inhalacji insuliny (Exubera).

Wszystkie dozowniki proszkowe charakteryzuje wspólna cecha – stawianie oporu przepływowi powietrza. Z tego powodu DPI podzielono na nisko- (maksymalny przepływ powyżej 120 l/min), średnio- (przepływ 30–90 l/min) i wysokooporowe (maksymalny przepływ <30 l/min). Fakt, że jakiś inhalator dobrze działa przy dużym przepływie, wcale nie oznacza, że jest on bardziej wymagający, jeśli chodzi o wysiłek wdechowy. Przykładowo w przypadku przepływów 40 l/min dla Turbuhalera, około 70 l/min – Dysku, 90 l/min – Aerolizera wymagają one takiego samego wysiłku wdechowego (pozwalającego pokonać opór 25 hPa). Nie ma dowodów, że jedna z grup ma przewagę nad pozostałymi. Preferencje pacjentów dotyczące wyboru dozowników suchego proszku są podobne. Błędy popełniane przez chorych, podobnie jak w przypadku pMDI, odbijają się na pozycji cząstek leków, tym samym wpływając na skuteczność terapeutyczną oraz bezpieczeństwo leczenia<sup>(2,13)</sup> (ryc. 3).

Trzecią grupą generatorów aerozolu stosowaną przez chorych na POChP i astmę są nebulizatory. Początki stosowania nebulizatorów wiążą się z drugą połową XIX wieku.

Unfortunately, its simplicity was only apparent since it required a specific inhalation technique, which occurred to be too difficult for most patients. According to some authors, the skill of using Turbuhaler properly deteriorates with patients' age<sup>(12)</sup>. Despite this, many authors consider it the best multi-dose dry powder inhaler for COPD and asthma patients<sup>(2)</sup>. In the subsequent years, other dry powder inhalers were introduced: Clickhaler, Twisthaler, Easyhaler, Novolizer, Spiromax (Airmax), Certihaler (Skyhaler) and NEXThaler.

The dry powder inhalers discussed so far are passive devices. This means that the deaggregation of powder particles, their suspension in the air, required patient's inspiration. This feature reduces the availability of DPIs, particularly for patients who are unable to perform a strong, constant inspiration. It was therefore attempted to construct active DPIs in which external energy (e.g. compressed air) would be used for powder suspension. One of the best known active DPIs is an Inhaler by Nektar, used for insulin inhalation (Exubera). All dry powder inhalers have one common feature: the resistance to airstream. That is why DPIs were divided into low- (maximum flow above 120 l/min), medium- (flow between 30 and 90 l/min) and high-resistance (maximum flow up to 30 l/min). The fact that an inhaler works well with a high flow does not mean that it requires more inspiratory effort. For instance, in the case of flows of 40 l/min in a Turbuhaler, approximately 70 l/min in a Diskus and 90 l/min in an Aerolizer, they require a similar inspiratory effort (to overcome the resistance of 25 hPa).

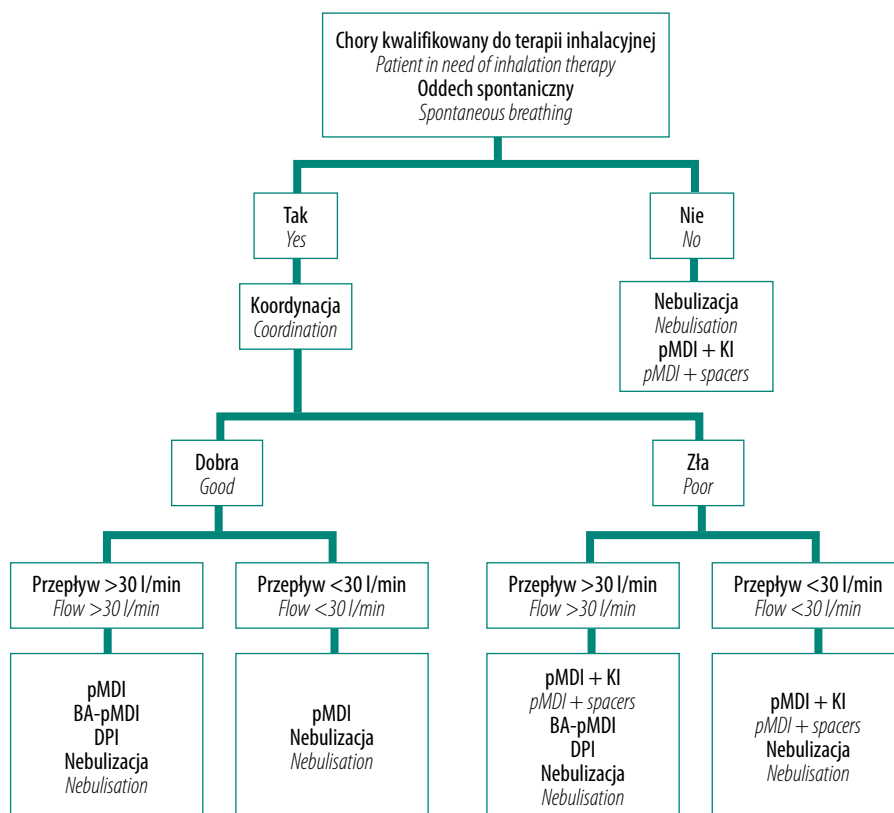
There is no evidence for the superiority of one group over others. Patients' preferences concerning the selection of dry powder inhalers are similar. As in pMDIs, errors made by patients are reflected in drug particle deposition thus affecting therapeutic efficacy and safety<sup>(2,13)</sup> (Fig. 3).

The third group of aerosol generators used by COPD and asthma patients includes nebulisers. Their use dates back to the second half of the 19<sup>th</sup> century. This is when devices that transform liquid into aerosol (so-called atomisers) were introduced to common use. As a result of their development in the recent years, there are a number of aerosol generating devices: jet, ultrasonic and mesh nebulisers (MESH).

Jet nebulisers use Bernoulli's principle to produce aerosol. They are divided into constant output (conventional) devices, breath-enhanced systems and breath-actuated nebulisers. Initially, all of them were characterised by continuous running. In these devices, air was continuously pumped to a nozzle that created aerosol out of the liquid collected from the dosing container until the liquid was used up. This method of generating aerosol was associated with considerable aerosol losses since it was produced during the whole respiratory cycle (inspiration and expiration).

An attempt to reduce the losses in aerosol was the introduction of special (breath-assisted) valves in the nebuliser's head, the role of which was to limit aerosol generation during expiration (e.g. Ventstream – Philips Respironics, LC PLUS – Pari, LC Sprint – Pari)<sup>(2)</sup>.



Ryc. 3. Algorytm wyboru inhalatorów (modyfikacja własna wg Laube i wsp.)<sup>(14)</sup>Fig. 3. Algorithm for inhaler selection (Laube et al.; author's own modification)<sup>(14)</sup>

Wprowadzono wówczas do powszechnego użytku urządzenia przekształcające płyn w aerozol (tzw. atomizery). Ich rozwój przez ostatnie lata doprowadził do powstania całej gamy urządzeń generujących aerozole – nebulizatorów pneumatycznych, ultradźwiękowych i siateczkowych („MESH”). Nebulizatory pneumatyczne wykorzystują do wytworzenia aerozolu efekt Bernoulliego. Dzieli się na nebulizatory pneumatyczne o pracy ciągłej (tzw. konwencjonalne), sterowane wdechem oraz aktywowane wdechem. Początkowo wszystkie charakteryzowały się pracą ciągłą. W urządzeniach tych powietrze było w sposób ciągły włączane do dyszy wytwarzającej aerozol z płynu pobieranego ze zbiornika dozującego aż do jego wyczerpania. Ten sposób wytwarzania aerozolu wiązał się ze znacznymi jego stratami, gdyż był on wytwarzany podczas całego cyklu oddechowego (wdechu i wydechu).

Próbą ograniczenia strat wytwarzanego aerozolu było wprowadzenie specjalnych zaworów w głowicach nebulizatora (sterowanych wdechem), które miały ograniczyć jego generację w czasie wydechu chorego (nebulizatory Ventstream – Philips Respironics, LC PLUS – Pari, LC Sprint – Pari)<sup>(2)</sup>. Nebulizatory pneumatyczne aktywowane wdechem doprowadziły do dalszej redukcji strat rozpraszanego roztworu. Przykładem takiego nebulizatora jest AeroEclipse BAN (Trudell). Każdy wdech chorego aktywuje przepływ powietrza przez dyszę, generując tym samym aerozol. Minimalny przepływ powietrza pozwalający na wykorzystanie

Breath-actuated jet nebulisers have led to a further reduction in the losses of generated aerosol. An example of such a system is AeroEclipse BAN (Trudell). Each inspiration actuates air flow through the nozzle thus generating aerosol. Minimum air flow enabling the use of this device is 12–15 l/min. A child, an elderly patient or an individual during an asthma attack can generate this flow. Such devices can therefore be effective in the treatment of patients during exacerbations of pulmonary obstructive diseases.

Jet nebulisers generate heterodisperse aerosol (with particles of various sizes). Their average size ranges from 1 to 8  $\mu\text{m}$  and depends on the model of the device, air flow through the nozzle and characteristics of compressors. This information is significant for patients since drug deposition and, at the same time, its clinical efficacy, depend on the size of particles in the generated aerosol<sup>(2)</sup>.

The characteristics of aerosol are also influenced by features of compressors. The desired flow generation ranges from <4 to >10 l/min. The greater it is, the finer the aerosol.

The second group of nebulisers include ultrasonic devices. They have been commonly available for several decades, but are used less and less frequently since they “damage” the molecular bindings of a drug turned into aerosol. Although they are more silent and able to produce a greater aerosol cloud, they are unable to generate viscous suspensions or solutions and therefore their application in inhalation therapy is limited<sup>(2)</sup>.

tego urządzenia to 12–15 l/min. Taki przepływ jest możliwy do wygenerowania przez dziecko, a także osobę starszą lub chorego w trakcie ciężkiego napadu astmy. Tym samym urządzenia te mogą być skuteczne w leczeniu chorych w okresie zaostrzeń schorzeń obturacyjnych płuc.

Nebulizatory pneumatyczne generują aerosol heterodispersyjny (o różnej wielkości drobin). Ich średnia wielkość waha się między 1 a 8  $\mu\text{m}$  i zależy od modelu urządzenia, przepływu powietrza przez dyszę oraz charakterystyki kompresorów. Są to ważne informacje dla chorych, ponieważ od wielkości drobin generowanego aerosolu zależy depozycja leku, a tym samym jego skuteczność kliniczna<sup>(2)</sup>.

Na charakterystykę aerosolu wpływają również same cechy kompresorów. Pożądana jest generacja przepływu od <4 do >10 l/min. Im jest on większy, tym wytwarzany aerosol jest drobniejszy.

Drugą grupę nebulizatorów stanowią nebulizatory ultradźwiękowe, powszechnie dostępne od kilku dekad, jednak z uwagi na „uszkodzenie” wiązań molekuł aerosolowanego leku coraz rzadziej stosowane. Choć cichsze i zdolne do wytwarzania większej chmury aerosolu, nie są zdolne do generacji lepkich zawiesin oraz roztworów, wobec czego mają ograniczone znaczenie w terapii inhalacyjnej<sup>(2)</sup>.

Najnowszą, bardzo obiecującą grupą nebulizatorów są tzw. nebulizatory siateczkowe (*mesh nebulizers*). Urządzenia te wykorzystują zjawisko wibrującej siateczki rozbijającej ciecz. W ten sposób wytworzony aerosol charakteryzuje monodispersyjność (wszystkie cząstki są identycznej wielkości). Najczęściej stosowane są eFlow – Pari oraz AeroNeb – MicroAir. Siateczka wibrująca z częstotliwością 100 kHz generuje aerosol o drobinach średniej wielkości <3,84  $\mu\text{m}$ <sup>(2)</sup>. Nebulizatory te są w stanie wygenerować aerosol z lepkich roztworów oraz zawiesin w bardzo krótkim czasie (<10 min). Wybór odpowiedniego nebulizatora zależy od charakteru terapii inhalacyjnej – nawilżanie dróg oddechowych, dostarczenie roztworów leków w krótkim czasie (astma, POChP), dostarczenie lepkich roztworów leków czy ich zawiesin (np. antybiotyki). W celu zwiększenia efektywności rehabilitacji oddechowej poprzez nawilżanie dróg oddechowych stosuje się nebulizatory o pracy ciągłej (pneumatyczne lub ultradźwiękowe).

Nebulizatory pneumatyczne aktywowane wdechem dostarczają aerosol wyłącznie podczas wdechu. Dzięki temu skuteczność terapii jest większa, a straty podawanego leku mniejsze i tym samym większa dawka leku dociera do miejsca toczącego się procesu chorobowego. W celu zwiększenia depozycji aerosolu w ściśle określonych regionach miąższu płuc wykorzystuje się nebulizatory adaptujące się do wzorca oddechowego chorego (AAD – HaloLite, Prodose, Ineb, system AKITA, a w Polsce nebulizator firmy Medbryt)<sup>(2)</sup>.

Nebulizatory mają swoje zalety, ale również wady (tab. 2). Większość chorych pozytywnie odbiera te formy inhalacji, ponieważ w czasie spokojnego oddechu nie wykonują żadnych dodatkowych czynności koniecznych do efektywnej terapii inhalacyjnej. Widząc chmurę aerosolu, wierzą w skuteczność podawanej terapii.

The newest and very promising nebulisers are so-called mesh nebulisers. These devices use the phenomenon of a vibrating mesh that breaks down liquid. Aerosol generated in such a way is characterised by monodispersiveness (all particles are of an identical size). The most common mesh nebulisers are eFlow – Pari and AeroNeb – MicroAir. The mesh that vibrates with the frequency of 100 kHz generates aerosol particles with the average size <3.84  $\mu\text{m}$ <sup>(2)</sup>. These nebulisers are able to generate aerosol from viscous solutions or suspensions in a very short time (<10 min).

The selection of an adequate nebuliser depends on the nature of inhalation therapy: hydrating airways, delivering drug solutions in a short period of time (asthma, COPD) or delivering viscous solutions or drug suspensions (e.g. antibiotics). In order to increase the efficacy of pulmonary rehabilitation by hydrating airways, constant output nebulisers (jet or ultrasonic) are used.

Breath-actuated jet nebulisers deliver aerosol only during the inspiration. This renders the therapy more effective, reduces drug losses and ensures that a greater dose reaches the site of an ongoing pathological process. In order to increase aerosol deposition in more specific regions of pulmonary parenchyma, nebulisers that adapt to the patient's respiratory pattern can be used (AAD – HaloLite, Prodose, Ineb, AKITA system, and nebulisers by Medbryt in Poland)<sup>(2)</sup>.

Nebulisers have their advantages and disadvantages (Tab. 2). Most patients tolerate these forms of inhalation very well since, apart from breathing regularly, they do not have to perform any additional activities needed to ensure effective inhalation therapy. They believe in the effectiveness of the therapy when they see an aerosol cloud.

To conclude, inhaler selection is one of the most important decisions in inhalation therapy. Its course and success is determined by multiple factors (patient-generated air flow, skill and ability to use aerosol generators). Prior to making a decision concerning treatment, an algorithm proposed by Laube *et al.* should be used. It makes inhaler selection considerably easier<sup>(14)</sup>.

#### Conflict of interest

*The author does not report any financial or personal affiliations to persons or organisations that could negatively affect the content of this publication or claim to have rights to this publication.*

Podsumowując, wybór inhalatora jest jedną z ważniejszych decyzji w terapii inhalacyjnej. O jej przebiegu i sukcesie decyduje wiele czynników (generowany przez chorego przepływ powietrza, umiejętność i możliwość korzystania z generatorów aerozolu). Przed podjęciem decyzji odnośnie do rozpoczęcia leczenia należy zawsze przypomnieć sobie algorytm zaproponowany przez Laube i wsp. Wybór inhalatora jest wówczas zdecydowanie łatwiejszy<sup>(14)</sup>.

### Konflikt interesów

*Autor nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

### Piśmiennictwo / References

- Pirożyński M: Podstawy aeroterapii, systemy inhalacyjne. In: Fal A (ed.): Alergia, choroby alergiczne, astma. Vol. II, Medycyna Praktyczna, Kraków 2011: 173–184.
- Pirożyński M: Aeroterapia chorób obturacyjnych płuc. *Alergoprofil* 2012; 8: 19–24.
- Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR *et al.*: Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest* 2005; 127: 335–371.
- Dolovich MB, Dhand R: Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use. *Lancet* 2011; 377: 1032–1045.
- Newman S, Peart J: Pressurized metered dose inhalers. W: Newman S (ed.): *Respiratory Drug Delivery: Essential Theory and Practice*. RDD Online, Richmond 2009: 177–216.
- Gabrio BJ, Stein SW, Velasquez DJ: A new method to evaluate plume characteristics of hydrofluoroalkane and chlorofluorocarbon metered dose inhalers. *Int J Pharm* 1999; 186: 3–12.
- Crompton GK: Problems patients have using pressurized aerosol inhalers. *Eur J Respir Dis Suppl* 1982; 119: 101–104.
- Molimard M, Raheison C, Lignot S *et al.*: Assessment of handling of inhaler devices in real life: an observational study in 3811 patients in primary care. *J Aerosol Med* 2003; 16: 249–254.
- Newman S, Peart J: Dry powder inhalers. In: Newman S (ed.): *Respiratory Drug Delivery: Essential Theory and Practice*. RDD Online, Richmond 2009: 257–308.
- Groneberg DA, Witt C, Wagner U *et al.*: Fundamentals of pulmonary drug delivery. *Respir Med* 2003; 97: 382–387.
- Atkins PJ: Dry powder inhalers: an overview. *Respir Care* 2005; 50: 1304–1312.
- Baba K, Tanaka H, Nishimura M *et al.*: Age-dependent deterioration of peak inspiratory flow with two kinds of dry powder corticosteroid inhalers (Diskus and Turbuhaler) and relationships with asthma control. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2011; 24: 293–301.
- Fink JB: Aerosol device selection: evidence to practice. *Respir Care* 2000; 45: 874–885.
- 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.

### Zasady prenumeraty kwartalnika „Pediatria i Medycyna Rodzinna”

- Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
- Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 25 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 80 zł. Koszt całorocznej prenumeraty zagranicznej wynosi 30 euro.
- Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu). Cena numeru archiwalnego – 25 zł.
- Zamówienie można złożyć:
  - Wypełniając załączony blankiet i dokonując wpłaty w banku lub na pocztę.
  - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa Deutsche Bank PBC SA 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych.
  - Drogą mailową: redakcja@pimr.pl.
  - Telefonicznie: 22 651 97 83.
  - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie [www.pimr.pl/index.php/prenumerata-wersji-drukowanej](http://www.pimr.pl/index.php/prenumerata-wersji-drukowanej).
- Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.

### Rules of subscription to the quarterly “Pediatria i Medycyna Rodzinna”

- Subscription may begin at any time. Subscribers will receive ordered volumes of the journal to the address provided.
- A single volume of the quarterly for foreign subscribers costs 8 EUR. The cost of annual subscription (4 consecutive volumes) for foreign subscribers is 30 EUR.
- Archival volumes may be ordered at a price of 8 EUR per volume until the stock lasts.
- Orders may be placed by making a money transfer from own bank account – payments should be made payable to: Account Name: Medical Communications Sp. z o.o. Bank Name: Deutsche Bank PBC S.A. Bank Address: 02-903 Warszawa, ul. Powsińska 42/44 Account number: 42 1910 1048 2215 9954 5473 0002 SWIFT Code/IBAN: DEUTPLPK Please provide a precise address and nominative data.
- The order should be sent via e-mail at: [redakcja@pimr.pl](mailto:redakcja@pimr.pl).