

Paweł Śliwiński¹, Ryszarda Chazan², Piotr Dąbrowiecki³, Karina Jahnz-Różyk⁴, Robert Mróz⁵, Michał Pirożyński⁶

¹IV Klinika Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. P. Śliwiński

²Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik: prof. dr hab. n. med. R. Chazan

³Poradnia Domowego Leczenia Tlenem Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

Kierownik: płk dr n. med. J. Hałka

⁴Zakład Immunologii i Alergologii Klinicznej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. K. Jahnz-Różyk

⁵Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Kierownik: prof. dr hab. n. med. E. Chyczewska

⁶Zakład Alergologii i Pneumonologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. M. Pirożyński

Wpływ doboru inhalatora i cząstki na skuteczność terapii wziewnej w POChP

Influence of inhaler and fine particle on efficacy of inhalation therapy in COPD

Praca powstała dzięki grantowi edukacyjnemu firmy BERLIN-CHEMIE/MENARINI POLSKA Sp. z o.o.

Abstract

Orally inhaled products delivered via inhalation exert their effect directly to the target organ. This allows to administer a very low dose of a drug compared with an oral route with similar clinical effect and significantly reduced toxicity. However inhalation therapy is also limited by several factors. Delivery of the desired dose of the drug to the airways depends on a type of the inhaler — pressurised metered-dose inhaler (pMDI) or dry powder inhaler (DPI), inhaler characteristics (low or high internal resistance, diameter of particles and distribution of the generated aerosol fine particles), thermal conditions of air, and ability of patient to generate sufficient inspiratory flow (for DPI) or to coordinate actuation with inhalation (for pMDI). Unlike pMDIs, DPIs are breath-actuated, hence avoiding the need for the patient to coordinate actuation with inspiration. Furthermore, DPIs are propellant-free and do not produce the cold sensation on inhalation. Currently available DPIs vary widely in design, operating characteristics and performance. And poor inhalation technique may compromise treatment efficacy. Hence, there is a clear need for a careful selection of DPIs for different patient groups, including children, elderly patients and those with severe airway obstruction.

Key words: inhalation therapy, dry powder inhaler, DPI, COPD, airway obstruction

Pneumonol. Alergol. Pol. 2014; 82: 300–310

Streszczenie

Farmakoterapia stosowana drogą inhalacyjną wykorzystuje efekt podania leku bezpośrednio do narządu docelowego. Umożliwia to podanie bardzo małej dawki leku, która wywiera efekt kliniczny porównywalny z terapią doustną przy wielokrotnie mniejszym efekcie toksycznym. Niemniej, także w terapii inhalacyjnej istnieją czynniki ograniczające dostęp molekuł leku do receptorów narządów docelowych. Dostarczenie pożądanej dawki leku z inhalatora do płuc zależy od typu inhalatora (ciśnieniowy, proszkowy), jego charakterystyki (opór wewnętrzny, średnica cząstek i dystrybucja ich poszczególnych frakcji w generowanym aerozolu), warunków termicznych powietrza oraz od zdolności inhalacyjnych samego chorego. Zastosowanie inhalatorów suchego proszku

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Paweł Śliwiński, ul. Płocka 26, 01–138 Warszawa, tel.: 22 431 22 28, faks: 22 431 24 14, e-mail: p.sliwinski@wp.pl

DOI: 10.5603/PiAP.2014.0035

Praca wpłynęła do Redakcji: 17.03.2014 r.

Copyright © 2014 PTChP

ISSN 0867–7077

(DPI) dzięki uwalnianiu dawki leku wdechem wyeliminowało występujący u wielu chorych problem koordynacji wdechu z momentem uwolnienia aerozolu z inhalatora. Poszczególne inhalatory DPI różnią się jednak istotnie pod względem możliwości ich optymalnego stosowania przez chorych na obturacyjne choroby układu oddechowego. Z tego powodu powinny być z rozważą dobierane do potrzeb i możliwości każdego chorego.

Słowa kluczowe: terapia wziewna, inhalator suchego proszku, DPI, POChP, obturacja oskrzeli

Pneumonol. Alergol. Pol. 2014; 82: 300–310

Dobór inhalatora z perspektywy chorego na POChP

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest chorobą charakteryzującą się systemowym stanem zapalnym, który nie ogranicza się jedynie do oskrzeli i miąższu płucnego. Objawy oraz stopień ich nasilenia istotnie wpływają na obniżenie jakości życia chorych na POChP, a także ich stan psychiczny [1]. Choremu często towarzyszy lęk, a nierzadko objawy depresji, które mogą istotnie wpływać na możliwość percepcji i realizacji zaleceń lekarskich dotyczących terapii POChP, w tym terapii wziewnej. Jest to istotna zależność, gdyż stosowanie leków wziewnych za pomocą inhalatorów jest podstawowym sposobem leczenia chorych na POChP [2].

W terapii wziewnej stosowane są trzy systemy podawania leków: inhalatory ciśnieniowe pMDI (*pressurized metered dose inhaler*) i inhalatory suchego proszku DPI (*dry powder inhaler*) oraz nebulizatory. Niestety, wielu chorych w wieku podeszłym nie radzi sobie ze stosowaniem terapii wziewnej, prowadzonej zwłaszcza za pomocą pMDI. Według różnych danych tylko 10–20% chorych potrafi obsługiwać je prawidłowo [3, 4]. Popełniane błędy powodują, że nie ma pewności co do skuteczności działania leku. Dodanie komory inhalacyjnej (*spacer*) do pMDI może poprawić skuteczność terapii wziewnej. Inną metodą terapii wziewnej są inhalatory suchego proszku. Chorzy na POChP poprawniej stosują inhalatory DPI w porównaniu z inhalatorami pMDI, przez co terapia jest bardziej efektywna [5]. Wybór inhalatorów DPI jest bardzo szeroki: Dysk, Turbuhaler, Aerolizer, Novolizer, Easyhaler, Handihaler, Cyclohaler, Ellipta, Genuair, NEXThaler. Zamiast gazu lub substancji nośnikowej do wprowadzenia leku do dróg oddechowych może być wykorzystane sprężone powietrze w nebulizatorze. Jest to metoda polecana szczególnie osobom w podeszłym wieku [6]. Również ta metoda inhalacji nie jest jednak pozbawiona wad. Dość często stosowana w takich przypadkach maska powinna być zamieniana na ustnik, który zapewnia prawidłową (zgodną

z charakterystyką urządzenia) depozycję płucną leku podawanego w nebulizacji.

W opinii wielu chorych terapia wziewna powinna być prosta, a urządzenie dozujące lek wielodawkowe i dające pewność prawidłowego przyjęcia dawki leku [7, 8]. Niestety, nie ma inhalatora, który byłby stosowany bezbłędnie przez wszystkich chorych. W zależności od typu dozownika tylko 25–45% chorych jest w stanie prawidłowo użyć lek z inhalatora, korzystając jedynie z ulotki, jako źródła informacji o tym, jak prawidłowo korzystać z inhalatora [3, 4]. Z tego powodu ważna jest rola lekarza ordynującego leki wziewne, który powinien przestrzegać zaleceń Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc i przed wypisaniem leku upewnić się, że chory poradzi sobie z jego stosowaniem [2]. Należy przy tym pamiętać o takich czynnikach, które warunkują chęć korzystania z inhalatora, jak wiek, stopień odczuwanej duszności, rodzaj stosowanego inhalatora oraz poziom wyedukowania chorego [9].

W tym kontekście zwracają uwagę wyniki badania, według którego 80% chorych na POChP oceniło jeden z nowych inhalatorów typu DPI — Genuair — jako prosty w użyciu dzięki łatwemu procesowi przyjęcia leku. Wielodawkowość i brak konieczności wykonywania czynności związanych z wymianą kapsułek zapewnia stałą gotowość do jego natychmiastowego użycia. Inhalator ten sygnalizuje prawidłowe użycie poprzez „kliknięcie” słyszalne dla chorego. Dodatkowo, prawidłowo wykonaną inhalację sygnalizuje zmieniający się kolor okienka kontrolnego. Wbudowany system zabezpieczający przed przyjęciem podwójnej dawki leku gwarantuje większe bezpieczeństwo terapii. Obecny w urządzeniu licznik, pomimo że wskazuje liczbę dawek z dokładnością do 10, pozwala przewidzieć zbliżającą się konieczność wymiany inhalatora na nowe opakowanie [10].

Wpływ inhalatora na farmakokinetykę substancji czynnej

Zastosowanie inhalatorów suchego proszku DPI dzięki uwalnianiu dawki leku wdechem wy-

eliminowało problem koordynacji wdechu z momentem uwolnienia aerozolu z inhalatora. Z tego powodu urządzenia te są łatwiejsze w użyciu niż inhalatory pMDI.

W inhalatorach dostępnych na rynku część leku w aerozolu powstającym z odmierzonej dawki osadza się na ściankach inhalatora oraz w ustniku. Kolejna część dawki leku inhalowanego ulega depozycji w jamie ustnej i gardle, wskutek czego tylko ułamek (ok. 10–40%) pierwotnie odmierzonej dawki dociera do dolnych dróg oddechowych [11, 12]. Do tego nie wszystkie z cząstek tam wprowadzonych ulegają efektywnej depozycji na powierzchni nabłonka oskrzelowego. Wielkość depozycji cząstek danego leku w poszczególnych odcinkach dróg oddechowych zależy przede wszystkim od jakości chmury aerozolu emitowanej z inhalatora, od techniki inhalacji oraz różnic w budowie anatomicznej samych oskrzeli.

Problem ten nabiera szczególnego znaczenia w przypadku leków wziewnych dostarczanych z inhalatorów DPI. Proszek składający się na dawkę leku zawartą w kapsułce, blistrze lub odmierzaną z zasobnika proszku, może posiadać różne właściwości fizyczne, które decydują o stopniu jego rozproszenia do cząstek o rozmiarach pożądanym w terapii wziewnej. Na rozproszenie to wpływa formuła, czyli skład mieszanki lek–nośnik laktozowy, cechy fizyczne proszku, w tym jego granulacja (rozkład wielkości ziaren laktozy i cząstek leku) oraz własności powierzchniowe poszczególnych cząstek. Dodatkowym czynnikiem współdecydującym o efekcie deagregacji w inhalatorach proszkowych jest konstrukcja komory aerozolizacji. Różnice konstrukcyjne wpływają pośrednio na ważny parametr działania inhalatorów DPI, jakim jest opór własny inhalatora dla przepływającego powietrza. Wyróżnia się inhalatory przepływowo zależne: niskooporowe (Aerolizer, Cyklohaler), średniooporowe (Dysk, Novolizer) i wysokooporowe (Easyhaler, Turbuhaler) oraz przepływowo niezależne — NEXThaler, Genuair, Ellipta, Handihaler, Breezehaler [13]. Z tego względu między poszczególnymi typami inhalatorów DPI występują znaczące różnice w charakterystyce i wielkości optymalnego przepływu powietrza.

Podczas stosowania inhalatora proszkowego konieczne jest uzyskanie odpowiedniego przepływu powietrza przez dane urządzenie. Szybkość przepływu powietrza przez inhalator DPI, od której zależy charakterystyka aerozolu i ilość leku deponowanego w oskrzelach, jest warunkowana przez dwa czynniki [14]:

- opór własny inhalatora,
- opory elastyczne i nieelastyczne układu oddechowego.

Opory elastyczne i nieelastyczne układu oddechowego zależą odpowiednio od podatności układu oddechowego/siły mięśni wdechowych oraz stopnia zwężenia dolnych dróg oddechowych. Parametry te zmieniają się w czasie i w przebiegu choroby. Im bardziej nasilona obturacja, tym mniejsza wartość maksymalnego ciśnienia wdechowego (MIP, *maximal inspiratory pressure*) generowanego przez chorego. Ma to istotne znaczenie przy doborze odpowiedniego inhalatora, zwłaszcza u chorych w podeszłym wieku, u osób mniej sprawnych z powodu znacznego zaawansowania choroby lub w okresie jej zaostrzenia, które mogą mieć trudności z osiągnięciem optymalnego przepływu wdechowego równoważnego oporowi własnemu danego inhalatora proszkowego. Uzyskanie odpowiednio wysokiego przepływu wdechowego powietrza przez inhalator jest niezbędne dla rozbicia agregatów cząstek i uwolnienia leku z nośnika. Im większy opór własny urządzenia, tym trudniej osiągnąć choremu odpowiedni przepływ wdechowy, zapewniający uwolnienie odpowiedniej dawki leku z inhalatora oraz wytworzenie chmury aerozolu odpowiedniej jakości. Dawka leku docierająca do układu oddechowego to dawka wyemitowana minus masa leku, która pozostaje w ustniku inhalatora. Przy zastosowaniu inhalatorów DPI do płuc przechodzi około 10–40% dawki emitowanej z inhalatora, a 20–25% leku pozostaje w urządzeniu [11, 12]. W praktyce klinicznej nierzadko obserwuje się, że chory nie może wygenerować zalecanej dla danego DPI wielkości przepływu szczytowego. Jest to natomiast jeden z zasadniczych parametrów decydujących o wielkości depozycji danego leku w płucach, która zależy również od:

- wielkości przepływu wdechowego,
- wzorca oddychania/wielkości objętości wdechowej,
- wilgotności powietrza i dróg oddechowych,
- temperatury powietrza,
- wielkości cząstki leku.

Różnice w konstrukcji poszczególnych DPI wymagają zatem określenia wielkości minimalnego i optymalnego szczytowego przepływu powietrza dla każdego z nich. Inhalator Aerolizer wymaga przepływu minimalnego 90 l/min, a przepływ optymalny wynosi 120 l/min. Inhalator Turbuhaler (wysokooporowy) wymaga natomiast optymalnego przepływu na poziomie 60 l/min. Z kolei inhalator, cechujący

się niskim oporem wewnętrznym, zapewnia dostarczenie optymalnej dawki leku już przy przepływie 30 l/min.

Specyfikacja techniczna danego inhalatora oraz możliwość uzyskania przez chorego optymalnego przepływu wdechowego mają wpływ nie tylko na dawkę dostarczoną do płuc, ale także na wielkość cząstek generowanego aerozolu. Charakterystyka aerozolu, a zwłaszcza udział frakcji drobnych cząstek, jest równie ważna jak wielkość dostarczonej dawki. Również w tym elemencie inhalatory DPI różnią się między sobą. Z tego powodu istotna jest informacja dla każdego inhalatora o wartości przepływu wdechowego, przy którym dawka emitowana jest optymalna oraz charakterystyce aerozolu uwzględniającej zawartość drobnych cząstek przy 3 standardowych wartościach przepływu szczytowego powietrza: 30, 60 i 90 l/min.

Z perspektywy skuteczności leczenia chorób obturacyjnych układu oddechowego kluczowym elementem jest miejsce depozycji zainhalowanego aerozolu w drogach oddechowych. Zależy to w znacznym stopniu od wielkości cząstek aerozolu. Opracowany model deponowania cząstek w drogach oddechowych wskazuje, że najbardziej niekorzystna jest frakcja cząstek o średnicy 0,5–1,0 μm . Cząstki te praktycznie nie osadzają się w oskrzelach, a niemal wyłącznie w pęcherzykach płucnych. W oskrzelach najwyższą depozycję osiąga frakcja aerozolu zawierająca cząstki o średnicy 2–5 μm oraz tzw. frakcja superdrobna poniżej 0,1 μm [15].

Skuteczność depozycji leku w obwodowych drogach oddechowych jest lepsza podczas powolnego toru oddychania oraz przy mniejszej średnicy cząstek. Głównym mechanizmem depozycji jest tu sedymentacja. Pożądaną średnicą cząstek dla skutecznej terapii inhalacyjnej jest zakres 1–3 μm . Dla chorych na POChP idealna cząstka leku rozszerzającego oskrzela powinna mieć średnicę co najwyżej 3 μm . Dzięki temu lek może zostać zdeponowany w głównym odcinku dróg oddechowych decydującym o stopniu nasilenia obturacji, czyli w oskrzelach o średnicy poniżej 3 mm oraz w drogach centralnych (receptory muskarynowe), a jednocześnie dociera do odpowiednich receptorów zlokalizowanych w błonie komórkowej mięśni gładkich tworzących ściany tych oskrzeli.

Charakterystyka aerozolu ma kluczowe znaczenie przy określaniu tzw. indeksu terapeutycznego dla danego leku. Jest to iloraz skuteczności klinicznej i działań niepożądanych (bezpieczeństwa) leku. Zwykle zakłada się, że zwiększenie depozycji płucnej leku zwiększa jego absorpcję

i zwiększa ryzyko wystąpienia niepożądanych objawów systemowych. Wydaje się jednak, że w przypadku leków rozszerzających oskrzela samo zwiększanie całkowitej depozycji płucnej nie musi przekładać się na poprawę skuteczności klinicznej. Leki te spełniają swoje zadanie tylko po dotarciu do określonego odcinka dróg oddechowych wyposażonego w adekwatne receptory [16]. Wynika stąd, że zwiększenie efektu terapeutycznego można uzyskać, wpływając na poprawę depozycji miejscowej, a niekoniecznie całkowitej, danego leku. Postulat ten można spełnić między innymi poprzez dostarczenie aerozolu składającego się z cząstek o optymalnej średnicy, dla której indeks terapeutyczny (skuteczność/bezpieczeństwo) będzie najkorzystniejszy.

Przedstawione powyżej fakty wskazują, że poszczególne inhalatory DPI różnią się istotnie pod względem możliwości ich optymalnego stosowania przez chorych na obturacyjne choroby układu oddechowego. Wydaje się, że rodzaj zalecanego inhalatora oraz dawkowanie powinny być dopasowane do wielkości przepływu wdechowego generowanego przez danego chorego. Należy także uwzględnić różnice dotyczące pomiędzy poszczególnymi urządzeniami dawka emitowanej i dostarczonej leku.

Nowy, wielodawkowy, aktywowany wdechem inhalator DPI — Genuair — dostarcza powtarzalną dawkę aerozolu niezależnie od zmiennych warunków termicznych i mechanicznych. Wielkość dawki emitowanej, w tym frakcji drobnych cząstek, jest stabilna dla przepływów w zakresie od 45 do 90 l/min. Jest również niezależna od objętości wdechowej w zakresie 2–4 l. Depozycja płucna bromku aktydyny inhalowanego z tego inhalatora osiąga około 30% dawki emitowanej [17]. Chorzy na POChP w umiarkowanym do ciężkiego stopnia zaawansowania choroby generują przepływy wdechowe powietrza wystarczające do zainhalowania pełnej dawki tego leku [18].

Skuteczność kliniczna inhalatorów

Skuteczność kliniczna każdej farmakoterapii zależy od ilości podanej substancji reagującej bezpośrednio z receptorem docelowym. Farmakoterapia systemowa, gdy podaje się lek doustnie, zależy od ilości leku wchłoniętego z przewodu pokarmowego, zmetabolizowanego (lub nie) i dostarczonego do organu docelowego. Gdy lek podaje się dożylnie, jego dawka jest dostarczana bezpośrednio do narządu docelowego. Na stężenie molekuł danego leku we krwi wpływa metabolizm tych molekuł oraz stopień ich

usuwania z krwioobiegu. W przypadku leczenia przewlekłego na stałe utrzymywanie się stężenia leku w przedziale działania terapeutycznego mają wpływ różne czynniki, między innymi metabolizm i wchłanianie. Do zmniejszenia pożądanego efektu klinicznego przyczynia się zbyt duże wydalanie sprawiające, że lek dociera w ilościach zbyt małych do wywarcia działania terapeutycznego. Identyczny efekt powoduje podawanie zbyt małych dawek produktu leczniczego (zbyt mała dawka, obniżenie wchłaniania leku, interakcja leku z pokarmem, przyspieszony metabolizm leku, itp.) [19, 20].

W przypadku leków podawanych drogą inhalacyjną (przez usta lub przez nos) wykorzystywany jest efekt podania leku bezpośrednio do narządu docelowego (płuca, nos). Dzięki temu można podać bardzo małe dawki leku, wielokrotnie mniejsze od tych podawanych doustnie, wywierające taki sam efekt kliniczny, a jednocześnie wielokrotnie mniejszy toksyczny. Niemniej, także w terapii inhalacyjnej istnieją czynniki ograniczające dostęp molekuł leku do receptorów narządów docelowych (ryc. 1) [19, 20].

Podanie odpowiedniej dawki leku z inhalatora zależy nie tylko od charakterystyki inhalatora (dozownik ciśnieniowy — pMDI, pasywny lub aktywny inhalator suchego proszku — DPI, nebulizator), ale także od zdolności inhalacyjnych samego chorego [21]. O ile w terapii za pomocą pMDI (lek jest w sposób aktywny aerolizowany) liczba dostarczonych cząstek molekuł zależy przede wszystkim od koordynacji wdechu z wyzwoleniem leku, to w przypadku pasywnych DPI cały proces deagregacji, aerolizacji i penetracji cząstek leku zależy od siły wdechu oraz czasu jego trwania. Należy zatem zawsze rozważyć możliwości samego chorego w prawidłowym korzystaniu z inhalatora (ryc. 2) [22]. Jak wspomniano, w przypadku stosowania inhalatorów suchego proszku, siła wdechu chorego ma decydujące znaczenie w określeniu ilości penetrującego aerolu i tym samym w efekcie skuteczności leczniczej konkretnego inhalatora [22].

Dla każdego DPI w badaniach przedklinicznych wykonywana jest analiza potrzebnej formulacji (dobór wielkości kryształów leku, kryształów nośnika, oraz substancji pomocniczych ograniczających siłę adhezji, itp.) suchego proszku dla uzyskania maksymalnej penetracji leku. Ten proces zależy również od zastosowanej molekuly leczniczej, formulacja proszku oraz konstrukcja inhalatora są bowiem współzależne ze spodziewanym działaniem molekuł leczniczych. Inaczej programuje się DPI w przypadku stosowania

leków rozszerzających oskrzela o działaniu długotrwałym, a inaczej gdy stosowane są leki o działaniu krótkotrwałym. Znaczenie ma również wielkość zastosowanej dawki leczniczej, która zależy od objętości leku do aerolizacji [22].

Rozważając skuteczność kliniczną poszczególnych inhalatorów, należy te wszystkie czynniki uwzględnić. Nie tylko parametry techniczne inhalatora wpływają jednak na efektywność terapii wziewnej. W przypadku pasywnych inhalatorów (większość DPI) niewiadomą o największej zmienności są sami chorzy. Siła wdechu, a więc wielkość generowanego przepływu powietrza przez inhalator (wytwarzający aerol, uwalniający i porywający cząstki lecznicze) wpływa na jego skuteczność kliniczną, która jest uwarunkowana ilością zdeponowanego leku bezpośrednio w masie drobnych cząstek (FPD, *fine particle dose*). Skuteczność depozycji cząstek w drogach oddechowych zależy od wielkości, masy i kształtu cząstek, ich gęstości oraz szybkości przepływu i czasu retencji w drogach oddechowych. Na szybkość przepływu powietrza/aerolu wpływa nie tylko siła wdechu, ale także średnica oskrzeli oraz linijność ich przebiegu (brak przewężeń, poszerzeń itp.) [10].

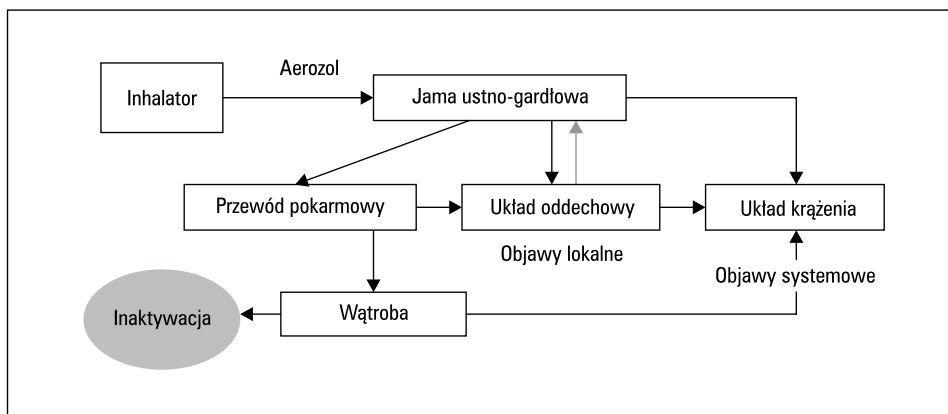
Fracja generowanych drobnych cząstek aerolu wpływa na deponowanie cząstek leku w obwodowych drogach oddechowych. Jednak przy krótkim, gwałtownym wdechu (inercja odgrywa wówczas największą rolę w depozycji) ta frakcja odgrywa również rolę w depozycji cząstek leku w oskrzelach centralnych [11]. Tak więc parametry krytyczne DPI, to opór wewnętrzny inhalatora oraz wartość średniomasowej średnicy aerodynamicznej (MMAD, *mass median aerodynamic diameter*) suchego proszku (tab. 1).

Podsumowując, skuteczność kliniczną danego inhalatora determinują:

- siła wdechu chorego oraz wielkość generowanego przepływu,
- rodzaj inhalatora oraz formulacja leku (zawiesina, roztwór, suchy proszek),
- lokalizacja receptorów stanowiących miejsce działania danej cząstki,
- przebudowa architektury dróg oddechowych zmieniająca depozycję stosowanego leku,
- czas utrzymania aerolu w drogach oddechowych.

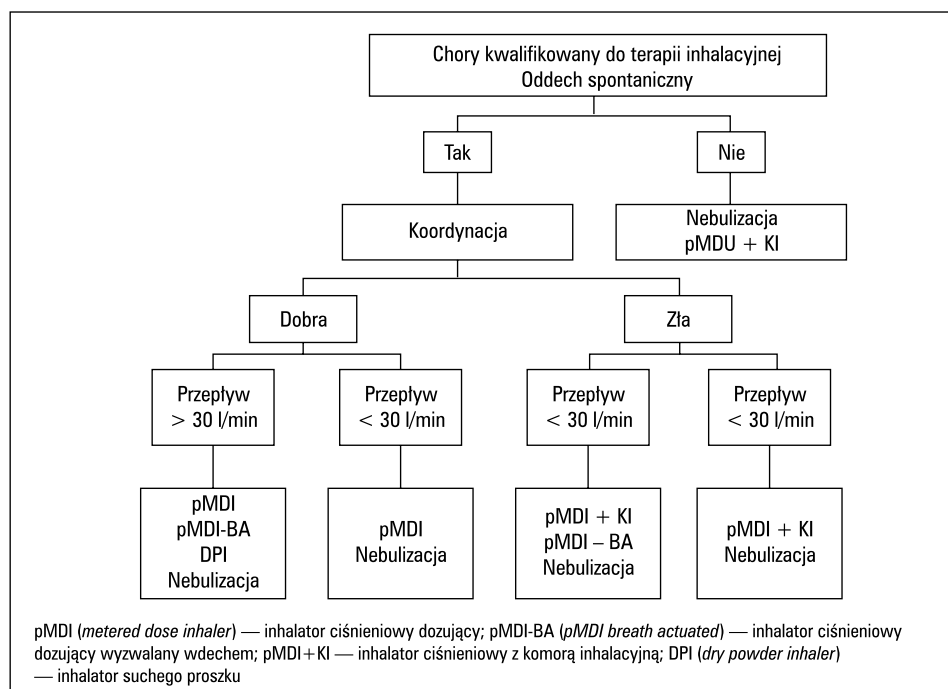
Skuteczność cząstki

Płuca ze względu na ogromną powierzchnię oddechową, porównywaną często do powierzchni kortu tenisowego, mogą służyć jako



Rycina 1. Efekt działania leków podawanych w inhalacji przez usta

Figure 1. The effect of the drugs inhaled via the mouth



Rycina 2. Dobór inhalatorów stosowanych w terapii wziewnej (modyfikacja pracy Laube BL i wsp. [11])

Figure 2. Selection of inhalers used for inhalation therapy (modified after Laube BL et al. [11])

nieinwazyjna droga podania leków systemowych, a w przypadku chorób płuc, są organem docelowym leków podawanych wziewnie [23]. Do zalet terapii wziewnej należą wysokie stężenie i szybkie działanie leku w miejscu chorobowo zmienionym, a co za tym idzie, większy efekt kliniczny pomimo mniejszej zastosowanej dawki leku. Ponadto wziewna droga podania pozwala na ominięcie wielu barier wpływających na efektywność leku, charakterystycznych dla na przykład drogi doustnej (unikanie efektu pierwszego przejścia), a także na zmniejszenie objawów ubocznych wynikających ze wszystkich wyżej

wspomnianych zalet tego rodzaju leczenia [15, 24, 25]. W odróżnieniu od warunków panujących w przewodzie pokarmowym, w środowisku nieskoenzymatycznym płuc, leki podawane tą drogą nie podlegają szybkiemu rozkładowi, a na ich skuteczność nie ma istotnego wpływu dieta ani różnice metaboliczne stwierdzone w populacji chorych, zależne od wieku, rasy czy chorób współistniejących. Aktualnie, miejscowa terapia wziewna stanowi podstawę leczenia astmy, POChP, mukowiscydozy, nadciśnienia płucnego, rozstrzeni oskrzeli [2, 26]. Z kolei ergotamina stosowana w migrenie, apomorfina w chorobie

Tabela 1. Porównanie stosowanych inhalatorów (wg SEPAR-ALAT 2013) [11, 12]

Table 1. Comparison of available inhalers (by SEPAR-ALAT 2013) [11, 12]

	Depozycja płucna		Depozycja ustno-gardłowa		
	<i>in vivo</i>	<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>	<i>in vitro</i>	MMAD [μm]
pMDI					
pMDI	7,8–34		53,9–82,2		1,4–8
pMDI+KI	11,2–68,3		31,2	40	2–3,2
pMDI-BA	50–60		30		
Modulite	31–34		33–58		1,0–2,0
Alvesco	50–52		32,9		
MDLI	40–53		19,3–39		
DPI					
Accuhaler	7,6				3,5
Aerolizer	13–20	21,7–28	73		1,9–7,9
Breezhaler		39		45	2,8
Easyhaler	18,5–31	29			
Genuair	30,1		54,7		
Handihaler	17,8	17,3–22		71	3,9
Inhalator BI	16		59		
NEXThaler	56		43		1,4–1,5
Spinhaler	11,5		30,9		
Turbuhaler	14,2–38	28	53–71,6	57,3–69,3	1,7–5,4
Twisthaler	36–37				2–2,2

pMDI (*metered dose inhaler*) — inhalator ciśnieniowy dozujący; pMDI-BA (*pMDI breath actuated*) — inhalator ciśnieniowy dozujący wyzwalany wdechem; pMDI+KI — inhalator ciśnieniowy z komorą inhalacyjną; MDLI (*metered dose liquid inhaler*) — inhalator płynowy dozujący; DPI (*dry powder inhaler*) — inhalator suchego proszku; MMAD (*mass median aerodynamic diameter*) — wartość średniomasowej średnicy aerodynamicznej

parkinsona czy insuliny wziewne stosowane w cukrzycy to przykłady wziewnej terapii systemowej [27–29].

W terapii inhalacyjnej chorób płuc istotne znaczenie ma tak zwana depozycja płucna, określająca ilość i miejsce gromadzenia się leku wziewnego w płucach. Jednym z czynników wpływających na depozycję jest wielkość cząstki, określana jako MMAD — średnica aerodynamiczna cząstki odpowiadająca medianie rozkładu masowego, jest to wartość rozdzielająca chmurę aerozolu na dwie masowo równe części. Zainhalowane cząstki duże, o średnicy powyżej 2 μm , deponują się w układzie oddechowym przede wszystkim na zasadzie inercji (*inertial impaction*): duża, ciężka cząstka przy ugięciu/rozwidleniu drzewa oskrzelowego nie zmienia toru lotu wraz z ruchem powietrza, wbijając się w błonę śluzową. Tego rodzaju depozycja występuje w całym drzewie oskrzelowym, a miejsce, w którym do niej dochodzi, jest uzależnione przede wszystkim od wielkości cząstki i kalibru oskrzela. Zgodnie z powyższym cząstki o średnicy powyżej 10 μm

odkładają się w gardle, a cząstki o średnicy poniżej 5 μm deponują się przede wszystkim w błonie śluzowej dużych oskrzeli. Bezpośredniemu przechwyceniu (*interception*) podlegają cząstki poruszające się na tyle blisko, że dotykając śluzówki oskrzeli, tą drogą odkładają się w drzewie oskrzelowym — dotyczy to przede wszystkim włókien (w tym azbestowych). Na miejsce dyspozycji ma wpływ kształt cząstki. Cząstki o kształcie igieł niezależnie od wielkości penetruje bardziej obwodowo. Włókna o średnicy 1 μm i długości 200 μm odkładają się nawet w pęcherzykach płucnych. Cząstki o średnicy 1–5 μm odkładają się w drobnych drogach oddechowych i pęcherzykach płucnych. Cząstki o średnicy większej niż 0,5 μm podlegają sedymentacji w sytuacji, gdy ich lotność jest równoważona sumą grawitacji i oporu oddechowego, natomiast cząstki poniżej tej średnicy ulegają dyfuzji typu „brownowskiego”. Istotną cechą cząstek o średnicy mniejszej niż 0,1 μm jest to, iż utrzymują się dłużej zawieszona w powietrzu. Retencja tych cząsteczek jest wysoka [30]. Znajomość lokalizacji receptorów dla

poszczególnych leków w drzewie oskrzelowym pozwala na odpowiedni dobór wielkości cząstki pod kątem pożądanej lokalizacji depozycji leku. Dla przykładu, receptory β_2 -adrenergiczne są zlokalizowane w nabłonku drzewa oskrzelowego, począwszy od dużych oskrzeli po oskrzeliki końcowe, w mięśniach gładkich oskrzelików jest ich znacznie więcej niż w oskrzelach, a aż ponad 90% tych receptorów zlokalizowanych jest w pęcherzykach płucnych. Z kolei receptory muskarynowe M3, docelowe dla leków cholinolitycznych, w przeważającej większości zlokalizowane są w gruczołach podśluzowych i zwojach nerwowych oskrzeli, a w mniejszym stopniu w mięśniach gładkich i nerwach oskrzelowych, i w ścianie oskrzelików. Dlatego wielkość cząstki podawanego leku dobiera się pod takim kątem, aby β_2 -mimetyki działały głównie w oskrzelikach, cholinolityki w dużych oskrzelach, podczas gdy wziewne steroidy mają działać równomierne w całym drzewie oskrzelowym. Wykazano, że optymalną MMAD dla długodziałających β_2 -mimetyków i cholinolityków jest wartość $3 \mu\text{m}$, a dla wziewnych antybiotyków $1 \mu\text{m}$ [31]. Dodatkowymi czynnikami wpływającymi na depozycję płucną są: skurcz i zapalenie oskrzeli, zwężenie dróg oddechowych, zmiana architektury i zniekształcenie przebiegu dróg oddechowych, a także gromadzenie śluzu [15].

Czynniki przeciwdziałające wnikaniu cząstek do płuc to: geometria dróg oddechowych, wilgotność i mechanizmy oczyszczania układu oddechowego. Rozgałęzianie i zwężanie się dróg oddechowych sprzyja zatrzymywaniu cząsteczek aerozolu w wyniku zderzania się ze ścianami dróg oddechowych (tzw. impakcja). Na odsetek cząstek ulegających temu zjawisku i osadzeniu się w gardle i centralnych drogach oddechowych wpływają: wielkość cząstki, duża lotność, duży kąt ugięcia oskrzela i mała jego średnica [32]. Kolejnym czynnikiem, który wpływa na wnikanie cząsteczek do płuc, jest wilgotność. Płuca to środowisko o wysokiej wilgotności, sięgającej 99,5%, nieulegającej dużym wahanom, na które stosunkowo niewielki wpływ ma zmiana wilgotności powietrza wdechowego. Dlatego w przygotowaniu leków wziewnych istotne znaczenie ma unikanie cząstek higroskopijnych [33]. Cząstki inhalowane mogą być usunięte z płuc przy udziale układu rzęskowego, mogą ulec depozycji w drogach oddechowych, absorpcji do układu krążenia i/lub układu limfatycznego bądź w przypadku leków ulec degradacji. Usuwanie inhalowanych cząstek z układu oddechowego jest zaburzone w chorobach przebiegających

z upośledzeniem układu rzęskowego w takich jak: zespół dyskinezy rzęsek, mukowiscydoza, POChP, astma i rozstrzenie oskrzeli [34]. Cząstki rozpuszczalne ulegają absorpcji w oskrzelach, hydrofilne wchłaniane są poprzez *tight junctions*, endocytozę i egzocytozę, cząstki lipofilne usuwane są ze światła drzewa oskrzelowego poprzez transport bierny, leki natomiast mogą być fagocytowane przez makrofagi płucne, bądź w mniejszym stopniu ulegać rozkładowi metabolicznemu (enzymy) [15].

Aspekty farmakoekonomiczne leczenia inhalatorami w POChP

Ocena farmakoekonomiczna POChP wymaga uwzględniania wielu aspektów, a w tym ogólnoustrojowego charakteru choroby, obecności powikłań, współistnienia innych chorób, takich jak choroba wieńcowa, rak płuca, cukrzyca i niewydolności krążenia, a także rozpowszechnionego w Polsce nałogu palenia tytoniu. Istotne znaczenie dla tych ocen mają leki, które w tej chorobie podawane są głównie drogą wziewną [35].

Wyniki badań ostatnich lat, oparte na EBM (*evidence based medicine*) i medycynie spersonalizowanej pokazały, jak ważne jest postrzeganie choroby przez pacjenta oraz preferencje związane z wyborem leku. Od preferencji chorych zależy bowiem przestrzeganie zaleceń terapeutycznych (*compliance*) i/lub systematyczność w stosowaniu leczenia (*adherence*) oraz wytrwałość w leczeniu (*treatment persistence*), co oznacza nieprzerwane stosowanie zaleconego schematu farmakoterapeutycznego [36].

W 2011 roku opublikowano wyniki badania ankietowego [37] przeprowadzonego u 719 chorych na POChP w czterech krajach europejskich: Wielkiej Brytanii (n = 153), Niemczech (n = 147), Francji (n = 145) i Włoszech (n = 140). Była to grupa chorych, w której 36% miało umiarkowaną i ciężką postać POChP, a 25% była w ostatnim roku co najmniej jeden raz hospitalizowana z powodu zaostrzenia; 67% chorych uważało, że obniżona jakość życia była związana z chorobą. Na 11 chorób przewlekłych ocenianych w skali od 1 do 10, pacjenci umiejscowili POChP na czwartym miejscu i uznali, że POChP jest bardziej dolegliwa niż astma, cukrzyca i nadciśnienie tętnicze. Woleli natomiast chorować na POChP niż na raka jelita grubego, niewydolność serca czy chorobę Parkinsona.

Wiele czynników wpływa na przestrzeganie zaleceń lekarskich: niedostateczna edukacja pacjenta, różne sposoby i drogi podania

leków, choroby współistniejące, w tym także depresja oraz narzucane zmiany stylu życia, wynikające z konieczności rzucenia palenia tytoniu, prowadzenia rehabilitacji lub tlenoterapii domowej [38].

Uważa się, że około 60% chorych na POChP nie przestrzega zaleceń lekarskich. Chorzy uczestniczący w badaniach klinicznych zwykle lepiej współpracują z lekarzem. W badaniu o akronimie TORCH 80% pacjentów dobrze współpracowało, 20% nie współpracowało w stopniu wystarczającym, a 8% przyjmowało poniżej 60% zaleconych dawek leków wziewnych. Przestrzeganie zaleceń lekarskich w tym badaniu nie zależało od stopnia ciężkości choroby. Zaobserwowano natomiast, że lepiej współpracowali mężczyźni i osoby silniej odczuwające duszność. Nieprzestrzeganie zaleceń przejawia się przyjmowaniem przez chorego za małej (*underuse*) bądź za dużej liczby leków (*overuse*) lub przyjmowaniem przepisanych leków w sposób niewłaściwy (*improper use*). Większość chorych na lżejsze postaci POChP należy do grupy przyjmującej za mało leków, najczęściej z powodu zapomnienia o inhalacji. W okresie zaostrzeń choroby i niewydolności oddychania przeważa natomiast tendencja do zwiększonej liczby i częstotliwości przyjmowania leków. Chorzy powyżej 65. roku życia, z wieloma chorobami współistniejącymi i zaleceniem przyjmowania powyżej 6. leków, należą zwykle do grupy niewłaściwie przyjmującej leki [39].

Motywacja do przyjmowania lub nieprzyjmowania leków wynika z wielu powodów, a najczęściej wymieniane są następujące:

- w zależności od samopoczucia (35%),
- nic się nie stanie, jak nie przyjmę leków (32%),
- regularna terapia nic nie zmienia (25,6%),
- regularnie te, które działają szybko (65,8%),
- regularne leczenie to więcej działań ubocznych (30,6%),
- regularnie = mniej efektywnie w czasie (24,8%).

Chory oczekuje, że lekarz dobierze mu inhalator zgodnie z jego preferencjami, a pacjenci preferują inhalatory proste w użyciu (80%), wielodawkowe, z licznikiem dawek (60%) i dające pewność przyjęcia dawki leku (80%).

Relacje lekarz–pacjent wpływają też na liczbę zaostrzeń i śmiertelność chorych na POChP. Dane z piśmiennictwa pokazują, że przestrzeganie zaleceń lekarskich wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 60% i zmniejszeniem przyjęć szpitalnych o 44% [40, 41].

W innym badaniu wykazano, że na rok przed zgonem tylko co drugi pacjent przyjmuje jakikolwiek lek (średnio 0,44), a najchętniej stosuje metyloksantyny [42]. W Holandii 54% chorych rozpoczyna leczenie cholinolitykami, 47% chorych otrzymuje LABA (*long acting beta2-agonist*), a 47% rozpoczyna terapię preparatami skojarzonymi [43]. Spośród pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie cholinolitykami, po trzech latach 49% nadal pozostaje na takim leczeniu, 17% ma dodany drugi lek, 12% zmienia leczenie, 14% po przerwie wznowia terapię tym samym lekiem a 57% przestaje przyjmować leki w ogóle. Wśród leczonych LABA, po 3 latach od rozpoczęcia terapii jedynie 21% pozostaje na takim leczeniu, 9% dodaje drugi lek, 31% zmienia leczenie, 21% wznowia po przerwie tą samą terapię, a 39% przerywa leczenie.

Dostępność do leków jest uwarunkowana ich refundacją. Polski system refundacji jest regulowany zapisami ustawy z 2011 roku „o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych”. Leki podawane drogą wziewną w POChP znajdują się w trzech grupach limitowych: 201.2 (wziewne leki cholinergiczne o długim działaniu), 198 (wziewne leki β_2 -adrenergiczne o długim działaniu), 199.3 (leki β_2 -adrenergiczne o długim działaniu i produkty złożone z kortykosteroidów w wysokich dawkach). Cena detaliczna leku obejmuje łącznie cenę inhalatora i substancji czynnej.

Podsumowanie

Farmakoterapia chorób obturacyjnych układu oddechowego stosowana drogą inhalacyjną umożliwia podanie bezpośrednio do narządu docelowego bardzo małej dawki leku, która wywiera efekt kliniczny podobny do terapii doustnej przy wielokrotnie mniejszym efekcie toksycznym. Niemniej, także w terapii inhalacyjnej istnieją czynniki ograniczające dostęp molekuł leku do receptorów narządów docelowych. Dostarczenie pożądanej dawki leku z inhalatora do płuc zależy od typu inhalatora (ciśnieniowy, proszkowy), jego charakterystyki (opór wewnętrzny, średnica cząstek i dystrybucja ich poszczególnych frakcji w generowanym aerozolu), warunków termicznych powietrza oraz od zdolności inhalacyjnych samego chorego. Zastosowanie inhalatorów suchego proszku (DPI) dzięki uwalnianiu dawki leku wdechtem wyeliminowało problem koordynacji wdechu z momentem uwolnienia aerozolu z inhalatora występujący u wielu chorych.

Poszczególne inhalatory DPI różnią się jednak istotnie pod względem możliwości ich optymalnego stosowania przez chorych na obturacyjne choroby układu oddechowego. Z tego powodu powinny być z rozważą dobierane do potrzeb i możliwości każdego chorego.

Konflikt interesów

Autorzy otrzymali honoraria z tytułu: PS — wykładów: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Novartis, Pfizer, Polpharma, Takeda; udziału w radach doradczych: Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Novartis; badań klinicznych: Almirall, Chiesi, GSK, Novartis, Takeda; RCh — udziału w radach doradczych: Almirall; PD — wykładów: AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Haal Alergy, Novartis, AeroMedica, MEDA; udziału w radach doradczych: Almirall; KJR — udziału w radach doradczych: Almirall; badań klinicznych: Boehringer Ingelheim, Pfizer; RM — wykładów: Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Novartis, Takeda, udziału w radach doradczych: Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Novartis, Takeda; MP — wykładów: Abbott, Adamed, AstraZeneca, Chiesi, GlaxoSmithKline, Hasco, Meda, Olympus, Servier, Teva.

Piśmiennictwo:

- Frassanito M., Massari G., Aversa C., Meo D.C., Sinisi M.P. Quality of life and psychologic features of subjects with chronic respiratory disease. *Arch. Monaldi. Mal. Torace* 1992; 47: 31–40.
- Górecka D., Jassem E., Pierzchała W., Śliwiński P. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2012; 80: 220–254.
- Virchow J.C., Crompton G.K., Dal Negro R. i wsp. Importance of inhaler devices in the management of airway disease. *Respir. Med.* 2008; 102: 10–19.
- Allen S.C., Prior A. What determines whether an elderly patient can use a metered dose inhaler correctly? *Br. J. Dis. Chest* 1986; 80: 45–49.
- Jones V., Fernandez C., Diggory P. A comparison of large volume spacer, breath-activated and dry powder inhalers in older people. *Age Ageing* 1999; 28: 481–484.
- Pirożyński M. Terapia inhalacyjna u chorych w starszym wieku. *Przewodnik Lekarza* 2010; 37–40.
- Grabicki M., Batura-Gabriel H. Zastosowanie aerozoli w terapii chorób układu oddechowego *Przewodnik Lekarza* 2008; 89–95.
- Yawn B., Colice G., Hodder R. Practical aspects of inhaler use in the management of chronic obstructive pulmonary disease in the primary care setting. *International Journal of COPD* 2012; 7: 495–502.
- Rootmensen G.N., van Keimpema A.R., Jansen H.M., de Haan R.J. Predictors of incorrect inhalation technique in patients with asthma or COPD: a study using a validated videotaped scoring method. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2010; 23: 323–328.
- Ari A., Restrepo R. Aerosol delivery device selection for spontaneously breathing patients. *Respiratory Care* 2012; 57: 614–626.
- Laube B.L., Janssens H.M., de Jongh F.H. i wsp. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 1308–31.
- SEPAR-ALAT consensus for inhaled therapies. *Arch. Bronconeumol.* 2013; 49 (supl. 1): 2–14.
- Sosnowski T.R., Gradoń L. Określanie oporów aerodynamicznych inhalatorów proszkowych. *Inż. Chem. Procesowa* 2004; 25: 1619–1625.
- Pedersen S. Inhalers and nebulizers: which to choose and why. *Resp. Med.* 1996; 90: 69–77.
- Labiris N.R., Dolovich M.B. Pulmonary drug delivery. Part II: The role of inhalant delivery devices and drug formulations in therapeutic effectiveness of aerosolized medications. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2003; 56: 600–612.
- Zanen P., Lammers J.W. Reducing adverse effects of inhaled fenoterol through optimization of the aerosol formulation. *J. Aerosol. Med.* 1999; 12: 241–247.
- Chrystyn H., Niederlaender C. The Genuair inhaler: a novel, multidose dry powder inhaler. *Int. J. Clin. Pract.* 2012; 66: 309–317.
- Magnussen H., Watz H., Zimmermann I. i wsp. Peak inspiratory flow through the Genuair inhaler in patients with moderate or severe COPD. *Respir. Med.* 2009; 103: 1832–1837.
- Pirożyński M., Sosnowski T.R. Depozycja leków w układzie oddechowym. W: Pirożyński M. (red.). *Praktyczne aspekty nebulizacji*. α-medica press, Bielsko-Biała 2012: 12–19.
- Pirożyński M. Aerozoloterapia chorób obturacyjnych płuc. *Alergoprofil* 2012; 8: 19–24.
- Pirożyński M. Podstawy aerozoloterapii, systemy inhalacyjne. W: Fał A. (red.). *Alergia, choroby alergiczne, astma*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011; tom II: 173–84.
- Sosnowski T.R. Aerozole wziewne i inhalatory. Wyd. 2. WICHIP PW, Warszawa 2012.
- Clark A.R. Medical aerosol inhalers. Past, present and future. *Aerosol. Sci. Technol.* 1995; 22: 374–391.
- Siekmeier R., Scheuch G. Systemic treatment by inhalation of macromolecules—principles, problems, and examples. *J. Physiol. Pharmacol.* 2008; 59 (supl. 6): 53–79.
- Depreter F., Pilcer G., Amighi K. Inhaled proteins: challenges and perspectives. *Int. J. Pharm.* 2013; 447: 251–280.
- Selroos O. Bronchial asthma, chronic bronchitis and pulmonary parenchymal diseases. W: Moren F., Dolovich M.B., Newhouse M.T., Newman S.P. (red.). *Aerosols in medicine. Principles, diagnosis and therapy*. 2. Elsevier Science Publishers B.V, Amsterdam 1993: 261–289.
- Law S., Derry S., Moore R.A. Triptans for acute cluster headache. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jul 17; 7:CD008042.
- Grosset K.A., Malek N., Morgan F., Grosset D.G. Inhaled apomorphine in patients with on-off fluctuations: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinic and home based, parallel-group study. *J. Parkinsons Dis.* 2013; 3: 31–37.
- Heinemann L. New ways of insulin delivery. *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 2011; 170: 31–46. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02577.x.
- Vidgren M.T., Kärkkäinen A., Karjalainen P., Paronen P., Nuutinen J. Effect of powder inhaler design on drug deposition in the respiratory tract. *Int. J. Pharmaceutics.* 1988; 42: 211–216.
- Ganderton D. Targeted delivery of inhaled drugs: current challenges and future goals. *J. Aerosol. Med.* 1999; 12: s3–s8.
- Newman S.P., Moren F., Trofast E., Talae N., Clarke S.W. Terbutaline sulphate Turbuhaler. Effect of inhaled flow rate on drug deposition and efficacy. *Int. J. Pharmaceutics.* 1991; 74: 209–213.
- Clark A.R., Hollingworth A.M. The relationship between powder inhaler resistance and peak inspiratory conditions in healthy volunteers — implications for *in vitro* testing. *J. Aerosol. Med.* 1993; 6: 99–110.
- Dahlback M. Behavior of nebulizing solutions and suspensions. *J. Aerosol. Med. Depos. Clearance Effects Lung.* 1994; 7: S13–S18.
- Berger M.L., Bingefors K., Hedblom E. i wsp. Koszty, jakość i wyniki w ochronie zdrowia. Leksykon podstawowych pojęć

- ISPOR. PTFE (red. wydania polskiego Lis, Jahnz-Różyk, Hermanowski, Czech), Warszawa 2009.
36. Acquadro C., Berzon R., Dubois D. i wsp. Incorporating the patient's perspective into drug development and communication: An ad hoc task force report of the Patient-Reported Outcomes (PRO) Harmonization Group meeting of the Food and Drug Administration, February 16, 2001. *Value Health* 2003; 6: 522–531.
 37. Partridge M.R., Dal Negro R.W., Olivieri D. i wsp. Understanding patients with asthma and COPD: insight from a European study. *Prim. Care. Respir. J.* 2011; 20: 315–323.
 38. Restrepo R.D., Alvares M.T., Wittnebel L.D. i wsp. Medication adherence issues in patients treated for COPD. *Int. J. COPD* 2008; 3: 371–384.
 39. Touchette D.R., Shapiro N.L. Medication, compliance, adherence, and persistence: current status of behavioral and educational interventions to improve outcomes. *J. Manag. Care Pharm.* 2008; 14: 2–10.
 40. Vestbo J., Anderson J.A., Calverly P.M.A. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax* 2009; 64: 939–943.
 41. Antoniu S.A. Adherence to inhaled therapy in COPD: effects on survival and exacerbations. *Exp. Rev. Pharm. Outcom. Res.* 2010; 10: 115–117.
 42. Jung E., Pickard A.S., Salmon J. i wsp. Medication adherence and persistence in the last year of life in COPD patients. *Respir. Med.* 2009; 103: 525–534.
 43. Van Beest F.P., Van Hek-Sukel M., Lammers J.W. i wsp. Less than 20% of COPD patients persist with long-acting inhaled drugs for three years. ISPOR, Paryż 2009, praca przedstawiona w formie plakatu, *Value in Health* 2009; 12: A299.