

Andrzej Emeryk¹, Tomasz R. Sosnowski², Maciej Kupczyk³, Paweł Śliwiński⁴,
Justyna Zajdel-Łąka⁵, Tadeusz M. Zielonka⁶, Agnieszka Mastalerz-Migas⁷

¹Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej UM w Lublinie

²Katedra Inżynierii Procesów Zintegrowanych Wydział Inżynierii Chemicznej i Procesowej Politechniki Warszawskiej

³Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii UM w Łodzi

⁴II Klinika Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

⁵Katedra Prawa Międzynarodowego i Europejskiego, Uczelnia Łazarskiego w Warszawie, Zakład Prawa Medycznego UM w Łodzi

⁶Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Przewodniczący Koalicji Lekarzy i Naukowców na Rzecz Zdrowego Powietrza

⁷Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Wpływ inhalatorów stosowanych w leczeniu chorób układu oddechowego na globalne ocieplenie

Praca jest tłumaczeniem artykułu:

Emeryk AW, Sosnowski T, Kupczyk M, et al. Impact of inhalers used in the treatment of respiratory diseases on global warming. *Adv Res Med.* 2021; 89(4): 427–438, doi: 10.5603/ARM.a2021.0092, indexed in Pubmed: 34494246.

Należy cytować wersję oryginalną.

Streszczenie

Termin „ślad węglowy” (*carbon footprint*) określa emisję do środowiska gazów cieplarnianych powstających w wyniku działalności człowieka. Sektor opieki zdrowotnej odpowiada za 5–8% wartości globalnej emisji gazów cieplarnianych, z czego aerozole medyczne stanowią jedynie 0,03% całości emisji. Redukcja gazów cieplarnianych, w tym tych używanych do produkcji i stosowania produktów leczniczych i wyrobów medycznych, wpisuje się w zakres obowiązków, jakie Polska i poszczególne kraje powinna podjąć celem urzeczywistnienia założeń prawa międzynarodowego. Na płaszczyźnie prawa medycznego, obowiązek ten koreluje z koniecznością dotożenia należytej staranności w procesie udzielania świadczeń zdrowotnych, w tym wyborze niskoemisyjnych produktów i wyrobów medycznych (inhalatorów) oraz udzielania pacjentom informacji o sposobie postępowania ze użytymi produktami i wyrobami, ze szczególnym uwzględnieniem tych, które implikują emisję gazów cieplarnianych. Największy ślad węglowy mają inhalatory ciśnieniowe dozujące oparte o hydrofluoroalkan 134a (pMDI HFA 134a), następnie inhalator odmierzonej dawki leku w płynie oraz inhalatory suchego proszku (DPI). Ślad węglowy DPI z danym lekiem jest 13–32 razy mniejszy od odpowiadającego mu pMDI. Zamiana pMDI na DPI jest z jednym ze skutecznych sposobów ograniczenia śladu węglowego inhalatorów, a przy zamianie należy się kierować aktualną wiedzą medyczną. Należy pilnie wdrożyć system recyklingu inhalatorów wszystkich typów.

Słowa kluczowe: ślad węglowy, efekt cieplarniany emisji, inhalator ciśnieniowy dozujący (pMDI), hydrofluoroalkan (HFA), inhalator suchego proszku (DPI), leczenie wziewne, astma, POChP

Pneumologia Polska 2021; 3–4: 137–148

Wstęp

Celem publikacji było przedstawienie wpływu inhalatorów stosowanych w leczeniu chorób układu oddechowego na globalne ocieplenie. W tym celu

dokonano przeglądu piśmiennictwa dostępnego w bazie PubMed. Wykorzystano też dane podawane przez producentów inhalatorów. W kolejnych częściach artykułu przedstawiono definicje i wskaźniki dotyczące śladu węglowego, europejskie

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Andrzej Emeryk, Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. prof. Antoniego Gębali 6, 20-093 Lublin; e-mail: andrzejemeryk@gmail.com

Otrzymano: 22.10.2021

Copyright © 2021 PTChP

ISSN 2719–2881, e-ISSN 2719–9002

i polskie regulacje prawne dotyczące redukcji gazów cieplarnianych, dokonano krótkiego przeglądu inhalatorów i leków inhalacyjnych na przykładzie polskiego rynku. W dalszej części przedstawiono wyniki badań nad śladem węglowym wybranych inhalatorów oraz sposoby zmniejszenia niekorzystnego wpływu inhalatorów na środowisko, w tym problem zamiany pMDI na DPI.

Podstawowe definicje i wskaźniki dotyczące śladu węglowego

Termin „ślad węglowy” (*carbon footprint*) określa emisję do środowiska gazów cieplarnianych (GHG, *greenhouse gases*) powstających w wyniku działalności człowieka [1]. Jest on wyrażany ilościowo w formie tzw. cieplarnianego efektu emisji (GWP, *global warming potential*) podawanej w tonach, kilogramach lub gramach równoważnych dwutlenku węgla (CO_2) wyemitowanego do atmosfery (t CO_2e , kg CO_2e , g CO_2e). GWP pokazuje ilokrotnie silniejszy wpływ na efekt cieplarniany (w określonym horyzoncie czasowym, np. 20 lat) ma wyemitowanie jednej tony/kilograma/grama danego gazu w porównaniu z wyemitowaną toną/kilogramem/gramem CO_2 . Przykładowo, wartości GWP dla metanu oraz hydrofluoroalkanu (HFA) 134a wynoszą odpowiednio: 23 t CO_2e i 1300 t CO_2e [2]. Oznacza to, że emisja jednej tony metanu do atmosfery ma efekt równoważny emisji 23 ton CO_2 , zaś jednej tony propelenta HFA 134a jest równoważna emisji 1300 ton CO_2 . Innym istotnym wskaźnikiem oddziaływania gazów cieplarnianych na środowisko naturalne jest ich trwałość w atmosferze. Dla metanu jest to około 12–15 lat, dla różnych HFA ponad 250 lat, zaś w przypadku sześćfluorku siarki (SF_6) — aż 3200 lat [3]. GHG są definiowane jako gazowe składniki atmosfery, zarówno naturalne, jak i antropogeniczne, które pochłaniają i reemitują promieniowanie podczerwone. Zaliczamy do nich CO_2 , CH_4 , N_2O oraz wiele gazów zawierających fluor (tzw. *F-gases*), w tym: SF_6 , związki perfluorowęglowe (PFC), chlorofluorowęglowe (CFC, w tym freony) oraz hydrofluorowęglowe (HFC, w tym HFA).

Związki HFC używane w inhalatorach ciśnieniowych dozujących (pMDI), to przede wszystkim HFA 134a oraz HFA P227 [4]. W skali globalnej energetyka, przemysł i transport są najistotniejszymi źródłami emisji gazów cieplarnianych, wśród których ponad $\frac{3}{4}$ stanowi CO_2 . Według dostępnych danych w 2016 roku światowa emisja CO_2 do atmosfery wyniosła ponad 34 mld ton. Udział poszczególnych państw i regionów w tej

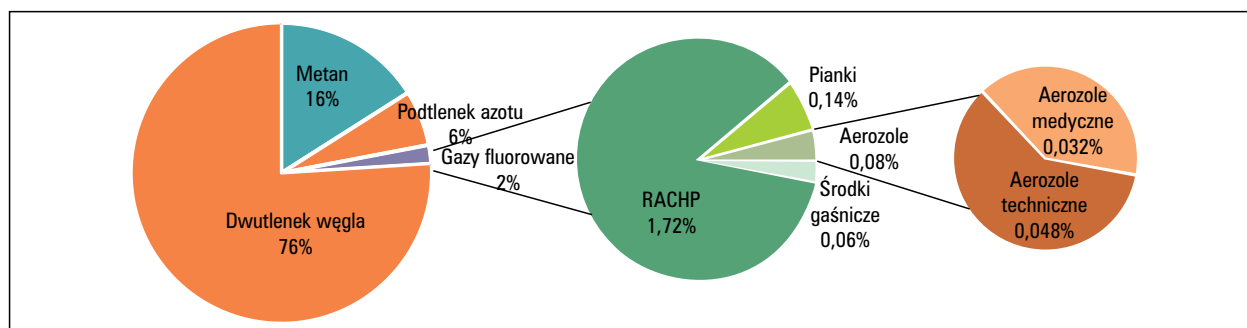
emisji jest silnie zróżnicowany; dominują Chiny, USA, Indie i Rosja, wytwarzające łącznie ok. 55% emisji światowej CO_2 . Udział Polski według tych samych źródeł to jedynie 0,83% światowej emisji CO_2 [5]. Ocenia się, że GHG zawierające fluor stanowią jedynie 2% ogółu emisji, a stosowane są one głównie w chłodnictwie, klimatyzacji, środkach gaśniczych, itp. [6]. Na aerozole medyczne przypada zaledwie 0,03% całej emisji (ryc. 1) [7].

Szeroko pojęty sektor opieki zdrowotnej odpowiada za 5–8% wartości globalnej emisji GHG [8]. W Niemczech 7% krajowego śladu węglowego jest wytwarzane w sektorze zdrowia [9]. Nie wiadomo, jak wielki jest ten udział w Polsce. Wśród wielu elementów składających się na tę wartość pewną część zajmują inhalatory, szczególnie pMDI. Na całym świecie rocznie sprzedaje się ponad 800 mln sztuk pMDI opartych na HFA (> 11 500 ton/rok) co skutkuje szacowanym obciążeniem dwutlenkiem węgla (CO_2e) w wysokości > 13 milionów ton [10, 11]. Wobec powyższego globalne i regionalne organizacje pozarządowe oraz rządy kilku krajów zaczęły wdrażać projekty mające na celu redukcję emisji GHG przez sektor opieki medycznej [12]. Proponuje się politykę proekologicznych zamówień publicznych oraz włączenie tych względów w procesie podejmowania decyzji o zakupie i finansowaniu technologii medycznych. Zmniejszenie produkcji CO_2 stało się celem zrównoważonego rozwoju firm farmaceutycznych. W ekosystemie opieki zdrowotnej bardziej zorientowanym na pacjenta, to pacjenci w coraz większym stopniu działają jak konsumenci i mogą preferować produkty (w tym inhalatory) przyjazne dla środowiska [13].

Przegląd inhalatorów i leków inhalacyjnych na przykładzie polskiego rynku

Droga inhalacyjna jest najważniejszą metodą podawania większości leków stosowanych w astmie, przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP), mukowiscydozie i innych ostrych lub przewlekłych chorobach dróg oddechowych [14–16]. Aerozoloterapia może być prowadzona przy pomocy kilku grup urządzeń inhalacyjnych (inhalatorów), takich jak:

- inhalator ciśnieniowy dozujący (pMDI, *pressurized metered dose inhaler*) wraz z jego odmianą — inhalatorem ciśnieniowym dozującym wyzwalanym wdechem (pMDI-BA, *pressurized metered dose inhaler — breath actuated*);
- inhalator suchego proszku (*dry powder inhaler*, DPI) — bardzo dużo inhalatorów różnego typu (generacji);



Rycina 1. Udział aerozoli medycznych w ogólnej puli gazów cieplarnianych na świecie w roku 2016 [7]. RACHP — Refrigeration, Air-Conditioning, Heat Pump (chłodnictwo, klimatyzatory, pompy ciepłe)

- inhalator płynowy dozujący (MDLI, *metered dose liquid inhaler*) — jeden inhalator na rynku w kraju;
- nebulizatory (pneumatyczne i ultradźwiękowe, w tym siateczkowe) — bardzo dużo urządzeń wysoce zróżnicowanych technicznie.

Istnieje ogromne zróżnicowanie w udziale wykorzystania różnego rodzaju inhalatorów między poszczególnymi krajami. Na przykład w Szwecji w 2011 roku około 90% glikokortykosteroidów wziewnych (GKSw) było inhalowanych z DPI, podczas gdy w Wielkiej Brytanii około 80% z pMDI [17]. Udział poszczególnych rodzajów inhalatorów w polskim rynku ukazano na rycinie 2.

Z danych zawartych w Farmaceutycznej Bazie Danych BAZYL, a częściowo przedstawionych na rycinie 2. wynika, że w Polsce rocznie sprzedaje nieco ponad 13 mln opakowań pMDI i DPI. W tym pMDI stanowią około 44%, DPI jednodawkowe kapsułkowe ok. 30%, a DPI wielodawkowe blistrowe i rezerwuarowe ok. 26% tego rynku. Zestawienie nie obejmuje MDLI (Respimat) i urządzeń do nebulizacji.

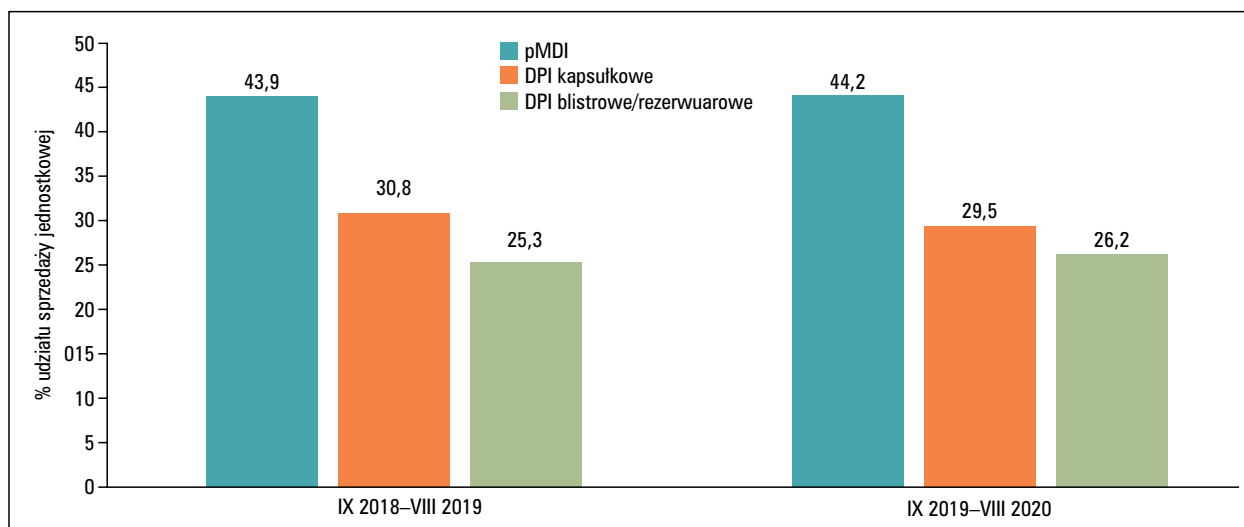
W tabeli 1. zestawiono różne leki wziewne stosowane w terapii astmy lub POChP dostępne na polskim rynku w poszczególnych typach inhalatorów, a w tabeli 2. leki zarejestrowane w Polsce w poszczególnych DPI.

Duża różnorodność DPI jest z jednej strony dobrym rozwiązaniem dla chorych i lekarzy, gdyż umożliwia indywidualny dobór odpowiedniego inhalatora. Jednak z drugiej rodzi trudności z wyborem DPI i potrzebę edukacji personelu medycznego oraz chorych. Wybór odpowiedniego inhalatora dla danego chorego zależy od wielu elementów i podlega ustalonym regułom w zależności od rodzaju choroby (astma vs POChP vs mukowiscydoza) i wieku chorych (dzieci vs dorośli) i innych zmiennych, nie tylko klinicznych [14, 17–19].

Europejskie i polskie regulacje prawne dotyczące redukcji gazów cieplarnianych

Kwestie redukcji GHG regulowane są zarówno na gruncie prawa europejskiego, jak i polskiego. Już w preambule Ramowej Konwencji Narodów Zjednoczonych stwierdzono, że zmiany klimatu i ich negatywne skutki stanowią jeden z kluczowych problemów ludzkości [20]. Zwrócono uwagę, że państwa wysoko rozwinięte mają największy udział w globalnej emisji GHG. Celem tej Konwencji jest zgodnie z brzmieniem jej art. 2 „doprowadzenie (...) do ustabilizowania koncentracji gazów cieplarnianych w atmosferze na poziomie, który zapobiegłby niebezpiecznej antropogenicznej ingerencji w system klimatyczny (...)” [20]. Kolejnym ważnym etapem prawnym był Protokół z Kioto z 11.12.1997 r. zobowiązujący 38 krajów rozwiniętych do zmniejszania emisji GHG [21, 22].

W dniu 12 grudnia 2015 roku w Paryżu, podczas Konferencji Stron Ramowej Konwencji Narodów Zjednoczonych w sprawie zmian klimatu, 195 państw przyjęło tekst nowej umowy klimatycznej — porozumienia paryskiego podpisanego w dniu 22 kwietnia 2016 roku w Nowym Yorku, które zaczęło obowiązywać z początkiem 2020 roku, zastępując protokół z Kioto [23]. Porozumienie nakłada na poszczególne państwa zobowiązanie do dwóch typów działań: redukcji emisji CO₂, a także rozszerzenia jego pochłaniania między innymi poprzez zwiększenia zalesienia. Zgodnie z art. 4 tego porozumienia, redukcja emisji CO₂ ma być realizowana tak szybko, jak to jest możliwe. Poszczególne państwa są zobowiązane są do określenia swoich wkładów (*Intended Nationally Determined Contributions*) w walce ze zmianami klimatycznymi oraz ich stopniowego zwiększania.



Rycina 2. Sprzedaż inhalatorów pMDI i DPI do aptek w 12 miesięcznych okresach licząc od 09. 2018 do 08. 2019 oraz od 09. 2019 do 08. 2020 roku (dane pochodzące z Farmaceutycznej Bazy Danych, IQVIA 08/2020 sell in.)

Tabela 1. Dostępność leków wziewnych w Polsce w poszczególnych typach inhalatorów (stan na 01.10.2020 roku)

Inhalator/Lek	GKSw	LABA	GKSw + LABA	SABA	SAMA	SABA + SAMA	LAMA	LABA + LAMA	GKSw + LABA + LAMA
pMDI	+	+	+	+	+	+	—	—	—
pMDI-BA	+	—	—	—	—	—	—	—	—
DPI	+	+	+	+	—	—	+	+	+
Nebulizator	+	+	—	+	+	+	—	—	—

** Spiromax — DPI wielodawkowy rezerwurowy III generacji

Tabela 2. Leki zarejestrowane w Polsce w poszczególnych typach DPI (stan na 01.10.2020 roku)

Nazwa inhalatora	Typ DPI	Dostępne leki
Aerolizer®	Kapsułkowy	Budezonid, formoterol
CNG Fantasmino®	Kapsułkowy	Budezonid, propionian flutikazonu, formoterol, salmeterol
CNG Breezhaler® *	Kapsułkowy	Budezonid, mometazon/indakaterol, indakaterol/glikopironium, mometazon/indakaterol/glikopironium
Dysk® *	Blistrowy	Propionian flutikazonu salbutamol, salmeterol, propionian flutikazonu/salmeterol
Dyski generyczne (Aerostar®, Orbicel®, G7)	Blistrowy	Propionian flutikazonu/salmeterol
Easyhaler®	Rezerwurowy	Budezonid, salbutamol, formoterol, budezonid/formoterol
Ellipta® *	Blistrowy	Umeklidynium, furoinian flutikazonu/wilanterol, umeklidynium/wilanterol, umeklidynium/furoinian flutikazonu/wilanterol
Forspiro®	Blistrowy	Propionian flutikazonu/salmeterol, budezonid/formoterol
Genuair®	Rezerwurowy	Umeklidynium, umeklidynium/formoterol
Handihaler®	Kapsułkowy	Tiotropium
Nexthaler®	Rezerwurowy	Beklometazon/formoterol
Novolizer®	Rezerwurowy	Budezonid, salbutamol, formoterol
Podhaler®	Kapsułkowy	Tobramycyna
Spiromax® *	Rezerwurowy**	Budezonid/formoterol
Turbuhaler® *	Rezerwurowy	Budezonid, formoterol, budezonid/formoterol
Twisthaler®	Rezerwurowy	Mometazon
Zonda®	Kapsułkowy	Tiotropium

*Inhalatory istniejące także w wersji elektronicznej (sensor rejestrujący użycia inhalatora i/lub pomiar przepływu wdechowego), lecz niedostępne aktualnie w Polsce

Kolejne akty prawne istotne dla omawianego zagadnienia dotyczą ochrony warstwy ozonowej atmosfery. Należą do nich rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1005/2009 [24] i nr 517/2014 [25]. Ze względu na bezpośrednią skuteczność rozporządzeń unijnych, przepisy prawa krajowego dotyczące omawianej problematyki mają charakter uzupełniający i wykonawczy w stosunku do regulacji prawa UE, a ich celem jest przede wszystkim umożliwienie właściwego stosowania tych ostatnich.

Przepisy prawa krajowego dotyczące ochrony warstwy ozonowej obowiązują na mocy Ustawy z dnia 15 maja 2015 roku o substancjach zubożających warstwę ozonową oraz o niektórych fluorowanych GHG (*F-gases*) [26]. Przepisy Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) NR 517/2014 w sprawie fluorowanych GHG, regulują kwestie dotyczące ochrony środowiska przez zmniejszenie emisji tego rodzaju gazów [27]. Pierwszym ważnym dokumentem międzynarodowym, który odnosił się bezpośrednio do substancji zubożających warstwę ozonową był protokół montrealiński z dnia 16 września 1987 roku [26]. Protokół zmieniono poprawką z Kigali z dnia 15 października 2016 roku [28], która została ratyfikowana przez Polskę na w oparciu o art. 89 ust. 1 Konstytucji RP [29]. W dniu 18 grudnia 2018 roku weszła w życie Ustawa z dnia 9 listopada 2018 r. o ratyfikacji Poprawek do Protokołu Montrealskiego [30]. Skutkiem przyjęcia poprawki z Kigali jest przede wszystkim:

- a. rozszerzenie listy substancji kontrolowanych o 19. substancji z grupy HFC wykorzystywanych powszechnie jako zamienniki substancji zubożających warstwę ozonową, ale będących GHG o bardzo wysokich wartościach GWP,
- b. wprowadzenie harmonogramu redukcji HFC, odrębnego dla krajów rozwiniętych i rozwijających się,
- c. rozszerzenie obowiązku przekazywania rocznych sprawozdań dotyczących produkcji, importu i eksportu HFC [31],
- d. rozszerzenie obowiązku licencjonowania importu i eksportu o HFC,
- e. objęcie wycofywania HFC w krajach rozwijających się systemem dofinansowania w ramach Funduszu Wielostronnego Protokołu.

W myśl art. 4 Ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentystry, „lekarz ma obowiązek wykonywać zawód, zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz z należytą starannością” [32]. Przez dołożenie należytej

staranności w procesie leczenia należy rozumieć między innymi eliminowanie działań, których podejmowanie związane jest z ryzykiem wystąpienia negatywnych następstw dla osoby leczonej lub dla ogółu społeczeństwa (nawet po wielu latach). Stosowanie proekologicznych inhalatorów zapobiega odległym następstwom w obszarze zmian klimatycznych, co ma bezpośredni wpływ na podniesienie jakości życia i ochronę zdrowia. Przykładem niedołożenia należytej staranności może być wybór i stosowanie produktów leczniczych, których używanie wiąże się z negatywnymi konsekwencjami dla ochrony środowiska. Należy przy tym zaznaczyć, że w przypadku gdy pacjent deklaruje, że wyraża zgodę wyłącznie na postępowania z wykorzystaniem produktów nieekologicznych, które nadal funkcjonują w obrocie, lekarz nie może wdrożyć postępowania sprzecznego z wolą pacjenta, nawet w sytuacji, gdy w jego opinii stanowi ono optymalny sposób postępowania medycznego.

Analizując kontekst dołożenia należytej staranności w obszarze redukcji GHG należy zwrócić uwagę między innymi na wytyczne *British Thoracic Society*, w których podkreślono wagę wyboru DPI jako alternatywy dla pMDI, a także informowanie pacjentów o możliwości stosowania terapii inhalacyjnej niskoemisyjnej [33]. Jednocześnie w treści cytowanych wyżej wytycznych zwrócono uwagę na konieczność informowania pacjentów, że optymalizacja używania produktów leczniczych wiąże się z wykorzystywaniem już posiadanych produktów, a także właściwą segregacją zużytych opakowań produktów leczniczych.

Ostatni z poruszonych tematów ma istotne znaczenie na gruncie prawa polskiego. Zgodnie z nim opakowania zużytych, przeterminowanych lub uszkodzonych produktów leczniczych lub wyrobów medycznych (w tym inhalatorów) powinny być umieszczane w oznaczonych pojemnikach, znajdujących się między innymi w ogólnie dostępnych aptekach [34]. W kontekście należytej staranności, do której zobowiązany jest lekarz, należy zaznaczyć, że jej elementem będzie bezsprzecznie fakt poinformowania pacjenta o sposobie postępowania ze zużytymi opakowaniami produktów leczniczych i wyrobów medycznych (w tym inhalatorów), które ze względu na utratę wartości leczniczej powinny zostać odpowiednio zutylicowane.

Podsumowując, redukcja gazów cieplarnianych, w tym tych używanych do produkcji i stosowania produktów leczniczych i wyrobów medycznych, wpisuje się w zakres obowiązków, jakie Polska i poszczególne kraje powinna podjąć celem urze-

czywistnienia założeń prawa międzynarodowego. Na płaszczyźnie prawa medycznego, obowiązek ten koreluje z koniecznością dołożenia należytej staranności w procesie udzielania świadczeń zdrowotnych, w tym wyborze niskoemisyjnych produktów i wyrobów (inhalatorów) oraz udzielania pacjentom informacji o sposobie postępowania ze użytymi produktami i wyrobami, ze szczególnym uwzględnieniem tych, które implikują emisję gazów cieplarnianych.

Ślad węglowy wybranych inhalatorów

W analizie śladu węglowego danego produktu, w tym także inhalatora, należy rozpatrywać jego pełen cykl „życiowy” — od wytworzenia, poprzez użycie, aż do utylizacji powstających z niego odpadów [35]. Kompleksowa analiza jest możliwa przy zastosowaniu szczególnej metodyki typu LCA — *life cycle analysis* [36, 37]. Dla jej przeprowadzenia w stosunku do inhalatorów medycznych wymagane są pełne informacje o każdym etapie procesu:

1. wytwarzania inhalatora;
2. wytwarzania zawartego w nim leku (często objęte tajemnicą *know-how*);
3. dystrybucji i kanałach sprzedaży oraz magazynowania inhalatora;
4. stosowania leku;
5. utrzymywania higieny inhalatora;
6. postępowania ze użytym (częściowo lub całkowicie) inhalatorem i lekiem.

Dla każdego z tych etapów „życia” inhalatora należałoby osobno określić ślad węglowy w postaci wartości GWP (np. w przeliczeniu na dostarczaną jedną dawkę leku lub na 100 dawek), a następnie te wartości zsumować. Ścisłe dane na ten temat są niedostępne dla wielu inhalatorów, co utrudnia wiarygodną analizę ilościową i porównania produktów inhalacyjnych pod względem pozostawianego przez nie śladu węglowego.

Przykładem analizy śladu węglowego różnych inhalatorów jest badanie Goulet i wsp. [36]. Autorzy podjęli próbę porównania śladu węglowego dwóch typów inhalatorów: pMDI HFA 134a z albuterolem 200 μg /dawkę (Proventil, Merk & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA) i nebulizatora pneumatycznego pracy ciągłej DeVilbiss Pulmo-Aide (DeVilbiss, Port Washington, NY, USA) przy zastosowaniu standardowej dawki 3 mg albuterolu. W przypadku pMDI autorzy wzięli pod uwagę nie tylko nośnik HFA 134a uwalniany do atmosfery przy podawaniu leku, ale również pozostałe elementy inhalatora, w tym aluminiowy pojemnik na lek (kanister), zawór

dawkujący czy polipropylenową obudowę inhalatora, niosące ze sobą określony ślad węglowy. Nebulizator pneumatyczny choć bezpośrednio nie emituje gazów cieplarnianych podczas inhalacji leku, to jednak jest zasilany elektrycznie, składa się z wielu elementów metalowych i z tworzywa sztucznego, które zawierają w sobie jakiś ślad węglowy. Nawet sposób mycia (ręcznie lub w zmywarce) i ewentualna sterylizacja komory nebulizacyjnej wnoszą także swój wkład w ślad węglowy. Cytowani wyżej autorzy wykazali, że ślad węglowy pMDI HFA 134a jest dwu- lub trzykrotnie wyższy od śladu węglowego nebulizatora (w przeliczeniu na jedną dawkę), przy czym o różnicy zdecydowała przede wszystkim emisja HFA, gazu charakteryzującego się wysoką wartością GWP. W przypadku nebulizatora, na jego ślad węglowy istotnie wpływa sposób mycia komory nebulizacyjnej i ustnika — GWP wyraźnie wzrasta w przypadku mycia ręcznego. Wkład pozostałych czynników, ze względu na długi czas używania urządzenia (kompresor, komora nebulizacyjna, wężyki łączące) pozostaje na bardzo niskim poziomie. Autorzy pominęli w analizie kwestię śladu węglowego wynikającego z zagospodarowania zużytego inhalatora pMDI i kompletnego nebulizatora oraz nie wzięli pod uwagę filtra wdechowego w nebulizatorze. Podobnie, jako mało istotne uznali udziały w śladzie węglowym wynikające z transportu obu inhalatorów. Brak jest dostępnych danych na temat śladu węglowego nebulizatorów siateczkowych, choć teoretyczne rozważania mogą wskazywać na mniejsze wartości GWP vs nebulizatory pneumatyczne (dane własne, niepublikowane). W innym badaniu wykazano, że preparat Atrovent pMDI HFA 134a ma GWP ok. 14,6 kg CO₂e, a Berodual pMDI HFA 134a ok. 16,5 kg CO₂e i te wartości są ok. 20 razy większe od uzyskiwanych dla leków podawanych z MDLI, jako preparat Spiriva Respimat® czy Berodual Respimat® — oba po ok. 0,78 kg CO₂e [38]. W przypadku MDLI typu Respimat, w zależności od liczby użyć (wkład wymienny), inhalator „produkuje” od 0,77 do 1,03 kg CO₂ [39]. W pMDI ponad 95% GWP pochodzi z nośnika HFA, a dodatkowy wpływ pochodzi z samego inhalatora (ok. 1%), formulacji leku i innych składowych (ok. 0,8%) oraz z procesów produkcji i dystrybucji (< 0,5%) [38]. Badanie to było przeprowadzone poprawnie metodologicznie, gdyż obejmowało wszystkie etapy „życia” badanych inhalatorów (pozyskiwanie i wstępne przetwarzanie materiałów, produkcja, dystrybucja, użytkowanie i utylizacja inhalatora — metodyka LCA). Podobne dane dotyczą innych leków z pMDI

HFA 134a [40]. Warto przypomnieć, że propelent HFA 227a zawarty np. w preparacie GKSw/LABA Flutiform™ 120 dawek to jeszcze większa wartość GWP — 295 g CO₂e na 1 dawkę [41] vs. preparat Ventolin™ pMDI 134a 200 dawek — ok. 120 g CO₂e na 1 dawkę [42]. Także bardzo wysoką wartość GWP ma HFA 227a zawarty w pMDI Symbicort™ [43]. Zarówno pMDI Flutiform™, jak i pMDI Symbicort™ nie występują na polskim rynku.

Ciekawie wypadają porównania pMDI HFA 134a z DPI dla inhalatorów dostępnych na polskim rynku. W opublikowanej ostatnio pracy Janson i wsp. ocenili całkowity roczny ślad węglowy pMDI i DPI typu Accuhaler (Dysk) i Ellipta (tab. 3) [44].

Z przedstawionych danych wynika, że połączenie propionianu flutikazonu z salmeterolem w DPI wykazuje ślad węglowy 32 razy mniejszy, niż w pMDI HFA 134a. Z kolei preparaty zawierające dwie lub trzy substancje lecznicze w jednym inhalatorze dawały mniejszy ślad węglowy, niż stosowanie ich w odrębnych inhalatorach: odpowiednio dla pMDI o 12,6% i DPI o 23,2% [44]. Podobne wyniki są znajdujemy w publikacji Wilkinson AJK i wsp. [40].

Nieco inne wyniki przedstawili Panigone S i wsp. analizując niektóre leki inhalacyjne firmy Chiesi, także z nowym propelentem HFA 152a (leki z tym propelentem są w trakcie badań) (tab. 4) [45]. Przedstawiono w niej dane dotyczące inhalatorów zawierających 120 dawek i produkujących każdorazowo 200 µg dwupropionianu beklometazonu/6 µg formoterolu/dawkę nominalną (Foster®) lub 100 µg beklometazonu /6 µg formoterolu/12,5 µg bromku glikopironiowego na dawkę odmierzoną (Trimbow®).

Ślad węglowy DPI typu NEXThaler jest około 15 razy mniejszy, niż analogiczna kombinacja z pMDI HFA 134a. Natomiast zastosowanie w pMDI nowego nośnika HFA 152a redukuje ślad węglowy dla ocenianych preparatów około 8 razy i jest on tylko około 2 razy większy vs NEXThaler. Niedawno dane dotyczące DPI kapsułkowego typu Breezhaler® podała firma Novartis dla swoich leków łączonych: indakaterol (IND)/furoinian mometazonu (MF) oraz IND/MF/glikopironium (IND/MF/GLY) [46]. Badania te zostały przeprowadzone zgodnie z zalecanymi standardami (GHG Protocol). Ocena obejmowała cały cykl życiowy produktu, w tym urządzenia, aktywnego składnika farmaceutycznego (leki) i opcjonalnego sensora. Porównanie śladu węglowego przeprowadzono dla tych produktów w 4 krajach: Francji, Niemczech, Wielkiej Brytanii oraz Japonii. Dane z Francji ukazano na rycinie 3. Autorzy po raz pierwszy podali wielkość śladu węglowego jaką zostawia sensor, opcjonalne urządzenie elektro-

Tabela 3. Porównanie GWP dla często stosowanych pMDI i DPI (modyfikacja własna wg 44).

Inhalatory	GWP kg CO ₂ e/rok
pMDI - Ventolin Evohaler®	205
pMDI - Seretide Evohaler®	234
Razem	439
DPI - Seretide Accuhaler (Discus)®	7,3
DPI - Relvar Ellipta®	9,5
Razem	16,8

Tabela 4. Ślad węglowy wybranych leków wziewnych firmy Chiesi (Panigone S 2020)

Inhalatory	GWPg CO ₂ e/ dawkę	GWP kg CO ₂ e/inhalator
pMDI - Foster® HFA 134a*	118,56	14,23
pMDI - Foster® HFA 152a*	14,50	1,74
pMDI - Trimbow® HFA 134a	118,99	14,28
pMDI - Trimbow® HFA 152a	14,34	1,61
DPI - Foster NEXThaler®	7,64	0,92

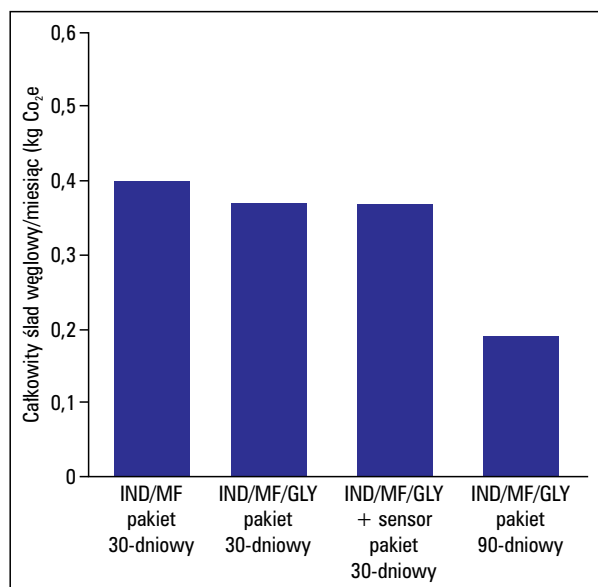
niczne (*Propeller Health Sensor*) ułatwiające kontrolę adherencji chorego do zapisanego leczenia wziewnego, a zarejestrowane w 2020 roku przez Europejską Agencję Medyczną do stosowania z DPI Breezhaler [47].

Wynika z nich, że Breezhaler zawierający IND/MF lub ING/MF/GLY bez sensora „produkuje” odpowiednio ok. 0,4 kg CO₂e i ok. 0,38 kg CO₂e na miesiąc stosowania leku. Jednakże inhalator z ING/MF/GLY z sensorem to już ok. 0,5 kg CO₂e na miesiąc.

Ostatnio firma Orion Pharma podała wielkość śladu węglowego dla DPI typu Easyhaler®, a badanie przeprowadzono wg metodologii LCA (tab. 5) (48, 49).

Najważniejszym źródłem emisji okazał się proces produkcji urządzenia, substancji leczniczej, nośnika laktozowego, opakowania i ulotki dla chorego, stanowiący ok. 60% całkowitego śladu węglowego (CO₂e) produktu. Dla porównania, dystrybucja inhalatora to mniej niż 2% całkowitego śladu węglowego. Salbutamol Easyhaler® ma największy ślad węglowy związany z jego produkcją, ponieważ wymaga większej ilości laktozy, niż inne leki tej firmy.

Nie wszystkie firmy farmaceutyczne udostępniły wielkość śladu węglowego swoich inhalato-



Rycina 3. Ślad węglowy w kg CO_{2e} na miesiąc stosowania leków z DPI typu Breezhaler [46]

rów. Na przykład brak jest danych lub są tylko dane szacunkowe dla tak popularnych DPI, jak Turbuhaler® (AstraZeneca), Forspiro® (Sandoz) czy Spiromax® (Teva). Brak jest też jakichkolwiek danych dotyczących komór inhalacyjnych, niezbędnych przy stosowaniu leków z pMDI u dzieci i w niektórych grupach dorosłych.

Sposoby zmniejszenia niekorzystnego wpływu stosowania leków wziewnych na środowisko — odpowiedzialne spojrzenie na inhalatory w kontekście śladu węglowego

Oferta inhalatorów i sposób ich stosowania (aż po utylizację) będzie bez wątpienia podążać

w kierunku ograniczenia ich śladu węglowego, gdyż wymusza to będąc podpisane zobowiązania i tworzone prawo. Zmniejszenie niekorzystnego wpływu inhalatorów na środowisko można uzyskać poprzez szereg działań z udziałem producentów inhalatorów i leków, płatnika, personelu medycznego i samych chorych. Szczegółowe działania powinny obejmować [45, 50, 51]:

1. wdrożenie i ściśle przestrzeganie skutecznego indywidualnego planu leczenia inhalacyjnego (lekarz, pacjent);
2. edukację i ciągłą weryfikację poprawności techniki inhalacji (edukator zdrowotny, lekarz, pielęgniarka, pacjent);
3. ograniczenie użycia SABA „na żądanie” we wszystkich rodzajach inhalatorów poprzez poprawę kontroli astmy i POCh (lekarz, pacjent);
4. optymalne wykorzystanie komory inhalacyjnej łączącej się zazwyczaj z poprawą skuteczności klinicznej leków z pMDI (lekarz, pacjent);
5. używanie inhalatorów do ostatniej dawki i nie marnowanie dawek poprzez uwalnianie leku do atmosfery (pacjent);
6. wprowadzenie pMDI z nowymi propelentami o niższych wartościach GWP, np.: HFA 152a (producent, płatnik, lekarz);
7. racjonalną zamianę pMDI na DPI lub MDLI (lekarz);
8. ograniczenie liczby inhalatorów u danego chorego poprzez szersze stosowanie leków łączonych w jednym inhalatorze oraz wprowadzanie nowych formułek dwu- lub trójskładnikowych (producent, lekarz, płatnik);
9. tworzenie inhalatorów DPI i MDLI z wymiennymi kartrydżami przedłużającymi czas używania inhalatora (producent);

Tabela 5. Składowe wielkość śladu węglowego dla różnych leków w DPI typu Easyhaler® [49]

Składowe wpływające na ślad węglowy	Ślad węglowy (g CO _{2e}) na 1 inhalator		
	Salbutamol	Flutikazon/Salmeterol	Budezonid/Formoterol
Wielkość dawek/Liczba dawek	100 µg/200 dawek	50/250 µg/60 dawek	160/4,5 µg/120 dawek
Surowce do produkcji elementów inhalatora, opakowania i ulotki dla chorego	142,3	142,3	142,3
Surowce potrzebne do produkcji leku i nośnika	0,74	1,9	0,50
Transport surowców	11,5	11,50	11,40
Produkcja leku i nośnika	314,1	250,4	164,7
Montaż gotowego produktu	76,4	76,4	76,4
Dystrybucja produktu	8,5	8,4	8,3
Utylizacja	72,4	72,4	72,4
Suma	664,1	601,8	514,5

10. wykorzystywanie DPI kapsułkowych dla większej liczby dawek, co wymaga działań udoskonalających konstrukcyjnie inhalatory (producent);
11. promocję recyklingu wszystkich inhalatorów (producent, apteka, pacjent).

Zamiana pMDI na DPI

Zamiana pMDI na DPI jest z jednym ze sposobów ograniczenia śladu węglowego inhalatorów, co sugerowano już przed kilku laty [52]. Na przykład wykazano, że redukcja liczby pMDI na rzecz DPI w Wielkiej Brytanii z 70% do 13% spowoduje redukcję emisji CO₂ o ponad 550 kiloton/rok [53]. Jednakże inhalatory nie są zamienne w prosty sposób, a wybór właściwego urządzenia zależy od wielu czynników [54]. Zawsze należy wybrać inhalator najlepszy dla danego chorego, kierując się zasadą „odpowiedni inhalator dla danego chorego”, a nie „ten sam inhalator dla wszystkich chorych” [18, 51, 55, 56]. Każdy rodzaj inhalatora wymaga specyficznej instrukcji obsługi i nowy inhalator może stanowić problem dla chorego, nawet jeśli z jakichś względów byłby lepszy w opinii lekarza. Zmiana inhalatora może prowadzić do pogorszenia efektów leczenia [57, 58]. Ale też zamiana (zarówno na inhalator generyczny, jak i na inny) w uzasadnionych klinicznie przypadkach u chorych na astmę lub POChP może powodować redukcję zaostrzeń oraz poprawę adherencji i być leczeniem tańszym [59]. Wydaje się, że wpływ na to mają różnorodne lokalne czynniki i danych z jednego kraju (rynku) i danego typu inhalatora nie można przenosić bezkrytycznie na inne kraje (rynki) i inhalatory [60]. Z reguły, jeśli choroba obturacyjna oskrzeli jest dobrze kontrolowana nie należy zamieniać inhalatora bez istotnej przyczyny. Zmianę każdego urządzenia inhalacyjnego należy uzgodnić z pacjentem, przeszkolić go w używaniu nowego inhalatora, kontrolować sposób jego użytkowania oraz technikę inhalacji [54, 61, 62]. Znacznym ułatwieniem dla chorego jest ograniczenie potrzebnych leków wziewnych (regularnych i ratunkowych) do jednego rodzaju urządzeń (pMDI lub DPI lub MDLI lub nebulizator), a w przypadku DPI do inhalatorów tej samej generacji [63, 64]. Zamiana leków podawanych z pMDI na DPI może wiązać się ze wzrostem kosztów bezpośrednich dla większości dużych państw UE, choć nie dla Polski (Tab. 6) [65].

Największy koszt zamiany pMDI na DPI będzie dotyczył SABA, także w Polsce (wzrost o 290%). W przypadku pozostałych klas leków w kraju można się spodziewać raczej niższych

kosztów DPI vs pMDI. Dla większości leków z pMDI istnieją zamienniki w DPI. Wyjątkiem w kraju jest cyklezonid, fenoterol, bromek ipratropium, fenoterol/bromek ipratropium oraz beklometazon/formoterol/glikopyronium występujące jedynie w pMDI.

Podsumowanie

Precyzyjne określenie śladu węglowego dla danego inhalatora nie jest łatwe, a więc i porównanie różnych inhalatorów pod tym względem jest dużym wyzwaniem. Szczególnie różnorodność konstrukcji DPI i nebulizatorów utrudnia proste porównania wielkości śladu węglowego między poszczególnymi klasami urządzeń. Brakuje wystarczającej ilości danych dotyczących śladu węglowego nebulizatorów, aby sformułować wiarygodną opinię. Jak dotychczas pominięto ocenę śladu węglowego komór inhalacyjnych do pMDI, filtrów aerozolu wydychanego w nebulizatorach oraz wielu urządzeń elektronicznych (sensorów) dołączanych lub wbudowywanych do pMDI lub DPI. Nie ma też ogólnie obowiązujących jednolitych metod oceny śladu węglowego inhalatorów. Redukcja GHG związanych z produkcją i stosowaniem inhalatorów pomimo stosunkowo niskiego udziału produktów inhalacyjnych w całkowitej emisji GHG, wpisuje się w zakres obowiązków, jakie poszczególne kraje powinny podjąć celem urzeczywistnienia założeń prawa międzynarodowego. Na płaszczyźnie prawa medycznego, obowiązek ten koreluje z koniecznością dołożenia należytej staranności w procesie udzielania świadczeń zdrowotnych, w tym wyborze niskoemisyjnych inhalatorów oraz udzielaniu pacjentom informacji o sposobie postępowania ze inhalatorami.

Wnioski

1. Zdecydowana większość leków inhalacyjnych stosowanych w terapii astmy lub POChP dostępnych w Polsce występuje w pMDI i DPI.
2. Największy ślad węglowy mają pMDI HFA 134a, następnie MDLI oraz DPI. Danych dotyczących nebulizatorów jest zbyt mało, aby ocenić tę grupę urządzeń inhalacyjnych.
3. Ślad węglowy DPI z danym lekiem jest 13–32 razy mniejszy od odpowiadającego mu pMDI.
4. Potrzebne jest rozpowszechnienie nowych propelentów w pMDI o niskim potencjale cieplarnianym.
5. Należy utrzymać dostępność wszystkich rodzajów inhalatorów, gdyż są liczne grupy cho-

Tabela 6. Procentowa zmiana kosztów wynikająca ze zamiany różnych klas leków z pMDI na DPI — Polska na tle innych krajów Europy, dane z rynków Europy największych wartościowo [65 modyfikacja własna]

	Polska (%)	Niemcy (%)	Wielka Brytania (%)	Francja (%)	Włochy (%)	Hiszpania (%)
SABA	290	147	290	171	277	304
SABA/SAMA	x	205	x	x	x	x
GKS	80	81	121	101	107	99
LABA	90	92	92	100	99	107
GKS/LABA	93	91	95	97	100	92
GKS/LABA/LAMA	x	155	148	142	161	183
Suma	96	102	107	107	106	104
Wielkość rynku w mln \$	271	1394	1293	894	685	751

x — brak odpowiednika w DPI

rych nie mogące korzystać z DPI (dzieci poniżej 4–6 r.ż., chorzy na POChP w podeszłym wieku, ciężkie postaci POChP/astmy z przepływem wdechowym < 30 l/min, w przypadkach leków tylko w pMDI).

- Zalecamy ostrożność i kierowanie się aktualną wiedzą medyczną w przypadku zamiany inhalatorów pMDI na DPI u chorych na astmę czy POChP. Zmiana typu inhalatora jedynie na podstawie ekwiwalentność dawki leku jest niewłaściwa.
- Należy pilnie wdrożyć system recyklingu inhalatorów wszystkich typów.

Piśmiennictwo

- Peters G. Carbon footprints and embodied carbon at multiple scales. *Current Opinion in Environmental Sustainability*. 2010; 2(4): 245–250, doi: 10.1016/j.cosust.2010.05.004.
- Griggs D, Noguer M. Climate change 2001: The scientific basis. Contribution of Working Group I to the Third Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change. *Weather*. 2002; 57(8): 267–269, doi: 10.1256/004316502320517344.
- EPA, 2020. <https://www.epa.gov/ghgemissions/overview-greenhouse-gases#f-gases> (26.10.2020).
- Baron Ch. Is now the time to shake up the pMDI environment? *Pulm Nasal Drug Deliv*. 2020; 106: 1013.
- Our World in Data. <http://ourworldindata.org/co2-and-other-greenhouse-gas-emissions>. (20.08.2020).
- Climate & Clean Air Coalition. Hydrofluorocarbons (HFC). <https://www.ccaalition.org/fr/slcps/hydrofluorocarbons-hfc> (19.09.2020).
- United Nations Environment Program, Montreal Protocol Secretariat, Ratification of the Kigali Amendment, information note (February 2017). http://conf.montreal-protocol.org/meeting/oewg/oewg-39/presentation/briefingnotes/ratification_kigali_E.pdf. (12.12.2020).
- Bouley T, Boykoff M, Byass P et al. Climate-smart healthcare: low-carbon and resilience strategies for the health sector. Washington, DC: World Bank Group. 2017. <http://documents.worldbank.org/curated/en/322251495434571418/Clima-te>

-smart-healthcare-low-carbon-and-resilience-strategies-for-the-health-sector (22.09.2020).

- Pichler PP, Jaccard I, Weisz U, et al. International comparison of health care carbon footprints. *Environmental Research Letters*. 2019; 14(6): 064004, doi: 10.1088/1748-9326/ab19e1.
- Fletcher MJ, Upton J, Taylor-Fishwick J, et al. COPD uncovered: an international survey on the impact of chronic obstructive pulmonary disease [COPD] on a working age population. *BMC Public Health*. 2011; 11: 612, doi: 10.1186/1471-2458-11-612, indexed in Pubmed: 21806798.
- United Nations Environment Programme. Report of the Medical Technical Options Committee (MTOC) 2018 Assessment Report. 2018. http://ozone.unep.org/Assessment_Panels/TEAP/Reports/MTOC/MTOC-AssessmentReport-2014.pdf. (23.10.2020).
- NICE encourages use of greener asthma inhalers. <https://www.nice.org.uk/news/article/nice-encourages-use-of-greener-asthma-inhalers> (13.12.2020).
- Hodder R, Price D. Patient preferences for inhaler devices in chronic obstructive pulmonary disease: experience with Respimat Soft Mist inhaler. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009; 4: 381–390, doi: 10.2147/copd.s3391, indexed in Pubmed: 19888356.
- GINA Report 2020. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020 GINA MAIN REPORT. <https://ginasthma.org/gina-reports/> (10.10.2020).
- GOLD 2020 report — Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf> (10.10.2020).
- Emeryk A, Pirożyński M, Mazurek H. Polski Przewodnik Inhalacyjny. Via-Medica, Gdańsk.
- Lavorini F, Corrigan CJ, Barnes PJ, et al. Aerosol Drug Management Improvement Team. Retail sales of inhalation devices in European countries: so much for a global policy. *Respir Med*. 2011; 105(7): 1099–1103, doi: 10.1016/j.rmed.2011.03.012, indexed in Pubmed: 21489771.
- Laube BL, Janssens HM, de Jongh FHC, et al. European Respiratory Society, International Society for Aerosols in Medicine. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J*. 2011; 37(6): 1308–1331, doi: 10.1183/09031936.00166410, indexed in Pubmed: 21310878.
- Emeryk A, Pirożyński M, Emeryk-Maksymiuk J. Dry powder inhalers - between the doctor and the patient. *Adv Respir Med*. 2018; 86(1): 44–52, doi: 10.5603/ARM.2017.0061, indexed in Pubmed: 29490421.
- Ramowa Konwencja Narodów Zjednoczonych w sprawie zmian klimatu, z dnia 9 maja 1992 r., DzU 1997 r., nr 45, poz. 286.

21. Protokół z Kioto do Ramowej Konwencji Narodów Zjednoczonych w sprawie zmian klimatu z dnia 11.12.1997 r., Dz.U. z 2005 r., nr 203, poz. 1684.
22. T. Matsuo, Climate Change Research Project, Discussion Papers, For the Design of Effective Framework of Kyoto Mechanisms, Kanagawa 1999.
23. Porozumienie paryskie do Ramowej konwencji Narodów Zjednoczonych w sprawie zmian klimatu z dnia 12 grudnia 2015 r., Dz.U. 2017 r., poz. 36.
24. Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1005/2009 z dnia 16 września 2009 r. w sprawie w sprawie substancji zubożających warstwę ozonową (Tekst mający znaczenie dla EOG), OJ L 286.
25. Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 517/2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r., w sprawie fluorowanych gazów cieplarnianych i uchylenia rozporządzenia (WE) nr 842/2006 (Tekst mający znaczenie dla EOG), OJ L 150/195.
26. Ustawa z dnia 15 maja 2015 roku o substancjach zubożających warstwę ozonową oraz o niektórych fluorowanych gazach cieplarnianych, Dz. U. 2015 r., poz. 881.
27. Protokół montrealcki w sprawie substancji zubożających warstwę ozonową – międzynarodowe porozumienie dotyczące przeciwdziałania dziurze ozonowej z dnia 16 września 1987, Dz.U. 1992 r., nr 98, poz. 490.
28. Poprawka z Kigalii z dnia 15 października 2016 r., nr 2017/1541, Decyzja Rady UE sprawie zawarcia, w imieniu Unii Europejskiej, poprawki z Kigali do Protokołu montrealckiego w sprawie substancji zubożających warstwę ozonową, OJ L 236/1.
29. Konstytucja RP z dnia 2 kwietnia 1997 r., Dz.U. 1997 r., nr 78, poz. 483.
30. Ustawa z dnia 9 listopada 2018 roku o ratyfikacji Poprawek do Protokołu montrealckiego w sprawie substancji zubożających warstwę ozonową, sporządzonego w Montrealu dnia 16 września 1987 r., przyjętych w Kigali dnia 15 października 2016 r., Dz.U. 2018 r., poz. 2254.
31. Sekretariat Konwencji – art. 1 pkt 3 Protokołu Montrealskiego. <https://ozone.unep.org/ozone-secretariat-launches-new-website> (27.12.2020).
32. Ustawa o zawodach lekarza i lekarza dentystry z dnia 05 grudnia 1996 r., tj. Dz.U. 2020 r., poz. 514, ze zm.
33. British Thoracic Society, Position Statement the environment and lung health 2020. <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/governance-and-policy-documents/position-statements/environment-and-lung-health-position-statement-2020/> (27.12.2020).
34. Ustawa o utrzymaniu czystości i porządku w gminach z dnia 13 września 1996 r., tj. Dz.U. 2020 r., poz. 1439.
35. Jeswani H, Azapagic A. Life cycle environmental impacts of inhalers. *Journal of Cleaner Production*. 2019; 237: 117733, doi: 10.1016/j.jclepro.2019.117733.
36. Goulet B, Olson L, Mayer B. A Comparative Life Cycle Assessment between a Metered Dose Inhaler and Electric Nebulizer. *Sustainability*. 2017; 9(10): 1725, doi: 10.3390/su9101725.
37. Kleinekorte J, Fleitmann L, Bachmann M, et al. Life cycle assessment for the design of chemical processes, products, and supply chains. *Annu Rev Chem Biomol Eng*. 2020; 11: 203–233, doi: 10.1146/annurev-chembioeng-011520-075844, indexed in Pubmed: 32216728.
38. Hänsel M, Bambach T, Wachtel H. Reduced environmental impact of the reusable respimat Soft Mist™ inhaler compared with pressurised metered-dose inhalers. *Adv Ther*. 2019; 36(9): 2487–2492, doi: 10.1007/s12325-019-01028-y, indexed in Pubmed: 31317391.
39. Ortsäter G, Borgström F, Soulard S, et al. A budget impact model to estimate the environmental impact of adopting RESPI-MAT re-usable in the Nordics and Benelux. *Adv Ther*. 2019; 36(12): 3435–3445, doi: 10.1007/s12325-019-01114-1, indexed in Pubmed: 31625130.
40. Wilkinson AJK, Braggins R, Steinbach I, et al. Costs of switching to low global warming potential inhalers. An economic and carbon footprint analysis of NHS prescription data in England. *BMJ Open*. 2019; 9(10): e028763, doi: 10.1136/bmjopen-2018-028763, indexed in Pubmed: 31662306.
41. Mueller-Walz R, Fueg LM. Medicinal aerosol formulations, 2014. <https://www.google.com/patents/US20140314684>.
42. Atherton M. Environmental impact of inhalers, 2017. s://www.Great-erManchester-ca.gov.uk/download/meetings/id/2423/environmental_impact_of_inhalers (27 September 2020).
43. <https://greeninhaler.org/some-specific-inhalers-ventolin-flutiform-symbicort-mdi/>. (25.10.2020).
44. Janson C, Henderson R, Löfdahl M, et al. Carbon footprint impact of the choice of inhalers for asthma and COPD. *Thorax*. 2020; 75(1): 82–84, doi: 10.1136/thoraxjnl-2019-213744, indexed in Pubmed: 31699805.
45. Panigone S, Sandri F, Ferri R, et al. Environmental impact of inhalers for respiratory diseases: decreasing the carbon footprint while preserving patient-tailored treatment. *BMJ Open Respir Res*. 2020; 7(1), doi: 10.1136/bmjresp-2020-000571, indexed in Pubmed: 32238349.
46. <https://www.novartis.com/our-company/corporate-responsibility/environmental-sustainability/climate/case-study-breezhaler-carbon-footprint>. (12.12.2020).
47. https://www.google.pl/search?xsrf=ALeKk03kxP-k3x1748Ld79QI_e7wATmvEQ:1594103429530&source=univ&tbm=isch&q=breezhaler+sensor&sa=X&ved=2ahUKEwig-zJufwrrqAhVJlosKHbNdDQMqsAR6BAGIEAE&biw=1536&bih=754#imgrc=8MZSL3GA-AsqYM. (10.10.2020).
48. Product Carbon Footprint: Life Cycle Assessment Report for Orion Corporation, Orion Pharma. A study of 4 varieties of Easyhalers.
49. <https://www.orion.fi/en/Sustainability/stories-about-responsibility/inhaler-environmental-footprint/> (25.10.2020).
50. Keeley D, Scullion JE, Usmani OS. Minimising the environmental impact of inhaled therapies: problems with policy on low carbon inhalers. *Eur Respir J*. 2020; 55(2), doi: 10.1183/13993003.00048-2020, indexed in Pubmed: 32108081.
51. Usmani O, Scullion J, Keeley D. Our planet or our patients—is the sky the limit for inhaler choice? *The Lancet Respiratory Medicine*. 2019; 7(1): 11–13, doi: 10.1016/s2213-2600(18)30497-1.
52. Hillman T, Mortimer F, Hopkinson NS. Inhaled drugs and global warming: time to shift to dry powder inhalers. *BMJ*. 2013; 346: f3359, doi: 10.1136/bmj.f3359, indexed in Pubmed: 23714412.
53. Wynes S, Nicholas K. The climate mitigation gap: education and government recommendations miss the most effective individual actions. *Environmental Research Letters*. 2017; 12(7): 074024, doi: 10.1088/1748-9326/aa7541.
54. Lavorini F, Braido F, Baiardini I, et al. SIAAC-SIMER. Asthma and COPD: Interchangeable use of inhalers. A document of Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC) & Italian Society of Respiratory Medicine (SIMeR). *Pulm Pharmacol Ther*. 2015; 34: 25–30, doi: 10.1016/j.pupt.2015.07.005, indexed in Pubmed: 26209820.
55. Mahler DA. The role of inspiratory flow in selection and use of inhaled therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2020; 161: 105857, doi: 10.1016/j.rmed.2019.105857, indexed in Pubmed: 32056720.
56. Pedersen S, Dubus JC, Crompton GK, et al. ADMIT Working Group. The ADMIT series—issues in inhalation therapy. 5) Inhaler selection in children with asthma. *Prim Care Respir J*. 2010; 19(3): 209–216, doi: 10.4104/pcrj.2010.00043, indexed in Pubmed: 20640390.
57. Roggeri A, Micheletto C, Roggeri DP. Inhalation errors due to device switch in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma: critical health and economic issues. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11: 597–602, doi: 10.2147/COPD.S103335, indexed in Pubmed: 27051283.
58. Thomas M, Price D, Chrystyn H, et al. Inhaled corticosteroids for asthma: impact of practice level device switching on asthma control. *BMC Pulm Med*. 2009; 9: 1, doi: 10.1186/1471-2466-9-1, indexed in Pubmed: 19121204.
59. Bloom CI, Douglas I, Olney J, et al. Cost saving of switching to equivalent inhalers and its effect on health outcomes. *Thorax*. 2019; 74(11): 1078–1086, doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-212957, indexed in Pubmed: 31383774.

60. Rhee CK, van Boven JFM, Yau Ming SW, et al. Does changing inhaler device impact real-life asthma outcomes? Clinical and economic evaluation. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7(3): 934–942, doi: [10.1016/j.jaip.2018.09.027](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.09.027), indexed in Pubmed: [30292924](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30292924/).
61. Bjermer L. The importance of continuity in inhaler device choice for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 2014; 88(4): 346–352, doi: [10.1159/000363771](https://doi.org/10.1159/000363771), indexed in Pubmed: [25195762](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25195762/).
62. Levy ML, Dekhuijzen P, Barnes PJ, et al. Erratum: Inhaler technique: facts and fantasies. A view from the Aerosol Drug Management Improvement Team (ADMIT). *NPJ Prim Care Respir Med.* 2016; 26: 16028, doi: [10.1038/npjpcrm.2016.28](https://doi.org/10.1038/npjpcrm.2016.28), indexed in Pubmed: [31265706](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31265706/).
63. Price D, Bosnic-Anticevich S, Briggs A, et al. Inhaler Error Steering Committee. Inhaler competence in asthma: common errors, barriers to use and recommended solutions. *Respir Med.* 2013; 107(1): 37–46, doi: [10.1016/j.rmed.2012.09.017](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.09.017), indexed in Pubmed: [23098685](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23098685/).
64. Usmani OS. Choosing the right inhaler for your asthma or COPD patient. *Ther Clin Risk Manag.* 2019; 15: 461–472, doi: [10.2147/TCRM.S160365](https://doi.org/10.2147/TCRM.S160365), indexed in Pubmed: [30936708](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30936708/).
65. Pritchard JN. The climate is changing for metered-dose inhalers and action is needed. *Drug Des Devel Ther.* 2020; 14: 3043–3055, doi: [10.2147/DDDT.S262141](https://doi.org/10.2147/DDDT.S262141), indexed in Pubmed: [32801643](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32801643/).