

# **10 powodów, dzięki którym terapia astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc salmeterolem z propionianem flutykazonu w inhalatorze DPI może być bardzo skuteczna i bezpieczna**

**10 reasons why the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol with fluticasone propionate in a DPI inhaler is very effective and safe**

**Krzysztof Kowal**

Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych, Zakład Alergologii i Immunologii Doświadczalnej,  
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

## **Streszczenie:**

Długo działające  $\beta_2$ -mimetyki i wziewne glikokortykosteroidy są szeroko stosowane w leczeniu astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc od wielu lat. W terapii astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc dostępna jest szeroka gama długo działających  $\beta_2$ -mimetyków i wziewnych glikokortykosteroidów oraz ich połączeń. Od prawie 20 lat stosuje się połączenie salmeterolu z propionianem flutykazonu dostarczane z inhalatora suchego proszku. Charakteryzuje się ono unikalnymi cechami tych składników, w tym wysoką selektywnością i siłą działania, które u chorych na astmę i przewlekłą obturacyjną chorobę płuc wywierają synergistyczny wpływ na czynność płuc i proces zapalny w drogach oddechowych. W osiągnięciu wysokiej skuteczności klinicznej pomagają również bardzo wygodny system podawania, dzięki niewielkiej liczbie błędów popełnianych podczas inhalacji i znacznemu stopniowi akceptacji inhalatora przez pacjentów.

## **Abstract:**

Long-acting  $\beta_2$  agonists and inhaled corticosteroids have been extensively used for treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease for many years. A broad range of long-acting  $\beta_2$  agonists and inhaled corticosteroids and their combinations are available for therapy of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Salmeterol with fluticasone propionate combo delivered from dry powder inhaler has been used for nearly 20 years. It is characterized by unique features of those components including high selectivity and potency which in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease produce a synergistic effect upon lung function and inflammatory process in the airways. A very convenient delivery system further helps to achieve high clinical efficacy due to low number of mistakes during inhalation process and high acceptance rate of the inhaler by patients.

**Słowa kluczowe:** astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, salmeterol, flutykazon, DPI, inhalator

**Key words:** asthma, chronic obstructive pulmonary disease, salmeterol, fluticasone, DPI, inhaler

## Wstęp

Astma i przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) to zespoły chorobowe objawiające się klinicznie dusznością, kaszlem oraz świszczącym oddechem [1, 2]. Objawy te są spowodowane utrudnionym przepływem powietrza przez oskrzela; zjawisko to może być odwracalne, jak ma to miejsce w astmie, lub być częściowo albo całkowicie utrwalone, jak w POChP [1, 2]. U podłoża obu zespołów chorobowych leżą przewlekły proces zapalny oraz przebudowa struktury dróg oddechowych [1–4]. Toczący się proces zapalny to nie tylko utrata ochronnej roli nabłonka dróg oddechowych i wynikająca z tego nadwrażliwość na bodźce środowiska zewnętrznego [1–4]. Utrzymywanie się procesu zapalnego skutkuje przerostem mięśniówki oskrzeli, obrzękiem błony śluzowej oraz zwiększoną ilością wydzieliny w drogach oddechowych [1–4]. Wszystkie te zjawiska przyczyniają się do utrudnienia przepływu powietrza przez dolne drogi oddechowe. Intensywność oraz charakter procesu zapalnego są różne u poszczególnych chorych, co jest przyczyną lepszej lub gorszej odpowiedzi na leki o działaniu przeciwzapalnym [1–6]. Podobnie komponent zależny od nadmiernej aktywności mięśni gładkich jest różny u poszczególnych chorych, co powoduje różną odpowiedź na leki bronchodylatoryjne, takie jak  $\beta_2$ -mimetyki [1–6].

Główne grupy leków stosowane w leczeniu astmy i POChP to leki bronchodylatoryjne oraz leki przeciwzapalne. Do pierwszej grupy należą  $\beta_2$ -mimetyki, w tym długo działające  $\beta$ -mimetyki (LABA, *long-acting  $\beta$ -mimetics*), takie jak formoterol czy salmeterol, oraz leki cholinolityczne, w tym długo działające leki antymuskarynowe (LAMA, *long-acting muscarinic antagonists*), takie jak tiotropium, glikopironium czy umeklidynium. Leki bronchodylatoryjne są bardzo skuteczne w astmie i POChP. U chorych na POChP to leki pierwszego rzutu, a w przypadku astmy nigdy nie powinny być stosowane w monoterapii, natomiast powinny być zawsze podawane z lekami o działaniu przeciwzapalnym [1, 2]. Spośród leków o działaniu przeciwzapalnym najczęściej stosowane są glikokortykosteroidy wziewne (ICS, *inhaled corticosteroids*), takie jak beklometazon, budezonid, cyklozonid, flutykazon czy mometazon, inhibitory fosfodiesterazy, leki antyleukotrienowe czy też nowoczesne leki biologiczne. Spośród wszystkich leków przeciwzapalnych jedynie ICS są powszechnie stosowane u szerokiego spektrum pacjentów z chorobami obturacyjnymi dróg oddechowych, gdy obraz kliniczny wskazuje na istotny wpływ toczącego się procesu zapalnego na przebieg choroby [1, 2]. Warto wspomnieć, iż wszyscy chorzy na astmę przewlekłą

powinni być leczeni preparatami zawierającymi ICS w dawkach dostosowanych do nasilenia procesu zapalnego [1]. U chorych na astmę regularne stosowanie preparatów zawierających ICS stanowi najważniejszy element leczenia, ponieważ związane jest z poprawą kontroli astmy, poprawą parametrów funkcji płuc, ze zmniejszeniem nadreaktywności oskrzeli, a przede wszystkim z redukcją liczby zaostrzeń, hospitalizacji oraz śmiertelności [1].

Niewątpliwym osiągnięciem ostatnich 50 lat jest wprowadzenie do leczenia obturacyjnych chorób płuc skutecznych leków podawanych drogą wziewną, co umożliwia dotarcie leku do miejsca toczącego się procesu chorobowego i – co za tym idzie – znaczną redukcję ryzyka działań ubocznych wynikających z przewlekłego stosowania tych leków [7]. Jednakże podawanie leków drogą wziewną obarczone jest pewnymi utrudnieniami związanymi z różnorodnością dostępnych inhalatorów [1, 2, 7, 8]. W praktyce klinicznej brak umiejętności lub możliwości poprawnego użycia danego inhalatora prowadzi do zmniejszenia skuteczności leczenia i/lub zwiększenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych [8]. Obecnie na rynku mamy dostępnych wiele preparatów do leczenia wziewnego astmy i POChP, podawanych w różnych inhalatorach różniących się sposobem emisji dawki leku, oporem własnym, minimalnym przepływem wdechowym potrzebnym do skutecznej inhalacji, jak również liczbą dawek czy sposobem ich aktywacji [1, 8]. Ta różnorodność narzędzi używanych do leczenia astmy i POChP stanowi pewnego rodzaju wyzwanie zarówno dla lekarza, jak i dla pacjenta.

Salmeterol z flutykazonem (SAL + FLU) podawane z jednego inhalatora to połączenie stosowane w leczeniu obturacyjnych chorób płuc już od niemal 20 lat. Rodzi się więc pytanie, czy w takim razie w dalszym ciągu istnieje miejsce do stosowania tego preparatu w leczeniu astmy i POChP. Poniżej przedstawiam powody, które przemawiają za możliwością skutecznego leczenia astmy i POChP za pomocą SAL + FLU w inhalatorze proszkowym (DPI, *dry powder inhaler*).

## POWÓD 1.

### Wysoka selektywność połączenia salmeterolu z flutykazonem

Salmeterol jest jednym z najbardziej selektywnych, o ile nie najbardziej selektywnym, spośród agonistów receptora  $\beta_2$  stosowanych w leczeniu astmy i POChP [9, 10]. Jego selektywność wobec receptora  $\beta_2$  jest znacznie większa niż formoterolu czy krótko

działających  $\beta_2$ -mimetyków (SABA, *short-acting  $\beta_2$ -mimetics*), takich jak salbutamol czy fenoterol [9, 10]. Ta duża selektywność leku wiąże się z bardzo niską częstością działań niepożądanych związanych ze stymulacją innych receptorów, głównie  $\beta_1$  [9, 10]. Dlatego też, w przypadku stosowania preparatów zawierających SAL, działania niepożądane, takie jak tachykardia, uczucie niepokoju czy drżenie rąk, występują niezwykle rzadko, a takie preparaty są dobrze tolerowane przez chorych [11]. Wydaje się więc, iż preparaty zawierające SAL powinny mieć szczególną pozycję w leczeniu chorych wrażliwych na systemowe działanie  $\beta$ -mimetyków oraz terapii pacjentów ze współistniejącymi innymi chorobami, takimi jak choroby układu sercowo-naczyniowego czy niektóre choroby endokrynologiczne, u których nadmierne pobudzenie układu adrenergicznego może wywołać niekorzystne skutki zdrowotne.

## POWÓD 2.

### Połączenie o największej sile działania

Propionian flutykazonu jest jednym z najsilniejszych ICS dostępnych w połączeniu z LABA, które możemy zastosować w leczeniu astmy i POChP [12]. Wysoka skuteczność FLU w leczeniu chorób obturacyjnych została wykazana w szeregu badań klinicznych [13–15]. Ponadto bardzo szybki i niemal kompletny metabolizm wątrobowy FLU warunkuje wysoki stopień bezpieczeństwa, co może być bardzo istotne przy wyborze leku stosowanego do leczenia chorych wymagających silnego leku przeciwzapalnego. Niewątpliwie w sytuacjach, gdy konieczne jest zastosowanie leku wziewnego o silnym działaniu przeciwzapalnym wybór preparatu zawierającego FLU okaże się dobrym rozwiązaniem.

## POWÓD 3.

### Synergia w hamowaniu stanu zapalnego...

Jednoczesne zastosowanie SAL i FLU wykazuje silny synergizm w hamowaniu procesu zapalnego [16–18]. Oceniana *in vitro* aktywacja pochodzących od chorych na astmę komórek T, odgrywających kluczową rolę w utrzymaniu przewlekłego stanu zapalnego dróg oddechowych, jest znacznie silniej hamowana *in vitro* przez SAL + FLU niż przez SAL lub FLU stosowane oddzielnie [16]. Podobnie oba leki podane jednocześnie znacznie silniej hamowały produkcję mediatorów zapalnych przez komórki nabłonka dróg oddechowych indukowaną poprzez infekcję rynowirusem [17]. Taki sam efekt synergistyczny w odniesieniu do

procesu zapalnego dróg oddechowych był opisywany w biopsjach oskrzeli chorych na POChP leczonych łączonym preparatem SAL + FLU [18].

## POWÓD 4.

### ..która ma odzwierciedlenie w synergizmie efektu terapeutycznego

Synergizm działania SAL + FLU obserwowany jest również w odniesieniu do efektu terapeutycznego u chorych na astmę i POChP. U chorych na astmę wykazano, iż podane z tego samego inhalatora SAL + FLU charakteryzuje efekt synergistyczny dotyczący wpływu na parametry oddechowe, jest on większy niż uzyskany przy podaniu tych leków w takich samych dawkach, ale z osobnych inhalatorów [19]. Chociaż to zjawisko nie zostało w pełni wyjaśnione, to zakłada się, iż podawanie obu leków z jednego inhalatora pozwala na dostarczenie ich w to samo miejsce, co jest kluczowe dla uzyskania synergistycznego działania na poziomie pojedynczych komórek.

## POWÓD 5.

### Połączenie salmeterolu z flutykazonem nie zwiększa ryzyka działań niepożądanych

Nie wykazano wpływu podawania SAL + FLU w jednym inhalatorze na ogólnoustrojowe farmakodynamiczne czy farmakokinetyczne interakcje obu tych substancji [20]. Przekłada się to na brak wzrostu zagrożenia ogólnoustrojowymi działaniami niepożądanymi wywołanego interakcjami farmakokinetycznymi czy farmakodynamicznymi obu leków przy zachowaniu synergistycznego, korzystnego efektu klinicznego obserwowanego w drogach oddechowych. Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych przez chorych biorących udział w badaniach porównujących połączenie SAL + FLU w jednym inhalatorze z równoczesnym stosowaniem dwóch leków podawanych w osobnych inhalatorach była niska i nie różniła się od częstości działań niepożądanych obserwowanych przy stosowaniu pojedynczych składników [21, 22].

## POWÓD 6.

### Szeroki zakres dawek umożliwi elastyczne dawkowanie

Dosyć unikalnie prezentuje się dostępność na rynku preparatów zawierających SAL + FLU w jednym inhalatorze, gdzie lek bronchodylacyjny SAL w dawce 50  $\mu\text{g}$  w DPI w trzech oddzielnych preparatach połączony jest z trzema różnymi dawkami FLU od

100 µg do 500 µg. Warto podkreślić jest fakt, iż stosując te właśnie preparaty, można wybrać terapię o różnej intensywności leczenia przeciwzapalnego bez konieczności eskalowania dawek β2-mimetyku. Wydaje się, iż tego typu podejście może mieć szczególne znaczenie u chorych, u których dominuje proces zapalny w wywoływaniu objawów klinicznych astmy czy POChP, a w mniejszym stopniu problemem klinicznym jest nadreaktywność dróg oddechowych związana z nadmierną aktywnością mięśni gładkich oskrzeli.

#### POWÓD 7.

##### **Połączenie salmeterolu z flutykazonem dostępne jest w inhalatorze DPI**

Ważnym czynnikiem warunkującym skuteczność terapii jest wybór odpowiedniego inhalatora [8, 23]. W przewlekłym leczeniu chorób obturacyjnych długofalowa kontrola procesu chorobowego jest zwykle łatwiej uzyskiwana za pomocą DPI niż za pomocą inhalatorów ciśnieniowych (pMDI, *pressurized metered-dose inhaler*) [24, 25]. Wykazano w badaniach porównawczych, iż częstość zaostrzeń POChP była większa u osób przyjmujących leki przy użyciu pMDI niż u chorych leczonych za pomocą DPI [24]. Związane jest to bardzo często ze słabą koordynacją wdechu z wyzwoleniem dawki z pMDI, co skutkuje słabą depozycją leku w drogach oddechowych. Podobnie u chorych na astmę zmiana sposobu leczenia z pMDI na DPI związana jest z uzyskaniem lepszej kontroli astmy [25]. Wskazuje to na lepsze dostosowanie się chorego do długofalowego przyjmowania leków drogą inhalacyjną przy użyciu DPI.

#### POWÓD 8.

##### **DPI zawierający połączenie salmeterolu z flutykazonem może być stosowany przez osoby z pogorszonym przepływem wdechowym**

Rodzaj DPI odgrywa również bardzo istotną rolę w skutecznym procesie leczenia chorych na astmę i POChP [8, 23]. W celu wygenerowania odpowiedniego rozproszenia proszku podawanego przez DPI i umożliwienia dotarcia odpowiedniej dawki leku do dolnych dróg oddechowych konieczne jest wygenerowanie przez chorego odpowiednio szybkiego przepływu powietrza przez dyszę inhalatora. Siła, z jaką chory musi wykonać wdech, aby uzyskać pożądaną szybkość przepływu powietrza, zależy od oporu wewnętrznego, który jest różny w różnych inhalatorach [8, 23]. Chorzy z ciężką obturacją dróg oddechowych mogą mieć problem z wygenerowaniem odpowiedniego przepły-

wu wdechowego, koniecznego do skutecznej inhalacji [26]. Inhalatory DPI mające niski opór wewnętrzny pozwalają na skuteczną inhalację leku nawet przy silnej obturacji drzewa oskrzelowego, ponieważ siła konieczna do wygenerowania odpowiedniego przepływu musi być mniejsza niż w przypadku inhalatorów o dużym oporze wewnętrznym. Rzeczywiście, badania przeprowadzone w grupie chorych z POChP wykazały, iż przy stosowaniu niskooporowego inhalatora (Dysk) jedynie mniej niż 5% chorych nie było w stanie wygenerować szczytowego przepływu wdechowego 30 l/min, podczas gdy przy stosowaniu innych DPI nie udało się wygenerować tego przepływu znacznie większej liczbie pacjentów [27]. Skutkiem niemożności wygenerowania odpowiedniego przepływu wdechowego jest redukcja dawki deponowanej w dolnych drogach oddechowych i mniejsza skuteczność leczenia. Sytuacja taka może wystąpić w przypadku narastającego oporu dróg oddechowych występującego w momencie zaostrzenia choroby.

#### POWÓD 9.

##### **Konstrukcja inhalatora gwarantuje stałą dawkę leku, niezależnie od przepływu wdechowego...**

Kolejną ważną cechą inhalatora jest zdolność do generowania stałej ilości inhalowanego leku przy różnych przepływach wdechowych. Zdolność wygenerowania optymalnego przepływu wdechowego zależy nie tylko od parametrów inhalatora, ale również od stopnia współpracy ze strony chorego. Wykazano, że u wielu chorych występuje spora zmienność w czasie generowanego szczytowego przepływu wdechowego [28, 29]. Dysk po uzyskaniu przepływu wdechowego co najmniej 30 l/min dostarcza pełną dawkę leku do dróg oddechowych, a ilość tego leku praktycznie się nie zmienia przy zwiększonej prędkości przepływu wdechowego [30]. W przypadku inhalatorów, w których dostarczana dawka zmienia się podczas zmiany szczytowego przepływu wdechowego w szerszych granicach, ryzyko zmiany dawki dostarczanej do płuc u danego chorego może być różne w trakcie leczenia. Niestety, w przypadku pogorszenia funkcji płuc dostarczana dawka będzie się zmniejszać, i to właśnie wtedy, gdy organizm potrzebuje jej zwiększenia.

#### POWÓD 10.

##### **...i wysoką tolerancję użytkowania**

W celu osiągnięcia efektu terapeutycznego konieczna jest również akceptacja sposobu leczenia przez chorego [1, 2]. To szczególnie istotne w przypadku

inhalatorów, bowiem – jak wspomniano powyżej – aktywna współpraca chorego stanowi warunek skutecznego dostarczenia odpowiedniej dawki leku do dolnych dróg oddechowych. Ważne, aby wziąć pod uwagę, iż leczenie astmy czy POChP jest długofalowe, więc celem nie jest zastosowanie inhalatora, z którego chory może poprawnie zainhalować lek, ale takiego, z którego pacjent będzie poprawnie przyjmował lek, powtarzalnie przez długi czas. W związku z tym łatwość stosowania inhalatora ma ogromne znaczenie w dostosowaniu się chorego do zaleconego sposobu leczenia oraz w utrzymaniu systematycznego, prawidłowego sposobu przyjmowania leku przez długi okres leczenia. Doświadczenie z zastosowaniem DPI SAL + FLU w leczeniu astmy i POChP opiera się na wieloletnich badaniach, w tym badaniach postmarketingowych [31, 32]. Wykazano, iż liczba popełnianych przez chorych krytycznych błędów podczas stosowania różnych inhalatorów jest najmniejsza w przypadku stosowania Dysku [31, 32]. Te cechy powodują, iż Dysk jest łatwym do użycia inhalatorem, gwarantującym właściwe, powtarzalne przyjmowanie określonej dawki leku wziewnego w długofalowej terapii chorób obturacyjnych płuc.

### Podsumowanie

Obecnie, mając dostęp do szerokiej gamy leków wziewnych w różnorodnych inhalatorach, możemy dobrać odpowiedni lek dla każdego chorego, aby uzyskać maksymalny efekt kliniczny przy jednoczesnym zminimalizowaniu ryzyka działań niepożądanych.

Dogłębna znajomość używanych narzędzi i doświadczenie w ich stosowaniu mogą mieć kluczowe znaczenie w skutecznym, spersonalizowanym leczeniu chorób obturacyjnych płuc.

### Piśmiennictwo

1. *Global Initiative for Asthma (GINA) Main Report. 2022 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention.* <https://ginasthma.org/gina-reports> (access: 14.04.2023).
2. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2023 report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2023.* <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/> (access: 14.04.2023).
3. *Hough KP, Curtiss ML, Blain TJ et al. Airway Remodeling in Asthma. Front Med. 2020; 7: 191.*
4. *Wang Y, Xu J, Meng Y et al. Role of inflammatory cells in airway remodeling in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018; 13: 3341-8.*
5. *Kuruwilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. Clin Rev Allergy Immunol. 2019; 56: 219-33.*
6. *Yousuf A, McAuley H, Elneima O et al. The different phenotypes of COPD. Br Med Bull. 2021; 137: 82-97.*
7. *Liang Y, Mak JCW. Inhaled Therapies for Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Curr Pharm Des. 2021; 27: 1469-81.*
8. *Emeryk A, Pirożyński M, Emeryk-Maksymiuk J. Dry powder inhalers – between the doctor and the patient. Adv Respir Med. 2018; 86: 44-52.*
9. *Adkins JC, McTavish D. Salmeterol: a review of its pharmacological properties and clinical efficacy in the management of children with asthma. Drugs. 1997; 54: 331-54.*
10. *Cazzola M, Rogliani P, Matera MG. Ultra-LABAs for the treatment of asthma. Respir Med. 2019; 156: 47-52.*
11. *Cates CJ, Jaeschke R, Schmidt S et al. Regular treatment with salmeterol and inhaled steroids for chronic asthma: serious adverse events. Cochrane Database Syst Rev. 2013; (3): CD006922.*
12. *Daley-Yates PT. Inhaled corticosteroids: potency, dose equivalence and therapeutic index. Br J Clin Pharmacol. 2015; 80: 372-80.*
13. *Ringdal N, Swinburn P, Backman R et al. A blinded comparison of fluticasone propionate with budesonide via powder devices in adult patients with moderate-to-severe asthma: a clinical evaluation. Mediators Inflamm. 1996; 5: 382-9.*
14. *Pauwels RA, Yernault JC, Demedts MG et al. Safety and efficacy of fluticasone and beclomethasone in moderate to severe asthma. Belgian Multicenter Study Group. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 157: 827-32.*
15. *O'Reilly JF, Weir DC, Banham S et al. Is high-dose fluticasone propionate via a metered-dose inhaler and Volumatic as efficacious as nebulized budesonide in adult asthmatics? Respir Med. 1998; 92: 111-7.*
16. *Pace E, Gagliardo R, Melis M et al. Synergistic effects of fluticasone propionate and salmeterol on in vitro T-cell activation and apoptosis in asthma. J Allergy Clin Immunol. 2004; 114: 1216-23.*
17. *Volonaki E, Psarras S, Xepapadaki P et al. Synergistic effects of fluticasone propionate and salmeterol on inhibiting rhinovirus-induced epithelial production of remodelling-associated growth factors. Clin Exp Allergy. 2006; 36: 1268-73.*
18. *Barnes NC, Qiu YS, Pavord ID et al.; SCO30005 Study Group. Antiinflammatory effects of salmeterol/fluticasone propionate in chronic obstructive lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 2006; 173: 736-43.*
19. *Nelson HS, Chapman KR, Pyke SD et al. Enhanced synergy between fluticasone propionate and salmeterol inhaled from*

- a single inhaler versus separate inhalers. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 112: 29-36.
20. Kirby S, Falcoz C, Daniel MJ et al. Salmeterol and fluticasone propionate given as a combination. Lack of systemic pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001; 56: 781-91.
  21. Bateman ED, Britton M, Carrillo J et al. Salmeterol/fluticasone combination inhaler: a new, effective and well tolerated treatment for asthma. *Clin Drug Invest.* 1998; 16: 193-201.
  22. Chapman KR, Ringdal N, Backer V et al. Salmeterol and fluticasone propionate (50/250 µg) administered via combination Diskus inhaler: as effective as when given via separate Diskus inhalers. *Can Respir J.* 1999; 6: 45-51.
  23. Pirozynski M, Sosnowski TR. Inhalation devices: from basic science to practical use, innovative vs generic products. *Expert Opin Drug Deliv.* 2016; 13: 1559-71.
  24. Ramadan WH, Sarkis AT. Patterns of use of dry powder inhalers versus pressurized metered-dose inhalers devices in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma: An observational comparative study. *Chron Respir Dis.* 2017; 14: 309-20.
  25. Woodcock A, Janson C, Rees J et al. Effects of switching from a metered dose inhaler to a dry powder inhaler on climate emissions and asthma control: post-hoc analysis. *Thorax.* 2022; 77: 1187-92.
  26. Al-Showair RA, Tarsin WY, Assi KH et al. Can all patients with COPD use the correct inhalation flow with all inhalers and does training help? *Respir Med.* 2007; 101: 2395-401.
  27. Fuller R. The Diskus: a new multi-dose powder device-efficacy and comparison with Turbuhaler. *J Aerosol Med.* 1995; 8 Suppl 2: S11-7.
  28. Grabowski M, Barg W, Chmielowicz B et al. The variability of peak inspiratory flow (PIF) on valves imitating dry powder inhalers resistance during asthma and COPD exacerbations. *Pneumonol Alergol Pol.* 2007; 75: 324-30.
  29. Kamps AW, Brand PL, Roorda RJ. Variation of peak inspiratory flow through dry powder inhalers in children with stable and unstable asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2004; 37: 65-70.
  30. Chrystyn H. The Diskus: a review of its position among dry powder inhaler devices. *Int J Clin Pract.* 2007; 61: 1022-36.
  31. Khassawneh BY, Al-Ali MK, Alzoubi KH et al. Handling of inhaler devices in actual pulmonary practice: metered-dose inhaler versus dry powder inhalers. *Respir Care.* 2008; 53: 324-8.
  32. Rootmensen GN, van Keimpema AR, Jansen HM et al. 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: 323-8.

## ORCID

K. Kowal – ID – <https://orcid.org/0000-0002-0910-1292>

## Konflikt interesów/Conflict of interests:

Nie występuje.

## Finansowanie/Financial support:

Nie występuje.

## Etyka/Ethics:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Copyright: © Medical Education sp. z o.o. This is an Open Access article distributed under the terms of the Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), allowing third parties to copy and redistribute the material in any medium or format and to remix, transform, and build upon the material, provided the original work is properly cited and states its license.

## Adres do korespondencji

**prof. dr hab. n. med. Krzysztof Kowal**  
 Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych,  
 Zakład Alergologii i Immunologii Doświadczalnej,  
 Uniwersytet Medyczny w Białymstoku  
 15-276 Białystok, ul. Skłodowskiej-Curie 24  
 e-mail: [kowalkmd@umb.edu.pl](mailto:kowalkmd@umb.edu.pl)  
 tel.: +85 7468373