

Aerozoloterapia chorób obturacyjnych płuc

Aerosol therapy in obstructive lung diseases

prof. dr hab. n. med. Michał Pirożyński

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
Kierownik: dr n. med. Małgorzata Milewska-Malec

Streszczenie: Aerozoloterapia od dawna zajmuje szczególne miejsce w leczeniu chorób układu oddechowego. Stała się podstawową metodą dostarczania aktywnych molekuł do miejsca toczącego się procesu chorobowego, zwłaszcza w leczeniu przewlekłych chorób zapalnych dróg oddechowych (astmy, POChP). Łatwość dostarczenia leku do dróg oddechowych za pomocą różnych technik aerozolowych przyczyniła się zarówno do wykorzystania terapii inhalacyjnej w leczeniu innych schorzeń układu oddechowego, jak i do podania substancji o działaniu systemowym (np. insuliny, leków przeciwbólowych itp.). Autor omawia mechanizmy wpływające na depozycję cząstek. Zwraca uwagę na poszczególne generatory aerozoli oraz ich rolę w leczeniu obturacyjnych chorób płuc.

Abstract: Inhalation therapy is a golden standard in treatment of various disorders of the respiratory system. It is the most important form of delivering active molecules to sites of disease activity, especially in inflammatory airway disorders. The easiness of delivering small particles to peripheral areas of the lungs allows treating various disorders not only in airways but also in the lung parenchyma. Delivery small particles of hormones (insulin) or opioids, to the periphery of the respiratory system allow treatment of diseases as diabetes and to control pain. The author describes the basics of aerosol therapy and the role of this form of drug delivery in obstructive lung disorders.

Słowa kluczowe: terapia inhalacyjna, aerozole, drobne cząstki, obwodowe drogi oddechowe, nebulizacja, inhalatory

Key words: inhalation therapy, aerosols, small particles, peripheral airways, nebulization, inhalators

Aerozoloterapia od dawna zajmuje szczególne miejsce w leczeniu chorób układu oddechowego. Stała się podstawową metodą dostarczania aktywnych molekuł do miejsca toczącego się procesu chorobowego, zwłaszcza w leczeniu przewlekłych chorób zapalnych dróg oddechowych (astmy, POChP). Łatwość dostarczenia leku do dróg oddechowych za pomocą różnych technik aerozolowych przyczyniła się zarówno do wykorzystania terapii inhalacyjnej w leczeniu innych schorzeń układu oddechowego, jak również do podawania substancji o działaniu systemowym (np. insuliny, leków przeciwbólowych itp.) [1].

Popularność terapii oraz jej ogromna skuteczność wynikają z możliwości dostarczenia molekuł leku bezpośrednio do miejsca toczącego się procesu

chorobowego w układzie oddechowym, dzięki czemu możliwe jest zmniejszenie dostarczonej dawki i uzyskanie identycznego efektu jak przy większej dawce systemowej oraz ograniczenie występowania działań niepożądanych.

Spośród wielu czynników wpływających na skuteczność depozycji należy wymienić intensywność oddychania oraz objętość oddechową. Im większa intensywność oddychania (krótki gwałtowny wdech lub seria szybkich płytkich oddechów), tym większa zdolność filtracyjna górnych dróg oddechowych (nosogardzieli, krtani). Tym samym rośnie wówczas depozycja leku na tylnej ścianie gardła, w ujściu krtani i okolicy podgłośniowej – w miejscach, które nie odgrywają roli w leczeniu chorób obturacyjnych, ale które odpowia-

dają za główne objawy niepożądane związane z terapią inhalacyjną.

W depozycji cząstek w układzie oddechowym odgrywają rolę trzy czynniki:

- 1) inercja – cząstki o wystarczającym pędzie deponują na ścianie drogi oddechowej pod wpływem sił odśrodkowych (najefektywniejszy dla ciężkich, dużych cząstek),
- 2) sedymentacja – cząstki o wystarczającej masie opadają pod wpływem sił ciężkości,
- 3) dyfuzja – najmniejsze cząstki deponują pod wpływem ruchów Browna.

Skuteczność depozycji zależy od geometrii dróg oddechowych, charakterystyki cząstek i przepływu powietrza przez drogi oddechowe. Trajektorie wdechanych cząstek zależą od przepływu powietrza przez drogi oddechowe. Im bardziej burzliwy, gwałtowny, turbulentny przepływ, tym częściej dochodzi do głosu inercja, jako główna siła deponowania cząstek.

Należy pamiętać, że skuteczność depozycji cząstek w poszczególnych partiach dróg oddechowych zależy od średnicy cząstek, częstości i prędkości oddychania. W obwodowych drogach oddechowych na skuteczność depozycji wpływają powolny tor oddechu oraz mniejsza średnica i masa cząstek. Optymalna średnica cząstek istotna dla skuteczności terapii inhalacyjnej obejmuje zakres 0,1–3 µm.

Najczęściej stosowane generatory aerozoli w terapii inhalacyjnej to dozowniki ciśnieniowe (pMDI), proszkowe (DPI) oraz nebulizatory (pneumatyczne, ultradźwiękowe). Wszystkie wspomniane generatory różnią się zdolnością generacji różnej wielkości cząstek.

Pierwszymi generatorami indywidualnymi były małe nebulizatory pneumatyczne stosowane do rozpylania adrenaliny. Urządzenia te wymagały dużej ostrożności w napełnianiu roztworem do rozpylania oraz samym rozpylaniu (za pomocą gruszki gumowej) i nie były zbyt praktyczne. Znacznie bardziej praktyczne okazały się inhalatory ciśnieniowe (pMDI, *pressurized metered dose inhaler*). Inhalator ten, skonstruowany w RikerLabs, powstał zupełnie przez przypadek. Chora córka prezesa firmy, a zarazem genialnego konstruktora, skarżąc się swemu ojcu, że nie może stosować leków przeciwastmatycznych (adrenaliny) w czasie zabawy, „wymusiła” konstrukcję urządzenia łatwego do stosowania, odpornego na wstrząsy i uderzenia i na tyle małego, aby można go było nosić przy sobie [1]. Inhalator powstał w 1955 roku. W 1956 roku dopuszczono do obrotu dwa pierwsze produkty – Medihaler-Iso (izoproterenol) oraz Medihaler-Epi (adrenalina).

Od wprowadzenia tych dwóch produktów leczniczych liczy się początek nowoczesnej indywidualnej terapii inhalacyjnej [1].

Ten inhalator dzięki swej ogromnej prostocie, łatwości w obsłudze oraz wielkości stał się złotym standardem w terapii inhalacyjnej. Na całym świecie jest produkowanych ponad 500 milionów dozowników rocznie i co sekundę z tych urządzeń jest uwalnianych 2000 dawek leków. Generatory te mają swoje zalety, ale również i wady (tab. 1). Dlatego wciąż trwają prace nad ich modyfikacją.

Najczęstszą wadą dozowników ciśnieniowych są błędy inhalacyjne. Prawidłowo wykonana inhalacja wymaga od każdego chorego skoordynowania wyzwolenia dawki leku z dozownika z początkiem głębokiego, powolnego wdechu. Ocenia się, że takiej koordynacji nie jest w stanie prawidłowo wykonać > 30% chorych. Dotyczy to zwłaszcza osób starszych oraz dzieci [2, 3].

Próbą pokonania tych wad było wprowadzenie dozowników ciśnieniowych wyzwalających dawkę pod wpływem własnego wdechu chorego (*breath actuated pMDI*). Na rynku dostępne są Autohaler, Easi-Breathe i MD Turbo [1].

Dla poprawy efektywności terapeutycznej pMDI wprowadzono urządzenia modyfikujące działanie dozownika ciśnieniowego. W grupie tej należy wymienić komory inhalacyjne oraz urządzenia zmieniające szybkość emitowanej chmury aerozolu. Przykładem urządzenia zmniejszającego pęd chmury aerozolu jest inhalator. Urządzenie to spowalnia chmurę aerozolu o ponad 90%, podwajając dawkę deponowanego leku w drogach oddechowych i redukując dawkę deponowaną w jamie ustnej [1].

Drugą grupą urządzeń dodawanych do pMDI, które mają na celu poprawę efektywności klinicznej oraz redukcję objawów niepożądanych, są komory inhalacyjne. Do grupy tej należy włączyć:

- 1) właściwe komory inhalacyjne (*spacer devices*),
- 2) komory powietrzne (*holder devices*),
- 3) komory ze wstecznym przepływem (*reverse flow devices*) [1].

Pierwsza komora inhalacyjna była już stosowana w pierwszym dozowniku ciśnieniowym (Medihaler). Był nim wydłużony ustnik. Jedynym celem tej pierwotnej komory była redukcja szybkości wytworzonej chmury aerozolu. Od tego czasu pojawiły się na rynku liczne komory, różniące się wielkością, kształtem i długością. Spośród nich należy wymienić komory Azmacort, INHALET, Optimizer (Easi-Breathe).

Komory powietrzne mają rozmaite kształty (gruszkowate, walcowate, stożkowe) i objętości

Tabela 1. Zalety i wady generatorów aerozoli [12, 13].

Zalety	Wady
pMDI	
Kieszonkowy rozmiar	Konieczna koordynacja wdechu i wyzwolenia leku
Szybki czas działania leków	Duża depozycja leku w jamie ustnej
Leki niewymagające przygotowania	Niepewność ilości leku w pojemniku dozownika (co zrobić, gdy nagle się skończył?)
Nie występuje zjawisko skażenia leku	Możliwość nadużywania
Powtarzalność dawek	Nie wszystkie leki są dostępne
Możliwość dostosowania aktywacji wdechem	Drażnienie tylnej ściany gardła (freony)
pMDI + komory inhalacyjne	
Lepsza koordynacja	Trudności w przygotowaniu do stosowania
Mniejsza depozycja w jamie ustnej	Mniejsza dawka deponowana (?)
Większa frakcja drobnych cząstek	Koszt wyższy od pMDI
	Większy rozmiar
	Zmiana charakterystyki chmury aerozolu, wpływ na depozycję
DPI	
Nie wymagają koordynacji	Depozycja zależy od siły wdechu
Nie wymagają gazu napędowego	Depozycja zależy od przepływów
Małe, kieszonkowe	Objawy niepożądane – depozycja w jamie ustnej
Licznik dawek	Nie wszystkie leki dostępne
Leki łączone	
Nebulizatory pneumatyczne	
Nie wymaga koordynacji	Rozmiar
Nie wymaga silnego wdechu, do depozycji wystarczy spokojny oddech	Kompresor powietrza – wielkość, głośność pracy
Możliwość stosowania dużych dawek	Długi czas podawania leku
Możliwa modyfikacja dawek	Konieczność czyszczenia urządzenia
Wymusza rehabilitację układu oddechowego	Możliwość skażenia bakteriologicznego podawanego roztworu
	Konieczność montażu urządzenia
	Zmienność dawek
Nebulizatory ultradźwiękowe	
Nie wymaga koordynacji	Koszt
Nie wymaga silnego wdechu, do depozycji wystarczy spokojny oddech	Nie wszystkie leki mogą być podawane
Możliwość stosowania dużych dawek	Destrukcja budowy leku (np. steroidów)
Możliwa modyfikacja dawek	Konieczność montażu urządzenia
Wymusza rehabilitację układu oddechowego	Trudność w generacji zawiesin
Ciche	
Kieszonkowy rozmiar (najnowsze urządzenia)	
Szybkie podawanie leku	

(100–750 ml). Większość z nich jest zaopatrzona w jedną zastawkę zapobiegającą zwrotnemu wydechowi do komory. Komory o mniejszej objętości to komory AeroChamber.

Komory o wstecznym przepływie zmieniają bieg chmury aerozolu wytwarzanego przez dozownik ciśnieniowy. Typowym przykładem jest komora Inspir-Ease o objętości 600 ml składająca się z torbowatej cylindrycznej części. Inne komory tego typu to Optihaler i Watchhaler [1].

Najnowszymi komorami są urządzenia dwuzastawkowe wdechowo-wydechowe. Zapobiegają w ten sposób wydostawaniu się aerozolu poza komorę.

Początkowo uważano, że komory inhalacyjne będą stanowiły jedynie dodatek uatrakcyjniający dozownik ciśnieniowy. Teraz już wiadomo, że odgrywają one bardzo ważną rolę w poprawie efektywności klinicznej i redukcji objawów niepożądanych terapii inhalacyjnej.

Generatorem pozbawionym większości wad dozownika ciśnieniowego jest generator suchego proszku (DPI, *dry powder inhaler*). DPI nie posiada gazu wyzwalającego, wydobywający się aerozol nie uderza zatem z szybkością ponad 60 km/godz. w tylną ścianę gardła i nie wywołuje odruchów kaszlu, podrażnienia, skurezów krtani. DPI nie wymaga od chorego doskonałej koordynacji wyzwolenia dawki leku z początkiem wdechu. Jednak dozowniki te mają bardzo istotną cechę, która może udaremnić prawidłową terapię inhalacyjną. Wymagają od samego chorego za pomocą jego własnych mięśni oddechowych silnego wdechu umożliwiającego aerolizację proszku z następową jego penetracją i depozycją w obwodowych drogach oddechowych. Nie wszyscy chorzy są w stanie spełnić ten warunek. Osoby starsze, z osłabionym procesem chorobowym mięśni oddechowych, małe dzieci nie mogą wygenerować dostatecznego przepływu warunkującego skuteczną inhalację [4, 5].

Inhalatory proszkowe dzielimy na pasywne jednodawkowe i wielodawkowe. Nie ma dowodów na wyższość jednej grupy nad drugą. Preferencje pacjentów są w obu grupach podobne.

Dozowniki proszkowe znalazły swoje miejsce w terapii inhalacyjnej znacznie wcześniej od pMDI. W 1940 roku opublikowano patent inhalatora proszkowego – Aerohaler. Był on wykorzystywany do terapii izoproterenolem oraz penicyliną [6].

Pierwszym nowoczesnym inhalatorem proszkowym był DPI jednodawkowy Spinhaler stosowany do terapii kromoglikanem disodowym. Kolejny był Rotaler stosowany do terapii krótko działającymi beta₂-mimetykami oraz wziewnymi glikokortykosteroidami.

Kolejnym urządzeniem kapsułkowym jednodawkowym jest Aerolizer ze swoimi modyfikacjami: Cyclohaler, Monodose.

Najnowszy DPI jednodawkowy to Handihaler stosowany w leczeniu bromkiem tiotropium.

Rozwój DPI wiąże się z pojawiającymi się trudnościami w ładowaniu pojedynczych kapsulek z lekiem do dozownika. Dzieciom, osobom niesprawnym oraz starszym trudności sprawiało ładowanie małych kapsulek do inhalatorów [7]. Pierwszym inhalatorem wielodawkowym był Diskhaler. Wprowadzono go do użytku w 1988 roku. Lek był pakowany w cztero- lub ośmioldawkowy blister. Ostatnio znalazł zastosowanie w terapii zakażeń grypy (Relenza). W 1995 roku inhalator ten został wyparty w terapii POChP i astmy przez nowocześniejszy generator aerozolu – Dysk (Discuss, Accuhaler). Dozownik zawiera 60-dawkowy blister. Inhalator zawiera licznik dawek, dzięki któremu chory dokładnie wie, ile dawek leku zainhalował.

Drugą grupę DPI wielodawkowych stanowią generatory rezerwarowe. Pierwszym takim inhalatorem był Turbuhaler. Niestety jego prostota była wyłącznie pozorna, wymagała bowiem od chorego bardzo dokładnej techniki inhalacyjnej, co sprawiało, że większość chorych nie była w stanie jej prawidłowo wykonać. Umiejętność prawidłowej inhalacji Turbuhalem według niektórych maleje wraz z wiekiem chorego [8]. Wielu jednak uważa go za najlepszy inhalator proszkowy wielodawkowy dla chorych na POChP i astmę [9, 10]. W kolejnych latach wprowadzono kolejne dozowniki suchego proszku – Clickhaler, Twisthaler, Easyhaler, Novolizer, Spiromax (Airmax), Certihaler (Skyhaler).

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

Wszystkie dozowniki proszkowe charakteryzuje wspólna cecha stawiania oporu generowanemu przepływowi powietrza. Dlatego też jeden z podziałów DPI uwzględnia opór: dzieli się je na nisko- (maksymalny przepływ powyżej 120 l/min) i wysokooporowe (maksymalny przepływ < 30 l/min).

Nie ma dowodów na to, że któraś z grup ma przewagę nad pozostałymi. Preferencje pacjentów

dotyczące wyboru dozowników suchego proszku są podobne. Błędy popełniane przez chorych, podobnie jak w przypadku pMDI, odbijają się na depozycji cząstek leków, a tym samym na skuteczności terapeutycznej oraz bezpieczeństwie leczenia [1, 11].

Trzecią grupą generatorów aerozolu stosowaną przez chorych na POChP i astmę są nebulizatory. Początki stosowania nebulizatorów wiążą się z drugą połową XIX wieku. Wprowadzono wówczas do powszechnego stosowania urządzenia przekształcające płyn w aerozol (tzw. atomizery). Ich rozwój przez ostatnie lata doprowadził do powstania całej gamy urządzeń generujących aerozole – nebulizatorów pneumatycznych, ultradźwiękowych i siateczkowych (*mesh*).

Nebulizatory pneumatyczne wykorzystują do wytworzenia aerozolu efekt Bernoulliego. Dzieli się na nebulizatory pneumatyczne o pracy ciągłej (tzw. konwencjonalne), sterowane wdechem oraz aktywowane wdechem. Początkowo wszystkie charakteryzowały się pracą ciągłą. W urządzeniach tych powietrze było w sposób ciągły wtłaczane do dyszy wytwarzającej aerozol z płynu pobieranego ze zbiornika dozującego aż do jego wyczerpania. Ten sposób wytwarzania aerozolu prowadzi do powstania znacznych jego strat, gdyż był wytwarzany podczas całego cyklu oddechowego (wdechu i wydechu).

Próbą ograniczenia strat wytwarzanego aerozolu było wprowadzenie specjalnych zaworów w głowicach nebulizatora (tzw. sterowane wdechem), tak aby w czasie wydechu chorego generacja aerozolu była mniejsza (nebulizatory Ventstream – Phillips Respironics, LC Plus – Pari, LC Sprint – Pari).

Nebulizatory pneumatyczne aktywowane wdechem doprowadziły do dalszej redukcji strat rozpraszanego roztworu. Przykładem takiego nebulizatora jest AeroEclipse BAN. Każdy wdech chorego aktywuje przepływ powietrza przez dyszę, generując tym samym aerozol. Minimalny przepływ powietrza pozwalający na wykorzystanie tego urządzenia to 12–15 l/min. Taki przepływ jest w stanie wygenerować dziecko oraz osoba starsza lub chory w trakcie ciężkiego napadu astmy. Tym samym te urządzenia mogą być skuteczne w leczeniu chorych w okresie zaostrzeń chorób obturacyjnych płuc.

Nebulizatory pneumatyczne generują aerozol heterodispersyjny (o różnej wielkości drobin). Ich średnia wielkość waha się między 1–8 mcm i zależy od modelu urządzenia, przepływu powietrza przez dyszę, charakterystyki kompresorów. Są to ważne informacje dla chorych, od wielkości drobin generowa-

nego aerozolu zależy bowiem depozycja leku, a tym samym skuteczność kliniczna stosowanego leku.

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

Drugą grupę nebulizatorów stanowią nebulizatory ultradźwiękowe. Powszechnie są dostępne od kilku dekad, jednak z uwagi na „uszkodzenie” wiązań molekularnych aerozolowanego leku bywały coraz rzadziej stosowane. Choć cichsze, zdolne do wytwarzania większej chmury aerozolu, nie są zdolne do generacji lepkich zawiesin i roztworów, a tym samym mają ograniczone znaczenie w terapii inhalacyjnej [1].

Najnowszą i coraz bardziej obiecującą grupą nebulizatorów są tzw. nebulizatory siateczkowe (*mesh nebulizers*). Urządzenia te wykorzystują zjawisko wibrującej siateczki rozbijającej ciecz. W ten sposób wytworzony aerozol charakteryzuje monodispersyjność (wszystkie cząstki są identycznej wielkości). Najczęściej stosowane są eFlow, AeroNeb. Siateczka wibrująca z częstotliwością 100 kHz generuje aerozol o drobinach średniej wielkości < 3,84 mcm [1]. Nebulizatory te mogą wygenerować aerozol z lepkich roztworów i zawiesin w bardzo krótkim czasie (< 10 min).

Wybór odpowiedniego nebulizatora zależy od charakteru terapii inhalacyjnej – nawilżanie dróg oddechowych, dostarczanie roztworów leków w krótkim czasie (astma, POChP), dostarczanie lepkich roztworów leków czy ich zawiesin (np. antybiotyki). W celu zwiększenia efektywności rehabilitacji oddechowej poprzez nawilżanie dróg oddechowych stosuje się nebulizatory o pracy ciągłej (pneumatyczne lub ultradźwiękowe).

Nebulizatory pneumatyczne aktywowane wdechem dostarczają aerozolu wyłącznie podczas wdechu. Dzięki temu skuteczność terapii jest większa, straty podawanego leku są mniejsze i tym samym większa dawka leku dociera do miejsca toczącego się procesu chorobowego. W celu zwiększenia depozycji aerozolu w ściśle określonych regionach miąższu płuc wykorzystuje się nebulizatory adaptujące się do wzorca oddechowego chorego [1].

Nebulizatory mają swoje zalety, ale również i wady (tab. 1). Większość chorych pozytywnie odbiera te formy inhalacji, w czasie spokojnego oddechu nie wykonują bowiem żadnych dodatkowych czynności koniecznych do efektywnej terapii inhalacyjnej. Gdy widzą chmurę aerozolu, wierzą w skuteczność podawanej terapii.

Piśmiennictwo:

1. Pirożyński M.: Podstawy aerozoloterapii, systemy inhalacyjne. W: *Alergia, choroby alergiczne, astma. Fal A. (red.). Tom II. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011: 173-84.*
2. Crompton G.K.: Problems patients have using pressurized aerosol inhalers. *Eur. J. Respir. Dis. Suppl.* 1982, 119: 101-4.
3. Molimard M., Raheison C., Lignot S., Depont F., Abouelfath A., Moore N.: Assessment of handling of inhaler devices in real life: an observational study in 3811 patients in primary care. *J. Aerosol Med.* 2003, 16(3): 249-54.
4. Pirożyński M.: Leczenie wziewne – charakterystyka różnych rodzajów inhalatorów. *Post. Aerozoloterapii* 2000, 8(1): 17-21.
5. Newman S., Peart J.: *DryPowderInhalers. W: Respiratory Drug Delivery: Essential Theory and Practice.* Newman S. (red.). Richmond, USA: RDD [online] 2009: 257-308.
6. Groneberg D.A., Witt C., Wagner U., Chung K.F., Fischer A.: Fundamentals of pulmonary drug delivery. *Respir. Med.* 2003, 97(4): 382-7.
7. Atkins P.J.: Dry powder inhalers: an overview. *Respir. Care* 2005, 50(10): 1304-12.
8. Baba K., Tanaka H., Nishimura M., Yokoe N., Takahashi D., Yagi T., Yamaguchi E., Maeda Y., Muto T., Hasegawa T.: Age-dependent deterioration of peak inspiratory flow with two kinds of dry powder corticosteroid inhalers (*Diskus and Turbuhaler*) and relationships with asthma control. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2011, 24(6): 293-301.
9. Doniec Z., Pirożyński M.: Turbuhaler; co mówią badania kliniczne. *Post. Aerozoloterapii* 1996, 4(3-4): 117-22.
10. Pirożyński M., Doniec Z.: Turbuhaler; co mówią badania kliniczne. *Cz. II. Post. Aerozoloterapii* 1997, 5(3-4): 145-58.
11. Fink J.B.: Aerosol device selection: evidence to practice. *Respir. Care* 2000, 45(7): 874-85.
12. Dolovich M.B., Ahrens R.C., Hess D.R., Anderson P., Dhand R., Rau J.L., Smaldone G.C., Guyatt G.: Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest* 2005, 127(1): 335-71.
13. Dolovich M.B., Dhand R.: Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use. *Lancet* 2011, 377(9770): 1032-45.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Michał Pirożyński
 Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Centrum
 Medyczne Kształcenia Podyplomowego
 00-416 Warszawa, ul. Czerniakowska 231
 tel.: (22) 625-02-53
 e-mail: m.pirozynski@cmkp.edu.pl