

Marcin Grabowski, Wojciech Barg, Beata Chmielowicz, Agnieszka Kopec, Bernard Panaszek

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: dr hab. med. Bernard Panaszek, prof. Akademii Medycznej we Wrocławiu

Zmienność szczytowego przepływu wdechowego (PIF) na zastawkach imitujących opory inhalatorów proszkowych w zaostrzeniu astmy i POChP

The variability of peak inspiratory flow (PIF) on valves imitating dry powder inhalers resistance during asthma and COPD exacerbations

Abstract

Introduction: Drugs used in asthma or COPD exacerbation are delivered to the lungs by inhalation. This is facilitated, among other factors, by the use of dry powder inhalers (DPIs). Lung deposition from DPI depends predominantly on peak inspiratory flow (PIF). The aim of the study was to assess the variability of PIF generated by patients using different types of DPI inhalers during asthma or COPD exacerbation and to trace possible relationships between PIF value and some spirometric values.

Material and methods: There were 28 patients fulfilling inclusion criteria, among them 17 (4 women) were suffering from COPD and 11 (8 women) from asthma. Spirometry, PEF and PIF measurements were performed in the first and the last day of hospitalisation. Peak inspiratory flow was obtained using In-Check DIAL — a device which simulated airflow resistances equivalent to Turbuhaler, Diskus and Aerolizer respectively.

Results: The significant improvement in PIF was observed only in patients with COPD. There were no statistically significant correlations between PIF and both FEV₁ and PEF except those in the first day of hospitalization in COPD patients ($r = 0.66$ – -0.81). Optimal PIF was achieved in all patients only with Diskus.

Conclusions: Measurements of peak inspiratory flow are useful in choosing the most suitable DPI for patients with COPD and asthma exacerbations. We conclude that in those patients, PIF measurement should complement a standard spirometry.

Key words: peak inspiratory flow, Diskus, Turbuhaler, Aerolizer, exacerbation of asthma and COPD

Pneumonol. Alergol. Pol. 2007; 75: 324–330

Streszczenie

Wstęp: Jednym z parametrów determinujących prawidłową depozycję leków przyjmowanych z inhalatorów typu DPI (*dry powder inhaler*) jest odpowiedni przepływ wdechowy. Celem pracy była ocena zmienności szczytowego przepływu wdechowego (PIF) w umiarkowanym i ciężkim zaostrzeniu astmy i POChP oraz ustalenie ewentualnych zależności między wartościami PIF a wybranymi parametrami spirometrycznymi.

Materiał i metody: Do badania włączono 17 chorych na POChP (4 kobiety) i 11 chorych na astmę (8 kobiet). Oznaczono PIF, natężoną objętość wydechową pierwszosekundową (FEV₁) i PEF w pierwszym i ostatnim dniu hospitalizacji. Szczytowy przepływ wdechowy badano przy użyciu In-Check DIAL firmy Clement Clarke z zastawkami imitującymi opory Dysku (D), Turbuhalera (T) i Aerolizera (A).

Wyniki: W trakcie hospitalizacji uzyskano statystycznie istotną poprawę wartości PIF u chorych na POChP, odpowiednio o: D — 14%, T — 13%, A — 7%. Nie wykazano korelacji między PIF a FEV₁ i PEF za wyjątkiem zaostrzenia POChP ($r = 0.66$ – -0.81). Optymalny PIF u wszystkich chorych uzyskano jedynie dla Dysku.

Wnioski: W leczeniu zaostrzeń chorób bronchoobturacyjnych, szczególnie POChP, pomiar PIF jest pomocny w doborze odpowiedniego systemu inhalacyjnego i powinien stanowić uzupełnienie standardowej spirometrii.

Słowa kluczowe: szczytowy przepływ wdechowy, Dysk, Turbuhaler, Aerolizer, zaostrzenie astmy i POChP

Pneumonol. Alergol. Pol. 2007; 75: 324–330

Adres do korespondencji: Marcin Grabowski, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu, ul. Traugutta 57/59, 50–417 Wrocław, tel. (071) 733 24 24

Praca wpłynęła do Redakcji: 19.04.2007 r.
Copyright © 2007 Via Medica
ISSN 0867–7077

Tabela 1. Charakterystyka badanej grupy

Table 1. Characteristics of investigated group

	Astma <i>Asthma</i> (n = 11)	POChP <i>COPD</i> (n = 17)	Przedział ufnosci <i>Confidence interval</i>
Płeć/ <i>Gender</i> (K:M/F:M)	8 : 3	4 : 13	
Średni wiek (lata) <i>Mean age (years of age)</i>	18–79 47,6 ± 22,0	54–80 68,1 ± 8,2	p = 0,003
Stopień zaawansowania choroby <i>Stage of the disease</i>	Częściowo kontrolowana/ /Partly controlled — 5 Niekontrolowana/ /Uncontrolled — 3 Nowo rozpoznana/ /New diagnosed — 3	Stopień/ /Stage II — 3 Stopień/ /Stage III — 9 Stopień/ /Stage IV — 5	
Średnie FEV ₁ przy przyjęciu <i>Mean FEV₁ at the admission</i>	1,77 ± 0,77 l (69,9 ± 16,1%)	0,94 ± 0,47 l (33,2 ± 10,0%)	p = 0,002
Średni FVC przy przyjęciu <i>Mean FVC at the admission</i>	2,59 ± 0,81 l (82,1 ± 13,9%)	2,37 ± 1,30 l (63,8 ± 24,3%)	NS

Wstęp

Astma oskrzelowa i przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) są schorzeniami, w których przebiegu dochodzi do upośledzenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe. W naturalnej historii obu chorób występują okresy remisji i zaostrzeń. Złotym standardem w diagnozowaniu oraz monitorowaniu przebiegu astmy i POChP jest spirometria [1, 2]. Pomiar podstawowych parametrów spirometrycznych (natężona objętość wydechu pierwszosekundowa [FEV₁, *forced expiratory volume in one second*], natężona pojemność życiowa [FVC, *forced vital capacity*], FEV₁/FVC, maksymalny przepływ wydechowy [PEF, *peak expiratory flow*]) pozwala na obiektywną ocenę stopnia nasilenia obturacji i jej zmienności w czasie zaostrzenia choroby. Równie ważnym parametrem, nieoznaczanym jednak rutynowo, jest szczytowy przepływ wdechowy (PIF, *peak inspiratory flow*). Poza umiejętnością obsługi inhalatora oraz właściwościami aerozolu i stopniem depozycji leku z inhalatora proszkowego (DPI, *dry powder inhaler*) jest to parametr pozwalający prognozować skuteczność leczenia inhalacyjnego. Odpowiednio wysokie wartości PIF decydują bowiem o stopniu depozycji leku w drogach oddechowych [3]. Ocena PIF za pomocą zastawek imitujących opory generowane przez poszczególne inhalatory proszkowe w trakcie zaostrzenia astmy i POChP pozwala wybrać moment, kiedy możliwa jest zmiana systemu inhalacyjnego [4].

W literaturze światowej opublikowano niewiele badań klinicznych oceniających przydatność zmienności PIF w monitorowaniu pacjentów z zaostrze-

niem astmy i POChP [5, 6]. Mało jest również danych pozwalających na ustalenie zależności pomiędzy PIF a parametrami spirometrycznymi [7].

Materiał i metody

Do badania zakwalifikowano 28 chorych hospitalizowanych w Klinice Chorób Wewnętrznych i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu z powodu zaostrzenia astmy lub POChP, u których zaostrzenie miało przebieg umiarkowany lub ciężki. Podstawowe dane demograficzne charakteryzujące obie grupy zgromadzono w tabeli 1.

U chorych na astmę maksymalny przepływ wydechowy (PEF) wynosił poniżej 80% wartości należnej lub osobniczo najlepszej, po podaniu wstępnej dawki leku rozszerzającego oskrzela, i utrzymywał się poniżej tej wartości dłużej niż 2 godziny mimo leczenia. Natomiast kryteriami spirometrycznymi i gazometrycznymi włączenia do badania u chorych z zaostrzeniem POChP było pogorszenie parametrów spirometrycznych, definiowanych jako spadek wartości FEV₁ poniżej 1 litra lub o co najmniej 20% w stosunku do wartości w okresie stabilnym. Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu w czasie hospitalizacji otrzymywali leczenie zgodnie ze standardami Światowej Inicjatywy Zwalczania Astmy (GINA, *Global Initiative for Asthma*) lub Światowej Inicjatywy Zwalczania Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (GOLD, *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*).

U każdego z badanych wykonano 2-krotnie spirometrię (MasterScope, Viasys, kalibrowany codziennie) z próbą rozkurczową (po nebulizacji 2,5 mg salbutamolu). Badanie 1. wykonywano w dniu przyję-

Tabela 2. Liczba chorych (%), którzy uzyskali optymalny przepływ wdechowy dla poszczególnych inhalatorów**Table 2. The amount of patients (in %) who achieved optimal flow through perspective inhalators**

	Dysk/Disk		Turbuhaler		Aerolizer	
	bad./inv. 1	bad./inv. 2	bad./inv. 1	bad./inv. 2	bad./inv. 1	bad./inv. 2
Astma/Asthma (n = 11)	11 (100)	11 (100)	8 (72)	11 (100)	5 (45)	6 (55)
POChP/COPD (n = 17)	17 (100)	17 (100)	3 (18)	6 (35)	1 (6)	1 (6)

Tabela 3. Średnie wartości PIF w 1. i ostatnim dniu hospitalizacji dla badanych inhalatorów**Table 3. Mean values of PIF in the 1st and the last day of hospitalisation for all investigated inhalators**

PIF [l/min]	Dysk/Disk		Turbuhaler		Aerolizer	
	bad./inv. 1	bad./inv. 2	bad./inv. 1	bad./inv. 2	bad./inv. 1	bad./inv. 2
Astma/Asthma (n = 11)	102 ± 35	117 ± 28	69 ± 23	82 ± 15	107 ± 41	133 ± 32*
POChP/COPD (n = 17)	71 ± 22	81 ± 22*	48 ± 14	53 ± 16*	75 ± 28	80 ± 25*

*p < 0,05

Tabela 4. Korelacje pomiędzy wiekiem a wartościami PIF w 1. i ostatnim dniu hospitalizacji dla badanych inhalatorów**Table 4. Correlations between age and PIF values in the 1st and the last day of hospitalisation for all investigated inhalators**

	Dysk/Disk		Turbuhaler		Aerolizer	
	bad./inv. 1	bad./inv. 2	bad./inv. 1	bad./inv. 2	bad./inv. 1	bad./inv. 2
Wiek/Age	-0,67*	-0,54*	-0,64*	-0,61*	-0,66*	-0,68*

*p < 0,05

cia do szpitala, badanie 2. w okresie stabilizacji stanu klinicznego chorego — w dniu wypisu [8]. Jednocześnie wykonywano pomiary PEF uzupełnione o badanie PIF przy użyciu In-Check DIAL firmy Clement Clarke z zastosowaniem zastawek imitujących opory wdechowe dla Dysku (D), Aerolizera (A) i Turbuhalera (T). Od wszystkich osób włączonych do badania zebrano wywiad chorobowy obejmujący dane dotyczące choroby obecnej, chorób współistniejących i chorób przebytych oraz palenia tytoniu i stosowanego dotychczas leczenia. Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Akademii Medycznej we Wrocławiu.

Analizę statystyczną wykonano za pomocą pakietu STATISTICA 6.0. Zastosowano test Manna-Whitneya, test znaków oraz współczynnik korelacji liniowej Pearsona.

Wyniki

Odsetek chorych, którzy uzyskiwali optymalny szczytowy przepływ wdechowy na zastawkach imitujących opory, przedstawiono w tabeli 2.

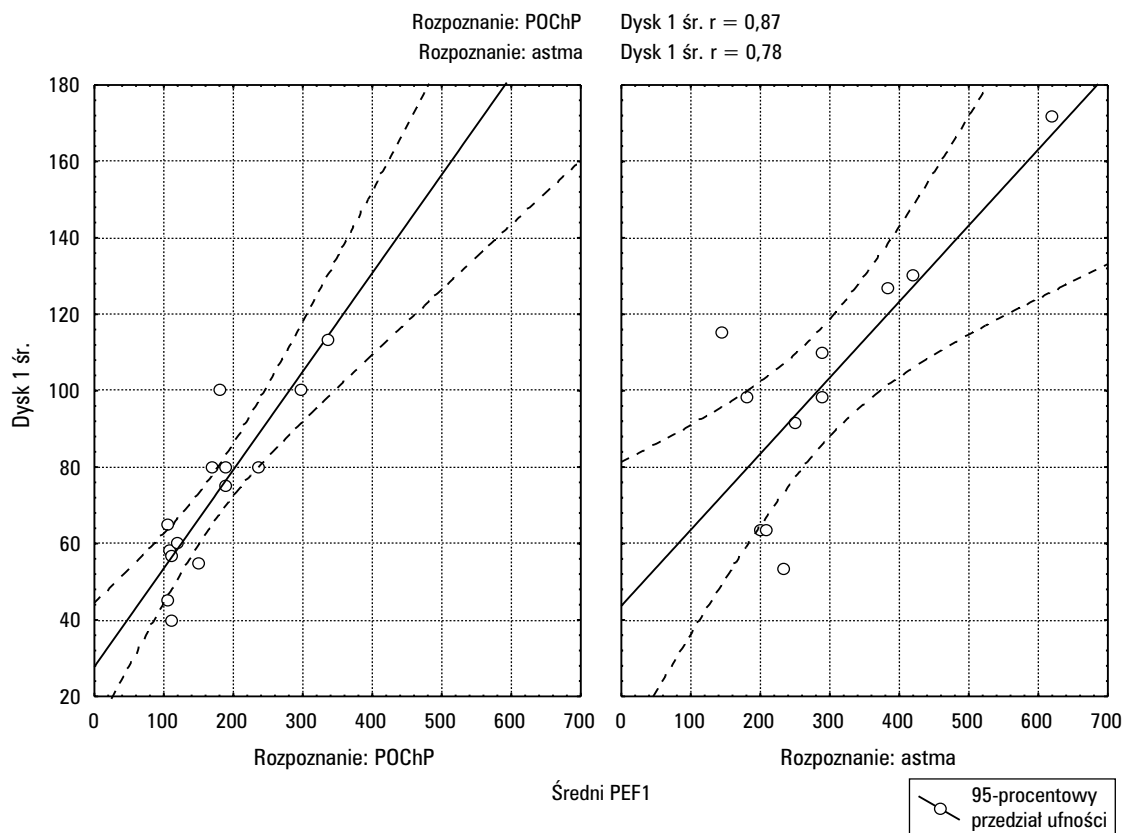
Chorzy na astmę uzyskiwali — i na początku, i na końcu badania — lepsze wartości przepływów

wdechowych niż pacjenci hospitalizowani z powodu zaostrzenia POChP. Natomiast w trakcie leczenia chorzy na POChP uzyskali statystycznie istotną poprawę przepływów na zastawkach imitujących opory dla Dysku, Turbuhalera i Aerolizera odpowiednio o D: 14%, T: 13%, A: 7% oraz poprawę PEF (167,9 ± 69,6 vs. 184,0 ± 80,2 l/min, p = 0,043), natomiast u chorych na astmę poprawa wartości PIF (D: 15%, T: 17%, A: 26%) była statystycznie istotna tylko przy zastawce z oporem aerolizera (tab. 3).

W badaniu uzyskano statystycznie istotne ujemne korelacje pomiędzy wiekiem a wartościami PIF uzyskiwanymi na wszystkich typach inhalatorów zarówno w badaniu 1., jak i 2. (tab. 4).

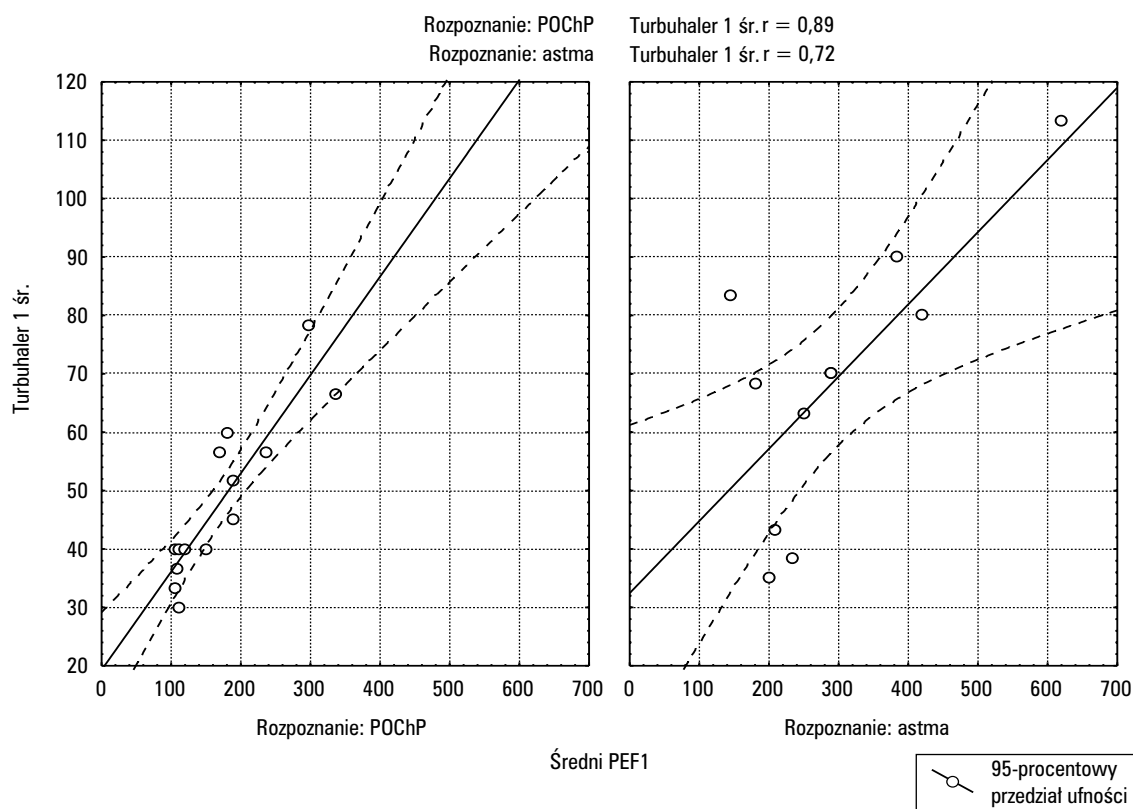
W okresie zaostrzenia odnotowano statystycznie istotne wysokie dodatnie korelacje pomiędzy wartościami PEF i FEV₁ a PIF dla wszystkich rodzajów zastawek w grupie chorych na POChP (ryc. 1–3), natomiast w okresie stabilnym choroby nie wykazano statystycznie istotnych korelacji pomiędzy FEV₁ a PIF (tab. 5).

W grupie chorujących na astmę wykazano statystycznie wysoko istotne dodatnie korelacje pomiędzy przepływami wdechowymi a PEF (ryc. 1–3). Nie było korelacji pomiędzy PIF a FEV₁. Po-



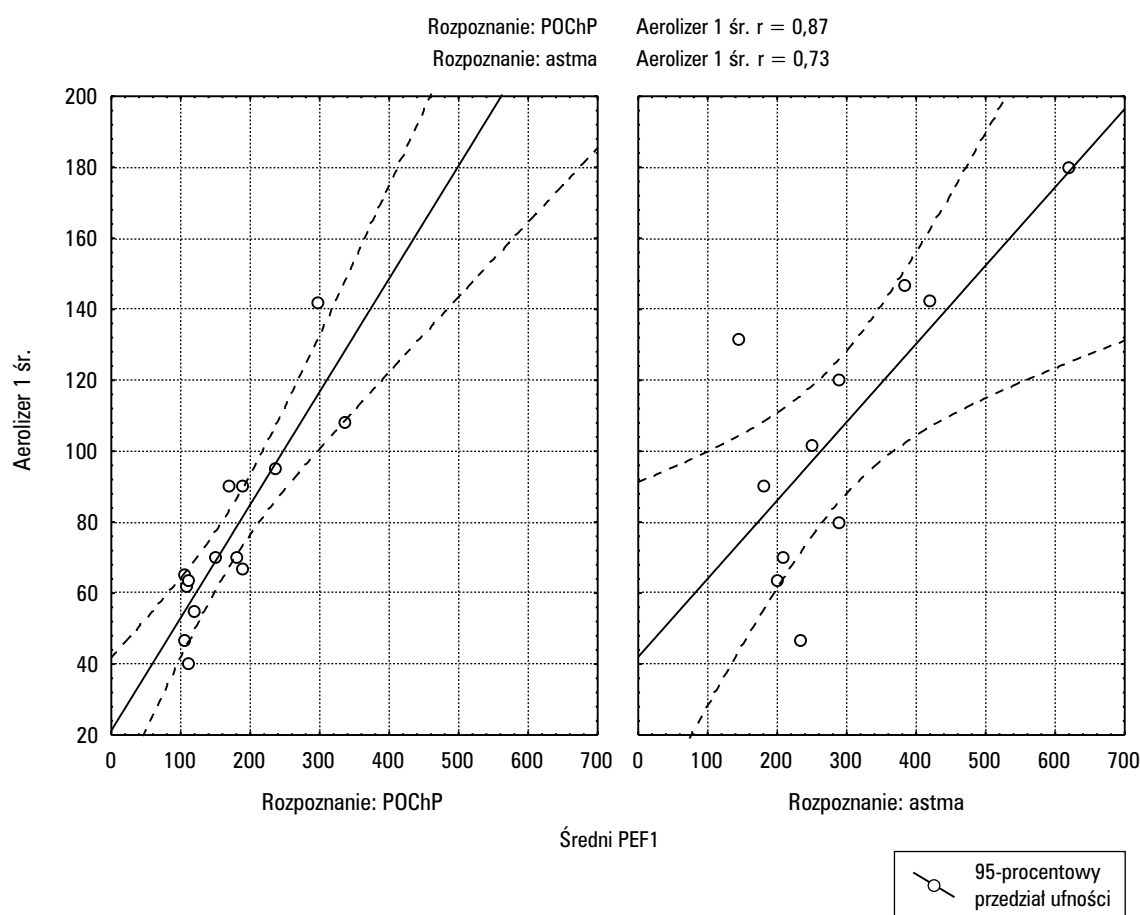
Rycina 1. Zależność pomiędzy PEF a PIF dla Dysku w badaniu 1. dla obu grup pacjentów

Figure 1. Correlation between PEF and PIF for Diskus in the 1st checkup in both groups of patients



Rycina 2. Zależność pomiędzy PEF a PIF dla Turbuhalera w badaniu 1. dla obu grup pacjentów

Figure 2. Correlation between PEF and PIF for Turbuhaler in the 1st checkup in both groups of patients



Rycina 3. Zależność pomiędzy PEF a PIF dla Aerolizera w badaniu 1. dla obu grup pacjentów

Figure 3. Correlation between PEF and PIF for Aerolizer in the 1st checkup in both groups of patients

Tabela 5. Korelacje pomiędzy PEF i FEV₁ a PIF u pacjentów w okresie zaostrzenia POChP (1. badanie) i po zaostrzeniu (2. badanie)

Table 5. Correlations between PEF, FEV₁ and PIF in patients with COPD in the exacerbation (1st checkup) and after exacerbation (2nd checkup)

	PIF D1	PIF T1	PIF A1		PIF D2	PIF T2	PIF A2
PEF 1	0,87*	0,89*	0,88*	PEF 2	0,60*	0,61*	0,62*
FEV ₁ 1	0,82*	0,77*	0,75*	FEV ₁ 2	0,27	0,30	0,28

* $p < 0,05$

dobne zależności wykazano w okresie stabilnym choroby (tab. 6).

W żadnej z badanych grup nie obserwowano korelacji pomiędzy wartościami PIF a FVC.

Omówienie

Większość badań nad zmiennością PIF przeprowadzono do tej pory u dzieci w przebiegu zaostrzenia astmy. Wnioskowano w nich, że w tej grupie chorych możliwe jest skuteczne przyjmo-

wanie leku zarówno z Turbuhalera, jak i Dysku [6, 9, 10]. Wcześniejsze badania przeprowadzone u dorosłych w stabilnych okresach POChP i astmy wykazały, że tylko 10–19% pacjentów nie jest w stanie osiągnąć PIF optymalnego dla Turbuhalera [4, 11].

Broeders i wsp. wykazali, że 7% chorych na ciężką postać POChP nie jest w stanie prawidłowo przyjąć inhalacji z Dysku, a 19% z Turbuhalera. Pozostałe grupy pacjentów były w stanie prawidłowo przyjąć lek [12]. Natomiast Dewar i wsp. [13]

Tabela 6. Korelacje pomiędzy PEF i FEV₁ a PIF u pacjentów w okresie zaostrzenia astmy (1. badanie) i po zaostrzeniu (2. badanie)**Table 6. Correlations between PEF, FEV₁ and PIF in patients with asthma in the exacerbation (1st checkup) and after exacerbation (2nd checkup)**

	PIF D1	PIF T1	PIF A1		PIF D2	PIF T2	PIF A2
PEF 1	0,79*	0,72*	0,73*	PEF 2	0,72	0,85*	0,83*
FEV ₁ 1	0,52	0,39	0,46	FEV ₁ 2	0,57	0,70	0,62

*p < 0,05

wykazali, że nawet pacjenci chorujący na ciężką postać POChP są w stanie prawidłowo przyjmować lek z Turbuhalera. W badaniu obejmującym 185 chorych na astmę i POChP w okresie stabilnym i przy użyciu takich samych zastawek imitujących opór DPI, jak w badaniu autorów niniejszego artykułu, Droszcz i Droszcz [14] wykazali, że wszyscy — z wyjątkiem jednej chorej — osiągnęli optymalny PIF dla Dysku. Dla zastawki Turbuhalera odsetek chorych na astmę i POChP, którzy uzyskali przepływ optymalny, wynosił odpowiednio 69 i 39, natomiast dla zastawki Aerolizera wartości te wynosiły zaledwie 37 i 10. Na podstawie osiągniętych wyników autorzy ci postulowali niestosowanie Aerolizera u chorych z rozpoznaniem POChP.

Przeprowadziliśmy badanie, w którym porównywaliśmy wartości PIF osiągane w okresie zaostrzenia choroby wymagającego hospitalizacji i bezpośrednio po jego zakończeniu. Wykazano, że w przebiegu ciężkich zaostrzeń astmy i szczególnie POChP odsetek pacjentów, którzy są w stanie uzyskać optymalne przepływy dla Turbuhalera i Aerolizera, jest niski. Podobne wyniki uzyskał van der Palen, u którego z 8 pacjentów w przebiegu zaostrzenia choroby obturacyjnej tylko 4 mogło wygenerować przepływy optymalne dla Turbuhalera [4]. Wydaje się więc, że te inhalatory proszkowe powinno się stosować z dużą ostrożnością u pacjentów w zaostrzeniu choroby. Zastrzeżenie to dotyczy przede wszystkim Aerolizera, dla którego zaledwie 45% chorych na astmę i 7% chorych na POChP osiągało optymalny PIF. Natomiast należy podkreślić, że wszyscy pacjenci w okresie zaostrzenia choroby byli w stanie wygenerować minimalny PIF przez zastawkę In-Check, odpowiadającą oporom w Dysku.

Po uzyskaniu stabilizacji objawów choroby średnia wartość PIF znacząco wzrosła. Chorujący na POChP uzyskali statystycznie istotną poprawę PIF na zastawkach imitujących wszystkie 3 inhalatory (tab. 3), jednak nadal tylko 1 pacjent w tej grupie chorych był w stanie wygenerować optymalny przepływ wdechowy dla Aerolizera. W dostępnej literaturze nie ma badań opisujących zmienność

wartości PIF w okresie zaostrzenia i stabilizacji POChP w tej samej grupie pacjentów. Uzyskany wynik sugeruje, że Aerolizer nie powinien być stosowany w chorych na zaawansowaną postać POChP także w okresie stabilizacji objawów choroby.

W badaniu autorów na uwagę zasługuje negatywny wpływ wieku na zdolność generowania PIF. Podobny wynik uzyskali Jarvis i wsp. [15] w opublikowanym ostatnio badaniu dotyczącym chorych na POChP w podeszłym wieku, powyżej 65. roku życia. Wydaje się więc, że w tej grupie chorych pomiar PIF powinno się szczególnie zalecać w celu doboru odpowiedniego inhalatora proszkowego.

Związek pomiędzy PIF a PEF wielokrotnie został już w literaturze wykazany. Jest niewiele badań, które zajmują się związkiem pomiędzy PIF a FEV₁. We wspomnianym już badaniu Dewar i wsp. [13] wykazano jedynie niewielką dodatnią korelację pomiędzy PIF a PEF, FEV₁ i FVC u pacjentów z ciężką postacią POChP. W naszym badaniu korelacje pomiędzy PIF a FEV₁ są jednak wyższe, a niekiedy istotne statystycznie, podobnie jak w badaniach Brown i wsp. [16] oraz Engel i wsp. [17]. Różnice w wysokości i istotności korelacji w badaniu autorów pomiędzy chorującymi na POChP i astmę należy wiązać z mniejszą liczbą pacjentów hospitalizowanych z powodu zaostrzenia astmy oraz większą heterogennością tej grupy badanych.

Wartości parametrów wydechowych nie pozwalają na prognozowanie wartości PIF, nie można więc na ich podstawie jednoznacznie wskazać, jaki inhalator proszkowy może być skutecznie stosowany. Jednak istnienie słabej korelacji między parametrami wydechowymi i wdechowymi wskazuje, że im niższe wartości parametrów wydechowych, tym bardziej zasadne jest oznaczenie wartości PIF dla optymalnego sposobu terapii wziewnej. W leczeniu ciężkich zaostrzeń astmy i POChP wydaje się więc celowe stosowanie systemów, które nie wymagają generowania wysokich przepływów wdechowych; przede wszystkim nebulizatorów pneumatycznych lub indywidualnych inhalatorów podciśnieniowych (typu MDI) z komorą inhalacyjną [18].

Autorzy wykazali, że w leczeniu ciężkich zaostżeń astmy i szczególnie POChP należy z dużą ostrożnością stosować Turbuhaler i Aerolizer ze względu na zbyt mały odsetek pacjentów, którzy są w stanie uzyskać optymalne przepływy dla tych inhalatorów proszkowych. Uzyskane wyniki nie są jednoznaczne, przed wszystkim ze względu na niewielką liczbę chorych biorących udział w badaniu. Wskazane byłoby przeprowadzenie podobnie zaplanowanego, wieloośrodkowego badania obejmującego większą liczbę pacjentów.

Wnioski

1. Pomiar PIF powinien być uzupełnieniem standardowego badania spirometrycznego u chorych z ciężkim zaostżeniem astmy i POChP.
2. W terapii inhalacyjnej u chorych z zaostżeniem astmy lub POChP należy stosować inhalatory wymagające możliwie małego przepływu wdechowego.

Piśmiennictwo

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2006.
2. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Revised 2006.
3. Richter K. Successful use of DPI systems in asthmatic patients-key parameters. *Respir. Med.* 2004; 98 (supl. B): S22–S27.
4. Palen van der J. Peak inspiratory flow through diskus and turbuhaler, measured by means of a peak inspiratory flow meter (In-Check DIAL). *Respir. Med.* 2003; 97: 285–289.
5. Brown P.H., Ning A.C.W.S., Greening A.P. i wsp. Peak inspiratory flow through Turbuhaler in acute asthma. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1940–1941.
6. Bentur L., Mansour Y., Hamzani Y. i wsp. Measurement of Inspiratory Flow in Children. *Pediatric Pulmonology* 2004; 38: 304–307.
7. Reddy R., Cook T., Tenholder M.F. Bronchodilatation and the inspiratory flow volume curve. *Chest* 1996; 110; 5: 1226–1228.
8. Liebhart E., Liebhart J. Badania spirometryczne w astmie oskrzelowej. W: Małolepszy J. (red.). *Choroby alergiczne i astma*. Volumes, Wrocław 1996: 411–424.
9. Kamps A.W., Brand P.L., Roorda R.J. Variation of peak inspiratory flow through dry powder inhalers in children with stable and unstable asthma. *Pediatr. Pulmonol.* 2004; 37: 65–70.
10. Aguilar M.P., Mallol V.J. Maximum inspiratory flows in healthy children and asthmatics 4 to 8 years old. The implications for the inhalation of drugs in powder form. *Arch. Bronconeumol.* 2000; 36: 73–76.
11. Cegla U.H. Pressure and inspiratory flow characteristics of dry powder inhalers. *Respir. Med.* 2004; 98 (supl. A): S22–S28.
12. Broeders M.E., Molema J., Hop W.C. Inhalation profiles in asthmatics and COPD patients: reproducibility and effect of instruction. *J. Aerosol. Med.* 2003; 16: 131–141.
13. Dewar M.H., Jamieson A., McLean A., Crompton G.K. Peak inspiratory flow through Turbuhaler in chronic obstructive airways disease. *Respir. Med.* 1999; 93: 342–344.
14. Droszcz W., Droszcz P. Ambulatoryjne kryteria doboru inhalatora proszkowego na podstawie pomiaru szczytowego przepływu wdechowego. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2002; 70: 490–495.
15. Jarvis S. Inhaled therapy in elderly COPD patients; time for re-evaluation? *Age Ageing.* 2007; 36: 213–218.
16. Brown P.H., Ning A.C., Greening A.P., McLean A., Crompton G.K. Peak inspiratory flow through Turbuhaler in acute asthma. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1940–1941.
17. Engel T., Heinig J.H., Madsen F., Nikander K. Peak inspiratory flow and inspiratory vital capacity of patients with asthma measured with and without a new dry-powder inhaler device (Turbuhaler). *Eur. Respir. J.* 1990; 3: 1037–1041.
18. Newman S.P. A comparison of lung deposition patterns between different asthma inhalers. *J. Aerosol. Med.* 1995; 8 (supl. 3): S21–S26, discussion: S27.