

Glikokortykosteroidy w nebulizacji – między lekiem, inhalatorem i pacjentem

Nebulized corticosteroids – between the drug, the inhaler and the patient

Summary

Factors influencing the properties of the aerosol cloud, pulmonary deposition and clinical effectiveness of drugs used by nebulization are discussed. Attention was paid to the huge variety of nebulization equipment, including mesh nebulizers. The indications for the use of corticosteroids (CS) in nebulization in the treatment of respiratory diseases in children and adults were reiterated. A comparative analysis of various CS available in the nebulization formulation was made. Attention was paid to the elements determining the clinical effectiveness of nebulized CS such as the drug, inhaler (nebulizer) and the patient. The necessity of using the electronic dose calculator in calculating the effective dose of CS in nebulisation was emphasized.

Keywords: nebulized corticosteroids, budesonide, nebulization, mesh nebulizer, asthma, children, adults.

Słowa kluczowe: glikokortykosteroidy w nebulizacji, budezonid, nebulizacja, inhalator siateczkowy, astma, dzieci, dorośli.

**Prof. zw. dr hab. n. med. Andrzej Emeryk¹,
dr n. med. Justyna Emeryk²**

¹ *Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej UM w Lublinie*

² *Katedra i Zakład Pielęgniarstwa Internistycznego UM w Lublinie*

Kierownik: dr hab. n. med. Agnieszka Zwolak

Celem artykułu jest przekazanie czytelnikom wiedzy na temat różnych uwarunkowań wiążących się ze stosowaniem glikokortykosteroidów (GKS) w nebulizacji. Szczególną uwagę zwrócono na techniczne aspekty nebulizacji z wykorzystaniem różnych typów inhalatorów, w tym inhalatorów siateczkowych, oraz na możliwy wpływ formulacji budezonidu na efekt kliniczny.

Płuca jako cel dla leku inhalacyjnego są narządem o wysoce złożonej strukturze i przebiega w nich wiele specyficznych procesów farmakokinetycznych, takich jak (1):

- depozycja cząstek leku w drogach oddechowych i pęcherzykach płucnych;
- oczyszczania śluzowo-rzęskowe i makrofagowe;
- wchłanianie do tkanki płucnej;
- retencja w tkance płucnej i metabolizm tkankowy;
- klirens absorpcyjny leku do krążenia systemowego.

W przypadku każdego leku inhalacyjnego na ww. procesy farmakokinetyczne wpływają liczne czynniki związane z formulacją leku (zawiesina, roztwór), inhalatorem (ro-

dziej urządzenia) oraz pacjentem (dziecko, dorosły, stopień edukacji). Dysponujemy wieloma metodami inhalacyjnymi (inhalatorami), a każda z nich ma swoje miejsce w aeroterapii. Dobór inhalatora dla danego pacjenta wymaga wiedzy patofizjologicznej, doświadczenia klinicznego i znajomości rynku leków inhalacyjnych i inhalatorów (2,3). Dostępne są cztery klasyczne metody generacji aerozoli medycznych i cztery typy inhalatorów (4). Są to:

- inhalator ciśnieniowy dozujący (pMDI) i jego odmiana w postaci inhalatora ciśnieniowego dozującego aktywowanego wdechem (pMDI-BA);
- inhalator cieczowy dozujący (MDLI);
- inhalator suchego proszku (DPI);
- nebulizatory.

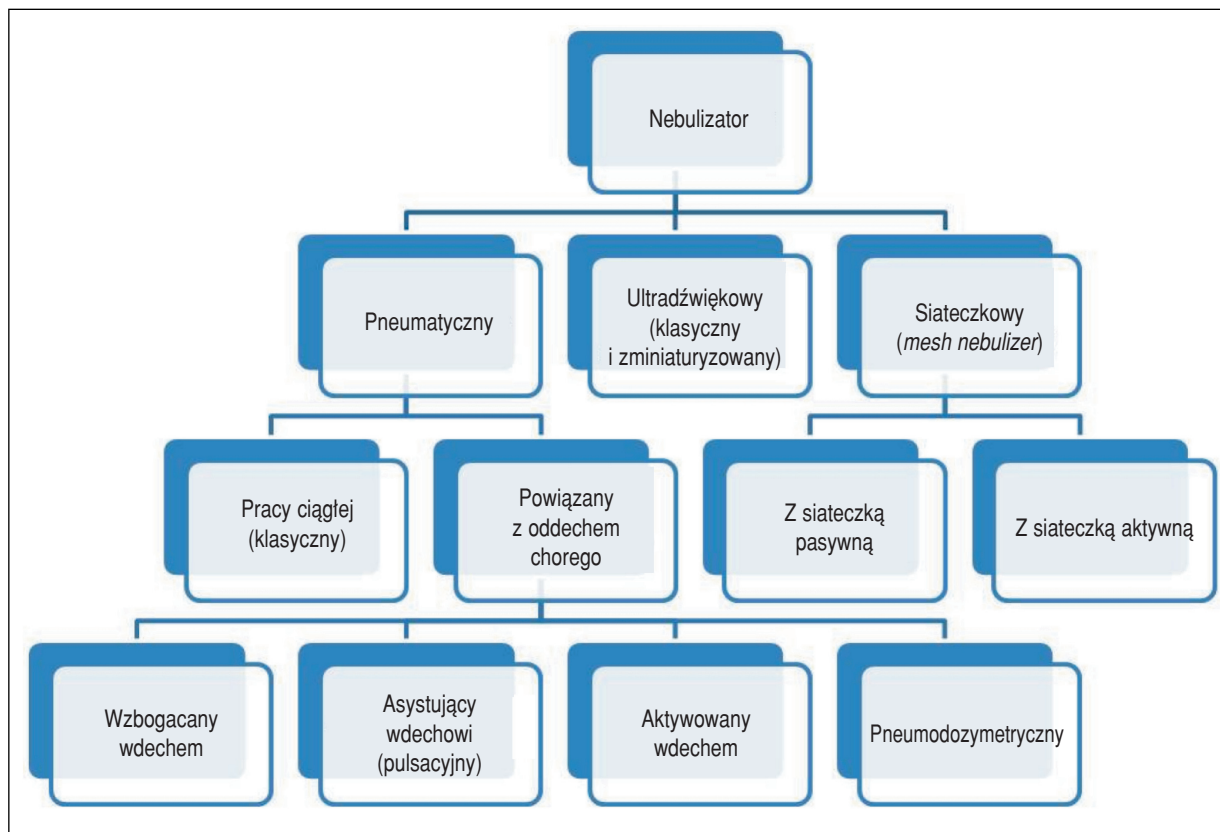
Istnieje bardzo wiele urządzeń do nebulizacji, a w ostatnich latach na rynku nebulizatorów zachodzą dynamiczne zmiany, także w Polsce (rycina 1). Szczególnie szybko rozwija się grupa nebulizatorów (inhalatorów) siateczkowych. Szeroka oferta nebulizatorów pozwala wybrać właściwy typ urządzenia najlepiej dostosowany do potrzeb i możliwości chorego oraz choroby, uwzględniając przy tym rodzaj leku. Należy zwrócić uwagę na grupę inhalatorów siateczkowych (IS), zwanych też nebulizatorami wibrującej siateczki (*vibrating mesh nebulizer*) (5). Podobnie jak w przypadku nebulizatorów pneumatycznych, IS dzielimy na urządzenia o pracy ciągłej oraz aktywowane wdechem (6). Ta najnowsza grupa urządzeń do nebulizacji przechodzi szybką ewolucję technologiczną, co znajduje odbicie na rynku, gdzie jest obecnie dostępnych ok. 10 różnych IS (w większości z siateczką aktywną) (rycina 1).

Chmurę aerolową wychodzącą z dowolnego inhalatora opisują co najmniej 4 parametry, dające lekarzowi informację o rodzaju i jakości danego aerozolu leczniczego: MMAD, FPF, FPD i GSD (tabela 1) (7). Najbardziej pożądany aerozol do terapii schorzeń dolnych dróg oddechowych powinien posiadać następujące cechy:

- MMAD w przedziale 1,0–5,0 μm ;
- FPF > 70%;
- GSD \leq 1,2.

Miejsce glikokortykosteroidów w nebulizacji w terapii chorób dróg oddechowych

Glikokortykosteroidy wziewne (wGKS), w tym w nebulizacji, znajdują zastosowanie w licznych zapalnych i obturacyjnych schorzeniach dróg oddechowych u noworodków, niemowląt, dzieci starszych i dorosłych (tabela 2) (8–14). W tabeli 2 zestawiono najczęstsze wskazania do stosowania GKS w nebulizacji u dzieci i dorosłych. Od wielu lat dwa główne wskazania to astma i zespół krupy,



Rycina 1. Podział nebulizatorów uwzględniający sposób generacji aerozolu i powiązanie z wdechem chorego

Tabela 1. Parametry chmury aerozolowej przydatne w klinice

MMAD	Mediana rozkładu masowego aerodynamicznej wielkości cząstek – średnica aerodynamiczna cząstki/kropki odpowiadająca medianie (50%) masowego rozkładu skumulowanego (w μm); parametr chmury aerozolowej informujący pośrednio o średniej wielkości cząstek
FPF	Frakcja cząstek drobnych – oznacza procentowy udział masy cząstek leku mniejszych od $5 \mu\text{m}$ w całej chmurze aerozolowej (w %)
FPD	Dawka cząstek drobnych – dawka leku inhalacyjnego znajdująca się w postaci cząstek drobnych, tj. o średnicy aerodynamicznej $< 5 \mu\text{m}$ (w μg , mg)
GSD	Geometryczne odchylenie standardowe jest miarą rozproszenia chmury aerozolowej

a wGKS są najważniejszymi lekami przeciwzapalnymi w przewlekłym postępowaniu farmakologicznym w astmie u dzieci i dorosłych (11). Ostatnio coraz mocniej wskazuje się na możliwą rolę GKS w nebulizacji w terapii zastrzeżeń astmy u dzieci (15).

GKS w nebulizacji – czym dysponujemy?

Aktualnie mamy do dyspozycji na świecie 4 różne GKS w nebulizacji. Trzy z nich występują w formie zawiesiny: budezonid (BUD), dwuproponian beklometazonu (DPB)

i propionian flutikazonu (PF). Jeden, flunizolid (F) występuje w formie roztworu. Różnią się one między sobą wieloma parametrami farmakokinetycznymi, formacją oraz wskazaniami klinicznymi. Wybrane elementy charakteryzujące GKS w nebulizacji zamieszczono w tabeli 3 (16–21). Trwają prace nad nebulizacyjną formą cyklozonidu (22).

W Polsce są zarejestrowane jedynie dwa GKS w nebulizacji: BUD oraz PF, oba w formie zawiesiny. Różnią się one istotnie między sobą aktualnymi wskazaniami klinicznymi, które są znacznie szersze dla BUD, niż PF (tabela 4).

W tym miejscu należy kolejny raz przypomnieć, iż do nebulizacji powinno się używać jedynie GKS posiadające formację dopuszczoną do nebulizacji, a stosowanie hydrokortyzonu czy GKS doustnych drogą nebulizacji jest karygodnym błędem medycznym (23).

Budezonid w nebulizacji: różne formułacje i różne inhalatory – różne efekty kliniczne?

Depozycja płucna i efekt kliniczny GKS generowanych metodą nebulizacji jest zależny od bardzo wielu czynników. Ich znajomość jest niezwykle przydatna w codziennej praktyce, gdyż pozwala na wyznaczenie optymalnej (efektywność/bezpieczeństwo) dawki leku. Najważniejsze czynniki determinujące efektywność kliniczną GKS w nebulizacji zależne od leku, inhalatora (nebulizatora) oraz pacjenta zestawiono w tabeli 5.

Wydaje się, że depozycja płucna GKS nebulizacyjnych zależy w największym stopniu od inhalatora oraz pacjenta, a w mniejszym stopniu od właściwości leku. Typ inhalatora (np.: pneumatyczny vs siateczkowy) oraz podtyp urządze-

Tabela 2. Wskazania do stosowania GKS w nebulizacji u dzieci i dorosłych. (+) – dużo jednoznacznych pozytywnych danych klinicznych, (+/-) – pojedyncze dane kliniczne i/lub efekty kliniczne niepewne

Choroba	Dzieci	Dorośli
Ostre zapalenie krtani (różne postaci)	+	+
Astma wczesnodziecięca – terapia zaostrzeń	+	Nie dotyczy
Astma wczesnodziecięca – terapia przewlekła	+	Nie dotyczy
Astma – terapia zaostrzeń	+	+/-
Astma – terapia przewlekła	+	-
POChP – terapia zaostrzeń	Nie dotyczy	+
Mukowiscydoza	+	+/-
Alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna	+	+
Przewlekła choroba płuc – prewencja	+/-	Nie dotyczy
Zapalenie oskrzelików	+	Nie dotyczy
Poinfekcyjne zarostowe zapalenie oskrzelików	+/-	Nie dotyczy

Tabela 3. Wybrane właściwości, podobieństwa i różnice między GKS w nebulizacji

	Budezonid (BUD)**	Dwupropionian beklometazonu (DPB)*	Propionian flutikazonu (PF)*	Flunizolid (F)*
Liczba oryginalnych publikacji naukowych w bazie PubMed	34	20	14	6
Dowody skuteczności klinicznej w astmie u dzieci	+++	++	++	++
Dowody skuteczności klinicznej w astmie/POChP u dorosłych	++	++	+	+
Formulacja	Zawiesina	Zawiesina	Zawiesina	Roztwór
Depozycja w drogach oddechowych u dzieci (badania <i>in vitro</i>) w % dawki nominalnej	18	21	13	25
Depozycja płucna frakcji respirabilnej (cząstki o MMAD < 5 μm) u dzieci (badania <i>in vitro</i>) w % dawki nominalnej	8–10	8	5	16
Dostępność w kraju	+	-	+	-
Obecność na rynku na świecie (w latach)	> 25	> 18	ok.15	ok. 15
Wiek rejestracji u dzieci	> 6 m.ż.	> 6 m.ż.	≥ 4 r.ż.	b.d.
Zalecana liczba dawek/dobę	1–2	2	2	2
Preparaty generyczne na świecie	Kilkanaście	-	Kilka	-

b.d. – brak danych; (+++) – bardzo dużo publikacji, silne dowody; (++) – dużo publikacji, średnio silne dowody; (+) – kilka publikacji, słabe dowody;
** – nebulizacja standardowej dawki z inhalatora pneumatycznego pracy ciągłej typu Spira Elektro 4t system (Spira M1, Respiratory Care Center);
* – nebulizacja standardowej dawki przy pomocy inhalatora pneumatycznego pracy ciągłej typu Pari NC Plus ze sprężarką Pari Turbo Boy N

nia (np.: pneumatyczny pracy ciągłej vs pneumatyczny aktywowany wdechem vs pneumodozymetryczny) istotnie decydują o depozycji płucnej. Może się ona wahać od kilkunastu procent dawki nominalnej (inhalatory pneumatyczne

pracy ciągłej) do 40–75% dawki nominalnej (inhalatory siateczkowe oraz niektóre inhalatory pneumatyczne pneumodozymetryczne) (28–34). Jak istotnie na wielkość depozycji płucnej wpływa typ nebulizatora oraz technika oddychania

Tabela 4. Wskazania do stosowania BUD oraz PF w zawieszynie do nebulizacji (zgodnie z ChPL)		
Lek	Wskazania (wg ChPL)	Wiek rejestracji
Budezonid (BUD)	1. Astma – gdy stosowanie pMDI lub DPI jest niewłaściwe 2. Zespół krup – ostrego zapalenia krtani, tchawicy i oskrzeli – niezależnie od etiologii, wiążące się z istotnym zwężeniem górnych dróg oddechowych, dusznością lub „szczekającym” kaszlem i prowadzące do zaburzeń oddychania 3. Zaostrzenie POChP w przypadku gdy stosowanie BUD w postaci zawiesziny do nebulizacji jest uzasadnione.	≥ 6 m.ż.
Propionian flutikazonu (PF)	1. Dorośli i młodzież w wieku powyżej 16 lat: zapobiegawczo, w astmie ciężkiej u pacjentów wymagających stosowania dużych dawek GKS w lub doustnych 2. Dzieci w wieku od 4 do 16 lat w leczeniu zaostrzenia astmy	≥ 4 r.ż.

Tabela 5. Elementy wpływające na efektywność kliniczną GKS w nebulizacji (24–27)		
Lek	Inhalator (nebulizator)	Pacjent
<ul style="list-style-type: none"> • Postać – formułacja (zawieszina/roztwór) • Cechy fizyczne kryształków BUD • Stężenie leku – rozcieńczenie • Właściwości fizykochemiczne cząstek aerozolu (lepkość, napięcie powierzchniowe, siła jonowa, rozpuszczalność) 	<ul style="list-style-type: none"> • Rodzaj i podtyp nebulizatora (patrz rycina 1) • Wydatek płynu • Wielkość przepływu • Objętość przestrzeni rezydualnej komory nebulizacyjnej • FPF, MMAD i GSD leku z danego inhalatora 	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek, masa i wysokość ciała • Liczba oddechów/min • Objętość oddechowa • % fazy wdechu/wydechu • Tor oddychania (nosowy vs ustno-nosowy vs ustny) • Technika oddychania • Rodzaj choroby dróg oddechowych • Czas retencji leku na powierzchni nabłonka • Inhalacja przez ustnik/maseczkę

Tabela 6. Wielkość depozycji płucnej BUD (w % dawki nominalnej) u dzieci ze świszczącym oddechem w wieku 31–38 m.ż. w zależności od metody nebulizacji i współpracy dziecka		
Metoda nebulizacji	Depozycja płucna (% dawki nominalnej)	Komentarz
Inhalator pneumatyczny pracy ciągłej, maseczka, płacz dziecka podczas nebulizacji	1,0	Brak efektu klinicznego w chorobach dolnych dróg oddechowych, w tych warunkach nie powinno się prowadzić nebulizacji
Inhalator pneumatyczny pracy ciągłej, maseczka, spokojne oddychanie, dobra współpraca dziecka	8,0	Pełny efekt kliniczny zależy od wyliczenia prawidłowej dawki leku, należy zastosować kalkulator (algorytm) dawkowania
Inhalator siateczkowy (IS), maseczka, spokojne oddychanie, dobra współpraca chorego	36,0	Możliwy większy od oczekiwanego efekt klin

chorego pokazuje praca Schuepp i wsp. (35). Autorzy ci ocenili wielkość depozycji płucnej (w % dawki nominalnej) w grupie dzieci ze świszczącym oddechem w wieku 31–38 m.ż. inhalowanych standardową dawką BUD znakowanego technetem 99 z inhalatora pneumatycznego pracy ciągłej (Pari LC Plus®, MMAD – 4,2 µm) lub IS (Pari e-Flow®, MMAD – 2,5 µm). Wyniki zestawiono w tabeli 6.

Ostatnio wykonane badania *in vitro* pokazują, że cząstki różnych preparatów BUD obecnych na rynku w Polsce są właściwie zmikronizowane, a w procesie deagregacji (za pomocą sił nebulizatora) są rozbijane do jeszcze mniejszych cząstek, łączone z powietrzem (aerolizacja) i przenoszone w chmurze aerozolowej do dróg oddechowych chorego, gdzie są deponowane (36). Jednocześnie

wiadomo, że różne IS mogą produkować aerozol BUD o różniących się parametrach chmury aerozolowej. Brak jest jednak badań klinicznych mogących potwierdzić lub wykluczyć wpływ tych różnic na efekty kliniczne.

Kolejnym elementem mogącym rzutować na efektywność kliniczną jest formuła danego GKS. GKS używane do nebulizacji występują jako roztwór (gdy lek jest całkowicie rozpuszczony) oraz jako zawiesina (gdy lek występuje w postaci nierozpuszczalnych drobnych cząstek stałych rozproszonych w cieczy). O'Callaghan i wsp. wykazali, że (37):

- formuła leku do nebulizacji decyduje o wielkości zmienności dawki inhalowanej;
- GKS w zawiesinach (PF, BDP) wykazują większą zmienność, niż GKS w roztworze (flunizolid);
- roztwór GKS w nebulizacji cechuje większa depozycja płucna, niż GKS w zawieszynie.

Wielkość depozycji płucnej z reguły przekłada się na efektywność kliniczną i dawkowanie danego leku. Już przed 10 laty wykazano, że czterokrotnie mniejsza dawka BUD podawana z inhalatora siateczkowego Pari eFlow® (o bardzo wysokiej depozycji płucnej) jest tak samo efektywna przeciwzapalnie i bezpieczna, jak 250 µg BUD z inhalatora pneumatycznego pracy ciągłej Pari LC Plus® (przeciętna depozycja płucna – patrz tabela 3) u dzieci z astmą, przy znacznie krótszym czasie nebulizacji z inhalatora Pari eFlow® (38). Prawdopodobnie istotny wpływ na powyższe efekty kliniczne miała różnica w charakterystyce obu chmur aerozolowych. MMAD dla BUD z inhalatora Pari eFlow® jest bowiem prawie dwa razy mniejsze (2,5 µm) niż MMAD dla BUD z Pari LC Plus® (4,2 µm) (37). Jednakże nie tylko wartość MMAD czy FPF określa jakość aerozolu leczniczego i związaną z tym wielkość depozycji płucnej. Powinno się jeszcze wziąć pod uwagę wartość GSD. Teoretyczna analiza przeprowadzona przez Sosnowskiego wskazuje, że aerozol o niższej wartości MMAD, ale większej wartości GSD będzie wykazywał mniejszą całkowitą depozycję w docelowym obszarze dróg oddechowych, niż aerozol o wyższej MMAD, ale mniejszym GSD (36).

Podsumowanie

Przedstawione powyżej rozważania nakazują zachowanie szczególnej ostrożności przy stosowaniu leków w nebulizacji, w tym tak bardzo często przepisywanych przez lekarzy GKS. Po pierwsze, zgodnie z aktualnymi wytycznymi (11,39), ale też i zaleceniami polskich ekspertów (40) ten rodzaj terapii inhalacyjnej wdrażamy u pacjentów z chorobą dolnych dróg oddechowych w kilku określonych sytuacjach klinicznych. Najczęstsze z nich, to:

- chory nie może wykonać odpowiednio silnego i głębokiego wdechu (przepływ wdechowy > 30–60 l/min), gwarantującego poprawne używanie DPI lub pMDI-BA;
- w przypadku nietolerancji leku z pMDI, pMDI-BA lub DPI, czy też u chorych nieprzytomnych;
- chory lub rodzice/opiekunowie dziecka preferują nebulizację.

Po drugie, nebulizatory różnią się znacznie między sobą wieloma parametrami technicznymi rzutującymi istotnie na charakter chmury aerozolowej, wielkość depozycji płucnej

i efekt kliniczny (41–44). Prawdopodobnie dotyczy to także IS (44). Wobec powyższego należy stosować nebulizatory przebadane (*in vitro* lub *in vivo*) z danym lekiem nebulizacyjnym.

Po trzecie, należy pamiętać, że u dzieci poniżej 5. r.ż., ze względu na odmienne uwarunkowania anatomiczne i fizjologiczne, mniejszą depozycję płucną, większe straty oraz szybszą farmakokinetykę leków, produkty lecznicze podawane metodą nebulizacji powinny być stosowane w dawkach nominalnych wyższych, niż u dzieci starszych. Przy wyliczaniu skutecznej dawki GKS należy posilkować się elektronicznym kalkulatorem dawek (26,44).

Piśmiennictwo:

1. Borghardt J.M., Kloft C., Sharma A.: Inhaled Therapy in Respiratory Disease: The Complex Interplay of Pulmonary Kinetic Processes. *Can Respir J* 2018, 2018: 2732017.
2. Price D., Bosnic-Anticevich S., Briggs A. i wsp.: The Inhaler Error Steering Committee The Inhaler Error Steering Committee, Inhaler competence in asthma: Common errors, barriers to use and recommended solutions. *Respir Med* 2013, 107(1): 37–46.
3. Laube B.L., Janssens H.M., de Jongh F.H. i wsp.: What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J* 2011,; 37(6): 1308–1331.
4. Emeryk A., Pirożyński M., Mazurek H. i wsp.: Polski Przewodnik Inhalacyjny. *Via Medica*, Gdańsk 2015: 1–22.
5. Waldrep J.C., Dhand R.: Advanced nebulizer designs employing vibrating mesh/aperture plate technologies for aerosol generation. *Curr Drug Deliv* 2008, 5(2): 114–119.
6. Emeryk A., Pirożyński M.: Inhalatory siateczkowe – przyszłością aerozoloterapii? *Klin Ped* 2018, 26(2): 223–226.
7. Emeryk A., Pirożyński M.: Aerozole i aerozoloterapia w leczeniu chorób układu oddechowego. W: Emeryk A. (red.). *Choroby alergiczne w praktyce lekarza rodzinnego*. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2019, 57–70.
8. Beigelman A., Bradley E.Ch., Bacharier L.B.: Update on the utility of corticosteroids in acute pediatric respiratory disorders. *Allergy Asthma Proc* 2015; 36(5): 332–338.
9. Castro-Rodriguez J.A., Pedersen S.: The role of inhaled corticosteroids in management of asthma in infants and preschoolers. *Curr Opin Pulm Med* 2013,; 19(1): 54–59.
10. Petrocheilou A., Tanou K., Kalampouka E. i wsp.: Viral croup: diagnosis and a treatment algorithm. *Ped Pulmonol* 2014, 49(5): 421–429.
11. Report Global Strategy for Asthma Management and Prevention – Revised 2018 www.ginasthma.org. Pobrano 06.02.2019.
12. Bassler D., Plavka R., Shinwell E.S. i wsp.: Early inhaled budesonide for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 2015, 373(16): 1497–1506.
13. Fayon M., Corvol H., Chiron R. i wsp.: National consensus regarding the prescription of inhaled corticosteroids in cystic fibrosis. *Arch Pediatr* 2014, 21(1): 88–94.
14. Zhang X.M., Lu A.Z., Yang H.W. i wsp.: Clinical features of postinfectious bronchiolitis obliterans in children undergoing long-term nebulization treatment. *World J Pe-*

diatr 2018, 14(5): 498–503.

15. Direkwattanachai C., Aksilp C., Chatchatee P. i wsp.: Practical considerations of nebulized corticosteroid in children with acute asthmatic exacerbation: A consensus. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2019 Jan 13 [Epub ahead of print].

16. Demirca B.P., Cagan H., Kiykim A. i wsp.: Nebulized fluticasone propionate, a viable alternative to systemic route in the management of childhood moderate asthma attack: A double-blind, double-dummy study. *Respir Med* 2015, 109(9): 1120–1125.

17. Clavenna A., Sequi M., Cartabia M. i wsp.: Effectiveness of nebulized beclomethasone in preventing viral wheezing: an RCT. *Pediatrics* 2014, 133(3): 505–512.

18. Agertoft L., Andersen A., Weibull E. i wsp.: Systemic availability and pharmacokinetics of nebulised budesonide in preschool children. *Arch Dis Child* 1999, 80: 241–247.

19. Melani A.S.: Nebulized corticosteroids in asthma and COPD. An Italian appraisal. *Respir Care* 2012, 57(7): 1161–1174.

20. Kantar A., Mroueh S., Fiocchi A.: A reappraisal of the clinical efficacy of nebulized flunisolide in pediatric asthma: the Italian experience. *Allergy Asthma Proc* 2007, 28(6): 671–687.

21. Nicolini G., Cremonesi G., Melani A.S.: Inhaled corticosteroid therapy with nebulized beclomethasone dipropionate. *Pulm Pharmacol Ther* 2010, 23(3): 145–155.

22. Fu T.T., Zhao Y., Yang F.F. i wsp.: Ciclesonide and budesonide suspensions for nebulization delivery: An in vivo inhalation biopharmaceutics investigation. *Int J Pharm* 2018, 549(1–2): 21–30.

23. Małaczyńska T., Pirożyński M.: Praktyczne aspekty nebulizacji u dzieci. W: Pirożyński M. (red.): ABC nebulizacji ze szczególnym uwzględnieniem dawkowania. *Via Medica, Gdańsk* 2015: 124–143.

24. Sosnowski T., Pirożyński M.: Postawy teoretyczne aerzoloterapii. W: Pirożyński M. (red.): ABC nebulizacji ze szczególnym uwzględnieniem dawkowania. *Via Medica, Gdańsk* 2015: 10–26.

25. Pirożyński M., Florkiewicz E., Radzikowski K., Sosnowski T.: Praktyczne aspekty nebulizacji u dorosłych z podstawami zasad dawkowania aerzoli leczniczych. W: Pirożyński M. (red.): ABC nebulizacji ze szczególnym uwzględnieniem dawkowania. *Via Medica, Gdańsk* 2015: 144–186.

26. Pirożyński M., Florkiewicz E., Bodasiński J. i wsp.: Calculation of the delivered dose in patients undergoing nebulized asthma therapy. *Respir Drug Deliv Europe* 2017, 2: 269–272.

27. Martin A.R., Finlay W.H.: Nebulizers for drug delivery to the lungs. *Expert Opin Drug Deliv* 2015, 12(6): 889–900.

28. Rubin B.K.: Nebulizer therapy for children: the device-patient interface. *Respir Care* 2002, 47(11): 1314–1319.

29. Lin H.L., Fang T.P., Cho H.S. i wsp.: Aerosol delivery during spontaneous breathing with different types of nebulizers- in vitro/ex vivo models evaluation. *Pulm Pharmacol Ther* 2018, 48: 225–231.

30. Ari A., de Andrade A.D., Sheard M. i wsp.: Performance Comparisons of Jet and Mesh Nebulizers Using

Different Interfaces in Simulated Spontaneously Breathing Adults and Children. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2015, 28(4): 281–289.

31. Alhamad B.R., Fink J.B., Harwood R.J. i wsp.: Effect of Aerosol Devices and Administration Techniques on Drug Delivery in a Simulated Spontaneously Breathing Pediatric Tracheostomy Model. *Respir Care* 2015, 60(7): 1026–1032.

32. Terzano C., Petroianni A., Parola D. i wsp.: Compressor/nebulizers differences in the nebulization of corticosteroids. The CODE study (Corticosteroids and Devices Efficiency). *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2007, 11(4): 225–237.

33. Nikander K., Agertoft L., Pedersen S. i wsp.: Breath-synchronized nebulization diminishes the impact of patient-device interfaces (face mask or mouthpiece) on the inhaled mass of nebulized budesonide. *J Asthma* 2000, 37(5): 451–459.

34. Schüepp K.G., Devadason S.G., Roller Ch. i wsp.: Aerosol delivery of nebulised budesonide in young children with asthma. *Respir Med* 2009, 103(11): 1738–1745.

35. Schüepp K.G., Devadason S., Roller Ch. i wsp.: A complementary combination of delivery device and drug formulation for inhalation therapy in preschool children. *Swiss Med Wkly* 2004, 134(13–14): 198–200.

36. Sosnowski T.R., Odziomek M.: Steroidy wziewne podawane z nebulizatorów siateczkowych – co powinniśmy wiedzieć? *Terapia*, nr specjalny 2019 (w druku).

37. O’Callaghan C., White J.A., Kantar A.: Nebulization of corticosteroids to asthmatic children: large variation in dose inhaled. *Respirology* 2014, 19(2): 276–279.

38. Basu K., Nair A., Williamson P.A. i wsp.: Airway and systemic effects of soluble and suspension formulations of nebulized budesonide in asthmatic children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009, 103(5): 436–441.

39. Ari A., Restrepo R.D.: Aerosol delivery device selection for spontaneously breathing patients: 2012. *Respir Care* 2012, 57(4): 613–626.

40. Emeryk A., Pirożyński M. i wsp.: Nebulizacja: czym, jak, dla kogo, kiedy? *Polski Konsensus Nebulizacyjny. Med Prakt Pulmonologia. Wydanie Specjalne* 2013/01: 1–12.

41. Finlay W.H., Stapleton K.W., Zuberbuhler P.: Variations in predicted regional lung deposition of salbutamol sulphate between 19 nebulizer types. *J Aerosol Med* 1998, 11(2): 65–80.

42. Finlay W.H., Stapleton K.W., Zuberbuhler P.: Comparisons between inhaled fine particle fractions and lung dose for nebulized aerosols. *J Aerosol Med* 1998, 11 Suppl 1: S65–S72.

43. Ari A.: Jet, Ultrasonic, and Mesh Nebulizers: An Evaluation of Nebulizers for Better Clinical Outcomes. *Eurasian J Pulmonol* 2014, 16(1): 1–7.

44. Pirożyński M., Sosnowski T.R.: Czy można mieszać leki do nebulizacji i zamieniać nebulizatory? *Medycyna Praktyczna, Kraków* 2018: 1–12.