Načela razvoja smjernica za pravilnu primjenu lijeka udisanjem u pluća

Bača, Vedrana

Professional thesis / Završni specijalistički

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:610938

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKUTET

Vedrana Bača

NAČELA RAZVOJA SMJERNICA ZA PRAVILNU PRIMJENU LIJEKA UDISANJEM U PLUĆA

Zagreb, 2016.

PSS studij: Razvoj lijekova

Mentor rada: doc. dr. sc. Ivan Pepić

Specijalistički rad obranjen je dana 13. prosinca 2016. godine u Zagrebu, na Farmaceutsko - biokemijskom fakultetu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. dr. sc. Ivana Čepelak, prof. emerita, Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet

2. doc. dr. sc. Ivan Pepić, Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet

3. dr. sc. Marjana Dürrigl, PLIVA Hrvatska d.o.o., Zagreb

Rad ima 91 list.

PREDGOVOR

Tema specijalističkog rada je aktualna, važna i korisna s obzirom da se bavi problematikom neprimjerenog ishoda liječenja plućnih bolesti uslijed nepravilne primjene lijeka udisanjem u pluća. Ovim radom bit će postavljena načela razvoja smjernica za pravilnu primjenu lijeka udisanjem u pluća. Posebno će biti naglašena uloga farmaceuta u smislu unaprijeđenja suradljivosti bolesnika i poboljšanja ishoda liječenja.

Izbor literaturnih podataka je sveobuhvatan i sadrži listu publikacija koje su relevantne za odabranu temu. Navedena literatura je novijeg datuma, a problematika specijalističkog rada je opisana i raspravljana temeljem najnovijih spoznaja iz predmetnog područja.

Ovim putem bih se zahvalila mentoru doc. dr. sc. Ivanu Pepiću na strpljenju i velikoj pomoći.

SAŽETAK

Cilj istraživanja:

Cilj ovog specijalističkog rada je prepoznati i opisati bitne čimbenike nepravilne primjene lijeka udisanjem u pluća koji rezultiraju nepovoljnim ishodom liječenja bolesti pluća i nedostatnom kontrolom takvih bolesti. U skladu s takvim čimbenicima postavljena su načela razvoja smjernica za pravilnu primjenu lijeka udisanjem u pluća. Posebno je opisana i naglašena uloga farmaceuta u smislu unaprijeđenja suradljivosti bolesnika i poboljšanja ishoda liječenja.

Materijal i metode:

Kao materijal za izradu ovog teorijskog specijalitičkog rada korišteni su relevantni znanstveni članci koji daju pregled patologije astme i KOPB-a, te postojećih inhalacijskih uređaja, kao i pregled problematike dobre suradljivosti i pravilne primjene lijeka udisanjem u pluća.

Rezultati:

Uspješna primjena lijeka u pluća udisanjem ovisi o: fizičko-kemijskim svojstvima djelatne tvari i farmaceutskom obliku lijeka, medicinskom proizvodu koji omogućava oslobađanje propisane doze lijeka i načinu primjene od strane bolesnika (način rukovanja medicinskim proizvodom i snazi udaha). S obzirom na sadašnje inhalere na tržištu, farmaceutska industrija trebala bih usmjeriti svoju pažnju na razvoj inhalacijskih uređaja za različite populacije bolesnika, uzimajući u obzir njihovu dob i zdravstveno stanje kako bi se postigao koncept "individualiziranog inhalera".

Zaključak:

Lijekovi koji se primjenjuju udisanjem u pluća osnova su liječenja kroničnih plućnih bolesti, a inhaleri su najčešće korištena pomagala za njihovu učinkovitu primjenu. Ljekarnik je zbog svoje dostupnosti, često u prilici davati stručne savjete o pravilnoj primjeni lijekova udisanjem u pluća, te sudjelovati u razvoju i unaprijeđenju smjernica za njihovu pravilnu primjenu. Buduće smjernice za pravilnu primjenu lijeka udisanjem u pluća trebaju počivati najmanje na sljedećim načelima: kontinuirana procjena i unaprijeđenje kompetencija zdravstvenih djelatnika, posebno ljekarnika, na području pravilne primjene lijeka udisanjem u pluća; daljnje prilagođavanje izvedbenih značajki pomagala kroz suradnju svih sudionika zdravstvenog sustava pri tome uvažavajući znanje i osposobljenost bolesnika s ciljem razvoja i proizvodnje pomagala koja su jednostavna za korištenje; ljekarnička demonstracija pravilne primjene lijeka udisanjem u pluća korištenjem inhalera; ljekarničko praćenje ishoda liječenja u međuodnosu s kontinuiranom procjenom bitnih čimbenika pravilne primjene lijeka udisanjem u pluća; osigurati javno - zdravstvene akcije vođene od strane ljekarnika za povećanje svijesti o važnosti pravilne inhalacijske tehnike; razvoj univerzalnog inhalera za sve lijekove koji se primjenjuju udisanjem u pluća.

SUMMARY

Objectives:

The aim of this specialist work was to identify and describe the important factors of improper drug administration by inhalation into the lungs resulting in unfavorable outcome of treating lung diseases and insufficient control of such diseases. In accordance with such factors, principles of guideline development for the proper use of the drug inhaled into the lungs, shall be established. The role of pharmacists in improving patient compliance and improve treatment outcomes, will be particularly emphasized.

Material and methods:

As a basis for writing this theoretical work, I was using scientific articles that provide an overview of the pathology of asthma and COPD, as well as existing inhalation devices, and an overview of the problem of good compliance and proper application of the drug inhaled into the lungs.

Results:

Successful drug administration into the lungs by inhalation depends on physical and chemical properties of the active substance and pharmaceutical form of the drug, on medical device which allows release of the prescribed dose and on administration by the patient (handling of the medical device and the force of inhalation). Given the current inhalers on the market, the pharmaceutical industry should focus their attention on the development of inhalation devices for different patient populations, taking into

account their age and health state in order to achieve the concept of "individualized inhaler".

Conclusion:

Drugs that are administered by inhalation into the lung are the basis of treatment of chronic lung disease and inhalers are the most commonly used devices for effective implementation. The pharmacist, because of its availability, is often in a position to provide expert advice on the proper application of drugs by inhalation into the lungs, and to participate in the development and improvement of guidelines for their proper implementation. Future guidelines for the proper use of the drugs by inhalation into the lungs should be based at least on the following principles: continuous assessment and improvement of the competence of health professionals, particularly pharmacists, in the field of the correct administration of the drug inhaled into the lungs; further improvement of device features through cooperation of all participants of the healthcare system while taking into consideration the knowledge and competence level of patients with the aim of developing and manufacturing devices that are easy to use; demonstration of the correct administration of the drug inhaled into the lungs using the inhaler by pharmacists; monitoring of treatment outcomes in interaction with a continuous assessment of the essential factors of proper administration of the drug inhaled into the lungs; public healthcare actions guided by the pharmacists to increase awareness of the importance for proper inhalation technique; development of universal inhaler for all drugs that are applied by inhalation into the lungs.

SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA **1**

1.1. ASTMA **5**
1.1.1. Patofiziologija i dijagnoza astme 6
1.1.2. Klasifikacija astme 8
1.1.3. Kontrola astme 9
1.1.4. Astma kod djece do 5 godina 13
1.2. KRONIČNA OPSTRUKTIVNA PLUĆNA BOLEST (KOPB) **14**
1.2.1. Patofiziologija i dijagnoza KOPB-a 15
1.2.2. Liječenje KOPB-a 19
1.3. ASTMA - KOPB PREKLAPAJUĆI SINDROM (ACOS) **23**

2. CILJ ISTRAŽIVANJA **25**

3. MATERIJAL I METODE **27**

3.1. PREGLED INHALACIJSKIH UREĐAJA **29**
3.1.1. Nebulizatori 30
3.1.2. Odmjerno-dozni inhaleri, pMDI 33
3.1.3. Inhaleri suhog praška, DPI 37
3.1.4. Soft Mist™ Inhaler, SMI 53
3.1.5. Komore (spaceri) 56

4. RASPRAVA **62**

5. ZAKLJUČAK **69**

6. LITERATURA **70**

7. ŽIVOTOPIS **80**

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Respiratorne bolesti predstavljaju ozbiljan zdravstveni problem, kao drugi najčešći uzrok smrtnosti u svijetu (uključujući i karcinom pluća). Predviđanja pokazuju sve veći rast broja oboljelih.

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) jedan je od najvećih zdravstvenih problema u svijetu, koji negativno utječe na bolesnike i njihove obitelji, te društvo općenito. Njegov epidemiološki, klinički, društveni i ekonomski utjecaj je u porastu. Procjenjuje se da će KOPB do 2020. godine postati treći uzrok smrtnosti u svijetu (Donner i sur. 2011). Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, 80 milijuna ljudi danas boluje od umjerenog i teškog KOPB-a. Iako neizliječiv, KOPB zahtijeva adekvatno liječenje, zbog prevencije i kontrole simptoma bolesti, te smanjenja učestalosti i ozbiljnosti egzacerbacija (Menzin i sur. 2008).

Druga najčešća respiratorna bolest, astma, pogađa više od 300 milijuna ljudi u svijetu, te utječe na kvalitetu života bolesnika i zdravstveni sustav. Velik dio društvenog i gospodarskog tereta astme rezultat je slabe kontrole bolesti, često karakterizirane egzacerbacijama. Ispitivanja pokazuju da je astma često nekontrolirana, što ostavlja prostora za optimizaciju kontrole astme, osobito od strane liječnika obiteljske medicine i ljekarnika (Price i sur. 2011). Farmakoterapija astme uključuje protuupalne lijekove (inhalacijske kortikosteroide koji su osnova u liječenju trajne astme i antagoniste leukotrijena), bronhodilatatore (djeluju samo na simptome astme, olakšavaju tegobe, uglavnom su pomoćna mjera liječenja) i kombinirane protuupalne i bronhodilatacijske lijekove kojima se postiže bolja kontrola bolesti uz niže doze inhalacijskih kortikosteroida. Udisanje lijeka u pluća najdjelotvorniji je način primjene jer se lijek dovodi izravno na mjesto djelovanja. Takvim načinom primjene moguće je primijeniti puno manju dozu lijeka za postizanje istog terapijskog učinka u odnosu na peroralnu primjenu (Bouwmeester i sur. 2015).

Uspješna primjena lijeka udisanjem u pluća ovisi o: fizičko-kemijskim svojstvima djelatne tvari i farmaceutskom obliku lijeka, medicinskom proizvodu koji omogućava oslobađanje propisane doze lijeka i načinu primjene od strane bolesnika (način rukovanja medicinskim proizvodom i snazi udaha). Farmaceutski oblici lijekova koji se primjenjuju udisanjem u pluća obuhvaćaju stlačene inhalate (otopine, emulzije i suspenzije napunjene u spremnik pod tlakom s odmjernim ventilom uz dodatak propelenta) i nestlačene inhalate (prašak inhalata je suha praškasta smjesa djelatne i pomoćne tvari napunjena u jednodozni ili višedozni spremnik, a primjenuju se oslobađanjem prethodno odmjerene doze preko inhalera). Farmaceutski oblici za primjenu lijeka udisanjem u pluća mogu biti pakirani u višedozne spremnike (aluminijski spremnik) ili pojedinačno dozirani (kapsula, blister). Medicinski proizvodi koji se koriste za primjenu lijeka u pluća uključuju atomizatore za primjenu otopina, suspenzija ili emulzija u obliku aerosola (nebulizatori) i inhalere za primjenu stlačenih i nestlačenih inhalata gdje se doza lijeka oslobađa potiskom plastičnog aktivatora ili se doza lijeka oslobađa snagom udaha bolesnika (autohaleri) (Price i sur. 2013).

Postoji više od 230 različitih kombinacija lijekova koji se primjenjuju udisanjem u pluća s ciljem liječenja plućnih bolesti, osobito astme i KOPBa. Iako takve terapijske mogućnosti pomažu u odabiru odgovarajućeg lijeka i/ili inhalera za pojedinog bolesnika, istodobno je otežan pravilan odabir u pojedinim slučajevima, uključujući i informiranost o raspoloživim terapijskim mogućnostima i pravilnom načinu primjene lijeka udisanjem u pluća (Lavorini i sur. 2011).

Udisanje lijeka u pluća standard je liječenja astme i KOPB-a. Često je nepravilno korištenje inhalera razlog loših ishoda liječenja i neprimjerene kontrole astme ili KOPB-a. Pravilna primjena takvog lijeka omogućuje maksimalnu isporuku djelatne

tvari u pluća s minimalnim sistemskim učinkom i nuspojavama. Brojna ispitivanja pokazuju neprimjerenu tehniku inhalacije kod svih tipova inhalera. Pravilna upotreba uređaja zahtijeva koordinaciju potiska i udaha, što kod starijih i djece predstavlja veliki problem. Primjerice, slučajevi pogrešne primjene stlačenih inhalata uključuju: bolesnik nije polagano udahnuo (64% učestalosti pogreške), spremnik nije potisnut kako bi se oslobodila doza lijeka (57% učestalosti pogreške), udisanje lijeka je prekinuto (46% učestalosti pogreške), dah nije zadržan (43% učestalosti pogreške), spremnik nije protresen prije primjene (43% učestalosti pogreške), bolesnik nije izdahnuo prije primjene (29% učestalosti pogreške), nastavak za usta nije ispravno obuhvaćen ustima (29% učestalosti pogreške), poklopac nije uklonjen (7% učestalosti pogreške), bolesnik nije polagano izdahnuo (5% učestalosti pogreške) (Melani i sur. 2011; Lavorini i sur. 2008).

Unatoč pravilnoj edukaciji od strane liječnika, medicinskih sestara i ljekarnika, većina bolesnika i dalje nepravilno primjenjuje lijek udisanjem u pluća. Pravilna primjena lijeka udisanjem u pluća u smislu unaprijeđenja suradljivosti bolesnika i dalje ostaje izazov.

1.1. ASTMA

Astma pogađa ljude svih dobnih skupina, ali najčešće počinje u djetinjstvu. Danas u svijetu 300 milijuna ljudi boluje od astme. Kao učestala, kronična respiratorna bolest pogađa 1-18% populacije u različitim zemljama (www.en.wikipedia.org). Prevalencija astme u Sjedinjenim Američkim Državama porasla je sa 7,3% (u 2001. godini) na 8,2% (u 2009. godini). Prevalencija u djece (< 18 godina) je 9, 6 %, dok je kod odraslih 7,7 %. Predviđa se da bi do 2025. godine broj oboljelih od astme mogao narasti za još 100 miljuna bolesnika (www.cdc.gov).

Prema Globalnoj inicijativi za astmu (GINA, 2015) definicija astme glasi: *"Astma je heterogena bolest, obično karakterizirana kroničnom upalom dišnih puteva. Definirana je poviješću respiratornih simptoma kao što su piskanje, kratkoća daha, stezanje u prsima i kašalj, koji variraju tijekom vremena i različitog su intenziteta, zajedno s varijabilnim ograničenjima izdisaja"* (GINA, 2015). To je bolest koju karakteriziraju dvije komponente: kronična upala dišnih puteva i bronhokonstrikcija. Ponekad su simptomi astme blagi i spontano prolaze ili nakon minimalnog liječenja s inhalacijskim lijekovima. No ponekad simtomi ne prolaze nego se pogoršavaju i dolazi do njihovog povećanog javljanja i intenziteta; javlja se napad astme, odnosno egzcerbacija. Teški napadi astme mogu zahtijevati hitnu medicinsku pomoć, te ako se neadekvatno liječe dovode do smrti. U čimbenike koji mogu dovesti do egzacerbacije astme u vlastitom kućanstvu spadaju kućna prašina, životinjska prhut (osobito s dlake mačaka i pasa), žoharski alergeni i plijesan. Parfemi su česti uzrok akutnih napada u žena i djece, dok virusne i bakterijske infekcije gornjih dišnih puteva mogu pogoršati bolest. Psihološki stres može pogoršati simptome; smatra se da stres podražuje imuni sustav i tako pojačava upalni odgovor u gornjim dišnim putevima na alergene i iritanse (www.mayoclinic.org). Točan uzrok nastanka astme još uvijek je nepoznat, no postoje

čimbenici rizika za nastanak astme, koje možemo podijeliti na faktore domaćina: genetika (atopijska konstitucija, hiperreaktivnost dišnih puteva), spol, debljina. S druge strane prisutni su čimbenici okoline: alergeni, duhanski dim, radna okolina, zagađenost zraka, respiratorne infekcije i dijeta. Najviši rizik od razvoja astme imaju mala djeca koja često teško dišu i imaju respiratorne infekcije, kao i neke druge rizične faktore; bolest se razvija do šeste godine. Među djecom, astmu imaju više dječaci nego djevojčice. No, među odraslima, više žena boluje od astme nego muškaraca. Nije jasna uloga spola i spolnih hormona u nastanku astme. Većina, ali ne i svi, koji imaju astmu imaju alergije. Neki ljudi razviju astmu zbog kontakta s određenim kemijskim iritansom ili industrijskom prašinom na radnom mjestu. Ova vrsta astme se zove *profesionalna astma*. Vezano uz astmu javila se i *higijenska hipoteza* kojom se povećanje učestalosti astme širom svijeta pokušava objasniti neposrednim i nenamjernim učinkom smanjenog izlaganja neinfektivnim bakterijama i virusima tijekom djetinjstva. Dokazi koji podupiru higijensku hipotezu su niža učestalost astme u seoskim domaćinstvima te u kućanstvima s kućnim ljubimcima (www.nhlbi.nih.gov).

1.1.1. Patofiziologija i dijagnoza astme

Astma nastaje uslijed kronične upale dišnih puteva koja u konačnici rezultira pojačanim stezanjem glatkih mišića u stijenci dišnih puteva. Takva je promjena jedan od čimbenika koji dovode do napada, odnosno suženja dišnih puteva i klasičnog simptoma zviždanja (*engl. wheezing*). Suženje je u tipičnim slučajevima reverzibilno, uz liječenje i bez njega. U težim i kroničnim slučajevima nastupaju promjene građe dišnih puteva. Tipične promjene su povećanje broja eozinofila i zadebljanje *lamine reticularis* u bazalnoj membrani epitela, a kasnije moguće nastupa zadebljanje

mišićnog sloja u stijenci uz povećanje broja žlijezda koje izlučuju sluz. Druge upalne stanice koje se također mogu naći su: T-limfociti, makrofazi i neutrofili. U reakciju mogu biti uključeni i drugi posrednici upale imunog porijekla, uključujući među ostalima i citokine, kemokine, histamin i leukotrijene. Kod postavljanja dijagnoze astme ne postoji precizna pretraga. Dijagnosticiranje se temelji na pojavi simptoma i odgovoru na liječenje kroz određeni vremenski period. Za potvrđivanje dijagnoze provodi se spirometrija. U djece mlađe od 6 godina dijagnosticiranje astme je problem jer su premala za spirometriju. Spirometrija je najbolja dostupna pretraga za postavljanje dijagnoze, koju podupire povećanje FEV_1 (volumen zraka izdahnut u prvoj sekundi; forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi) izmjerenog za više od 12% nakon primjene nekog bronhodilatatora. Kod osoba koje u anamnezi imaju blagi oblik astme, koja u tom trenu nije aktivna, spirometrija pokazuje normalne rezultate. Mjerenje izdisajnog kapaciteta spirometrijom pomaže u razlikovanju astme od KOPB-a. Diferencijalna dijagnoza kod bolesnika s astmom različita je za pojedine dobne skupine (en.wikipedia.org).

Astma kao heterogena bolest, sa različitim procesima nastanka, pokazuje različite fenotipove. Najčešći su:

- *Alergijska astma*: najlakše prepoznatljiv fenotip astme, najčešće se pojavljuje u djetinjstvu i povezan je s obiteljskom anamnezom alergijskih bolesti kao što su ekcem, alergijski rinitis, te alergije na hranu i lijekove. Kod takvih bolesnika prisutna je eozinofilna upala dišnih puteva, koja uspiješno odgovara na terapiju inhalacijskim kortikosteroidima.
- *Ne-alergijska astma:* javlja se kod odraslih te nije povezana s alergijama. Stanični profil sputuma može biti neutrofilni, eozinofilni ili sadržavati nekoliko upalnih stanica (paucigranulociti). Bolesnici s takvim tipom astme slabije

reagiraju na liječenje inhalacijskim kortikosteroidima.

- *Astma kasne pojavnosti:* u odraslih, najčešće žena, astma se prvi put manifestira u odrasloj dobi. Bolesnici većinom nemaju alergije, te često zahtijevaju liječenje višim dozama inhalacijskih kortikosteroida ili su rezistentni na terapiju kortikosteroidima.
- *Astma s fiksnim ograničenjem protoka zraka*: bolesnici s dugotrajnom astmom razvijaju ograničeni protok zraka zbog pregradnje respiratornog staničnog zida.
- *Astma u pretilih:* u pretilih su bolesnika izraženi simptomi astme s malo eozinofilne upale dišnih puteva (GINA, 2015).

1.1.2. Klasifikacija astme

Astma se klinički klasificira (Tablica 1) prema učestalosti simptoma, FEV_1 i PEF (vršni ekspiratorni protok; protok u početnom dijelu izdisaja). Astma se također može podijeliti na atopičnu (ekstrinzičnu) i neatopičnu (intrinzičnu) na osnovi toga jesu li simptomi izazvani alergenima (atopična) ili nisu (neatopična). Utvrđivanje podskupina koje dobro reagiraju na različite načine liječenja je trenutni važan cilj istraživanja astme. Premda je astma kronična opstruktivna bolest, ona se ne ubraja u kronične opstruktivne plućne bolesti jer se ovaj pojam specifično odnosi na ireverzibilne bolesti pluća kao što su kronični bronhitis i emfizem. Za razliku od ovih bolesti, suženje dišnih puteva je kod astme obično reverzibilno; međutim, bez liječenja kronične upalne promjene u astmi mogu dovesti i do kronične opstrukcije zbog promjena u građi dišnih puteva. Za razliku od emfizema, astma zahvaća bronhe, a ne alveole (en.wikipedia.org).

Tablica 1. Klinička klasifikacija astme kod bolesnika u dobi ≥ 12 godina (prilagođeno prema en.wikipedia.org).

Izraženost	Učestalost simptoma	Noćni simptomi	%FEV_1 od predviđenog	FEV_1 varijabilnost	SABA primjena
Povremena	≤2/tjedan	≤2/mjesec	≥80%	<20%	≤2 dana/tjedan
Blaga trajna	>2/tjedan	3–4/mjesec	≥80%	20–30%	>2 dana/tjedan
Umjerena trajna	Svakodnevno	>1/tjedan	60–80%	>30%	svakodnevno
Teška trajna	Neprekidno	Često(7×/ tjedan)	<60%	>30%	≥dvaput/dnevno

FEV_1- volumen zraka izdahnut u prvoj sekundi; forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi

SABA- kratkodjelujući β_2-agonist (*engl. short-acting β_2-agonists*)

1.1.3. Kontrola astme

Za svakog bolesnika procjena astme trebala bi uključivati procjenu kontrole astme (kontrola simptoma i budući rizik nepoželjnih događaja), probleme liječenja osobito inhalacijsku tehniku i suradljivost, te sve komorbiditete koji pomažu pojavi simptoma i lošoj kvaliteti života. Plućna funkcija, osobito FEV_1, važan je čimbenik u procjeni budućeg rizika. Nivo kontrole astme je zapravo manifestacija bolesti kod bolesnika, te njeno smanjenje pojavnosti ili uklanjanje simptoma lijekovima. Definirana je interakcijom između bolesnikovog genetskog profila, bolesti u pozadini, lijekova koje uzima, okolišem i psihosocijalnim čimbenicima. Kontrola astme sastoji se od kontrole simptoma (nekad zvana 'trajna klinička kontrola') i budućeg rizika nepoželjnih događaja. Uvijek treba procjeniti oboje. Plućna funkcija, kao procjena budućeg rizika, treba biti mjerena na početku liječenja, nakon 3-6 mjeseci, te periodički nakon toga radi procjene mogućeg rizika (GINA, 2015).

Simptomi astme kao što su piskanje, stiskanje u grudima, kratkoća daha i kašalj različite su pojavnosti i intenziteta kod različitih bolesnika te otežavaju život oboljelima. Slaba kontrola simptoma povezana je s povećanjem rizika od egzacerbacija astme.

Dugotrajni pozitivni učinci liječenja astme uključuju postizanje dobre kontrole simptoma, održavanje normalne životne aktivnosti, minimizaciju rizika od egzacerbacija, ograničenog protoka zraka i nuspojava. Uspješno liječenje astme zahtijeva konstantnu suradnju bolesnika i zdravstvenih radnika.

Prilikom izbora liječenja astme (Tablica 2), dostupne su razne opcije različitih učinkovitosti kontrole astme. Prvi korak kod liječenja astme je kratko djelujući beta$_2$-agonist (*engl. short-acting β_2-agonists;* SABA) po potrebi. Zatim se bolesnicima uključuju inhalacijski kortikosteroidi (ICS) kao dnevna terapija, kako bi se učinkovito smanjili simptomi astme i rizik od egzacerbacija, hospitalizacija i smrtnost. Kod bolesnika s perzistentnim simptomima i/ili egzacerbacijama, bez obzira na niske doze inhalacijskih kortikosteroida, potrebno je razmotriti daljne korake u liječenju, no prije je potrebno provjeriti inhalacijsku tehniku, suradljivost, izloženost alergenima te komorbiditete. Za odrasle i adolescente, prvi slijedeći korak je kombinacija inhalacijskih kortikosteroida s dugo djelujućim beta$_2$-agonistima (*engl. long-acting β_2-agonists,* LABA). Kada su prisutne egzacerbacije unatoč terapiji, rizik od nastanka novih egzacerbacija smanjuje se uz kombinaciju niskih doza inhalacijskih kortikosteroida i formoterola (s beklometazonom ili budesonidom) kao terapija održavanja i olakšanja. Kod djece između 6 i 11 godina, preporučeno je povisiti dozu kortikoteroida umjesto kombinacije inhalacijskih kortikosteroida i dugodjelujućih bronhodilatatora. Također u slučaju poboljšanja simptoma i kontrole astme koja je postignuta tijekom minimalno 3 mjeseca, treba razmotriti korak unatrag u liječenju,

kako bi se našla optimalna terapija uz najniže doze lijekova za pojedinog bolesnika koja bi mu omogućila dobru kontrolu bolesti (GINA, 2015).

Tablica 2. Stupnjevito liječenje astme (prilagođeno prema GINA, 2015).

<table>
<tr><th>Korak 1</th><th>Korak 2</th><th>Korak 3</th><th>Korak 4</th><th>Korak 5</th></tr>
<tr><td colspan="5">Edukacija o astmi, kontrola okoliša</td></tr>
<tr><td>SABA po potrebi</td><td colspan="4">SABA po potrebi</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Odabir temeljnog lijeka***</td><td>Odaberi jedan</td><td>Odaberi jedan</td><td>Dodaj jedan ili više</td><td>Dodaj jedan ili oba</td></tr>
<tr><td>Niska doza ICS*</td><td>Niska doza ICS + LABA</td><td>Srednja ili visoka doze ICS i+LABA</td><td>Oralni glukokortikosteroidi (niske doze)</td></tr>
<tr><td>LTRA**</td><td>Srednja ili visoka doze ICS
Niska doza ICS + LTRA</td><td>LTRA
Teofilin sporog otpuštanja</td><td>Anti-IgE lijekovi</td></tr>
<tr><td></td><td>Niska doza ICS +i teofilin sporog otpuštanja</td><td></td><td></td></tr>
</table>

*ICS. **Antagonisti receptora ili inhibitori sinteze. ***Odabir temeljnog liječenja obojen je tamno plavo. Alternativno olakšavajuće liječenje uključuje inhalacijske antikolinergike, kratkodjelujuće oralne β_2 - agoniste, neke LABA - e i kratkodjelujući teofilin. Uobičajene doze SABA - e i LABA - e se ne preporučuju osim u kombinaciji sa inhalacijskim kortikosteroidima.

GINA - Globalna Inicijativa za Astmu; ICS - inhalacijski kortikosteroidi; IgE - imunoglobulin E; LABA - dugodjelujući β_2 - agonist; SABA - kratkodjelujući β_2 - agonist; LTRA - antagonisti leukotrijenskih receptora

Tablica 3. Ozbiljnost akutne egzacerbacije (prilagođeno prema en.wikipedia.org).

<table>
<tr><td>Skoro smrtonosna</td><td colspan="2">Visoki $Pa(CO_2)$ i/ili potreba za mehaničkom ventilacijom</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Prijeteća (bilo što od)</td><td>Klinički znakovi</td><td>Mjerenja</td></tr>
<tr><td>Promjene svijesti
Iscrpljenost
Aritmija
Niski krvni tlak
Cijanoza
"Normalni" $Pa(CO_2)$
Jako napreznje pri disanju</td><td>Vršne vrijednosti pri izdisaju< 33%
Zasićenje kisikom < 92%
$Pa(O_2) < 8$ kPa
"Normalni" $Pa(CO_2)$</td></tr>
<tr><td>Akutna teška(bilo što od)</td><td colspan="2">Vršne vrijednosti pri izdisaju 33-50%
Disanje ≥ 25 udisaja u minuti
Frekvencija srca ≥ 110 u minuti
Nemogućnost izgovaranja rečenice u jednom dahu</td></tr>
<tr><td>Umjerena</td><td colspan="2">Sve izraženiji simptomi
Vršne vrijednosti pri izdisaju najviše ili 50-80% od predviđenog maksimuma
Bez osobina akutne teške astme</td></tr>
</table>

$Pa(CO_2)$: parcijalni tlak ugljičnog dioksida u arterijskoj krvi; $Pa(O_2)$: parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi

Svi bolesnici koji boluju od astme trebali bi proći edukaciju o pravilnoj primjeni lijeka udisanjem u pluća, biti poticani na upotrebu lijekova za kontrolu astme unatoč tome što su simptomi rijetki, te biti educirani o samoliječenju kako bi spriječili pogoršanje bolesti, egzacerbacije i potrebu za medicinskom pomoći.

Bolesnici s jednim ili više čimbenika rizika za nastanak egzacerbacije trebaju redovito uzimati inhalacijske kortikosteroide, provoditi dobiveni plan kontrole astme, redovito odlaziti na kontrole liječniku, smanjiti ili ukloniti čimbenike rizika (pušenje, slaba plućna funkcija), te razmotriti nefarmakološke mjere u kontroli simptoma astme i smanjenju rizika.

Egzacerbacije predstavljaju akutno ili subakutno pogoršanje simptoma i plućne funkcije u odnosu na uobičajeno stanje bolesnika, a ponekad mogu biti i prva pojava astme. Za egzacerbacije se često koriste i pojmovi epizoda, napad ili akutna ozbiljna

astma, no oni imaju različita značenja (GINA, 2015). Klasifikacija ozbiljnosti akutne egzacerbacije prikazana je tablicom 3.

Teške egzacerbacije su potencijalno životno ugrožavajuće te ih je potrebno odgovarajuće liječiti.

1.1.4. Astma kod djece do 5 godina

Astma je najučestalija bolest djetinjstva i vodeći uzrok morbiditeta kroničnih bolesti prema školskim izostancima, posjetima hitnim službama i hospitalizaciji. Astma općenito najčešće počinje u ranom djetinjstvu, a kod više od polovice oboljelih simptomi se javljaju tijekom djetinjstva. Početak astme ranije se uočava kod dječaka nego djevojčica. Kod djece starije od 3 godine, koji boluju od astme, prisutna je atopija, te je specifična alergenska senzibilizacija najvažniji čimbenik rizika za nastanak astme.

Ponavljajuće piskanje, odnosno teško disanje u velikoj mjeri javlja se kod djece do 5 godina starosti, uz infekcije gornjeg dijela dišnog sustava. Prijašnja klasifikacija astme kod djece temelji se na fenotipovima piskanja (povremeno piskanje i višestruko piskanje; prolazno piskanje, trajno piskanje ili piskanje kasnog početka) no oni ne daju jasnu dijagnozu, te je njihova klinička korist upitna.

Dijagnoza astme kod male djece s piskanjem u anamnezi, više je uobičajena ako imaju piskanje ili kašljanje tijekom vježbanja, smijanja ili plakanja bez prisutnosti respiratorne infekcije, ako boluju od alergija (ekcem ili alergijski rinitis), te ako u obiteljskoj anamnezi postoje oni koji već boluju od astme. Liječenje astme kod djece jednako je onom u odraslih; potrebno je postići kontrolu bolesti i smanjiti rizik od pogoršanja, odnosno egzacerbacija, smanjenja plućne funkcije i nuspojava lijekova.

Epizode piskanja kod male djece trebaju se početno liječiti sa SABA - om, bez obzira je li astma dijagnosticirana ili nije. Uobičajena terapija (Tablica 4) trebala bi se davati ako simptomi ukazuju na astmu, te ako su respiratorni simptomi nekontrolirani i epizode piskanja česte i ozbiljne. Izbor inhalacijskog uređaja treba se bazirati na dobi djeteta i njegovim sposobnostima (GINA, 2015).

Tablica 4. Stupnjeviti pristup liječenju astme u djece (prilagođeno prema Turkalj i sur, 2011).

POVREMENA	TRAJNA			
0.stupanj	1.Stupanj	2.Stupanj	3-4.Stupanj	5.stupanj
Bez trajne terapije	IKS LTRA	2xIKS IKS+LABA IKS+LTRA	4xIKS 2-4xIKS+LABA 2-4xIKS+LTRA	4xIKS 2-4xIKS+LABA 2-4xIKS+LTRA +oralni kortikosteroidi
		B_2-agonisti kratkog djelovanja		omalizumab

IKS-inhalacijski kortikosteroid; LTRA (*engl. leukotriene receptor antagonist*) antagonist leukotrijenskih receptora; LABA (*engl. long-acting β_2-agonist*) dugodjelujući β_2-agonist

1.2. KRONIČNA OPSTRUKTIVNA PLUĆNA BOLEST (KOPB)

Prema GOLD (*engl. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) smjernicama iz 2016. godine kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) definira se kao:" *Česta bolest koja se može spriječiti i liječiti, a karakterizirana je ograničenjem protoka zraka kroz dišne puteve koje je najčešće progresivnog karaktera i udruženo je s neadekvatnim upalnim odgovorom dišnih puteva i pluća na štetne čestice ili plinove. Egzaberbacije i komorbiditeti pridonose sveukupnoj težini bolesti kod pojedinog bolesnika"* (GOLD, 2016).

Kronično ograničenje protoka zraka uzrokovano je kombinacijom bolesti malih dišnih puteva (kronični bronhitis) i uništenjem parenhima pluća (emfizem), koji su različiti

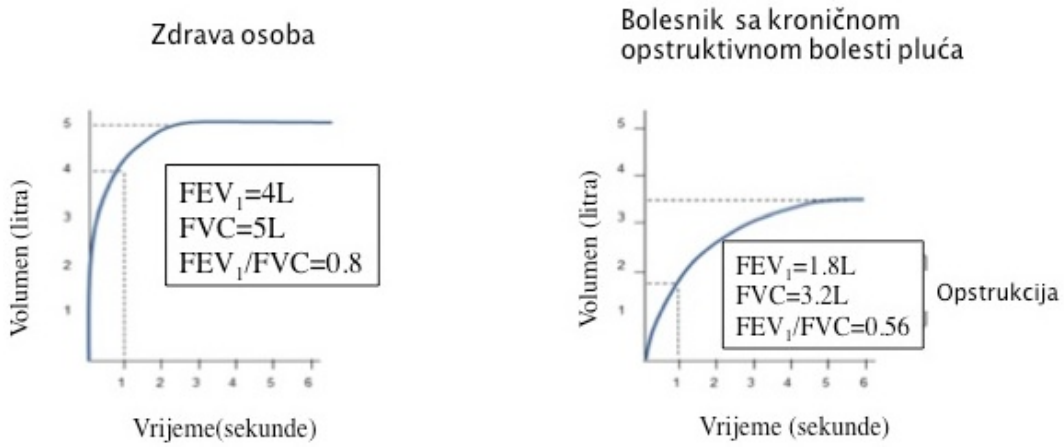
kod svakog bolesnika. KOPB je danas vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta u svijetu, te predstavlja veliki društveni problem. Prevalencija bolesti, morbiditeta i mortaliteta razlikuje se kako u pojedinim zemljama, tako i u različitim skupinama u svakoj zemlji. Ponekad je prevalencija KOPB proporcionalna prevalenciji pušenja, no u mnogim zemljama izloženost čimbenicima okoliša (spalionice drva i goriva) veliki je uzročnik KOPB-a. Još uvijek je velik broj nedijagnosticiranih slučajeva, 55-60% (75% Europljana i 60% Amerikanaca nemaju postavljenu dijagnozu). Razlog tome je tijek bolesti s postupnim "ušuljavanjem" simptoma, opće mišljenje (bolesnika, ali i liječnika) da su kašalj i brže zamaranje "normalni" u pušača, te nedovoljna uporaba siprometrije u dijagnostičkom postupku (GOLD, 2016).

1.2.1. Patofiziologija i dijagnoza KOPB-a

Inhalirani dim cigareta i druge štetne čestice kao što je dim izgaranja goriva, uzrokuju upalu plućnih stanica, kao normalan odgovor koji je kod bolesnika s KOPB-om promijenjen. Takav kronični upalni odgovor može potaknuti propadanje parenhimskog tkiva pluća (emfizem), poremetiti normalnu obnovu i obrambene mehanizme (fibroza malih dišnih puteva). Patološke promjene koje dovode do zadržavanja zraka i progresivne upale, karakteristične za takvu bolest, nalazimo u dišnim putevima, plućnom parenhimu, te plućnoj vaskulaturi. Takve promjene uključuju kroničnu upalu, s povećanim brojem upalnih stanica u različitim dijelovima pluća, te strukturne promjene koje rezultiraju ponovnom ozlijedom tkiva. Patološke promjene rastu s progresijom bolesti i nastavkom pušenja. Oksidacijski stres i višak proteinaza u plućima dodatno mijenja plućnu upalu.

KOPB se također može razviti i kod nepušača, no njihov razvoj i progresija bolesti, za sad je još uvijek nepoznata.

Klinička dijagnoza KOPB-a trebala bi se razmotriti kod svakog bolesnika koji ima dispneju, kronični kašalj ili produkciju sputuma, te povijest izloženosti čimbenicima rizika za razvoj bolesti. Spirometrija kao osnovna pretraga, obavezna je za postavljanje dijagnoze (ako je post-bronhodilatacijski Tiffeneau-ov indeks $FEV_1/FVC < 0,70$ (FVC - forsirani vitalni kapacitet), ukazuje na prisutnost trajne ograničenosti protoka zraka kroz dišne puteve te KOPB). Razlike u nalazu spirometrije zdrave osobe i one oboljele od KOPB - a prikazuje slika 1.



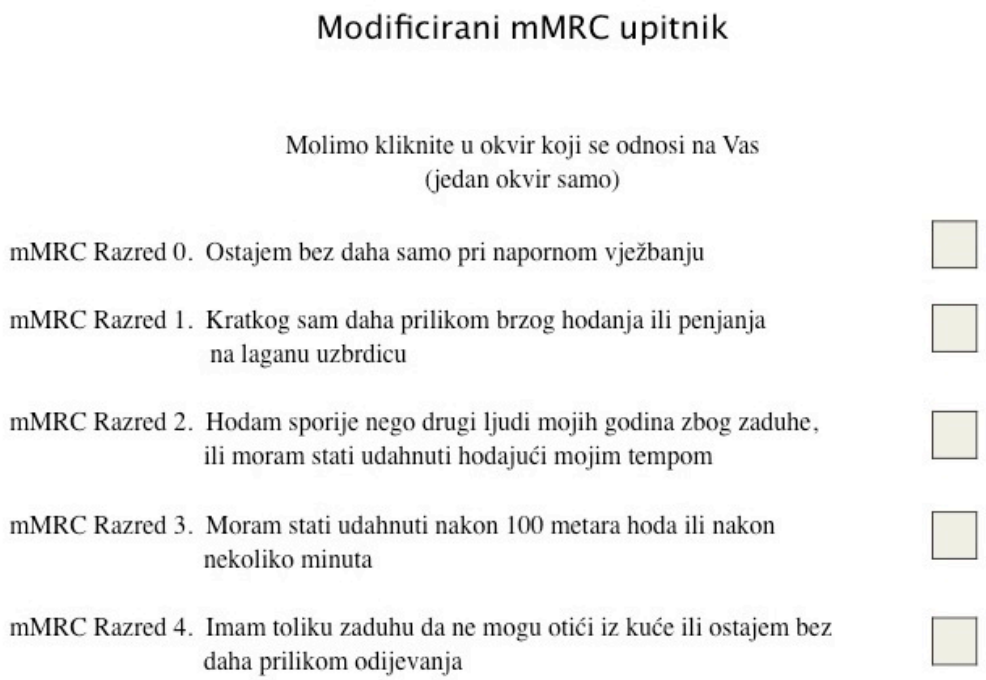
FEV_1 - volumen zraka izdahnut u prvoj sekundi (forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi); FVC - forsirani vitalni kapacitet; FEV1/FVC-Tiffeneau-ov indeks

Slika 1. Nalaz spirometrije zdrave osobe i bolesnika sa KOPB-om (prilagođeno prema GOLD, 2016).

Svrha liječenja KOPB-a je odrediti težinu bolesti, uključujući ozbiljnost ograničenja protoka zraka, utjecaj na bolesnikov zdravstveni status, procjenu rizika budućih događaja kao što su egzacerbacije, hospitalizacija ili smrt, kako bi se odabrala odgovarajuća terapija. Osobe oboljele od KOPB-a s vremenom razviju komorbiditete, poput kardiovaskularnih bolesti, disfunkcije koštano mišićnog sustava, metaboličkog sindroma, osteoporozu, depresiju te karcinom pluća. S obzirom da se mogu javiti kod

bolesnika sa bilo kojim stupnjem bolesti, komorbiditete treba aktivno provjeravati te liječiti ako su prisutni.

Cilj procjene KOPB-a je utvrditi stupanj i težinu bolesti prema klasifikaciji bolesti. U tu svrhu potrebno je procjeniti težinu bolesnikovih simptoma, spirometrijske nalaze, rizik od egzacerbacija, te prisutnost komorbiditeta. Simptomi se bolesti procjenjuju pomoću CAT upitnika *(engl. COPD Assesment Test; CAT)*, testa za procjenu KOPB-a, kliničkog KOPB upitnika o kontroli bolesti (*engl. Clinical COPD Questionnarie; CCQ*), ili modificirane ljestvice za procjenu zaduhe (*engl. Modified Medical Research Council; mMRC*) koje bolesnik sam ispunjava, i obično sadrži 10 jednostavnih pitanja (Slika 2).


Modificirani mMRC upitnik

Molimo kliknite u okvir koji se odnosi na Vas
(jedan okvir samo)

mMRC Razred 0. Ostajem bez daha samo pri napornom vježbanju ☐

mMRC Razred 1. Kratkog sam daha prilikom brzog hodanja ili penjanja na laganu uzbrdicu ☐

mMRC Razred 2. Hodam sporije nego drugi ljudi mojih godina zbog zaduhe, ili moram stati udahnuti hodajući mojim tempom ☐

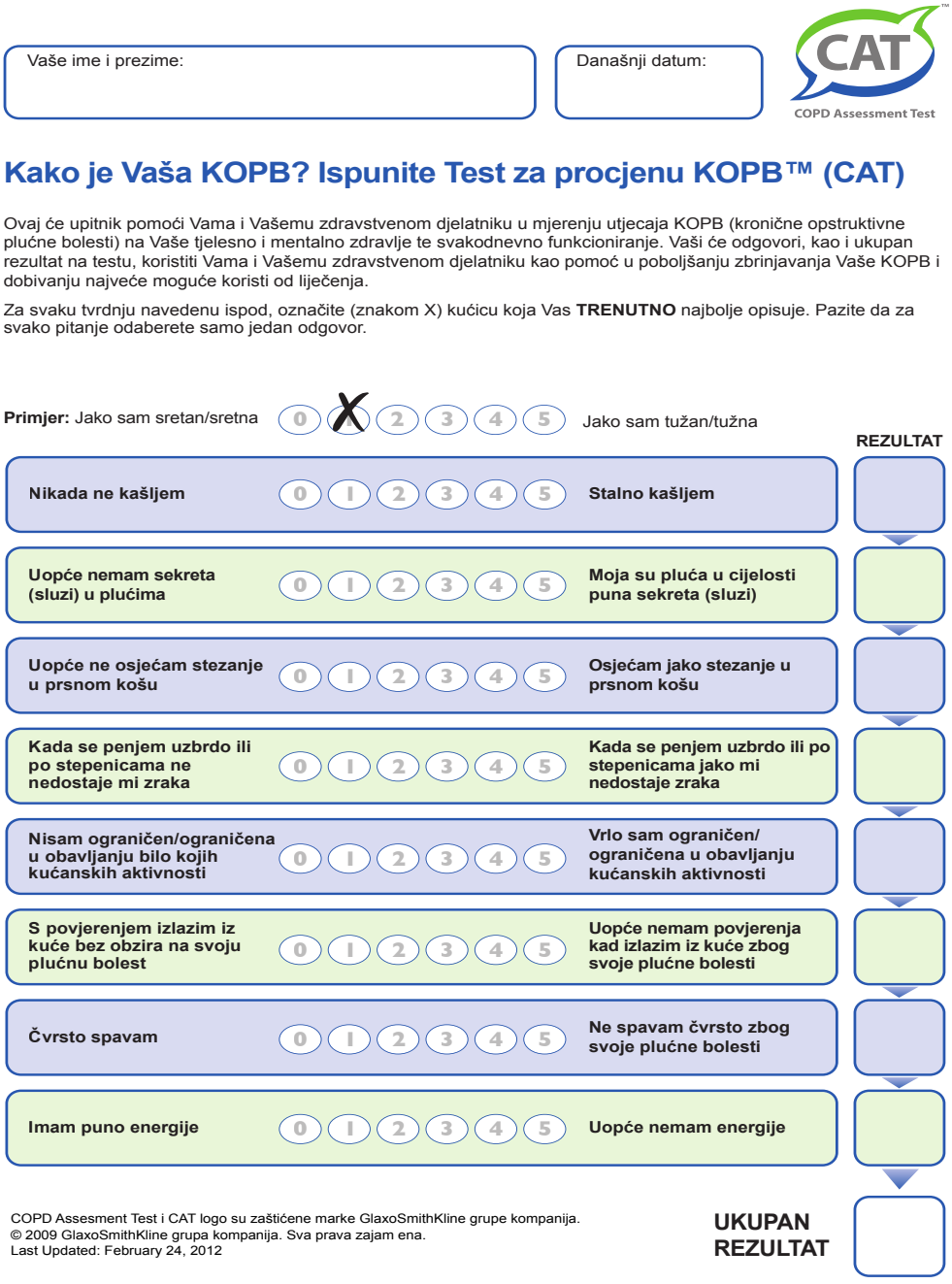
mMRC Razred 3. Moram stati udahnuti nakon 100 metara hoda ili nakon nekoliko minuta ☐

mMRC Razred 4. Imam toliku zaduhu da ne mogu otići iz kuće ili ostajem bez daha prilikom odijevanja ☐

Slika 2. mMRC (*engl. Modified Medical Research Council*) upitnik za procjenu zaduhe kao simptoma KOPB-a (prilagođeno prema Kumar, 2014).

Razumijevanje utjecaja KOPB-a na pojedinog bolesnika kombinacija je procjene simptoma i spirometrijskih nalaza te procjene rizika od egzacerbacija. CAT upitnik (Slika 3) preporuča se za procjenu simptoma, dok se rizik od egzacerbacija procjenjuje

pomoću spirometrijske GOLD klasifikacije (GOLD 3 ili 4), prikazanoj tablicom 5, te je li bolesnik već imao dvije ili više egzacerbacija u proteklih godinu dana. Treći parametar koji se uzima u obzir kod klasifikacije KOPB-a (Slika 4) je broj hospitalizacija povezanih s egzacerbacijama u proteklih godinu dana (GOLD, 2016). Na temelju te tri procjene određuje se stupanj KOPB-a (A,B,C ili D).


Vaše ime i prezime:

Današnji datum:

CAT
COPD Assessment Test

Kako je Vaša KOPB? Ispunite Test za procjenu KOPB™ (CAT)

Ovaj će upitnik pomoći Vama i Vašemu zdravstvenom djelatniku u mjerenju utjecaja KOPB (kronične opstruktivne plućne bolesti) na Vaše tjelesno i mentalno zdravlje te svakodnevno funkcioniranje. Vaši će odgovori, kao i ukupan rezultat na testu, koristiti Vama i Vašemu zdravstvenom djelatniku kao pomoć u poboljšanju zbrinjavanja Vaše KOPB i dobivanju najveće moguće koristi od liječenja.

Za svaku tvrdnju navedenu ispod, označite (znakom X) kućicu koja Vas **TRENUTNO** najbolje opisuje. Pazite da za svako pitanje odaberete samo jedan odgovor.

Primjer: Jako sam sretan/sretna	0 X 2 3 4 5	Jako sam tužan/tužna	
			REZULTAT
Nikada ne kašljem	0 1 2 3 4 5	**Stalno kašljem**	
Uopće nemam sekreta (sluzi) u plućima	0 1 2 3 4 5	**Moja su pluća u cijelosti puna sekreta (sluzi)**	
Uopće ne osjećam stezanje u prsnom košu	0 1 2 3 4 5	**Osjećam jako stezanje u prsnom košu**	
Kada se penjem uzbrdo ili po stepenicama ne nedostaje mi zraka	0 1 2 3 4 5	**Kada se penjem uzbrdo ili po stepenicama jako mi nedostaje zraka**	
Nisam ograničen/ograničena u obavljanju bilo kojih kućanskih aktivnosti	0 1 2 3 4 5	**Vrlo sam ograničen/ ograničena u obavljanju kućanskih aktivnosti**	
S povjerenjem izlazim iz kuće bez obzira na svoju plućnu bolest	0 1 2 3 4 5	**Uopće nemam povjerenja kad izlazim iz kuće zbog svoje plućne bolesti**	
Čvrsto spavam	0 1 2 3 4 5	**Ne spavam čvrsto zbog svoje plućne bolesti**	
Imam puno energije	0 1 2 3 4 5	**Uopće nemam energije**	
			UKUPAN REZULTAT

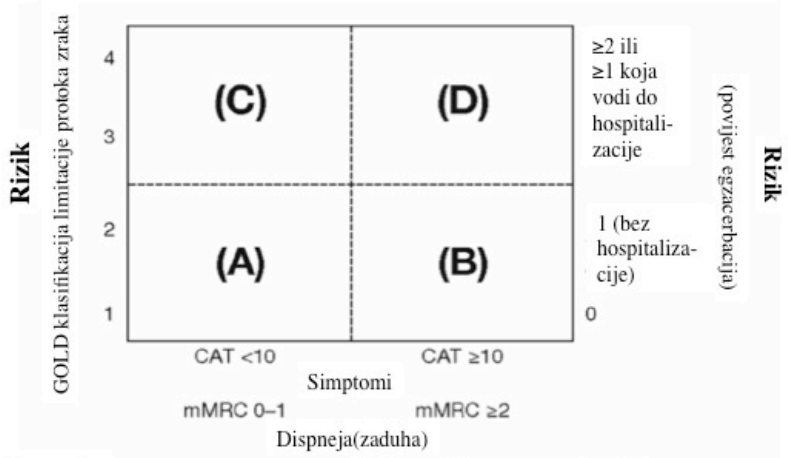
COPD Assesment Test i CAT logo su zaštićene marke GlaxoSmithKline grupe kompanija.
© 2009 GlaxoSmithKline grupa kompanija. Sva prava zajam ena.
Last Updated: February 24, 2012

Slika 3. CAT (*engl. COPD Assessment Test*) upitnik za procjenu simptoma KOPB-a (www.catestonline.org).

Tablica 5. Spirometrijska GOLD klasifikacija KOPB-a (prilagođeno prema GOLD, 2016).

Bolesnici sa $FEV_1/FVC < 0,70$		
GOLD 1	Blag	$FEV_1 \geq 80\%$ predviđenog
GOLD 2	Umjeren	$50\% \leq FEV_1 < 80\%$ predviđenog
GOLD 3	Težak	$30\% \leq FEV_1 < 50\%$ predviđenog
GOLD 4	Vrlo težak	$FEV_1 < 30\%$ predviđenog

FEV_1- forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi; FVC-forsirani vitalni kapacitet



Kategorija pacijenta	Karakteristike	Spirometrijska klasifikacija	Egzacerbacije u godini dana	CAT	mMRC
A	Nizak rizik,malo simptoma	GOLD 1–2	≤1	<10	0–1
B	Nizak rizik,više simptoma	GOLD 1–2	≤1	≥10	≥2
C	Visok rizik,malo simptoma	GOLD 3–4	≥2	<10	0–1
D	Visok rizik, više simptoma	GOLD 3–4	≥2	≥10	≥2

CAT (*engl. COPD Assessment Test*) upitnik za procjenu simptoma KOPB-a; mMRC (*engl. Modified Medical Research Council*) upitnik za procjenu zaduhe kao simptoma KOPB-a

Slika 4. Klasifikacija KOPB-a (prilagođeno prema GOLD, 2016).

1.2.2. Liječenje KOPB-a

Kod bolesnika koji puše, prestanak pušenja vrlo je važan. Farmakoterapija i nikotinski nadomjestak pouzdano povećava dugoročnu apstinenciju. Odgovarajuća farmakološka terapija (Tablica 6) može smanjiti simptome KOPB-a, frekvenciju i težinu

egzacerbacija, te poboljšati zdravstveni status i toleranciju napora. Do sada, niti jedan od postojećih lijekova nije pokazao uvjerljivu i dugoročnu promjenu u gubitku plućne funkcije. Svako farmakološko liječenje treba biti specifično za bolesnika, na temelju ozbiljnosti simptoma, rizika od egzacerbacija, dostupnosti lijeka i bolesnikovog odgovora. Lijekovi koji povećavaju FEV_1 ili mijenjaju neku drugu varijablu u nalazu spirometrije, te obično popravljaju tonus glatkih mišića dišnih puteva su bronhodilatatori, budući da se poboljšanje izdisaja reflektira širenjem dišnih puteva više nego promjenom plućne elastičnost. Takvi lijekovi pomažu isprazniti pluća, imaju tendenciju smanjenja dinamičke hiperinflacije prilikom vježbanja i odmaranja. Bronhodilatatori se primjenjuju po potrebi ili svakodnevno za održavanje simptoma pod kontrolom. Princip djelovanja $beta_2$ - agonista je opuštanje glatke muskulature dišnih puteva stimuliranjem adrenergičkih $beta_2$ - receptora, što dovodi do porasta cikličkog AMP-a i potiče funkcionalni antagonizam bronhokonstrikcije. Bronhodilatacijski učinak kratkodjelujućih $beta_2$-agonista traje 4 do 6 sati, te poboljšava FEV_1 i smanjuje simptome. Dugodjelujući $beta_2$ - agonisti pokazuju djelovanje više od 12 sati, te uz poboljšanje FEV_1, plućnog volumena, dispneje i kvalitete života, smanjuju broj i učestalost egzacerbacija, hospitalizacija te smrtnost. No ipak, kod primjene takvih lijekova treba biti oprezan jer zbog stimulacije $beta_2$ - adrenergičkih receptora mogu dovesti do tahikardije, pretjeranog somatskog tremora kod starijih bolesnika te hipokalijemije. Najveći učinak u liječenju KOPB-a imaju antikolinergici poput ipratropija i tiotropija, blokirajući acetilkolinski učinak muskarinskih receptora. Bronhodilatacijski učinak kratkodjelujućih inhalacijskih antikolinergika traje duže nego kratkodjelujućih $beta_2$ - agonista, bronhodilatacijski učinak primjećen je čak i 8 sati nakon primjene. Dugodjelujući antikolinergici svoj učinak pokazuju 12-24 h nakon primjene, smanjuju broj egzacerbacija i s njima

povezanih hospitalizacija, značajno poboljšavaju simptome i kvalitetu života oboljelih, kao i samu plućnu funkciju, te ne pokazuju kardiovaskularni rizik. Najznačajnija nuspojava antikolinergika je suhoća usta. Od ostalih lijekova upotrebljavaju se još inhalacijski i oralni kortikosteroidi, metilksantini, inhibitori fosfodiesteraze 4, kombinirana terapija, cjepiva, antibiotici, imunoregulatori, kisik, kao i nefarmakološka terapija. Svi bolesnici s kratkoćom daha prilikom hodanja po ravnome trebali bi dobiti rehabilitaciju, koja može poboljšati simptome, kvalitetu života, te fizičko i emocionalno sudjelovanje u svakodnevnom životu (GOLD, 2016).

Pojedinačni FEV_1 parametar neprikladan je za procjenu utjecaja bolesti na bolesnika, te je iz tog razloga individualizirana procjena simptoma i budućeg rizika od egzacerbacija dio strategije dugotrajnog liječenja stabilnog KOPB-a. Cilj farmakološke terapije je smanjenje simptoma, učestalosti i ozbiljnosti egzacerbacija, te poboljšanje zdravstvenog statusa i bolje podnošenje napora. Za održavanje bolesti pod kontrolom preferiraju se dugodjelujući bronhodilatatori u odnosu na kratkodjelujuće. Na temelju učinkovitosti i nuspojava, inhalacijski bronhodilatatori imaju prednost pred oralnim lijekovima. Dugotrajno liječenje inhalacijskim kortikosteroidima kao dodatak dugodjelujućim bronhodilatatorima preporučuje se svim bolesnicima s visokim rizikom od egzacerbacija, dok dugotrajno liječenje oralnim ili inhalacijskim kortikosteroidima kao monoterapija nije preporučljivo kod KOPB-a. Inhibitor fosfodiesteraze-4, roflumilast može biti koristan za smanjenje egzacerbacija kod bolesnika s $FEV_1 < 50\%$ od predviđenog, kroničnim bronhitisom i povremenim egzacerbacijama (GOLD, 2016).

Tablica 6. Pregled terapije za liječenje KOPB-a (prilagođeno prema GOLD, 2016).

Stupanj KOPB-a	Preporučeni prvi izbor	Alternativni izbor	Ostale opcije liječenja
A	Kratkodjelujući antikolinergik po potrebi ili Kratkodjelujući β_2-agonist po potrebi	Dugodjelujući antikolinergik ili Dugodjelujući β_2-agonist ili Kratkodjelujući β_2-agonist i kratkodjelujući antikolinergik	Teofilin
B	Dugodjelujući antikolinergiki ili Dugodjelujući β_2-agonist	Dugodjelujući antikolinergik i dugodjelujući β_2-agonist Kratkodjelujući β_2-agonist i kratkodjelujući antikolinergik	Kratkodjelujući β_2-agonist i/ili Kratkodjelujući antikolinergik Teofilin
C	Inhalacijski kortikosteroid + dugodjelujući β_2-agonist ili Dugodjelujući antikolinergik	Dugodjelujući antikolinergik i dugodjelujući β_2-agonist ili Dugodjelujući antikolinergik i inhibitor fosfodiesteraze-4 ili Dugodjelujući β_2-agonist i inhibitor fosfodiesteraze-4	kratkodjelujući β_2-agonist i/ili kratkodjelujući antikolinergik Teofilin
D	Inhalacijski kortikosteroid + dugodjelujući β_2-agonist i/ili dugodjelujući antikolinergik	Inhalacijski kortikosteroid + dugodjelujući β_2-agonist i dugodjelujući antikolinergik ili Inhalacijski kortikosteroid + dugodjelujući β_2-agonist i inhibitor fosfodiesteraze-4 ili Dugodjelujući antikolinergik i dugodjelujući β_2-agonist ili Dugodjelujući antikolinergik i inhibitor fosfodiesteraze-4	Karbocistein N-acetilcistein kratkodjelujući β_2-agonist i/ili kratkodjelujući antikolinergik Teofilin

Egzacerbacije KOPB-a su akutni događaj karakteriziran pogoršanjem dišnih simptoma koji su iznad normalnih dnevnih varijacija i rezultiraju promjenom terapije. Mogu se predvidjeti različitim čimbenicima. Najčešći uzrok egzacerbacija su virusne infekcije gornjeg dišnog sustava i traheobronhialnih grana. Dijagnoza egzacerbacija proizlazi iz kliničke slike bolesnikovog opažanja akutnih promjena simptoma (dispneja, kašalj te produkcija sputuma) koje su iznad normalnih dnevnih varijacija. Cilj liječenja egzacerbacija kod KOPB bolesnika je smanjiti utjecaj trenutne egzacerbacije i spriječiti razvoj sljedeće moguće egzacerbacije. Kratkodjelujući inhalacijski beta$_2$-agonisti sa ili bez kratkodjelujućih antikolinergika uobičajena su terapija egzacerbacije.

Sistemski kortikosteroidi i antibiotici mogu skratiti vrijeme oporavka, poboljšati plućnu funkciju (FEV_1) i arterijsku hipoksemiju ($Pa(O_2)$), te smanjiti rizik brzog relapsa, neuspješnost liječenja i dužinu hospitalizacije. KOPB egzacerbacije često mogu biti spriječene. Prestanak pušenja, cjepiva protiv gripe i pneumokoka, znanje o postojećoj terapiji, uključujući i pravilnu inhalacijsku tehniku, liječenje dugodjelujućim inhalacijskim bronhodilatatorima, sa ili bez inhalacijskih kortikosteroida, liječenje inhibitorima fosfodiesteraze-4 moguće su farmakološke i nefarmakološke mjere smanjenja broja egzacerbacija i hospitalizacija (GOLD, 2016).

1.3. ASTMA - KOPB PREKLAPAJUĆI SINDROM (ACOS)

Razlikovanje astme od KOPB-a često može biti problematično, osobito kod pušača i starijih osoba. Neki bolesnici mogu imati kliničke značajke i astme i KOPB - a, što se naziva astma - KOPB preklapajući sindrom, ACOS (*engl. Asthma - COPD Overlap Syndrome*). ACOS nije jednostavna bolest, uključuje bolesnike s različitim oblicima bolesti dišnih puteva (fenotipova). Pretpostavlja se da će za ACOS kao i za astmu i KOPB, biti identificirani različiti mehanizmi nastanka. Preporuča se postupan pristup takvim bolesnicima, uz prepoznavanje prisutnosti kronične bolesti dišnih puteva, kategorizacijom sindroma karakterističnih kao astma, kao KOPB ili kao ACOS, potvrda kroničnog ograničenja protoka zraka spirometrijom, te ako je potrebno dodatna istraživanja. Iako početno prepoznavanje i liječenje može biti određeno od strane primarne zdravstvene zaštite, potiče se ipak potvrda specijalista, jer ishodi ACOS-a mogu biti puno gori nego kod astme i KOPB-a. Preporuke za početno liječenje, za kliničku učinkovitost i sigurnost, su za bolesnike s značajkama astme da im se propiše odgovarajuća kontrolirana terapija koja uključuje inhalacijske

kortikosteroide, ali ne dugodjelujuće bronhodilatatore kao monoterapiju. Oboljelima od KOPB-a potrebno je dati odgovarajuću simptomatsku terapiju bronhodilatatorima ili kombinacijsku terapiju, ali ne kortikosteroide kao monoterapiju. Kod ACOS-a, bolesnike je potrebno liječiti s niskim ili srednjim dozama inhalacijskih kortikosteroida, ovisno o težini simptoma; kao dodatak često je potrebna i LABA i/ili LAMA (dugodjelujući muskarinski antagonist; dugodjelujući antikolinergik - *engl. long - acting muscarinic antagonists)*.

Ako su prisutne značajke astme u većem broju potrebno je izbjegavati LABA kao monoterapiju. Svi bolesnici s kroničnim ograničenjem protoka zraka trebali bi dobivati i ostalu nemedicinsku terapiju, kao što je prestanak pušenja, fizička aktivnost i liječenje komorbiditeta (GINA, 2016).

Prema Barnesu preklapanje se može predvidjeti. Astma i KOPB su zajedničke bolesti, te nema dokaza da jedna bolest štiti od druge. Stoga nazivanje preklapanja sindromom dovodi u zabludu, međutim, uključuje različite fenotipa poput bolesnika sa KOPB-om i eozinofilnom upalom, bolesnike s astmom i teškom bolesti kojoj dim pretežno izaziva neutrofilnu upalu, te bolesnike s astmom koji u velikoj mjeri imaju nepovratnu opstrukciju zbog strukturnih promjena. Prema tome možda je bolje da se naziva preklapanje astme i KOPB-a (*engl. asthma - COPD overlap;* ACO), nego da se koristi naziv sindroma (ACOS). ACO je klinička stvarnost i važno ga je prepoznati, no potrebna su daljnja istraživanja za definiranje preklapajućih fenotipova, kako ih prepoznati u klinici, te shvatiti koji je najbolji način liječenja takvih bolesnika (Barnes, 2016).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog specijalističkog rada je prepoznati i opisati bitne čimbenike nepravilne primjene lijeka udisanjem u pluća koji rezultiraju nepovoljnim ishodom liječenja bolesti pluća i nedostatnom kontrolom takvih bolesti. U skladu s takvim čimbenicima bit će postavljena načela razvoja smjernica za pravilnu primjenu lijeka udisanjem u pluća. Posebno će biti naglašena uloga ljekarnika u smislu unaprijeđenja suradljivosti bolesnika i poboljšanja ishoda liječenja.

3. MATERIJAL I METODE

Kao materijal za izradu ovog teorijskog rada korišteni su relevantni znanstveni članci koji daju pregled patologije astme i KOPB-a, te postojećih inhalacijskih uređaja, kao i pregled problematike dobre suradljivosti i pravilne primjene lijeka udisanjem u pluća.

U pretrazi su korištene konstruktivne sintakse za identificiranje potencijalnog razvoja smjernica pravilne primjene lijeka udisanjem u pluća. Zadana problematika specijalističkog rada ciljano je pretražena korištenjem baza MEDLINE/PubMed, Science Direct, Google pretraživač. Ključni pojmovi korišteni u pretraživanju su: respiratorne bolesti, astma, KOPB, nepravilna upotreba inhalera, tipovi inhalera, ljekarnička intervencija.

Članci prikupljeni pretraživanjem literature razvrstani su od općih prema specijaliziranim člancima pri čemu su odabirani članci relevantni za problematiku specijalističkog rada. Relevantni članci proučavani su na analitički i kritički način s obzirom na definiranje znanstvenog i/ili stručnog problema, istraživanje postojećih znanja o definiranom problemu (literaturni navodi), oblikovanje radne hipoteze, odabir metoda za ispitivanje hipoteze, prikaz i analizu rezultata te izvedene zaključke. Pri proučavanju relevantnih članaka izdvojeni su najvažniji rezultati, rasprave i zaključci koji su zatim prikazani predmetnim specijalističkim radom. Vlastita razmatranja proučavane problematike izvedena su na temelju proučavanih članaka i sastavni su dio rasprave predmetnog specijalističkog rada.

3.1. PREGLED INHALACIJSKIH UREĐAJA

Udisanje lijeka u pluća najučinkovitiji je način isporuke lijeka za liječenje astme i KOPB-a; takav način primjene omogućuje brži početak djelovanja, niže doze te veću sigurnost i učinkovitost u usporedbi sa sistemskom terapijom.

Primjena lijeka udisanjem u pluća u liječenju plućnih bolesti zauzima u posljednjih 20-ak godina važno mjesto i danas ima prednost pred oralnom i parenteralnom primjenom. Upotreba takvog načina primjene lijeka omogućuje selektivno liječenje, izravno postižući visoke koncentracije lijeka u dišnim putevima uz minimalne sistemske učinke. Učinci bronhodilatatora puno su brži nakon udisanja u pluća nego nakon peroralne primjene, a neki lijekovi postoje samo u farmaceutskom obliku namijenjenom za primjenu udisanjem u pluća. Takav način primjene lijeka bezbolan je i pouzdan. Upravo u svim relevantnim smjernicama za liječenje astme i KOPB-a terapija koja se osniva na primjeni lijeka udisanjem u pluća čini osnovu liječenja (Vukić-Dugac, 2013).

Na tržištu je raspoloživo nekoliko različitih uređaja za primjenu lijeka udisanjem u pluća (Tablica 7). Najčešće su korišteni nebulizatori (inhalatori ili elektroraspršivači), odmjerno-dozni inhaleri (*engl. Metered-dose pressurized inhaler*; pMDI) te inhaleri suhog praška (*engl. Dry powder inhaler*; DPI).

Tablica 7. Inhaleri na hrvatskom tržištu (prilagođeno prema www.halmed.hr).

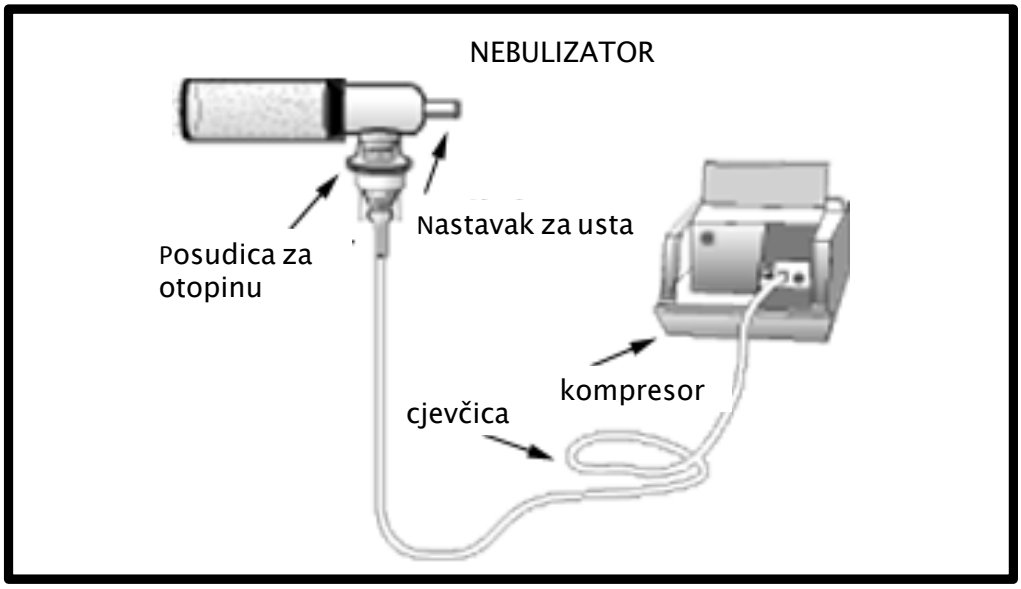
MDI - inhaleri	DPI - INHALERI	SMI - INHALERI
Klasični pMDI	HandiHaler	Respimat
BAI	Novolizer	
MDI sa vrlo sitnim česticama	Discus	
	Turbuhaler	
	Genuair	
	Forspiro	
	Spiromax	
	Breezhaler	
	Ellipta	

pMDI: odmjerno-dozni inhaleri (*engl. Metered - dose pressurized inhaler)*; DPI: inhaleri suhog praška (*engl. Dry powder inhaler)*; *Soft Mist* ™ - inhaleri (SMI)

3.1.1. Nebulizatori

Inhalatori ili nebulizatori su uređaji koji pretvaraju tekućinu u aerosol. Postoje dva glavna tipa: mlazni i ultrazvučni. Osnovni dijelovi svakog nebulizatora prikazani su slikom 5. Najčešće se koriste u vrijeme egzacerbacija, a osnovni problem je njihova nepraktičnost i veličina. Razlika između te dvije vrste nebulizatora je u snazi koja je potrebna da se tekućina raspršiu aerosol. Ovisno o modelu i proizvođaču, nebulizatori stvaraju kapljice veličine 1-5 μm. Ne zahtijevaju koordinaciju potiska i udaha pa su korisni za pedijatrijsku i stariju populaciju, te one koji ne mogu koristiti pMDI i DPI. Nebulizatori omogućuju primjenu velikih doza lijeka za razliku od drugih aerosolnih uređaja, iako to zahtijeva duže vrijeme primjene. Nedostatak takvih uređaja je i što se lijek mora prije svake upotrebe stavljati u inhalator, te se poslije svake upotrebe mora očistiti, što može biti problem za mlađe i starije bolesnike. Na tržištu postoji veliki broj nebulizatora različitih izvedbenih značajki.

Mlazni nebulizator za stvaranje aerosolskog oblaka temelji se na Venturinom principu u kojem se navodi da se tlak tekućine smanjuje kako prolazi kroz uski presjek. U takvim mlaznim nebulizatorima, struja zraka prolazi kroz malu kapilarnu cijev pri velikoj brzini stvarajući niski tlak koji tjera tekućinu do kapilarene cijevi. Mlaz zraka koji nosi kapiljce, velikom brzinom udara u različito smještene pregrade, ovisno o dizajnu nebulizatora. Velike kapljice dolazeći do pregrada, ili se razbiju u kapljice manje veličine koje će napustiti nebulizator ili se zadržavaju u uređaju dok njihova veličina nije dovoljno mala da napusti nebulizator. Pregrade smanjuju brzinu oblaka aerosola koji izlazi iz nebulizatora, smanjujući zadržavanje udahnutog lijeka u orofaringalnoj regiji. Glavni problemi mlaznih nebulizatora su zahtijevanje kompresora za proizvodnju aerosola, buka prilikom upotrebe i pad temperature tekućine u komori raspršivača zbog isparavanja tekućine u raspršene kapljice.



Slika 5. Shematski prikaz osnovnih dijelova nebulizatora (prilagođeno prema Romero, 2011).

Kod ultrazvučnih nebulizatora, zvučni valovi se stvaraju zahvaljujući vibracijama piezoelektričnih kristala pri visokoj frekvenciji, stvarajući grebene koji tekućinu lome u male kapljice. Ultrazvučni nebulizatori nisu potpuno prenosivi, jer im je za rad

potrebno električno napajanje. U odnosu na mlazne nebulizatore, ultrazvučni su skuplji i mogu povisiti temperaturu raspršene otopine lijeka pa nisu prikladni za termolabilne lijekove, primjerice peptidne strukture. Također su manje učinkoviti u atomiziranju viskoznih tekućina i otopina u odnosu na mlazne nebulizatore, vjerojatno zbog smanjene snage koja se koristi za raspršivanje tekućine.

Kako bi nebulizator svaki put isporučio jednaku dozu lijeka, potrebno je optimizirati ključne parametre: volumen otopine lijeka koji je umetnut u uređaj (uzimajući u obzir njegov rezidualni volumen); viskoznost otopine lijeka; protok zraka i tlak u slučaju mlaznog nebulizatora; ovisno koristi li se cijev, maska ili usnik. Pri neoptimiziranoj upotrebi, veliki dio oslobođene doze lijeka iz nebulizatora izgubi se u cijevima, zaostaje kao rezidualni volumen ili se gubi u okoliš. Nedostatak optimizacije opisanih parametara glavni je izvor varijabilnosti doze lijeka koju bolesnik može primiti.

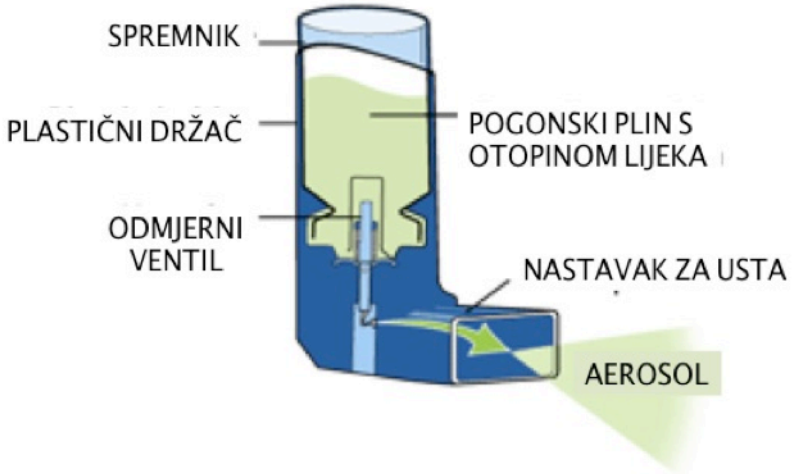
Od formulacija, za nebulizatore koriste se tekući pripravci koji su isplativiji i lakše ih je razviti u odnosu na pripravke koji se koriste za inhalate tipa pMDI i DPI. Također, različito kompatibilne otopine lijekova mogu se pomiješati i istovremeno stvarati maglicu. Međutim, važno je upozoriti korisnika da se veličina kapljica i doza lijeka koju oslobađa pojedini uređaj može mijenjati promjenom viskoznosti otopine pa je nebulizator potrebno optimizirati za pojedini lijek.

Dahom aktivirajući nebulizatori isporučuju kapljice aerosola samo kada bolesnik udahne. Takvom primjenom ne dolazi do nepotrebne potrošnje, kao kod običnih mlaznih nebulizatora, čime se smanjuje isparavanje skupih ili toksičnih lijekova u okoliš.

Vibrirajući mrežni nebulizatori sadrže mrežaste pločice koje vibrirajućim učinkom piezolektričnog elementa stvaraju fine sitne kapljice tekućine, što rezultira povećanim odlaganjem lijeka u malim dišnim putevima (Ibrahim i sur., 2015).

3.1.2. Odmjerno-dozni inhaleri, pMDI

Najpropisivaniji oblik inhalera je pMDI, unatoč tome što ga velik broj bolesnika još uvijek ne zna pravilno koristiti. Nedostaci ovog tipa inhalera su što velik broj bolesnika ne može njime pravilno rukovati, što smanjuje njegovu učinkovitost. Takvi inhaleri zahtijevaju dobru koordinaciju udaha bolesnika i aktivaciju inhalera potiskom da bi se postigla pravilna primjena lijeka udisanjem u pluća (Tablica 8). Osnovne komponente pMDI inhalera su spremnik, mjerni ventil, pogonski plin (propelent) i nastavak za usta (Slika 6). Spremnik je izrađen od inertnog materijala koji može izdržati veliki tlak kako bi se pogonski plin održao u tekućem stanju. Najčešće se rabe plastika, nehrđajući čelik, staklo i aluminij. Mjerni ventil je napravljen tako da može dostaviti preciznu količinu aerosola (10-200 μl) pri svakoj aktivaciji uređaja. Dok se uređaj ne koristi, unutarnji ventil između spremnika i komore ostaje otvoren što omogućuje punjenje komore smjesom pogonskog plina i lijeka u tekućem obliku. Istodobno, drugi vanjski ventil između brojila komore i vanjskog zraka je zatvoren. Kada bolesnik pritisne spremnik za pokretanje doze unutrašnji ventil se zatvara, a otvara se vanjski ventil za oslobađanje doze u obliku smjese lijeka i pogonskog plina. Pogon čine mlaznica (otvor ventila) i ekspanzijska komora u kojoj oslobođeni pogonski plin povećava volumen mjerne komore i djelomično isparava zbog smanjenja tlaka. Dizajn pokretača značajno utječe na izvedbu pMDI. Noviji uređaji su opremljeni brojačem doza koji označava broj preostalih doza. pMDI se u žargonskoj terminologiji među bolesnicima nazivaju "pumpicama" (Ibrahim i sur., 2015). Pravilna primjena lijeka udisanjem u pluća korištenjem pMDI inhalera prikazana je slikom 7.



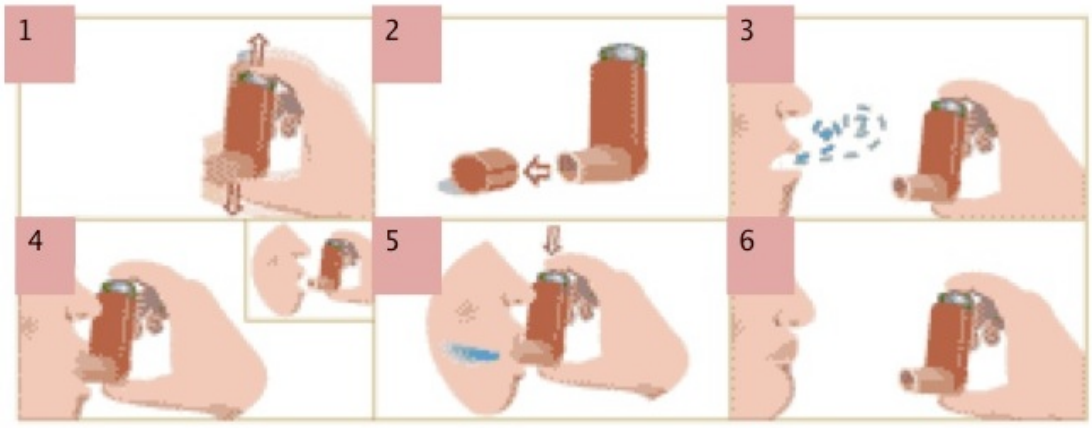
Slika 6. Stlačeni pripravak za udisanje s odmjerenim dozama (prilagođeno prema: www.asthma.ca).

Farmaceutski oblici lijekova za pMDI mogu biti otopine ili suspenzije u smjesi jednog ili više pogonskih plinova, mogu uključivati pomoćne tvari, poput etanola ili površinski aktivnih tvari za otapanje djelatne tvari ili stabiliziranje suspenzije djelatne tvari. Nedavno je korištenje pMDI uređaja prošireno izvan bronhodilatacijskih i kortikosteroidnih lijekova; primjerice, za primjenu proteina, plazmidne DNK, i cjepiva živih oslabljenih virusa ili bakteriofaga. U idealnom slučaju, pogonski plin treba biti netoksičan, nezapaljiv i kompatibilan s farmaceutskim oblikom lijeka, te osigurati jednoličan tlak para tijekom cijelog vijeka trajanja proizvoda. Kao pogonski plinovi u pMDI desetljećima su korišteni klorofluorougljici, no zbog ekoloških su razloga zabranjeni temeljem Montrealskog protokola, te zamijenjeni hidrofluoralkanima, (HFA) kao pogonskim plinovima u svim pMDI inhalerima. Međutim, preformulirati pMDI s HFA pogonskim plinom bio je izazov; često je trebalo koristiti nove pomoćne tvari i mjerne ventile.

Tablica 8. Prednosti i nedostaci odmjerno-doznih inhalera (prilagođeno prema Vukić-Dugac, 2013).

TIP INHALERA	PREDNOSTI INHALERA	NEDOSTACI INHALERA
Tradicionalni pMDI	Jednostavan i kompaktan Kratko vrijeme primjene Nema rizika od kontaminacije Mogu dostaviti velik broj doza aerosola u kratko vrijeme	Problem koordinacije potiska i udaha Često prebrzi udah Slabo odlaganje lijeka u plućima Često zadržavanje lijeka u području orofarinksa Najčešće bez brojača doza Svega dva BAI-a na tržištu
pMDI s vrlo sitnim česticama	Primjereno odlaganje lijeka u plućima Zanemarivo zadržavanje lijeka u području orofarinksa Pogodan za ICS Nije toliko važna tehnika primjene lijeka udisanjem u pluća Manja potreba za primjenom komora(spacera)	Svega dva lijeka ICS-a i jedan ICS +LABA na tržištu Bez brojača doza Zasad novi koncept u inhalacijskoj terapiji

pMDI (*engl.Metered-dose pressurized inhaler*) - odmjerno-dozni inhaleri; BAI (*engl. breath activated inhaler*) - inhaleri s aerosolom koji se aktiviraju udahom; ICS (*engl. inhaled corticosteroids*) - inhalacijski kortikosteroidi; LABA (*engl. long-acting β_2-agonists*) - dugodjelujući β_2-agonist.

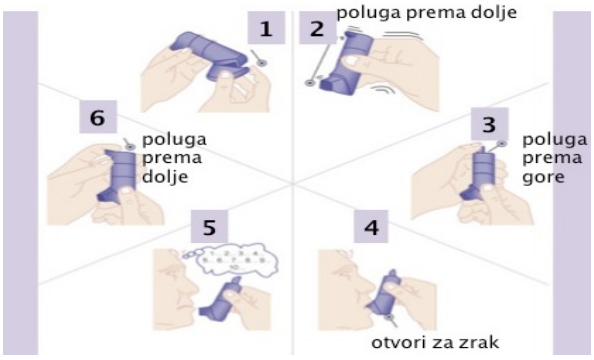


1. Važno je započeti disati što je sporije moguće neposredno prije primjene lijeka udisanjem u pluća pomoću inhalera. Potrebno je koristiti inhaler u uspravnom položaju. **2.** Skinuti poklopac s nastavka za usta. Provjerite iznutra i izvana je li nastavak za usta čist i da nema stranih predmeta. Protresti inhaler 4 do 5 puta kako bi osigurali da su se otpuštene čestice odstranile te da je sadržaj inhalera ravnomjerno izmiješan. **3.** Držite inhaler uspravno kako je prikazano, s palcem na dnu ispod nastavka za usta. Potrebno je izdahnuti sve do granice neugode. Zadržati dah. **4.** Postaviti nastavak za usta u usta, između zuba, i zatvoriti usnice oko nastavka, ali ga nikako ne zagristi. Udahnuti kroz usta. **5.** Trenutak nakon početka udaha kroz usta, pritisnuti gornji dio inhalera kako bi se ispustila doza lijeka. Istodobno udisati jednolično i duboko. **6.** Zadržavajući dah, izvaditi inhaler iz usta i maknuti prst s vrha inhalera. Zadržati dah sve do granice neugode. Ako je potrebno uzeti dvije doze, pričekati otprilike pola minute prije uzimanja druge doze te ponoviti korake od 2 do 6. Nakon primjene potrebno je isprati usta vodom i vratiti poklopac na nastavak za usta (www.halmed.hr).

Slika 7. Pravilna primjena lijeka udisanjem u pluća korištenjem pMDI inhalera (prilagođeno prema www.asthma.ca).

pMDI uređaji novije generacije klasificiraju se kao inhaleri s aerosolom koji se aktiviraju udahom, BAI *(engl. breath activated inhaler*), gdje se lijek dozira također pomoću pogonskog plina, kao kod autohalera. U takvom obliku, lijek se raspršuje u čestice nanometarskih dimenzija, čime se postiže značajno bolja isporuka lijeka do malih dišnih puteva (Vukić-Dugac, 2013).

Qvar Autohaler® je dahom aktivirajući inhaler, čime se automatski oslobađa doza lijeka koju bolesnik udahne kroz nastavak za usta. Takva primjena ne zahtijeva od bolesnika koordinaciju potiska i udaha. Pri prvom korištenju inhalera odnosno ako inhaler nije korišten neko vrijeme, treba ga pripremiti za korištenje na način da se dvije inhalacijske doze raspršе u zrak. Pri primjeni Qvar Autohalera®, doza lijeka je uvijek ista, bez obzira protrese li bolesnik spremnik ili ne. Bolesnik ne mora čekati između dvije primjene, a položaj u kojem se čuva inhaler ne utječe na dozu lijeka, kao niti period nekorištenja lijeka do najviše 14 dana. Doza lijeka ostaje ista i pri temperaturama do -10˚C. Pravilna upotreba autohalera uključuje određeni broj koraka objašnjenih slikom 8 (www.halmed.hr).



Korak **1.** Skinuti poklopac aplikatora za usta povlačeći rub na stražnjem dijelu prema dolje. Korak **2.-5.** Držati Autohaler® uspravno. Podignuti polugu (nastavak na vrhu inhalera) prema gore. Važno je rukom ne blokirati izlazni ventil koji se nalazi na donjoj strani inhalera. Polako i duboko udahnuti kroz nastavak za usta. Ne zaustavljati udah dok se ne čuje "klik" i osjeti lijek u ustima. Zadržati dah oko 10 sekundi i potom izdahnuti. Korak **6.** Nakon svakog udaha važno je ručicu pritisnuti prema dolje. Ako je liječnik propisao više od jednog udaha, ponoviti korake od 2. do 6. Nakon uporabe vratiti poklopac na nastavak za usta.

Slika 8. Pravilna primjena lijeka udisanjem u pluća korištenjem Autohaler® inhalera (prilagođeno prema www.healthexpress.co.uk).

Qvar Autohaler® potrebno je očistiti čistom, mlakom vodom, tresući svaki višak vode, te ga pustiti da se osuši na toplom i čistom zraku, krpu ne koristiti za čišćenje unutrašnjosti nastavka za usta.

Easi-Breathe® je inhaler s aerosolom koji se aktivira udahom i automatski oslobađa dozu lijeka. Kako bi se oslobodio inhalat potrebno je otvoriti poklopac na nastavku za usta. Kao i kod Autohalera®, pri prvom korištenju ili nakon duljeg nekorištenja, potrebno je prvih nekoliko doza raspršiti u zrak. Prije upotrebe potrebno je dobro protresti inhalat držeći ga uspravno i otvoriti poklopac na nastavku za usta. Normalno izdahnuti kako bi se ispraznila pluća, te nastavak za usta staviti između usana. Udisati polako i duboko, držeći inhaler uspravno, provjeriti da ruka ne zatvara otvore za zrak. Polako udisati, zatim duboko udahnuti kroz nastavak za usta. Nakon što se doza lijeka raspršiu ustima nastaviti udisati. Zatim izvaditi inhaler iz usta i zadržati dah 10 sekundi, te polako izdahnuti. Odmah nakon upotrebe vratiti poklopac na inhaler. Ako je potrebno više od jedne doze, pričekati minutu pa ponoviti korake. Inhaler je potrebno čistiti barem jednom tjedno, toplom vodom i osušiti na čistom zraku (www.halmed.hr).

3.1.3. Inhaleri suhog praška, DPI

DPI inhaleri su prijenosni uređaji koji zahtijevaju minimalnu koordinaciju između udaha i aktiviranja uređaja za isporuku praška inhalata. Farmaceutski oblici djelatnih tvari u obliku praška inhalata za DPI imaju veću kemijsku stabilnost od tekućih oblika, a za proizvodnju se koriste farmaceutske praškaste sirovine primjerenih aerodinamičkih značajki. Uobičajene smjese praškastih sirovina sastoje se od mikroniziranih čestica lijeka (1-5 μm) pomiješanih s inhalabilnim pomoćnim tvarima

(laktoza, manitol, trehaloza, saharoza, sorbitol, glukoza) većih dimenzija (40 μm). Upotreba DPI inhalera ovisi o farmaceutsko-tehnološkim značajkama praška inhalata i konstrukciji inhalera. Pri primjeni lijeka udisanjem u pluća korištenjem DPI inhalera, potrebno je učiniti snažan i brz udah. Naime, u takvom spremniku lijek nije pod tlakom i oslobađa se isključivo snagom udaha. Korištenjem DPI inhalera rješava se problem koordinacije potiska i udaha raspravljan vezano za pMDI inhalere. S obzirom da je za aktivaciju potreban snažan udah, takvi oblici nisu pogodni za djecu i starije kronično iscrpljene plućne bolesnike. Prema broju doza, DPI uređaji mogu se klasificirati kao jednodozni, višedozni, te s više doza spremnika. Kod DPI s jednom dozom, doza lijeka je u obliku pojedinačnih kapsula (blistera). Prije svake primjene, bolesnik mora u uređaj staviti jednu kapsulu za jednokratnu isporuku doze lijeka. U slučaju višedoznih DPI uređaja nema potrebe za ponovnim punjenjem inhalera nakon svake primjene doze lijeka. Pakiranje se sastoji od zamjenjivih diskova, punjenja ili blistera. Spremnik višedoznog DPI sadrži prašak inhalata i ima ugrađen mehanizam za odmjeravanje pojedinačne doze lijeka. Praktične probleme pri primjeni (primjerice, ovisnost oslobađanja doze lijeka o protoku zraka i/ili adsorpcija vlage u spremnik iz daha bolesnika ili vlažnosti okoliša) potrebno je riješiti u sljedećim fazama razvoja suvremenih DPI inhalera (Ibrahim i sur., 2015).

Na temelju mehanizma raspršivanja praška inhalata DPI inhalere je moguće klasificirati na one koji se pasivno ili aktivno aktiviraju. Osnovni pasivni DPI inhaler je onaj gdje snaga udaha aktivira uređaj kojim je potrebno osigurati primjereni protok zraka za povlačenje doze lijeka. Element za aktivaciju DPI inhalera suštinski je vezan za udah bolesnika, čime se izbjegavaju problemi koordinacije potiska i udaha povezani s korištenjem pMDI inhalera. Prvi pasivni jednodozni DPI inhaleri na tržištu su Rotahaler™ i Spinhaler™. Glavni problem s pasivnim DPI inhalerima je značajno

odstupanje u snazi udaha bolesnika različite dobi i stupnja bolesti, kao i razlike u snazi udaha istog bolesnika pri različitim primjenama. Takva odstupanja značajno utječu na ujednačenost doziranja lijeka. Pojedini DPI inhaleri osiguravaju postizanje optimalne brzine protoka zraka, a kako bi se poboljšala ujednačenost doziranja. Međutim, kod pedijatrijskih bolesnika i onih starije životne dobi kao i bolesnika s uznapredovalim bolestima dišnog sustava niti takvi unaprijeđeni oblici DPI inhalera ne osiguravaju zadovoljavajuću ujednačenost doziranja.

DPI inhaleri koji se aktivno aktiviraju sadrže izvor energije potreban za raspršivanje praška inhalata, tako da primjenjena doza više ne ovisi o snazi udaha bolesnika. Izvor energije može biti baterija, stlačeni plin ili mehanizam opruga. U takvim uređajima prašak dispergira vibracija, plinsko pražnjenje ili rotor. Iako se aktivni DPI lakše koristi nego pasivni DPI, niti jedan od njih još nije prisutan na tržištu (Ibrahim i sur., 2015).

Tablica 9. Prednosti i nedostaci DPI inhalera (prilagođeno prema Vukić-Dugac, 2013).

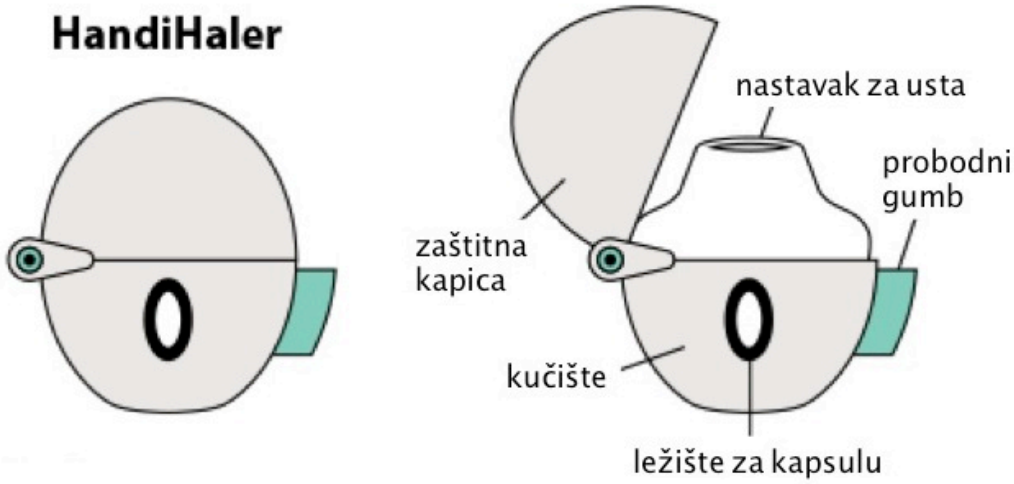
PREDNOSTI INHALERA	NEDOSTACI INHALERA
Nema potrebe za koordinacijom potiska i udaha Bez pogonskog plina Većina ima brojač doza Kratko vrijeme primjene Malen i jednostavan	Samo za jednu dozu lijeka Neke treba protresti prije upotrebe Doza lijeka ovisna o snazi udaha Važna brza akceleracija i početak inhalacije Ako je inhalacija spora, slaba isporuka doze lijeka Upitna isporuka doze lijeka tijekom egzacerbacija Velik rizik od zadržavanja lijeka u području orofarinksa Skuplji od pMDI-a Skladištenje na hladnom i suhom

pMDI (*engl. Metered-dose pressurized inhaler*) - odmjerno-dozni inhaleri

Općenito, u slučajevima DPI inhalera postoje velike razlike u izgledu uređaja i načinu

primjene lijeka. Nesuradljivost bolesnika je nedostatak pri korištenju DPI inhalera, Jednako kao i nemogućnost korištenja komora kao dodatnih pomagala pri primjeni lijeka udisanjem u pluća. Glavne prednosti i nedostaci korištenja DPI inhalera prikazani su tablicom 9. Na hrvatskom tržištu trenutno postoji 9 različitih DPI.

HandiHaler® (Slika 9) se aktivira udahom bolesnika i jednodozni je inhaler praška inhalata. Doza lijeka u obliku praška inhalata oslobađa se iz perforirane kapsule kao spremnika.



Slika 9. Shematski prikaz HandiHaler® inhalera (prilagođeno prema www.riverpharmacy.ca).

HandiHaler® inhaler koristi se za primjenu tiotropijevog bromida (Spiriva®). Kapsule sadrže malu količinu praška inhalata i samo su djelomično napunjene. Pravilna primjena HandiHalera® opisana je slikom 10.

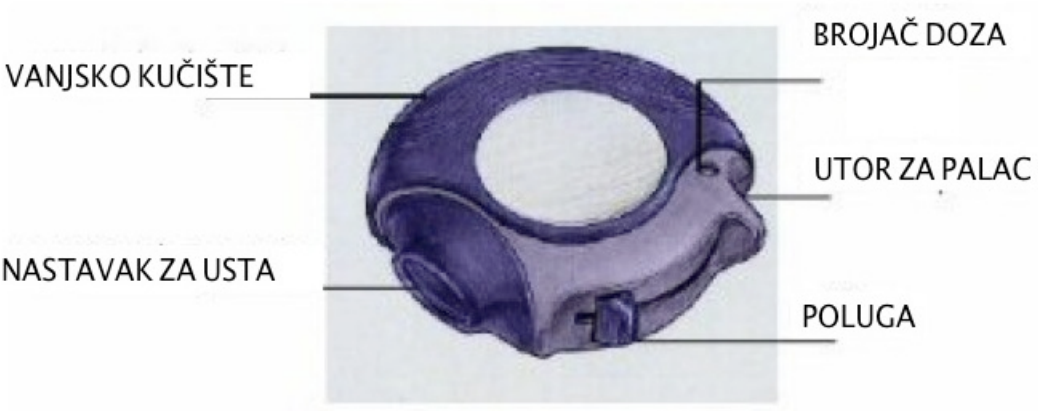
HandiHaler® čistiti jedanput mjesečno. Otvoriti zaštitnu kapicu i nastavak za usta. Zatim otvoriti kučište povlačeći probodni gumb prema gore. Ispirati inhaler toplom vodom kako bi se uklonili ostaci praška. Dobro isušite HandiHaler® tapkajući papirnatim ubrusom ostatke vode, a zatim ga osušite na zraku ostavljajući zaštitnu

kapicu, nastavak za usta i kućište otvorenim. HandiHaler® se na zraku mora sušiti 24 sata, pa ga je najbolje očistiti odmah nakon uporabe kako bi bio spreman za sljedeću primjenu. Ako je potrebno, vanjski dio nastavka za usta očistiti navlaženim, ali ne mokrim papirnatim ubrusom (www.halmed.hr).



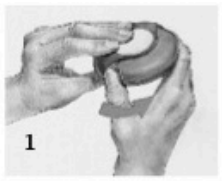
Slika 10. Pravilna primjena lijeka udisanjem u pluća korištenjem HandiHaler® inhalera (prilagođeno prema mypharmacisthouse.wordpress.com).

Diskus® (Slika 11) je jednodozni DPI inhaler, dizajniran kako bi pojednostavio korištenje jednomjesečne terapije u jednom uređaju, bez potrebe da se ručno mijenja spremište ili umeću kapsule pri svakoj primjeni doze lijeka. Diskus® sadrži 60 folijom dvostruko omotanih pojedinačnih doza lijeka. Bolesnik aktivira inhaler pomicanjem poluge koja povlači blister sa sljedećom dozom lijeka na odgovarajuće mjesto. Zupčanik unutar inhalera uzrokuje da se čuje "klik" kada je sljedeća doza ispravno podešena. Primjenom Diskusa® na takav način istovremeno se gule oba sloja folije, te je prah spreman za inhalaciju. Diskus® sadrži i brojač doza te tako omogućava bolesnicima kontrolu nad doziranjem i brojem preostalih doza. Također sadrži i vanjski dio koji čuva inhaler od prašine i vraća polugu na mjesto za sljedeću dozu (Chrystyn, 2007).



Slika 11. Shematski prikaz Diskus® inhalera (prilagođeno prema www.astma.hr).

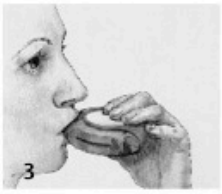
Diskus® je najčešće primjenjivani inhaler na našem tržištu. Pravilna upotreba opisana je pojedinačnim koracima slikom 12. Nakon svake upotrebe inhalera potrebno je nastavak za usta očistiti suhom krpicom.



Prvo je potrebno otvoriti Diskus, držeći vanjsko kucčište u jednoj ruci,palac druge ruke staviti na utor za palac. Gurati palac od sebe dok se ne čuje škljocaj, odnosno dok se otvori maleni otvor na nastavku za usta.



Diskus držati nastavkom za usta točno ispred Vas. Gurnuti polugu od sebe dok se ne čuje škljocaj. Postupak postavlja dozu lijeka u nastavak za usta i Diskus postaje spreman za uporabu. Svaki puta dok se gura poluga otvori se mjehurić u Diskusu i doza lijeka je spremna za udisanje. Polugom se ne igrati jer dolazi do otpuštanja doze lijeka koje se neće iskoristiti.



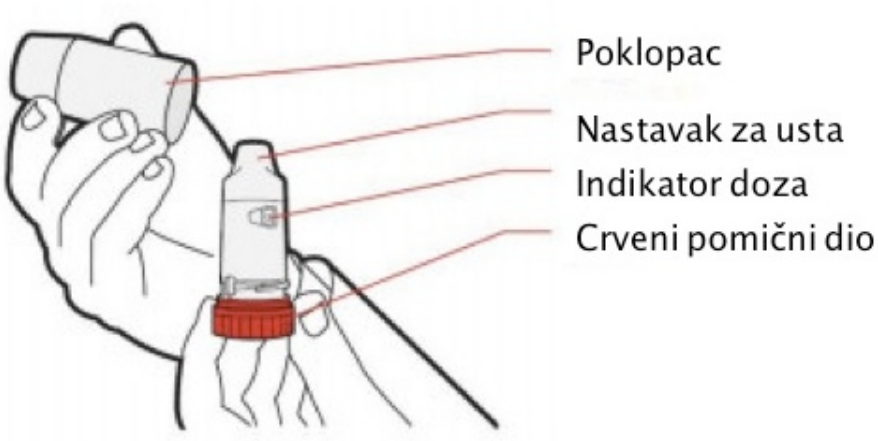
Diskus držati dalje od usta. Izdahnuti do granice neugode. Nikada **ne izdisati u** Diskus. Nastavak za usta staviti u usta. Naglo i duboko udahnuti kroz usta i Diskus, pritom ne disati kroz nos. Odmaknuti Diskus od usta. Dah zadržati oko 10 sekundi, odnosno do granice neugode. Izdahnuti polagano.



Isprati usta vodom, ispljunuti vodu i/ili oprati zube, što pomaže u sprječavanju nastanka gljivične infekcije u ustima i promuklosti. Kako bi zatvorili Diskus, staviti palac na utor za palac i vući palac prema sebi dok se ne čuje škljocaj. Poluga se automatski vraća u prvobitni položaj.

Slika 12. Pravilna primjena lijeka udisanjem u pluća korištenjem Diskus® inhalera (prilagođeno prema www.halmed.hr).

Turbuhaler® (Slika 13) je inhaler praška inhalata i vrlo je jednostavan za upotrebu. Pojedini Turbuhaleri® imaju brojač doza te bolesnik zna točan broj preostalih doza. Ako Turbuhaler® nema brojač doza potrebno je pratiti crveni indikator u prozorčiću sa strane inhalera (www.asthma.ca).



Slika 13. Shematski prikaz Turbuhaler® inhalera (prilagođeno prema www.imedez.com).

Prije upotrebe Turbuhaler® je potrebno pripremiti tako da se odvije poklopac i podigne pri čemu se čuje ″pucketanje". Turbuhaler® se mora držati uspravno, s crvenim pomičnim dijelom prema dolje. Crveno obojani dio potrebno je okrenuti u jednom smjeru koliko god je to moguće, zatim okrenuti u suprotnom smjeru također koliko je god moguće, te bi se trebao čuti škljocaj. Ponoviti postupak okretanja u oba smjera i inhaler je spreman za upotrebu. Nakon svake upotrebe prikazane na slici 14. Turbuhaler® kao i ostale inhalere treba očistiti. Vanjsku stranu nastavka za usta potrebno je brisati suhom krpom. Nije dopušteno koristiti vodu niti druge tekućine (www.halmed.hr).



1.Odvinuti i podignuti poklopac. Okretati dok se ne čuje "pucketanje". Turbuhaler držati uspravno, crveni pomični dio mora biti okrenut prema dolje. Prilikom punjenja Turbuhaler ne držati za nastavak za usta.
2. Kako bi se Turbuhaler napunio, crveni pomični dio potrebno je okretati u jednom smjeru koliko god je to moguće, zatim okretati u suprotnom smjeru do kraja, nakon čega se čuje "klik". Turbuhaler je sada napunjen i spreman za uporabu. Puniti ga isključivo prije primjene lijeka.
3. Turbuhaler držati dalje od usta. Lagano izdahnuti bez posebnoga napora. Ne smije se izdisati kroz Turbuhaler.
4-5. Nastavak za usta postaviti između zubi i zatvoriti usne. Udahnuti na usta, duboko i snažno koliko je moguće. Nastavak za usta se ne smije gristi niti žvakati. Izvaditi Turbuhaler iz usta te lagano izdahnuti. S obzirom da je udahnuta količina lijeka vrlo mala, nakon inhalacije ne može se osjetiti. Ukoliko je lijek potrebno inhalirati još jedanput, ponoviti korake 2 do 5.
6. Nakon uporabe lijeka poklopac vratiti na mjesto i čvrsto ga zavrnuti. Nakon svakog inhaliranja lijeka, usta je potrebno isprati vodom te ispljunuti. U prozorčiću na Turbuhaleru pokazuje se broj preostalih doza.

Slika 14. Pravilna primjena lijeka udisanjem u pluća korištenjem Turbuhaler® inhalera (prilagođeno prema www.asthma.ca; www.halmed.hr).

Sljedeći u nizu DPI inhalera je Novolizer®, višedozni inhaler prikazan slikom 15. Jednostavan je i praktičan za korištenje, sa točnim i dosljednim doziranjem. Služi za

primjenu različitih djelatnih tvari u obliku praška inhalata.



Slika 15. Novolizer® (prilagođeno prema www.halmed.hr).

Jednostavan je za primjenu, zamjena uloška je brza, čišćenje je jednostavno i lako. Novolizer® s praškom inhalata potrebno je staviti ispred sebe. Nazubljene površine s obje strane poklopca potrebno je stisnuti, povući prema naprijed i otklopiti inhaler. S uloška je potrebno skinuti zaštitnu foliju i izvaditi ga, neposredno prije stavljanja uloška u Novolizer®. Zbog različitih djelatnih tvari u obliku praška inhalata za koje se koristi Novolizer®, šifra boje na ulošku mora odgovarati boji tipke za doziranje. Prilikom prvog punjena uložak je potrebno umetnuti u Novolizer® tako da brojač doza bude nasuprot nastavku za usta. Kod umetanja uloška ne smije se stiskati tipka za doziranje. Novolizer® je potrebno čistiti svaki puta nakon promjene uloška. Prvo je potrebno ukloniti prazni uložak i staviti novi. Poklopac je potrebno staviti u bočne vodilice odozgo i gurnuti prema dolje, prema tipki za doziranje u boji, dok se ne čuje "klik". Pri primjeni lijeka udisanjem u pluća preporučeno je sjediti ili stajati. Novolizer® je potrebno držati uspravno. Pravilna primjena prikazana je slikom 16. Broj u prozorčiću pokazuje broj preostalih doza. Uporabom Novolizera® nije moguće nenamjerno predoziranje. Kod čišćenja je potrebno skinuti zaštitni poklopac i nastavak

za usta, okrenuti Novolizer® naopako, preostali prašak ukloniti tapkanjem, očistiti usnik, vodilicu za doziranje i inhaler mekom i suhom krpom.



1. Skinuti zaštitni poklopac.
2. Do kraja stisnuti tipku za doziranje u boji dok ne čujete glasan dvostruki klik. Boja kontrolnog prozorčića mijenja boju iz crvene u zelenu. Tipku za doziranje u boji otpustiti. Zelena boja u kontrolnom prozorčiću znači da je Novolizer® uređaj spreman za uporabu.
3. Izdahnuti zrak,usnama čvrsto obuhvatite nastavak za usta, udahnite dubokim udahom, zatim držati dah nekoliko sekundi. Tijekom udaha, čut će se glasan klik, koji označava pravilno inhaliranje,te nastavite normalno disati. Promjena boje prozorčića u crvenu također pokazuje pravilno inhaliranje. Vratiti zaštitni poklopac na nastavak za usta.

Slika 16. Pravilna primjena lijeka udisanjem u pluća korištenjem Novolizer® inhalera (prilagođeno prema www.halmed.hr; www.novolizer.com).

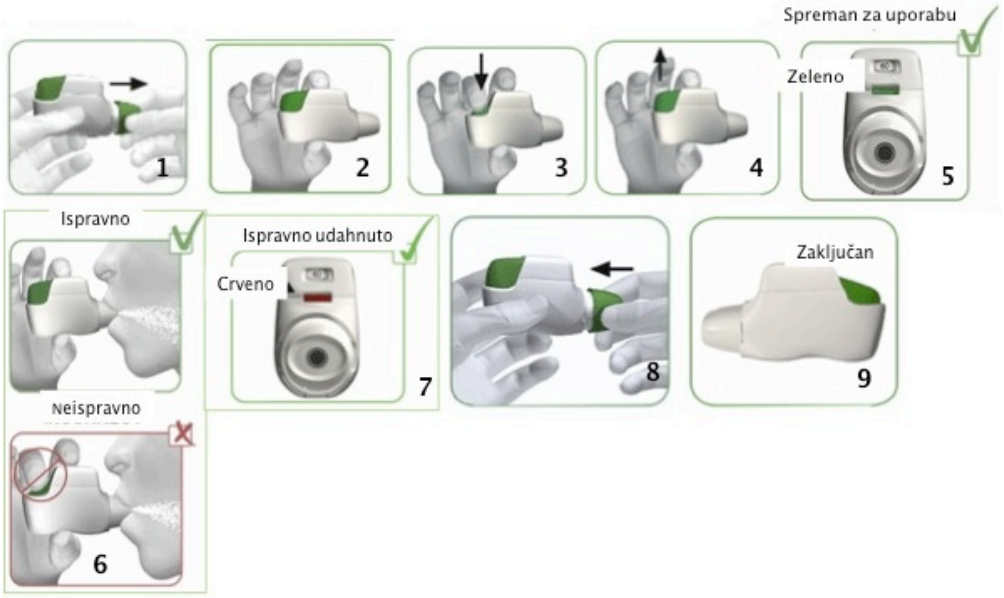
Genuair®, Ellipta®, Breezhaler®, Forspiro® i Spiromax® su suvremene izvedbe inhalera praška inhalata novije generacije.



Slika 17. Genuair® (prilagođeno prema www.ema.europa.eu).

Genuair® (Slika 17) je višedozni inhaler praška inhalata koji se aktivira dahom, dizajniran tako da uključuje vizualnu i zvučnu povratnu informaciju kako bi bolesnici

bili sigurni da su lijek uzeli ispravno, indikator doze i mehanizam zaključavanja kako bi se spriječilo korištenje praznog inhalera. Genuair® ima srednji otpor strujanju zraka, te koristi optimizirani disperzijski sustav u svrhu zadovoljavajućeg usitnjavanja aglomerata praška inhalata. *In vitro* ispitivanja pokazuju stvaranje aerodinamičnog aerosola zadovoljavajuće kakvoće, čak i u različitim toplinskim i mehaničkim stresnim uvjetima. Bolesnici s umjerenim ili teškim KOPB-om osiguravaju dovoljan udah zraka kroz inhaler za pouzdano udisanje pune doze lijeka. Genuair® ima visoku prihvatljivost među bolesnicima (Chrystyn i sur., 2012).



Slika 18. Pravilna primjena lijeka udisanjem u pluća korištenjem Genuair® inhalera (prilagođeno prema www.ema.europa.eu).

Nakon skidanja zaštitne kapice, Genuair® inhaler koristi se u 2 koraka. Prvo je potrebno pritisnuti i otpustiti zeleni gumb, izdahnuti do kraja, dalje od inhalera. Zatim je potrebno usnama čvrsto obuhvatiti nastavak za usta, te snažno i duboko udahnuti kroz Genuair®. Na kraju je potrebno ponovno staviti zaštitnu kapicu. Detaljan opis pravilne primjene Genuair® inhalera prikazan je slikom 18. Genuair® nije potrebno čistiti, iako se može čistiti suhom i čistom krpicom, a nikako nije dopušteno koristiti vodu ili druge tekućine (www.ema.europa.eu).

Breezhaler® je sljedeći DPI inhaler novije generacije. Tijelo i poklopac Breezhalera® (npr. Onbreza®) su najčešće izrađeni od akrilonitril-butadien-stirena, tipke od metilmetakrilat-akrilonitril-butadien-stirena, a materijal igle i opruge je nehrđajući čelik. Detaljan opis pravilne primjene lijeka udisanjem u pluća pomoću Breezhaler® inhalera prikazan je slikom 19. Inhaler je potrebno zamjeniti svakih 30 dana (www.ema.europa.eu).

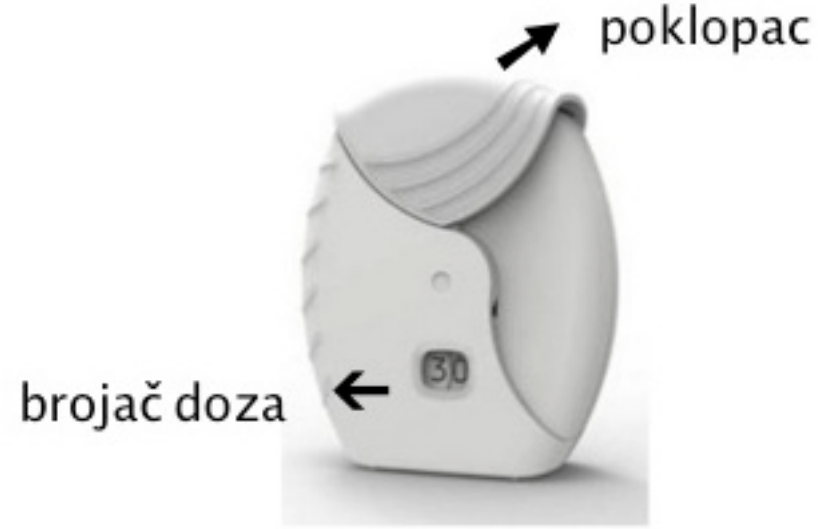


1. Ukloniti poklopac. **2.** Inhaler otvoriti tako da se čvrsto drži donji dio samog uređaja, te otklopiti poklopac. **3.** Kapsulu čistim i suhim rukama neposredno prije upotrebe izvaditi iz blistera. **4.** Kapsulu nikada ne staviti u nastavak za usta, već ju je potrebno umetnuti u komoru za kapsulu. **5.** Zatvoriti inhaler. **6.** Držeći inhaler uspravno, nastavkom prema gore, kapsulu probušiti pritiskom bočnih tipki, istodobno s obje strane. Pritisnuti samo jednom. Čuje se "klik" što je znak da je kapsula probušena. **7.** Pustiti bočne tipke. **8.** Potpuno izdahnuti (ne disati u inhaler). **9.** Kako bi ispravno udahnuli lijek, inhaler držati kao na slici. Ne pritiskati bočne tipke. Nastavak staviti u usta, te ga čvrsto obujmiti usnama, brzo i snažno udahnuti. **10.** Dok se diše kroz inhaler, kapsula se okreće i čuje se zujanje. Ponekad mogu komadići kapsule proći kroz rešetku. Neće naštetiti bolesniku ukoliko se progutaju ili udahnu. Ako se zujanje ne čuje, kapsula se zaglavila te je potrebno otvoriti inhaler, kapsulu osloboditi lupkanjem donjeg dijela Breezhalera®. Bočne tipke se ne smiju stiskati, te ponoviti 8. i 9. korak. **11.** Zadržati dah 5-10 sekundi potom izdahnuti. Otvoriti inhaler i provjeriti je li ostalo lijeka u kapsuli. Ako je, zatvoriti inhaler i ponoviti 8.,9., 10. i 11. korak. **12.** Otvoriti inhaler, izbaciti kapsulu laganim udarcem te zatvoriti inhaler i vratiti poklopac. **13.** Na unutarnjoj strani pakiranja nalazi se kalendar na kojem je potrebno zabilježiti uzimanje doze svaki dan.

Slika 19. Pravilna primjena lijeka udisanjem u pluća korištenjem Breezhaler® inhalera (prilagođeno prema www.ema.europa.eu).

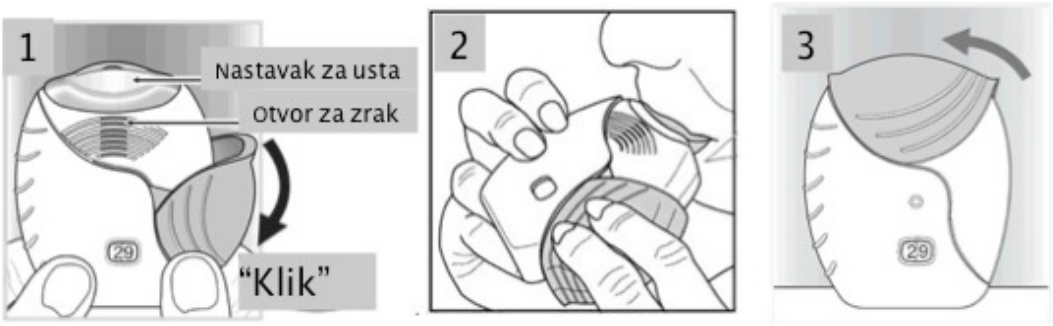
Ellipta® inhaler razvijen je za doziranje lijeka jedanput dnevno. Ellipta® pruža umjeren otpor protoku zraka, te može sadržavati jednu ili dvije trake blistera, a svaki

blister sadrži zapečaćenu jednu dozu lijeka. Kod monoterapije (isporuka jedne ljekovite tvari) Ellipta® sadrži jednu traku blistera. Ako se primjenjuje za kombiniranu terapiju (isporuka dvije ljekovite tvari) sadrži dvije trake blistera. Kod Ellipte® sa dvije trake blistera, svaka traka može davati jedan aerosol, što omogućuje zasebno razvijanje formulacije za svaku ljekovitu tvar, jer su do mjesta primjene (usta) pohranjene odvojeno. Tri su glavna koraka za pravilnu primjenu doze lijeka udisanjem u pluća: otvoriti, udahnuti, zatvoriti (Grant i sur., 2015). U slučaju da se inhaler otvori i zatvori bez inhalacije lijeka u pluća, dolazi do gubitka doze. Slikom 20 shematski je prikazan Ellipta® inhaler.



Slika 20. Ellipta® inhaler (prilagođeno prema www.ema.europa.eu).

Pri svakom otvaranju poklopca pripremi se jedna doza lijeka. Brojač pokazuje preostale doze u inhaleru. Nakon svake inhalacije broj doza se smanjuje za 1. Kada preostane manje od 10 doza prozorčić s brojačem se oboji crveno. Nakon primjene zadnje doze brojač pokazuje 0, što označava da je inhaler prazan (www.ema.europa.eu). Pravilnu primjenu lijeka udisanjem u pluća korištenjem Ellipta® inhalera prikazuje slika 21.

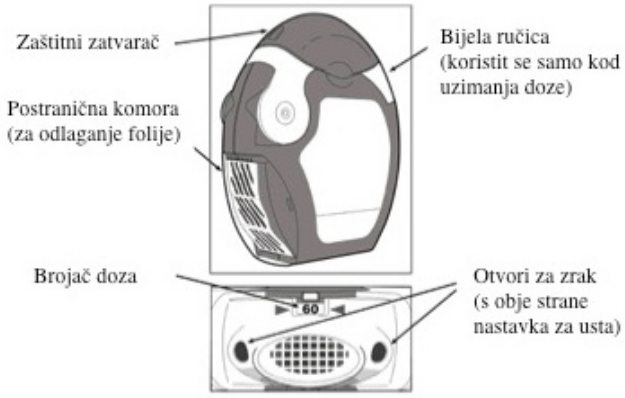


1. Otvoriti poklopac, povući ga prema dolje dok se ne čuje "klik". Inhaler je spreman za uzimanje doze lijeka, te brojač treba pokazivati jednu dozu manje. Ukoliko ostane isti broj doza inhaler je neispravan te ga je potrebno vratiti ljekarniku. **2.** Lijek inhalirati tako da se inhaler drži podalje od usta i učini duboki izdah do granice nelagode. U inhaler se ne smije disati. Nastavak staviti među usne i čvrsto ga obujmiti usnama. Otvori za zrak moraju ostati slobodni. Zatim udahnuti dugo i duboko, zadržati dah koliko je dugo moguće. Izvaditi inhaler te polagano izdahnuti. **3.** Zatvoriti inhaler i oprati usta.

Slika 21. Pravilna primjena lijeka udisanjem u pluća korištenjem Ellipta® inhalera (prilagođeno prema www. ema.europa.eu).

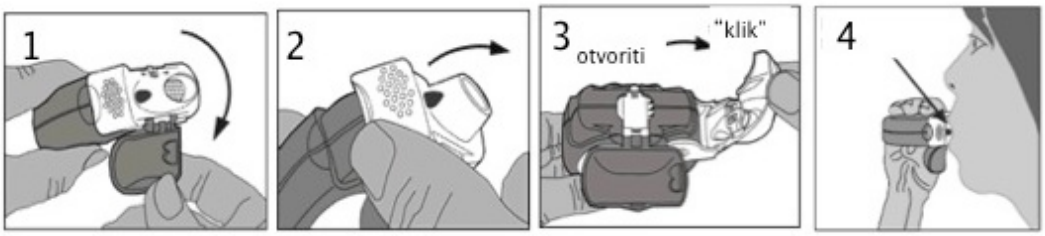
Po potrebi nastavak za usta Ellipte® obrisati suhom krpicom, te zatvoriti poklopac. Nakon upotrebe potrebno je isprati usta kako bi se smanjila mogućnost nuspojava kao što je bol u ustima i grlu (www.ema.europa.eu).

Forspiro® inhaler sličan je Ellipta® inhaleru. Doze lijeka nalaze se u obliku praška inhalata u namotanoj foliji (blisteru). Broj preostalih doza označen je na foliji. Kada dođe do 10, boja pozadine mijenja se u crvenu. Inhaler se ne može ponovno puniti već ga je potrebno zamjenitit novim. Forspiro® inhaler (Slika 22) sastoji se od zaštitnog zatvarača, bijele ručice (koristi se samo pri primjeni doze lijeka), postranične komore u kojoj se skuplja folija radi odlaganja, brojača doza (pokazuje koliko je doza preostalo), te otvora za zrak s obje strane nastavka za usta (www.halmed.hr).



Slika 22. Shematski prikaz Forspiro® inhalera (prilagođeno prema www.halmed.hr).

Prije korištenja Forspiro® inhalera potrebno je osloboditi postranične komore odstranjivanjem folije iz komora trganjem cijele širine folije pomoću "zuba" na svakoj postraničnoj komori. Foliju se ne smije povlačiti. Vrata komore je potrebno zatvoriti, a iskorištenu foliju odložiti. Tijekom korištenja inhalera postranične komore pune se iskorištenom folijom, prvo onom sa crnim prugama koja ne sadrži lijek, zatim i onom s brojevima koja sadrži lijek. U postraničnim komorama smije biti najviše 3 dijela folije, a u suprotnom može doći do zaglavljenja inhalera (www.halmed.hr). Pravilna primjena lijeka udisanjem u pluća korištenjem Forspiro® inhalera prikazana je slikom 23.



1. Inhaler držati kako je prikazano. Zaštitni zatvarač otvoriti prema dolje. Provjeriti brojač doza kako bi se znao broj preostalih. **2.** Rub bijele ručice podignuti. Postranične komore moraju ostati zatvorene. Ukoliko bolesnik ne želi inhalirati dozu, ručica se ne smije dirati jer će doći do nepotrebnog korištenja lijeka. **3.** Ručicu podignuti skroz dok se ne začuje "klik", čime doza dolazi u položaj za primjenu, a broj na brojaču se smanjuje. Bijelu ručicu zatvoriti dok se ne čuje "klik" i inhaler je spreman za primjenu. **4.** Izdahnuti koliko god je moguće. Inhaler držati vodoravno, zaštitnim zatvaračem okrenutim prema dolje. Usnama čvrsto obujmiti nastavak za usta, duboko i ravnomjerno udahnuti. Otvori za zrak moraju ostati slobodni. Maknuti inhaler, zadržati dah 5-10 sekundi te izdahnuti. Zatvoriti inhaler.

Slika 23. Pravilna primjena lijeka udisanjem u pluća korištenjem Forspiro® inhalera (prilagođeno prema www.halmed.hr).

Vanjski dio nastavka čistit suhom i čistom krpicom po potrebi. Inhaler se ne smije rastavljati, izlagati vlazi niti mehanički čistiti.

Zadnji u nizu DPI inhalera je Spiromax® inhaler koji je spreman za uporabu jednim okretom poklopca, a osigurava ujednačeno doziranje lijeka u realnim uvjetima primjene. Ujednačeno doziranje je osigurano u rasponu brzina protoka zraka pri udahu od 30 do 90 L/min (www.tevauk.com).

Spiromax® je višedozni DPI inhaler dizajniran s ciljem osiguravanja visoke razine ujednačenog doziranja uz maksimalnu jednostavnost korištenja. Spiromax® inhaler osmišljen je kao konvencionalni pMDI inhaler, ali unutarnja konfiguracija vrlo je različita (Slika 24). Primjena lijeka udisanjem u pluća odvija se putem X-ACT® sustava koji se sastoji od aktivnog mjerača (zračna pumpa lijek prenosi iz spremnika do posude za dozu nakon otvaranja poklopca) i tehnologije za ciklonsko odvajanje (turbulentno strujanje zraka). Na taj se način smjesa praška inhalata dispergira u sitne čestice. Jednostavan je za uporabu ('otvoriti, udahnuti, zatvoriti'), slatkasti okus laktoze znači da je lijek isporučen, a brojač doza omogućuje točno praćenje liječenja (Canonica i sur., 2015).



Slika 24. Dijelovi Spiromax® inhalera (prilagođeno prema Canonica i sur., 2015).

Prije prve inhalacije potrebno je provjeriti i pripremiti inhaler (provjeriti brojač doza, zabilježiti datum otvaranja folije, ne tresti inhaler). Svaki puta potrebno je pravilno koristiti inhaler (Slika 25). Spiromax® se ne smije rastavljati niti se smije okretati nastavak za usta, čisti se suhom i čistom krpicom. Po nestanku svih doza lijeka potrebno je uzeti novi inhaler. Iako je prazan, nastavak za usta i dalje se oglašava "klikom" (www.ema.europa.eu).



1. Inhaler držati uspravno, crvenim poklopcem okrenutim prema dolje. **2.** Poklopac otvoriti povlačenjem prema dolje dok se ne čuje "klik", pri čemu je lijek baždaren i inhaler spreman za uporabu (ispust za zrak označen crvenom strelicom mora ostati slobodan). **3.** Izdahnuti do granice nelagode. Nastavak za usta staviti između zuba i čvrsto ga obujmiti. Udahnuti jako i duboko, zadržati zrak nekoliko sekundi, te izvaditi inhaler iz usta. **4.** Lagano izdahnuti. Nakon primjene inhalera poklopac vratiti natrag kako bi se inhaler zatvorio.

Slika 25. Pravilna primjena lijeka udisanjem u pluća korištenjem Spiromax® inhalera (prilagođeno prema www.ema.europa.eu).

3.1.4. Soft Mist™ Inhaler, SMI

Nova generacija inhalera s tekućim aerosolom (eng. *Soft Mist inhalers,* SMI), čiji je za sada jedini predstavnik Respimat®, sporo oslobađa oblak aerosola i produljuje vrijeme raspršivanja čime omogućava bolesnicima dovoljno vremena za koordinaciju udaha i aktivaciju uređaja. Količina čestica aerosola koja se zadržava u orofaringealnom području je značajno smanjena u odnosu na pMDI čime se smanjuje pojavnost nuspojava. Djeca mlađa od 4 godine SMI mogu kombinirati sa komorom ili maskom za lice (Klarić, 2016). Respimat® je mali, prijenosni, ručni inhaler bez potrebe za napajanjem koji polako raspršuje lijek slobodan od pogonskog plina kao aerosol,

odnosno maglicu (kao što radi i nebulizator), čime se smanjuje mogućnost za odlaganje udahnutog lijeka u ždrijelu. Otopina lijeka za Respimat® pohranjena je u prozirnoj bazi unutar uloška koji se pritiskom umetne u uređaj. Otopina se može izraditi s etanolom ili vodom uz dodatak benzalkonijevog klorida i EDTA (etilendiamintetraoctena kiselina) kao konzervansa. Respimat® uređaj ima vlačnu oprugu koja pri okretu 180° protiskuje odmjerenu količinu otopine lijeka kroz kapilarnu cjevčicu u minijaturnu crpku. Nakon što bolesnik pritisne tipku za oslobađanje doze lijeka, oslobođena energija iz izvora šalje dozu u "uniblock", jedinstveni strukturni dio ovog uređaja. "Uniblock" omogućuje da otopina lijeka prođe kroz vrlo fini filter kanala ispuštanjem dva mlaza otopine lijeka, koji stvaraju kapljice. Vrlo je jednostavan za korištenje i nije potrebna dodatna snaga udaha bolesnika (Anderson, 2006). Dijelovi Respimat® inhalera prikazani su slikom 26.

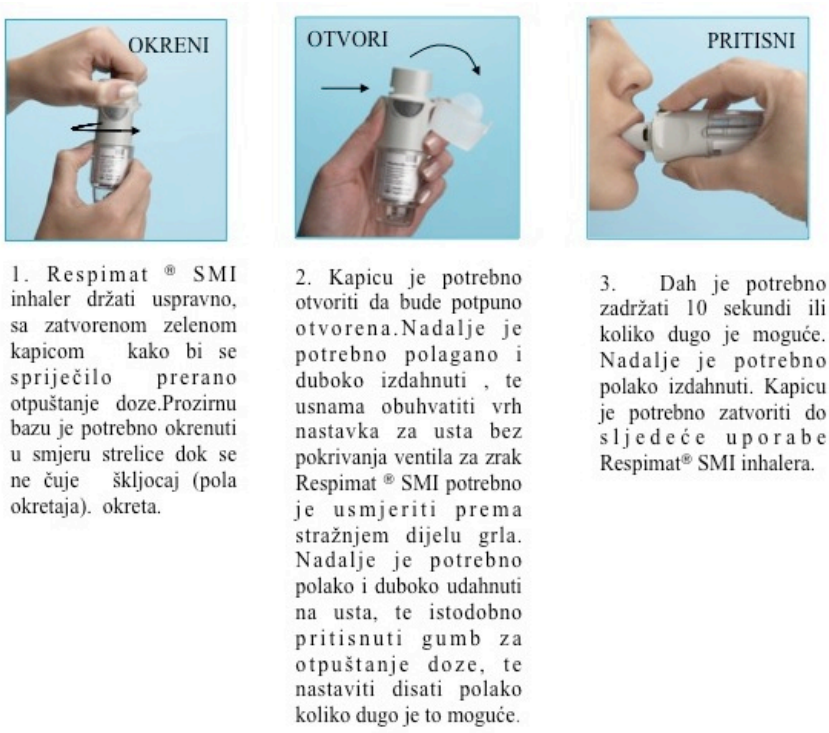


Slika 26. Respimat® inhaler (prilagođeno prema www.halmed.hr).

Prije prvog korištenja takvog inhalera potrebno je umetnuti uložak. Zajedno sa zatvorenom zelenom kapicom, pritisnuti sigurnosnu hvataljku te povući prozirnu bazu.

Nadalje je potrebno izvaditi uložak iz kutije te umetuti uski kraj uloška u inhaler, dok se škljocajem ne pokaže da je namješten. Uložak se mora čvrsto gurati naspram tvrde podloge kako bi bili sigurni da je u potpunosti namješten. Uložak neće biti u istoj ravnini s inhalerom i srebrni prsten donjeg dijela uloška ostaje isturen. Nakon što je umetnut u inhaler, uložak se više ne vadi. Potrebno je vratiti prozirnu bazu. Inhaler je potrebno okrenuti prema gore, sa zatvorenom zelenom kapicom. Nadalje je potrebno okrenuti bazu u smjeru crnih strelica na naljepnici, dok se ne čuje škljocaj (pola okretaja). Zatim je potrebno otvoriti zelenu kapicu tako da bude potpuno otvorena. Respimat® inhaler se usmjerava prema podu. Doza lijeka se oslobađa pritiskanjem gumba. Zelenu kapicu je potrebno zatvoriti. Postupak je potrebno ponavljati dok se iz inhalera ne oslobodi vidljivi aerosolski oblak. Zatim se isti postupak ponavlja još tri puta kako bi bili sigurni da je inhaler spreman za korištenja. Opisani postupak pripreme inhalera za korištenje ne utječu na broj raspoloživih doza lijeka.

Kod svakodnevne primjene Respimat® inhaler je okrenut prema gore sa zatvorenom zelenom kapicom kako se doza lijeka ne bi slučajno oslobodila. Pri primjeni lijeka udisanjem u pluća korištenjem Respimat® inhalera potrebno je okrenuti bazu inhalera u smjeru crnih strelica na naljepnici, dok se ne čuje škljocaj (pola okretaja). Zatim je potrebno potpuno otvoriti zelenu kapicu. Bolesnik mora polagano izdahnuti do granice nelagode, a potome obuhvatiti ustima kraj nastavka za usta, ali bez pokrivanja ventila za zrak. Respimat® inhaler je potrebno usmjeriti prema stražnjem dijelu grla. Dok se polagano, duboko udiše kroz usta, pritisnuti gumb za oslobađanje doze lijeka te nastaviti udisati polagano što je dulje moguće. Dah je potrebno zadržati 10 sekundi ili koliko dugo je moguće. Do sljedeće uporabe inhalera potrebno je zatvoriti zelenu kapicu. Shematski prikaz pravilne primjene lijeka udisanjem u pluća korištenjem Respimat® inhalera prikazuje slika 27.



Slika 27. Pravilna primjena lijeka udisanjem u pluća korištenjem Respimat® inhalera (prilagođeno prema www.experts.respimat.com).

Ukoliko Respimat® inhaler nije korišten dulje od 7 dana, prije ponovne primjene lijeka udisanjem u pluća potrebno je ispustiti jedan potisak u atmosferu. Ukoliko takav lijek nije primjenjivan dulje od 21 dan, potrebno je ponoviti korake pripreme takvog inhalera za korištenje (www.halmed.hr).

3.1.5. Komore (spaceri)

Kod bolesnika koji nije u stanju pravilno upotrijebiti dozni inhaler (primjerice, mala djeca i starije osobe koje imaju problema s koordinacijom pritiska i udaha ili bolesnici sa značajno nadraženim dišnim sustavom) preporučuje se korištenje pomagala tvz. komora (engl. *spacer*). Takva pomagala olakšavaju primjenu lijeka udisanjem u pluća kod osoba koje imaju malu snagu udaha ili druge praktične probleme pri primjeni. Komore su najčešće plastični spremnici koje bolesnik jednim krajem stavlja u usta, a u

drugi stavlja inhaler. Doza lijeka se oslobađa iz inhalera u komoru. Udisanjem doze lijeka iz komore i izdisajem kroz nos maksimalno se povećava doza lijeka koja ulazi u bolesnikova pluća. Za korištenje takvih komora nije potrebna koordinacija potiska i udaha. Korištenjem komore zajedno s inhalerom smanjuje se odlaganje lijeka u ustima i ždrijelu i istodobno se povećava njegovo odlaganje u plućima.



Slika 28. Volumatic® (Fahimi i sur., 2011).

Nekim je bolesnicima korištenje komore i dalje složeno; komora je relativno velikih dimenzija, potrebno ju je čistiti i može se primjeniti samo doza po doza lijeka pa često nije prihvaćena od strane bolesnika. Istodobno, korištenje komore zahtijeva dodatna financijska ulaganja. Jedna vrsta komore je *Volumatic*® (Slika 28), koji se koristi kod odraslih i djece starije od 5 godina. Za djecu mlađu od 5 godina koristi se *Babyhaler*® (Slika 29). Djeci se komora ne stavlja u usta nego se plastičnom maskom prislanja na lice (www.astma.hr).



Slika 29. Babyhaler® (www.astma.hr).

3.1.6. Važnost pravilne primjene lijeka udisanjem u pluća

Iako su često propisivani lijekovi za primjenu udisanjem u pluća s ciljem postizanja i održavanja dobre kontrole bolesti pluća (prvenstveno astme i KOPB-a), ishodi takvog liječenja često nisu zadovoljavajući i očekivani. Prema velikom broju ispitivanja adherencija među odraslima je 50%. Uzroci neadherencije uključuju nedostatak razumijevanja uputa o pravilnoj primjeni lijeka, nerazumijevanje važnosti kontrole bolesti i primjeni lijekova za trenutno olakšanje simptoma bolesti. Adherencija kod kroničnih bolesti je od velikog interesa. No brojni kronični bolesnici pokazuju relativno visok stupanj neadherentnosti pa, primjerice, 50% kroničnih bolesnika kojima su propisana dva lijeka primjenjuje samo jedan lijek. Neadherencija je također uzrokovana nedovoljnom edukacijom bolesnika i socijalno-ekonomskim čimbenicima (Janson i sur. 2007).

Nepravilna tehnika primjene lijeka udisanjem u pluća česta je u terapiji astme i nažalost ostavlja dugoročne posljedice uslijed lošeg ishoda takvog liječenja. Ljekarnici imaju veliku ulogu u edukaciji bolesnika o pravilnoj tehnici primjene lijeka udisanjem u pluća. Kriva tehnika primjene lijeka udisanjem u pluća u jednakoj je mjeri prisutna kod bolesnika koji koriste pMDI i DPI inhalere. Smjernice za liječenje preporučuju pravilnu i kontinuiranu edukaciju bolesnika te provjeru njihove inhalacijske tehnike pri svakom korištenju ljekarničkih usluga. Jednostavno pisano objašnjenje kako pravilno koristiti inhaler nije dovoljno pa čak ni kod uređaja koji se aktiviraju dahom, te smjernice navode da je potrebno demonstrirati svakom bolesniku pravilnu inhalacijsku tehniku, pri čemu bi ljekarnici trebali imati najveću ulogu zbog dostupnosti bolesnicima i svojih kompetencija (Giraud i sur. 2011).

Na temelju rezultata istraživanja Girauda i suradnika (2011) gdje edukacija uključuje pokazivanje tehnike inhalacije bolesnika u liječničkoj ordinaciji, 24% ispitanih bolesnika pokazuje optimalnu tehniku inhalacije prije ljekarničkog treninga. Optimalnu inhalacijsku tehniku nakon ljekarničkog treninga pokazivalo je 79% ispitanih bolesnika. Liječnička intervencija rezultirala je značajnim poboljšanjem inhalacijske tehnike i nakon samo jednog mjeseca unaprijeđena je kontrola astme i adherencija. (Giraud i sur. 2011).

Adherencija je izazov za sve sudionike u skrbi za bolesnika. Ispitivanja pokazuju da čak 72% astmatičara nepravilno koristi pMDI inhaler ako im nisu dane upute, odnosno 48% astmatičara krivo koristi pMDI inhaler i nakon danih uputa. Čak i uz pravilnu tehniku inhalacije 1/3 doze lijeka ne dopire do pluća, pri čemu velik dio lijeka zaostane u ustima i orofarinksu. Glavna pogreška bolesnika pri upotrebi pMDI inhalera je prebrzi udah. Istraživanja su pokazala da tijekom redovite primjene pMDI inhalera svega 7,6% astmatičara primjenjuje lijek sporim i dubokim udahom uz pravilnu koordinaciju potiska i udaha. Loša koordinacija potiska i udaha jedna je od najčešćih pogrešaka pri korištenju pMDI inhalera, čime se smanjuje odlaganje lijeka u pluća na svega 7,2%. Za bolesnike kod kojih postoji problem koordinacije potiska i udaha rješenje je primjena pMDI inhalera uz pomoć prethodno opisanih komora (Vukić Dugac, 2013).

Pregledom i analizom rezultata većeg broja znanstvenih istraživanja (meta-analiza) utvrđeno je da ne postoje bitne razlike među pojedinim tipovima inhalera sve dok bolesnik koristi inhaler na ispravan način pri primjeni lijeka udisanjem u pluća. Međutim, većina dosadašnjih ispitivanja takve vrste obavlja se u strogo kontroliranim uvjetima gdje bolesnici uključeni u ispitivanje prethodno educirani, a jedan od kriterija uključivanja bolesnika u ispitivanje je upravo inhalacijska tehnika. Takva ispitivanja

zapravo ne pokazuju realno stanje pri svakodnevnoj praktičnoj primjeni lijeka udisanjem u pluća. U realnim situacijama bolesnici često lijek uzimaju nepravilno (Lavorini i sur. 2008). Moguće pogreške pravilne inhalacijske tehnike uključuju pogreške neovisne o inhaleru (npr. neadekvatan izdah prije same inhalacije ili pak inhalacija kroz nos) i pogreške ovisne o inhaleru (inhaler neadekvatno pripremljen za korištenje). Pravilna tehnika inhalacije sastoji se od uobičajenih koraka koji su zajednički za sve inhalere – potpun izdah praćen dubokim udahom i potom zadržavanje daha, dok se detaljni koraci tehnike inhalacije razlikuju između pojedinih tipova inhalera. Svaki tip inhalera zahtijeva drugačiju tehniku inhalacije u svrhu postizanja primjerene isporuke lijeka do malih dišnih puteva, bolje adherencije i konačnog postizanja primjerenih ishoda liječenja. Važna je preporuka da se pri promjeni terapije prednost daje lijekovima koji se primjenjuju putem istog tipa inhalera (Vukić Dugac, 2013). Pravilno korištenje inhalera kod djece koja boluju od astme ovisi o njihovim roditeljima, odnosno ponajprije njihovom socio-ekonomskom i socio-demografskom statusu, njihovom znanju i edukaciji o bolesti te motivaciji. Djeca koja su dodatno motivirana od strane svojih roditelja pokazuju bolju adherenciju (Bush i sur, 2010).

Važnost ljekarnika u pravilnoj primjeni lijeka udisanjem u pluća trebala bi se odvijati kroz savjetovanje i edukaciju bolesnika unutar javno - zdravstvenih akcija. Tako je u Velikoj Britaniji pokrenut javno-zdravstveni ljekarnički program u kojem ljekarnici promoviraju zdrav način života kod raznih bolesti, uključujući i pomoć kod prestanka pušenja, što je jedan od značajanih čimbenika u liječenju kroničnih plućnih bolesti. U okviru zadaće ranog otkrivanja bolesti, svaki ljekarnik treba prepoznati što veći broj bolesnika s nedijagnosticiranom KOPB bolešću (Verma i sur, 2012).

Nadalje, prema ispitivanju Laforesta i suradnika (2006) postoji povezanost između

povećanog indeksa tjelesne težine i nepravilne kontrole astme, zbog smanjenja fizičke aktivnosti bolesnika. Smanjenjem tjelesne težine pretilih bolesnika poboljšavaju se simptomi astme. Kronične respiratorne bolesti pogađaju velik broj ljudi, te osim zdravstvenog predstavljaju i ekonomski problem. Cijena liječenja konstantno raste u svim europskim zemljama (Laforest i sur., 2006).

Zdravstveni radnici imaju značajnu ulogu i obvezu u osiguravanju pravilne primjene udisanjem lijeka u pluća; kako u postizanju početne pravilne primjene inhalacijske tehnike, tako i u održavanju postignute pravilne inhalacijske tehnike. Edukacija koju zdravstveni radnici pružaju bolesnicima mora biti dovoljno česta i primjerena. Ipak, samo mali broj zdravstvenih radnika primjereno educira bolesnike. Stoga bi svi zdravstveni radnici koji propisuju ili izdaju lijekove za primjenu udisanjem u pluća trebali proći edukaciju i biti redovito provjeravani u smislu pravilne demonstracije jednako kao i njihovi bolesnici. Najvažniju ulogu u edukaciji bolesnika trebali bi imati ljekarnici zbog svoje dostupnosti i kompetencija, odnosno kao zadnji zdravstveni radnici koje bolesnici konzultiraju prije početka primjene lijeka udisanjem u pluća (Giraud i sur., 2011).

4. RASPRAVA

Uloga ljekarnika u pružanju edukacije bolesniku o pravilnoj primjeni lijeka udisanjem u pluća trebala bi biti značajan element dobre kontrole bolesti pluća. S obzirom na sve veći broj različitih inhalera na tržištu, ljekarnici bi trebali redovito obnavljati svoje znanje i vještine vezano uz demonstraciju tehnike primjene lijeka udisanjem u pluća. Nadalje, od strane farmaceutske industrije trebali bi dobiti podršku u smislu pisanih materijala o svakom pojedinom inhaleru. Ljekarnici bi također trebali provoditi savjetovanje bolesnika pri svakom izdavanju lijeka i tražiti od bolesnika objašnjenje inhalacijske tehnike te ukazati na eventualne pogreške s ciljem poboljšanja tehnike inhalacijske primjene lijeka, kontrole bolesti i unaprijeđenja ishoda liječenja.

Lijekovi koji se primjenjuju udisanjem u pluća osnova su liječenja kroničnih plućnih bolesti, a inhaleri su najčešće korištena pomagala za njihovu učinkovitu primjenu. Inhaleri omogućuju primjerenu isporuku lijeka do malih dišnih puteva i minimiziraju sistemsku izloženost lijeku, smanjujući tako moguće sistemske nuspojave lijeka. Inhaleri su bitni za djelotvornost lijekova poput β_2-agonista, antikolinergika ili kortikosteroida koji se primjenjuju udisanjem u pluća. Brojna ispitivanja pokazuju da se primjenom lijeka udisanjem u pluća ne postižu očekivani ishodi liječenja, a uslijed različitih oblika loše adherencije na koju utječu različiti čimbenici kao što su dob, spol, obrazovanje bolesnika, trajanje bolesti, vrsta inhalera koji se koristi, tehnika inhalacije ili upotreba više inhalera. Kod starijih bolesnika i djece neadherencija je više izražena uslijed relativne nerazvijenosti psiho-motoričkih sposobnosti (djeca) ili pridruženih bolesti (stariji: artritis, opća slabost, slabljenje psiho-motoričkih sposobnosti i vida). Nepravilno korištenje inhalera i/ili neprimjerena tehnika inhalacije značajno utječe na djelotvornost primjenjenog lijeka. Nadalje, adherencija značajno ovisi o cijeni lijeka koja je u primarnoj zdravstvenoj zaštiti značajan čimbenik odluke. Pri propisivanju lijekova potrebno je izabrati optimalan lijek i inhaler za svakog pojedinog bolesnika,

jer istraživanja pokazuju da kombinirana terapija astme i KOPB-a ne rezultira značajnijim poboljšanjem ishoda liječenja u odnosu prema monoterapiji pa je stoga odabirom optimalne monoterapije ili fiksne kombinacije moguće bolesnika financijski rasteretiti.

Ljekarnik je zbog svoje dostupnosti, često u prilici davati stručne savjete o pravilnoj primjeni lijekova udisanjem u pluća, te sudjelovati u razvoju i unaprijeđenju smjernica za njihovu pravilnu primjenu. Temeljem proučavane literature i provedene rasprave moguće je zaključiti da buduće smjernice za pravilnu primjenu lijeka udisanjem u pluća trebaju počivati najmanje na sljedećim načelima:

- *Ljekarnička demonstracija pravilne primjene lijeka udisanjem u pluća korištenjem inhalera*.

Evidentno je da Uputa o lijeku donosi detaljan opis i slikovni prikaz pravilne primjene lijeka udisanjem u pluća. Takav opis i prikaz prilagođeni su i razumljivi bolesnicima uvažavajući pri tome osposobljenost i znanje bolesnika, a što je detaljno ispitano u postupku davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet u dijelu koji se odnosi na procjenu razumljivosti Upute o lijeku. Međutim, različita ispitivanja primjene takvih lijekova potvrđuju brojne nepravilnosti pri njihovoj primjeni, a što u konačnici značajno utječe na ishod liječenja različitih plućnih bolesti. Ispitivanja koja su analizirala pravilnu primjenu lijeka udisanjem u pluća, pokazuju da je takva primjena značajno bolja kod bolesnika koji su redovito educirani i nadzirani od strane ljekarnika. Primjerenom demonstracijom svih bitnih koraka pravilnog korištenja inhalera i pravilne tehnike inhalacije pri prvom izdavanju lijeka koji se primjenjuje udisanjem u pluća, ljekarnik je u mogućnosti značajno unaprijediti ishod liječenja.

- *Ljekarničko praćenje ishoda liječenja u međuodnosu s kontinuiranom procjenom bitnih čimbenika pravilne primjene lijeka udisanjem u pluća*.

Pravilno korištenje inhalera i pravilna tehnika inhalacije tijekom cijelog perioda liječenja ključna je u osiguravanju ishoda liječenja plućnih bolesti. Najčešći razlozi krive primjene inhalera su vrsta inhalera, korištenje više inhalera, osobine bolesnika i loša emocionalna kvaliteta života. Najčešće pogreške pri tehnici inhalacije su neuspjeli izdah prije inhalacije lijeka pomoću inhalera, nedovoljno zadržavanje daha nakon inhalacije, nemogućnost snažnog i dubokog udaha, netočno odmjeravanje doze, netočna rotacija inhalera, netočna pozicija inhalera, neuspjeli polagani izdah nakon inhalacije. Ljekarnik mora biti svjestan svih problema vezano za pravilno korištenje inhalera i tehniku inhalacije te ih kontinuirano unaprijeđivati kod bolesnika.

- *Kontinuirana procjena i unaprijeđenje kompetencija zdravstvenih djelatnika, posebno ljekarnika, na području pravilne primjene lijeka udisanjem u pluća*.

Kompetencije ljekarnika odnose se na znanje, vještine, stavove i postupanja koje ljekarnik razvija kroz različite oblike edukacije i ljekarničko iskustvo. Razvoj kompetencija ljekarnika na području pravilne primjene lijeka udisanjem u pluća osnovni je preduvjet unaprjeđenja ishoda liječenja i poboljšanja kvalitete života plućnih bolesnika. Nadalje, ljekarnički doprinos postizanju očekivanih ishoda liječenja u realnom vremenu značajno pridonosi ostvarivanju ciljeva racionalne farmakoterapije i rasterećenju ukupnih troškova zdravstvenog sustava.

- *Daljnje prilagođavanje izvedbenih značajki pomagala (inhalera, nebulizatora) kroz suradnju svih sudionika zdravstvenog sustava (zdravstveni djelatnici, regulatorna tijela, farmaceutska industrija) pri tome uvažavajući znanje i osposobljenost bolesnika s ciljem razvoja i proizvodnje pomagala koja su jednostavna za korištenje*.

Posljednjih desetak godina broj različitih vrsta medicinskih proizvoda za primjenu lijeka udisanjem u pluća značajno je povećan, ali nažalost bez značajnih razlika u

poboljšanju ishoda liječenja. Takvi podaci rezultat su analize odrasle populacije bolesnika s plućnim bolestima, a bez kritičnog broja ispitivanja kod djece ili starijih bolesnika koji imaju najvećih problema s postizanjem pravilne primjene lijeka udisanjem u pluća. S obzirom na sadašnje inhalere na tržištu, farmaceutska industrija treba usmjeriti svoju pažnju na razvoj inhalera za svaku od takve tri različite populacije bolesnika, uzimajući u obzir njihovu dob i zdravstveno stanje kako bi se postigao koncept "individualiziranog inhalera". Razvoj takvih inhalera zahtijeva sofisticiraniji dizajn pomagala uz istodobnu jednostavnost korištenja s ciljem prilagodbe bolesnicima, te isplativiju proizvodnju kako bi bili dostupni svim bolesnicima, a ne samo onima boljeg socio-ekonomskog statusa.

- *Osigurati javno - zdravstvene akcije vođene od strane ljekarnika za povećanje svijesti o važnosti pravilne inhalacijske tehnike.*

Na temelju proučene literature pravilna primjena lijekova udisanjem u pluća kod bolesnika sa astmom i KOPB - om poboljšana je nakon što bolesnici prođu ljekarničku edukaciju. Stoga bi se kao jedno od načela smjernica za pravilnu primjenu lijekova udisanjem u pluća trebale provesti javno - zdravstvene akcije od strane ljekarnika gdje bi bolesnici bili savjetovani i educirani o samoj bolesti, terapiji i važnosti liječenja. Također u sklopu toga bi ljekarnici trebali dobiti edukacijske kitove pojedinog inhalera kako bi mogli objasniti pravilnu primjenu lijekova udisajem u pluća. Javno- zdravstvene akcije od strane ljekarnika potrebne su zbog njegove veće dostupnosti bolesnicima, za razliku od liječnika koji nemaju toliko mogućnosti ni vremena.

- *Razvoj univerzalnog inhalera za sve lijekove koji se primjenjuju udisanjem u pluća.*

S obzirom da je pravilna tehnika primjene lijekova udisanjem u pluća ovisna i o

samom inhaleru, te različitim tipovima inhalera i različitoj primjeni pojedinog inhalera, zdravstveni radnici i farmaceutska industrija bi zajednički trebali raditi na razvoju univerzalnog uređaja, jednostavnog za primjenu svih lijekova koji se primjenjuju udisanjem u pluća. Razvojem univerzalnog inhalera smanjile bi se pogreške prilikom primjene inhalera nastale zbog dosadašnjih različitih primjena pojedinog inhalera. Zdravstveni radnici bi i sami bolje savladali pravilnu primjenu lijekova udisanjem u pluća pomoću univerzalnog inhalera, te bi mogli pružiti bolju edukaciju bolesnicima, što bi poboljšalo pravilnu inhalacijsku tehniku, te time dovelo i do bolje kontrole astme i KOPB - a.

5. ZAKLJUČAK

Lijekovi koji se primjenjuju udisanjem u pluća osnova su liječenja kroničnih plućnih bolesti, a inhaleri su najčešće korištena pomagala za njihovu učinkovitu primjenu. Ljekarnik je zbog svoje dostupnosti, često u prilici davati stručne savjete o pravilnoj primjeni lijekova udisanjem u pluća, te sudjelovati u razvoju i unaprijeđenju smjernica za njihovu pravilnu primjenu. Buduće smjernice za pravilnu primjenu lijeka udisanjem u pluća trebaju počivati najmanje na sljedećim načelima: kontinuirana procjena i unaprijeđenje kompetencija zdravstvenih djelatnika, posebno ljekarnika, na području pravilne primjene lijeka udisanjem u pluća; daljnje prilagođavanje izvedbenih značajki pomagala kroz suradnju svih sudionika zdravstvenog sustava pri tome uvažavajući znanje i osposobljenost bolesnika s ciljem razvoja i proizvodnje pomagala koja su jednostavna za korištenje; ljekarnička demonstracija pravilne primjene lijeka udisanjem u pluća korištenjem inhalera; ljekarničko praćenje ishoda liječenja u međuodnosu s kontinuiranom procjenom bitnih čimbenika pravilne primjene lijeka udisanjem u pluća; osigurati javno - zdravstvene akcije vođene od strane ljekarnika za povećanje svijesti o važnosti pravilne inhalacijske tehnike; razvoj univerzalnog inhalera za sve lijekove koji se primjenjuju udisanjem u pluća.

6. LITERATURA

1. Agencija za lijekove i medicinske proizvode; Qvar Autohaler 100 mikrograma stlačeni inhalat, otopina. *Available at:* http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Qvar-Autohaler-100-mikrograma-stlaceni-inhalat-otopina/7099/. *Accessed July 11, 2016.*

2. Agencija za lijekove i medicinske proizvode: AirFluSal Forspiro 50 mikrograma + 250 mikrograma u jednoj dozi, prašak inhalata, dozirani. *Available at:* http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/AirFluSal-Forspiro-50-mikrograma-250-mikrograma-u-jednoj-dozi-prascaronak-inhalata-dozirani/10994/ . *Accessed July 21, 2016.*

3. Agencija za lijekove i medicinske proizvode: Baza lijekova. *Available at:* http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/ . *Accessed July 2, 2016.*

4. Agencija za lijekove i medicinske proizvode: Budelin Novolizer 200 mikrograma prašak za inhaliranje. *Available at:* http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Budelin-Novolizer-200-mikrograma-prasak-za-inhaliranje/6519/ . *Accessed July 17, 2016.*

5. Agencija za lijekove i medicinske proizvode: Seretide Diskus 50 mikrograma+250 mikrograma u jednoj dozi, prašak inhalata, dozirani. *Available at:* http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Seretide-Diskus-50-mikrograma-250-mikrograma-u-jednoj-dozi-prasak-inhalata-dozirani/7552/. *Accessed July 14, 2016.*

6. Agencija za lijekove i medicinske proizvode: Serevent Inhaler 25 mikrograma/dozi. *Available at:* http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Serevent-Inhaler-25-mikrogramadozi-stlaceni-inhalat-suspenzija/6570/ *.Accessed July 10, 2016.*

7. Agencija za lijekove i medicinske proizvode: Spiriva 18 mikrograma, prašak inhalata, tvrde kapsule. *Available at:* http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-

lijekova/Spiriva-18-mikrograma-prascaronak-inhalata-tvrde-kapsule/12542/ . *Accessed July 12, 2016.*

8. Agencija za lijekove i medicinske proizvode: Spiriva Respimat 2,5 mikrograma po potisku, otopina inhalata. *Available at:* http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Spiriva-Respimat-25-mikrograma-po-potisku-otopina-inhalata/11246/. *Accessed June 23, 2016.*

9. Agencija za lijekove i medicinske proizvode: Symbicort Turbuhaler 160 mikrograma/4,5 mikrograma po inhalaciji, prašak inhalata. *Available at:* http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Symbicort-Turbuhaler-160-mikrograma45-mikrograma-po-inhalaciji-prascaronak-inhalata/10932/ . *Accessed July 17, 2016.*

10. Anderson P. Use of Respimat® Soft Mist™ Inhaler in COPD patients. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2006;1:251-259.

11. Asthma Society of Canada: How to use your Inhaler; How to use Turbuhaler®. *Available at:* http://www.asthma.ca/adults/treatment/turbuhaler.php . *Accessed July 17, 2016.*

12. Asthma Society of Canada: How to use your Inhaler; Metered Dose Inhaler (MDI or pMDI). *Available at:* http://www.asthma.ca/adults/treatment/meteredDoseInhaler.php . *Accessed July 9, 2016.*

13. Astma Centar: Liječenje astme. *Available at*: http://www.astma.hr/lijecenje.aspx . *Accessed July 14, 2016.*

14. Barnes PJ. Asthma-COPD Overlap. Chest 2016;149:7-8.

15. Bouwmeester C, Kraft J, Bungay KM. Optimizing inhaler use by pharmacist-provided education to community-dwelling elderly. Respir Med 2015;109:1363-1368.

16. Bush A, Saglani S. Management of severe asthma in children. Lancet 2010;376:814-825.

17. Canonica GW, Arp J, Keegstra JR, Chrystyn H. Spiromax, a New Dry Powder Inhaler: Dose Consistency under Simulated Real-World Conditions. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2015;28:309-319.

18. Centers for Disease and Prevention: Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR); Vital Signs: Asthma Prevalence, Disease Characteristics, and Self-Management Education, United States, 2001-2009 . *Available at:* http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6017a4.htm. *Accessed April 1, 2016.*

19. Chrystyn H, Niederlaender C. The Genuair® inhaler: a novel, multidose dry powder inhaler. Int J Clin Pract 2012;66:309-317.

20. Chrystyn H. The Diskus™: a review of its position among dry powder inhaler devices. Int J Clin Pract 2007;61:1022-1036.

21. COPD Assessment Test. *Available at:* http://www.catestonline.org/ . *Accessed June 29, 2016.*

22. Donner CF, Virchow JC, Lusuardi M. Pharmacoeconomics in COPD and inappropriateness of diagnostics, management and treatment. Respir Med 2011;105:828-837.

23. European medicines agency; Bretaris Genuair: Product information. *Available at:* http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002706/human_med_001570.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. *Accessed July 18, 2016.*

24. European medicines agency; Onbrez Breezhaler: Product information. *Available at:*http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/0

01114/human_med_001219.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. *Accessed July 19, 2016.*

25. European medicines agency; Relvar Ellipta: Product information. *Available at:* http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002673/human_med_001708.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. *Accessed July 19, 2016.*

26. European medicines agency: DuoResp Spiromax. Product information. *Available at:*http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002348/human_med_001749.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. *Accessed July 25,2016.*

27. Fahim F, Kobarfard F, Salamzadeh J i sur. The Bioavailability of Salbutamol in Urine via Volumatic and Nonvolumatic Valved Holding Chambers. World Allergy Organ J 2011;4:179-183.

28. GINA Guidelines, 2015.

29. Giraud V, Allaert FA, Roche N. Inhaler technique and asthma: Feasability and acceptability of training by pharmacists. Respir Med 2011;105:1815-1822.

30. GOLD Guidelines, 2016.

31. Grant AC, Walker R, Hamilton M, Garrill K. The ELLIPTA® Dry Powder Inhaler: Design, Functionality, In Vitro Dosing Performance and Critical Task Compliance by Patients and Caregivers. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2015;28:474-485.

32. Healthexpress: Qvar. *Available at:* https://www.healthexpress.co.uk/asthma/treatment/qvar . *Accessed July 11, 2016.*

33. Ibrahim M, Verma R, Garcia-Contreras L. Inhalation drug delivery devices: technology update. Med Devices (Auckl) 2015;8:131-139.

34. iMedez: Symbicort Turbuhaler - Consumer medicine information. *Available at:* http://www.imedez.com/drugs/symbicort-turbuhaler/Consumer-Medicine-Information.html. *Accessed July 17, 2016.*

35. Janson SL, Earnest G, Wong KP, Blanc PD. Predictors of Asthma Medication Nonadherence. Heart Lung 2008;37:211-218.

36. Klarić V. Utjecaj suvremenih farmaceutskih oblika lijekova i medicinskih proizvoda na adherenciju kod djece. FBF; 2016, str. 43.

37. Laforest L, Van Ganse E, Devouassoux G i sur. Influence of patients' characteristics and disease management on asthma control. J Allergy Clin Immunol 2006;117:1404-1410.

38. Lavorini F, Corrigan CJ, Barnes PJ i sur., on behalf of The Aerosol Drug Management Improvement Team (ADMIT). Retail sales of inhalation devices in European countries: So much for a global policy. Respir Med 2011;105:1099-1103.

39. Lavorini F, Magnan A, Dubus JC i sur. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. Respir Med 2008;102:593–604.

40. Mayo Clinic: Asthma. *Available at:* http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/asthma/basics/risk-factors/con-20026992 . *Accessed March 23, 2016.*

41. MEDA; Novolizer®; 3 step inhalation. *Available at:* http://novolizer.com/wms/novolizer/inhaler/3steps. *Accessed July 17, 2016.*

42. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V i sur., on behalf of the Gruppo Educazionale Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO). Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. Respir Med 2011;105:930-938.

43. Menzin J, Boulanger L, Marton J i sur. The economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in a U.S. Medicare population. Respir Med 2008;102:1248-1256.

44. My pharmacist house: Tiotropium for inhalation (Spiriva); User Guide. *Available at:* https://mypharmacisthouse.wordpress.com/2013/08/02/177/ . *Accessed July 12, 2016.*

45. National Institutes of Health; National Heart, Lung and Blood Institute: Asthma. *Available at:* http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/asthma. *Accessed April 2, 2016.*

46. Price D, Roche N, Virchow JC i sur. Device type and real-world effectiveness of asthma combination therapy: An observational study. Respir Med 2011;105:1457-1466.

47. Respimat: Presentation kit. Patient education: How to use Respimat®. *Available at:* http://experts.respimat.com/presentation_kit/patient_education.html. *Accessed October 9, 2016.*

48. River Pharmacy: Do you carry Spiriva? *Available at:* https://www.riverpharmacy.ca/faq/do-you-carry-spiriva . *Accessed July 12, 2016.*

49. Romero BW. Nebulization therapy, Nursingcrib, 2011. *Available at:* http://nursingcrib.com/demo-checklist/nebulization-therapy/ . *Accessed July 5, 2016.*

50. SlideShare: Dr. Pratik Kumar. COPD and Comorbities. *Available at:* http://www.slideshare.net/prateek0t/copd-n-comorbidities-3. *Accessed April 18, 2016.*

51. TEVA: DuoResp® Spiromax®. *Available at:* http://www.tevauk.com/hcp/DuoResp_Spiromax . *Accessed July 22, 2016.*

52. The Inhaler Error Steering Committee: Price D, Bosnic-Anticevich S, Briggs A, Chrystyn H, Rand C, Scheuch G, Bousquet. Inhaler competence in asthma: Common errors, barriers to use and recommended solutions. Respir Med 2013;107:37-46.

53. Turkalj M, Erceg D. Therapeutic approach to childhood asthma. Medicus 2011;20:163-168.

54. Verma A, Harrison A, Torun P, Vestbo J, Edwards R, Thornton J. Are pharmacists reducing COPD'S impact through smoking cessation and assessing inhaled steroid use?. Respir Med 2012;106:230-234.

55. Vukić Dugac A. The Appropriate Use of Inhalers and Asthma Control. Medicus 2013;22:25-31.

56. Wikipedia: Asthma. *Available at:* https://en.wikipedia.org/wiki/Asthma . *Accessed April 24, 2016.*

KRATICE

ACO preklapanje astme i KOPB-a (*engl. asthma - COPD overlap*)

ACOS astma - KOPB preklapajući sindrom (*engl. Asthma - COPD Overlap Syndrome*)

AMP adenozinmonofosfat

BAI inhaleri s aerosolom koji se aktiviraju udahom *(engl. breath activated inhaler*)

CAT upitnik za procjenu simptoma KOPB-a *(engl. COPD Assesment Test)*

CCQ klinički KOPB upitnik o kontroli bolesti (*engl. Clinical COPD Questionnarie)*

DNK deoksiribonukleinska kiselina

DPI inhaler suhog praška (*engl. Dry powder inhaler*)

EDTA etilendiamintetraoctena kiselina

FEV_1 volumen zraka izdahnut u prvoj sekundi; forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi

FEV1/FVC Tiffeneau-ov indeks

FVC forsirani vitalni kapacitet

GINA Globalna inicijativa za astmu (*Global Initiative for Asthma*)

GOLD Globalna inicijativa za kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (*engl. Global Initiative for Chronic Obstruktive Lung Disease*)

HFA hidrofluoralkan

ICS/IKS inhalacijski kortikosteroidi

IgE imunoglobulin E

KOPB kronična opstruktivna plućna bolest

LABA dugodjelujući β_2 - agonist (*engl. long-acting β_2-agonists)*

LAMA dugodjelujući muskarinski antagonist; dugodjelujući antikolinergik (*engl. long - acting muscarinic antagonists)*

LTRA antagonisti leukotrijenskih receptora

mMRC modificirana ljestvica za procjenu zaduhe (*engl. Modified Medical Research Council)*

$Pa(CO_2)$ parcijalni tlak ugljičnog dioksida u arterijskoj krvi

$Pa(O_2)$ parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi

PEF vršni ekspiratorni protok; protok u početnom dijelu izdisaja

pMDI odmjerno-dozni inhaler (*engl. Metered-dose pressurized inhaler*)

SABA kratkodjelujući β_2-agonist (*engl. short-acting β_2-agonists*)

SMI *Soft Mist* ™ - inhaler