

Inhalacijska terapija opstruktivnih bolesti pluća

Butković, Franka

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:770567>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-25**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Franka Butković

**INHALACIJSKA TERAPIJA
OPSTRUKTIVNIH BOLESTI PLUĆA**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“ pod vodstvom doc. dr. sc. Marije Gomerčić Palčić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

BAI	inhaler aktiviran udahom (<i>breath-actuated inhaler</i>)
CAT	upitnik za procjenu kronične opstruktivne bolesti pluća (engl. <i>COPD Assessment Test</i>)
CFC	klorofluorougjici (engl. <i>chlorofluorocarbon</i>)
CRITIKAL	studija kritičnih grešaka u primjeni inhalera i kontrole astme (engl. <i>The CRITical Inhaler mistaKes and Asthma control study</i>)
DPI	inhaler suhog praha (engl. <i>dry powder inhaler</i>)
FeNO	frakcija izdahnutog dušikovog oksida (engl. <i>fractional exhaled nitric oxide</i>)
GINA	Globalna inicijativa za astmu (engl. <i>Global Initiative for Asthma</i>)
GOLD	Globalna inicijativa za kroničnu opstruktivnu bolest pluća (engl. <i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>)
HFA	hidrofluoroalkani (engl. <i>hydrofluoroalkane</i>)
IKS	inhalacijski kortikosteroidi
JIL	jedinica intenzivnog liječenja
KOPB	kronična opstruktivna bolest pluća
LABA	dugodjelujući agonisti beta ₂ -adrenergičkih receptora (eng. <i>Long-Acting Beta Agonists</i>)
LAMA	dugodjelujući antagonisti muskarinskih receptora (engl. <i>Long-acting muscarinic antagonist</i>)
MART	terapijski režim u astmi s istim lijekom za kontrolu bolesti i olakšanje simptoma (engl. <i>maintenance and reliever therapy</i>)
mMRC	modificirana skala dispneje (engl. <i>Modified Medical Research Council Dyspnea Scale</i>)
pMDI	inhaler fiksnih doza (engl. <i>pressurized metered-dose inhaler</i>)

SABA	kratkodjelujući agonisti beta ₂ -adrenergičkih receptora (engl. <i>Short-Acting Beta Agonists</i>)
SAMA	kratkodjelujući antagonist muskarinskih receptora (engl. <i>Short-Acting Muscarinic Antagonist</i>)
SMI	inhaler koji stvara finu maglicu (engl. <i>soft mist inhaler</i>)

SADRŽAJ

SAŽETAK.....	6
SUMMARY	7
1 Uređaji za inhalacijsku terapiju	8
1.1 pMDI (pressurized metered-dose inhaler) – ili inhaler fiksnih doza	8
1.2 Komorice za inhalaciju	12
1.3 DPI (dry powder inhaler) – inhaler suhog praha	14
1.4 SMI (soft mist inhaler) – inhaler koji stvara finu maglicu	19
1.5 Nebulizatori.....	20
1.6 Odabir inhalera.....	22
1.7 Edukacija	25
2 Inhalacijska terapija kronične opstruktivne bolesti pluća.....	26
2.1 Uvod	26
2.2 Inicijalna terapija KOPB-a.....	27
2.2.1 Skupina A - bronhodilatatori	28
2.2.2 Skupina B – dugodjelujući bronhodilatatori.....	28
2.2.3 Skupina C – LAMA.....	29
2.2.4 Skupina D – LAMA ili LAMA/LABA ili IKS/LABA	29
2.3 Modifikacija farmakoterapije u tijeku liječenju KOPB-a	30
2.3.1 Dispneja	30
2.3.2 Egzacerbacije.....	30
3 Inhalacijska terapija astme.....	32
3.1 Uvod	32
3.2 Dugoročni ciljevi terapije astme.....	32
3.3 Lijekovi za olakšanje simptoma	33
3.4 Lijekovi za kontrolu astme.....	34
3.4.1 Korak 1.....	36
3.4.2 Korak 2.....	36
3.4.3 Korak 3.....	36
3.4.4 Korak 4.....	37
3.4.5 Korak 5.....	37
4 Zaključak	38
5 Zahvale	39
6 Literatura	40
7 Životopis.....	54

SAŽETAK

Inhalacijska terapija opstruktivnih bolesti pluća

Franka Butković

Inhalacijska terapija ima središnju ulogu u liječenju astme i KOPB-a. Mnoge su prednosti inhalacijske terapije u odnosu na sistemska, uključujući brži nastup djelovanja i manje sistemskih nuspojava. Inhalacijski se lijekovi primjenjuju putem četiri osnovna tipa inhalacijskih uređaja: inhalera fiksnih doza (pMDI), koji se mogu koristiti s ili bez komorica (*spacer*), inhalera suhog praha (DPI), inhalera koji stvara finu maglicu (SMI) te nebulizatora. Na tržištu se nalazi veliki broj inhalera, a kliničar mora odabrati onaj koji najbolje odgovara njegovu pacijentu. Uspješnost inhalacijske terapije ovisi o adekvatnoj tehnici primjene inhalera te adherenciji samog pacijenta. Pacijenti s postavljenom dijagnozom KOPB-a i astme imaju učestalo greške u tehnici primjene te nisku adherenciju prema propisanoj inhalacijskoj terapiji. Navedenom se nastoji dokinuti pravilnom edukacijom pacijenata i kliničara te individualnim pristupom i uvažavanjem pacijentovih želja prilikom odabira inhalera.

U inhalacijskoj se terapiji KOPB-a koriste kratko- i dugodjelujući bronhodilatatori (SABA, SAMA, LABA, LAMA), koji su zlatni standard u liječenju KOPB-a, inhalacijski kortikosteroidi (IKS) te njihove kombinacije (LAMA/LABA, IKS/LABA, IKS/LAMA/LABA). Prema GOLD smjernicama inicijalna se terapija u oboljelih od KOPB-a planira prema težini simptoma, stupnju dispneje i riziku od učestalih egzacerbacija, a u daljnjem se tijekom liječenja modificira ovisno o vodećoj teškoći u pacijenta – perzistentnoj dispneji ili egzacerbacijama.

Cilj inhalacijske terapije astme je potpuna kontrola bolesti – simptoma i rizika od egzacerbacija i drugih nepoželjnih ishoda. Terapija astme sastoji se od lijeka za olakšanje simptoma (IKS/formoterol ili SABA) te lijekova za kontrolu bolesti čija su obavezna sastavnica IKS. Najnovije GINA smjernice predlažu dva terapijska puta koji se u potpunosti razlikuju prema lijeku za olakšanje simptoma, naglašavajući prednost puta u kojem je to IKS/formoterol zbog njegovog boljeg učinka na prevenciju egzacerbacija te smanjene sigurnosti SABA. Terapija za kontrolu astme inicijalno se određuje prema težini simptoma, a zatim se mijenja ovisno o postignutoj ili ne postignutoj kontroli simptoma (*step up* ili *step down*). Klasifikacija težine astme danas se radi retrogradno upravo prema terapiji kojom je postignuta potpuna kontrola bolesti

KLJUČNE RIJEČI: inhalacijska terapija, KOPB, astma

SUMMARY

Inhaled Therapy in Obstructive Lung Diseases

Franka Butković

Inhaled therapy has a central role in both asthma and COPD management. There are many advantages of inhaled therapy compared to systemic therapy. The principal types of devices used to generate therapeutic aerosols are pressurized metered dose inhalers (pMDIs), dry powder inhalers (DPIs), soft mist inhalers (SMIs) and nebulizers. There is a wide range of inhaler devices on the market, among which the clinician chooses the one most suitable for their patient. Correct inhaler technique and adherence to therapy are of major importance for effective treatment of asthma and COPD. Asthma and COPD patients commonly make critical mistakes while using their inhalers, as well as show poor adherence to their therapy. Possible solutions to aforementioned problems are proper clinician and patient education and a personalized approach to inhaler choice. It is very important to include patients' preferences while making decisions about their inhaled therapy.

Inhaled medications in COPD management include long- and short-acting bronchodilators (SABA, SAMA, LABA, LAMA), inhaled corticosteroids (ICS), and a number of their combinations (LAMA/LABA, ICS/LABA, ICS/LABA/LAMA). According to the GOLD guidelines, initial management of COPD is based on the symptom severity, the level of dyspnea, and the risk of exacerbations. In the follow up management, therapy regime can be modified according to the patient's leading problem – persistent dyspnea or exacerbations.

The goal of asthma treatment is to achieve disease control, which means both symptom control and control of exacerbations and other adverse events. Two basic groups of medications are used to achieve that: reliever (ICS/formoterol or SABA) and controller medications. The latest GINA guidelines recommend two tracks in the choice of controller medication, which differ in the chosen reliever. The recommended track is the one where ICS/formoterol is used as a reliever, due to its more effective exacerbation prevention and a lack of safety with SABAs. Initial choice of controller medication is based on first presentation symptom severity. In the follow up management the treatment can be stepped up or down, depending on whether complete disease control was achieved. Asthma severity is assessed retrospectively according to the controller medication that was necessary to achieve the control of the disease.

KEY WORDS: inhaled therapy, asthma, COPD

1 UREĐAJI ZA INHALACIJSKU TERAPIJU

Inhalacijska terapija važna je stavka u liječenju različitih bolesti respiratornog sustava. Prema svim smjernicama za liječenje astme i KOPB-a, upravo inhalacijska terapija čini osnovu liječenja (1,2). Prednosti inhalacijske terapije u odnosu na sistemska su mnoge. Svakako je za istaknuti izravan učinak lijeka na ciljnom mjestu djelovanja, što omogućuje brži terapijski učinak te manju učestalost nuspojava. Inhalacijski se lijekovi primjenjuju putem četiri osnovna tipa inhalacijskih uređaja: inhalera fiksnih doza (*pressurized metered dose inhalers - pMDIs*), koji se mogu koristiti s ili bez komorica (*spacer*), inhalera suhog praha (*dry powder inhalers - DPIs*), inhalera s tekućim aerosolom (*soft mist inhalers – SMIs*) te nebulizatora (atomizatori, inhalatori).

1.1 pMDI (PRESSURIZED METERED-DOSE INHALER) – ILI INHALER FIKSNIH DOZA

pMDI je u uporabi još od 50-ih godina prošlog stoljeća (3). Uređaj se sastoji od spremnika s odmjernim ventilom i nastavka za usta. Unutar spremnika nalazi se lijek suspendiran u smjesi potisnih plinova, tenzida, konzervansa, aroma i sredstava za raspršivanje. Pritiskom na spremnik kroz nastavak za usta oslobađa se točno odmjereni doza lijeka u obliku aerosola (4). pMDI mogu biti formulirani kao suspenzije i otopine gdje se otopine ističu većim udjelom vrlo malih čestica u aerosolu (5).



*Slika 1- Ventolin – pMDI s pripravkom salbutamola
(www.rightbreathe.com)*

Lijekovi dostupni za primjenu putem pMDI uključuju SABA, LABA i SAMA. Nove tehnologije omogućile su razvoj fiksnih kombinacija navedenih skupina lijekova kao što su IKS/LABA, LAMA/LABA ili IKS/LABA/LAMA (6). Nekada najčešće korišteni potisni plinovi klorofluorougljici (CFC) provedbom Montrealskog protokola izbačeni su iz uporabe zbog svog nepovoljnog učinka na ozonski omotač. Danas se koriste ekološki prihvatljiviji hidrofluoroalkani (HFA) koji su podjednako učinkoviti, iako danas postoje novije formulacije HFA-pMDI s boljom distribucijom u pluća (7). Primjena pMDI je brza i relativno jednostavna, lagani su i lako prenosivi te su jeftiniji od većine ostalih tipova inhalera (4). Navedeno ih čini najčešće propisivanim inhalerima sve do danas (3). Ipak, iako vrlo praktičan, pMDI ima i brojne nedostatke: česte su greške u tehnici primjene, dovodi do stvaranja značajnih orofaringealnih depozita te su prisutne teškoće procjene preostalog broja doza unutar inhalera. Efikasnost terapije uvelike ovisi o pravilnoj tehnici primjene uređaja, a istovremeno su greške u primjeni izrazito česte – prema nekim studijama i do 92% (8). Pravilna tehnika primjene prikazana je u tablici 1.

1. Ukloniti poklopac.
2. Protresti inhaler 5 sekundi prije svakog korištenja. (Ako se uređaj koristi prvi put ili nakon dva ili više tjedana nekorištenja provesti "priming": protresti uređaj 5 sekundi i otpustiti 4 potiska u zrak.)
3. Obuhvatiti inhaler prstima tako da stoji uspravno: kažiprstom gornji, a palcem donji dio
4. Izdahnuti
5. Obuhvatiti usnik usnama ili držati inhaler na 2-5 cm ispred usta
6. S početkom sljedećeg udaha pritisnuti spremnik
7. Nastaviti duboki i polagani udah
8. Zadržati dah 5-10 sekundi
9. Izdahnuti

Tablica 1 – Pravilna upotreba pMDI. Prema: Hess D, Dhand R. *Delivery of inhaled medication in adults - UpToDate [Internet]. [pristupljeno 02. lipanj 2021.]*

Greške s najznačajnijim utjecajem na efikasnost primijenjene terapije jesu teškoće koordinacije potiska i udaha te nedovoljno zadržavanje daha (7). Velika CRITIKAL studija (The CRITical Inhaler mistaKes and Asthma controL study) pokazala je povezanost izostanka

koordinacije potiska i udaha, prisutne u 24.9% ispitanika, s povećanim rizikom od nekontrolirane astme (9). Skraćeno zadržavanje daha od jedne sekunde smanjuje odlaganje beklometazona u donje dišne puteve za 16% u odnosu na zadržavanje od deset sekundi (10). Ostale greške uključuju nedovoljno protresanje inhalera prije upotrebe, prebrzi udisaj, nepravilan položaj glave, nepotpuni izdah prije početka inhalacije lijeka te nemogućnost čvrstog obuhvaćanja nastavka za usta (9,11,12). Brzina kojom pMDI ispušta aerosol nakon potiska često je prevelika da bi pacijent stigao udahnuti na vrijeme što dovodi do stvaranja značajnih orofaringealnih depozita na jeziku te stražnjem zidu ždrijela. Tome pridonosi i nedovoljno trajanje udaha (7). Procijenjeno je da u većine pacijenata samo 10% primijenjene doze dopre do donjih dišnih puteva, dok 80% zaostaje u predielu orofarinksa (13). Smanjeno dopiranje lijeka u donje dišne puteve dovodi do smanjene efikasnosti terapije. Kod primjene inhalacijskih kortikosteroida, orofaringealni depoziti mogu uzrokovati promuklost te orofaringealnu kandidijazu, zbog čega je nakon njihove primjene važno ispiranje usta i grgljanje vode (7). Navedeni problemi nastoje se premostiti uporabom komorica za inhalaciju, BAI (breath actuated inhaler)-autohalera te novijih pripravaka lijekova sa sitnijim česticama. BAI-autohaler tehnološki je napredniji pMDI koji rješava problem koordinacije potiska i inhalacije. Aktivira se udahom te nije potreban „priming“ niti protresanje prije upotrebe, što ovaj uređaj čini mnogo jednostavnijim za upotrebu od klasičnih pMDI-a. U Republici Hrvatskoj su dostupni Qvar Autohaler koji sadrže noviju formulaciju beklometazona s vrlo sitnim česticama čime se smanjuje odlaganje lijeka u gornje dišne puteve. Učinkovitost terapije primijenjene putem BAI veća je u pacijenata s teškoćama koordinacije (14), ali jednaka u pacijenata koji mogu pravilno koristiti klasični pMDI (15).



*Slika 2 - BAI (Breath Actuation Inhaler) - Qvar Autohaler
(www.rightbreathe.com)*

Nove formulacije inhalacijskih kortikosteroida s vrlo sitnim česticama manjim od 5 μm značajno se bolje distribuiraju u donje dišne putove, poboljšavajući tako učinkovitost terapije te smanjujući pojavu lokalnih nuspojava uzrokovanih orofaringealnim depozitima (16,17). Primjena pripravaka inhalacijskih kortikosteroida s vrlo sitnim česticama putem pMDI pokazala je značajno veću vjerojatnost postizanja kontrole astme te manju učestalost egzacerbacija astme i KOPB-a u odnosu na klasične pMDI (18).

Još jedan važan nedostatak pMDI jest teškoća procjene preostalih doza. Jedna studija pokazala je da čak 52% pacijenata smatra da je izrazito nesigurno u vlastitu procjenu koliko je lijeka preostalo (19). Navedeno se može vrlo jednostavno riješiti dodavanjem brojača doza na pMDI, međutim to nažalost većinom nije slučaj. Moguće alternative za brojač doza uključuju vođenje dnevnika o broju primijenjenih doza ili procjena perioda korištenja uređaja na temelju uobičajene učestalosti primjene inhalera, što je u realnosti relativno teško provedivo. pMDI dostupni na Hrvatskom tržištu prikazani su u tablici 2.

	Skupina	Aktivna tvar
Konvencionalni pMDI	SABA	salbutamol
	LABA	salmeterol
	IKS	flutikazon
	IKS/LABA	budezonid + formoterol flutikazon + salmeterol flutikazon + formoterol
	SAMA	ipratropij bromid
BAI-autohaler	IKS	beklometazondipropionat
pMDI s vrlo malim česticama	IKS	beklometazondipropionat (BAI-autohaler) ciklezonid
	IKS/LABA	beklometazondipropionat + formoterol
	IKS/LABA/LAMA	beklometazondipropionat + formoterol + glikopironij bromid

Tablica 2 - Formulacije pMDI dostupne na tržištu Republike Hrvatske. Prema: Baza lijekova | Lijekovi .: HALMED [Internet]. [pristupljeno 04. rujan 2021.]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>

1.2 KOMORICE ZA INHALACIJU

Komorice za inhalaciju najčešće se primjenjuju u pacijenata s problemom koordinacije i u hitnim stanjima egzacerbacija astme i KOPB-a (1,2,7). Komorica funkcionira kao rezervoar smješten između pacijentovih usta i usnika pMDI-a. Između usnika i same komorice nalazi se jednosmjerni ventil koji omogućuje uzastopni potisak i inhalaciju rješavajući time problem izostanka koordinacije te pacijentu daje dovoljno vremena za polagani i duboki udah (13). Istodobno ventil omogućuje i više uzastopnih udaha, ukoliko je to potrebno. Dodatni put koji aerosol mora prijeći kroz komoricu omogućuje smanjenje brzine čestica prije nego dosegnu usta. Zadržavanjem unutar komorice dobiva se finiji aerosol – dolazi do djelomičnog isparavanja potisnog plina čime se smanjuje veličina čestica, a velike čestice, prevelike da bi

doprle do donjih dišnih putova, talože se o stijenke komorice (20,21). Sve navedeno doprinosi smanjenom stvaranju orofaringealnih depozita – prema jednoj studiji uvođenje komorice u terapiju pMDI-om s beklometazonom smanjuje odlaganje lijeka u gornje dišne putove s 80 na 20% (10). Ipak, postoje određeni ograničavajući faktori prilikom primjene komorica. Prilikom jedne inhalacije ne bi se smjelo primijeniti više od jednog potiska. Višestruki potisci značajno smanjuju ukupnu količinu inhaliranog lijeka (22). Vrijeme između potiska i inhalacije ipak bi trebalo bit što je kraće moguće (22,23). Naime, određena se količina aerosola izgubi zbog prijanjanja uz stijenke komorice. Glavni utjecaj na navedeno ima uvijek prisutan elektrostatski naboj na stijenkama. Kao najbolje rješenje pokazala se upotreba komorica izrađenih od antistatičkih materijala – jedna in vitro studija utvrdila je značajno manje taloženje aerosola kod antistatičkih u odnosu na konvencionalne neantistatičke komorice (24). Novije studije upućuju na povoljan učinak upotrebe antistatičkih komorica (umjesto neantistatičkih) na kliničke ishode u oboljelih od astme (25). Budući da su takve komorice značajno skuplje, kao dobra alternativa pokazalo se redovito pranje neantistatičkih komorica deterdžentom, ispiranje vodom te sušenje na zraku (24,26). Glavni problem ove metode je njena neprimjenjivost u hitnim situacijama budući da je za sušenje komorice potrebno određeno vrijeme. Uz navedeno, važno je prepoznati pacijente koji iz bilo kojeg razloga ne mogu dovoljno čvrsto obuhvatiti usnik – u njih se prednost daje maski. Tu je najčešće riječ o djeci, a prilikom primjene maske važno je osigurati čvrst kontakt maske i lica kako bi se osigurala doprema odgovarajuće doze (27).



*Slika 3 - Volumatic komorica za inhalaciju s i bez pedijatrijske maske
(www.rightbreathe.com)*

1.3 DPI (DRY POWDER INHALER) – INHALER SUHOG PRAHA

Razvoj DPI predstavlja veliki napredak u razvoju inhalacijske terapije. Za razliku od pMDI njihova primjena je jednostavnija i ne zahtijeva koordinaciju udaha i aktivacije inhalera. Ekološki su prihvatljiviji budući da ne sadrže potisne plinove (28). DPI stvara aerosol za inhalaciju provlačenjem zraka kroz kompaktni praškasti lijek. Inhaleri ove skupine međusobno se veoma razlikuju prema dizajnu uređaja i načinu primjene. Razlikujemo inhalere sa sistemom jedne doze i one sa sistemom multiplih doza (4). Inhaleri sa sistemom jedne doze zahtijevaju pripremu svake prilikom svake pojedinačne primjene umetanjem kapsule u kojoj se nalazi jedna doza (npr. HandiHaler) (28). Uređaji sa sistemom multiplih doza dolaze u dva oblika – kao višestruko jednodozni i višedozni. Kod višestruko jednodoznih uređaja veći se broj pojedinačnih doza nalazi u blisteru unutar samog inhalera (npr. Diskus) (28). Kod višedoznih uređaja postoji spremnik koji sadrži lijek u obliku kompaktnog praška, a aktivacijom spremnika mjernim se mehanizmom oslobodi samo jedna doza (npr. Turbuhaler) (28). DPI dostupni na hrvatskom tržištu prikazani su tablici 3 te na slikama 4-13. Mikronizirane se molekule lijeka nalaze u obliku labavih agregata ili vezane za veće nosive molekule poput laktoze. Prilikom inhalacije dolazi do nastanka turbulentne energije koja dovodi do pada tlaka što je potrebno za proces deaglomeracije, odnosno odvajanja mikroniziranih čestica lijeka iz kompaktnog praška i njihov ulazak u inspiratorni protok zraka (29). Za svaki DPI postoji minimalna turbulentna energija potrebna za uspješnu deaglomeraciju i dostavu lijeka u donje dišne putove (3). Ta turbulentna energija proporcionalna je umnošku inspiracijskog protoka zraka, koji u prvom redu ovisi o snazi respiratorne muskulature pacijenta, i unutarnjeg otpora, koji je konstantan i karakterističan za svaki DPI (3,29,30). Shodno tome, za svaki DPI postoji određeni inspiratorni protok zraka koji pacijent mora biti sposoban osigurati za odgovarajuću deaglomeraciju, a on je to manji što je unutarnji otpor DPI-a veći (29,30). DPI imaju različite otpore, ali najčešće je inspiratorni protok od 30 do 60 L/min dostatan (31,32). Dubok i snažan udah ključan je za pravilnu primjenu DPI (28). S jedne strane postojanje graničnog inspiratornog protoka onemogućuje primjenu lijeka pri niskim protocima koji bi rezultirali lošom deaglomeracijom i slabim odlaganjem lijeka u pluća (3), ali s druge strane, određene skupine pacijenata ponekad nisu u mogućnosti postići dovoljan inspiratorni protok. Prema već spomenutoj CRITIKAL studiji, nedostatan inspiratorni protok bio je prisutan u 32-38% korisnika DPI te je utvrđena povezanost s većom učestalošću nekontrolirane astme te egzacerbacija (9). Ovaj problem

posebno je naglašen u djece predškolske dobi oboljele od astme i starijih osoba oboljelih od KOPB-a (33,34), a poseban značaj dobiva u situacijama akutnih egzacerbacija kada je uspješna distribucija lijeka u donje dišne putove od iznimne važnosti (35). Iako rjeđe nego u pMDI-a, značajne greške u tehnici primjene prisutne su u do 54% korisnika DPI-a (36). Osim nedovoljnog inspiratornog protoka, češće greške obuhvaćaju izdisanje u inhaler, nedovoljno zadržavanje daha po inhalaciji, nepravilan položaj inhalera i glave prilikom inhalacije (9,11). Također, kao i s pMDI, javlja se problem orofaringealnih depozita (37), a DPI nije moguće koristiti u kombinaciji s komoricom za inhalaciju (28). Specifičan problem u primjeni DPI je osjetljivost na vlagu, posebice za višedozni DPI. Zbog navedenog je važno inhaler čuvati na suhom mjestu, a pacijentima naglasiti da nikada ne izdišu u uređaj (4). Navedenim se teškoćama nastoji dokinuti dizajnanjem uređaja sa smanjenim rizikom značajnih grešaka i većom vjerojatnošću optimalne distribucije u donje dišne putove (8). Primjer takovog uređaja je višestruko jednodozni DPI Pulmojet (nedostupan na hrvatskom tržištu), kod kojeg se vjerojatnost izvođenja ključnih grešaka nastoji smanjiti smanjenim brojem koraka prilikom primjene te mogućnošću korištenja uređaja u bilo kojem položaju. Jedna studija pokazala je da pacijenti oboljeli od astme i KOPB-a koji se prvi put susreću s DPI puno lakše savladavaju rukovanje s Pulmojetom u usporedbi s Turbohalerom i Diskusom, koji su jedni od najčešće korištenih inhalera ovog tipa (8). Inovativni i pouzdani uređaji ovog tipa nužni su za poboljšanje učinkovitosti inhalacijske terapije, adherencije pacijenata te kontrolu astme i KOPB-a.

		INHALER	SKUPINA	AKTIVNA TVAR
inhaleri sa sistemom jedne doze	HandiHaler	Zonda	LAMA	tiotropij bromid
	NeumoHaler			
	BreezHaler			
	BreezHaler	LABA	glikopironij bromid indakaterol	
BreezHaler	LAMA/LABA	glikopironij bromid + indakaterol		
inhaleri sa sistemom multiplih doza	višestruko jednodozni	Diskus	LABA	salmeterol
			IKS	flutikazon
		Elpenhaler	IKS/LABA	flutikazon + salmeterol
		Saldisk		
		Forspiro		
		Ellipta	IKS/LABA/LAMA	flutikazon + vilanterol
	flutikazon + vilanterol + umeklidin			
	višedozni	Turbuhaler	IKS/LABA	budezonid + formoterol
		Spiromax		
		Novolizer	IKS	budezonid

Tablica 3 - DPI dostupni na hrvatskom tržištu. Prema: Baza lijekova | Lijekovi .: HALMED [Internet]. [pristupljeno 04. rujan 2021.]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>



Slika 4 - HandiHaler(inhalatorgebruik.nl)



Slika 5 – Zonda (inhalatorgebruik.nl)



Slika 6- NeumoHaler(inhalatorgebruik.nl)



Slika 7 – BreezHaler (inhalatorgebruik.nl)



Slika 8 – Diskus (inhalatorgebruik.nl)

S



Slika 9 - Forspiro (inhalatorgebruik.nl)



Slika 10 – Ellipta (inhalatorgebruik.nl)



*Slika 11 – Spiromax
(inhalatorgebruik.nl)*



*Slika 12- Novolizer
(inhalatorgebruik.nl)*



Slika 13 – Turbuhaler (inhalatorgebruik.nl)

1.4 SMI (SOFT MIST INHALER) – INHALER KOJI STVARA FINU MAGLICU

SMI su uređaji novije generacije karakterizirani u prvom redu značajno sporijim oslobađanjem aerosola, duljim trajanjem raspršivanja te značajno većom frakcijom vrlo malih čestica (38,39). Inhaler se aktivira rotacijom donjeg dijela uređaja čime se odmjerena količina lijeka potiskuje kroz kapilarnu cjevčicu u minijaturnu crpku. Pritiskom na tipku za oslobađanje aerosola, stvara se tlak unutar uređaja koji potiskuje tekućinu kroz mlaznicu koja na vrhu ima dva uska otvora. Kroz otvore izlaze dva tanka mlaza tekućine pod točno određenim kutovima te njihovim sudarom dolazi do formiranja maglice aerosola u trajanju od približno 1.2 sekunde, što je značajno duže od 0.1 s koliko otprilike traje raspršivanje doze kod konvencionalnih pMDI (39). Iako ovi uređaji zahtijevaju određenu koordinaciju između aktivacije i inhalacije, dulje trajanje raspršivanja omogućuje pacijentu dovoljno vremena za pravilnu i uspješnu inhalaciju (40) (iako su greške koordinacije i aktivacije i dalje vrlo često prisutne (41)). Dostava lijeka u donje dišne putove ne ovisi o inspiratornom protoku te protresanje prije upotrebe nije potrebno (7). Zahvaljujući navedenome distribucija inhalacijskog lijeka u pluća je dva do tri puta veća nego kod konvencionalnog pMDI-a te je značajno smanjeno nastajanje orofaringealnih depozita (42). Povećana učinkovitost primijenjene terapije u usporedbi s pMDI i DPI omogućuje smanjenje primijenjene doze. Primjerice moguće je smanjenje preporučene dnevne doze tiotropij bromida dostavljene putem HandiHalera s 18 µg na 5 µg dostavljeno putem SMI (43,44). Također, SMI ne sadrži potisne plinove te uređaj ima indikator doza. Može se spojiti s komoricom za inhalaciju s maskom u djece (4,7). U Republici Hrvatskoj dostupne su dvije formulacije SMI-a: tiotropij bromid (LAMA, Spiolto Respimat) i kombinacija tiotropij bromida s olodaterolom (Spiolto Respimat, LAMA/LABA)



Slika 15 – Respimat (inhalatorgebruik.nl)

1.5 NEBULIZATORI

Nebulizatori (inhalatori, atomizatori) uređaj su koji pretvaraju tekućinu u aerosol (28). Od svih uređaja za inhalacijsku terapiju, nebulizatori se najdulje primjenjuju. Jednostavni su za upotrebu, ne zahtijevaju koordinaciju aktivacije i udaha te su pogodni za dostavu većih doza inhalacijskih lijekova ukoliko je to potrebno (4). Uobičajeno se koriste u akutnim egzacerbacijama astme i KOPB-a te u kroničnoj terapiji djece te starijih pacijenata koji nisu sposobni koristiti pMDI s komoricom ili ne mogu postići odgovarajuću koordinaciju aktivacije i inhalacije (2,45,46). U uvjetima akutnih egzacerbacija nisu se pokazali učinkovitijima od pMDI s komoricom (47). U odnosu na DPI pogodni su za pacijente sa suboptimalnim inhalacijskim protokom zraka (48). Razlikujemo tri vrste nebulizatora: mlazne (pneumatske), ultrazvučne i vibrirajuće mrežne nebulizatore.

Mlazni su nebulizatori najstariji te se njihov dizajn malo promijenio unazad posljednjih 25 godina. Za njihov rad potreban je kompresor ili izvor komprimiranog plina. Struja komprimiranog zraka prolazi poput mlaza kroz uski otvor stvarajući pritom regiju negativnog tlaka iznad spremnika s otopinom inhalacijskog lijeka. Dolazi do povlačenja tekućine u struju zraka (Venturin princip), a ona se vrlo brzo raspada u sitne kapljice uslijed djelovanja sila površinske napetosti. Kapljice tekućine udaraju u pregrade smještene u struji zraka čime se formiraju manje kapljice, odnosno aerosol, koji se putem struje zraka dostavlja pacijentu za inhalaciju. Veće se kapljice recikliraju i ponovno ulaze u spremnik s tekućinom (4). Mogu se koristiti s usnikom ili maskom, gdje usnik ima određenu prednost, budući da kod primjene maske može doći do stvaranja depozita u očima, što je naročito značajno kad se primjenjuju u djece (49) te kod terapije inhalacijskim antikolinergicima. Dostava lijekova putem nebulizatora traje poprilično duže u usporedbi s pMDI – 10-15 minuta naspram nekoliko sekundi (45). Tu se mogu javiti i teškoće adherencije pacijenata prema inhalacijskoj terapiji nebulizatorom. Adherencija je od velike važnosti, posebice zato što se s trajanjem inhalacija otopina s lijekom u spremniku koncentrira te se pred kraj inhalacija dostavi većina lijeka (4). Na uspjeh dostave lijeka u donje dišne putove utječe i pacijentov uzorak disanja – pacijente treba poticati da dišu normalnim respiracijskim volumenom uz povremeni duboki udah (13). Uz navedeno, ovi uređaji su veliki, bučni i nepraktični te zahtijevaju redovito i temeljito čišćenje uz sterilizaciju, budući da je moguća kontaminacija uređaja (4,45).

Ultrazvučni su nebulizatori u usporedbi s pneumatskim manji, tiši te je vrijeme trajanja inhalacija kraće. U ovim uređajima aerosol nastaje djelovanjem ultrazvučnih valova na

otopinu s lijekom, a potom se dostavlja pacijentu pomoću ventilatora. Potencijalni problem kod primjene ove vrste nebulizatora jesu slaba trajnost baterije, pregrijavanje te mogućnost inaktivacije lijekova visokim temperaturama, iako potonje nije dokazano kod uobičajeno upotrebljivanih lijekova. Također, skuplji su od ostalih uređaja za inhalacijsku terapiju. Ultrazvučnim se nebulizatorima ne može primjenjivati suspenzija budezonida (4).

Vibrirajući mrežni nebulizatori koriste mrežu s mnogobrojnim otvorima za proizvodnju tekućeg aerosola. Ovi nebulizatori proizvode aerosol s visokom frakcijom vrlo malih kapljica što vodi u bolju distribuciju lijeka u pluća (50). Lakši su i lakše prenosivi od mlaznih nebulizatora te je skraćeno vrijeme trajanja inhalacija. Ipak, kako bi dostava lijeka bila optimalna od velike je važnosti držati uređaj u pravilnom položaju (51). Također, prisutna je mogućnost začepjenja otvora na mreži česticama lijeka, zbog čega je potrebno pomno pratiti upute proizvođača o čišćenju uređaja.

SKUPINA	AKTIVNA TVAR
SABA	salbutamol
SAMA	ipratropij bromid
SABA/SAMA	salbutamol + ipratropij bromid
IKS	budezonid

Tablica 4 - Otopine za nebulizator dostupne na hrvatskom tržištu. Prema: Baza lijekova | Lijekovi .: HALMED [Internet]. [pristupljeno 04. rujan 2021.]



Slika 16 – Mlazni nebulizator (<http://mederen.com/>)

1.6 ODABIR INHALERA

Prema dostupnim sistemskim pregledima publikacijama učinkovitost bronhodilatatorne i kortikosteroidne terapije u pacijenata koji spontano dišu i nemaju traheostomu jednaka je za sve tipove inhalera – pod uvjetom da se koriste pravilno (47,52–54). Prednosti i nedostaci svih tipova inhalera sažeto su prikazani u tablici 5. Budući da ne postoji superiornost jednog uređaja nad drugim, a opet se međusobno vrlo razlikuju prema tehničkim karakteristikama, odabir bi trebao biti vođen individualnim potrebama svakog pacijenta kako bi se osigurala pravilna tehnika uporabe i adherencija prema terapiji. To naglašavaju i vodeće svjetske smjernice za astmu i KOPB (1,2). Pravilna tehnika upotrebe i adherencija prema propisanoj terapiji ključne su komponente u postizanju željenog terapijskog odgovora u liječenju astme i KOPB-a. Negativan utjecaj njihova izostanka na kontrolu te ishod astme i KOPB-a potkrijepljen je brojnim studijama. Nepravilna tehnika korištenja inhalera povezana je s 50% većim rizikom od hospitalizacije, učestalijim posjetima hitnom prijemu te povećanom potrošnjom oralnih kortikosteroida (55,56). Manje od polovice pacijenata koristi svoj inhaler pravilno (9), a unazad 40 godina došlo je do vrlo malog ili nikakvog pozitivnog pomaka (57). Posebnu sklonost nepravilnoj primjeni inhalera pokazuju djeca i stariji te pacijenti sa stanjima koja utječu na manualnu spretnost i stisak šake. U starijih se osoba najčešće javlja problem nedostatne manualne spretnosti uslijed stanja poput osteoartritisa, bolnih zglobova, stanja nakon CVI i mišićne slabosti (58). Javljaju se i teškoće primjene komorice za inhalaciju, gdje pacijenti ne mogu adekvatno spojiti pMDI s komoricom ili dovoljno čvrsto obuhvatiti usnik, posebice u pacijenata kojima nedostaje zubalo ili imaju kognitivne smetnje (59). U djece odabir inhalacijskog uređaja ovisi o djetetovoj dobi - veličini prstiju, stupnju kognitivnog razvoja, manualnoj spretnosti i koordinaciji. Najveći utjecaj na uspješnu dostavu lijekova u male djece imaju sposobnost koordinacije i pravilnog udaha te tehničke karakteristike odabranog uređaja (60). U djece se navedenim problemima često nastoji dokinuti upotrebom komorice za inhalaciju, učestalo s maskom (61). Pacijenti koji koriste više inhalacijskih lijekova, trebali bi za svaki lijek koristiti isti tip inhalacijskog uređaja. Korištenje više tipova inhalacijskih uređaja u istog pacijenta oboljelog od astme ili KOPB-a pokazalo se nepovoljnim utjecajem na klinički ishod (62,63). Osim pravilne tehnike primjene, druga najvažnija stavka za postizanje željene efikasnosti inhalacijskih lijekova je adherencija pacijenata prema propisanoj terapiji. Manjak adherencije, prisutan u svih dobnih skupina (64), u oboljelih od KOPB-a i astme pokazao je značajnu povezanost s povećanim rizikom od

smrtnog ishoda te hospitalizacije uslijed egzacerbacija (65). Zbog navedenog je činjenica da pacijenti oboljeli od astme i KOPB-a pokazuju nižu adhezenciju prema propisanoj terapiji u odnosu na pacijente oboljele od ostalih kroničnih bolesti posebno zabrinjavajuća (66). Važan utjecaj na adhezenciju, ali i na klinički ishod, ima zadovoljstvo pacijenta odabranim uređajem za inhalacijsku terapiju (67). Na zadovoljstvo pacijenata utjecaj imaju različiti faktori poput okusa lijeka, veličine, dizajna i prenosivosti uređaja, jednostavnosti njegove primjene, trajanja primjene terapije te cijene uređaja (59). S obzirom na navedeno, aktualne smjernice za liječenje astme i KOPB-a potiču aktivno uključivanje pacijenta u odabir uređaja (1,2). Ipak, liječnik mora biti svjestan sklonosti pacijenata da precijene svoju sposobnost za pravilnu primjenu uređaja (59).

INHALER	PREDNOSTI	NEDOSTACI
pMDI	<ul style="list-style-type: none"> - praktični za upotrebu - jeftiniji od nebulizatora - lako prijenosni - učinkovitiji od nebulizatora - dobra otpornost prema kontaminaciji 	<ul style="list-style-type: none"> - nužna koordinacija aktivacije i udaha - značajni orofaringealni depoziti - često nedostaje brojač doza
pMDI s komoricom	<ul style="list-style-type: none"> - manja potreba za koordinacijom - manje orofaringealnih depozita 	<ul style="list-style-type: none"> - skuplje od samostalne primjene pMDI - manje prijenosni od pMDI
DPI	<ul style="list-style-type: none"> - ne zahtijevaju koordinaciju - praktični - bez potisnog plina - aktivacija inhalera udahom - lako prijenosni - brojač doza 	<ul style="list-style-type: none"> - potreban umjereni do visoki inspiratorni protok zraka - priprema svake doze kod jednodoznih - orofaringealni depoziti - nedostupna sva terapija - nemogućnost korištenja u mehanički ventiliranih pacijenata
SMI	<ul style="list-style-type: none"> - bolja distribucija u pluća od pMDI i nebulizatora - manje orofaringealnih depozita od pMDI - dugotrajnije raspršivanje aerosola - bez potisnog plina 	<ul style="list-style-type: none"> - nužna koordinacija - nedostupna sva terapija - nemogućnost korištenja u mehanički ventiliranih pacijenata
NEBULIZATOR	<ul style="list-style-type: none"> - ne zahtijeva koordinaciju - dostava velikih doza 	<ul style="list-style-type: none"> - skuplji od pMDI - duže vrijeme dostave doze - nužna priprema uređaja prije svake upotrebe - moguća kontaminacija - nedostupna sva terapija - bučni, teže prijenosni

Tablica 5 - Prednosti i nedostaci različitih inhalera. Prema: Hess D, Dhand R. The use of inhaler devices in adults - UpToDate [Internet]. [citirano 02. lipanj 2021.]

1.7 EDUKACIJA

Kako bi se osigurala pravilna upotreba inhalera i efikasnost primijenjene inhalacijske terapije, edukacija je ključna, kako za pacijenta, tako i za njegovog liječnika. NAEP (The National Asthma Education Program) predlaže nekoliko koraka za uspješnu edukaciju (4). Kliničar bi najprije trebao pacijentu demonstrirati korake prema „checklisti“ za određeni uređaj, a zatim bi pacijent trebao pokušati koristiti uređaj samostalno kako bi se uočile potencijalne značajne pogreške pri upotrebi. Tehnika korištenja trebala bi se periodično provjeravati, budući da je više studija pokazalo da se pacijenti bez obzira na uspješno provedenu edukaciju vrlo brzo vraćaju nepravilnoj tehnici korištenja (68). Ujedno, tehniku je nužno provjeriti i prije odluke o povećanju doze, promjeni terapije ili promjeni tipa inhalera u pacijenata s nekontroliranom astmom ili KOPB-om (1,2). Treba naglasiti i potrebu za temeljitom edukacijom čak i u novijih inovativnih uređaja koji se čine vrlo jednostavnima za uporabu (68). Pacijenta treba educirati o njegovoj bolesti te osvijestiti zašto je upotreba inhalera za njega bitna, što se pokazalo pozitivnim utjecajem na uspješnost rukovanja inhalerima (69). Kliničar bi trebao u obzir uzeti različite načine edukacije te ih prilagoditi profilu i potrebama pacijenta. Multimedijalni materijali poput edukativnih videa pokazali su se vrlo uspješnom metodom za mlađe pacijente, dok bi u starijih trebalo dati prednost kontaktu jedan-na-jedan između pacijenta i liječnika (8). Edukacija liječnika od iznimne je važnosti kako bi liječnik mogao odabrati upravo onaj inhaler koji je najprikladniji za njegovog pacijenta. Na tržištu se nalazi velik broj uređaja s vrlo različitim tehnikama primjene, a izbor inhalera od strane liječnika često je limitiran upravo njegovom sigurnošću u vlastito razumijevanje rukovanja inhalerom.

2 INHALACIJSKA TERAPIJA KRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA

2.1 UVOD

Globalna inicijativa za kroničnu opstruktivnu bolest pluća (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD) definira KOPB kao čestu preventabilnu bolest koju je moguće liječiti, a karakterizirana je bronhoopstrukcijom te perzistentnim respiratornim simptomima, od kojih su najizraženiji dispneja i kašalj. KOPB nastaje uslijed abnormalnosti dišnih putova i/ili plućnog parenhima najčešće uslijed dugotrajne izloženosti štetnim česticama i plinovima, od kojih je najznačajniji cigaretni dim. Osim zahvaćanja dišnog sustava, KOPB ima i jasne sistemske posljedice te su često prisutni različiti komorbiditeti sa znatnim utjecajem na mortalitet i morbiditet (1).

Broj oboljelih od KOPB-a u kontinuiranom je porastu u posljednjih pedeset godina te je KOPB danas treći najzastupljeniji uzrok smrti u svijetu (70). U Republici Hrvatskoj broj oboljelih procjenjuje se na 400 000 (gotovo 10% stanovništva), a u posljednjih deset godina prosječno 1600 ljudi godišnje umre od KOPB – a (71). KOPB predstavlja veliki osobni teret, bitno smanjujući kvalitetu života oboljeloga i njegovih bližnjih. KOPB je i izuzetan ekonomski teret. U Europskoj Uniji 6% troškova za zdravstveni sustav usmjereno je na respiratorne bolesti od kojih KOPB čini većinu (72). Troškovi značajno rastu kako raste i stupanj težine bolesti u pojedinog pacijenta. Sve navedeno upućuje na važnost skrbi i kontrole bolesti za ove pacijente, a upravo adekvatna inhalacijska terapija ima jednu od središnjih uloga u tome. Inhalacijsku terapiju KOPB-a čine bronhodilatatori, zlatni standard u liječenju KOPB-a, te inhalacijski kortikosteroidi sa svojim protuupalnim djelovanjem (tablica 5).

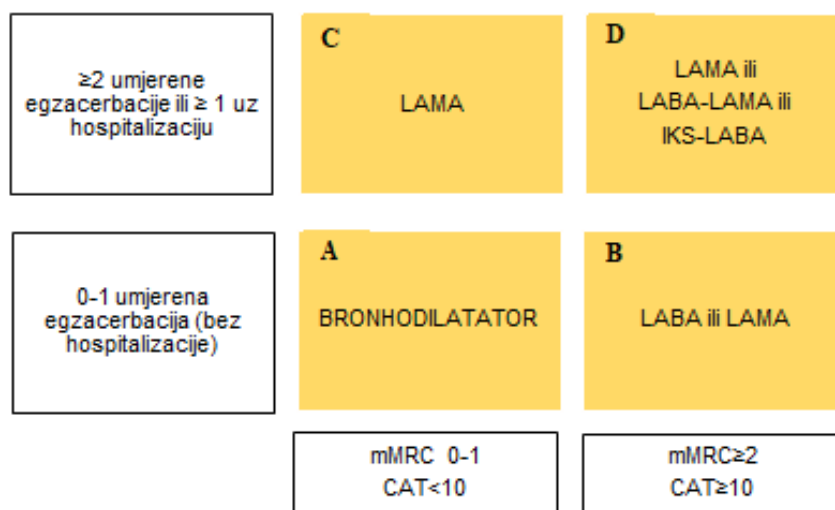
bronhodilatatori	agonisti beta ₂ -receptora	kratkodjelujući - SABA
		dugodjelujući - LABA
	antikolinergici	kratkodjelujući - SAMA
		dugodjelujući - LAMA
antiinflamatorni lijekovi	inhalacijski kortikosteroidi - IKS	

Tablica 6 – Inhalacijski lijekovi u liječenju KOPB-a. Prema: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease [Internet]. 2021

2.2 INICIJALNA TERAPIJA KOPB-A

Pri inicijalnom pristupu svakom pacijentu oboljelom od KOPB-a nužno je procijeniti stupanj bronhoopstrukcije, težinu simptoma, rizik od egzacerbacija te prisutnost komorbiditeta. Danas u donošenju odluke o inicijalnom terapijskom režimu glavnu ulogu imaju procjena težine simptoma te rizika od egzacerbacija na temelju kojih se pacijenti prema GOLD smjernicama svrstavaju u jednu od četiri skupine označene slovima A, B, C i D. (1).

Procjena težine simptoma može se provesti putem dvaju validiranih upitnika: mMRC (Modified British Medical Council) i CAT (COPD Assessment Test) (1). mMRC-upitnik u obzir uzima samo stupanj dispneje. Danas je poznato da KOPB utječe na pacijente i izvan okvira dispneje (73). CAT-upitnik u obzir uzima i druge simptome te njihov utjecaj na svakodnevni život (npr. kašalj, iskašljaj, teškoće sna, ograničenje aktivnosti). Pacijenti koji na mMRC ostvare rezultat 0-1 ili do 10 na CAT upitniku, uvrštavaju se u skupine A i C (slika xx). S druge strane, pacijenti koji na mMRC-upitniku ostvare rezultat od dva ili više, odnosno 10 ili više na CAT-upitniku svrstavaju se u skupine B i D (slika 17) (1).



Slika 17 - Podjela pacijenata u skupine A-D. Prema: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease [Internet]. 2021

Kao najbolji pokazatelj povećanog rizika od čestih egzacerbacija pokazala se anamneza dvije ili više umjerene ili teške egzacerbacije unazad godinu dana (74). Prema tome, pacijenti koji su unazad godinu dana doživjeli jednu ili manje egzacerbaciju, a niti jednu egzacerbaciju koja je zahtijevala hospitalizaciju, obuhvaćeni su skupinama A i B. Pacijenti koji su doživjeli dvije ili više egzacerbacija, odnosno jednu ili više egzacerbacija koje su rezultirale hospitalizacijom, uvršteni su u skupine C i D (1).

Pacijenti svih skupina uz regularnu terapiju imaju i kratkodjelujući bronhodilatator, agonist beta₂-receptora (SABA - short-acting beta₂-agonist) ili antikolinergik (SAMA - short-acting antimuscarinic antagonist), za olakšanje simptoma po potrebi.

2.2.1 Skupina A - bronhodilatatori

Skupina A obuhvaća pacijente sa slabije izraženim simptomima te bez rizika od učestalih egzacerbacija. Temelj terapije ove skupine jesu inhalacijski bronhodilatatori. To mogu biti kratko- i dugodjelujući antagonisti beta₂-receptora i antikolinergici. GOLD primjenu kratkodjelujućih bronhodilatatora ograničava isključivo na pacijente ove skupine koji imaju samo povremenu dispneju u naporu te za olakšanje simptoma u svim ostalim skupinama. U pacijenata ove skupine ovisno o efikasnosti odabranog bronhodilatatora, može se nastaviti s istom ili promijeniti skupina bronhodilatatora (1).

2.2.2 Skupina B – dugodjelujući bronhodilatatori

Pacijenti ove skupine imaju izražene simptome KOPB-a uz niži rizik od čestih egzacerbacija. Njihovu inicijalnu terapiju čine dugodjelujući bronhodilatatori - dugodjelujućim beta₂-agonistima (LABA) ili dugodjelujućim antikolinergicima (LAMA). Obje su skupine lijekova pokazale superiornost nad primjenom kratkodjelujućih bronhodilatatora po potrebi u ove skupine pacijenata (75,76). LABA i LAMA značajno poboljšavaju plućnu funkciju, dispneju i opće zdravstveno stanje u oboljelih od KOPB-a te smanjuju učestalost egzacerbacija (77,78). LAMA (tiotropij) pokazali su se boljim odabirom od LABA za prevenciju egzacerbacija (79), a također dodatno povećavaju efikasnost programa plućne rehabilitacije (80). Budući da je u skupini B rizik od egzacerbacija nizak te se ovdje u prvom redu saniraju simptomi, LABA i LAMA su ravnopravni, te odabir ovisi o iskustvu kliničara i pacijentovim preferencama (1). Za razliku od liječenja astme, u liječenju KOPB-a primjena SABA i LABA nije se pokazala povezanom s padom plućne funkcije ili povećanim mortalitetom u KOPB-u (77).

2.2.3 Skupina C – LAMA

Pripadnici ove skupine uz slabo izražene simptome imaju veći rizik od čestih egzacerbacija. Shodno tome, u ovih se pacijenata preporučuje LAMA zbog svoje već spomenute superiornosti u prevenciji egzacerbacija u odnosu na LABA (1,79).

2.2.4 Skupina D – LAMA ili LAMA/LABA ili IKS/LABA

Pacijenti skupine D imaju veliki rizik od čestih egzacerbacija uz izražene simptome. Prvi izbor u ovih pacijenata jest LAMA zbog povoljnog učinka na dispneju i egzacerbacije (1). Ipak, u pacijenata s vrlo izraženim simptomima ($CAT \geq 20$) u terapiju se može uvesti i LABA. Kombiniranje bronhodilatatora različitih mehanizama djelovanja potencijalno dovodi do poboljšanja bronhodilatacije uz manji rizik nuspojava terapije, u usporedbi s povećanjem doze pojedinog bronhodilatatora (81). Studije su pokazale bolji učinak kombinacije LAMA/LABA na smanjenje simptoma i poboljšanje plućne funkcije u odnosu na samostalnu primjenu LABA ili LAMA. (81). Eventualno bolji učinak LAMA/LABA na učestalost egzacerbacija u odnosu na samostalnu primjenu LAMA nije sa sigurnošću potvrđen, stoga se odluka o dodavanju LABA treba temeljiti isključivo na težini simptoma (1). U dijela pacijenata terapija se može započeti i kombinacijom IKS/LABA. Kombinacija IKS/LABA pokazala je povoljniji utjecaj na prevenciju egzacerbacija u odnosu na samostalnu primjenu IKS i LABA (82,83). Ipak, efikasnost ove terapijske opcije uvjetovana je određenim karakteristikama pacijenta. Najveću vjerojatnost u postizanju željene učinkovitosti imaju pacijenti s visokim rizikom od egzacerbacija (što i jesu pacijenti skupine D) te pacijenti s eozinofilima većim od $300/\mu\text{L}$. Efikasnost IKS u prevenciji egzacerbacija značajno raste s brojem eozinofila u krvnoj slici (84). Kod pacijenata s eozinofilima $100\text{--}300/\mu\text{L}$ periferne krvi može se razmotriti uvođenje IKS kasnije u terapiji u slučaju perzistentnih egzacerbacija, a kod eozinofila manjih od $100/\mu\text{L}$ uvođenje IKS se ne preporuča. Također, uvođenje IKS poželjno je u pacijenata s konkomitantnom astmom. Međutim, IKS su se pokazali uzrokom brojnih nuspojava u pacijenata s KOPB-om, od kojih je posebno značajna pneumonija (85). Zbog toga je važno odvagati korist i eventualne rizike pri uvođenju IKS u terapiju. Neki od rizičnih faktora za razvoj pneumonije uključuju pušenje, dob od 55 i više godina, pneumonije u ranijoj anamnezi, nizak rezultat na mMRC upitniku i visok stupanj bronhoopstrukcije (86)

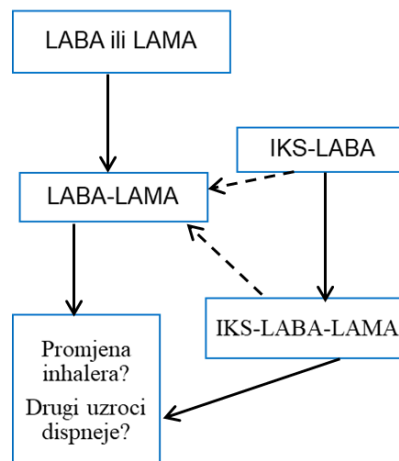
2.3 MODIFIKACIJA FARMAKOTERAPIJE U TIJEKU LIJEČENJU KOPB-A

Nakon uvođenja inicijalne terapije u po dijagnozi KOPB-a, u daljnjem je tijeku praćenja ovih pacijenata terapiju potrebno modificirati sukladno njihovoj kliničkoj slici. GOLD predlaže dva algoritma za eventualnu modifikaciju terapije ovisno o vodećim teškoćama u pacijenta – dispneji ili egzacerbacijama (1). Prije provođenja bilo kakve nove terapijske intervencije potrebno je isključiti prisutnost drugih faktora koji bi mogli biti razlogom neefikasnosti inicijalno primijenjene terapije, u prvom redu tehniku primjene inhalera i adherenciju prema terapiji.

2.3.1 Dispneja

Kod perzistentne dispneje u pacijenata koji su na monoterapiji dugodjelujućim bronhodilatatorom, preporuča se dodavanje bronhodilatatora druge skupine. Prednosti ovakve terapije opisane su u prethodnim odlomcima.. U slučaju da se LAMA/LABA pokaže neučinkovitim, potrebno je promijeniti djelatnu tvar ili inhaler (1).

U pacijenata s perzistentnom dispnejom koji koriste IKS-LABA, može se dodati LAMA. Trostruka kombinacija LABA-LAMA-IKS poboljšava plućnu i smanjuje egzacerbacije u većoj mjeri nego LAMA samostalno, LABA-LAMA i IKS-LABA (85,87)



Slika 18 – Algoritam za modifikaciju terapije u pacijenata s perzistentnom dispnejom. Prema: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease [Internet]. 2021

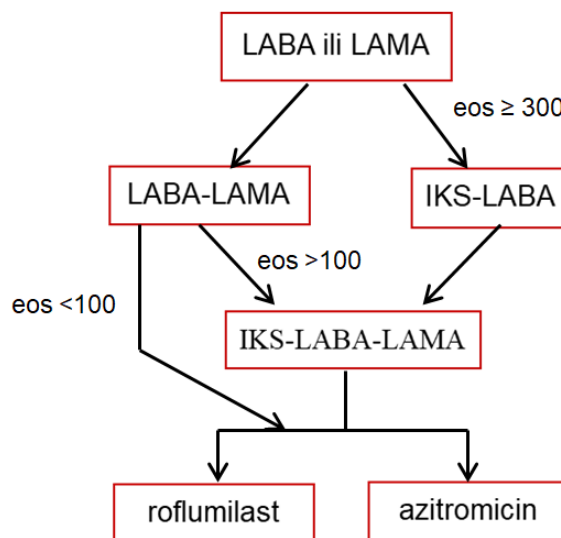
2.3.2 Egzacerbacije

U pacijenata s perzistentnim egzacerbacijama unatoč monoterapiji dugodjelujućim bronhodilatatorom te pravilnoj tehnici upotrebe inhalera i dobroj adherenciji, postoje dvije

terapijske opcije – dualna terapija LAMA/LABA ili dodavanje IKS (1). IKS/LABA imaju prednost u pacijenata s već spomenutim karakteristikama koje upućuju na veću vjerojatnost zadovoljavajućeg odgovora na IKS (dvije ili više egzacerbacije unazad godinu dana ili jedna s hospitalizacijom, eozinofili ≥ 300 , konkomitantna astma). U pacijenata koji imaju eozinofile 100-300 može se razmotriti uvođenje IKS ukoliko imaju velik rizik od egzacerbacija (dvije ili više ili jedna s hospitalizacijom unazad godinu dana) (1).

U pacijenata koji već jesu na dualnoj terapiji LAMA/LABA također postoje dvije opcije, ovisno o broju eozinofila. Ukoliko je broj eozinofila veći od sto, uvodi se trostruka terapija IKS/LABA/LAMA

Ukoliko se i trostruka terapija IKS/LABA/LAMA pokaže neučinkovitom, može se, uz inhalacijsku, uvesti sistemsku terapiju roflumilastom ili antibiotikom iz skupine makrolida (1)



Slika 19 - Algoritam za modifikaciju terapije u pacijenata s perzistentnim egzacerbacijama. Prema: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease [Internet]. 2021

3 INHALACIJSKA TERAPIJA ASTME

3.1 UVOD

Globalna inicijativa za astmu (Global Initiative for Asthma – GINA) astmu definira kao heterogenu bolest karakteriziranu kroničnom upalom dišnih putova. Astma je obilježena respiratornim simptomima poput piskanja (*wheezing*), kratkoće daha, pritiska u prsima i kašlja. Navedeni simptomi variraju u vremenu i intenzitetu, kao i stupanj bronhoopstrukcije (2). Astma je česta kronična bolest s prevalencijom u 1-18% (2), ovisno o zemljopisnom području, a u Republici Hrvatskoj prevalencija iznosi 5-8% u djece i srednjoškolske mladeži (88). Astma predstavlja veliki teret za oboljeloga i njegovu zajednicu, a egzacerbacije astme nerijetko zahtijevaju hitnu medicinsku pomoć te, iako rijetko, mogu završiti smrtnim ishodom, koji u većini slučajeva može biti preveniran (88). Inhalacijska terapija zaslužna je za uspješnu kontrolu ove potencijalno teške bolesti.

3.2 DUGOROČNI CILJEVI TERAPIJE ASTME

Temeljni cilj terapije astme jest postizanje potpune kontrole bolesti. Kontrola bolesti podrazumijeva dvije stavke – kontrolu simptoma te smanjenje određenih rizika vezanih uz astmu, kao što su egzacerbacije te smrt povezana s istima, razvoj trajne bronhoopstrukcije te nuspojava kronične terapije. GINA naglašava važnost pomnog razmatranja obje stavke prilikom pristupa pacijentu s astmom te donošenja odluke o najboljoj terapijskoj opciji (2). Pacijenti u kojih je postignuta kontrola simptoma imaju dnevne simptome 2 ili manje puta tjedno, koriste kratkodjelujuće beta₂-agoniste dva ili manje puta tjedno za olakšanje simptoma, a buđenje zbog astme ili ograničenje bilo kakve aktivnosti u potpunosti je odsutno (tablica 6). Nekontrolirana astma predstavlja povećani rizik od egzacerbacija (89), ali postoje i određeni neovisni faktori koji dodatno povećavaju navedeni rizik (tablica 7). Budući da i pacijenti sa blagom kliničkim slikom i intermitentnim simptomima mogu i dalje biti pod rizikom od razvoja teških egzacerbacija, važno je spomenute rizične čimbenike uključiti u odluku o najboljoj terapijskoj opciji (2). Navedeni se ciljevi nastoje postići dvjema osnovnim skupinama inhalacijskih lijekova: lijekovima za olakšanje simptoma i lijekovima za kontrolu astme.

Unazad 4 tjedna:	KONTROLIRANA	DJELOMIČNO KONTROLIRANA	NEKONTROLIRANA
dnevni simptomi više od dva puta tjedno?	0/4	1-2/4	3-4/4
buđenje noću zbog astme?			
SABA za olakšanje simptoma više od dva puta tjedno?			
ograničenje aktivnosti?			

Tablica 5 - Podjela astme prema stupnju izraženosti simptom. Prema: Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. 2021

nekontrolirana astma	Prisutnost bilo kojeg rizičnog faktora povećava rizik od egzacerbacija čak i u pacijenata s intermitentnim simptomima.
lijekovi: pretjerano korištenje SABA, izostanak IKS u terapiji, slaba adherencija, nepravilna tehnika korištenja inhalera	
komorbiditeti: pretilost, kronični rinosinusitis, GERB, alergija na hranu, trudnoća	
izloženost iritansima: pušenje, alergeni, zagađenje zraka	
psihološke i socioekonomske teškoće	
plućna funkcija: FEV1<60%, visoka reverzibilnost na bronhodilatatornom testu	
ostali testovi*: eozinofilija, povišen FeNO	
ostalo: intubacija ili prijem i JIL zbog astme, ≥1 egzacerbacija unazad 12 mjeseci	

Tablica 6 - Rizični faktori za razvoj egzacerbacija. Prema: Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. 2021

3.3 LIJEKOVI ZA OLAKŠANJE SIMPTOMA

Lijek za olakšanje simptoma primjenjuje se po potrebi za trenutno smanjenje simptoma. Postoje dvije opcije: kratkodjelujući beta₂-agonisti (SABA) i kombinacija niske doze inhalacijskih kortikosteroida i formoterola, dugodjelujućeg beta₂-agonista s brzim nastupom učinka (IKS/formoterol). Najnovije GINA smjernice veliku prednost daju IKS/formoterolu nad SABA-u, a razlozi tome su višestruki (2). Više studija pokazalo je značajnije smanjenje rizika od teških egzacerbacija s IKS/formoterolom u odnosu na terapiju samo SABA-om po potrebi, uz podjednaki utjecaj na kontrolu simptoma i plućnu funkciju (90,91). Primjena budezonid/formoterola kao terapije olakšanja simptoma pokazala se sigurnom te nisu

zabilježene dodatne nuspojave (90,92). Na dalje, samostalna primjena SABA nosi znatne rizike. Iako su SABA vrlo djelotvorni u trenutnom otklanjanju simptoma (93), njihova samostalna primjena pokazala se vrlo nesigurnom. Redovito uzimanje SABA, čak i tijekom kraćeg perioda od tjedan dana, dovodi do značajnog povećanja hiperreaktivnosti i upale dišnih putova te smanjenja odgovora na bronhodilatatore (94). Čak se i blaže prekomjerno korištenje SABA (iskorištena 3 ili više spremnika tokom godine dana) povezuje s povećanim rizikom od teških egzacerbacija (95) te s povećanim mortalitetom (96). Zbog navedenoga, SABA se nikako ne smije primjenjivati bez prisutnog IKS u terapiji, te bi pacijent, shodno tome, odmah po uzimanju SABA za olakšanje simptoma trebao uzeti dozu IKS. Problem nastaje zbog slabe adherencije pacijenata prema dodatnoj terapiji IKS. To je posebice izraženo u pacijenata s intermitentnim i blagim simptomima (97), a već je spomenuto da i ta skupina pacijenata može biti izložena značajnom riziku od teških egzacerbacija.

3.4 LIJEKOVI ZA KONTROLU ASTME

Lijekovi za kontrolu bolesti skupina su pripravaka koji sadrže inhalacijske kortikosteroide i koriste se za smanjenje upale dišnih putova, kontrolu simptoma te prevenciju mogućih rizika u tijeku astme poput egzacerbacija i pada plućne funkcije. IKS su danas najučinkovitiji lijekovi za kontrolu astme što su potvrdile brojne studije (98). Svi adolescenti i odrasli s astmom moraju u svojoj terapiji imati IKS za kontrolu astme te je IKS potrebno uvesti što prije po potvrđenoj dijagnozi. Studije su pokazale da rano uvođenje IKS u terapiju, u odnosu na uvođenje nakon što su simptomi prisutni već 2-4 godine, omogućuje veće poboljšanje plućne funkcije (99). Jedna studija pokazala je da uvođenje IKS nakon spomenutog vremenskog perioda zahtijeva veće doze uz konačno postizanje slabije plućne funkcije (100). Najnovije GINA smjernice navode dva moguća terapijska puta ovisno o odabranom lijeku za olakšanje simptoma – IKS/formoterolu (slika 20) ili SABA-i. GINA višestruko naglašava da prednost uvijek treba dati terapijskom putu u kojem je IKS/formoterol lijek za olakšanje simptoma zbog bolje prevencije teških egzacerbacija uz podjednaku kontrolu simptoma te veće sigurnosti u odnosu na SABA, što je već opisano u prethodnom odlomku o lijekovima za olakšanje simptoma. Terapijski put u kojem je SABA lijek za olakšanje simptoma može se primijeniti u slučaju da IKS/formoterol nije dostupan ili pacijent iz nekog razloga preferira SABA. Međutim, to je moguće samo ukoliko u pacijenta nije prisutan neki od rizičnih čimbenika za razvoj egzacerbacija (tablica 8) te ukoliko liječnik procijeni da je pacijent sposoban ostvariti zadovoljavajuću adherenciju prema redovitoj uporabi IKS (2). Pri prvoj

obradi pacijenta s astmom, liječnik ovisno o težini kliničke slike pri inicijalnoj prezentaciji odabire lijek za kontrolu astme sukladno jednom od pet terapijskih koraka (slika 20). Nakon 2 do 3 mjeseca inicijalne terapije procjenjuje se stupanj kontrole bolesti (tablica 7). Ukoliko je postignuta kontrola bolesti, ovisno o procjeni kliničara može se ostati na istom koraku ili prijeći na niži (tzv. *step down*) kako bi se uz dobru kontrolu simptoma i prevenciju egzacerbacija mogućnost razvoja nuspojava na terapiju svela na minimum. Ako potpuna kontrola bolesti nije postignuta, moguće je prijeći na neki od viših koraka (tzv. *step up*), ali prije toga je važno isključiti druge uzroke nekontrolirane astme, u prvom redu lošu tehniku rukovanja inhalerom te neadekvatnu adherenciju prema terapiji (2). Danas se prema terapiji kojom je postignuta kontrola bolesti tijekom najmanje tri mjeseca retrospektivno procjenjuje težina kliničke slike. Prema tome, pojam blaga astma obuhvaća pacijente u kojih je kontrola bolesti postignuta na prvom i drugom koraku, umjerena astma podrazumijeva kontrolu bolesti na trećem i četvrtom koraku, a teška astma odnosi se na pacijente u koji kontrola bolesti nije postignuta četvrtim korakom (2).

			svakodnevni simptomi ili buđenje zbog astme ≥ 1 tjedno uz smanjenu plućnu funkciju	KORAK 5 dodati LAMA specijalistička obrada
	simptomi većinu dana ili buđenje zbog astme ≥ 1 tjedno		KORAK 4 srednje visoka doza IKS/formoterola	
simptomi manje od 4-5 dana u tjednu	KORAK 3 niska doza IKS/formoterola (MART)			razmotriti uvođenje visoke doze IKS/formoterola
KORACI 1 i 2 niska doza IKS/formoterola po potrebi				
lijek za olakšanje simptoma: niska-doza IKS-formoterola po potrebi				

Slika 20 - Stupnjeviti pristup liječenju astme - preferirani terapijski put s niskom dozom IKS/formoterola kao lijekom za olakšanje simptoma. Prema: Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. 2021

3.4.1 Korak 1

Terapija za prvi korak inicira se kod pacijenata koji imaju simptome manje od dva puta mjesečno te nemaju rizičnih čimbenika za egzacerbacije. GINA preporuča korištenje niske doze IKS/formoterola po potrebi za olakšanje simptoma. Prethodno spomenute studije koje govore u korist IKS/formoterola u odnosu na SABA provedene su s pripravkom budezonid/formoterola te se spomenuti preporuča kao prvi izbor. Uobičajena doza u jednoj inhalaciji je 160/4.5 µg, a najveća preporučena doza iznosi 54 µg formoterola (2).

Prema drugom terapijskom putu prvi korak podrazumijeva uzimanje SABA po potrebi, nakon čega je odmah potrebno uzeti nisku dozu IKS (2).

3.4.2 Korak 2

Drugi korak obuhvaća pacijente koji imaju simptome dva i više puta mjesečno, ali ne svakodnevno. Preferirani drugi korak zapravo je prema smjernicama jednak koraku jedan – čini ga niska doza IKS/formoterola po potrebi za olakšanje simptoma (2). Studije su pokazale ili superiornost ili neinferiornost niske doze IKS/formoterola uzimane prema potrebi u prevenciji teških egzacerbacija astme u odnosu na uobičajenu nisku dozu IKS kao terapiju kontrole bolesti (90–92).

Alternativa opisanom drugom koraku jest svakodnevna upotreba niske doze IKS za kontrolu bolesti uz SABA po potrebi. Niska doza IKS se prema višebrojnim randomiziranim kliničkim i opažajnim istraživanjima pokazala izrazito djelotvornom u smanjenju teških egzacerbacija, hospitalizacija i mortaliteta (101,102). Ipak, potrebno je ponovno naglasiti važnost adherencije prema IKS u ovih pacijenata, budući da ih neadekvatna adherencija izlaže spomenutim potencijalnim rizicima uzimanja isključivo SABA po potrebi kao terapije astme.

3.4.3 Korak 3

Treći korak uvodi se u pacijenata koji imaju simptome većinu dana ili se bude zbog astme jednom ili više puta tjedno. Preporučena terapija je niska doza IKS/formoterola kao terapija kontrole bolesti i kao terapija za olakšanje simptoma (MART – *maintenance and reliever therapy*). U odraslih i adolescenata s jednom ili više egzacerbacija u prethodnoj godini, niska doza IKS/formoterola kao MART pokazala je povoljniji učinak na egzacerbacije i podjednaku razinu kontrole simptoma u usporedbi s fiksnom kombinacijom IKS-LABA ili višim dozama IKS, oboje u kombinaciji sa SABA po potrebi (103,104). IKS/formoterol ne bi se trebao

koristiti kao terapija za olakšanje simptoma s ostalim kombinacija IKS/LABA kao lijekova za kontrolu astme zbog nedostatka dokaza o učinkovitosti i sigurnosti takve terapije.

Alternativa prethodno navedenoj opciji je kombinacija niske doze IKS/LABA za kontrolu bolesti uz SABA po potrebi za olakšanje simptoma. Dodavanje LABA u trećem koraku pruža dodatno poboljšanje plućne funkcije uz smanjeni rizik od egzacerbacija u odnosu na istu dozu IKS samostalno (105) Međutim, učestalost korištenja SABA za olakšanje simptoma u ovoj kombinaciji vrlo je malo smanjena. Preporučene i u Republici Hrvatskoj dostupne kombinacije IKS/LABA jesu flutikazon/formoterol, flutikazon/salmeterol, budesonid/formoterol te beklometazon/formoterol (2,106).

3.4.4 Korak 4

Terapija u skladu s korakom 4 uvodi se u pacijenata koji uz prisutnost simptoma većinu dana te buđenja zbog astme imaju i smanjenu plućnu funkciju. Većina povoljnih učinaka IKS ostvaruje se pri niskim dozama, ali u nekih pacijenata s nekontroliranom astmom povoljan učinak pokazuju srednje visoke doze IKS. Uvođenje visokih doza IKS više se ne preporuča. GINA preporuča korištenje IKS/formoterola kao MART, i to sa srednje visokim dozama za kontrolu bolesti te niskim dozama IKS za olakšanje simptoma (2). IKS-formoterol kao MART ovdje se pokazao boljim od istih doza IKS/LABA i viših doza IKS (oboje u kombinaciji sa SABA-om po potrebi) u redukciji broja egzacerbacija (103)

Alternativu čine srednje visoke doze IKS/LABA uz SABA po potrebi. Povremeno je potrebno uvesti i visoke doze IKS/LABA.

3.4.5 Korak 5

Pacijenti u kojih kontrola bolesti nije postignuta korakom 4, unatoč dobroj adherenciji i tehnici korištenja inhalera, zahtijevaju detaljnu specijalističku obradu. U ovom se koraku uvodi dodatna (*add-on*) terapija. Od inhalacijske terapije to mogu biti visoke doze IKS/LABA i inhalacijski dugodjelujući antikolinergici. Visoka doza IKS/LABA pokazala se slabo učinkovitom (107,108) uz izražen rizik od nuspojava, uključujući i adrenalnu supresiju (109). LAMA u Respimatu može se dodati u terapiju kao samostalan pripravak (106). Dodavanje LAMA umjereno poboljšava plućnu funkciju, ali nema učinka na simptome (110,111).

4 ZAKLJUČAK

Inhalacijska terapija osnova je liječenja astme i KOPB-a. Osim adekvatnog odabira terapijskog režima, preduvjet za uspješno liječenje obje bolesti jest pravilna tehnika upotrebe inhalera te dobra adherencija pacijenata prema propisanoj terapiji. Kako bi se navedeno postiglo, GINA i GOLD višestruko naglašavaju važnost individualiziranog pristupa i uvažavanja pacijentovih preferenci u odabiru terapije.

U liječenju KOPB-a koriste se kratko- i dugodjelujući bronhodilatatori, inhalacijski kortikosteroidi te njihove međusobne kombinacije. Terapijski režim određuje se prema stupnju izraženosti simptoma te riziku od pojave egzacerbacija. Prema navedenome pacijenti se dijele u 4 skupine označene slovima A-D. LABA i LAMA značajno poboljšavaju plućnu funkciju, dispneju i opće zdravstveno stanje u oboljelih od KOPB-a te smanjuju učestalost egzacerbacija. LAMA su se pokazali nešto boljima od LABA u prevenciji egzacerbacija te imaju prednost u pacijenata s povećanim rizikom od istih. Dualna kombinacija bronhodilatatora. LAMA/LABA pokazala se efikasnijom u smanjenju simptoma i poboljšanju plućne funkcije u odnosu na svaki bronhodilatator zasebno. Kombinacija IKS/LABA pokazala je povoljniji utjecaj na prevenciju egzacerbacija u odnosu na samostalnu primjenu IKS i LABA. Uvođenje IKS u terapiju preporuča se u pacijenata s visokim rizikom od egzacerbacija te eozinofilima većim od 300/ μ L periferne krvi. Trostruka kombinacija IKS/LABA/LAMA poboljšava plućnu i smanjuje egzacerbacije u većoj mjeri nego LAMA samostalno, LAMA/LABA i IKS/LABA

U liječenju astme cilj je postići kontrolu simptoma i egzacerbacija. Osnovne skupine lijekova jesu lijekovi za olakšanje simptoma i za kontrolu astme. Postoje dva terapijska puta ovisno o odabranome lijeku za olakšanje simptoma (IKS/formoterol ili SABA). GINA danas snažno preporuča terapijski put s niskom dozom IKS/formoterola po potrebi za olakšanje simptoma. Razlog tome je bolja prevencija egzacerbacija i bolji sigurnosni profil uz podjednaku kontrolu simptoma u odnosu na SABA po potrebi u kombinaciji s IKS kao terapijom održavanja. Niske doze IKS/formoterola po potrebi terapija su izbora za prva dva koraka u liječenju astme, a u trećem se ista kombinacija lijekova koristi po potrebi i redovito za kontrolu bolesti. U četvrtom se koraku također preporuča IKS-formoterol, niska doza za olakšanje simptoma i srednje visoka za kontrolu astme (slika 20).

5 ZAHVALE

Zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Mariji Gomerčić Palčić na strpljenju, ljubaznosti i pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji na podršci i razumijevanju te prijateljima koji su proteklih šest godina učinili lakšima i ljepšima.

6 LITERATURA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease [Internet]. 2021 [citirano 30. kolovoz 2021.]. Dostupno na: <https://goldcopd.org>
2. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention [Internet]. 2021 [citirano 30. kolovoz 2021.]. Dostupno na: <https://ginasthma.org>
3. Levy ML, Carroll W, Izquierdo Alonso JL, Keller C, Lavorini F, Lehtimäki L. Understanding Dry Powder Inhalers: Key Technical and Patient Preference Attributes. *Adv Ther.* 2019.;36(10):2547–57.
4. Hess D, Dhand R. Delivery of inhaled medication in adults - UpToDate [Internet]. [citirano 02. lipanj 2021.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/delivery-of-inhaled-medication-in-adults>
5. Smyth HDC. The influence of formulation variables on the performance of alternative propellant-driven metered dose inhalers. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2003. [citirano 04. rujun 2021.];55:807–28. Dostupno na: www.elsevier.com/locate/addr
6. Vehring R, Lechuga-Ballesteros D, Joshi V, Noga B, Dwivedi SK. Cosuspensions of microcrystals and engineered microparticles for uniform and efficient delivery of respiratory therapeutics from pressurized metered dose inhalers. *Langmuir.* 2012.;28(42):15015–23.
7. Hess D, Dhand R. The use of inhaler devices in adults - UpToDate [Internet]. [citirano 02. lipanj 2021.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/the-use-of-inhaler-devices-in-adults>
8. Chrystyn H, Price DB, Molimard M, Haughney J, Bosnic-Anticevich S, Lavorini F, i ostali. Comparison of serious inhaler technique errors made by device-naïve patients using three different dry powder inhalers: A randomised, crossover, open-label study. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2016.;16(1):1–14. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-016-0169-5>
9. Price DB, Román-Rodríguez M, McQueen RB, Bosnic-Anticevich S, Carter V, Gruffydd-Jones K, i ostali. Inhaler Errors in the CRITIKAL Study: Type, Frequency, and Association with Asthma Outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 01. srpanj 2017.;5(4):1071-1081.e9.

10. Leach CL, Colice GL. A pilot study to assess lung deposition of HFA-beclomethasone and CFC-beclomethasone from a pressurized metered dose inhaler with and without add-on spacers and using varying breathhold times. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* [Internet]. 01. prosinac 2010. [citirano 30. kolovoz 2021.];23(6):355–61. Dostupno na: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/jamp.2009.0783>
11. Price D, Bosnic-Anticevich S, Briggs A, Chrystyn H, Rand C, Scheuch G, i ostali. Inhaler competence in asthma: Common errors, barriers to use and recommended solutions. *Respir Med* [Internet]. siječanj 2013. [citirano 30. kolovoz 2021.];107(1):37–46. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23098685/>
12. McFadden ER. Improper patient techniques with metered dose inhalers: Clinical consequences and solutions to misuse. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 01. kolovoz 1995. [citirano 30. kolovoz 2021.];96(2):278–83. Dostupno na: <http://www.jacionline.org/article/S0091674995702067/fulltext>
13. Bethesda, MD: National Heart, Lung and BI. National Asthma Education and Prevention Program: Expert panel report III: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. [Internet]. Sv. 120, *J Allergy Clin Immunol*. Nov. 2007 [citirano 30. kolovoz 2021.]. str. s94-138. Dostupno na: <http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/asthsumm.pdf>
14. Langley PC. The technology of metered-dose inhalers and treatment costs in asthma: A retrospective study of breath actuation versus traditional press-and-breathe inhalers. *Clin Ther* [Internet]. 01. siječanj 1999. [citirano 30. kolovoz 2021.];21(1):236–52. Dostupno na: <http://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149291800882818/fulltext>
15. Murphy KR, Dhand R, Trudo F, Uryniak T, Aggarwal A, Eckerwall G. Therapeutic equivalence of budesonide/formoterol delivered via breath-actuated inhaler vs pMDI. *Respir Med* [Internet]. 01. veljača 2015. [citirano 30. kolovoz 2021.];109(2):170–9. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25596138/>
16. Leach C. Effect of formulation parameters on hydrofluoroalkane-beclomethasone dipropionate drug deposition in humans. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 01. prosinac 1999. [citirano 30. kolovoz 2021.];104(6):s250–2. Dostupno na: <http://www.jacionline.org/article/S0091674999700412/fulltext>
17. Newman S, Salmon A, Nave R, Drollmann A. High lung deposition of ^{99m}Tc-labeled ciclesonide administered via HFA-MDI to patients with

- asthma. *Respir Med* [Internet]. ožujak 2006. [citirano 30. kolovoz 2021.];100(3):375–84. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16275052/>
18. Sonnappa S, McQueen B, Postma DS, Martin RJ, Roche N, Grigg J, i ostali. Extrafine Versus Fine Inhaled Corticosteroids in Relation to Asthma Control: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Real-Life Studies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 01. svibanj 2018.;6(3):907-915.e7.
 19. Lavorini F, Fontana GA, Usmani OS. New inhaler devices - The good, the bad and the ugly. *Respiration* [Internet]. 2014. [citirano 30. kolovoz 2021.];88(1):3–15. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24902629/>
 20. Kwok PCL, Collins R, Chan HK. Effect of spacers on the electrostatic charge properties of metered dose inhaler aerosols. *J Aerosol Sci*. 01. prosinac 2006.;37(12):1671–82.
 21. Rau JL. Practical Problems With Aerosol Therapy in COPD. *Respir Care*. 2006.;51(2).
 22. Clark DJ, Lipworth BJ. Effect of multiple actuations, delayed inhalation and antistatic treatment on the lung bioavailability of salbutamol via a spacer device. *Thorax* [Internet]. 1996. [citirano 30. kolovoz 2021.];51(10):981–4. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8977596/>
 23. Rahmatalla MF, Zuberbuhler PC, Lange CF, Finlay WH. In vitro effect of a holding chamber on the mouth-throat deposition of QVAR® (Hydrofluoroalkane-beclomethasone dipropionate). *J Aerosol Med Depos Clear Eff Lung*. 2002.;15(4):379–85.
 24. Nicola M, Soliman YMA, Hussein R, Saeed H, Abdelrahim M. Comparison between traditional and nontraditional add-on devices used with pressurised metered-dose inhalers. *ERJ Open Res* [Internet]. 2020.;6(4):00073–2020. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00073-2020>
 25. Burudpakdee C, Kushnarev V, Coppolo D, Suggett JA. A Retrospective Study of the Effectiveness of the AeroChamber Plus® Flow-Vu® Antistatic Valved Holding Chamber for Asthma Control. *Pulm Ther* [Internet]. 01. prosinac 2017. [citirano 30. kolovoz 2021.];3(2):283–96. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32026345/>
 26. Piérart F, Wildhaber JH, Vrancken I, Devadason SG, Le Souëf PN.

- Washing plastic spacers in household detergent reduces electrostatic charge and greatly improves delivery. *Eur Respir J* [Internet]. 1999. [citirano 30. kolovoz 2021.];13(3):673–8. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10232445/>
27. Amirav I, Newhouse MT. Aerosol Therapy With Valved Holding Chambers in Young Children: Importance of the Facemask Seal. *Pediatrics* [Internet]. 01. kolovoz 2001. [citirano 30. kolovoz 2021.];108(2):389–94. Dostupno na: <https://pediatrics.aappublications.org/content/108/2/389>
 28. Vukić Dugac A. Pravilna uporaba inhalera - Put kontroli astme. *Medicus*. 2013.;22(1):25–31.
 29. Clark¹ AR, Hollingworth² AM. The Relationship Between Powder Inhaler Resistance and Peak Inspiratory Conditions in Healthy Volunteers- Implications for In Vitro Testing. *J AEROSOL Med*. 1993.;6(2).
 30. Clark AR, Weers JG, Dhand R. The Confusing World of Dry Powder Inhalers: It Is All About Inspiratory Pressures, Not Inspiratory Flow Rates. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* [Internet]. 01. veljača 2020. [citirano 30. kolovoz 2021.];33(1):1. Dostupno na: </pmc/articles/PMC7041319/>
 31. Kanabuchi K, Kondo T, Tanigaki T, Tajiri S, Hayama N, Takahari Y, i ostali. Minimal inspiratory flow from dry powder inhalers according to a biphasic model of pressure vs. Flow relationship. *Tokai J Exp Clin Med*. 2011.;36(1):1–4.
 32. Chavan V, Dalby R. Effect of Rise in Simulated Inspiratory Flow Rate and Carrier Particle Size on Powder Emptying From Dry Powder Inhalers. *AAPS PharmSci* [Internet]. 2000. [citirano 30. kolovoz 2021.];2(2):1. Dostupno na: <http://www.pharmsci.org/>
 33. Azouz W, Chetcuti P, Hosker HSR, Saralaya D, Stephenson J, Chrystyn H. The inhalation characteristics of patients when they use different dry powder inhalers. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2015.;28(1):35–42.
 34. Haughney J, Price D, Barnes NC, Virchow JC, Roche N, Chrystyn H. Choosing inhaler devices for people with asthma: Current knowledge and outstanding research needs. Sv. 104, *Respiratory Medicine*. 2010. str. 1237–45.
 35. Brown P, Ning A, Greening A, McLean A, Crompton G. Peak inspiratory flow through Turbuhaler in acute asthma. *Eur Respir J*. 1995.;8(11).
 36. Molimard M, Raheison C, Lignot S, Depont F, Abouelfath A, Moore N. Assessment of Handling of Inhaler Devices in Real Life: An Observational

- Study in 3811 Patients in Primary Care. *J AEROSOL Med.* 2003.;16(3).
37. Yang MY, Chan JGY, Chan HK. Pulmonary drug delivery by powder aerosols [Internet]. Sv. 193, *Journal of Controlled Release.* 2014 [citirano 30. kolovoz 2021.]. str. 228–40. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.04.055>
 38. Dalby R, Spallek M, Voshaar T. A review of the development of Respimat® Soft Mist™ Inhaler. *Int J Pharm.* 2004.;283:1–9.
 39. Hochrainer D, Hölz H, Kreher C, Scaffidi L, Spallek M, Wachtel H. Comparison of the Aerosol Velocity and Spray Duration of Respimat® Soft Mist™ Inhaler and Pressurized Metered Dose Inhalers. *J AEROSOL Med.* 2005.;18.
 40. Panos RJ. Efficacy and safety of eco-friendly inhalers: focus on combination ipratropium bromide and albuterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD* [Internet]. 2013. [citirano 30. kolovoz 2021.];8:221–30. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S31246>
 41. Molimard M, Raherison C, Lignot S, Balestra A, Lamarque S, Chartier A, i ostali. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and inhaler device handling: real-life assessment of 2935 patients. *Eur Respir J* [Internet]. 01. veljača 2017. [citirano 30. kolovoz 2021.];49(2):1601794. Dostupno na: <https://erj.ersjournals.com/content/49/2/1601794>
 42. New Man SP, Brown J, Steed KP, Reader SJ, Kladd H. Lung Deposition of Fenoterol and Flunisolide Delivered Using a Novel Device for Inhaled Medicines* Comparison of RESPIMAT With Conventional Metered-Dose Inhalers With and Without Spacer Devices. *Chest.* 1998.;113:957–63.
 43. Anderson P. Use of Respimat® Soft Mist™ Inhaler in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2006. [citirano 30. kolovoz 2021.];1(3):251. Dostupno na: <http://pmc/articles/PMC2707154/>
 44. Noord JA van, Cornelissen PJG, Aumann J-L, Platz J, Mueller A, Fogarty C. The efficacy of tiotropium administered via Respimat® Soft Mist™ Inhaler or HandiHaler® in COPD patients. *Respir Med* [Internet]. 01. siječanj 2009. [citirano 30. kolovoz 2021.];103(1):22–9. Dostupno na: <http://www.resmedjournal.com/article/S0954611108003521/fulltext>
 45. Yawn BP, Colice GL, Hodder R. Practical aspects of inhaler use in the management of chronic obstructive pulmonary disease in the primary care setting. *Int J COPD* [Internet]. 2012. [citirano 30. kolovoz 2021.];2012:495–502. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S32674>

46. Taffet GE, Donohue JF, Altman PR. Considerations for managing chronic obstructive pulmonary disease in the elderly. *Clin Interv Aging* [Internet]. 13. prosinac 2014. [citirano 30. kolovoz 2021.];9:23. Dostupno na: </pmc/articles/PMC3864989/>
47. Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH, Group CA. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 13. rujan 2013. [citirano 31. kolovoz 2021.];2013(9). Dostupno na: </pmc/articles/PMC7032675/>
48. Loh CH, Peters SP, Lovings TM, Ohar JA. Suboptimal inspiratory flow rates are associated with chronic obstructive pulmonary disease and all-cause readmissions. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 01. kolovoz 2017. [citirano 30. kolovoz 2021.];14(8):1305–11. Dostupno na: www.atsjournals.org
49. Sangwan S, Gurses BK, Smaldone GC. Facemasks and Facial Deposition of Aerosols. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2004. [citirano 30. kolovoz 2021.];37:447–52. Dostupno na: www.interscience.wiley.com
50. Waldrep JC, Dhand R. Advanced Nebulizer Designs Employing Vibrating Mesh/Aperture Plate Technologies for Aerosol Generation. *Curr Drug Deliv*. 2008.;5:114–9.
51. Skaria S, Smaldone GC. Omron NE U22: Comparison between vibrating mesh and jet nebulizer. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2010.;23(3):173–80.
52. Turner MO, Patel A, Ginsburg S, FitzGerald JM. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction: A meta-analysis. *Arch Intern Med* [Internet]. 1997. [citirano 31. kolovoz 2021.];157(15):1736–44. Dostupno na: <http://archinte.jamanetwork.com/>
53. Brocklebank D, Wright J, Cates C. Systematic review of clinical effectiveness of pressurised metered dose inhalers versus other hand held inhaler devices for delivering corticosteroids in asthma. *BMJ* [Internet]. 2001. [citirano 31. kolovoz 2021.];323(7318):896. Dostupno na: www.nchta.org/execsumm/summ526.htm.
54. Brocklebank D, Ram F, Wright J, Barry P, Cates C, Davies L, i ostali. Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airways disease: a systematic review of the literature. *Health Technol Assess (Rockv)* [Internet]. 08. listopad 2001. [citirano 31. kolovoz 2021.];5(26). Dostupno na: www.hta.ac.uk/htacd.htm
55. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, Cinti C, Lodi M, Martucci P, i ostali.

- Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med* [Internet]. lipanj 2011. [citirano 05. rujan 2021.];105(6):930–8. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21367593/>
56. AL-Jahdali H, Ahmed A, AL-Harbi A, Khan M, Baharoon S, Bin Salih S, i ostali. Improper inhaler technique is associated with poor asthma control and frequent emergency department visits. *Allergy, Asthma Clin Immunol* 2013 91 [Internet]. 06. ožujak 2013. [citirano 05. rujan 2021.];9(1):1–7. Dostupno na: <https://aacijournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1710-1492-9-8>
 57. Sanchis J, Gich I, Pedersen S. Systematic Review of Errors in Inhaler Use: Has Patient Technique Improved Over Time? *Chest* [Internet]. 01. kolovoz 2016. [citirano 05. rujan 2021.];150(2):394–406. Dostupno na: <http://journal.chestnet.org/article/S0012369216475719/fulltext>
 58. Taffet GE, Donohue JF, Altman PR. Considerations for managing chronic obstructive pulmonary disease in the elderly. *Clin Interv Aging* [Internet]. 13. prosinac 2014. [citirano 05. rujan 2021.];9:23. Dostupno na: </pmc/articles/PMC3864989/>
 59. Usmani OS. <p>Choosing the right inhaler for your asthma or COPD patient</p>. *Ther Clin Risk Manag.* 2019.;Volume 15:461–72.
 60. Kamin W, Frank M, Kattenbeck S, Moroni-Zentgraf P, Wachtel H, Zielen S. A Handling Study to Assess Use of the Respimat® Soft Mist™ Inhaler in Children Under 5 Years Old. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* [Internet]. 01. listopad 2015. [citirano 05. rujan 2021.];28(5):372. Dostupno na: </pmc/articles/PMC4601632/>
 61. Ari A, Fink JB. Guidelines for aerosol devices in infants, children and adults: Which to choose, why and how to achieve effective aerosol therapy [Internet]. Sv. 5, Expert Review of Respiratory Medicine. Taylor & Francis; 2011 [citirano 05. rujan 2021.]. str. 561–72. Dostupno na: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/ers.11.49>
 62. Bosnic-Anticevich S, Chrystyn H, Costello RW, Dolovich MB, Fletcher MJ, Lavorini F, i ostali. The use of multiple respiratory inhalers requiring different inhalation techniques has an adverse effect on COPD outcomes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 21. prosinac 2016. [citirano 05. rujan 2021.];12:59–71. Dostupno na: <https://www.dovepress.com/the-use-of-multiple-respiratory-inhalers-requiring-different-inhalatio-peer-reviewed-fulltext-article-COPD>

63. Price DB, Colice G, Israel E, Roche N, Postma DS, Guilbert TW, i ostali. Add-on LABA in a separate inhaler as asthma step-up therapy versus increased dose of ICS or ICS/LABA combination inhaler. *ERJ Open Res* [Internet]. 06. lipanj 2016. [citirano 05. rujan 2021.];2(2). Dostupno na: [/pmc/articles/PMC5005184/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26810934/)
64. Sulaiman I, Cushen B, Greene G, Seheult J, Seow D, Rawat F, i ostali. Objective assessment of adherence to inhalers by patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 15. svibanj 2017. [citirano 05. rujan 2021.];195(10):1333–43. Dostupno na: www.atsjournals.org
65. Vestbo J, Anderson JA, Calverley PMA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, i ostali. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax* [Internet]. 01. studeni 2009. [citirano 05. rujan 2021.];64(11):939–43. Dostupno na: <https://thorax.bmj.com/content/64/11/939>
66. Brandstetter S, Finger T, Fischer W, Brandl M, Böhmer M, Pfeifer M, i ostali. Differences in medication adherence are associated with beliefs about medicines in asthma and COPD. *Clin Transl Allergy* [Internet]. 10. studeni 2017. [citirano 05. rujan 2021.];7(1):39. Dostupno na: [/pmc/articles/PMC5680826/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26810934/)
67. Small M, Anderson P, Vickers A, Kay S, Fermer S. Importance of inhaler-device satisfaction in asthma treatment: Real-world observations of physician-observed compliance and clinical/patient-reported outcomes. *Adv Ther* [Internet]. 10. veljača 2011. [citirano 05. rujan 2021.];28(3):202–12. Dostupno na: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12325-010-0108-4>
68. Westerik JAM, Carter V, Chrystyn H, Burden A, Thompson SL, Ryan D, i ostali. Characteristics of patients making serious inhaler errors with a dry powder inhaler and association with asthma-related events in a primary care setting. *J Asthma* [Internet]. 15. ožujak 2016. [citirano 05. rujan 2021.];53(3):321–9. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26810934/>
69. Bonini M, Usmani OS. The importance of inhaler devices in the treatment of COPD. *COPD Res Pract* [Internet]. 15. rujan 2015. [citirano 05. rujan 2021.];1(1):1–9. Dostupno na: <https://copdrp.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40749-015-0011-0>
70. Collaborators GCRD. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990–2017: a systematic analysis for the Global

- Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med* [Internet]. 01. lipanj 2020. [citirano 31. kolovoz 2021.];8(6):585. Dostupno na: [/pmc/articles/PMC7284317/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3284317/)
71. Svjetski dan kronične opstruktivne bolesti pluća | Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. [citirano 31. kolovoz 2021.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/svjetski-dan-kronicne-opstruktivne-bolesti-pluca/>
 72. European Respiratory Society on behalf of the Forum of International Respiratory Societies (FIRS). *The Global Impact of Respiratory Disease, Second Edition* [Internet]. 2017 [citirano 31. kolovoz 2021.]. Dostupno na: https://www.who.int/gard/publications/The_Global_Impact_of_Respiratory_Disease.pdf
 73. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease [Internet]. Sv. 56, *Thorax*. 2001 [citirano 05. rujan 2021.]. str. 880–7. Dostupno na: www.thoraxjnl.com
 74. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, i ostali. Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 15. rujan 2010. [citirano 05. rujan 2021.];363(12):1128–38. Dostupno na: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa0909883>
 75. Appleton S, Poole P, Smith BJ, Veale A, Lasserson TJ, Chan MMK, i ostali. Long-acting beta2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease [Internet]. Sv. 2013, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2006 [citirano 05. rujan 2021.]. Dostupno na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001104.pub2/full>
 76. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease [Internet]. Sv. 2013, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2005 [citirano 05. rujan 2021.]. Dostupno na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002876.pub2/full>
 77. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease [Internet]. Sv. 2013, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [citirano 05. rujan 2021.]. Dostupno na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010177>.

pub2/full

78. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 11. srpanj 2012. [citirano 05. rujan 2021.];2012(7). Dostupno na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009285.pub2/full>
79. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Mölken MPMH, Beeh KM, i ostali. Tiotropium versus Salmeterol for the Prevention of Exacerbations of COPD. *N Engl J Med* [Internet]. 23. ožujak 2011. [citirano 05. rujan 2021.];364(12):1093–103. Dostupno na: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1008378>
80. Kesten S, Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB. Improvement in self-reported exercise participation with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2008. [citirano 05. rujan 2021.];3(1):127. Dostupno na: [/pmc/articles/PMC2528216/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/162528216/)
81. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting β_2 -agonists and muscarinic antagonists in COPD. Sv. 23, *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*. Academic Press; 2010. str. 257–67.
82. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 12. rujan 2012.;2012(9).
83. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 30. kolovoz 2013.;2017(12).
84. Singh D, Bafadhel M, Brightling CE, Sciruba FC, Curtis JL, Martinez FJ, i ostali. Blood Eosinophil Counts in Clinical Trials for Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Internet]. Sv. 202, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020 [citirano 05. rujan 2021.]. str. 660–71. Dostupno na: www.atsjournals.org
85. Vestbo J, Fabbri L, Papi A, Petruzzelli S, Scuri M, Guasconi A, i ostali. Inhaled corticosteroid containing combinations and mortality in COPD. *Eur Respir J* [Internet]. 01. prosinac 2018. [citirano 05. rujan 2021.];52(6). Dostupno na: <https://erj.ersjournals.com/content/52/6/1801230>

86. Crim C, Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, Hanania NA, Mahler DA, i ostali. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 30. siječanj 2015. [citirano 05. rujan 2021.];12(1):27–34. Dostupno na: www.atsjournals.org
87. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, i ostali. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 20. prosinac 2009. [citirano 05. rujan 2021.];180(8):741–50. Dostupno na: www.clinicaltrials.gov
88. Popović Grle S. Epidemiologija i značenje astme. *Medicus*. 15. svibanj 2013.;22(1_Astma):7–12.
89. McCoy K, Shade DM, Irvin CG, Mastronarde JG, Hanania NA, Castro M, i ostali. Predicting episodes of poor asthma control in treated patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 01. prosinac 2006. [citirano 06. rujan 2021.];118(6):1226–33. Dostupno na: <http://www.jacionline.org/article/S0091674906019063/fulltext>
90. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, Braithwaite I, Ebmeier S, Hancox RJ, i ostali. Controlled Trial of Budesonide–Formoterol as Needed for Mild Asthma. *N Engl J Med* [Internet]. 19. svibanj 2019. [citirano 06. rujan 2021.];380(21):2020–30. Dostupno na: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1901963>
91. O’Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, i ostali. Inhaled Combined Budesonide–Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med* [Internet]. 16. svibanj 2018. [citirano 06. rujan 2021.];378(20):1865–76. Dostupno na: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1715274>
92. Bateman ED, Reddel HK, O’Byrne PM, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, i ostali. As-Needed Budesonide–Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *N Engl J Med* [Internet]. 16. svibanj 2018. [citirano 06. rujan 2021.];378(20):1877–87. Dostupno na: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1715275>
93. Crompton G. A brief history of inhaled asthma therapy over the last fifty years. *Prim Care Respir J J Gen Pract Airways Gr* [Internet]. prosinac 2006. [citirano 06. rujan 2021.];15(6):326. Dostupno na: [/pmc/articles/PMC6730840/?report=abstract](http://pmc/articles/PMC6730840/?report=abstract)
94. Hancox RJ. Concluding remarks: Can we explain the association of β -

- agonists with asthma mortality? A hypothesis [Internet]. Sv. 31, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. Springer; 2006 [citirano 06. rujan 2021.]. str. 279–87. Dostupno na: <https://link.springer.com/article/10.1385/CRIAI:31:2:279>
95. Stanford RH, Shah MB, D'Souza AO, Dhamane AD, Schatz M. Short-acting β -agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 01. prosinac 2012. [citirano 06. rujan 2021.];109(6):403–7. Dostupno na: <http://www.annallergy.org/article/S1081120612006400/fulltext>
 96. Nwaru BI, Ekström M, Hasvold P, Wiklund F, Telg G, Janson C. Overuse of short-acting β_2 -agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: A nationwide cohort study of the global SABINA programme. *Eur Respir J* [Internet]. 01. travanj 2020. [citirano 06. rujan 2021.];55(4). Dostupno na: [/pmc/articles/PMC7160635/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32811606/)
 97. Bårnes CB, Ulrik CS. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: Current status and future perspectives [Internet]. Sv. 60, *Respiratory Care*. Respiratory Care; 2015 [citirano 06. rujan 2021.]. str. 455–68. Dostupno na: <http://rc.rcjournal.com/content/60/3/455>
 98. Gudelj I, Miše K. Smjernice za liječenje astme – uloga IKS-a. *Medicus*. 15. svibanj 2013.;22(1_Astma):13–20.
 99. Selroos O, Pietinalho A, Löfroos A-B, Riska H. Effect of Early vs Late Intervention With Inhaled Corticosteroids in Asthma. *Chest* [Internet]. 01. studeni 1995. [citirano 06. rujan 2021.];108(5):1228–34. Dostupno na: <http://journal.chestnet.org/article/S0012369216356951/fulltext>
 100. Selroos O. Effect of disease duration on dose–response of inhaled budesonide in asthma. *Respir Med* [Internet]. 01. srpanj 2008. [citirano 06. rujan 2021.];102(7):1065–72. Dostupno na: <http://www.resmedjournal.com/article/S0954611108000802/fulltext>
 101. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson S V., i ostali. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: A randomised, double-blind trial. *Lancet* [Internet]. 29. ožujak 2003. [citirano 06. rujan 2021.];361(9363):1071–6. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12672309/>
 102. Suissa S, Ernst P, Kezouh A. Regular use of inhaled corticosteroids and the long term prevention of hospitalisation for asthma. *Thorax* [Internet]. 01. listopad 2002. [citirano 06. rujan 2021.];57(10):880–4. Dostupno na: <https://thorax.bmj.com/content/57/10/880>

103. Bateman ED, Harrison TW, Quirce S, Reddel HK, Buhl R, Humbert M, i ostali. Overall asthma control achieved with budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy for patients on different treatment steps. *Respir Res* [Internet]. 04. travanj 2011. [citirano 06. rujan 2021.];12(1). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21463522/>
104. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, Baronio R, Siergiejko Z, Petruzzelli S, i ostali. Beclometasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: A double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2013. [citirano 06. rujan 2021.];1(1):23–31. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24321801/>
105. Busse WW, Bateman ED, Caplan AL, Kelly HW, O’Byrne PM, Rabe KF, i ostali. Combined Analysis of Asthma Safety Trials of Long-Acting β 2 - Agonists. *N Engl J Med* [Internet]. 27. lipanj 2018. [citirano 06. rujan 2021.];378(26):2497–505. Dostupno na: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1716868>
106. Baza lijekova | Lijekovi .: HALMED [Internet]. [citirano 04. rujan 2021.]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>
107. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJH, Pauwels RA, i ostali. Can guideline-defined asthma control be achieved? The gaining optimal asthma control study. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 15. listopad 2004. [citirano 06. rujan 2021.];170(8):836–44. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15256389/>
108. Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: An evidence-based approach. *Med J Aust* [Internet]. 03. ožujak 2003. [citirano 06. rujan 2021.];178(5):223–5. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12603186/>
109. LH B, AM P, JO J, OM D. Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 01. lipanj 2015. [citirano 06. rujan 2021.];100(6):2171–80. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25844620/>
110. Kew KM, Dahri K. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma [Internet]. Sv. 2016, Cochrane Database of Systematic Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*; 2016 [citirano 06. rujan 2021.]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26798035/>

111. Kerstjens HAM, Maspero J, Chapman KR, Zyl-Smit RN van, Hosoe M, Tanase A-M, i ostali. Once-daily, single-inhaler mometasone–indacaterol–glycopyrronium versus mometasone–indacaterol or twice-daily fluticasone–salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study. *Lancet Respir Med* [Internet]. 01. listopad 2020. [citirano 06. rujan 2021.];8(10):1000–12. Dostupno na: <http://www.thelancet.com/article/S2213260020301909/fulltext>

7 ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Franka Butković

Datum rođenja: 22. travnja 1996.

E-mail: franka.butkovic@gmail.com

OBRAZOVANJE

2015.-2021. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet

2011.-2015. Prirodoslovno-matematička gimnazija Bjelovar

2005.-2011. Osnovna glazbena škola Vatroslav Lisinski, Bjelovar

2003.-2011. IV. osnovna škola Bjelovar

AKTIVNOSTI

Kolovoz 2021. Profesionalna razmjena studenata medicine, Zavod za anesteziologiju i intenzivnu medicinu, Bolnica akademika Ladislava Déreera, Bratislava, Slovačka

2020./2021. Volonter Medicinskog fakulteta tijekom pandemije COVID-19

2019./2020. Demonstrator iz Kliničke propedeutike na Katedri za internu medicinu

2015. – 2021. Aktivni član udruge CroMSIC (Međunarodna udruga studenata medicine, Hrvatska)

POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE

Aktivan govornik engleskog jezika na C1 razini

Aktivan govornik njemačkog jezika na A2 razini

Iskustvo u ugostiteljstvu i promidžbenim poslovima

Crni pojas u taekwondou