

Inhalacijski lijekovi u opstruktivnim plućnim bolestima – možemo li postići više?

Inhaled Medication in Obstructive Pulmonary Disease – Can we Accomplish More?

NEVEN TUDORIĆ

Specijalna bolnica Sv. Katarina, Zagreb

SAŽETAK _____Inhalacijski lijekovi temelj su učinkovitog liječenja astme i kronične opstruktivne plućne bolesti. Inhalacijska primjena lijeka s pomoću različitih inhalera omogućuje izravnu dopremu lijeka u dišne putove, na mjesto njihova djelovanja, što im omogućuje brz učinak uz manju dozu lijeka i manje sustavnih nuspojava. Uporaba inhalera često je kompromitirana pogreškama pri njihovoj primjeni, koje mogu uzrokovati izostanak plućne depozicije lijeka, u konačnici, značajno lošiji tijek bolesti i nepotreban trošak. Ovaj tekst sažima temeljne postavke primjene inhalacijskih lijekova, navodi značaj pogrešaka pri inhaliranju, ističe važnost trajne edukacije bolesnika, u čemu središnju ulogu ima educiran i motiviran liječnik.

KLJUČNE RIJEČI: inhalacijski lijekovi, astma, KOPB, inhaler, inhaliranje, edukacija bolesnika, motivirani liječnik

SUMMARY _____Inhaled medication is the basis for effective treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Inhalation using various inhalers enables direct release of the drug into the airways, with in situ action that allows for rapid effect with lower drug dose and fewer overall side effects. The use of inhalers is often compromised by usage errors, which may lead to an absence of pulmonary drug deposition, and ultimately to a notably graver course of the disease and unnecessary costs. This work summarizes the basic postulates of the use of inhaled medication, critical inhaler errors, and the importance of continuous education of patients, in which an educated and motivated physician plays a central role.

KEY WORDS: inhaled medication, asthma, COPD, inhaler, inhalation, patient education, motivated physician



Opstruktivne plućne bolesti, astma i kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) vrlo su česte bolesti. Od astme u svijetu boluje više od 340 milijuna, a od KOPB-a više od 384 milijuna ljudi (1, 2). To znači da više od 700 milijuna ljudi godišnje povremeno ili trajno koristi neki oblik terapije za astmu i KOPB, najčešće barem jedan, a vrlo često i više inhalacijskih lijekova. Posljedično, troškovi zbrinjavanja astme i KOPB-a su ogromni. Godine 2011. u zemljama Europske unije samo direktni godišnji troškovi liječenja KOPB-a iznosili su 23,3 milijarde, a astme 19,5 milijardi eura. Od toga je za lijekove za KOPB utrošeno 7,1, a za astmu 8,0 milijardi eura (3). Sukladno veličini problema, različitim aspektima primjene inhalacijskih lijekova u astmi i KOPB-u bavi se veliki broj znanstvenih publikacija. Uz ključne riječi *asthma*, *COPD*, *inhaler*, PubMed baza podataka otkriva 824 publikacije (30. travnja 2020.) od kojih je njih čak 592 publicirano tijekom posljednjih deset godina. Cilj ovog teksta je upozoriti na važnost ispravne primjene inhalacijskih lijekova kao preduvjeta njihovoga maksimalnog terapijskog učinka. Tekst se odnosi poglavito

na inhalacijsku primjenu bronhodilatatora i kortikosteroida. Stanovita bronhodilatacija i dobar protuupalni učinak mogu se postići i peroralnom ili parenteralnom primjenom ovih lijekova, no njihova inhalacijska primjena nudi značajne prednosti, omogućuje izravnu dopremu lijeka u dišne putove, na mjesto njihova djelovanja, njihov brži učinak, uporabu manje doze lijeka uz manje sustavnih nuspojava.

Inhaleri

Za inhalacijsku aplikaciju lijekova koriste se naprave koje u ovom tekstu nazivamo inhalerima. Uz ovaj, udomaćeni naziv često se koriste i nazivi nastali prijevodom s engleskog jezika te njihove skraćenice. Četiri su vrste inhalera: atomizatori (nebulizatori), inhaleri izmjerenih, fiksnih doza (inhaleri za primjenu stlačenih inhalata, pMDI, engl. *pressurized metered-dose inhalers*), inhaleri suhog praha (DPI, engl. *dry powder inhalers*) i inhaleri nježne maglice (SMI, engl. *soft mist inhalers*). Racionalno inhalacijsko liječenje je, s obzirom na velik broj inhalacijskih bronhodilatatora i kortikosteroida i različitih inhalera, često prilično zahtjevan

postupak. U promišljanju inhalacijskog liječenja treba razmotriti *karakteristike bolesnika* (dob, spol, težinu bolesti, prioritete, suradljivost, mogućnosti rukovanja inhalerom), *karakteristike lijeka* (oblik pripravka, farmakokinetika i farmakodinamska obilježja, stabilnost, sigurnost) i *značajke inhalera* (način primjene, interni otpor naprave, depoziciju lijeka u dišnom sustavu, način generiranja i brzinu aerosola, povratnu informaciju o uspješnosti inhaliranja, cijenu) te inhaler maksimalno prilagoditi bolesniku.

Atomizatori (nebulizatori)

Atomizatori (nebulizatori), udomaćeni naziv je inhalator, uređaji su koji omogućuju inhalaciju lijeka u aerosolu. Za nastanak aerosola iz tekućine koristi se kisik ili komprimirani zrak (engl. *jet nebulizers*) ili ultrazvuk. Ultrazvuk se u cilju generiranja aerosola koristi na dva načina: aplikacijom ultrazvučnih valova izravno na površinu tekućine (engl. *ultrasonic nebulizers*) ili putem vibrirajuće mrežice (engl. *mesh nebulizers*). Uporaba ovih naprava je jednostavna, ne zahtijeva osobito suradljivost bolesnika niti značajniji inspiratorni napor, stoga se može koristiti u djece, starijih bolesnika i osoba s kognitivnim ili fizičkim poteškoćama. Ipak, nedostaci uporabe nebulizatora su brojni: priprema i primjena lijeka zahtijevaju vrijeme, često uz sudjelovanje druge osobe, a uređaj je potrebno redovito održavati. Još je važnija činjenica da je doziranje lijeka često neujednačeno, a plućna depozicija mala. Ultrazvučni nebulizatori nisu prikladni za aplikaciju viskoznih otopina (kortikosteroidi), čestice aerosola su tada obično promjera $> 5 \mu\text{m}$ te ne dopiru do malih dišnih putova (4). Iako je uporaba nebulizatora još uvijek popularna, osobito u starijih bolesnika s KOPB-om, njihovu primjenu treba ograničiti na bolesnike koji nisu u stanju koristiti pMDI ili DPI (djeca, vrlo stari bolesnici).

Inhaleri za primjenu stlačenog inhalata (pMDI)

Standardni pMDI (kolokvijalno: pumpica) malena je prenosiva naprava koja se sastoji od metalnog rezervoara koji sadrži otopinu ili suspenziju lijeka i stlačeni, ukapljeni plinoviti propelent te ventila koji pri svakoj aktivaciji isporučuje istu, točno izmjerenu količinu lijeka. Putem plastičnog usnika bolesnik udahne aerosol lijeka pri čemu potisni plin brzo isparava. Temeljna prednost ovog inhalera je jednostavnost primjene i pouzdana doziranje. Ispravna uporaba standardnog pMDI-a zahtijeva preciznu koordinaciju i sinkronizaciju aktivacije inhalera i udisaja. Naime, nakon aktivacije većine pMDI-a oblačić lijeka izlazi iz uređaja velikom brzinom (oko 30 m/s) i traje vrlo kratko (oko 0,2 s), što u pravilu rezultira značajnom orofaringealnom depozicijom lijeka. U slučaju zakašnjeloga, nesinkroniziranog udisaja, doprema lijeka u dišne putove može se drastično smanjiti, no uz odgovarajuću poduku i redovitu provjeru usvojene tehnike inhaliranja,

većina bolesnika može ispravno koristiti pMDI-e. Problem koordinacije može se riješiti komoricom za udisanje (engl. *spacer*). Bolesnik aktivira pMDI u komoricu iz koje, s nekoliko mirnih i dubokih udisaja, doprema lijek u dišne putove. Stalna tehnička poboljšanja pMDI-a, uključujući zamjenu potisnog plina klorofluorouglijaka (CFC) hidrofuroalkanom (HFA), riješila su znatan broj nedostataka ranijih inhalera te ih učinili prihvatljivim iz aspekta očuvanja okoliša. Primjena lijeka s pomoću pMDI-a osigurava emisiju čestica promjera 2 – 5 μm i depoziciju u malim dišnim putovima što je, s obzirom na njihov osobit značaj u patofiziološkim mehanizmima opstruktivnih plućnih bolesti, izuzetno važno. Treba spomenuti i *Autohaler*[®], pMDI koji se aktivira udahom (BA-pMDI, engl. *breath-actuated pMDI*). Ovim tehničkim rješenjem izbjegnuta je spomenuta mogućnost neprimjerene uporabe radi loše koordinacije. U liječenju opstruktivnih plućnih bolesti, na globalnoj razini, pMDI je najčešće propisivani inhaler. U više od 70 zemalja svijeta 2014. prodano je 418 milijuna pMDI-a i 367 milijuna DPI-a, pri čemu je s pomoću pMDI-a aplicirano četiri puta više doza lijeka (5).

Inhaleri suhog praha (DPI)

DPI je uređaj s pomoću kojeg se inhalira praškasti lijek. Tri su moguće formulacije lijeka. Najčešće se koristi smjesa čestica mikroniziranog lijeka i većih, neaktivnih molekula nosača, obično laktoze. Rjeđe se radi o agregatima mikroniziranog lijeka (sferonizirane čestice) ili o mikroniziranom lijeku u inertnome hidrofobnom nosaču. Snagom udisaja lijek se odvaja od nosača (deagregacija) te se deponira u dišnim putovima. Veće i teže molekule nosača ostaju u ustima. Evidentno je da pri uporabi DPI-a nije potrebna koordinacija što je značajna prednost u odnosu na pMDI. Neki DPI-i apliciraju pojedinačne doze lijeka, u kapsuli (*Zonda*[®], *Handihaler*[®], *Breezhaler*[®]) ili blisteru (*Discus*[®], *Ellipta*[®]). U drugima se lijek nalazi u spremniku iz kojeg se posebnim mehanizmom prije inhaliranja odvajaju pojedinačne doze (*Spiromax*[®], *Genuair*[®], *Turbuhaler*[®]). Danas se na tržištu nalazi velik broj DPI-a. Iako im je osnovna zadaća identična – isporuka aerosola suhog praha, često se znatno razlikuju prema formulaciji lijeka, pohrani pojedinačne doze, metodi disperzije praha, internom otporu te načinu primjene. U raspravi o uporabi DPI-a nerijetko se ističe važnost inspiratornog protoka zraka i vrijednost od 30 l/min kao minimalni inspiratorni protok potreban za adekvatnu plućnu depoziciju lijeka. Čini se da je značaj tog parametra prenaplašen, osobito kada ga se rabi pri usporedbi različitih DPI-a. Puno je važniji negativni tlak proizveden snagom udisaja. Ako bolesnik može pri uporabi DPI-a proizvesti pad tlaka $\geq 1 \text{ kPa}$ ($\sim 10 \text{ cm H}_2\text{O}$), plućna depozicija bit će dobra (5). Može ga se izračunati ako su poznati inspiratorni protok kroz konkretni DPI (izmjereno s pomoću In-Check DIAL-a[®]) i interni otpor istog inhalera, obično naveden

u tehničkom opisu (5). Treba istaknuti da većina bolesnika može, uz adekvatnu edukaciju, postići negativni inspiratorni tlak potreban za ispravnu uporabu različitih DPI-a. Na konačni terapijski učinak lijeka će, uz adekvatnu uporabu inhalera, utjecati i drugi čimbenici, poglavito farmakološka svojstva lijeka, njegov farmakokinetički i farmakodinamski profil (razina plućne depozicije, vrijeme zadržavanja u plućima, vezanje za receptor, bioraspoloživost, vezanje za proteine, klirens). Veća učinkovitost lijeka može se postići povećanjem respirabilne frakcije, dužim zadržavanjem lijeka u plućima, većom frakcijom malih čestica, što smanjuje orofaringealnu depoziciju. Sigurnosni profil može se poboljšati nižom oralnom bioraspoloživošću, bržim sustavnim klirensom i povećanom razinom vezanja na proteine plazme (6). Često se, pri promicanju određenoga inhalacijskog lijeka, inzistira na pojedinim povoljnim karakteristikama lijeka i/ili inhalera iako je očito da je konačni terapijski učinak definiran velikim brojem međusobno ovisnih čimbenika. U praksi je puno važnije ocijeniti je li bolesnik sposoban koristiti bilo koji DPI, nego inzistirati na razlikama između pojedinih DPI-a.

Ako je primjerena uporaba DPI-a dvojbena, bolesniku treba preporučiti pMDI, pMDI s komoricom za udisanje, SMI ili nebulizator.

Inhaleri nježne maglice (SMI)

Na tržištu je prisutan samo jedan inhaler ove vrste (*Respimat*[®]). Razvijen je kako bi se riješili detektirani nedostaci postojećih inhalera. Ovaj inhaler nema propelenta, aktivna tvar otopljena je u vodi. Aktivacija inhalera opušta oprugu, a stvorena mehanička energija protiskuje otopinu lijeka kroz posebnu mlaznicu pri čemu se brzina emisije lijeka usporava na desetinu brzine lijeka isporučenog s pomoću pMDI-a, a trajanje generiranog oblačića otopine (nježna maglica) produžuje na ~ 1,5 s. To bolesniku daje dovoljno vremena da mirno i duboko udahne otopinu lijeka. Plućna depozicija lijeka emitiranog s pomoću SMI veća je od 50 % isporučene doze, neovisno o inspiratornom protoku, uz udio finih čestica 65 – 80 % (7). U tablici 1. prikazane su najvažnije prednosti i ograničenja najčešće korištenih inhalera.

TABLICA 1. Prednosti i ograničenja najčešće korištenih inhalera

INHALER	PREDNOSTI	OGRANIČENJA
pMDI (općenito)	<ul style="list-style-type: none"> • prenosiv • kompaktan • višekratno doziranje • veličina doze i čestica ne ovisi o načinu inhaliranja • jednostavna i brza uporaba • jeftin • prikladan u hitnim stanjima • dostupan u svim indikacijama 	<ul style="list-style-type: none"> • neophodna je koordinacija aktivacije i udisaja (ne vrijedi za Autohaler[®]) • nije prikladan za djecu (bez komorice) • velika orofaringealna depozicija velikih čestica (bez komorice) • brojač doza samo na nekim pMDI inhalerima • sadrže propelente • potrebno ih je protresti prije uporabe • potrebno je punjenje ako inhaler nije korišten duže vrijeme
DPI (općenito)	<ul style="list-style-type: none"> • malen i prenosiv • aktiviran udahom (<i>Spiromax</i>[®], <i>Genuair</i>[®]) • nije potrebna koordinacija • kratko vrijeme primjene • dostupan u većini indikacija 	<ul style="list-style-type: none"> • potreban je veliki inspiratorni protok • nije prikladan za djecu • nije prikladan u hitnim stanjima • često je osjetljiv na vlagu • potrebna je priprema doze i punjenje
DPI (s pojedinačnim dozama)	<ul style="list-style-type: none"> • mogućnost provjere pregledom kapsule 	<ul style="list-style-type: none"> • potrebno je umetnuti pojedinačnu dozu • ponekad je potrebno više udisaja da se uzme pojedina doza
DPI (s višekratnim dozama)	<ul style="list-style-type: none"> • ugrađeni mehanizam izdvaja pojedinačne doze 	<ul style="list-style-type: none"> • potrebno je sredstvo za sušenje (desikant) u spremniku inhalera
SMI	<ul style="list-style-type: none"> • prenosiv • višekratno doziranje • ne ovisi značajno o inspiratornom protoku • aerosol male brzine • visok udio finih čestica • postojan oblačić fine maglice • koordinacija nije zahtjevnija kao u drugih inhalera • nema propelenta • indikator doza • nije potrebna komorica • prikladan za uporabu u djece 	<ul style="list-style-type: none"> • punjenje, priprema pojedine doze • nije aktiviran udisajem • potrebno je punjenje ako nije korišten duže od 3 tjedna

pMDI – inhaleri za primjenu stlačenog inhalata; DPI – inhaleri suhog praha; SMI – inhaleri nježne maglice
Prilagođeno prema ref. 14.

TABLICA 2. Najčešće kritične pogreške pri uporabi nekih inhalera

INHALER	NAJČEŠĆA KRITIČNA POGREŠKA PRI UPORABI
Breezhaler® Handihaler® Zonda®	Kapsula s lijekom nije umetnuta, kapsula nije probušena (nedovoljan pritisak tipke), kapsula ne rotira (tipka nije puštena), nedovoljno snažan i brz udisaj – nakon udisanja kapsula nije prazna.
Diskus®	Inhaler nije otvoren, ručica nije pomaknuta u stranu do „klika“, inhaler nije u horizontalnom položaju, nedovoljno snažan i brz udisaj – prah je ostao u ustima.
Ellipta®	Poklopac nije pomaknut u stranu do „klika“, otvor za zrak je zatvoren prstima.
Genuair®	Poklopac nije skinut, tipka nije dovoljno pritisnuta (nije se pojavila zelena oznaka u kontrolnom prozorčiću), inhaler nije u horizontalnom položaju, nedovoljno snažan i brz udisaj – nakon udisanja kontrolni prozorčić nije promijenio boju u crveno, nije se čuo „klik“.
pMDI	Poklopac nije skinut, inhaler nije protresen (vrijedi samo za otopine), inhaler nije u uspravnom položaju, loša sinkronizacija aktiviranja inhalera i udisaja (ako se ne koristi komorica za udisanje ili Autohaler®), udah kroz nos, usnik je zatvoren jezikom.
Respimat®	Spremnik s lijekom nije uložen u inhaler, inhaler nije otklopljen, baza inhalera nije rotirana do „klika“, tipka za aktivaciju nije pritisnuta, loša sinkronizacija aktiviranja i udisaja.
Spiromax®	Inhaler nije u uspravnom položaju, poklopac usnika nije otvoren do „klika“, usnik je blokiran prstom.
Turbuhaler®	Poklopac nije skinut, inhaler nije u uspravnom položaju dok se rotira (tolerira se $\pm 45^\circ$), neadekvatno punjenje inhalera – izostala je rotacija do „klika“.

Prilagođeno prema ref. 13.

Pogreške pri uporabi inhalera: česte, skupe i opasne

Navod „Lijek ne djeluje u bolesnika koji ga nije uzeo“ (Dr. C. Everet Koop, 1985) obično se citira u raspravi o suradljivosti bolesnika u procesu liječenja, no primjenjiv je i u analizi pogrešaka pri korištenju inhalera (zovemo ih ključnima) zbog kojih izostane plućna depozicija lijeka. Općeprihvaćena definicija kritične greške nije dogovorena. Usmani navodi nevjerojatnih 299 opisa ove greške, pri čemu se najčešće opisuje kao radnja uslijed koje u pluća dolazi samo mala količina lijeka ili ona potpuno izostane (8). Najčešće kritične pogreške pri uporabi nekih inhalera prikazane su u tablici 2. Srećom, češće su pogreške koje nemaju tako drastične posljedice, no prilikom kojih je isporučena doza nedostatna za postizanje i održavanje željenoga terapijskog cilja. To rezultira gubitkom kontrole bolesti, pogoršanjem simptoma, češćim akutnim egzacerbacijama i lošijom kvalitetom života (8). Molimard i Gros su od 4 362 bolesnika s astmom detektirali kritičnu grešku pri uporabi različitih pMDI-a i DPI-a u 23,4 % bolesnika, što se reflektiralo značajno lošijim ACT skorom. Astma je ocijenjena loše kontroliranom u 37,3 % bolesnika koji su lijek koristili ispravno te čak 53,3 % onih s utvrđenom kritičnom greškom (9). Isti autor i njegovi suradnici analizirani su podatke 2 935 bolesnika s KOPB-om koji su redovito koristili neki od inhalera (pMDI, 4 različita

DPI-a, SMI). Pogreške pri uporabi inhalera utvrđene su u više od 50 % bolesnika, a u 15,4 % – 46,9 % slučajeva, ovisno o inhaleru, radilo se o kritičnim greškama. Tijekom 3 mjeseca radi teške egzacerbacije hospitalizirano je 3,3 % bolesnika koji su inhalere koristili ispravno, te dvostruko više onih koji su činili kritične pogreške (6,9 %) (10). Učestale kritične greške koreliraju s većim troškovima liječenja. Roggeri i sur. utvrdili su, na razini od 100 bolesnika, godišnji porast troškova liječenja astme i KOPB-a uzrokovan kritičnim greškama od 44 104 eura, odnosno 23 444 eura (11). U odnosu na bolesnike s astmom koji su inhalere koristili ispravno, registrirano je 19 dodatnih hospitalizacija, 26 hitnih pregleda, 4 ciklusa antibiotika te 21 ciklus kortikosteroida, a u KOPB bolesnika 11 dodatnih hospitalizacija, 13 hitnih pregleda, 19 ciklusa antibiotika i 47 ciklusa kortikosteroida (11). Sukladni rezultati utvrđeni su različitim modelima istraživanja u Poljskoj, Švedskoj, Španjolskoj i Ujedinjenom Kraljevstvu (8). Zanimljivo je da je učestalost grešaka pri uporabi inhalera konstantna. Sanchis i sur. analizirali su 144 publikacije (54 354 bolesnika) tiskane tijekom 40 godina (1975. – 2014.) i utvrdili konstantnu učestalost pogrešaka. U slučaju pMDI-a najčešće se radilo o lošoj koordinaciji (45 %), neodgovarajućoj brzini i dubini udisaja (44 %), izostanku zadržavanja daha nakon aplikacije (46 %), dok je pri uporabi DPI-a neadekvatna priprema inhalera zamijećena

u 29 %, izostanak potpunog izdisaja prije inhaliranja u 46 %, a izostanak zadržavanja daha nakon aplikacije u 37 % bolesnika. Ukupna srednja učestalost ispravne uporabe inhalera iznosila je 31 %, prihvatljive 41 %, a loše u 31 % bolesnika, bez većih oscilacija u promatranome vremenskom periodu (12).

Iz aspekta kliničara zanimljivo je pitanje može li se pretpostaviti u kojih će bolesnika opisane greške biti češće. Portugalska skupina autora analizirala je tehniku inhaliranja (10 različitih inhalera) u 300 bolesnika sa stabilnim KOPB-om. Najmanje jedna pogreška utvrđena je pri 48,2 % inhaliranja uz 29,9 % kritičnih. Kritične greške značajno su češće detektirane pri uporabi pMDI-a (53,5 %) u odnosu na SMI (28,4 %), DPI-a s višekratnim (26,8 %) i DPI-a s pojedinačnim dozama (24,2 %). Greške su bile češće u starijih osoba, žena, osoba niže naobrazbe i lošijega socioekonomskog stanja. Zanimljivo, utvrđena je korelacija učestalosti pogrešaka i rezultata BMQ upitnika (*Beliefs about Medicines Questionnaire*). Greške su bile češće u bolesnika koji nisu bili uvjereni u potrebu i/ili sigurnost dugotrajne primjene inhalacijske terapije (13). Treba naglasiti da se ovim pitanjem bavio ogroman broj ispitivanja i da rezultati nisu jednoobrazni. Usmani i sur. analizirali su rezultate 114 studija (14). U samo 36 % ispitivanja utvrđeno je da stariji bolesnici češće griješe pri uporabi inhalera. U 25 studija analiziran je značaj spola, a samo u njih 6 utvrđena je značajna korelacija, ali kontradiktornih rezultata. Ista studija sugerira, iako neuvjerljivo, češće greške uz neke komorbiditete (srčane bolesti, debljinu, kognitivna oštećenja, neuropatiju), te lošije socioekonomsko stanje (14).

Većina autora suglasna je u postavci da se pogreške, osobito one kritične, mogu korigirati pravilnim odabirom inhalera i trajnom edukacijom, pri čemu se najkorisnijim čini osobni kontakt prilikom kojeg liječnik može saznati prioritete, želje i očekivanja bolesnika te ocijeniti razinu zadovoljstva bolesnika korištenim inhalerom (15). Jednako je važno ocijeniti stav bolesnika prema liječenju te riješiti nedoumice i predrasude bolesnika, najčešće vezane uz strah od nuspojava propisanog lijeka ili prestanka njegovog djelovanja. Koliko god optimistična, upitna je realnost ove postavke osobito ako je točan navod da 40 % – 85 % zdravstvenih djelatnika koji bi trebali poučiti bolesnike o pravilnoj uporabi inhalera, to nisu u stanju, pri čemu su se najlošijima pokazali upravo liječnici (16).

Prioriteti, želje i očekivanja bolesnika

U planiranju inhalacijskog liječenja i pri odabiru inhalera potrebno je saznati bolesnikove prioritete uvažavajući da se oni često razlikuju od postavki koje liječnici smatraju važnima. U studijama koje se bave njihovim preferencijama, bolesnici obično odabiru odlike inhalera s ponuđene liste (idealni inhaler) ili ocjenjuju konkretni inhaler odgovorima

na zadana pitanja na temelju čega se konstruiraju zaključci o zadovoljstvu bolesnika inhalerom i njegovoj spremnosti da ga koristi. U radu Dinga i sur. analizirani su podaci prikupljeni u više od 7 300 bolesnika s astmom, KOPB-om preklapanjem astme i KOPB-a (ACO). Najčešće istaknuta preferencija u sve tri indikacije bila je jednostavnost i primjenjivost upute za korištenje. Visoko na listi prioriteta našli su se jednostavno rukovanje, robusnost, trajnost i prenosivost inhalera, konzistentno doziranje te izostanak potrebe punjenja inhalera prije uporabe. Manje važnim ocijenjeno je automatsko zaključavanje inhalera, mogućnost prolongiranog korištenja te informacija je li inhaler upotrijebljen ispravno (17). Australski bolesnici s astmom također ističu značaj jednostavne primjene, poput one uz pMDI, dok se punjenje i priprema doze ističe kao nedostatak DPI-a. Istaknut je problem nedostatka brojača što uzrokuje strah bolesnika da će ostati bez lijeka u slučaju napadaja. Ističe se važnost malih dimenzija inhalera, prikladnog za džep ili torbicu. DPI je ocijenjen prikladnijim s gledišta higijene. Većina bolesnika je istaknula da kvalitetu vlastite tehnike inhaliranja ocjenjuju na temelju postignutoga terapijskog učinka. Vrlo mali broj bolesnika navodi sudjelovanje u odlukama o liječenju i odabiru inhalera, što ne smatraju osobitim nedostatkom (18).

Preferencije bolesnika vežu se uz pojam zadovoljstva bolesnika inhalerom – bolesnik je zadovoljan inhalerom ako inhaler odgovara njegovim prioritetima. Chrystyn i sur. ocijenili su zadovoljstvo 1 442 bolesnika s KOPB-om vlastitim inhalerom. Stupanj zadovoljstva, određen usporedbom vlastitog i idealnog inhalera, izravno je korelirao s razinom adherencije i uspjehom liječenja (manji broj akutnih egzacerbacija KOPB-a) (19). Plaza i sur. utvrdili su isti obrazac u bolesnika s astmom – zadovoljstvo inhalerom rezultiralo je boljom suradljivošću te značajno višom razinom kontrole astme (20). Važno je istaknuti da se preferencije i zadovoljstvo bolesnika inhalerom često navode usput, obično u kontekstu usporedbe kliničke učinkovitosti inhaliranih lijekova. Tada se u pravilu ističe preferencija novog inhalera, a inhaler i pripravak koji sadrži promatraju se kao cjelina (18).

Zadovoljstvo bolesnika inhalerom može se ocijeniti i međusobno usporediti uporabom specifičnih upitnika, poput FSI-10 (*Feeling of Satisfaction with Inhaler*) ili PASAPQ (*Patient Satisfaction and Preference Questionnaire*). FSI-10 upitnikom procjenjuju se, odgovorima na 10 pitanja, aspekti uporabivosti inhalera neovisno o lijeku (21). PASAPQ upitnik je sofisticiraniji, sadrži 14 stavki podijeljenih u 3 domene kojima se vrednuju svojstva inhalera, prikladnost i opće zadovoljstvo bolesnika (22). Uporabom ovih upitnika međusobno je uspoređen niz inhalera, primjerice: *Respimat*[®] i *Breezhaler*[®], *Spiromax*[®] i *Turbuhaler*[®], *Respimat*[®] i *HFA-pMDI*, *Respimat*[®] i *Turbuhaler*[®] (23 – 27).

Kako integrirati znanja o inhalerima u terapijske odluke?

Da bismo povećali vjerojatnost uspjeha liječenja i adherenciju bolesnika, potrebno je prilagoditi inhaler bolesniku. Kako bi ostvario ovaj cilj, liječnik mora poznavati temeljne karakteristike propisivanog inhalera. Odabiru inhalera prethodi definiranje cilja liječenja (kontrola simptoma, terapija održavanja), analiza fenotipskih karakteristika (stupanj težine bolesti, hiperinflacija), uvid u prioritete bolesnika (stav bolesnika prema liječenju, očekivanja, nedoumice i predrasude), te analiza praktičnih pitanja (tehnika inhaliranja, mogućnost koordinacije i izvedbe, adherencija, dostupnost i cijena lijeka).

U bolesnika s očuvanom inspiratornom snagom i dobrom

koordinacijom mogu se propisati svi inhaleri (pMDI, BA-pMDI, DPI, SMI), a i u slučaju lošije koordinacije, pMDI treba kombinirati s komoricom za udisanje. Ako bolesnik ima smanjenu inspiratornu snagu i dobru koordinaciju, može koristiti pMDI s komoricom za udisanje, BA-pMDI ili SMI. U slučaju lošije koordinacije, za navedene inhalere može se koristiti i atomizator (nebulizator).

Provedba inhalacijskog liječenja je zahtjevna, no ne treba ju mistificirati. Liječnici su itekako svjesni problema, no često vrlo malo rade na njegovom rješavanju. Adekvatno odabrani inhaler omogućit će maksimalni terapijski učinak propisanog lijeka, a educiran i motiviran liječnik je u tom postupku najvažnija sastavnica.

LITERATURA

1. The Global Asthma Report 2018. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network, 2018. Dostupno na: <http://globalasthmareport.org/>. Datum pristupa: 27. 4. 2021.
2. Adeloye D, Chua S, Lee C i sur. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2015;5:020415. DOI: 10.7189/jogh.05-020415.
3. Gibson GJ, Loddenkemper R, Lundbäck B, Sibille Y. Respiratory health and disease in Europe: the new European Lung White Book. *Eur Respir J* 2013;42:559–63. DOI: 10.1183/09031936.00105513.
4. Cohen J, Postma DS, Douma WR i sur. Particle size matters: diagnostics and treatment of small airways involvement in asthma. *Eur Respir J* 2011;37:532–40. DOI: 10.1183/09031936.00204109.
5. 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* 2020;33:1–11. DOI: 10.1089/jamp.2019.1556.
6. Padden J, Skoner D, Hochhaus G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled glucocorticoids. *J Asthma* 2008;45 Suppl 1:13–24. DOI: 10.1080/02770900802569942.
7. Alatrash A, Mehri R, Ogrodnik N, Matida E, Fiorenza F. Experimental Study of Spiriva Respimat Soft Mist Inhaler Spray Characterization: Size Distributions and Velocity. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2019;32(5):293–302. DOI: 10.1089/jamp.2018.1501.
8. Usmani OS, Lavorini F, Marshall i sur. Critical inhaler errors in asthma and COPD: a systematic review of impact on health outcomes. *Respir Res* 2018;19:10. DOI: 10.1186/s12931-017-0710-y.
9. Molimard M, Le Gros V. Impact of patient-related factors on asthma control. *J Asthma* 2008;45:109–13. DOI: 10.1080/02770900701815727.
10. Molimard M, Raheison C, Lignot S i sur. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and inhaler device handling: real-life assessment of 2935 patients. *Eur Respir J* 2017;49(2). pii: 1601794. DOI: 10.1183/13993003.01794-2016.
11. Roggeri A, Micheletto C, Roggeri DP. Inhalation errors due to device switch in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma: critical health and economic issues. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:597–602. DOI: 10.2147/COPD.S103335.
12. Sanchis J, Gich I, Pedersen S; Aerosol Drug Management Improvement Team (ADMIT). Systematic Review of Errors in Inhaler Use: Has Patient Technique Improved Over Time? *Chest* 2016;150(2):394–406. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.041.
13. Duarte-de-Araújo A, Teixeira P, Hespanhol V, Correia-de-Sousa J. COPD: misuse of inhaler devices in clinical practice. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:1209–17. DOI: 10.2147/COPD.S178040.

14. Usmani OS. Choosing the right inhaler for your asthma or COPD patient. *Ther Clin Risk Manag*. 2019 Mar 14;15:461–72. DOI: 10.2147/TCRM.S160365.
15. Price D, Keininger DL, Viswanad B i sur. Factors associated with appropriate inhaler use in patients with COPD - lessons from the REAL survey. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:695–702. DOI: 10.2147/COPD.S149404.
16. Lavorini F. Inhaled drug delivery in the hands of the patient. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2014;27:414–8. DOI: 10.1089/jamp.2014.1132.
17. Ding B, Small M, Scheffel G, Holmgren U. Maintenance inhaler preference, attribute importance, and satisfaction in prescribing physicians and patients with asthma, COPD, or asthma-COPD overlap syndrome consulting for routine care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018 ;13:927–36. DOI: 10.2147/COPD.S154525.
18. Jahedi L, Downie SR, Saini B, Chan HK, Bosnic-Anticevich S. Inhaler Technique in Asthma: How Does It Relate to Patients' Preferences and Attitudes Toward Their Inhalers? *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2017;30(1):42–52. DOI: 10.1089/jamp.2016.1287.
19. Chrystyn H, Small M, Milligan G i sur. Impact of patients' satisfaction with their inhalers on treatment compliance and health status in COPD. *Respir Med* 2014;108:358–65. doi: 10.1016/j.rmed.2013.09.021.
20. Plaza V, Giner J, Calle M i sur. Impact of patient satisfaction with his or her inhaler on adherence and asthma control. *Allergy Asthma Proc* 2018;39:437–44. DOI: 10.2500/aap.2018.39.4183.
21. Perpiñá Tordera M, Viejo JL, Sanchis J I sur. Satisfacción y preferencia del paciente asmático por los dispositivos de inhalación. Aplicación del FSI-10 [Assessment of patient satisfaction and preferences with inhalers in asthma with the FSI-10 Questionnaire]. *Arch Bronconeumol* 2008 Jul;44(7):346–52. DOI: 10.1016/S1579-2129(08)60060-9.
22. Kozma CM, Slaton TL, Monz BU, Hodder R, Reese PR. Development and validation of a patient satisfaction and preference questionnaire for inhalation devices. *Treat Respir Med* 2005;4(1):41–52. DOI: 10.2165/00151829-200504010-00005.
23. Miravittles M, Montero-Caballero J, Richard F i sur. Cross-sectional study to assess inhalation device handling and patient satisfaction in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;26;11:407–15. DOI: 10.2147/COPD.S91118.
24. Schürmann W, Schmidtman S, Moroni P, Massey D, Qidan M. RespiMat Soft Mist inhaler versus hydrofluoroalkane metered dose inhaler: patient preference and satisfaction. *Treat Respir Med* 2005;4(1):53–61. DOI: 10.2165/00151829-200504010-00006.
25. Hodder R, Reese PR, Slaton T. Asthma patients prefer RespiMat Soft Mist Inhaler to Turbuhaler. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;4:225–32. DOI: 10.2147/copd.s3452.
26. Virchow JC, Rodriguez-Roisin R, Papi A, Shah TP, Gopalan G. A randomized, double-blinded, double-dummy efficacy and safety study of budesonide-formoterol Spiromax® compared to budesonide-formoterol Turbuhaler® in adults and adolescents with persistent asthma. *BMC Pulm Med* 2016;16:42. DOI: 10.1186/s12890-016-0200-x.
27. Kaplan A, Price D. Matching Inhaler Devices with Patients: The Role of the Primary Care Physician. *Can Respir J* 2018;2018:9473051. DOI: 10.1155/2018/9473051.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

prof. dr. sc. Neven Tudorić, dr. med.
Specijalna bolnica Sv. Katarina
Trpinjska ulica 7, 10 000 Zagreb
e-mail: neven.tudoric@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

27. travnja 2020./April 27, 2020

PRIHVACENO/ACCEPTED:

27. travnja 2021./April 27, 2021

