

Terapijski problemi u liječenju astme: prospektivno opservacijsko istraživanje

Broz Stanojević, Ivana

Professional thesis / Završni specijalistički

2021

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:022256>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-29**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET

Ivana Broz Stanojević

**TERAPIJSKI PROBLEMI U LIJEČENJU ASTME:
PROSPEKTIVNO OPSERVACIJSKO
ISTRAŽIVANJE**

Specijalistički rad

Zagreb, 2021.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET

Ivana Broz Stanojević

**TERAPIJSKI PROBLEMI U LIJEČENJU ASTME:
PROSPEKTIVNO OPSERVACIJSKO
ISTRAŽIVANJE**

Specijalistički rad

Zagreb, 2021.

PSS studij: Poslijediplomski specijalistički studij KLINIČKA FARMACIJA

Mentor rada: nasl. doc. dr.sc. Srećko Marušić

Specijalistički rad obranjen je dana 09. prosinca. 2021. na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Iva Mucalo
2. nasl. izv. prof. dr. sc. Srećko Marušić
3. doc. dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić

Rad ima 70 listova.

PREDGOVOR

Specijalistički rad izrađen je pod vodstvom nasl. doc. dr.sc. Srećka Marušića. Prospektivno opservacijsko istraživanje na temu Terapijski problemi u liječenju astme provedeno je u ZU Ljekarne Pavlić Sisak, na uzorku od 50 pacijenata.

SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi najčešće terapijske probleme kod pacijenata koji boluju od astme.

ISPITANICI I METODE

Ovo prospektivno ospervacijsko istraživanje provedeno je u ZU Ljekarne Pavlić Sisak. U istraživanje je uključeno 50 pacijenata prilikom redovnog podizanja antiastmatika propisanih na recept s dijagnozom J45 (astma) prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB).

Isključeni su oni pacijenti koji prvi puta dolaze preuzeti antiastmatik za liječenje astme te pacijenti mlađi od 18 godina. Potrebni podaci dobiveni su kroz 4 skupine pitanja gdje je prvi dio potrebnih podataka preuzet iz zdravstvene kartice pacijenta te se analizom podataka utvrdila sukladnost sa smjericama koje navodi GINA (engl. *Global Initiative for Asthma*).

Preostali podaci prikupljeni su od strane ljekarnika. Pacijenti su ispunili MMAS-8 (engl. *Morisky Medication Adherence Scale*) upitnik kojim se utvrdila adherencija pacijenata, te ACT (engl. *Asthma Control Test*) koji je popunio pacijent uz pomoć ljekarnika i kojim se dobio uvid u kontrolu astme pojedinog pacijenta. Inhalatorna tehnika pojedinog pacijenta provjerila se prema uputama za propisani lijek.

REZULTATI

Rezultati *Asthma Control Test-a* (ACT) pokazuju da 50% ispitanika nema adekvatno kontroliranu astmu ($ACT \leq 19$). Ukupno 40% ispitanika ima dobro kontroliranu astmu ($ACT =$

20-24), a 10% potpuno kontroliranu astmu (ACT=25). Srednja vrijednost ACT-a svih ispitanika uključenih u istraživanje bila je $19,48 \pm 3,82$.

Kod 74% pacijenata propisane terapija slijedi GINA -a smjernice.

26% ispitanika ima visoku adherenciju, a 38% ispitanika pokazuje nisku adherenciju.

Kod 74% ispitanika propisani su lijekovi kod kojih je potreban pojačan oprez za primjenu kod astme, poput: perindopriila, lizinopriila i acetilsalicilne kiseline.

Potencijalne interakcije antiastmatika s ostalim lijekovima u terapiji pronađene su kod 42% ispitanika. Ukupan broj pronađenih interakcija stupnja značajnosti C i D je 41, od kojih je 85,37% stupnja značajnosti C, a 14,36% stupnja značajnosti D.

Interakcije stupnja značajnosti X nisu pronađene. Kod 54% ispitanika utvrđeno je nepravilno korištenje inhalera.

ZAKLJUČAK

Ovo istraživanje ukazuje na postojanje značajnih terapijskih problema u liječenju astme na razini primarne zdravstvene zaštite. Većina ispitanika ima loše kontroliranu astmu i pokazuje određeni stupanj neadherencije, ne razumije pravilne upute za primjenu lijeka što je rezultiralo lošom inhalacijskom tehnikom. Dobiveni rezultati ukazuju na visoku pojavnost potencijalno klinički značajnih interakcija, kao i visoka pojavnost lijekova kod kojih je pojačan oprez za primjenu kod astme.

Kod izdavanja antiastmatika, ljekarnik bi trebao savjetovati i informirati pacijenata o važnosti redovitog uzimanja lijekova, pravilnoj inhalacijskoj tehnici te izbjegavanju primjene bezreceptnih lijekova bez konzultacije s ljekarnikom u cilju postizanja željenog terapijskog učinka.

SUMMARY

OBJECTIVES

The aim of this research was to determine the most common therapeutic problems in patients with asthma.

RESULTS

The results of the Asthma Control Test (ACT) show that 50% of the patients do not have adequately controlled asthma ($ACT \leq 19$). 40% of patients have well-controlled asthma ($ACT = 20-24$) and 10% complete controlled asthma ($ACT = 25$). Mean that average ACT value of all patients included in the study was 19.48 ± 3.82 .

Within 74% of patients of the prescribed therapy follows the GINA guidelines.

26% patients have high adherence and 38% of patients have low adherence.

Within 74% of patients were prescribed drugs that are contraindicated for use in asthma, such as: perindopril, lisinopril and acetylsalicylic acid.

Potential interactions of antiasthmatics with other drugs in therapy were found in 42% of subjects. The total number of significance interactions C and D that was found is 41, of which 85.37% were significance C and 14.36% were significance D.

Significance interactions X wasn't found. 54% of the patients demonstrated incorrect using of inhalers.

CONCLUSIONS

This research indicates existence of significant therapeutic problems in the treatment of asthma within primary health care.

Most subjects have poorly controlled asthma and show some degree of non-adherence, don't understand the correct using instructions of the drug and it resulted with poor inhalation technique. The obtained results indicate a high incidence of potentially clinically significant interactions, as well as drugs in which caution is exercised for use in asthma.

When dispensing antiasthmatics, the pharmacist should advise and inform patients about the importance of regular medication, proper inhalation technique and how to avoid using over-the-counter medications without consulting a pharmacist in order to achieve the desired therapeutic effect.

SADRŽAJ

1. UVOD

1.1. Astma; definicija astme, dijagnoza i liječenje	1
1.1.1. Epidemiologija astme	3
1.1.2. Etiologija astme	3
1.1.3. Dijagnoza astme	5
1.1.4. Terapijski pristup liječenju astme	6
1.2. Lijekovi u astmi	11
1.2.1. TEMELJNI LIJEKOVI (Controller medications)	11
1.2.1.1. Inhalacijski kortikosteroidi	11
1.2.1.2. Dugodjelujući β_2 -agonisti (LABA)	13
1.2.1.3. Modifikatori leukotrijenskih receptora (LTRA)	13
1.2.1.4. Dugodjelujući antikolinergici	14
1.2.1.5. Anti-IgE protutijela	15
1.2.1.6. Anti-IL5 lijekovi	15
1.2.1.7. Antitijela na IL4 receptore	16
1.2.1.8. Sistemski glukokortikosteroidi	16
1.2.1.9. Teofilin	16
1.2.2. SIMPTOMATSKI LIJEKOVI (reliever medications)	17
1.2.2.1. Brzodjelujući inhalacijski β_2 -agonisti (SABA)	17
1.2.2.2. Sistemski glukokortikosteroidi	17
1.2.3. INHALATORI	18
1.2.3.1. pMDI (<i>metered-dose pressurized inhaler</i>)	19
1.2.3.2. BAI (<i>breath activated inhaler</i>)	20
1.2.3.3. DPI (<i>dry powder inhaler</i>)	21

1.2.3.4.	SMI (<i>soft mist inhaler</i>)	22
1.2.3.5.	Nebulizeri	23
1.3.	Terapijski problemi u liječenju astme	24
2.	CILJ	26
3.	ISPITANICI I METODE	28
3.1.	Ispitanici	28
3.2.	Prikupljanje i analiza podataka	28
4.	REZULTATI	32
4.1.	Karakteristike ispitanika	32
4.2.	Vrijednosti ACT -a ispitanika	35
4.3.	Adherencija ispitanika	37
4.4.	Usklađenost terapije s GINA smjericama	39
4.5.	Interakcije i kontraindikacije lijekova	39
4.5.1	Lijekovi propisani na liječnički recept	39
4.5.2.	OTC lijekovi i dodaci prehrani	42
4.6.	Ispravnost primjene inhalera	43
5.	RASPRAVA	45
6.	ZAKLJUČAK	50
7.	LITERATURA	51
8.	PRILOZI	55
9.	ŽIVOTOPIS	69

1. UVOD

Astma predstavlja veliki zdravstveni problem u cijelom svijetu, a bolest pogađa sve dobne skupine, a najčešće se javlja kod djece. Procijenjuje se da u svijetu od astme boluje oko 339 milijuna ljudi (1). Ova bolest u svijetu i dalje predstavlja ozbiljan teret zdravstvenom sustavu, uzrokuje smanjenje produktivnosti na radnom mjestu te remeti obiteljski život bez obzira što se smanjuje broj hospitalizacija i smrti uzrokovanih astmom. Nezadovoljavajuća razina kontrole astme prisutna je i dalje bez obzira na dostupnost sve većeg broja učinkovitih lijekova te edukaciji pacijenata i podizanja svijesti o astmi (2).

Brojne studije pokazuju stalan porast prevalencije i incidencije astme u posljednjih nekoliko desetljeća, a sličan se trend očekuje i u budućnosti.

Ovim radom želi se skrenuti pozornost na postojanje i učestalost terapijskih problema kod astme te potaknuti i podići svijest o potrebi pružanja individualne skrbi svakom pojedinom pacijentu.

1.1. Astma; definicija astme, dijagnoza i liječenje

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) astma je bolest koju karakteriziraju ponavljajući napadaji teškog disanja i piskanja koji se razlikuju po učestalosti od osobe do osobe (1).

Globalna strategija za liječenje i prevenciju astme od strane GINA-e (engl. *Global Initiative for Asthma*) iz 2020. godine definira astmu kao heterogenu bolest karakteriziranu kroničnom upalom dišnih puteva.

Astma je kronična upalna bolest dišnih puteva u kojoj sudjeluju brojne upalne stanice i medijatori upale te se klinički manifestira piskanjem, kratkoćom daha, pritiskom u prsištu i

kašljem osobito noću i/ili ranim jutarnjim satima. Simptomi su uzrokovani bronhokonstrikcijom, zadebljanjem dišnih putova i pojačanim lučenjem sluzi, a variraju u vremenu i pojavnosti, frekvenciji te intenzitetu. Osnovni patofiziološki mehanizam astme jest upala dišnih putova, a povremena i varijabilna opstrukcija dišnih putova i bronhalna hiperreaktivnost (BHR) njezine su izravne i mjerljive manifestacije. Za nastanak simptoma odgovorna je bronhoopstrukcija koju uz bronhospazam uzrokuju pojačana mukozna sekrecija i edem sluznice dišnih putova. Nedostatno kontrolirana dugotrajna upala rezultira značajnom ozljedom epitela, neadekvatnim mehanizmima cijeljenja, hiperplazijom glatke muskulature te u konačnici morfološkim promjenama koje nazivamo remodeliranje dišnih putova (3).

Simptomi i ograničenje protoka zraka prolaze spontano ili primjenom lijekova. Ponekad mogu biti odsutni tjednima ili mjesecima. Također, pacijenti mogu doživjeti epizodne upale (egzacerbacije) koje mogu biti opasne po život. Hiperreaktivnost dišnih puteva na izravne ili neizravne podražaje i kronična upala dišnih puteva predstavljaju glavne osobine astme. Perzistiraju čak u odsutnosti simptoma i kod normalne plućne funkcije.

Prema GINA (engl. *Global Initiative for Asthma*) smjernicama astma se prema postignutoj razini kontrole bolesti dijeli na tri stupnja:

1. kontroliranu astmu (simptomi i potreba za dodatnim bronhodilatatorom do najviše dva puta tjedno), zahtjeva 1. i 2. stupanj kontrole
2. djelomično kontroliranu astmu koja zahtijeva 3. stupanj kontrole astme
3. nekontroliranu astmu koja zahtijeva 4. i 5. stupanj kontrole astme

1.1.1. Epidemiologija astme

Astma je bolest koja je rasprostranjena širom svijeta, a procjenjuje se da od nje trenutno boluje oko tristo milijuna ljudi, od čega godišnje umire gotovo 400 tisuća ljudi. Na osnovu standardiziranih metoda za procjenu simptoma astme, čini se da globalna prevalencija varira od 1% do 22% stanovništva u različitim zemljama (4). Nema dovoljno podataka da bi se utvrdili mogući uzorci varijacija prevalencije unutar i između populacija. Postoje čvrsti dokazi da su se međunarodne razlike u prevalenciji simptoma astme kod djece smanjile posljednjih desetljeća; rasprostranjenost simptoma se smanjuje u zapadnoj Europi dok se povećava u područjima u kojima je prevalencija bila niska (4). Osim porasta prevalencije astme uočen je i porast troškova njenog zbrinjavanja. Socijalni i ekonomski faktori sastavni su dio razumijevanja astme. Pažnju treba obratiti kako na direktne zdravstvene troškove koji uključuju zdravstvene usluge i terapiju, tako i na indirektno troškove koji dovode do izostanaka s posla, gubitka produktivnosti te prerane smrti. Loša kontrola astme povezana je s većim zdravstvenim troškovima, smanjenom produktivnošću kao i smanjenom kvalitetom života (5).

1.1.2. Etiologija astme

Prema GINA (*Global initiative of asthma*) smjernicama faktori koji utječu na rizik od razvoja astme uključuju faktore domaćina i faktore okoline (**Tablica 1**) (2).

Tablica 1. Faktori rizika za nastanak astme

FAKTORI DOMAĆINA	FAKTORI OKOLINE
<ul style="list-style-type: none">• Genetika	<ul style="list-style-type: none">• Alergeni
<ul style="list-style-type: none">• spol	<ul style="list-style-type: none">• infekcije (dominantno virusne)

- pretilost

- izloženost duhanskom dimu

- zagađenje zraka

- ishrana

- stres

Genetska predispozicija povezana je s pojačanom proizvodnjom imunoglobulina E (IgE), zatim hiperaktivnošću dišnih puteva te poremećenim omjerom pomagačkih limfocita Th1 i Th2. Tendencija pojačanog stvaranja IgE u serumu nasljeđuje se hiperaktivnošću dišnih puteva, a gen koji upravlja hiperaktivnošću dišnih puteva nalazi se u blizini glavnog lokusa koji regulira nivo IgE u serumu na kromosomu 5q (6). Pored gena koji određuju predispoziciju za pojavu astme postoje i geni koji su povezani s odgovorom na liječenje (gen koji kodira β 2-adrenoreceptor, te geni koji modificiraju reakciju na kortikosteroide te antagoniste leukotrienskih receptora) (7).

Što se tiče spola, u djetinjstvu je prevalencija astme veća kod dječaka dok tijekom i nakon puberteta prevladava kod žena više nego u muškaraca. Razlozi ove razlike vezane uz spol nisu jasne, jedino potencijalno objašnjenje je razlika u veličini pluća i dišnih puteva, koje su kod muškaraca manje nego kod žena u dojenačkoj dobi, ali veće kod žena u odrasloj dobi (8).

Primijećena je značajnija učestalost astme u pretilih osoba čiji ITM (indeks tjelesne mase) iznosi više od 30 kg/m² (8).

Vanjski i unutarnji inhalatorni alergeni dobro su poznati okidači astme kod ljudi. Profesionalna astma je najčešći profesionalni respiratorni poremećaj i procjenjuje se da 15% slučajeva astme kod odraslih izazivaju profesionalni alergeni (brašno, sredstva za čišćenje, boje, drvena prašina) (9). Izloženost duhanskom dimu pasivno ili aktivno povezano je s smanjenom funkcijom pluća, smanjenim odgovorom na terapiju kortikosteroidima kao i lošijom kontrolom astme (10).

1.1.3. Dijagnoza astme

Klinička dijagnoza astme u znatnoj je mjeri temeljena na anamnestičkim podacima i dijagnostičkim postupcima. Anamnestički podaci obuhvaćaju simptome kao što su epizode zaduhe, piskanja (*wheezing*), kašlja i pritiska u prsima (3). Pri procjeni simptoma važno je utvrditi podatke o njihovu nastanku (nakon izlaganja alergenu, naporu, iritansima, onečišćenjima zraka, lijekovima), sezonskoj pojavnosti, pozitivnoj obiteljskoj anamnezi za astmu i druge alergijske bolesti. Obrasci simptoma koji značajno sugeriraju dijagnozu astme jesu varijabilnost, pogoršanja noću te dobar odgovor na lijekove za astmu. Mjerenje plućne funkcije (funkcionalna dijagnostika) spirometrijski ili mjerenjem vršnog ekspiracijskog protoka (PEFR, engl. *peak expiratory flow rate*) omogućava procjenu težine bronhoopstrukcije, reverzibilnosti i varijabilnosti bronhoopstrukcije te omogućava potvrdu dijagnoze i težine te daljnjeg praćenja liječenja astme. Za procjenu bronhoopstrukcije najvažnija je snižena vrijednost ($< 70\%$) omjera FEV1 i FVC (FEV1/FVC) te ona označava prisutnost bronhoopstrukcije. FEV1 manji od 80% očekivanoga također je pokazatelj opstrukcije uz istodobno prisutan omjer FEV1/ FVC $< 70\%$. Težina opstrukcije dijeli se na blagu (FEV1 $\geq 50\%$ očekivanoga), umjerenu (FEV1 $\geq 30\%$ očekivanoga) i tešku (FEV1 $< 30\%$ očekivanoga) (3).

U dijagnozi i praćenju astme može poslužiti i kućno mjerenje dnevne varijabilnosti vršnog ekspiracijskog protoka zraka (PEF). Dijagnostički značaj ima večernji PEF-a $\geq 10\%$ u odnosu na jutarnji ($\geq 20\%$ u bolesnika koji rabi bronhodilatator).

U dijagnostici se još koriste specifični (alergen) i nespecifični (metakolin, histamin) bronhoprovokacijski testovi. Bronhoprovokacijsko testiranje metakolinom ili histaminom korisno je kada su spirometrijske vrijednosti u granicama normale ili granične, a posebice u bolesnika s povremenim simptomima ili astmatskim simptomima uzrokovanim naporom.

Bronhoprovokacijsko testiranje pomaže u potvrđivanju prisutnosti hiperreaktivnosti dišnih putova, dok negativni nalaz najčešće isključuje dijagnozu astme (11).

1.1.4. Terapijski pristup liječenju astme

Prema smjernicama terapijski pristup liječenju astme je stupnjevit te se lijekovi za liječenje astme mogu podijeliti u dvije skupine. Prvu skupinu čine temeljni (protuupalni lijekovi) za dugotrajnu kontrolu bolesti, dok drugu čine simptomatski lijekovi za brzo ublažavanje simptoma bolesti. Temeljne (protuupalne) lijekove potrebno je uzimati dugotrajno neovisno o simptomima bolesti. U skupinu protuupalnih lijekova ubrajaju se inhalacijski kortikosteroidi, antileukotrieni, dugodjelujući β 2-agonisti, teofilin, anti-IgE (omalizumab) te oralni kortikosteroidi.

U skupinu simptomatskih lijekova ubrajaju se brzodjelujući β 2-agonisti, antikolinergici, teofilin te sistemski kortikosteroidi kao lijekovi važni u teškoj akutnoj egzacerbaciji astme (**Tablica 2**).

Simptomatski lijekovi primjenjuju se radi brzog uklanjanja simptoma, odnosno bronhospazma kod egzacerbacije bolesti ili za prevenciju bronhospazma kod astme izazvane naporom. Iz ove skupine lijekova u Hrvatskoj je registriran salbutamol (SABA) - kratko djelujući β - agonist.

Tablica 2. Lijekovi za liječenje astme odobreni od strane HZZO (Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje). Prema osnovnoj i dopunskoj listi lijekova koja je u primjeni od 01.03.2021. godine (7).

ATK ŠIFRA	NEZAŠTĆENO	IME	ZAŠTĆENO	IME LIJEKA
	LIJEKA			

R03AC02 7	salbutamol	Ventolin aerosol Ventolin Diskus Salbutamol Pliva otopina
R03AC12 7	salmeterol	Serevent inhaler
R03AC13 7	formoterol	Atimos
R03AC18 7	indakaterol	Onbrez Breezhaler
R03AK06 3	salmeterol + flutikazon	AirFluSal Forspiro Seretide Diskus Saldisk Salmeterol/flutikazon Cipla inhalat stlačeni Serzyl inhalat stlačeni
R03AK07 3	budesonid + formoterol	AirBuFo Forspiro prašak Symbicort Turbuhaler prašak
R03AK08 3	beklometazon formoterol	Foster inhalat
R03AK10 3	flutikazonfuorat vilanterol	Relvar Ellipta prašak inhalata
R03AL02 3	ipratropijev bromid/salbutamol	Ipratropijev bromid/salbutamol Cipla
R03AL09 7	beklometazon formoterol + glikopironij	Trimbow inhalat stlačeni
R03BA01 7	beklometazon	Qvar Autohaler inhalat stlačeni
R03BA01 7	beklometazon	Pulmicort Respules susp. Za atomizator
R03BA02 7	budesonid	Arquist aerosol
R03BA05 7	flutikazon	Flixotide inhaler stlačeni inhaler
R03BA08 3	ciklezonid	Alvesco aerosol
R03BB01 7	ipratropij-bromid	Atrovent N aerosol Atrovent otopina za atomizator
R03BB04 7	tiotropij bromid	Braltus prašak inhal., caps. tvrda 30x10 mcg (isporučena doza) +Zonda uređaj za inhal.
R03DC03 1	montelukast	Melarth tablete Melarth tbl. za žvak. Melarth vreć. alum. 28x4 mg Monlast tbl Monlast tbl. film obl. 28x1 Montelux tbl. film obl. 28x10 mg Monkasta tbl. za žvak. 28x4 mg Monkasta tbl. za žvak. 56x4 mg Monkasta tbl. za žvak. 28x5 mg

		Monkasta tbl. za žvak. 56x5mg Monkasta tbl. film obl. 28x10 mg Monkasta tbl. film obl. 56x10 mg Monalti tbl. za žvak. 28x5 mg Monalti tbl. film obl. 28x10 mg Montelukast PharmaS tbl. za žvak. 28x5 mg Montelukast PharmaS tbl. 28x10 mg Singulair mini vreć. alum. 28x4 mg (u 500 mg granula)
R03DX05 061	omalizumab	Xolair otop. za inj., štrc. napunj. 1x150 mg/ml
R03DX08 061	reslizumab	Cinqaero konc. za otop. za inf., boč. stakl. 1x2,5 ml (10 mg/ml) Cinqaero konc. za otop. za inf., boč. stakl. 1x10 ml (10 mg/ml)
R03DX09 071	mepolizumab	Nucala praš. za otop. za supkut. inj., boč. stakl. 1x100 mg Nucala otop. za inj., brizg. napunj. 1x100 mg
R03DX10 061	benralizumab	Fasenra otop. za inj., štrc. napunj. 1x30 mg

Od 2019. godine pristup liječenju astme je promijenjen, tako da se danas početna terapija u djece i odraslih započinje s niskim dozama inhalacijskih kortikosteroida. Prema GINA smjernicama terapijski pristup liječenju astme je stupnjevit, te je podijeljen u pet koraka (**Slika 1**). Ovisno o trenutnoj kontroli bolesti i terapiji koju bolesnik uzima određuju se daljnji terapijski postupci. To znači ako bolest nije dobro kontrolirana uz trenutnu terapiju da se pristupa dodavanju lijeka (engl. *step up*) dok se ne postigne kontrola bolesti. Međutim ukoliko je bolest dobro kontrolirana može se smanjiti doza lijeka ili ukinuti lijek sve dok je bolest dobro kontrolirana. Uz standardnu terapiju za svaki stupanj bolesti može se primjeniti i terapija brzo djelujućim β – agonistima (SABA) kao terapija brzog ublažavanja simptoma. Učestala primjena SABA - e glavni je pokazatelj kontrole bolesti i ukoliko je potrebna svakodnevna primjena, govorimo o loše kontroliranoj bolesti te je potrebna korekcija terapije prema principu step up (2).

Prvi korak liječenja odnosi se na upotrebu niskih doza inhalacijskih kortikosteroida (IKS-formeterol) po potrebi za sprečavanje egzacerbacije i kontrole bolesti u pacijenata koji imaju simptome dva ili manje od dva puta mjesečno. Druga opcija liječenja su niske doze IKS – a u kombinaciji sa SABA po potrebi (2).

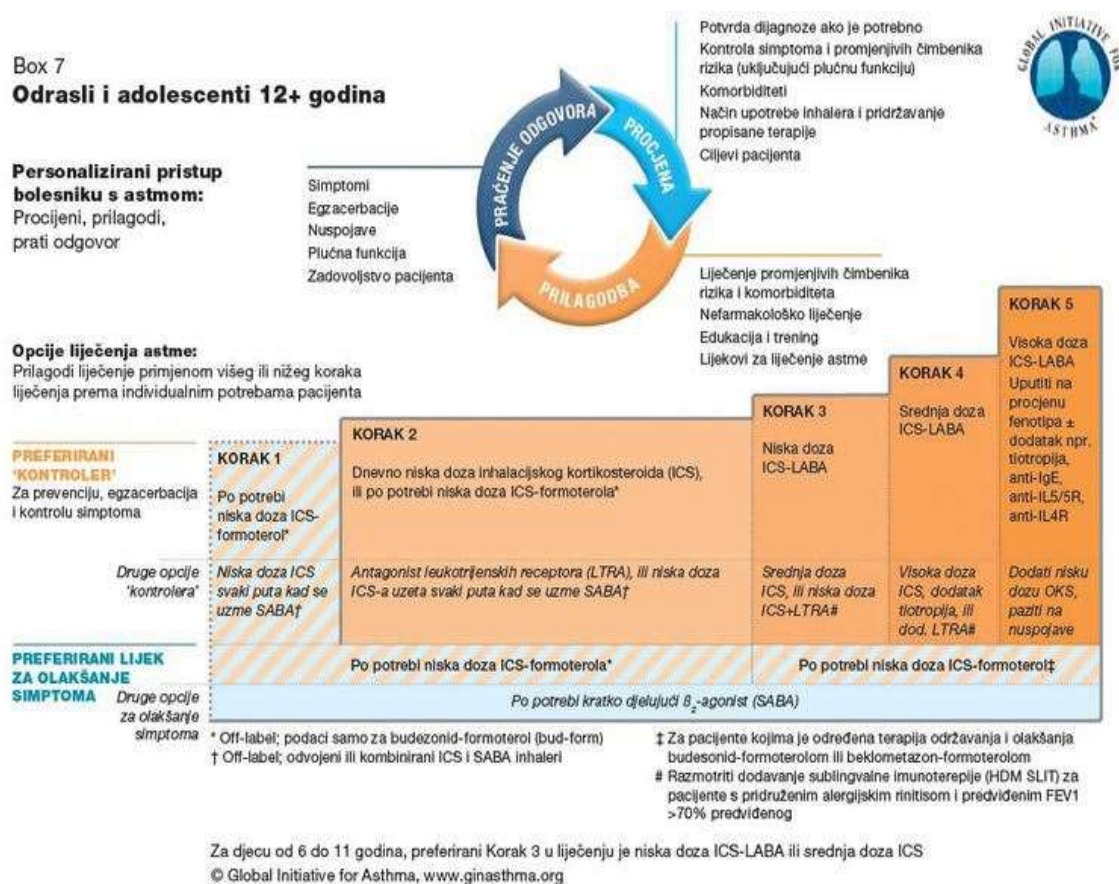
Drugi korak liječenja primjenjuje se ako su simptomi pojavljuju više puta mjesečno, ali ne svakodnevno. Tada se u terapiju uvode svakodnevne niske doze IKS-a. Druge opcije kontrole bolesti uključuju uvođenje antagonista leukotrienskih receptora (LTRA), pogotovo u bolesnika koji imaju izražene nuspojave uz inhalacijske kortikosteroide (2).

Treći korak liječenja primjenjuje se kod simptoma čija je pojavnost više puta dnevno gdje se pored niskih doza IKS-a uvodi LABA (dugodjelujući β – agonist) te SABA po potrebi ili niske doze IKS- formeterol po principu održavanja i kontrole. Podizanje doze inhalacijskog kortikosteroida potrebno je ako bolest nije dobro kontrolirana nakon 3 – 4 mjeseca terapije što spada u drugu opciju kao i niske doze IKS-a u kombinaciji s LTRA. Preporuka za odrasle pacijente s pridruženim rinitisom koji su alergični na grinje iz kućne prašine uputno je razmotriti sublingvalnu imunoterapiju, ukoliko je FEV₁ >70% predviđenog (2).

Preporuka za liječenje u četvrtom koraku je kombinacija srednjih doza IKS-a s LABA – om te SABA po potrebi ili niska doza IKS-formoterola kao terapija održavanja i olakšanja. Druge opcije liječenja uključuju visoke doze IKS- a uz dodatak tiotropija ili LTRA. Preporuka za odrasle pacijente s pridruženim rinitisom koji su alergični na grinje iz kućne prašine uputno je razmotriti sublingvalnu imunoterapiju, ukoliko je FEV₁ >70% predviđenog (2).

Peti korak pacijentima koji imaju nekontrolirane simptome i/ili egzacerbacije unatoč svom dostupnom i ispravno provedenom liječenju iz koraka 4 treba razmotriti druge faktore koji pridonose teškoj astmi. Potrebno je optimizirati terapiju te ih uputiti na daljnju obradu gdje je moguća potpuna procijena fenotipa astme te primjena dodatnih terapijskih opcija.

Dodatni lijekovi uključuju tiotropij Respimat® za pacijente starije od 6 godina s egzacerbacijama; anti IgE za tešku alergijsku astmu (s. c. omalizumab, ≥ 6 godina); za tešku eozinofilnu astmu anti IL-5 (s. c. mepolizumab, ≥ 6 godina ili i. v. reslizumab, ≥ 18 godina) ili anti IL5R (s. c. benralizumab, ≥ 12 godina) ili anti IL4R (s. c. dupilumab, ≥ 12 godina).
 Ostale opcije: neki pacijenti mogu imati koristi od oralnih kortikosterida u niskim dozama, ali dugotrajna upotreba često uzrokuje dobro poznate neželjene sistemske učinke (2).



Slika1. GINA smjernice za liječenje astme kod odraslih i adolescenata 12 +

1.2. LIJEKOVI U ASTMI

1.2.1. TEMELJNI LIJEKOVI (*Controller medications*)

Za dugotrajnu kontrolu bolesti upotrebljavaju se temeljni lijekovi koji djeluju protuupalno, kontroliraju simptome i smanjuju rizik egzacerbacija i smanjenja plućne funkcije, a uzimaju se svakodnevno neovisno o simptomima (12).

1.2.1.1. Inhalacijski kortikosteroidi

Inhalacijski kortikosteroidi (IKS) zlatni su standard u liječenju astme. Studije su pokazale njihovu učinkovitost u smanjenju simptoma, poboljšanju kvalitete života, poboljšanju funkcije pluća, smanjenju učestalosti i težine egzacerbacija, smanjenju smrtnosti kao i stabilizaciji hiperreaktivnosti i kontroli upale dišnih puteva. Međutim, oni ne liječe astmu, ali kada se prekinu sa njihovom primjenom, otprilike 25% pacijenata doživi pogoršanje u roku od 6 mjeseci (12). Također, izostanak njihove primjene povećava rizik za remodeliranje dišnih puteva i gubitak plućne funkcije. Inhalacijski kortikosteroidi se razlikuju po svojoj potentnosti i bioraspoloživosti ali zbog relativno linearnog odnosa doza-odgovor u astmi malo je studija uspjelo potvrditi kliničku važnost ovih razlika (13).

Osim razlika u vrsti IKS-a, primjenom različitih oblika inhalera nastaju razlike u učinku istog lijeka. Najviše uspjeha postiže se s niskim dozama ovih lijekova, iako je kod nekih pacijenata, zbog razlika u individualnom odgovoru, potrebno povisiti dozu da bi se postigao potpuni terapijski odgovor (**Tablica 3**).

Tablica 3. Preporučene i ekvivalentne dnevne doze raspoloživih IKS- a pri različitim težinama astme

IKS	NISKA DNEVNA DOZA (mcg)	SREDNJA DNEVNA DOZA (mcg)	VISOKA DNEVNA DOZA (mcg)
<i>beklometazonpropionat pMDI</i>	100-200	>200-400	>400
<i>budenozyd DPI</i>	200-400	>400-800	>800
<i>flutikazon propionat (DPI, pMDI)</i>	100-250	>250-500	>500
<i>flutikazon furoat (DPI)</i>	100	100	200
<i>ciklenozid pMDI</i>	80-160	>160-320	>320

IKS – inhalacijski kortikosteroidi, pMDI- inhalatori s mjernom dozom pod plinom, DPI- inhalatori suhog praha

Pušenje smanjuje učinkovitost ovih lijekova pa je kod pacijenata koji nastavljaju pušiti potrebno povisiti dozu IKS-a. Ukoliko niske doze IKS-a nisu dovoljne, preporuka je dodati drugi lijek iz skupine temeljnih lijekova (*add on therapy*), a ne povećavati dozu inhalacijskih kortikosteroida. Kod nekih pacijenata kontrola bolesti postiže se tek visokim dozama kortikosteroida. Od lokalnih nuspojava ovih lijekova najčešća je orofaringealna kandidijaza, paradontalna bolest te kašalj i promuklost (14). Ispiranje usta nakon svake inhalacije može smanjiti učestalost i intenzitet oralne kandidijaze. Upotrebom lijekova koji se aktiviraju tek u plućima (ciklezonid i beklometazon) te novih oblika lijekova i uređaja koji smanjuju orofaringealno odlaganje lijeka mogu se smanjiti nuspojave bez potrebe za ispiranjem usta. Inhalacijski kortikosteroidi se apsorbiraju iz pluća što predstavlja određeni stupanj sistemske bioraspoloživosti. Ovaj rizik ovisi o dozi i potentnosti IKS-a, sistemske bioraspoloživosti, metabolizmu prvog prolaza (konverzije u neaktivne metabolite) u jetri i poluvremenu života apsorbiranog dijela lijeka. Najznačajniji neželjeni učinci dugotrajnog liječenja visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida uključuju pojavu modrica, adrenalnu supresiju i smanjenu mineralnu gustoću kostiju (15). Izloženost visokim dozama IKS-a može povećati rizik od

tuberkuloze, posebno u područjima s visokom prevalencijom. Međutim, njihova primjena ipak nije kontraindicirana kod pacijenata s aktivnom tuberkulozom (16).

1.2.1.2 Dugodjelujući β 2- agonisti (LABA)

Inhalacijski β 2- agonisti dugog djelovanja (LABA- *long acting β - agonist*) su lijekovi koji imaju bronhodilatatorni učinak i ne bi se trebali primjenjivati kao monoterapija u liječenju astme. Koriste se u kombinaciji s odgovarajućom dozom IKS- a. Kombinacija IKS-a i LABA- e omogućuje bolju kontrolu simptoma astme te značajno poboljšanje plućne funkcije, smanjenje noćnih simptoma i egzacerbacija. Danas na tržištu postoje fiksne kombinacije inhalera koji istovremeno sadrže glukokortikoide i dugodjelujuće β 2 agoniste (salmeterol/flutikazon, budenozid/formeterol, beklometazon/formeterol).

Ranije studije pokazale su da LABA mogu pružiti dužu zaštitu od bronhokonstrikcije izazvane vježbanjem nego SABA, ali trajanje učinka se smanjuje kod dugotrajne primjene u odraslih i adolescenata (17).

Salmeterol i formeterol pružaju približno jednako trajanje bronhodilatacije, ali postoje farmakološke razlike između njih. Formeterol ima brži početak djelovanja od salmeterola, pa se stoga može koristiti u akutnim stanjima zbog brzog nastupa djelovanja, dok salmeterol se preporučuje kao redovita terapija (18).

1.2.1.3. Modifikatori leukotrijenskih receptora (LTRA)

Antagonisti leukotrijenskih receptora (*leukotriene receptor antagonist* – LTRA) blokiraju vezanje leukotrijena na receptore. Leukotrijeni se sintetiziraju iz arahidonske kiseline u putu 5-lipooksigenaze. Spadaju u najjače bronhokonstriktore u ljudskom organizmu. Dovode do

nakupljanja i aktivacije upalnih stanica u plućima, povećanog stvaranja sluzi, što rezultira edemom sluznice. Izlučuje ih velik broj upalnih stanica od kojih su najvažniji eozinofili, mastociti, bazofili, monociti i makrofagi (19).

Osim antagonista receptora cistein – leukotrijen 1 (montelukast, pranlukast i zafirlukast) u modifikatore leukotrijenskih receptora spada i inhibitor 5 – lipooksigenaze (zileuton).

Kliničke studije su pokazale da modifikatori leukotrijenskih receptora imaju mali i promjenjiv bronhodilatatorni učinak, znatno smanjuju broj eozinofila u plućima, a u kasnijoj fazi smanjuju i nakupljanje upalnih stanica, edem sluznice i lučenje sluzi; smanjuju simptome uključujući kašalj, poboljšavaju rad pluća, smanjuju upalu dišnih puteva i pojavu egzacerbacija (19).

Najbolji učinak postižu s IKS, međutim manje su učinkoviti od LABA (*long acting β -agonist*) kao dodatna terapija (19).

1.2.1.4. Dugodjelujući antikolinergici

Inhalacijski antikolinergici dugog djelovanja (LAMA – *long acting muscarinic antagonist*) imaju bronhodilatacijsko djelovanje. Provedene studije o primjeni ove skupine bronhodilatatora u astmi daju različite rezultate. Djeluju bronhodilatacijski, ali nemaju utjecaja na kontrolu same bolesti. Ovdje spadaju tiotropij i ipratropij, aklidij bromid, umeklidinij, glikopironij.

Dva velika jednogodišnja ponovljena ispitivanja kod pacijenata sa najmanje jednim ozbiljnim pogoršanjem u prethodnoj godini potvrdila su poboljšanja funkcije pluća, a također su pokazala 21% smanjenje rizika od ozbiljne egzacerbacije i 31% smanjenje rizika od pogoršanja astme, ali ne i zadovoljavajuću kontrolu simptoma i kvalitete života (20), upotrebom dugodjelujućih antikolinergika. S obzirom na mnogo veću bazu dokaza za dodavanje LABA na početnu IKS terapiju, trenutni dokazi nisu dovoljno jaki da bi mogli reći da LAMA može biti zamijenjena

LABA-om kao dodatna terapija; ali to može biti alternativna opcija kod pacijenata sa LABA nuspojavama (21).

1.2.1.5. Anti-IgE protutijela

Anti-imunoglobulin E (anti-IgE, omalizumab) je lijek za liječenje teške perzistentne IgE-om posredovane alergijske astme u bolesnika starijih od 6 godina koji trebaju trajnu ili čestu terapiju peroralnim kortikosteroidima (definirano kao 4 ili više ciklusa tijekom prethodne godine) uz optimalnu standardnu terapiju (visoke doze inhalacijskih kortikosteroida, dugodjelujućih beta-2 agonista, antagonista leukotrijenskih receptora, teofilina) (22).

Čini se da je anti-IgE siguran kao dodatna terapija, opisane su reakcije preosjetljivosti, lokalno, na mjestu primjene lijeka (22). Omalizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo iz ove skupine i registriran je u Hrvatskoj (23).

1.2.1.6. Anti-IL5 lijekovi

Interleukin 5 (IL-5) je citokin tipa 2 koji je potreban za sazrijevanje i preživljavanje eozinofila. Terapija antitijelom usmjerena na IL-5 ili njegov receptor je opcija za liječenje teške perzistentne refraktorne eozinofilne astme kod pacijenata koji trebaju trajnu ili čestu terapiju kortikosteroidima uz optimalnu standardnu terapiju (visoke doze inhalacijskih kortikosteroida, dugodjelujućih beta-2 agonista, antikolinergika, antagonista leukotrijenskih receptora, teofilina) (22).

U Hrvatskoj su odobrena tri lijeka: mepolizumab (subkutana primjena i napunjena brizgalica kod djece od 6 godina na više) i reslizumab (u obliku infuzije svaka četiri tjedna) koji su monoklonska antitijela protiv IL5 te benralizumab (subkutana primjena kod pacijenata starijih od 18 godina) koji je monoklonsko antitijelo za receptor IL5) (23).

1.2.1.7. Antitijela na IL4 receptore

Dupilumab se vezuje za alfa interleukin-4 (IL-4) receptor blokirajući signalizaciju IL-4 i IL-13. To je opcija liječenja za pacijente starije od 12 godina sa teškom eozinofilnom astmom koja je nekontrolirana na liječenju umjereno-visokim dozama IKS i LABA (22). U Hrvatskoj nije registriran.

1.2.1.8. Sistemski glukokortikosteroidi

Kod teško kontrolirane astme potrebno je dugotrajno liječenje oralnim glukokortikosteroidima (u periodima dužim od dva tjedna), ali njihova upotreba je ograničena zbog ozbiljnih sistemskih nuspojava (24).

Kod potrebe za dužom primjenom mora se voditi računa da se primjenjuje doza koja će uzrokovati najmanje nuspojava (najčešće je to 5 mg prednizolona dnevno). Sistemske nuspojave ovakve primjene su osteoporoza, hipertenzija, dijabetes, supresija adrenalne žlijezde, debljina, glaukom, mrena oka, stanjivanje kože što dovodi do stvaranja strija i modrica na koži te mišićna slabost (24).

1.2.1.9. Teofilin

Teofilin je relativno slab bronhodilatator i kada se daje u maloj dozi ima neznatan antiinflamatorni učinak (25). Dostupan je u formulacijama s produženim djelovanjem koje su pogodne za primjenu jednom ili dva puta dnevno. Do 2019. (revizija GINA smjernica) teofilin je bio dodatna opcija kod odraslih pacijenata čija astma nije dobro kontrolirana IKS-om ili IKS- LABA (26). Kod takvih pacijenata, povlačenje teofilina s produženim djelovanjem povezano je s pogoršanjem simptoma astme (26). Međutim za pacijente koji uzimaju IKS, teofilin je manje učinkovit kao dodatna terapija u odnosu na LABA (27). Nuspojave teofilina, posebno u većim dozama (10mg/kg/dan ili više) su značajne i smanjuju njegovu korist, a

uključuju gastrointestinalne simptome, dijareu, srčane aritmije pa čak i mogućnost smrti. Mučnina i povraćanje su najčešći rani pokazatelji predoziranja teofilinom.

1.2.2. SIMPTOMATSKI LIJEKOVI (*reliever medications*)

Simptomatski lijekovi djeluju brzo na bronhokonstrikciju i pomažu u akutnim stanjima.

1.2.2.1. Brzodjelujući inhalacijski β_2 -agonisti (SABA)

Ovi lijekovi su terapija izbora za ublažavanje bronhospazma tijekom akutnih egzacerbacija astme te kod bronhokonstrikcije uzrokovane naporom. Oni uključuju salbutamol (jedini registriran u Hrvatskoj), terbutalin, reproterol, levalbuterol i pirbuterol.

Salbutamol bi se trebalo koristiti u najnižoj dozi prema potrebi. Povećana, svakodnevna primjena ukazuje na pogoršanje kontrole astme i potrebu za mijenjanjem terapije. Neuspjeh u postizanju trajnog i brzog odgovora na liječenje salbutamolom tijekom egzacerbacije zahtjeva potrebu za kratkoročnim liječenjem s oralnim glukokortikosteroidima. Najčešće nuspojave ovih lijekova su tremor i tahikardija, ali tolerancija na ove nuspojave brzo se razvija (28).

GINA više ne preporučuje liječenje astme samo sa SABA kod odraslih ili adolescenata. Iako se salbutamol pokazao učinkovit za brzo uklanjanje simptoma astme, pacijenti koji su na monoterapiji SABA-om u usporedbi s IKS-om pokazuju rizik od smrti kao i hitnu zdravstvenu zaštitu uzrokovanu astmom (29).

1.2.2.2. Sistemske glukokortikosteroidi

Ovi lijekovi su vrlo bitni kod liječenja teške egzacerbacije astme jer sprječavaju napredovanje bolesti, smanjuju potrebu za hospitalizacijom i smrtnost. Liječenje obično traje 5 - 10 dana

oralnim prednizolonom u dozi 40 - 50 mg. Nakon završetka terapije pacijent prelazi na IKS. Nedavna istraživanja pokazuju da se terapija od 5 – 7 dana pokazala jednako učinkovita kao i 14 – dnevni tretman (30). Nuspojave ovih lijekova obično uključuju poremećaj metabolizma glukoze, povećan apetit, debljanje, otečenost, promjene raspoloženja, hipertenziju itd (30).

1.2.3. INHALATORI

Lijekovi koji se primjenjuju putem inhalacije dostigli su najveće promjene u liječenju astme. Na taj način lijek se unosi izravno u dišne putove što povećava sigurnost i učinkovitost lijeka, jer je potrebna manja doza u odnosu na sistemska primjenu za isti učinak lijeka, čime se smanjuje rizik nastanka sistemskih nuspojava. Osim navedenih, prednost je i brži nastup djelovanja lijeka nakon primjene inhaliranjem (31).

Danas na raspolaganju imamo četiri vrste uređaja za inhalacijsku terapiju. MDI (*metered-dose inhaler*) koji mogu biti pod pritiskom ili se aktiviraju udahom, zatim DPI (*dry powder inhaler*) – inhaleri suhog praha, MSI (*mist soft inhaler*) te nebulizeri odnosno elektroraspršivači. Uređaji se razlikuju po svojoj djelotvornosti dopremanja lijeka u donji respiratorni sustav što ovisi o obliku uređaja, veličini čestica lijeka te brzini potisnog plina, kod uređaja koji ih sadrže. Razlikuju se i po jednostavnosti primjene kod pacijenta (31).

Prikladnost i jednostavnost primjene predstavljaju glavne razloge odgovorne za adherenciju pacijenta prema terapiji. Upravo su neadekvatne upute za korištenje inhalera i loša inhalacijska tehnika neki od važnijih uzroka loše kontrole bolesti. Zbog toga je propisivanje adekvatnog inhalera za astmu, kojeg će bolesnik moći pravilno koristiti, ključan element za uspjeh terapije (31).

1.2.3.1. pMDI (*metered-dose pressurized inhaler*)

MDI je tip inhalera s potisnim plinom koji se najviše propisuje (**Slika 2**). Taj potisni plin je nekad bio CFC (klorofluorouglik) koji je 1987. godine zamijenjen s HFA (hidrofluoroalkan) zbog ekoloških razloga. Lijek se izbacuje iz spremnika nakon potiska pumpice što omogućuje izlaz lijeka zajedno s plinom. Ograničenje ovog tipa inhalera je da on zahtjeva dobru koordinaciju pacijentova udaha i aktivacije inhalera potiskom što velikom postotku bolesnika predstavlja problem. Taj problem može se riješiti primjenom komorica (*spacer*) (**Slika 3**) za inhaliranje (32). Primjena inhalatorne terapije putem komorica idealna je za bolesnike koji nisu u mogućnosti pravilno primijeniti inhalatornu tehniku. Ovakav način primjene smanjuje nakupljanje lijeka u orofarinksu. Međutim zbog elektrostatskog naboja koji ometa isporuku aerosola potrebno je redovito pranje komorice (*spacera*), što uz njezinu veličinu stvara određeni otpor velikog dijela bolesnika.



Slika 2. pMDI (*metered-dose pressurized inhaler*)



Slika 3. Izgled komorice (spacer)

1.2.3.2. BAI (*breath activated inhaler*)

Ovi uređaji spadaju u MDI, ali je tehnološki napredniji MDI jer eliminira potrebu koordinacije inhalacije i aktivacije lijeka (**Slika 4**). Takav inhaler se propisuje bolesnicima koji ne mogu ispravno koristiti klasičan MDI. On se aktivira udahom i ne ovisi o inhalatornoj snazi pacijenta (31).



Slika 4. BAI (*breath activated inhaler*)

1.2.3.3. DPI (*dry powder inhaler*)

DPI su vrsta inhalera koji ne sadrži potisni plin i to ih čini ekološki prihvatljivijim. Općenito gledano jednostavniji su za primjenu, ne zahtijevaju koordinaciju aktivacije inhalera i inhalacije. Znatno se razlikuju po svom izgledu i načinu primjene lijeka. Na tržištu postoje različiti oblici – neki dolaze u obliku kapsula koje se probuše prije upotrebe i sadržavaju 1 dozu lijeka tipa HandiHalera (sistem jedne doze), dok drugi (sistemi s multiplim dozama) sadržavaju u inhaleru količinu lijeka dovoljnu za veći broj isporuka pri čemu svaka doza može biti spremna za primjenu kao kod Discusa ili se mora isporučiti iz rezervoara svaki puta pri inhalaciji – Turbuhaler (31). Prilikom njihovog korištenja ključan je udah koji mora biti dubok i jak. Određeni broj bolesnika nije u stanju postići potrebnu inspiratornu brzinu i rabiti adekvatno DPI, a najčešće su to djeca i osobe starije životne dobi.

Tipovi inhalera na hrvatskom tržištu koji su raspršivači praškastog lijeka su: HandiHaler, Discus, Turbuhaler, Novolizer, Breezhaler, Ellipta, Spiromax i Forspiro (Slika 5-9).

Oni se međusobno razlikuju u načinu korištenja pa tako uz svaki od njih vežemo neke zasebne pogreške koje se mogu pojaviti prilikom upotrebe.



Slika 5. handihaler



Slika 6. discus



Slika 7. Turbuhaler



Slika 8. breezhaler



Slika 9. elipta haler

1.2.3.4. SMI (*soft mist inhaler*)

Vrsta inhalera koja koristi sustav mlaznica (Uniblock) za aerosolizaciju odmjerene doze otopine lijeka u sitne čestice (mekanu maglicu) naziva se soft mist inhaler. Što je najvažnije, Respimat SMI aktivno stvara aerosol neovisno od pacijentovog udisanja, s manjom brzinom u odnosu na inhalatore pod tlakom i duljim trajanjem, što olakšava koordinaciju aktiviranja i udisanja pa tako u ustima ostaje manje aerosola i manja je pojava orofaringalnih naslaga (32).

SMI suspendiraju inhalacijske lijekove otprilike 1.2 sekunde, što je duže od prosječnog razdoblja suspenzije inhalatora za MDI. To zahtijeva manje koordinacije prilikom uporabe i može biti korisno mladim pacijentima ili pacijentima kojima je MDI inhalator teško koristiti.

Inhalator s mekanom maglicom (SMI) ili Respimat® (**Slika 10**) je inhalator koji stvara maglicu manjom brzinom od dozirane pod tlakom, pa tako u ustima ostaje manje aerosola i manja je pojava orofaringalnih naslaga, a važnost koordinacije je minimalna (32).



Slika 10. SMI – Respimat Inhaler

1.2.3.5. Nebulizeri

Inhalatori ili nebulizeri uređaji su koji pretvaraju tekućinu u aerosol. Postoje dva osnovna tipa inhalatora – mehanički i ultrazvučni. Njihova je primjena kod bolesnika s astmom ograničena prije svega na akutne egzacerbacije, ponajprije zbog veličine i nepraktičnosti (31).

Neovisno o tipu odabranog inhalera, za uspjeh terapije najvažnija je pravilna primjena te redovita poduka i provjera tehnike inhaliranja od strane medicinskog osoblja (31).

1.3. Terapijski problemi u liječenju astme

Cilj liječenja astme danas je usmjeren ka postizanju dobre, a po mogućnosti i potpune kontrole bolesti. U postizanju tog cilja vrlo je važna pravodobna primjena protuupalnih lijekova, u prvom redu inhalacijskih kortikosteroida, u dozi koja će kod svakog pojedinca biti učinkovita. Određeni postotak bolesnika s astmom još nije dobro kontroliran zbog čega kontrola astme postaje veliki javnozdravstveni problem (1).

Neadekvatna adherencija (*adherence*) je velik problem u liječenju svih kroničnih bolesti. Kod bolesnika s astmom je vrlo čest uzrok loše kontrole. Uzroci loše adherencije mogu biti različiti, od zaboravljivosti, slabe inhalacijske tehnike, ali može se raditi i o odluci bolesnika da uzima nižu dozu lijeka ili da je uzima drugačije od onog kako je propisano. Bolesnici s astmom često sumnjaju u nužnost svakodnevne primjene lijeka, uz zabrinutost zbog mogućih nuspojava. Gotovo polovina pacijenata zabrinuta je zbog nuspojava koje može izazvati terapija antiastmoticima, najviše kortikosteroidima (14).

Među glavnim razlozima slabije kontrole bolesti je i loša inhalacijska tehnika kao posljedica neadekvatnih uputa za inhaler, što može biti uzrokom slabijeg depozita lijeka u plućima i manje učinkovitosti terapije. Nužno je propisati adekvatni inhaler za astmu kojeg će bolesnik moći prihvatiti i njime se pravilno koristiti (31). Pravilna inhalacijska tehnika postiže se ponavljanjem instrukcija od strane liječnika i/ili ljekarnika. Primjena bronhodilatatora kratkog djelovanja i učestalost noćnih buđenja se smanjuje ako se intervencijom utječe na povećanje adherencije, uz poboljšanje inhalacijske tehnike (29).

Kod oboljelih od astme je potreban oprez. Kako bolesnici stare, njihova terapija postaje sve složenija zbog razvoja komorbiditeta i politerapije. Kod bolesnika starije životne dobi često su u primjeni nesteroidni protuupalni lijekovi, za koje je dobro poznato da mogu uzrokovati egzacerbacije kod bolesnika s astmom, dok bolesti kardiovaskularnog sustava ponekad

zahtjevaju upotrebu beta-blokatora koji također mogu uzrokovati egzacerbaciju bolesti. Ljekarnička skrb pacijenata s astmom podrazumijeva neprestani nadzor korištenja svih propisanih, ali i bezreceptnih lijekova.

Uloga ljekarnika u liječenju ove bolesti može biti značajna. Ljekarnici imaju mogućnost da kroz svakodnevni rad uoče i pomognu riješiti problem vezan uz lijekove, educiraju pacijente o astmi i lijekovima koje koriste, što na poslijetku dovodi do poboljšanja odnosa između pacijenta i ljekarnika.

2. CILJ

Svakodnevna primjena lijekova važna je za učinkovito liječenje bolesnika. Da bi terapija bila uspješna, učinkovita i sigurna, bolesnici se trebaju pridržavati preporučenog vremenskog perioda trajanja terapije, uzimati pravilne doze lijekova te odlaziti na redovite preglede kod liječnika. Ovo istraživanje imalo je za cilj utvrditi najčešće probleme u terapiji ispitanika s astmom. Na sam ishod liječenja kod astme utječe niz čimbenika, no mnogi nisu prepoznati pri liječenju kako od strane liječnika, ljekarnika tako i od samih bolesnika. U skladu s ciljem istraživanja sastavljen je Obrazac za analizu terapijskih problema u liječenju astme (u daljnjem tekstu: obrazac) kako bi se popunjavanjem od strane pacijenta uz pomoć ljekarnika dobio uvid o potencijalnim terapijskim problemima koji mogu biti uzrokom nekontrolirane astme. Specifičnim ciljevima žele se utvrditi:

- Prosječne vrijednosti ACT-a (*Asthma Control Test*) koje pokazuju koliki broj ispitanika unutar 4 tjedna nema zadovoljavajuću kontrolu bolesti
- Postoji li povezanost između kontrole astme – ACT (*nekontrolirana astma, dobro kontrolirana astma i potpuno kontrolirana astma*) i nepravilne tehnike inhaliranja
- Postoji li povezanost između kontrole astme – ACT (*nekontrolirana astma, dobro kontrolirana astma i potpuno kontrolirana astma*) i ITM (indeks tjelesne mase)
- Postoji li povezanost između kontrole astme – ACT (*nekontrolirana astma, dobro kontrolirana astma i potpuno kontrolirana astma*) i pušenja
- Prosječne vrijednosti MMAS-8 testa koji pokazuje koliki broj ispitanika je adherentan prema terapiji
- Postoji li povezanost između adherencije – MMAS-8 (*niska, srednja, visoka*) i kontrole astme – ACT (*nekontrolirana astma, dobro kontrolirana astma i potpuno kontrolirana astma*).
- Usklađenost terapije s GINA smjernicama

- Učestalost mogućih interakcija i kontraindikacija antiastmatika s lijekovima propisanim na recept
- Učestalost mogućih interakcija i kontraindikacija antiastmatika s OTC lijekovima i dodacima prehrane
- Ispravnost primjene inhalera i najčešće pogreške

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ispitanici

Ovo prospektivno opservacijsko istraživanje provedeno je u ZU Ljekarne Pavlič Sisak. U istraživanje je uključeno 50 pacijenata prilikom redovnog podizanja antiastmatika propisanih na recept s dijagnozom J45 (astma) prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB). Isključeni su oni pacijenti koji prvi puta dolaze preuzeti antiastmatik za liječenje astme te pacijenti mlađi od 18 godina. Svi sudionici ispitivanja su pročitali i potpisali informirani pristanak koji ih informira o svrsi istraživanja koje se provodi prema etičkim načelima sukladno Helsinškoj deklaraciji (**Prilog 1**). Potrebni podaci dobiveni su kroz 4 skupine pitanja gdje je prvi dio potrebnih podataka preuzet iz zdravstvene kartice pacijenta, dok su preostali podaci prikupljeni od strane ljekarnika u razgovoru s pacijentom.

3.2. Prikupljanje i analiza podataka

Za prikupljanje podataka temeljem kojih će se moći utvrditi terapijski problemi u liječenju astme koristit će se obrazac sastavljen za ovo ispitivanje (**Prilog 2**). Obrazac čine četiri djela.

Prvim djelom obrasca obuhvaćene su opće karakteristike ispitanika, kao što su dob, spol, tjelesna težina, visina, indeks tjelesne mase te je li ispitanik pušač. Također su prikupljene informacije iz zdravstvene kartice pacijenata uz pomoć ljekarnika, a koje obuhvaćaju lijekove propisane u terapiji astme i njihovo doziranje te ostale propisane lijekove na recept koji se koriste pri liječenju drugih prisutnih bolesti. Lijekovi propisani na recept za terapiju drugih prisutnih bolesti su analizirani u smislu mogućih interakcija ili čak kontraindikacija za primjenu u astmi. Interakcije lijekova analizirane su u Lexicomp programu te podacima dostupnim u sažecima opisa svojstava lijeka (SPC – *Summary of Product Characteristics*) (33).

Interakcije su razvrstane prema kliničkoj značajnosti na:

- interakcije A (nemaju kliničku značajnost)
- interakcije B (nije potrebna intervencija)
- interakcije C (nužan pojačan nadzor)
- interakcije D (nužna intervencija)
- Interakcije X (kontraindicirana primjena).

U ispitivanje nisu uključene interakcije A i B, dok su interakcije C, D i X uključene kao potencijalno klinički značajne.

Uz pomoć ljekarnika pacijent popunjava i dio obrasca koji obuhvaća podatke o bezreceptnim lijekovima i dodacima prehrane koje pacijent kupuje u ljekarni. Bezreceptni lijekovi i dodaci prehrani su također analizirani da bi se utvrdile moguće interakcije s antiastmaticima i kontraindikacije za primjenu prema bazi podataka Lexicomp (33).

Drugi dio obrasca popunjava pacijent uz pomoć ljekarnika, a obuhvaća MMAS-8 (engl. *Morisky Medication Adherence Scale*) kojim se ispituje adherencija pacijenata. Upitnik MMAS najčešće je korišten upitnik u ispitivanju adherencije pacijenata. Prva je verzija upitnika imala 4 pitanja (MMAS-4) i validirana je za pacijente na antihipertenzivima, ali danas se koristi i za ostale kronične bolesti (34). Prednost je ovog upitnika u jednostavnosti pitanja i bodovanja. Nova verzija MMAS-8 proširena je za još 4 pitanja kako bi se utvrdile okolnosti vezane za uzimanje lijekova (35). Pitanja su oblikovana na način da se izbjegne sklonost automatskog ponavljanja istog odgovora. Na pitanja od 1 do 7 odgovara se s DA ili NE, a u 8. pitanju treba odabrati jedan od ponuđenih odgovora na skali. Svaki odgovor NE boduje se jednim bodom, a svaki DA s nula bodova. Za 5. pitanje bodovanje je obrnuto. Ukupni zbroj bodova može biti od 0 do 8, pri čemu rezultate manje od 6 smatramo niskom adherencijom, rezultate od 6 do 8 srednjom adherencijom, dok rezultat 8 pripada visokoj adherenciji. Za ovo je istraživanje

originalni upitnik MMAS-8 preveden na hrvatski i prilagođen za pacijente koji primjenjuju antiastmatike (**Prilog 2**).

Treći dio obrasca kojeg pacijent popunjava uz pomoć ljekarnika obuhvaća ACT (*Asthma Control Test*). ACT je standardni test sastavljen od 5 pitanja kojeg mogu popuniti pacijenti sami, a služi za procjenu kontrole astme. Svako pitanje ima 5 ponuđenih odgovora koji se boduju (za simptome: 1 – stalno do 5 – nikad te za kontrolu same bolesti: 1- nema kontrole do 5 – potpuna kontrola bolesti). Raspon rezultata testa je skala od 5-19 (loša kontrola astme), 20 do 24 (dobra kontrola astme) te 25 (potpuna kontrola). Test se odnosi na razdoblje unutar 4 tjedna od popunjavanja upitnika i kroz taj period se procjenjuje učestalost upotrebe lijekova za brzo olakšanje simptoma, pomanjkanja zraka i općih simptoma astme, utjecaj astme na dnevne aktivnosti i sveukupnu samoprocjenu kontrole astme. Svi rezultati ACT >20 ukazuju na dobro kontroliranu astmu (36).

Četvrti dio popunjava ljekarnik nakon što je pacijent demonstrirao korištenje inhalera propisanog na recept. Ljekarnik pri tome prati upute o pravilnoj upotrebi različitih vrsta inhalera, kako bi se što bolje uočile pogreške koje najviše mogu utjecati na neučinkovitost primijenjenog lijeka i nastanak nuspojava. Uputa za primjenu inhalera preuzeta je iz uputa o lijeku i sastavljena za potrebe ovog istraživanja (**Prilog 3**).

Statistička analiza podataka

Statistička obrada je provedena u programu IBM SPSS 25.

Provedena je deskriptivna analiza. U tablicama su navedene frekvencije (f) i postotci (%) za pojedine kategorije odgovora za varijable: spol, dob, pušenje, kontrola astme, BMI, MMAS, ispravnost primjene inhalera. Također, rezultati na ovim varijablama su prikazani grafički.

Za kontinuirane varijable (*dob, kontrola astme, BMI, MMAS*) je izračunata aritmetička sredina (M) i standardna devijacija (SD). Kako bi se ispitala razlika u prosječnom rezultatu na ACT s

obzirom na indeks tjelesne mase, odnosno razlikuju li se značajno u kontroli astme osobe s normalnom ($ITM \leq 25$) i prekomjernom težinom ($ITM > 25$), proveden je t-test za nezavisne uzorke.

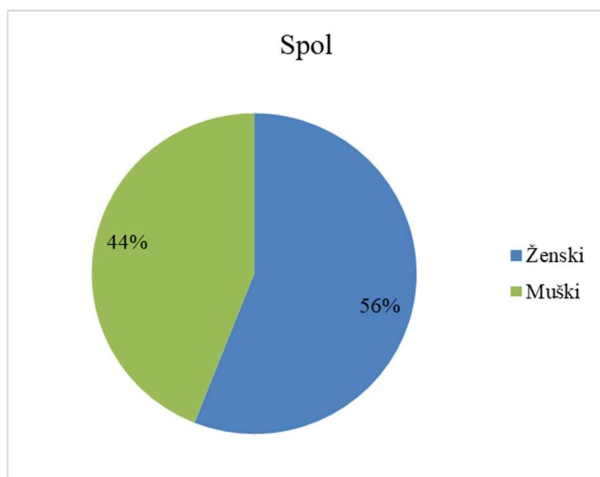
T-testom za nezavisne uzorke ispitana je razlika u prosječnom rezultatu na ACT između nepušača i pušača te razlika u prosječnom rezultatu na ACT između osoba koje pravilno koriste inhaler i osoba koje nepravilno koriste inhaler.

Hi kvadrat testom ispitana je zavisnost između adherencija – MMAS (*niska, srednja, visoka*) i kontrole astme – ACT (*nekontrolirana astma, dobro kontrolirana astma i potpuno kontrolirana astma*). Obzirom da nije bio zadovoljen preduvjet za ovu analizu (33 % očekivanih frekvencija < 5), bilo je potrebno spojiti kategorije *dobro kontrolirana astma* i *potpuno kontrolirana astma* u jednu kategoriju ($ACT \geq 20$).

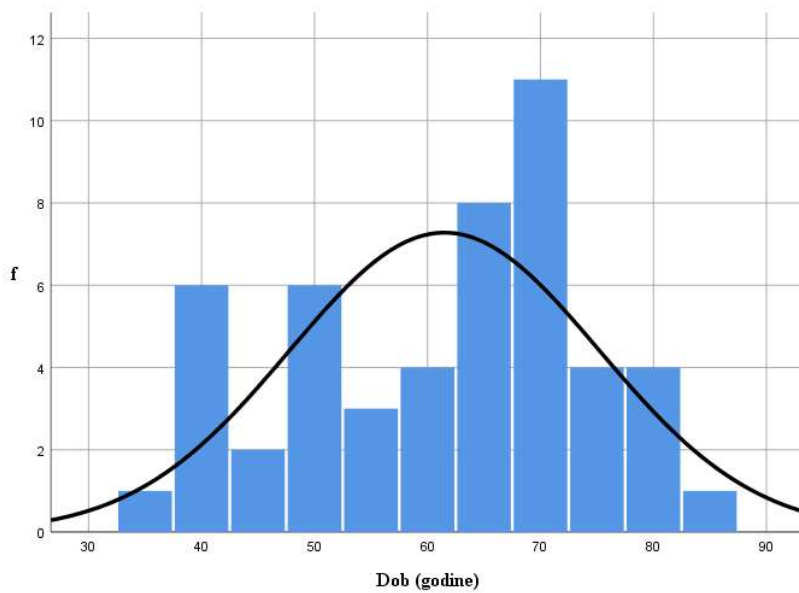
4. REZULTATI

4.1. Karakteristike ispitanika

U istraživanje je uključeno 50 ispitanika, među kojima je bilo 28 (56%) žena (**Slika 11**). Distribucija ispitanika prema dobi je negativno asimetrična te pomaknuta prema starijoj dobi (**Slika 12**). Prosječna dob ispitanika je 61.5 ± 13.7 godina. Medijan za varijablu dob iznosi 64 godine, a raspon 52 (minimalna dob je 35 godina, a maksimalna 87).



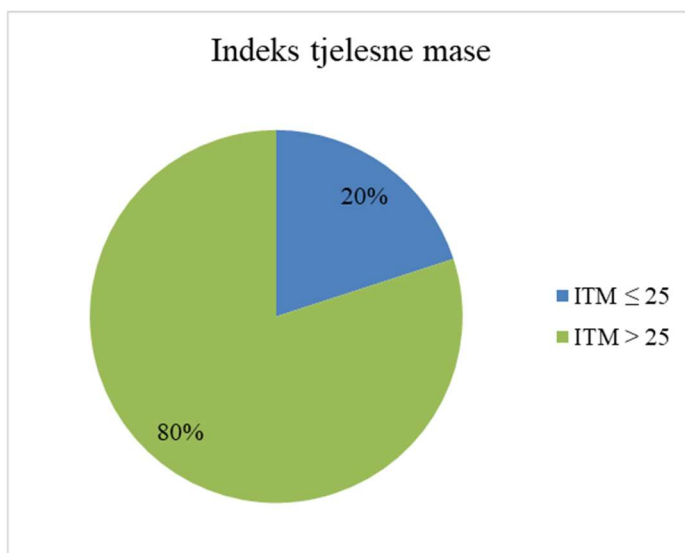
Slika 11. Distribucija ispitanika prema spolu



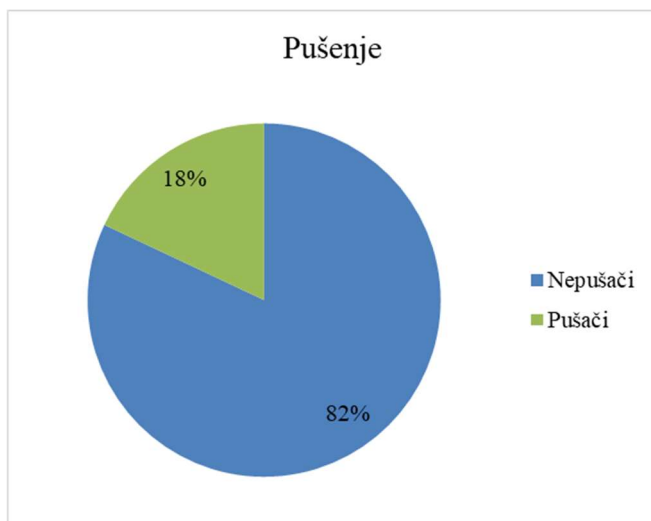
Slika 12. Distribucija ispitanika prema dobi

Prosječan ITM ispitanika iznosi 28.84 ± 5.10 . Većina ispitanika (80%) ima indeks tjelesne mase veći od 25 što ukazuje na prekomjernu tjelesnu težinu (**Slika13**).

Gledajući pacijente prema konzumiranju duhanskih proizvoda, 82 % ipitanika izjasnilo se kao nepušači (**Slika14**).



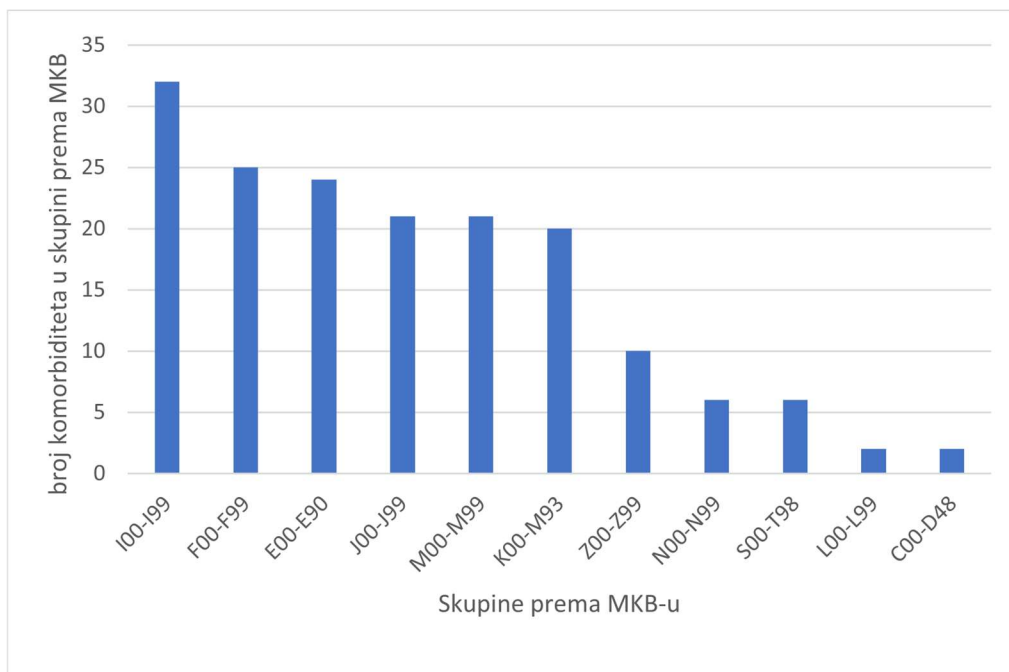
Slika 13. Distribucija ispitanika prema indeksu tjelesne mase (ITM).



Slika 14. Distribucija ispitanika prema konzumaciji duhanskih proizvoda.

Prosječan broj prisutnih komorbiditeta kod svih ispitanika je 2, od toga 9 (18%) ispitanika nema prisutne komorbiditete.

Ako promatramo komorbiditete prema anatomskoj cjelini na koju djeluju propisani lijekovi, tada 64% njih pripada skupini bolesti krvožilnog sustava (I00-I99), 50% skupini mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja (F00-F99), skupini bolesti probavnog sustava (E00-E90) pripada 48%, 40% pripada skupini bolesti probavnog susatva, dok su ostale skupine manje zastupljene (**Slika 15**).



Slika 15. Učestalost komorbiditeta podjeljenih u skupine prema MKB-u

MKB – Međunarodna klasifikacija bolesti; I00 – I99: bolesti krvožilnog sustava; E00 – E90: endokrine, nutritivne i metaboličke bolesti; K00 – K93: bolesti probavnog sustava; M00 – M99: bolesti mišično-koštanog sustava i vezinog tkiva; F00 – F99: mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja; L00 – L99: bolesti kože i potkožnog tkiva; Z00 – Z99: čimbenici s utjecajem na zdravstveni status i kontakt sa zdravstvenim ustanovama; N00 – N99: bolesti genitalno-urinarnog sustava; C00 – D48: neoplazme; S00 – T98: ozljede, trovanja i određene druge posljedice s vanjskim uzrokom (33).

4.2. Vrijednosti ACT -a ispitanika

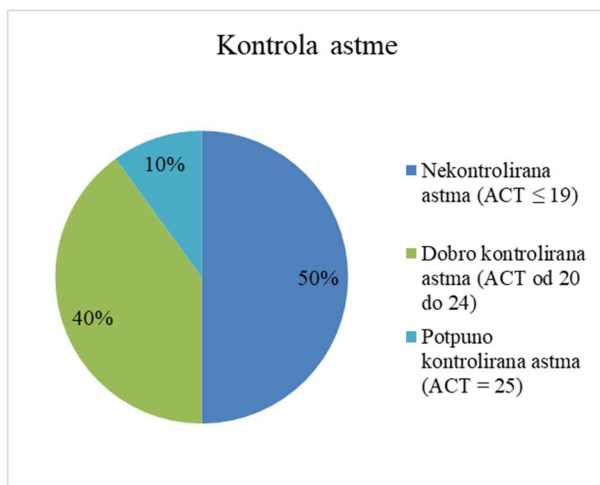
Prosječan rezultat na testu kontrole astme iznosi 19.48 ± 3.82 . Polovica ispitanika spada u skupinu koja ima *nekontroliranu astmu* ($ACT \leq 19$), 40% *dobro kontroliranu astmu* (ACT od 20 do 24), a 10% *potpuno kontroliranu astmu* ($ACT = 25$) (Slika 16).

Prosječna vrijednost ACT-a ispitanika s prekomjernom tjelesnom težinom iznosi $19,38 \pm 3,82$, a onih koji imaju $ITM \leq 25$ iznosi $19,90 \pm 3,98$.

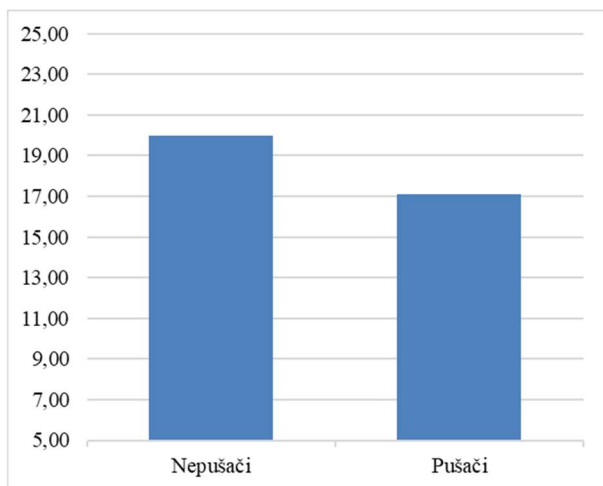
Nije dobivena statistički značajna razlika u kontroli astme između osoba koje imaju $ITM \leq 25$ i osoba koje imaju $ITM > 25$ (t – test, $p=0.702$ $p>.05$).

Prosječna vrijednost ACT-a ispitanika s obzirom na konzumaciju duhanskih proizvoda iznosi $17,11 \pm 4,37$ kod pušača, dok kod ispitanika koji ne konzumiraju duhanske proizvode (nepušači) prosječna vrijednost ACT = $20 \pm 3,54$ (Slika 17). Dobivena je statistički značajna razlika u kontroli astme između nepušača i pušača ($t=2.13$, $p = 0,039$; $p < .05$). Pri tome nepušači imaju značajno viši rezultat na ACT, odnosno značajno bolje kontroliraju astmu od pušača.

Prosječna vrijednost ACT-a ispitanika s obzirom na pravilno korištenje inhalera iznosi $20,30 \pm 4,19$ kod ispitanika koji su pravilno primjenjivali inhalere, dok je prosječna vrijednost ACT-a kod onih koji nisu dobro primjenjivali inhalere $18,78 \pm 3,39$. Nije dobivena statistički značajna razlika u kontroli astme između osoba koje pravilno i osoba koje nepravilno koriste inhaler ($t=1.42$, $p = 0,161$; $p > 0.05$).



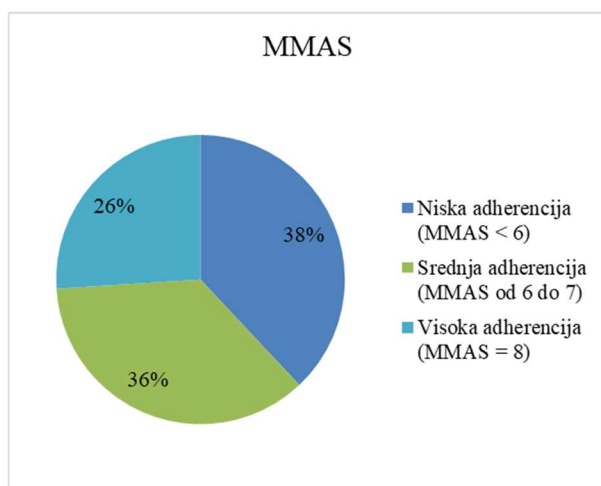
Slika 16. Stupanj kontrole astme ispitanika prema vrijednostima ACT-a. ACT – *Asthma Control Test*.



Slika 17. Prosječna vrijednost ACT-a ispitanika za pušače i nepušače ACT – *Asthma Control Test*.

4.3. Adherencija ispitanika

Prosječna vrijednost razine adherencije prema MMAS-8 testu iznosi 6.30 ± 1.77 . U skupinu visoko adherentnih (vrijednost MMAS-8 testa 8) bilo je 13 ispitanika (26%), srednje adherentnih (vrijednost MMAS-8 testa 6 ili 7) bilo je 18 ispitanika (36%), a prevladavaju nisko adherentni (vrijednost na MMAS-8 <6) sa 38% (19 ispitanika) (**Slika 18**).



MMAS - *Morisky Medication Adherence Scale*

Slika 18. Distribucija ispitanika s obzirom na stupanj adherencije prema MMAS-8 testu

Hi kvadrat testom ispitana je povezanost između adherencije – MMAS-8 (*niska, srednja, visoka*) i kontrole astme – ACT (*nekontrolirana astma, dobro kontrolirana astma i potpuno kontrolirana astma*). S obzirom da nije bio zadovoljen preduvjet za ovu analizu (33 % očekivanih frekvencija <5), bilo je potrebno spojiti kategorije *dobro kontrolirana astma* i *potpuno kontrolirana astma* u jednu kategoriju (ACT ≥ 20) (**Tablica 4**). Rezultati su prikazani u tablici (frekvencije – f, postotci – %, standardizirani reziduali – St. rezidual, rezultat hi-kvadrat testa – χ^2 , stupnjevi slobode – df, broj ispitanika – N, razina značajnosti – p). Dobiven je statistički značajan rezultat ($c^2=10.494$, df=2, N=50, p<0.01) koji ukazuje na značajnu povezanost između adherencije i kontrole astme. Iz rezultata je vidljivo da je kod osoba niske adherencije veća zastupljenost onih s nekontroliranom astmom (74%), dok je kod osoba visoke adherencije veći udio onih koji dobro ili potpuno kontroliraju astmu (85%).

Tablica 4. Odnos između MMAS-8 i ACT-a

		ACT		Ukupno	
		Nekontrolirana astma	Dobro ili potpuno kontrolirana astma		
MMAS	niska suradljivost	f	14	5	19
		%	73.7%	26.3%	100.0%
		St. rezidual	2.6	-2.6	
	srednja suradljivost	f	9	9	18
		%	50.0%	50.0%	100.0%
		St. rezidual	0.0	0.0	
	visoka suradljivost	f	2	11	13
		%	15.4%	84.6%	100.0%
		St. rezidual	-2.9	2.9	
Ukupno		f	25	25	50
		%	50.0%	50.0%	100.0%

($c^2=10.494$, df=2, N=50, p=0.005)

frekvencije – f, postotci – %, standardizirani reziduali – St. rezidual, rezultat hi-kvadrat testa – χ^2 , stupnjevi slobode – df, broj ispitanika – N, razina značajnosti – p

4.4. Usklađenost terapije s GINA smjernicama

Ukupno 26% ispitanika nema propisanu terapiju prema GINA smjernicama. Kod devet ispitanika propisane su niske doze IKS-LABA uz dodatak tiotropija/ipratropija. U četiri slučaja uočena je terapija koja ne prati preporuke nijednog stupnja težine astme. Dva ispitanika u terapiji imaju propisan samo tiotropij, jedan ispitanik ima propisan ipratropij.

16% ispitanika primjenjuje lijekove za brzo olakšavanje simptoma (brzodjelujući inhalacijski β 2-agonisti).

4.5. Interakcije i kontraindikacije lijekova

4.5.1. Lijekovi propisani na liječnički recept

Prosječan broj lijekova na recept koje pacijenti uzimaju je 6. Pri tome su u astmi propisana prosječno 2 lijeka, a u terapiji drugih bolesti 3. Ukupan broj lijekova po pojedinom pacijentu kreće se od 2 do 14 lijekova.

Kod 37 ispitanika (74 %) propisani su lijekovi kod kojih je potreban pojačan oprez. Ukupno 19 (51,35%) ispitanika ima propisane ACE-inhibitore, 17 (45,94%) beta-blokatore i 15 (40,54%) ima propisane NSAIL (**Tablica 5**).

Kod 42% ispitanika pronađene su moguće interakcije antiastmatika s ostalim lijekovima u terapiji. Ukupan broj pronađenih interakcija stupnja značajnosti C i D je 41, od kojih je 35 (85,37%) stupnja značajnosti C, a njih 6 (14,36%) stupnja značajnosti D (**Tablica 6**). Interakcije stupnja značajnosti X nisu pronađene.

Tablica 5. Lijekovi kod kojih je potreban pojačan oprez u astmi

LIJEK (pojačan oprez) KOD ASTME (53)	UDIO ISPITANIKA KOJI KORISTE LIJEK (%)	OPIS KONTRAINDIKACIJE
ACE-inhibitori	51,35	Kašalj i bronhijalna hiperaktivnost zbog nakupljanja bradikinina (33)
Beta-blokatori	45,94	Neselektivni beta-blokatori mogu uzrokovati egzacerbacije zbog blokiranja bronhodilatacije uzrokovane beta-agonistima. Selektivni β -blokatori imaju slabiji učinak na dišne puteve, ali su također kontraindicirani (33)
NSAIL (ibuprofen, diklofenak,deksketoprofen, ketoprofen, acetilsalicilna kiselina	40,54	Mogućnost pojave bronhospazma uzrokovanog putem IgE kao medijatora (33)

NSAIL- nesteroidni antiinflamatorni lijekovi; ACE-inhibitori – inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima

Tablica 6. Interakcije između antiastmatika i lijekova propisanih na recept

LIJEK (antiastmatik)	LIJEK U INTERAKCIJI	STUPANJ ZNAČAJNOSTI INTERAKCIJE (53)	BROJ INTERAKCIJA	OPIS INTERAKCIJE
formeterol	atenolol	C	15	β -blokatori mogu smanjiti
salmeterol	bisoprolol			

oldaterol	nebivolol			bronhodilatatorni
indakterol	propranolol			učinak B2-agonista (33)
formeterol	furosemid	C	8	B2-agonisti mogu
salmeterol	indapamid			povećati
oldaterol	hidroklorotiazid			hipokalijemiju uzrokovanu diureticima (33)
formeterol	gliklazid	C	6	Beta-agonisti mogu
salmeterol	metformin			smanjiti
	vildagliptin			hipoglikemijski učinak antidijabetika (33)
formeterol	azitromicin	D	3	Istovremena
	klaritromicin			upotreba QTc- prolongirajućih lijekova može dovesti do toksičnosti. (33)
budenozyd	gliklazid	C	3	Kortikosteroidi
flutikazon	glimepirid			mogu smanjiti
	metformin			hipoglikemijski učinak antidijabetika (33)
budenozyd	verapamil	C	3	Istovremena
flutikazon				primjena s inhibitorima CYP3A4 povećava serumsku konc. kortikosteroida (33)

budenozyd	eritromicin	D	3	Istovremena
	klaritromicin			primjena s inhibitorima CYP3A4 povećava serumsku konc. kortikosteroida (33)

QTc-interval – u kardiologiji mjera vremena od početka Q vala do kraja T vala kod srčanog ritma; CYP3A4 – citokrom P450 3A4, važan enzim u jetri i crijevima (33)

4.5.2. OTC lijekovi i dodaci prehrani

44% ispitanika koristi OTC lijekove i dodatke prehrani. Nisu pronađene niti uočene potencijalne interakcije antiastmatika sa OTC lijekovima i dodacima prehrane.

Kod 21 (95,45%) ispitanika uočeni su lijekovi kod kojih je potreban pojačan oprez kod astme. Od toga njih 15 (71,43%) pripada acetilsalicilnoj kiselini, a ostali preparati su rjeđe korišteni (Tablica 7).

Tablica 7. OTC lijekovi i dodaci prehrani

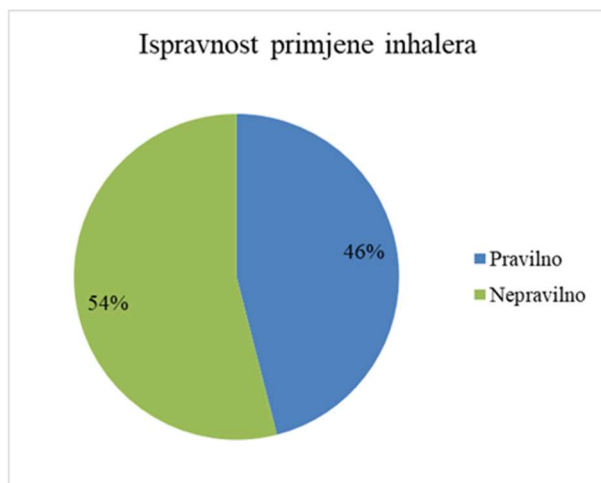
OTC LIJEK (pojačan oprez), DODATAK PREHRANI U ASTMI (53)	UDIO ISPITANIKA KOJI KORISTE LIJEK	OPIS
acetilsalicilna kiselina	71,43	Mogućnost pojave bronhospazma uzrokovanog putem IgE kao medijatora (33)
ibuprofen	19,05	Mogućnost pojave bronhospazma uzrokovanog putem IgE kao medijatora (33)

Paracetamol/propifenazon/kofein/kodein	9,52	Može se javiti depresija disanja i kod terapijskih doza pa se u pacijenata sa bolešću dišnih puteva treba izbjegavati (33)
---	------	--

QTc-interval – u kardiologiji mjera vremena od početka Q vala do kraja T vala kod srčanog ritma; CYP3A4 – citokrom P450 3A4, važan enzim u jetri i crijevima (33).

4.6. Ispravnost primjene inhalera

Pronađeno je da 54% ispitanika ne koristi pravilno svoje inhalere (**Slika 19**). Od ispitanika koji nepravilno koriste inhalere, 15% njih ne pripremi dozu lijeka prije udaha, dok 34 % ispitanika nema izdah ili je taj izdah nepravilan što predstavlja glavni preduvjet za potpuno i pravilno unošenje lijeka u pluća. Trećina ispitanika nema pravilan udah lijeka s obzirom na inhaler koji primjenjuju. Zadržavanje udaha nakon primjene lijeka ne primjenjuje 26% ispitanika te 36% ispitanika navodi da ispire usta nakon primjene lijeka (**Tablica 8**). Prosječna vrijednost ACT-a ispitanika koji nepravilno koriste inhaler iznosi $18,78 \pm 3,39$, dok kod onih koji ih pravilno primjenjuju iznosi $20,3 \pm 4,19$. Nije dobivena statistički značajna razlika u kontroli astme između osoba koje pravilno i osoba koje nepravilno koriste inhaler ($t=1.42$, $p=0,161$; $p>.05$).



Slika 19. Ispravnost primjene inhalera

Tablica 8. Učestalost pogreški pri primjeni inhalera

OPIS POGREŠKE PRI PRIMJENI IHALERA	UČESTALOST POGREŠKE NEPRAVILNOM TEHNIKOM INHALIRANJA (%)	KOD	ISPITANIKAS
Doza lijeka pripremljena za udah	30		
Nepravilan izdisaj prije primjene lijeka	34		
Nepravilan udah lijeka	30		
Nedovoljno dugo zadržan dah	26		
Ispiranje usta nakon primjene inhalera	36		

5. RASPRAVA

Astma je kronična bolest koja danas predstavlja velik javnozdravstveni problem unatoč dostupnosti velikog broja lijekova. Prevalencija astme u svijetu pokazuje da žene obolijevaju češće od muškaraca (8). Uzevši navedeno u obzir, ne iznenađuje što je među ispitanicima bio veći broj pacijenata ženskog spola (56%).

Rezultati ispitivanja ukazuju da polovica ispitanika ima nekontroliranu astmu (rezultat $ACT \leq 19$), dok ih samo 10% ima potpunu kontrolu. Istraživanja provedena u drugim zemljama daju vrlo slične rezultate. Istraživanje provedeno u Hrvatskoj na razini primarne zdravstvene zaštite ukazuje na nekontroliranu astmu u 54% slučajeva, djelomično kontroliranu u 36% slučajeva i potpuno kontroliranu u 10% slučajeva (37). U Italiji je provedeno istraživanje u koje je bilo uključeno 584 pacijenta u 57 ljekarni s dijagnozom astme, na temelju ACT-a 50,5% imalo je kontroliranu astmu dok nekontroliranu astmu je imalo 27,2% pacijenata (38).

Učestalost pretilosti i astme povećala se posljednjih desetljeća, što je dovelo do nagađanja da su povezani. Studije su otkrile da pretilost prethodi i predviđa nastanak astme (vremenski učinak), da povećana pretilost dovodi do teže astme (učinak doza-odgovor), da smanjenje tjelesne težine poboljšava simptome astme. Astma je češća u osoba s prekomjernom tjelesnom težinom. Nedostatak tjelesne aktivnosti i smanjenje volumena pluća zbog abdominalne masnoće mogu dovesti do otežanog disanja (8).

Poprečne i prospektivne kohortne studije na ljudima pokazale su skroman ukupni porast incidence i prevalencije astme kod pretilih, iako se čini da indeks tjelesne mase nije značajan modifikator težine astme (39).

Rezultati ACT-a nisu pokazali da ispitanici s prekomjernom tjelesnom težinom imaju lošije vrijednosti ACT-a.

Istraživanje u Kanadi, koje je uključilo 136 zdravstvenih ustanova pokazalo je da je odnos između pretilosti i astme izraženiji kod žena čiji je indeks tjelesne mase veći od 30 kg/m², dok je kod muškaraca taj odnos izraženiji kod indeksa tjelesne mase većeg od 40 kg/m² (40).

Rezultati ispitivanja ukazali su na činjenicu da nepušači imaju znatno viši rezultat ACT-a, odnosno značajno bolje kontroliraju astmu od pušača što je bilo i očekivano. Kod osoba s utvrđenom astmom, pušenje je povezano sa smanjenom funkcijom pluća, smanjenim odgovorom na terapiju s inhalacijskim i sistemskim kortikosteroidima, kao i lošijom kontrolom same bolesti (10).

Osim pridržavanja propisane doze i vremena uzimanja lijeka, adherencija obuhvaća i druge obrasce pacijentovog ponašanja (pravilna prehrana i fizička aktivnost, prestanak pušenja, redovite kontrole). Rezultati ispitivanja ukazuju da 26% ispitanika ima visoku adherenciju, 36% srednju adherenciju, a prevladavaju ispitanici koji su nisko adherentni, njih 38%. Rezultati ACT-a ispitanika koji izjavljuju da u trenutku ispitivanja koriste redovito terapiju ukazuju na bolju kontrolu bolesti u odnosu na one koji su neredoviti. Istraživanje u Omanu pokazalo je da više od polovine pacijenata koji su visoko ili srednje adherentni postižu dobru kontrolu nad astmom, dok 54% neadherentnih ima lošu kontrolu bolesti (41).

Usporedbom propisane terapije ispitanika s preporučenim terapijama za pojedini stupanj astme, možemo reći da 26 % ispitanika nema propisanu terapiju prema GINA smjernicama, odnosno da 74% ispitanika prati smjernice. Prilikom prikupljanja podataka za ovo istraživanje javila su se ograničenja jer se iz zdravstvenog kartona pacijenata ne vidi koji stupanj astme pacijent ima, te da li u potpunosti prati GINA smjernice. GINA smjernice iz 2019. godine ne preporučuje inicijalno liječenje isključivo kratkodjelujućim β_2 agonistima – SABA (u Hrvatskoj samo salbutamol) (3). Svi odrasli i adolescenti s astmom moraju u liječenju imati lijek za dugotrajnu kontrolu bolesti (tzv. “kontroler”) koji sadrži IKS, u cilju smanjenja rizika ozbiljnih

egzacerbacija te kontrole simptoma. Prema GINA smjernicama težina astme je klasificirana na povremenu, blagu trajnu, umjerenu i tešku trajnu astmu (2).

Ovisno o trenutnoj kontroli bolesti i terapiji koju bolesnik uzima određuju se daljnji terapijski postupci. To znači da ako bolest nije dobro kontrolirana uz trenutnu terapiju da se pristupa dodavanju lijeka (engl. *step up*) dok se ne postigne kontrola bolesti. Suprotno, ukoliko je bolest dobro kontrolirana može se smanjiti doza lijeka ili ukinuti lijek sve dok je bolest dobro kontrolirana (2).

Samo 16% ispitanika primjenjuje lijekove za brzo olakšavanje simptoma (brzodjelujući inhalacijski β 2-agonisti). Izuzetak su 3 slučaja koji uopće ne prate GINA smjernice niti u jednom koraku. Istraživanje provedeno u Hrvatskoj na razini primarne zdravstvene zaštite ukazuje da 32 % ispitanika nema terapiju u skladu sa GINA smjernicama (36). Istraživanje provedeno u Nigeriji o problematici praćenja GINA smjernica ukazuje da su liječnici upoznati sa smjernicama, ali samo 38,5 % ih prati smjernice (42), dok istraživanje u Italiji ukazuje da liječnici u većini slučajeva propisuju terapiju u skladu s GINA smjernicama.

Istraživanje u Americi procjenjuje da 20% pacijenata s teškom astmom ima nekontroliranu bolest jer im nije propisana biološka terapija prema trenutnim smjernicama. Ovaj nedostatak smjernica za liječenje primjer je terapijske inercije, koja se odnosi na nedostatak intenziviranja liječenja prema smjernicama utemeljenim na dokazima za one pacijente za koje se smatra da ispunjavaju uvjete, ali ne primaju terapiju (43).

Kod 74% ispitanika propisani su lijekovi kod kojih je potreban pojačan oprez za primjenu u astmi. Najvećim djelom propisani su ACE- inhibitori, zatim β 2- blokatori i NSAIL.

ACE-inhibitori mogu izazvati kašalj i hipersenzitivnost bronha u nekih pacijenata. Uzrok ovoga može biti pojačana upala sluznice bronha zbog nakupljanja bradikinina kao posljedice djelovanja ACE-inhibitora (38).

Beta-blokatori su kontraindicirani u astmi; β_1 „kardioselektivnost“ nekih lijekova iz ove skupine nije apsolutna, pogotovo kod visokih doza što može dovesti do otežanog disanja. Kod nekih pacijenata beta-blokatori su sigurni za korištenje, ali njihova upotreba zahtjeva pomno praćenje (44). Istraživanje u Nizozemskoj ukazuje da su kardioselektivni i neselektivni β -blokatori imali klinički značajan učinak na smanjenje FEV1/FVC (44). Drugo istraživanje ukazuje da kardioselektivni beta-blokatori, koji se daju pacijentima s blagom do umjerenom reverzibilnom bolešću dišnih puteva, ne uzrokuju klinički značajne štetne učinke te se ne bi trebali uskratiti pacijentima s blago umjerenom astmom (45).

I kod samoliječenih pacijenata uočeni su lijekovi kod kojih je potreban pojačan oprez kod primjene u astmi. Više od polovine ispitanika koristi acetilsalicilnu kiselinu čija primjena može dovesti do bronhospazma uzrokovanog putem IgE. Napadi astme izazvani nesteroidnim protuupalnim lijekovima nastupaju naglo i mogu biti vrlo teški. Respiratorna bolest pogoršana aspirinom (AERD) kronična je bolest i otporna na liječenje, koju karakterizira prisutnost eozinofilnog rinosinusitisa, polipoze nosa, bronhijalne astme i preosjetljivosti na nesteroidne protuupalne lijekove. AERD utječe na 0,3 - 0,9 % opće populacije i na oko 10- 20% pacijenata s dijagnozom astme (46).

Općenito, većinu bezreceptnih lijekova pacijenti kupuju u ljekarni bez savjetovanja s ljekarnikom jer su nedovoljno informirani o sigurnosnom profilu lijeka, pa smatraju nepotrebnim izvijestiti ljekarnika da boluju od astme.

Pacijenti vrlo često nisu svjesni da loša inhalacijska tehnika može dovesti do lošije kontrole astme, povećanja rizika od egzacerbacija i većeg broja nuspojava (47). Udio pogrešaka između različitih vrsta inhalera znatno je veći kod pacijenata starije životne dobi i onih koji nikada nisu dobili upute za korištenje inhalera (47). Istraživanje provedeno u Hrvatskoj, također ukazuje da 42% ispitanika ne primjenjuje pravilno inhalere (37).

Prospektivna, kohortna studija koja je uključivala 92 pacijenta s dijagnozom astme ili KOPB – a ukazala je da je 92% ispitanika učinilo barem jednu pogrešku prilikom primjene inhalera. Među korisnicima pMDI inhalera 60% ispitanika najčešće je radilo pogrešku nedostatka ili prekratkog zadržavanja daha, dok 52 % je imalo prebrzi i prenapli udisaj. Kod DPI inhalera najčešće su se javljale pogreške nedostatka ili prekratkog zadržavanja daha nakon udisaja kod 62 % te sporo i nedovoljno snažno udisanje kod 38% ispitanika (48).

U ispitivanju je utvrđeno da 54% ispitanika ne koristi pravilno svoje inhalere. Razlika rezultata ACT-a između ispitanika koji su pravilno demonstrirali inhalacijsku tehniku i onih koji su nepravilno demonstrirali nije statistički značajna.

Vrlo slične rezultate pokazuje studija na 130 ispitanika gdje nije pronađena značajna povezanost između rezultata tehnike inhaliranja i ACT- a (49).

6. ZAKLJUČAK

Terapijski problemi u liječenju astme, kao i sama bolest i dalje predstavljaju javnozdravstveni problem u većini zemalja diljem svijeta pa tako i u Hrvatskoj.

Ispitivanje provedeno na pacijentima sa propisanom terapijom antiastmaticima u ZU Ljekarne Pavlič pokazalo je da je najčešći problem kod pacijenata s astmom loša adherencija i to u više od polovine pacijenata. U većini slučajeva pacijenti zaboravljaju ili svjesno ne uzimaju lijek koji im je propisan. Također se pokazalo da većina pacijenata ne razumije pravilne upute za primjenu lijeka što je rezultiralo lošom inhalacijskom tehnikom kod polovine ispitanika.

Loša inhalacijska tehnika u većini slučajeva dovodi do lošije kontrole bolesti, ali u ovom istraživanju razlika rezultata ACT- a između pravilne i nepravilne inhalacijske tehnike bila je minimalna.

Potencijalne interakcije antiastmatika s ostalim lijekovima u terapiji stupnja značajnosti C i D pronađene su kod nešto manje od polovine ispitanika, te su definirane kao terapijski problemi nuspojave, preniska doza ili previsoka doza. S jednakom učestalošću, najbrojniji terapijski problemi u bolesnika oboljelih od astme bili su također neučinkovitost lijeka.

Rezultati istraživanja terapijskih problema u astmi ukazuju da postoji široko područje za djelovanje ljekarnika kod oboljelih od astme. Ljekarnička skrb podrazumijeva sudjelovanje ljekarnika u aktivnostima za očuvanje zdravlja i prevenciji bolesti. Provođenje ljekarničke skrbi posebno je važno za kronične bolesnike, starije osobe i djecu. Suradnja liječnika obiteljske medicine i ljekarnika uvelike može doprinijeti implementaciji ljekarničke skrbi. Informiranje i edukacija pacijenata u ljekarni pozitivno utječe na kontrolu bolesti te doprinosi redovitoj primjeni propisane terapije, pravilnoj inhalacijskoj tehnici, izbjegavanju alergena i bezreceptnih lijekova koji mogu pogoršati simptome.

7. LITERATURA

1. World Health Organization (WHO). Chronic Respiratory Diseases. Asthma. 2021. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>. Datum pristupa: 13. ožujka 2021.
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention (update 2020). Preuzeto sa <http://www.ginasthma.org/>. Datum pristupa: 20. prosinac 2020.
3. Plavec D., Turkalj M., Erceg D. Funkcionalna dijagnostika astme. *Medicus* 2011; 20(2):145 – 149.
4. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, Robertson C. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007;62:758-66.
5. Yaghoubi M, Adibi A, Safari A, FitzGerald JM, Sadatsafavi M. *Am J Respir Crit Care Med*. Nov 1;200(9):1102- 1112.
6. Ober C, Yao T-C. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunol Rev* 2011;242:10-30.
7. Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:522-43.
8. Beutner DA, Sutherland ER, Overweighth, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:661-6.
9. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, Burge PS, Heederik D, Henneberger P, Maestrelli P i sur. Guidelines for the management of work-related asthma. Erratum appears in *Eur Respir J*. 2012 Jun;39(6):1553]. *Eur Respir J* 2012;39:529-45.
10. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, Deykin A, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:783-90
11. Seo HJ, Lee PH, Kim BG i sur. Methacoline bronchial provocation test in patients with asthma: serial measurements and clinical significance. *Korean J Intern Med* 2018;33(4):807-814.
12. Gudelj I, Miše K. Smjernice za liječenje astme – uloga IKS-a. *Medicus* 2013;22(1):13-20.
13. Raissy HH, Kelly HW, Harkins M, Szeffler SJ. Inhaled corticosteroids in lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:798-803.

14. Roland NJ, Bhalla RK, Earis J. The local side effects of inhaled corticosteroids: current understanding and review of the literature. *Chest* 2004;126:213-9.
15. Pandya D, Puttanna A, balagopal V. Systemic Effects of Inhaled Corticosteroids: An Overview. *Open Respir Med J.* 2014;8:59-65.
16. Brassard P, Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and risk of tuberculosis in patients with respiratory diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:675-8.
17. Nelson JA, Strauss L, Skowronski M, Ciufo R, Novak R, McFadden ER, Jr. Effect of longterm salmeterol treatment on exercise-induced asthma. *N Engl J Med* 1998;339:141-6.
18. Attersfield AE, Lofdahl CG, Postma DS, Eivindson A, Schreurs AG, Rasidakis A, Ekstrom T. Comparison of formoterol and terbutaline for as-needed treatment of asthma: a randomised trial. *Lancet* 2001;357:257-61.
19. Chauhan BF, Ducharme FM. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD003137
20. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, Sigmund R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012;367:1198-207.
21. Kew KM, Evans DJ, Allison DE, Boyter AC. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus addition of long-acting beta2-agonists (LABA) for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: Cd011438
22. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Lijekovi. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>. Datum pristupa: 14. veljača 2021.
23. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje (HZZO). Objavljene liste lijekova. Dostupno na: <https://hzzo.hr/zdravstvena-zastita/lijekovi/objavljene-liste-lijekova>. Datum pristupa: 02 ožujak 2021.
24. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000195
25. Barnes PJ. Theophylline. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:901-6.
26. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, Chung KF, O'Connor BJ, Barnes PJ. A comparison of low- dose inhaled budesonide plu theophylline and high- dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* 1997;337:1412- 8.

27. Tee AK, Koh MS, Gibson PG, Lasserson TJ, Wilson AJ, Irving LB. Long- acting beta2-agonists versus theophylline for maintenance of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD001281
28. 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. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2012;109:403-7.
29. Mazenq J, Dubus JC, Gaudart J, Charpin D, Viudes G, Noel G. City housing atmospheric pollutant impact on emergency visit for asthma: A classification and regression tree approach. *Respir Med* 2017;132:1-8.
30. Hasegawa T, Ishihara K, Takakura S, Fujii H, Nishimura T, Okazaki M, Katakami N, et al. Duration of systemic corticosteroids in the treatment of asthma exacerbation; a randomized study. *Intern Med* 2000;39:794-7.
31. Vukić AD. Pravilna upotreba inhalera-put kontroli astme. *Medicus*, 2013, 22, 25-31.
32. Iwanaga T, Tohda Y. Nakamura S. I sur. The Respimat® Soft Mist Inhaler: Implications of Drug Delivery Characteristics for Patients. *Clin Drug Investig* 2019:1021–1030. Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s40261-019-00835-z>
33. Lexicomp Online, <http://www.lexi.com>, pristupljeno 16. ožujak.2021
34. Morisky DE, Green LW, Levine DM: Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med. Care.* 1986; 24(1): 67-74.
35. Morisky DE, Ang A, Krousel- Wood M, Ward HJ. Predictive validity of medication adherence in an outpatient setting. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* 2008; 10(5): 348-54.
36. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M et al. Development of the asthma control test: A survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113: 59-65.
37. Cokarić M, Popović-Grle S, Bačić-Vrca V. Asthma therapy related problems in adult Mediterranean Croatian patients. *World J Pharm Sci* 2015; 3(9): 1782-1767.
38. Caminati M, Cegolon L, Bacchini M, Segala N, Dama A, Bovo C, Olivieri B. et al. The potential role of local pharmacies to assess asthma control: an Italian cross-sectional study. *BMC Public Health* 21, 19 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12889-020-10080-1>.
39. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma: *Clin Chest Med.* 2009. rujna; 30 (3): 479-88, viii. doi: 10.1016/j.ccm.2009.05.002.
40. Boulet L-P, Des Cormiers A. The link between obesity and asthma: A Canadian perspective. *Can Respir J* 2007;14(4):217-220.
41. Al-Busaidi N, Soriano JB. Asthma control in Oman: *Sultan Oaboos Univ Med J* 2011;11(1):45-51

42. Chima EI, Iroezindu MO, Uchenna NR, Mbata GO, Okwuonu C G. A Survey of Asthma Management Practices and Implementation of Global Initiative for Asthma Guidelines among Doctors in a Resource-limited Setting in Nigeria. *Niger J Clin Pract* 2017; 20: 984-91).
43. Sico IP, Oberle A, Thomas SM, Barsanti T et al. Therapeutic Inertia in Prescribing Biologics for Patients with Moderate-to-Severe Asthma: Workshop Summary. *Patient Prefer Adherence* 2021 Apr 7;15:705-712. doi: 10.2147/PPA.S303841).
44. Loth DW, Brusselle GG, Lahousse L, Hofman A, et al. β -adrenoceptor blockers and pulmonary function in the general population: the Rotterdam Study. *Br J Clin Pharmacol* 2014. siječnja; 77 (1): 190-200. doi: 10.1111/bcp.12181).
45. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta- blockers for reversible airway disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; (2): CD002992. doi: 10.1002/14651858.CD002992).
46. Rachel U. Lee and Donald D. Stevenson. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease: Evaluation and Management. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011 Jan; 3(1): 3–10).
47. Rootmensen GN, van Keimpema AR, Jansen HM, de Haan RJ. Predictors of incorrect Inhalation Technique in Patient with Asthma or COPD : a Study Using a Validated Videotaped Scoring Method. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2020;23:323-328.
48. Luczak-Wozniak K, Dabrowska M, Domagala I et al. Mishandling of pMDI and DPI inhalers in asthma and COPD – Repetitive and non-repetitive errors. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* Volume 51, August 2018, Pages 65-72. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2018.06.002>).
49. Basheti IA , Obeidat NM, Ammari WG, Reddel HK. Associations between inhaler technique and asthma control among asthma patients using pressurised MDIs and DPIs. *Int J Tuberc Lung Dis.* Svibnja 2016.; 20 (5): 689-95. doi: 10.5588/ijtld.15.0557.

8. PRILOZI

Prilog 1. Informirani pristanak

INFORMIRANI PRISTANAK

Poštovani/Poštovana,
pozivamo Vas da kao ispitanik sudjelujete u znanstvenom istraživanju u kojem se ispituje suradljivost pacijenata i terapijske poteškoće u liječenju astme.
Kao mogućeg ispitanika istraživanja molimo Vas da prije donošenja odluke pažljivo pročitate i proučite ovaj informirani pristanak.
Ako pritom naiđete na bilo kakve nejasnoće ili nepoznate riječi i izraze, pitajte ispitivača koji Vam je dužan odgovoriti na svako pitanje.

NAZIV ISTRAŽIVANJA: Teapijski problemi u liječenju astme: prospektivno opservacijsko istraživanje

ISPITIVAČ: Ivana Broz Stanojević, mag. pharm

ADRESA PROVOĐENJA ISTRAŽIVANJA: ZU Ljekarne Pavlić, Ferde Hefelea 21, Sisak

1. UVOD

Cilj je ovoga informiranog pristanka upoznavanje potencijalnog ispitanika istraživanja sa svrhom i načinom sudjelovanja u istraživanju. Nakon upoznavanja s detaljima istraživanja ispitanik daje pristanak za sudjelovanje u istraživanju koji potvrđuje svojim potpisom. Ispitanik u bilo kojem trenutku može prekinuti sudjelovanje u istraživanju. Također, ispitivač je obavezan odgovoriti na sva ispitanikova pitanja koja su povezana s istraživanjem.

Sudjelovanje u istraživanju treba se temeljiti na jasnom razumijevanju ciljeva istraživanja, načina i postupaka za njegovo provođenje te mogućih koristi ili rizika za ispitanika.

2. TIP ISTRAŽIVANJA: prospektivno opservacijsko

3. OPIS KLJUČNOGA PROBLEMA I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

Astma je jedna od najčešćih kroničnih bolesti u svijetu. Glavni su simptomi kašalj, sviranje (piskanje) u prsima i pritisak u prsnom košu koji se javlja navečer ili u ranim jutarnjim satima. Cilj je liječenja astme potpuna kontrola bolesti koja podrazumijeva izostanak simptoma bolesti, sprečavanje daljnega oštećenja plućne funkcije, bolju kvalitetu života oboljeloga i smanjenje smrtnosti. Kako bi se zadovoljili navedeni kriteriji u liječenju astme i postigla bolja kontrola bolesti, pacijenti imaju mogućnost savjetovanja s ljekarnikom. Pri smanjivanju terapijskih poteškoća izrazito je važna suradljivost pacijenata s ljekarnikom.

Ovo će se istraživanje provesti na uzorku od 50 punoljetnih ispitanika u tri ljekarničke jedinice ZU Ljekarne Pavlič u Sisku. Svi ispitanici trebaju imati propisanu terapiju i dijagnozu astme (J45) prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB). Ispitanicima će se u ljekarnama pristupiti prilikom redovnog podizanja antiastmatika propisanih na recept s dijagnozom astme (J45).

Za skupljanje podataka o terapijskim poteškoćama u liječenju astme koristit će tri kratka obrasca: 1) standardni upitnik za procjenu kontrole astme (*Asthma Control Test*); 2) upitnik za suradljivost prilagođen za potrebe ovog istraživanja (pitanja o načinu uzimanja terapije); 3) obrazac za procjenu ispravnoga korištenja inhalatorne tehnike (sukladno uputama uz lijek). Ostale informacije prikupit će se uz pomoć ispitanika i ljekarnika na temelju kartice pacijenta. Svi će se obrasci ispunjavati u prostorijama u ljekarnama prenamijenjenima za potrebe ovog istraživanja. Također, svaki će ispitanik ispuniti sva tri obrasca u jednom susretu.

4. CILJ I SVRHA ISTRAŽIVANJA

Cilj je ovog istraživanja ispitati suradljivost pacijenata na terapiji antiastmatika i utvrditi najčešće terapijske poteškoće. Ljekarnik kao dio zdravstvenoga tima ima mogućnost savjetovanja pacijenata i educiranja o pravilnoj inhalatornoj tehnici i ispravnom korištenju inhalacijskih lijekova. Povećanje suradljivosti i pravilna inhalatorna tehnika dovode do boljšeg ishoda liječenja s ciljem postizanja potpune kontrole bolesti, poboljšanja kvalitete života te smanjenja smrtnosti.

5. KOJA JE VAŠA ULOGA KAO ISPITANIKA U OVOM ISTRAŽIVANJU?

S obzirom da astma predstavlja i zdravstvene i ekonomske poteškoće, Vaša je uloga u ovom istraživanju od velike važnosti. Vi ćete kao ispitanik svojim informacijama omogućiti bolje sagledavanje poteškoća liječenja astme te tako doprinijeti kvalitetnijoj ljekarničkoj skrbi.

Popunjavanjem obrazaca za prikupljanje podataka omogućit ćete uvid o korištenim bezreceptnim lijekovima, dodatcima prehrani i biljnim pripravcima. Podacima o tome jeste li iskusili koju neželjenu reakciju (nuspojavu) na lijekove koje koristite u liječenju astme i podacima o svojem odnosu prema terapiji pridonijet ćete spoznajama o mogućim razlozima redovitoga i neredovitoga uzimanja lijekova.

Demonstracijom primjene inhalera i prikazom svoje inhalatorne tehnike u suradnji s ljekarnikom omogućit ćete detaljniji opis načina korištenja inhalera te na taj način pridonijeti njegovu pravilnom korištenju, smanjenju nuspojava te boljoj kontroli bolesti.

Vaša uloga kao ispitanika u suradnji s ispitivačem (ljekarnikom) u liječenju astme može biti značajna u smanjenju terapijskih problema, u spoznavanju kvalitetnije inhalatorne tehnike, u smanjenju nuspojava kortikosteroidnih inhalera te time i u poboljšanju ishoda samoga liječenja astme.

Napomena

Svaki ispitanik uključen u istraživanje dat će ispitivaču svoj kontakt (telefon i/ili e-mail te adresu stanovanja) kako bi ga se moglo kontaktirati u slučaju potrebe. Ispitivač se obvezuje da prikupljene osobne podatke neće koristiti za drugu namjenu.

6. KOJE SU ZA VAS MOGUĆE PREDNOSTI I KORISTI OD SUDJELOVANJA U ISTRAŽIVANJU?

Sudjelovanje u ovom istraživanju može Vam pomoći u boljem razumijevanju astme jer ćete dobiti dodatne informacije o načinu i svrsi propisane terapije koje mogu povećati suradljivost i uspješnost liječenja. Od ovoga istraživanja kao ispitanik istraživanja nećete imati izravne koristi jer ono ne uključuje nove dijagnostičke ili terapijske postupke.

7. KOJI SU ZA VAS MOGUĆI RIZICI SUDJELOVANJA U ISTRAŽIVANJU?

Vi kao ispitanik nećete imati nikakve rizike u ovom istraživanju.

8. MOŽETE LI ODBITI SUDJELOVANJE U ISTRAŽIVANJU?

Vaše je sudjelovanje u ovom istraživanju u cijelosti dobrovoljno. U svakom trenutku možete napustiti istraživanje bez ikakvih posljedica ili gubitka medicinske skrbi. Vaša odluka da se povučete iz istraživanja neće utjecati na Vašu buduću medicinsku skrb. Također, ispitivač može prekinuti Vaše sudjelovanje u istraživanju ako je uvjeren da je to u Vašem najboljem interesu ili ako se ne pridržavate uputa medicinskih djelatnika.

9. KAKO SE VAŠI PODATCI ČUVAJU I TKO IMA PRAVO UVIDA U VAŠU DOKUMENTACIJU?

Jamčimo da će Vaša medicinska dokumentacija ostati strogo povjerljiva, a Vaš identitet zaštićen. Svi će se Vaši osobni podaci pohraniti i obraditi u elektroničkom obliku, a ispitivač je dužan u potpunosti poštovati propisane postupke za zaštitu osobnih podataka. U baze podataka Vi ćete biti uneseni prema inicijalima imena i prezimena i šifri. Vašu medicinsku dokumentaciju pregledavat će samo ispitivač, a Vaše ime nikada neće biti otkriveno trećim osobama.

Pristup Vašoj dokumentaciji mogu imati i predstavnici etičkog povjerenstva u ustanovi u kojoj se provodi istraživanje te predstavnici Povjerenstva za etičnost eksperimentalnoga rada Farmaceutsko-biokemijskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, koje je odgovorno za odobravanje ovog istraživanja i nadzor nad provođenjem.

10. ZA ŠTO ĆE SE KORISTITI PODACI DOBIVENI U OVOM ISTRAŽIVANJU?

Podaci dobiveni u ovom istraživanju mogu biti korisni u biomedicinskoj praksi (farmacija), ali i u daljnjem razvoju i unapređenju znanosti i terapijskih pristupa. Stoga se očekuje da se dobiveni podaci objave u odgovarajućim znanstvenim i stručnim časopisima i publikacijama.

11. TKO ORGANIZIRA I FINANCIRA OVO ISTRAŽIVANJE?

Ovo istraživanje financira ispitivač Ivana Broz Stanojević, magistra farmacije, a organiziraju ga ZU Ljekarne Pavlič u Sisku.

12. TKO JE ODOBRILO OVO ISTRAŽIVANJE?

Nakon temeljite analize dostavljenoga prijedloga istraživanja i prateće dokumentacije ovo je istraživanje odobrilo nadležno etičko tijelo: Povjerenstvo za etičnost eksperimentalnoga rada

Farmaceutsko-biokemijskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Etičko povjerenstvo ZU Ljekarne Pavlić u Sisku.

Istraživanje se provodi u skladu sa svim primjenljivim smjernicama za pravilno provođenje istraživanja, sigurnost osoba koje u njemu sudjeluju te uredbama o zaštiti podataka. Postupci u istraživanju temelje se na Osnovama dobre kliničke prakse, Helsinškoj deklaraciji, Zakonu o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN 121/03), Zakonu o pravima pacijenata Republike Hrvatske (NN 169/04) i sukladni su regulatornim pravilima (engl. *Global Data Protection Regulation – GDPR*).

13. KOGA MOŽETE KONTAKTIRATI ZA DODATNE OBAVIJESTI I UPITE O ISTRAŽIVANJU?

Ako su Vam potrebne bilo kakve dodatne informacije ili imate dodatnih pitanja o istraživanju, slobodno se obratite ispitivaču kako slijedi:

Ime i prezime ispitivača: Ivana Broz Stanojević mag. pharm
Adresa ispitivača: 1. desni odvojak 24, Staro Pračno, Sisak
Broj telefona ispitivača: 091 768 02 80

14. TKO ĆE JOŠ BITI OBAVIJEŠTEN O OVOM ISTRAŽIVANJU?

O Vašem će sudjelovanju u ovom istraživanju biti obaviješten pripadajući ljekarnik.

VAŠA PISANA SUGLASNOSTI ZA SUDJELOVANJE U OVOM ISTRAŽIVANJU

Hvala Vam što ste pročitali ovaj informirani pristanak i razmotrili mogućnost svojega sudjelovanja u ovom istraživanju.

Ovaj je informirani pristanak sastavljen u skladu s odredbama Zakona o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN 121/03), Zakona o pravima pacijenata Republike Hrvatske (NN 169/04) i regulatornim pravilima (engl. *Global Data Protection Regulation – GDPR*).

Informirani pristanak izrađuje se u dva istovjetna primjerka, a ispitanik istraživanja dobiva jedan od dva izvornika.

Pročitao/la sam ovaj informirani pristanak s razumijevanjem i pristajem sudjelovati u istraživanju pod nazivom *Terapijski problemi u liječenju astme: prospektivno opservacijsko istraživanje*.

Ime i prezime ispitanika istraživanja (tiskanim slovima)

Potpis ispitanika istraživanja: _____

Mjesto i datum: _____
dan/mjesec/godina

Ime i prezime ispitavača: Ivana Broz Stanojević

Potpis ispitivača: _____

Mjesto i datum: _____
dan/mjesec/godina

Prilog 2. Obrazac za prikupljanje podataka terapijskih problema kod pacijenata s astmom

ZU Ljekarna Pavlić
F. Hefelea 21
44000 Sisak

OBRAZAC ZA PRIKUPLJANJE PODATAKA TERAPIJSKIH PROBLEMA KOD PACIJENATA S ASTMOM

I. DIO:

Podaci o pacijentu skupljaju se uz pomoć pacijenta i dostupnih podataka iz zdravstvenog kartona pacijenta pri podizanju terapije uz pomoć ljekarnika

Inicijali pacijenta: _____

1. DOB _____ godina

- 18 – 30 godina
- 31 – 40 godina
- 41 – 64 godina
- 65 i više godina

2. Spol

- Žensko
- Muško

3. Visina _____ cm

4. Težina _____ kg

5. Indeks tjelesne mase (BMI) _____

6. Pušenje

- Da
- Ne

7. Propisani lijekovi u terapiji astme (MKB-J45):

NAZIV LIJEKA	DOZA I UČESTALOST DOZIRANJA	PROBLEMI PRI UZIMANJU I NUSPOJAVE (PREMA PODACIMA OD PACIJENTA)

8. Ostali propisani lijekovi u terapiji drugih bolesti:

NAZIV LIJEKA	DOZA I UČESTALOST DOZIRANJA	PROBLEMI PRI UZIMANJU I NUSPOJAVE (PREMA PODACIMA OD PACIJENTA)

9. Bezreceptni lijekovi, dodaci prehrani (DP) i medicinski proizvodi (MP) koje pacijent koristi:

NAZIV BEZRECEPTNOG LIJEKA, DP, MP	DOZA I UČESTALOST DOZIRANJA	PROBLEMI PRI UZIMANJU I NUSPOJAVE (PREMA PODACIMA OD PACIJENTA

II. DIO:

1. Zaboravite li ponekad uzeti lijekove za liječenje astme?
 - DA
 - NE
2. Prisjetite se jeste li u posljednja dva tjedna koji put zaboravili uzeti lijekove za liječenje astme?
 - DA
 - NE
3. Jeste li ikada sami smanjili dozu ili prestali uzimati lijekove zbog nuspojava?
 - DA
 - NE
4. Kada putujete ili odete od kuće zaboravite li ponekad uzeti sa sobom lijekove?
 - DA

- NE
5. Jeste li jučer uzeli sve svoje lijekove za liječenje astme?
- DA
 - NE
6. Kada se osjećate dobro, izostavite li koji put lijekove za liječenje astme?
- DA
 - NE
7. Ometa li Vas pridržavanje terapije u vašim svakodnevnim aktivnostima?
- DA
 - NE
8. Koliko često zaboravite uzeti lijekove?
- A. NIKAD
 - B. PONEKAD
 - C. ČESTO
 - D. VRLO ČESTO
 - E. UVIJEK

III. DIO:

Asthma control test (ACT) – test popunjava pacijent uz pomoć ljekarnika

Koliko često Vas je astma u protekla 4 tjedna sprječavala u obavljanju svakodnevnih aktivnosti?

Objašnjenje: Slabo kontrolirana astma, izražene tegobe kao primjerice gušenje koje ne dozvoljava da odnesete stvari iz trgovine na drugi kat, ili kašalj radi kojeg ne možete raditi sa strankama, često Vas zaustavljaju u obavljanju planiranih aktivnosti. Cilj stabilizacije bolesti i kontrole astme je da možete ostvariti uobičajene dnevne aktivnost, uključujući redovan posao, rekreaciju ili sport.

1. Stalno
2. Vrlo često
3. Ponekad
4. Rijetko
5. Nikad

Koliko ste puta u protekla 4 tjedna osjetili nedostatak zraka?

Objašnjenje: Nedostatak zraka jedan je od najvažnijih i najčešćih tegoba i znakova astme. Češći nedostatak zraka ukazuje da je astma aktivnija i lošije kontrolirana što vam umanjuje kvalitetu življenja te povećava Vašu zabrinutost. Prvi cilj liječenja astme je da nemate nedostatak zraka.

1. Više od jednom dnevno
2. Jednom dnevno
3. 3 do 6 puta tjedno
4. Jednom ili dva puta tjedno
5. Nikada

Koliko ste se puta u protekla 4 tjedna probudili noću ili ustali ranije nego obično zbog simptoma astme?

Objašnjenje: buđenje zbog kašlja ili nedostatka zraka iz sna tijekom noći jedan je od prvih znakova pogoršanja astme (egzacerbacije).

1. Jednom dnevno

2. 2 do 3 noći tjedno
3. Jednom tjedno
4. Jednom ili dva puta mjesečno
5. Nikada

Koliko ste često u protekla 4 tjedna upotrijebili brzodjelujući inhalator kako biste ublažili simptome astme (Ventolin, salbutamol)?

Objašnjenje: uporaba inhalatora koji olakšavaju tegobe astme izvrstan je indikator kontrole astme. Kada je bolest dobro kontrolirana i astma u stabilnoj fazi, inhalator za ublažavanje simptoma nije potreban. Kada se pojačavaju simptomi astme, poput nadražajnog kašlja, piskanja ili nedostatka zraka, treba upotrijebiti brzodjelujući inhalator da bi se tegobe umanjile ili nestale.

1. 3 ili više puta dnevno
2. 1 ili 2 puta dnevno
3. 2 ili 3 puta tjedno
4. Jednom tjedno ili rjeđe
5. Nikada

Ocijenite kvalitetu svog života s obzirom na prisutnost simptoma astme u protekla 4 tjedna.

1. Nema kontrole
2. Pod slabom kontrolom
3. Donekle pod kontrolom
4. Potpuno pod kontrolom
5. Potpno pod kontrolom

0-19 nema kontrolu 20 – 25 dobro kontrolirana 25 potpuno kontrolirana

IV. DIO:

Inhalacijska tehnika – pravilnost primjene inhalatora (pravilnost primjene inhalatora ispituje se pacijentovom demonstracijom korištenja uz prisutnost ljekarnika)

1. Doza je pripremljena
 - Da
 - Ne

2. Izdisanje
 - Da
 - Ne

3. Dubina udisanja
 - potpuna
 - nepotpuna

4. Zadržan potpuni kapacitet pluća
 - Da
 - Ne

5. Ispiranje usta nakon inhalacije
 - Da
 - Ne

Prilog 3. Sažetak o pravilnoj upotrebi inhalera

pMDI (*metered-dose pressurized inhaler*)

- prije prve upotrebe provjeriti inhaler ili ukoliko inhaler nije korišten tjedan dana ili duže, ispustiti barem dvije doze s lijekom u zrak
- spremnik okrenuti tako da dno bočice bude okrenuto prema gore, a nastavak za usta prema dolje
- poklopac za usta skinuti i sadržaj bočice promućkati (nije nužno kod lijeka Alvesco)
- provjeriti je li inhaler iznutra i izvana čist i suh
- palac staviti ispod nastavka za usta, a kažiprst na bazu spremnika
- izdahnuti što je potpunije moguće (do granice nelagode) uz izbjegavanje disanja u inhaler
- nastavak za usta obuhvatiti čvrsto usnama (ne smije se gristi)
- čim se počne udisati kroz usta, kažiprstom pritisnuti vrh inhalera kako bi se oslobodila jedna doza lijeka uz polagano i duboko disanje
- paziti da uslobođena doza lijeka ne bježi iz usta u inhaler i okolo
- olabaviti pritisak na spremnik i izvaditi nastavak iz usta, držati dah što je moguće dulje (10ak sekundi)
- pričekati 30 sekundi (1 minutu za lijek Ventolin) prije nego što se eventualno uzme druga doza lijeka
- nakon toga isprati usta vodom i ispljuniti (za lijek Flixotide)
- nakon korištenja uvijek vratiti poklopac za usta na inhaler
- zbog higijenskih razloga redovito čistiti nastavak za usta iznutra i izvana suhom krpom, prebrisati mali otvor kroz kojeg izlazi lijek, ne koristiti vodu ili druge tekućine

BAI (*breath activated inhaler*)

- prije prve upotrebe inhalatora ili ukoliko nije korišten tjedan dana ili duže lijek dva puta raspršiti u zrak
- prilikom raspršivanja lijeka u zrak skinuti poklopac aplikatora za usta tako da se rub na stražnjem dijelu povuče prema dole, aplikator držati na dovoljnoj udaljenosti, ručicu podignuti prema gore i da bi se raspršio lijek pritisnuti klizni dio na dnu spremnika prema naprijed (prije drugog ponavljanja potrebno je vratiti podignutu ručicu prema dole i ponoviti sve korake)
- pri primjeni lijeka ne koristiti klizni dio za otpuštanje lijeka
- poklopac aplikatora za usta skinuti
- autohaler držati uspravno, podignuti ručicu prema gore i ostaviti u tom položaju
- paziti da se rukom ne blokira izlazni ventil na donjoj strani spremnika
- izdahnuti zrak koliko se može bez napora
- polako i duboko udisati kroz aplikator na usta
- ne prestati udisati ni kada se čuje „klik“ i osjeti lijek u ustima jer je važno nastaviti udisati i nakon što je inhalator otpustio dozu lijeka

- zadržati dah oko 10 sekundi i polako izdahnuti
- ručicu pritisnuti prema dolje nakon svakog udaha
- nakon upotrebe vratiti poklopac na aplikator za usta
- zbog higijenskih razloga aplikator za usta jednom tjedno redovito čistiti suhom krpom ili tkaninom
- isprati usta nakon primjene lijeka (za lijek Qvar)

DPI (*dry powder inhaler*) – Discus, Handihaler i Turbuhaler

Discus:

- držati vanjsko kućište u jednoj ruci, s palcem druge ruke gurati utor za palac od sebe dok se ne čuje škljocaj, tj. Dok se ne otvori maleni otvor na nastavku za usta
- gurati ručicu Diskusa od sebe dok se ne čuje škljocaj – Diskus je spreman za upotrebu
- svaki puta kada se gurne ručica od sebe otvori se mjehurić u Diskusu i doza lijeka se može udahnuti
- držati Diskus dalje od usta
- izdahnuti do granice nelagode (ne izdisati u Diskus)
- staviti usta na nastavak za usta
- udahnuti naglo i duboko kroz usta i Diskus, pritom ne udisati na nos
- odmaknuti Diskus od usta
- zadržati dah do granice nelagode, oko 10 sekundi
- polako izdahnuti
- zatvoriti Diskus tako da se vuče utor za palac prema sebi dok se ne čuje škljocaj, ručica se automatski vraća u prvotni položaj
- isprati usta vodom i ispljuniti preostali sadržaj
- iz higijenskih razloga Diskus čistiti suhom krpom

Turbuhaler:

- prije prve upotrebe inhalator odвити poklopac i podignuti ga (pri odvijanju se čuje pucketanje)
- inhalator držati uspravno sa crvenim pomičnim dijelom okrenutim prema dolje
- crveni pomični dio zakrenuti u jednom smjeru koliko je moguće, a zatim u drugom smjeru, također do kraja, dok se ne čuje škljocaj (smijer koji će se prvi odabrati nije bitan)
- ponoviti postupak – Turbuhaler je spreman za upotrebu
- kako bi se udahnula doza lijeka, odвити poklopac, držati uspravno sa crvenim pomičnim dijelom okrenutim prema dolje

- ne pridržavati za nastavak za usta, okrenuti crveni pomični dio u jednom smjeru, zatim zakrenuti u drugom smjeru također do kraja dok se ne čuje škljocaj (puniti samo kad se treba upotrijebiti)
- inhalator držati podalje od usta, lagano izdahnuti (bez posebnog napora), ne disati kroz inhalator
- nastavak za usta staviti nježno između zubi, zatvoriti usne, udahnuti na usta duboko i snažno koliko je god to moguće
- Turbuhaler izvaditi iz usta te lagano izdahnuti
- lijek se nakon inhalacije neće moći osjetiti u ustima
- ukoliko je potrebno za drugu inhalaciju ponoviti sve korake
- vratiti poklopac na mjesto i čvrsto zavrnuti
- nakon inhaliranja isprati usta vodom i ispljuniti
- iz higijenskih razloga prebrisati jednom tjedno Turbuhaler suhom krpom
- pokazivač je baždaren u mjernim jedinicama po 10 stoga ne pokazuje svaku pojedinu dozu
- ukoliko se inhaler napuni greškom više puta i dalje će se udisati samo jedna doza