

Anita Drmić

Adherencija bolesnika na inhalatornu terapiju

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Farmakologija, Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom doc.dr.sc. Petre Turčić.

Zahvaljujem se mentorici doc. dr. sc. Petri Turčić na iskazanom povjerenju, podukama, podijeljenom znanju, stručnom vodstvu i savjetima tijekom izrade diplomskoga rada.

Želim se zahvaliti i svim djelatnicima Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu koji su svojim strpljenjem, radom i vještinama doprinijeli u stjecanju mojega znanja u struci.

Zahvaljujem i svim kolegama i prijateljima koji su mi vrijeme provedeno na fakultetu uljepšavali svojim pozitivnim duhom i prisustvom.

Također bih se zahvalila roditeljima i dečku, bez kojih bi moje obrazovanje bilo nemoguće.

SADRŽAJ:

1. UVOD	4
1.1. KRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA.....	5
1.1.1. ASTMA	5
1.1.2. KRONIČNA OPSTRUKTIVNA PLUĆNA BOLEST.....	9
1.1.3. VRSTE INHALATORA I PRAVILNA UPORABA INHALATORNE TERAPIJE	12
2. OBRAZLOŽENJE TEME	16
3. MATERIJALI I METODE	18
4. REZULTATI I RASPRAVA.....	20
4.1. ADHERENCIJA I RAZLOZI LOSE ADHERENCIJE NA LIJEKOVE	21
4.2. POSLJEDICE LOSE ADHERENCIJE KOD INHALATORNE TERAPIJE	22
4.3. KVANTIFIKACIJA EGZACERBACIJA ASTME ZBOG LOSE ADHERENCIJE NA INHALATORNU TERAPIJU	24
4.4. PROBLEM LOSE ADHERENCIJE NA INHALATORNU TERAPIJU KOD KOPB-A.....	27
5. ZAKLJUČCI	28
6. LITERATURA	30
7. SAŽETAK/SUMMARY.....	33

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD

1. UVOD

1.1. Kronične opstruktivne bolesti pluća

Od 1952. godine u porastu je interes za dišne bolesti jer je u Londonu tijekom nepovoljnih atmosferskih prilika umrlo nekoliko tisuća osoba zbog gušenja i u još znatno više došlo je do egzacerbacije bolesti dišnih puteva (Popović, 2013). Kronične opstruktivne plućne bolesti skupina su bolesti kod kojih dolazi do začepjenja (potpunog ili djelomičnog) dišnih puteva. Javljaju se problemi tijekom izdisaja zbog suženja dišnih puteva ili gubitka elastičnosti plućnog parenhima. Kronične opstruktivne bolesti uključuju: plućni emfizem, kronični bronhitis (u koji ubrajamo KOPB), bronhiektazije i astmu (Damjanov i sur., 2011).

1.1.1. Astma

Astma je bolest popraćena traheobronhalnom hiperreaktivnošću koja se klinički očituje paroksizmalnim opstruktivnim smetnjama disanja (bronhospazmom). U podlozi bolesti je perzistentna kronična upala, a pojačavanjem intenziteta javljaju se kliničke manifestacije bolesti. Prevalencija astme u svijetu se kreće od jedan do osamnaest posto ovisno o zemljopisnim područjima. Smatra se kako postoji tri stotine milijuna oboljelih, a da će 2020. godine biti četiristo milijuna bolesnika s astmom. Najviša prevalencija astme nalazi se u Velikoj Britaniji, Novom Zelandu i SAD-u, odnosno u zemljama engleskoga govornog područja. Astma je češća u dječjoj populaciji, osobito u dječaka. Tek u drugoj polovici dvadesetoga stoljeća (od 1965. godine) astma je dobila javnozdravstveno značenje, prepoznata kao uzrok onesposobljenosti, porasta medicinskih troškova, kao i preventabilnih smrti. Astma je najčešća kronična bolest dječje dobi i među najčešćih deset bolesti odrasle dobi. Gledajući ukupan broj bolesnika s astmom, najveći je broj oboljelih do pete godine života. U polovice ukupnih bolesnika astma se javlja do desete godine života, češće u muškoga spola, da bi nakon puberteta astma bila češće bolest ženskoga spola. Zbog velikoga javnozdravstvenog značenja astme, Svjetska zdravstvena organizacija i Nacionalni institut za srce, pluća i krv iz Bethesda i SAD-a, pokrenuli su inicijativu za astmu 1995. godine, iz koje su proizišle najviše citirane GINA (Global Initiative for Asthma) smjernice za dijagnostiku i liječenje astme (Popović, 2013). Prema etiologiji razlikujemo endogenu, egzogenu i miješanu astmu. Egzogeni astma je oblik astme u kojemu je asmatski napadaj posljedica reakcije preosjetljivosti tipa I (anafilaktički tip), a pobuđena je izlaganjem nekom vanjskom alergenu u predisponiranih pojedinaca. Endogena astma nema mehanizam imune prirode, etiologija je nejasna. Javlja se u kasnijoj dobi, nema povišenja IgE i testovi na alergene su uredni. Najčešći uzrok bronhospazma u ovom tipu astme su tjelesni napor, lijekovi i plućne infekcije. Miješana

astma je oblik u kojemu se ne može razgraničiti etiopatogenezu između vanjske i unutarnje astme. Dva glavna događaja u patogenezi bronhalne astme su kronična upala i bronhospazam. Kod egzogene astme uzrok je reakcija preosjetljivosti tipa I, a javlja se u osoba koje su prethodno senzibilizirane na određeni antigen. Nakon prvog kontakta s antigenom putem antigen prepoznavajućih stanica potiče stvaranje CD4+ limfocita T koji luče citokine koji potiču limfocite B da stvaraju IgE. Stvorena IgE antitijela vežu se na Fc receptore mastocita i bazofila te ostaju na njima. Kod svakog sljedećeg kontakta antigen se veže na već postojeći IgE na mastocitima ili bazofilima. Ta interakcija potiče degranulaciju i otpuštanje medijatora (histamina, LTB₄) uzrokujući kemotaksiju neutrofila i eozinofila, LTC₄, LTD₄, LTE₄ koji imaju učinak kao i histamin, prostaglandini, te čimbenici aktivacije trombocita, a svi doprinose patofiziološkim promjenama. Kod endogene astme najčešći uzrok napada su tjelesni naponi, izlaganje hladnoći i uzimanje acetilsalicilne kiseline. Aspirinska astma nastaje blokadom ciklooksigenaze, njome se snižava razina PGE₂ i dolazi do intenzivnije aktivnosti 5-lipooksigenaze te se povećava sinteza bronhokonstriktornih leukotrijena. Tjelesni napor uzrokuje tahipneju koja izaziva evaporaciju stanica epitela dišnog sustava te dolazi do porasta lokalne osmolalnosti i aktivacije mastocita. Izlaganje hladnoći dovodi do pothlađivanja sluznice i aktivacije vagusnog refleksnog mehanizma. Pored navedenih mehanizama disfunkcija beta-2 adrenergičkih receptora imaju bitnu ulogu u patogenezi astme. Kod astme nailazimo na dva patofiziološka poremećaja: poremećaj mehanike disanja i izmjene plinova. Astma je obilježena izmjenom faza remisije i egzacerbacija. Može se podijeliti na četiri stupnja: povremena, blaga, trajna, umjerena trajna i teška trajna što pokazuje tablica 1. Liječenje astme uključuje opće mjere, specifično liječenje i nespecifično liječenje odnosno primjenu lijeka. Opće mjere podrazumjevaju izbjegavanje okolnosti i alergena koji dovode do napadaja, dok se specifično liječenje postiže izbjegavanjem uzročnih alergena ili postupkom hiposenzibilizacije. Nespecifično liječenje svrstano je u dvije grupe: grupa lijekova koja služi za ublažavanje simptoma (beta-2 agonisti, teofilin, antikolinergici) i lijekovi za dugotrajnu kontrolu astme (kortikosteroidi, kromoni, antileukotrijeni) što je pokazano u tablici 2.

Beta-2 agonisti vežu se na beta-2 receptore i dovode do relaksacije glatke muskulature i modifikacije oslobađanja medijatora stimulacijom sustava c-AMP. Najčešće se koristi salbutamol i slameterol. Salbutamol je kratkog djelovanja i najčešće se primjenjuje u obliku raspršivača u dozi od sto mikrograma, moguće ga je primjenjivati u obliku tablete u dozi od dva do četiri miligrama. Učinak ostvaruje za nekoliko minuta, a traje do četiri sata. Moguće nuspojave prilikom primjene salbutamola su nesаница, tremor i tahikardija. Za razliku od

salbutamola, salmeterol je dugog djelovanja, a daje se u obliku inhalacije (2 puta po 50 mikrograma dnevno). Učinak mu traje i do dvanaest sati, stoga je koristan za prevenciju noćnih napada. Ne koristi se pri liječenju egzacerbacija astme, nego najčešće u kombinaciji s kortikosteroidima u kontroli kronične astme. Teofilin uzrokuje relaksaciju glatke muskulature inhibicijom enzima fosfodiesteraze te inhibira i intracelularno oslobađanje kalcija. Najčešće se koristi aminofilin koji je dostupan za intravensku primjenu (primjenjuje se kod akutnog napada kad osoba ne reagira na druge bronhodilatatore) i intramuskularnu primjenu, a postoje i oblici supozitorija i retard tableta. Nuspojave teofilina i aminofilina su brojne, a to su tahikardija, palpitacije, aritmije, hipotenzija, anoreksija, mučnina, povraćanje, uznemirenost i nesаница.

Tablica 1: Karakteristike simptoma astme po stupnjevima astme

(<http://www.kbd.hr/fileadmin/Arhiva/Dokumenti/smjernice-za-lijecenje-astme-u-odraslih.pdf>)

	Dnevni simptomi	Noćni simptomi	Plućna funkcija
1. stupanj Povremena astma	<1 x tjedno ili bez simptoma	≤2 x mjesečno	FEV1 ili PEF: ≥80% očekivanog PEF varijabilnost <20%
2. stupanj Blaga trajna astma	≥1 x tjedno ali <1 x dnevno	>2 x mjesečno	FEV1 ili PEF: ≥80% očekivanog PEF varijabilnost 20-30%
3. stupanj Umjerena trajna astma	Svakodnevni, svakodnevno udisanje salbutamola	>1 x tjedno	FEV1 ili PEF: 60%–80% očekivanog PEF varijabilnost >30%
4. stupanj Teška trajna astma	Trajni, ograničena fizička aktivnost	česti	FEV1 ili PEF: ≤60% očekivanog PEF varijabilnost >30%

Tablica 2: Prikaz preporučene terapije i terapijskih problema prema stupnjevima (preuzeto od Hećimović i Peroš-Golubičić, 2014)

Stupanj 1	Stupanj 2	Stupanj 3	Stupanj 4	Stupanj 5
SABA prema potrebi*	SABA prema potrebi			
	odabrati jedno od niže navedenoga	odabrati jedno od niže navedenoga	uz stupanj 3 odabrati 1 ili više lijekova	uz stupanj 4 dodati nešto od navedenoga
	niske doze IKS-a	niske doze IKS-a + LABA-e	srednje visoke do visoke doze LABA-e	oralni kortikosteroidi
	montelukast	<ul style="list-style-type: none"> srednje visoke ili visoke doze IKS-a niske doze IKS-a + montelukast 	<ul style="list-style-type: none"> montelukast teofilin s produljenim djelovanjem 	anti IgE
		niske doze IKS-a + teofilin s produljenim djelovanjem		

SABA = brzodjelujući β_2 -agonisti; LABA = dugodjelujući β_2 -agonisti; IKS = inhalacijski kortikosteroidi; *zasjenjena polja označuju preporučenu terapiju prvog izbora

Antikolinergici blokiraju muskarinske receptore i tako dovode do relaksacije bronha. Primjenjuju se samo kada im je dokazana bolja učinkovitost od beta-2 agonista. U tom slučaju daje se ipatropij inhaliranjem tri do četiri puta dnevno u dozi od 20 do 40 mikrograma dnevno. Kortikosteroidi su protuupalni lijekovi koji se kod kronične astme daju inhalacijski, dok se kod akutne astme upotrebljavaju peroralno i intravenski. Inhalacijski kortikosteroidi zaustavljaju kasnu alergijsku reakciju, a kod dugotrajne primjene smanjuju hiperreaktivnost bronha. Najčešće se upotrebljavaju beklometazon i flutikazon te budezonid. Iako su poznate brojne nuspojave kortikosteroida, kod inhalatorne primjene učestale su promuklost i kandidijaza. Ipak, kortikosteroidi su prvi izbor za održavanje tijeka astme pod kontrolom jer smanjuju upalu i smrtnost. Leukotrijeni su lijekovi koji modificiraju učinak leukotriena putem receptora ili djelovanja na lipooksigenazu (enzim koji stvara leukotriene iz arahidinske kiseline). Najčešće se koristiti montelukast per os koji je antagonist leukotrienskih receptora. Kromoni se primjenjuju profilaktički jer inhibiraju oslobađanje upalnih medijatora, ublažavaju ranu i kasnu reakciju preosjetljivosti i smanjuju hiperreaktivnost bronha. Razlikuje se liječenje stabilne astme i liječenje egzacerbacija. Kod terapije stabilne astme lijekovi se koriste inhalacijskim putem, a izbor lijeka ovisi o stupnju astme. Blaga astma liječi se primjenom beta-2-agonista kratkog djelovanja najčešće prema potrebi ili preventivno. Ako postoji trajna potreba za uzimanjem beta-2-agonista više od dvije inhalacije tjedno, potrebno je uvesti inhalacijske kortikosteroide kao osnovni lijek. Kod umjerenog i teškog oblika astme uz inhalacijske kortikosteroide treba dodati i beta-2-agonista dugog djelovanja ili retard teofilina (postoje fiksne kombinacije kortikosteroida i beta-2-agonista, na primjer salmeterol i

flutikazon). Kao zadnja linija liječenja uzimaju se kortikosteroidi oralnim putem. Liječenje egzacerbacija ovisi o stupnju astmatskog napada. Kod prvog stupnja najbolja učinkovitost postiže se primjenom salbutamala inhalacijski. Druga opcija je adrenalin u obliku vodene otopine (ali ne kod aritmija i sinus tahikardija ako je više od 140 otkucaja u minuti). Ako nema odgovora nakon tri inhalacije ili jedne doze adrenalina daje se intravenski injekcija aminofilina. Drugi stupanj astmatskog napada tretira se salbutamolom uz oralne kortikosteroide (prednizon, prednizolon, metilprednizolon) u nekoliko doza koje pacijent nastavlja uzimati, ukoliko je otpušten kući, peroralno još tri do deset dana. Kod trećeg i četvrtog stupnja napadaja astme započinje se trajno uzimanje salbutamola inhalacijski (Vrhovec, 2008).

1.1.2. Kronična opstruktivna plućna bolest

Kronična opstruktivna plućna bolest je kronična upala dišnih puteva i plućnog parenhima, koja dovodi do suženja dišnih puteva i ograničenja protoka zraka. Ona obuhvaća dva stanja koja se međusobno isprepliću, a to su kronični bronhitis i emfizem pluća. Kronični bronhitis definira se kao stanje koje je praćeno kašljem i iskašljavanjem tijekom većeg broja dana u tri mjeseca, a najmanje u dvije suzastopne godine. Emfizem pluća označava proširenje zračnih prostora distalno od terminalnih bronhiola uz razaranje alveolarnih septi. Dijeli se na temelju lokalizacije promjena na: centroacinarni, panacinarni, distalno acinarni i iregularni emfizem. Centroacinarni emfizem je proširenje središta acinusa, te se javlja kod pušača. Panacinarni označava proširenje cijelog acinusa i vidi se kod deficita alfa-1-antripsina. Distalno acinarni emfizem je proširenje distalnog dijela koji može ruptuirati, pa se često javlja pneumotoraks. Iregularni emfizem je miješani oblik, a nastaje oko ožiljaka. Čimbenici nastanka kronične opstruktivne plućne bolesti mogu se podijeliti na osobne faktore i faktore okoliša. Osobni faktori su genetska predispozicija osobe, hiperreaktivnosti dišnih puteva i poremećaj razvoja pluća (smanjena plućna funkcija). Faktori okoliša su pušenje, izloženost prašini, različitim kemijskim tvarima, zagađenost zraka, infekcije i loš socioekonomski status osoba. Prema GOLD klasifikaciji postoje četiri stupnja KOPB-a koja su pokazana u tablici 3. Glavni mehanizmi koji dovode do klasičnog oblika KOPB-a su kronična upala, oksidativni stres, neravnoteža između proteaza, antiproteaza i promjene na krvnim žilama.

Tablica 3: GOLD klasifikacija KOPB-a (preuzeto i prilagođeno prema Asche i sur., 2012)

GOLD stupanj	TEŽINA COPB-a	FEV1/FVC omjer	FEV1 razina
I	BLAGA	< 0,70	> 80 % normalnog
II	SREDNJA	< 0,70	50 – 79 % normalnog
III	TEŠKA	< 0,70	30 – 49 % normalnog
IV	VRLO TEŠKO	< 0,70	< 30 % normalnog

Kronična opstruktivna plućna bolest dovodi do pojačane sekrecije sluzi, disfunkcije mukocilijarnog aparata, ograničenja protoka zraka, hiperinflacije pluća, poremećaji razmjene plinova, plućne hipertenzije te kroničnoga plućnog srca. Hipersekrecija sluzi i disfunkcija cilijarnog aparata dovode do kroničnog kašlja i iskašljavanja, a fiksne opstrukcije dišnih puteva dovode do opstruktivnih smetnji ventilacije. Gubitkom alveola u emfizemu dolazi do poremećaja difuzije i perfuzije. Zbog zadebljanja krvnih žila povećava se tlak u plućnoj arteriji te se razvija sekundarna plućna hipertenzija.

Osnovni ciljevi liječenja jesu smanjenje opstrukcije dišnih puteva, sprječavanje hipoksemije, infekcije, ublažavanje respiratornih simptoma i poboljšanje kvalitete života. Liječenje se dijeli na medikamentozno i nemedikamentozno. Pacijente je potrebno educirati o važnosti uzimanja lijekova, prestanku pušenja i izbjegavanju udisanja iritirajućih plinova. Također se treba educirati o redovnom cijepljenju i sprječavanju infekcija. U medikamentoznom liječenju koristimo bronhodilatatore, kortikosteroide, antibiotike, mukolitike i kisik što je predloženo u tablici 4.

Tablica 4: Liječenje bolesti dišnih puteva – KOPB i astma (preuzeto i prilagođeno prema Kumar i Clark, 2017)

KLASIFIKACIJA LIJEKA	LIJEKOVI	Mehanizam djelovanja	Uobičajna upotreba	GLAVNI PUT PRIMJENE
Bronhodilatatori	Beta agonists (kratko i dugo djelujući), npr. salbutamol, salmeter)	Relaksacija glatkih mišića bronha	ASTMA KOPB	Inhalacijski
	Antimuskarinski lijekovi, npr. ipatropij, tiotropij	Blokatori acetilkolinških receptora na glatkim mišićima, inhibicija bronhokonstrikcije	KOPB	Inhalacijski, oralno
	Teofilin	Inhibitor fosfodiesterase	ASTMA	Oralni (teofilin) i.v. (aminofilin)
Protuupalni lijekovi	Kortikosteroidi, npr. deksometazon, flukonazon, metilprednizolon	višestruki protuupalni učinak	ASTMA KOPB	Inhalacijski, oralno, i.v.
	Antagonisti leukotrijenskih receptora, npr. montelukast	Blokira cisteinil L1-receptor	ASTMA	oralno
Mukolitični lijekovi	Karbocistein	Mukolitik	KOPB	oralno
Oksigen	Koristi kao nadopuna terapiji i kod KOPB-a i kod ASTME			

Bronhodilatatori su temelj simptomatskog liječenja, uzimaju se trajno ili prema potrebi, a najprikladnija je inhalacijska primjena. Koriste se najčešće antikolinergici, beta-2 agonisti i metilksantini. Kortikosteroidi nisu preporučeni kod dugotrajne upotrebe, nego samo u onih kod kojih nalazimo česte egzacerbacije i kod ljudi kojima je dokazan povoljan učinak funkcionalnim testiranjem. Većinom se primjenjuju od šest tjedna do tri mjeseca kako bi se uvidjelo imaju li povoljan učinak. Najčešće se primjenjuje inhalacijski beklometazon, flutikazon i budezonid. Peroralno se daju samo ako se inhalacijska primjena nije pokazala

učinkovito. Nemedikamentozno liječenje obuhvaća plućnu rehabilitaciju i eventualno kirurško liječenje. Plućna rehabilitacija uključuje prestanak pušenja, vježbe disanja, aerobni trening, uklanjanje štetnih faktora i psihološku pomoć. Kirurško liječenje primjenjuje se rijetko. Transplantacija pluća izvodi se u uznapredovaloj fazi KOPB-a i u mlađih osoba sa sekundarnom plućnom hipertenzijom.

Liječenje egzacerbacije KOPB-a kreće procjenom bolesnika i potrebe njegove hospitalizacije. Procjena najviše ovisi o nalazima plinske analize arterijske krvi, a ambulantno liječenje ima ograničen uspjeh. Egzacerbacija je najčešće uzrokovana infekcijom, pa se mora provesti odgovarajuća antibiotska terapija. Treba pojačati dozu bronhodilatatora i prema potrebi uvesti kortikosteroid u terapiju peroralno. Uz sve spomenute mjere provode se i mjere fizikalne i medikamentozne antipireze te intravenska hidratacija. Kod hipoksemije indicira se kisik, a u bolesnika koji ne reagiraju i kojima se stanje pogoršava indicira se mehanička ventilacija (Vrhovec, 2008).

1.1.3. Vrste inhalatora i pravilna uporaba inhalatorne terapije

Danas postoje tri vrste uređaja za inhalaciju, a to su: nebulizer-inhalator ili elektroraspršivač, MDI (*metered-dose pressurized inhaler*) – inhalator aerosola ili raspršivač fiksnih doza i DPI (*dry powder inhaler*) – inhalator suhog praha ili raspršivač praškastog lijeka. Inhalatori ili nebulizeri uređaji su koji pretvaraju tekućinu u aerosol i postoje dva osnovna tipa inhalatora – mehanički i ultrazvučni. Njihova je primjena kod bolesnika s astmom ograničena na akutne egzacerbacije zbog veličine i nepraktičnosti (Pascual i sur., 2015). Pravilna inhalatorna tehnika sastoji se od uobičajenih koraka koji su zajednički za sve inhalere – potpun izdah praćen dubokim udahom i potom zadržan dah, ali optimalni inhalatorni koraci razlikuju se između pojedinih tipova inhalera. Svaki tip inhalatora zahtijeva drugačiju inhalatornu tehniku za postizanje optimalne isporuke lijeka. Radi bolje suradnje s bolesnicima preporuka je prilikom promjene terapije prednost dati lijekovima koji se primjenjuju putem istog tipa inhalatora. Inhalacija putem MDI-a treba biti spora (4–5 sekundi kod odraslih), dok inhalacija putem DPI-a treba biti brza s brzim udahom. Pravilna upotreba inhalatora detaljnije je pokazana u tablici 5 (Papi i sur., 2011). Najčešće propisivani tip inhalatora je MDI koji se vrlo često ne zna pravilno upotrebljavati. Ključno je dobro koordinirati pacijentov udah i aktivaciju inhalatora potiskom. Studije su pokazale da čak 72 % astmatičara nije pravilno rabilo MDI ako im nisu dane detaljne upute, uz to 48 % astmatičara

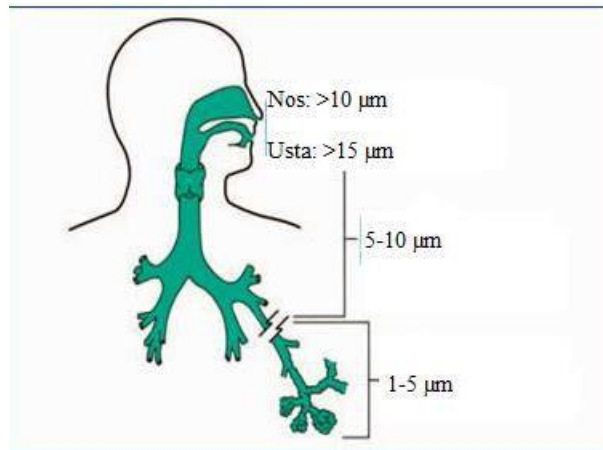
krivo ga je rabilo i nakon danih uputa. Čak i uz pravilnu inhalatornu tehniku 1/3 doze lijeka ne dopire do pluća, pri čemu velik dio lijeka zaostane u ustima i orofarinksu.

Tablica 5: Sastavni koraci pravilne uporabe inhalatora (preuzeto od Vukić Dugac, 2013)

MDI	DPI
1. dobro protresite inhaler* i skinite zaštitni poklopac	1. pripremite inhaler prije upotrebe
2. držite inhaler uspravno	2. držite inhaler horizontalno
3. izdahnite rezidualni volumen	3. izdahnite rezidualni volumen
4. stavite otvor pumpice između usnica i zubi	4. stavite otvor između usnica i zubi
5. polako udahnite i istodobno aktivirajte inhaler	5. udahnite snažno, brzo i duboko
6. nastavite sporu i duboku inhalaciju	6. izvadite inhaler iz usta
7. zadržite dah 5-10 s	7. zadržite dah 5 sekundi
8. izvadite inhaler iz usta i zadržite dah 5-10 s	

Novija istraživanja pokazuju kako se situacija pomalo popravlja. Najčešća greška kod ove vrste inhalacije je prebrzo udisanje. Istraživanja su pokazala da tijekom redovite primjene MDI svega 7,6 % astmatičara uzima lijek sporom i dubokom inhalacijom te s dobrom koordinacijom (Vukić, 2013). Loša koordinacija između potiska i inhalacije jedna je od najčešćih pogrešaka kod primjene MDI, što reducira deponit lijeka u pluća na 7,2 %. Rješenje navedenog problema bila bi upotreba komorica (*spacer*). Ovakav način primjene smanjuje nakupljanje lijeka u orofarinksu, ali zbog elektrostatskog naboja koji ometa isporuku aerosola potrebno je redovito pranje komorice (*spacera*), što uz njezinu veličinu stvara otpor velikog dijela bolesnika (Cochrane i sur., 2000).

Veliki napredak kod MDI inhalera bilo je otkriće BAI (*breath actuated inhaler*), autohaler aktiviran udahom, njime je eliminirana potreba koordinacije inhalacije i aktivacije lijeka. Inhalatori poput Quar-autohalera omogućuju primjenu novijih generacija inhalatornih lijekova u liječenju astme, a karakteriziraju ih vrlo sitne čestice aktivne supstancije. Glavna prednost inhalatora koji emitiraju vrlo sitne čestice značajno je bolja penetracija lijeka u male dišne puteve. Penetracija inhaliranog lijeka ovisno o veličini pluća prikazana je na slici 1.



Slika 1: Utjecaj srednjeg aerodinamičnog promjera čestica aerosola na dostavu u dišni sustav, (http://www.irccouncil.org/newsite/members/aerosol_guide_rt.pdf)

DPI (*dry powder inhaler*) je inhaler suhog praha (raspršivač praškastog lijeka).

Na tržištu postoje različiti oblici – neki dolaze u obliku kapsula koje se probuše prije upotrebe i sadržavaju jednu dozu lijeka poput HandiHalera (sustav jedne doze), dok drugi (sustavi 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. Bitna razlika između DPI i MDI je u tome što je DPI jednostavniji za primjenu i ne zahtijeva koordinaciju aktivacije inhalatora i inhalacije, a uz to su bez potisnog plina. Razlike između DPI i MDI prikazane su u tablici 6 (Vukić Dugac, 2013).

Tablica 6: Karakteristike DPI i MDI inhaler (preuzeto od Vukić Dugac, 2013)

TIP INHALERA	PREDNOSTI INHALERA	MANE INHALERA
Tradicionalni MDI	Jednostavan i kompaktan Kratko vrijeme primjene Nema rizika od kontaminacije Mogućnost reprodukcije doza	Problem koordinacije potiska i udaha Često prebrz udah Slab depozit lijeka u plućima Česte orofaringalne naslage Rijetko imaju brojač doza Svega jedan BAI na tržištu
MDI s vrlo sitnim česticama	Dobar depozit lijeka u plućima Male orofaringalne naslage Pogodan za IKS Nije toliko važna inhalatorna tehnika Manja potreba za primjenom komorice	Svega dva lijeka IKS-a i jedan IKS+LABA na tržištu Nema brojač doza Zasad novi koncept u inhalatornoj terapiji
PRIMJENA PUTEM KOMORICA	Nije potrebna koordinacija Reducirani orofaringalni depoziti Popravlja depozit lijeka u plućima Dobar za akutne egzacerbacije	Nekim pacijentima komplicirana primjena Skuplji od samog MDI-a Veličina Problem elektrostatičkog elektriciteta Posebne upute za čišćenje Putem komorice može se primjenjivati samo doza po doza lijeka Nije dobro prihvaćen od bolesnika
DPI	Nema potrebe za koordinacijom udaha i potiska Bez potisnog plina Većina ima brojač doza Kratko vrijeme primjene Malen i jednostavan	Samo za jednu dozu lijeka Neke treba protresti prije upotrebe Doza lijeka ovisna o snazi udaha Važna brza akceleracija i početak inhalacije Ako je inhalacija spora, slaba isporuka doze lijeka Upitna isporuka doze lijeka tijekom egzacerbacija Velik rizik od orofaringalnih naslaga Skuplji od MDI-a Skladištenje na hladnom i suhom

IKS - Inhalacijski kortikosteroidi, LABA - simpatikomimetici (bronhodilatatori) s produženim djelovanjem, MDI

2.OBRAZLOŽENJE TEME

Inhalacijska primjena lijekova se intenzivno istražuje, a dostupni podaci pokazuju značajne prednosti takvoga puta primjene kod respiratornih bolesti kao što je astma, kronična opstruktiva bolest pluća (KOPB). Cilj ovoga rada je detaljno istražiti literaturno dostupne podatke te prikazati najnovija saznanja o adherenciji na inhalatornu terapiju.

Tijek liječenja astme i KOPB-a izuzetno je otežan zbog neadherencije pacijenata na propisanu terapiju koju upotrebljavaju inhalacijski, a studijama je pokazano kako su lijekovi za liječenje navedenih bolesti visoko učinkoviti, popravljaju kvalitetu života i smanjuju broj egzacerbacija u visokom postotku ako se pravilno i prema preporuci primjenjuju. Ova činjenica je razlog zašto je u ovom radu obrađena problematika koja dovodi do neadherencije, u kolikoj je mjeri ona prisutna i koliko utječe na uspješnost liječenja astme i KOPB-a.

3. MATERIJALI I METODE

Istraživanja u okviru ovoga diplomskog rada teorijskog su karaktera i uključuju pregled dostupne literature o inhalatornoj terapiji, adherenciji i nepravilnom korištenju inhalatora. U pretraživanju su korištene dostupne elektronske bibliografske baze podataka kao što su ScienceDirect, Scopus, PubMed, Medline i drugi. Korištena je stručna medicinska literatura: Vrhovec i suradnici; Interna medicina, te Kumar i Clark; Clinical medicine. Prikupljeni podaci su proučeni i sistematično prikazani, a obuhvaćaju radove objavljene u znanstvenim časopisima. Metode rada bile su uglavnom pretraživanje uz pomoć ključnih riječi vezanih za određenu cjelinu ovoga rada.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Adherencija i razlozi loše adherencije na lijekove

Adherencija je mjera podudarnosti ponašanja bolesnika (uzimanje lijekova, promjena životnih navika i tako dalje) s preporukama liječnika. Loša adherencija uzrokuje pogoršanje bolesti i povećava trošak. Prema Sabatéu (2003.) se procjenjuje da se 30 – 50 % propisanih lijekova ne uzima na preporučeni način, a 33 – 69 % hospitalizacija u SAD-u uzrokovano je lošom adherencijom, drugim riječima trošak od 100 milijardi dolara uzrokovan je neadherencijom (Williams i sur, 2010). Najčešći i brojni uzroci loše adherencije jesu dob bolesnika, socijalni i ekonomski status, nerazumijevanje preporuka, strah od nuspojava, strah od navikavanja, priroda bolesti i kompleksnost liječenja, broj lijekova i učestalost uzimanja, česte promjene u režimu liječenja, liječenje povezano s određenim tehničkim procedurama, neugodne nuspojave, trajanje liječenja, izostanak brzoga terapijskog učinka, lijekovi sa socijalnom stigmom, loše komunikacijske vještine od strane liječnika, poznavanje razine “medicinske pismenosti” bolesnika od strane liječnika, nedostatak empatije prema pacijentu, nedostatak pozitivne podrške. Posljedice loše suradljivosti jesu pogoršanje ili progresija bolesti, pogreške liječnika u procjeni tijeka bolesti i uspješnosti liječenja, povećan rizik nuspojava, povećanje troškova liječenja (Lippman, 2005).

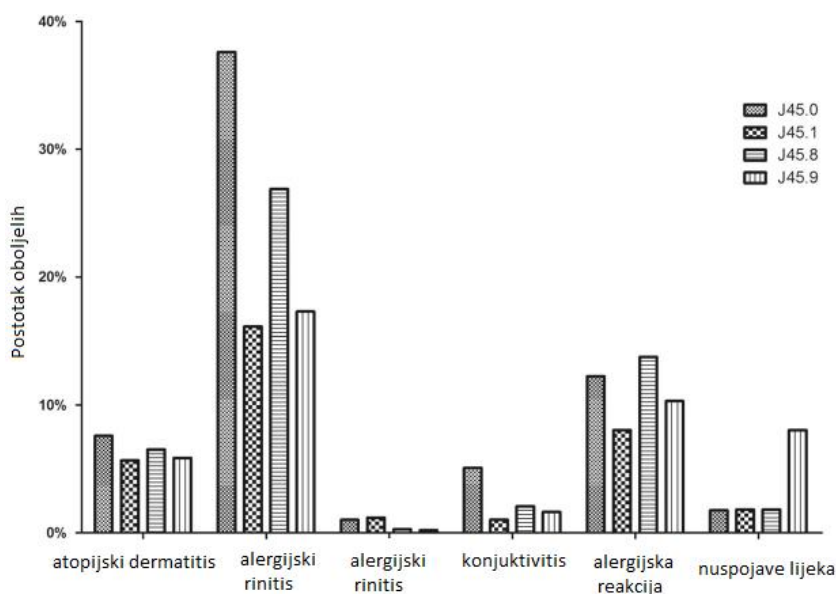
Uzroci neadherencije na inhalatornu terapiju su mnogi. Često je problem prekasno postavljanje dijagnoze. Kod odraslih je također veliki problem krivoga postavljanja dijagnoze što posljedično dovodi do izostanka djelovanja lijekova, nekontrolirane astme i smanjenja adherencije. Godine 2006. traženi su uzroci loše kontrole astme unutar IPCRG-a (International Primary Care Respiratory Group) i doneseni su zaključci o mjerama koje će popraviti kontrolu astme. Kao jedan od uzroka loše kontrole astme IPCRG ističe pušenje i alergijski rinitis. Bolesnici s astmom često sumnjaju u nužnost svakodnevne primjene lijeka za stanje koje oni osjećaju epizodično, uz izraženu zabrinutost zbog mogućih nuspojava. Neadekvatne upute za inhalere i loša inhalatorna tehnika jedni su od glavnih uzroka loše kontrole bolesti, što ujedno utječe na depozit lijeka u plućima i samim time na terapiju (naime, manja količina lijeka u plućima, manja učinkovitost te lošija suradnja bolesnika vode zaključku – „lijeak ne djeluje“). Ključno je odabrati prikladno doziranje, tehniku i inhaler za svakoga pojedinog oboljelog čovjeka. Velika je stopa pogrešaka pri tehnici upotrebe inhalera zbog nedostatne educiranosti što znatno smanjuje učinak inhalatorne terapije (Cochrane i sur., 2000).

4.2. Posljedice loše adherencije kod inhalatorne terapije

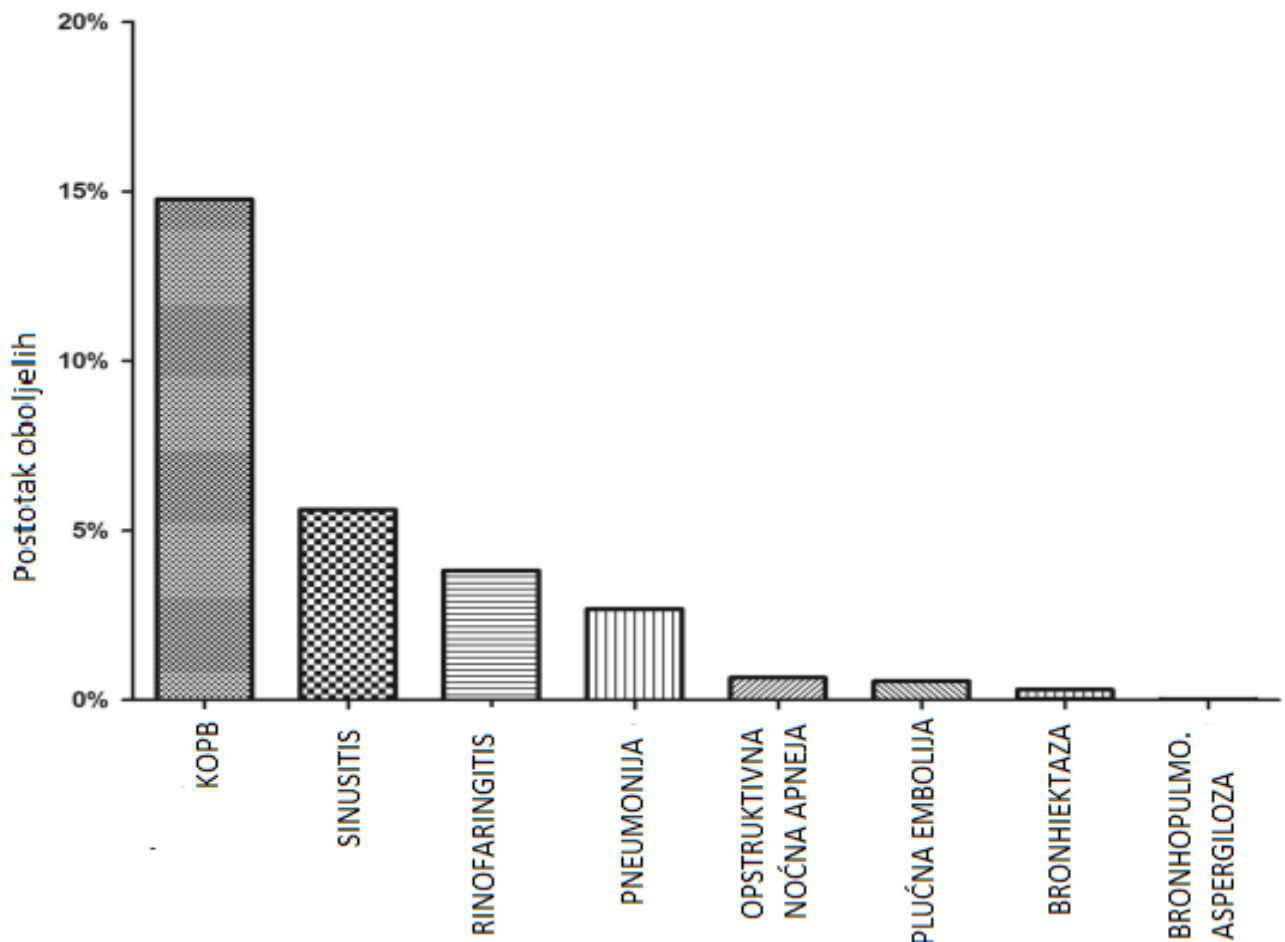
Kohortna studija provedena prema Saskatchewanoj zdravstvenoj bazi podataka dokazala je da niske doze kortikosteroida smanjuju rizik od smrti uzrokovane astmom. Većinu smrti uzrokovane astmom moguće je prevenirati – prema studiji jedan do četiri pacijenta na 100000 ljudi u svijetu koji uzimaju lijekove za astmu umru, također 10 na 10000 ljudi u Kanadi. Ova razina smrti bi se bitno smanjila da se pravilno i prema propisima upotrebljavaju inhalotorni kortikosteroidi jer smanjuju upalu i hiperosjetljivost kod srednje do teške astme. Ne samo da bi svojom pravilnom upotrebom smanjili smrtnost uzrokovanu astmom, nego bi smanjili pojavnost simptoma astme, ojačali funkciju pluća i smanjili broj hospitalizacija uzrokovanih astmom (Boulet, 2013).

Mnoge studije spomenute u ovom radu pokazuju kako je jedan od glavnih razloga povećanja hospitalizacija i pogoršanja tijeka bolesti, kod bolesti dišnih puteva, velikim dijelom uzrokovana neadherencijom što posljedično dovodi do velikoga povećanja troškova za zdravstvo.

Nekontrolirana astma dovodi do pojave alergijskih i nealergijskih komorbiditeta poput akutnog rinitisa, alergijskog konjuktivitisa, atopijskog dermatitisa, intestinalnih problema, vokalne disfunkcije, povećana vjerojatnost pneumonije, rinofaringitisa, sinusitisa, opstruktivne plućne apneje, plućne embolije i infarkta miokarda što je pokazano na slici 2 i 3 (Heck i sur., 2017).



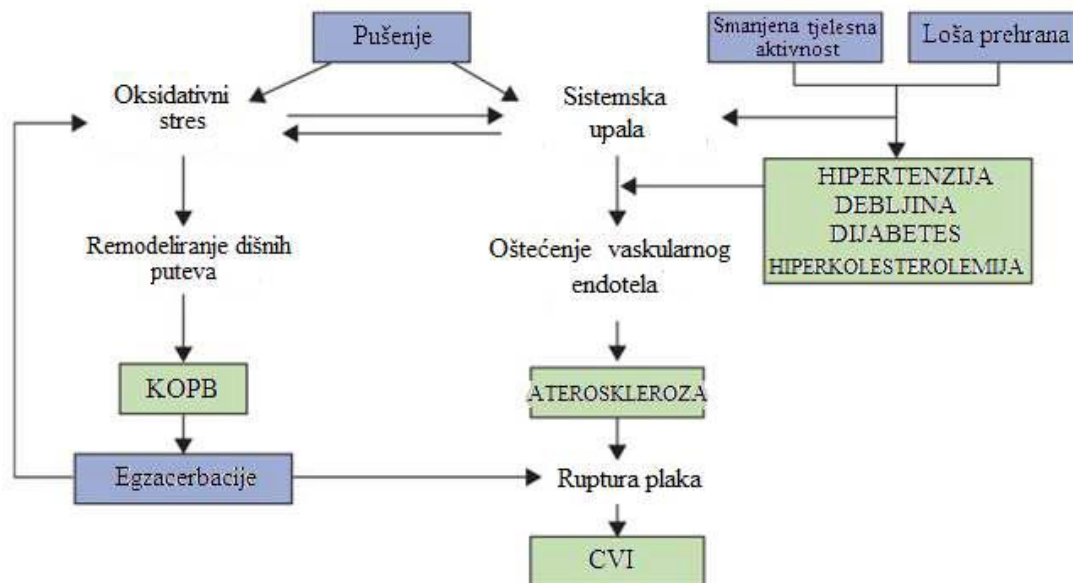
Slika 2: Postotak ljudi koji pate od bronhalne astme i najmanje jednoga alergijskog komorbiditeta u Saarskoj oblasti 2011. godine (preuzeto i prilagođeno prema Heck i sur., 2017)



Slika 3: Postotak ljudi koji boluju od astme i najmanje jednoga respiratornog komorbiditeta na Saarskoj obali u 2011. godini (preuzeto i prilagođeno prema Heck i sur., 2017)

Također, neke studije pokazuju da neadherencija na inhalatornu terapiju kod KOPB-a između ostaloga doprinosi povećanju egzacerbacija i stvaranju komorbiditeta. Velika opasnost je utjecaj bolesti pluća na srce jer su u takvom anatomskom i fiziološkom odnosu da svaki poremećaj jednoga od navedenih organa ima posljedice na drugomu organu što vidimo na slici 4 (Bošnjak Petrović, 2012). Stalna neliječena sistemska upala ima važnu ulogu u nastanku komorbiditeta. Komorbiditeti su česti u bolesnika s KOPB-om i rezultiraju većim brojem hospitalizacija, dužim i težim liječenjem, smanjuju kvalitetu života. Pogoršanje KOPB-a, nije pvezano samo s povećanjem kardiovaskularnog rizika, nego i s pojavom,

kaheksije i miozitisa, plućne infekcije, karcinoma bronha i pluća, šećerne bolesti, anemija, GERB-a i plućnog enfizema (Chatila i sur. 2008; Decramer i Janssens, 2013).

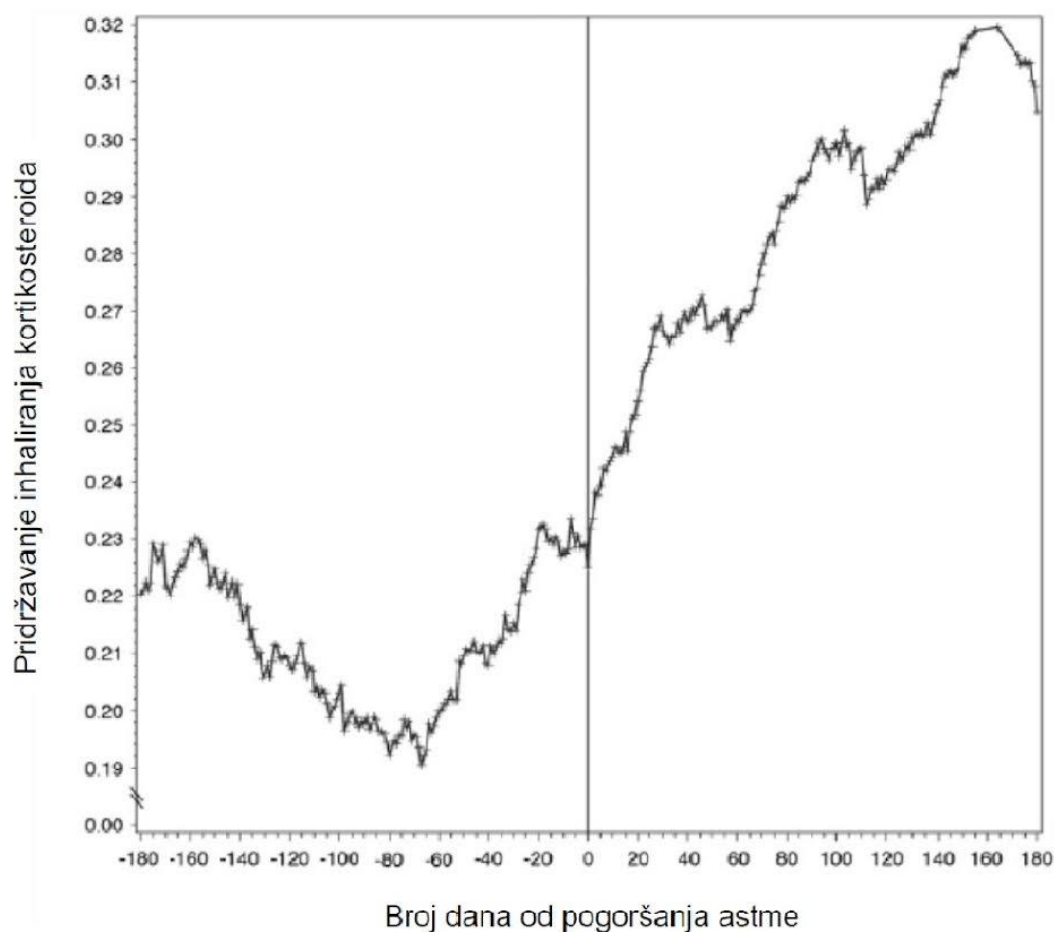


Slika 4: Povezanost KOPB-a i kardiovaskularnih bolesti (preuzeto i prilagođeno prema Decramer i Janssens, 2013)

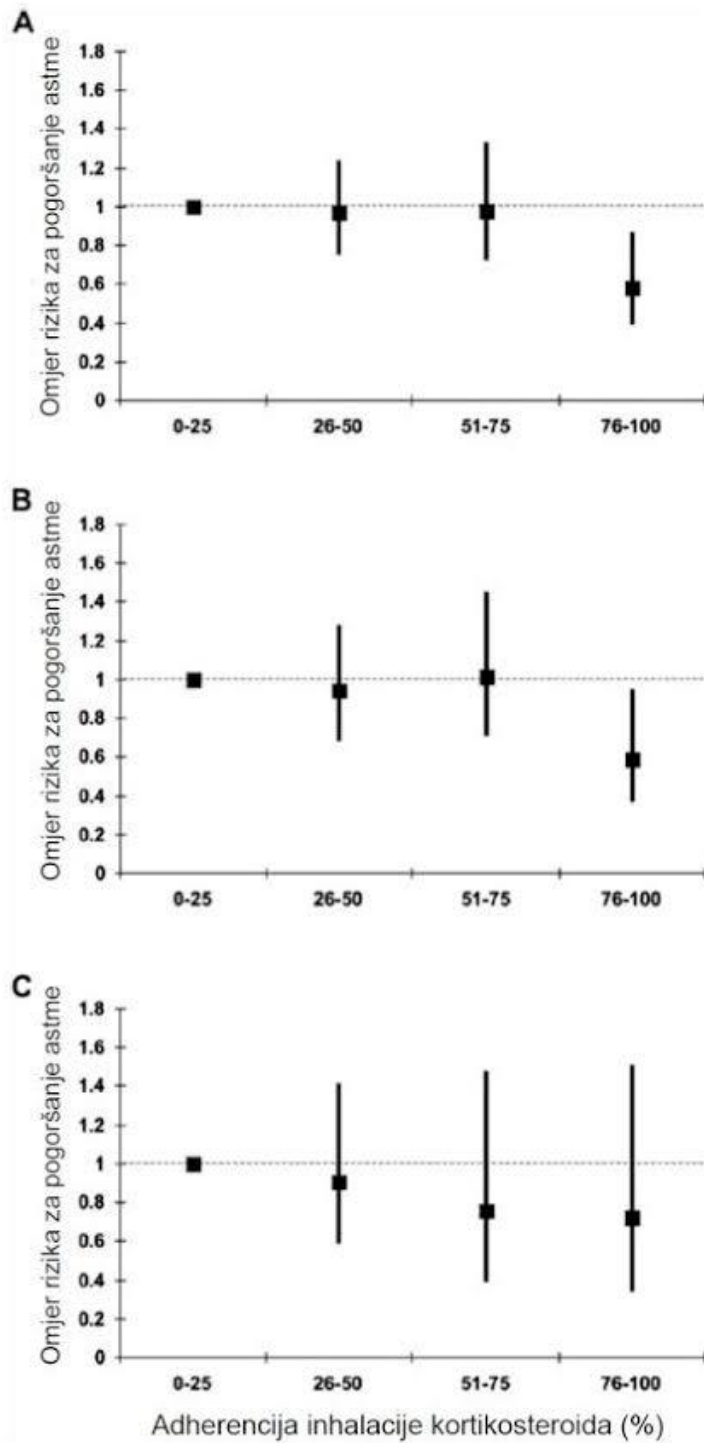
4.3. Kvantifikacija egzacerbacija astme zbog loše adherencije na inhalatornu terapiju

Inhalacijski kortikosteroidi (ICS) su temelj terapije u kontroli astme, međutim niske stope adherencije znatno smanjuju benefit ovih lijekova. U prospektivnoj cohort studiji "Study of Astma Phenotypes and Pharmacogenomic (SAPPHIRE), koja je uključivala 298 ljudi u dobi od 12 do 56 godina, koji imaju dijagnosticiranu astmu, ali bez KOPB-a i infarkta miokarda, procijenjena je adherencija na ICS uspoređivanjem baze podataka propisanih recepata i baze podataka podignutih lijekova u ljekarni u periodu od šest mjeseci. Statistički su praćeni primarni ishodi smanjenja hospitalizacije, smanjenje pojavnosti egzacerbacija astme i uzimanje te primjena ICS, a sekundarno svaki od ovih događaja zasebno. U studiji je popraćen i FEV1 (u litrama) te povezan s ishodima. U regresivnom modelu ove studije uključeni su dugodjelujući beta agonisti (SABA) i drugi lijekovi koji kontroliraju tijek astme te je i za njih izračunat ukupan broj upotrebljenih doza tijekom šest mjeseci. Za lakšu

procjenu adherencije napravljena je kategorizacija adherencije (primjerice proporcionalno dozi uzimanja ICS): 0 – 25 % je referent, dok su ostale kategorije 26 – 50 %, 51 – 75 % i 75 – 100 %. Statistička analiza kontroliranosti astme provedena je pomoću Asthma Control Test-a (ACT). Na slici 5 prikazano je variranje adherencije u ovisnosti o prvoj asmatskoj egzacerbaciji (na primjer hospitalizacija, asmatski napad), te na slici 6 utjecaj povećanja rizika od pogoršanja astme na adherenciju inhaliranja kortikostereoidnih lijekova.



Slika 5: Promjena u adherenciji na ICS nakon pogoršanja astme (preuzeto i prilagođeno prema Williams i sur, 2011)



Slika 6: Ovisnost omjera rizika od pogoršanja astme i adherencije na ICS (preuzeto i prilagođeno prema Williams i sur, 2011)

Adherencija na ICS povećava se u vrijeme trajanja egzacerbacije, te pojačana učestalost egzacerbacija privremeno poveća adherenciju. Prema svim navedenim promatranim parametrima procijenjeno je da 24,4 % svih pogoršanja astme moglo biti spriječeno da je postignuta adherencija na ICS (Williams i sur, 2011).

Retrospektivnom studijom, provedenom u periodu od početka 1999. do kraja 2001. godine u kojoj je sudjelovalo 405 pacijenata oboljelih od astme, pokazani su izrazito slični rezultati kao u prethodno opisanoj studiji koja je provedena 2005. godine. Studija u Michiganu provedena na 1064 pacijenta pokazala je da osam posto (82 pacijenta) nikada nije podignulo propisani lijek za astmu čime se potvrđuje da je neadherencija na inhalatornu terapiju veliki javnozdravstveni problem (Keoki Williams i sur, 2007).

4.4. Problem loše adherencije na inhalatornu terapiju kod KOPB-a

Danas se još uvijek malo zna o utjecaju adherencije na inhalatornu terapiju na pogoršanje KOPB-a. Postoje studije koje pokazuju da povećanje adherencije smanjuje rizik smrti. Provedena je studija u kojoj je pokazano da od 4880 adherentnih pacijenata, smrtnost iznosi 11,3 % dok je kod 1232 pacijenta koji su bili neadherentni, smrtnost iznosila 26,4 % (Vestbo i sur, 2009). Međutim, studija bazirana na upitniku provedena tijekom dvanaest mjeseci, govori da nema pogoršanja simptoma KOPB-a kod neadherencije na lijekove propisane prema GOLD smjernicama (Jochmann i sur, 2012).

5. ZAKLJUČCI

Kronične bolesti zahtijevaju dugotrajno uzimanje terapije što izaziva otpor kod pacijenata jer ne vide svrhu liječenja bolesti koju ne primjećuju, zato je adherencija jedan od većih problema pri liječenju kroničnih oboljenja. Pedeset posto propisanih lijekova ne uzima se na preporučeni način, a 33 – 69% hospitalizacija u SAD-u uzrokovano je lošom adherencijom.

Kod astme i KOPB-a kao i svih kroničnih bolesti najvažnije je smanjiti upalu i držati bolest pod kontrolom sa što manjim brojem akutnih pogoršanja zbog čega je jako važno pridržavati se uputa iz smjernica, te pravilno provoditi terapiju. Veliki problem u liječenju navedenih bolesti predstavlja lošu adherentnost na inhalatornu terapiju zbog dobi bolesnika, socijalog i ekonomskog statusa, nerazumijevanja preporuka, straha od nuspojava, straha od navikavanja, prirode bolesti i kompleksnosti liječenja, količine lijekova i učestalosti uzimanja, te čestih promjena u režimu liječenja, liječenje povezano s određenim tehničkim procedurama. Lošoj adherentnosti pridonose neugodne nuspojave, trajanje liječenja, izostanak brzoga terapijskog učinka, lijekovi sa socijalnom stigmom, loše komunikacijske vještine liječnika, izostanak poznavanja razine “medicinske pismenosti” bolesnika od strane liječnika, nedostatak empatije prema pacijentu, nedostatak pozitivne podrške. Rezultat neadherencije dovodi u konačnici do pojave različitih pogoršanja i komorbiditeta te povećanja broja smrtnih slučajeva koji su se mogli prevenirati posebno kod oboljelih s astmom. Utvrđeno je također da se pogoršanjem tijekom bolesti privremeno poveća adherentnost. Kod studija za adherenciju na terapiju potrebnu za održavanje tijekom KOPB-a postoje dvojake studije tako da jedan dio pokazuje da adherencija na inhalatornu terapiju smanjuje rizik od smrti dok drugi dio kaže da adherencija bitno ne utječe na tijek bolesti.

6.LITERATURA

Ache CV, Leader S, Plauschinat C, Raparla S, Yan M, Young D. Adherence to current guidelines for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) among patients treated with combination of long-acting bronchodilators or inhaled corticosteroids. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2012, 7, 201–209.

Bošnjak PV. Sistemske manifestacije kronične opstruktivne bolesti pluća. U: Plućne bolesti. Keser D, Ljuca F, urednici, Tuzla, Univerzitet u Tuzli, 2013, str. 101–114.

Boulet LP, Bourbeau J, Skomro R, Gupta S. Major care gaps in asthma, sleep and chronic obstructive pulmonary disease: A road map for knowledge translation. *Can Respir J*, 2013, 20, 265–269.

Chatila WM, Thomashow BM, Minai AO, Criner JG, Make JB. Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac*, 2008, 5, 549–555.

Cochrane MG, Bala VM, Downs EK, Mauskopf J, Ben-Joseph RH. Inhaled Corticosteroids for Asthma Therapy: Patient Compliance, Devices, and Inhalation Technique. *Chest*, 2000, 117, 542–550.

Damjanov I, Jukić S, Nola M. Patologija. Zagreb, Medicinska naklada 2016, str. 399–403.

Decramer M, Janssens W. Chronic obstructive pulmonary disease and Comorbidities. *Lancet Respir*, 2013, 1, 73–83.

Dostava aerosola u pluća, 2013.,

http://www.irccouncil.org/newsite/members/aerosol_guide_rt.pdf (Pristupljeno 23. ožujka 2017.)

GINA smjernice za liječenje astme, 2017, <http://ginasthma.org/announcing-ambassadors-for-asthma-control/> (Pristupljeno 20. ožujka 2017.)

Heck S, Al-Shobash S, Rapp D, Le DD, Omlor A, Bekhit A, Flaig M, Al-Kadah B, Herian W, Bals R, Wagenpfell S, Dinh QT. High probability of comorbidities in bronchial asthma in Germany. *NPJ Prim Care Respir Med*, 2017, 27, 28.

Hećimović A, Peroš GT. Liječenje astme. *Respiratorna medicina*, 2014, 109/110, 140–144.

- Jochmann A, Scherr A, Jochmann CD, Miedinger D, Torok SS, Chhajed NF, Tamm M, LEuppi DJ. Imcerbation rate in a Swiss COPD cohortpact of adherence to GOLD guidelines on symptom prevalence, lung function decline and exa. *SMW*, 2012, 142, 13567–13578.
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl Med*, 2005, 353, 487–497.
- Papi A, Haughney J, Virchow JC, Roche N, Palkonen S, price D. Inhaler devices for asthma: A call for action in a neglected field. *Eur Respir J*, 2011, 37, 982–985.
- Pascual S, Feimer J, Soyza DA, Roig SJ, Haughney J, Padullés L, Seoane B, Reveda L, Ribera A, Chrystyn H. Preference, satisfaction and critical errors with Genuair and Breezhaler inhalers in patients with COPD: a randomised, cross-over, multicentre study. *NPJ Prim Care Respir Med*, 2015, 25, 15018–15022.
- Popović G, Epidemijologija i značenje astme, *Medicus*, 2013, 22, 8–10.
- Sabaté E, Adherance to long term therapies. Geneva, WHO, 2003, str. 13.
- Smjernice za liječenje astme, 2017,
<http://www.kbd.hr/fileadmin/Arhiva/Dokumenti/smjernice-za-lijecenje-astme-u-odraslih.pdf>
(Pristupljeno 20. ožujka 2017.)
- Vestbo J, Aderson JA, Caverley PMA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Knobil K, Willtis LR, Yates JC, Jones PW. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax*, 2009, 6, 939–943.
- Vrhovec B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. Zagreb, Medicinska naklada, 2008, str. 655–659.
- Vukić DA. Pravilna uporaba inhaler – put kontrole astme. *Medicus*, 2013, 22, 28.
- Williams LK, Peterson LE, Wells K, Campbell J, Wang M, Chowdhry KV, Walsh M, Enberg R, Lanfear DE, Pladevall M. A cluster-randomized trial to provide clinicians inhaled corticosteroid adherence information for their patients with asthma. *J Allergy lin Immunol*, 2010, 126, 225–231.

7.SAŽETAK/SUMMARY

SAŽETAK

Cilj ovoga rada bio je pokazati važnost atherencije na terapiju i istaknuti veliki problem neadherentnosti na inhalatornu terapiju kod oboljenja dišnih puteva, astme i KOPB-a.

Astma i KOPB su bolesti kroničnog tijeka i potrebno je kontrolirati upalu, smanjiti pojavu egzacerbacija i komorbiditeta. Pokazano je da se kod astme upotrebom postojećih lijekova može bitno popraviti kvaliteta života, smanjiti egzacerbacije i u konačnici smanjiti smrtnost uzrokovana ovom bolesti. Provedene studije ukazuju da pogoršanje tijeka astme privremeno izrazito povećava adherenciju. Povezanost tijeka KOPB-a i adherencije na inhalatornu terapiju treba detaljno istražiti u budućnosti jer određeni radovi pokazuju kako adherencija na propisanu terapiju smanjuje rizik od smrti, dok drugi pokazuju da adherencija na terapiju bitno ne utječe na tijek bolesti.

SUMMARY

The aim of the study was to reveal how important adherence is on therapy and highlight big problem of nonadherence on inhaled therapy at respiratory diseases.

Asthma and COPB are chronic inflammatory disease and it is important to control inflammation, and also reduced appearance of exacerbations and comorbidity. It has been shown that using existing medicines in asthma treatment can significantly improve the quality of life, reduce exacerbations and in final reduce the mortality caused by this diseases. Implemented studies reveal that impairment of asthma course temporarily substantially increases adherence. Connection of COPB course and adherence on inhaled therapy needs to explore in detail in future because some studies shows that adherence on prescribed therapy, reduced death risk, while others shows that adherence on prescribed therapy do not substantially effect on illness course.

**TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA
KARTICA / BASIC
DOCUMENTATION CARD**

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Zavod za farmakologiju
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

Adherencija bolesnika na inhalatornu terapiju

Anita Drmić

SAŽETAK

Cilj ovoga rada bio je pokazati važnost adherencije na terapiju i istaknuti veliki problem loše adherencije na inhalatornu terapiju kod oboljenja dišnih puteva, astme i KOPB-a. Astma i KOPB su bolesti kroničnog tijeka i potrebno je kontrolirati upalu, smanjiti pojavu egzacerbacija i komorbiditeta. Pokazano je da se kod astme upotrebom postojećih lijekova može bitno popraviti kvaliteta života, smanjiti egzacerbacije i u konačnici smanjiti smrtnost uzrokovana ovom bolesti. Provedene studije ukazuju da pogoršanje tijeka astme privremeno izrazito povećava adherenciju. Povezanost tijeka KOPB-a i adherencije na inhalatornu terapiju treba detaljno istražiti u budućnosti jer određeni radovi pokazuju kako adherencija na propisanu terapiju smanjuje rizik od smrti, dok drugi pokazuju da adherencija na terapiju bitno ne utječe na tijek bolesti.

Rad je pohranjen u Centralnoj knjižnici Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Rad sadrži: 34 stranice, 6 slika, 6 tablica i 22 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku

Ključne riječi: Adherencija, KOPB, astma, dišni sustav, inhalacijska primjena lijekova, kortikosteroidi

Mentor: **Dr. sc. Petra Turčić**, *docent, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Petra Turčić**, *docent, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet.*

Dr. sc. Biljana Nigrović, *redovita profesorica, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet.*

Dr. sc. Ivan Pepić, *docent, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet.*

Rad prihvaćen: srpanj, 2017.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Department of Pharmacology
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

Patient adherence on inhaled therapy

Anita Drmić

SUMMARY

The aim of the study was to reveal how important adherence is on therapy and highlight big problem of nonadherence on inhaled therapy at respiratory diseases.

Asthma and COPB are chronic inflammatory disease and it is important to control inflammation, and also reduced appearance of exacerbations and comorbidity. It has been shown that using existing medicines in asthma treatment can significantly improve the quality of life, reduce exacerbations and in final reduce the mortality caused by this diseases. Implemented studies reveal that impairment of asthma course temporarily substantially increases adherence. Connection of COPB course and adherence on inhaled therapy needs to explore in detail in future because some studies shows that adherence on prescribed therapy, reduced death risk, while others shows that adherence on prescribed therapy do not substantially effect on illness course.

The thesis is deposited in the Central Library of Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 34 pages, 6 figures, 6 tables and 22 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Adherence, COPB, asthma, respiratory system, pulmonary drug delivery, corticosteroids

Menthor: **Petra Turčić, Ph.D.** *Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*

Reviewers: **Petra Turčić, Ph.D.** *Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*

Biljana Nigrović, Ph.D. *Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*

Ivan Pepić, Ph.D. *Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*

The thesis accepted: July, 2017.