

# MJERENJE INSPIRACIJSKOG PROTOKA ZRAKA PRI ODABIRU OBLIKA INHALACIJSKOG LIJEKA ZA ASTMU I KOPB

## MEASUREMENT OF INSPIRATORY FLOW FOR THE SELECTION OF THE INHALATION TREATMENT DEVICE FOR ASTHMA AND COPD

DAVOR PLAVEC, TAJANA JALUŠIĆ GLUNČIĆ, IVAN GUDELJ, KORNELIJA MIŠE\*

**Deskriptori:** Astma – farmakoterapija, patofiziologija; Kronična opstruktivna plućna bolest – farmakoterapija, patofiziologija; Testovi plućne funkcije; Inhalacijska primjena lijeka; Prašci; Inhalatori

**Sažetak.** *Svrha rada:* utvrditi udio bolesnika s astmom i kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB) sa značajnom bronhoopstrukcijom, a koji ne postižu inspiracijski protok zraka potreban za ispravnu upotrebu Diskusa® i Turbuhalera®, naprava za primjenu praškastih oblika lijeka (DPI). *Ispitanici i metode:* multicentrična studija presjeka kroz populaciju uključila je 400 bolesnika s astmom i KOPB-om (s  $FEV_1 < 60\%$ ) u dobi od 5 do 91 godine koji su testirani tijekom pogoršanja ili redovite kontrole. U svih je bolesnika mjerena spirometrija te inspiracijski protoci uređajem In-check Dial. *Rezultati:* Utvrđeno je značajno manji udio pacijenata koji ne mogu redovito optimalno uzimati lijek temeljem mjerenja inspiracijskog protoka u uvjetima otpora uređaja Diskus® nego u uvjetima otpora uređaja Turbuhaler® (21,0% prema 87,0%,  $\chi^2=350,72$ ,  $p<0,0001$ ). U bolesnika koji su testirani tijekom egzacerbacije ti su udjeli još veći. Regresijska je analiza pokazala nisku razinu povezanosti inspiracijskih protoka mjerenih pri različitim postavkama otpora s parametrima plućne funkcije (najznačajnija povezanost postavke otpora uređaja Diskus® s PEF-om [%],  $r^2=0,104$ ). *Zaključci:* značajan broj bolesnika s astmom i KOPB-om sa značajnom bronhoopstrukcijom ne postiže inspiracijski protok zraka potreban za ispravnu uporabu Diskusa® i Turbuhalera®, naprava za primjenu praškastih oblika lijeka u astmi i KOPB-u. Spirometriju nije moguće rabiti za izbor naprava za primjenu lijeka te u tu svrhu treba rabiti uređaj In-check Dial.

**Descriptors:** Asthma – drug therapy, physiopathology; Pulmonary disease, chronic obstructive – drug therapy, physiopathology; Respiratory function tests; Administration, inhalation; Powders; Nebulizers and vaporizers

**Summary.** *Aim:* to assess the proportion of patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with significant bronchoobstruction who do not have inspiratory flows necessary for the adequate use of dry powder inhaler (DPI) devices Diskus® and Turbuhaler®. *Patients and methods:* multicentre cross-sectional study that included 400 patients with asthma or COPD (with  $FEV_1 < 60\%$ ) aged 5–91 years tested during exacerbation or usual control visit. All patients underwent lung function testing and measurement of inspiratory flows using In-check Dial. *Results:* Significantly lower proportion of patients didn't have inspiratory flows necessary for the regular adequate use of Diskus® than for Turbuhaler® (21.0% vs 87.0%,  $\chi^2=350.72$ ,  $p<0.0001$ ). In patients tested during exacerbation these proportions were marginally greater. Regression analysis showed a weak association of inspiratory flows measured with different resistance settings with parameters of lung function (best association was seen between resistance setting for Diskus® and PEF [%],  $r^2=0.104$ ). *Conclusions:* significant proportion of patients with asthma or COPD with significant bronchoobstruction do not exhibit satisfactory inspiratory flows for the use of dry powder inhaler (DPI) devices (Diskus® < Turbuhaler®). Spirometry is not to be used for selection of the device for drug application and In-check Dial should be used instead.

Liječ Vjesn 2012;134:84–89

Inhalacijski (topički) oblik lijekova za liječenje bolesti dišnog sustava ima značajne prednosti pred drugim oblicima primjene istih lijekova (per os, parenteralno) te je u drugoj polovici, a posebice krajem 20. stoljeća postao temeljni način primjene lijekova za liječenje bolesti dišnog sustava. Posebice se to odnosi na dvije najčešće kronične bolesti pluća, astmu i kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (KOPB),

koje su ujedno i najveće opterećenje za zdravstveni sustav.<sup>1,2</sup> Trenutačno je u svakodnevnoj kliničkoj praksi velik broj različitih uređaja za inhalacijsku primjenu lijeka. Kako svaki od tih uređaja ima prednosti i nedostatke, to uz značajnu raznolikost bolesnika kliničarima znatno otežava pravilan izbor prikladnog uređaja za primjenu lijeka u individualnog bolesnika.

\* Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb (doc. dr. sc. Davor Plavec, dr. med.), Specijalna bolnica za plućne bolesti, Zagreb (Tajana Jalušić Glunčić, dr. med.), KBC Split, Split (dr. sc. Ivan Gudelj, dr. med.; doc. dr. sc. Kornelija Miše, dr. med.)

Popis ustanova i istraživača koji su proveli studiju (ustanove su poredane abecednim redom):

Dječja bolnica Srebrnjak – Davor Plavec; Dom zdravlja Senj – Renata Butković Tomljanović; KBC Osijek, Klinika za pulmologiju – Zlatko Majić, Branko Šegec; KBC Split, Klinika za pulmologiju – Jasmina Svalina Grmuša, Ivan Gudelj, Kornelija Miše, Irena Perić; KBC Zagreb, Klinika za pulmologiju Jordanovac – Mile Bogdan, Bernard Budimir, Bojana Butorac Petanjek, Dubravka Pelicarić, Sanja Popović Grle, Mihovil Roglić, Andrea Vukić Dugac; Opća bolnica »Dr. Ivo Pedišić«, Sisak – Gordana Stjepanović; Opća bolnica »Dr. Tomislav Bardek«, Koprivnica – Mirjana Balogović

Dubravec; Opća bolnica Bjelovar – Mihovil Vrečić; Opća bolnica Dubrovnik – Žarko Vrbica; Opća bolnica Karlovac – Ivan Brebrić, Marijana Zadro; Opća bolnica Pula – Goran Popić, Jozo Slipčević; Opća bolnica Šibenik – Robert Paro Vidolin; Opća bolnica Vukovar – Jasmina Bilandžija; Opća bolnica Zabok – Nurudin Hadžiselimović; Opća bolnica Zadar – Eugenijski Basioli Kasap, Željko Čulina; Opća županijska bolnica Požega – Goran Maričević; Poliklinika za bolesti dišnog sustava, Zagreb – Nataša Karamarković Lazarušić, Željko Purgarić, Alma Rožman, Dubravka Vranković; Specijalna bolnica za plućne bolesti, Zagreb – Tajana Jalušić Glunčić; Županijska bolnica Čakovec – Miroslav Horvat.

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. D. Plavec, Dječja bolnica Srebrnjak, Srebrnjak 100, 10000 Zagreb

Primljeno 26. siječnja 2011., prihvaćeno 15. prosinca 2011.

Veći broj studija pokazao je da depozicija inhalacijskih lijekova u pluća ovisi o načinu pripreme lijeka (aerosol, suhi prah), upotrijebljenom potisnom plinu (klorofluorouglik [CFC], hidrofluoroalkan [HFA]), upotrijebljenom uređaju za inhalaciju (raspršivač fiksnih doza aerosola [MDI], uređaj za primjenu praškastog oblika lijeka [DPI]) te inspiracijskom protoku kroz uređaj za inhalaciju.<sup>3</sup> Klinički su učinci tih razlika u bolesnika sa stabilnom bolesti uglavnom marginalni.<sup>3</sup> Studija Bisgaard i sur.<sup>4</sup> pokazala je da 99% djece s astmom u dobi od 3 do 10 godina može proizvesti inspiratorni protok >30 L/min, a 26% i >90 L/min. Međutim u studiji su ispitivana djeca sa stabilnom astmom te uz uporabu samo jednog uređaja (Diskus®) pri dvije razine inspiracijskog protoka u prevenciji bronhospazma izazvanog naporom (nije utvrđena značajna razlika u kliničkom učinku). Nasuprot tomu studije koje su ispitivale depoziciju u pluća uz uporabu Turbuhalera® pokazale su značajno (trostruko) smanjenje depozicije u pluća uz inspiracijski protok od 30 L/min u odnosu prema 60 L/min uz značajnu varijabilnost ukupne depozicije te omjera depozicije u centralne i periferne dijelove pluća.<sup>5</sup> Studija Lipwortha i Clarka<sup>6</sup> pokazala je značajnu povezanost kalibra dišnih putova s depozicijom salbutamola u pluća primijenjenog putem nebulizatora. Pregledni su članci utvrdili kliničku ekvivalentnost depozicije bronhodilatatora u pluća iz MDI-ja uz komoricu za udisanje velikog volumena i putem nebulizatora.<sup>7</sup> Te su se studije koristile ishodima koji se temelje na spirometriji. Međutim manjak osjetljivosti uporabe takvih ishoda pokazuje se u studiji u kojoj se analizira jednokratne doze od 100 µg udahnute iz MDI-ja te MDI-ja s komoricom za udisanje u 10 astmatičara sa stabilnom bolešću.<sup>8</sup> Bronhodilatatorni učinak bio je usporediv, ali se depozicija u plućima, mjerena gama-scintigrafijom, značajno razlikovala (12,8% prema 23,1%). Stoga smjernice za uporabu inhalacijskih lijekova savjetuju uporabu MDI-ja uz komoricu za udisanje (spacer) ili nebulizator u svih bolesnika s astmom tijekom pogoršanja.<sup>3</sup> Izuzetak od tog pravila jest preporuka za uporabu fiksne kombinacije budezonida i formoterola s pomoću Turbuhalera® po potrebi tijekom pogoršanja bolesti.<sup>1</sup>

Neki bolesnici ne mogu proizvesti dovoljan inspiracijski protok, zbog lošije plućne funkcije (hiperinflacije pluća), disfunkcije dišne muskulature (dijafragme) ili kliničkog statusa (tijekom egzacerbacije bolesti).<sup>9</sup> Također, neki uređaji DPI mogu manje odgovarati određenim bolesnicima ili određenim kliničkim uvjetima. Kako bi se utvrdio potencijalni nedostatak ili gubitak učinkovitosti, osmišljen je jednostavan ručni mjerac inspiracijskog protoka In-check Dial (Clement Clarke, Velika Britanija).<sup>9</sup>

Cilj je ove studije utvrditi udio bolesnika s astmom i kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB) sa značajnom bronhoopstrukcijom, a koji ne postižu inspiracijski protok zraka potreban za ispravno korištenje Diskusom® i Turbuhalerom®, napravama za primjenu praškastih oblika lijeka.

### Ispitanici i metode

#### Plan ispitivanja

Ispitivanje je planirano kao multicentrično ispitivanje presjeka kroz populaciju bolesnika s astmom i KOPB-om. Obje su skupine bolesnika uključivane u studiju jer dijele sličan poremećaj ventilacije te uzimaju istovjetne lijekove i rabe uređaje za primjenu lijeka. Osim toga planirano je bilo pokazati homogenost problema pri uzimanju lijeka iz uređaja za primjenu praškastih lijekova u obje skupine bolesnika. Ispitivanje je provedeno u 19 središta s 37 pulmoloških am-

bulanta (popis je naveden u zaglavlju članka) u kojima su susljedni bolesnici s astmom i KOPB-om uključivani u studiju ako su zadovoljili kriterije uključivanja. Kriteriji za uključivanje: (1) bolesnici obaju spolova u dobi od 5 do 95 godina s prethodno dijagnosticiranom astmom i/ili KOPB-om, (2) u kojih je radi kontrole ili zbog pogoršanja bolesti provedena spirometrija na dan mjerenja. Kriteriji za neuključivanje: (1) bolesnici koji iz bilo kojih razloga nisu bili u stanju napraviti tehnički ispravnu spirometriju<sup>10</sup> te (2) bolesnici koji u trenutku mjerenja imaju  $FEV_1 \geq 60\%$  očekivane vrijednosti. Bolesnici su u studiju uključivani u široku rasponu dobi jer im se u tom dobnom rasponu i propisuju uređaji za primjenu praškastih oblika lijeka. Također osim bolesnika koji su uključivani tijekom redovitih kontrolnih posjeta uključivani su i bolesnici koji su se javili liječniku zbog pogoršanja bolesti (egzacerbacije) kako bi se utvrdilo ima li pogoršanje bolesti dodatni negativni učinak na postizanje inspiracijskih protoka potrebnih za ispravnu uporabu Diskusa® i Turbuhalera®. To je posebice važno u svjetlu preporuke smjernica GINA za zbrinjavanje astme pri uporabi fiksne kombinacije budezonida i formoterola prema potrebi putem Turbuhalera® tijekom pogoršanja bolesti.<sup>1</sup> Ispitivanje je provedeno u skladu s etičkim načelima i Deklaracijom iz Helsinkija iz 1975. godine te njezinim izmjenama iz 1983. godine. Mjerenja su provedena tijekom rutinske dijagnostike (spirometrije) te nisu prikupljani bilo kakvi podaci o pacijentima koji bi ih mogli identificirati. Ispitivanje su odobrila lokalna etička povjerenstva.

#### Ispitanici

U studiju je ukupno uključeno 400 bolesnika (272 muškarca [68%] i 128 ženskih [32%]) s ranije postavljenom dijagnozom astme (n=92, ženskih 49,4%, dobi od 5 do 87 godina) te KOPB-a (n=308, ženskih 27,3%, dobi od 30 do 91 godine). Od toga je 331 (82,8%) bolesnika testirano tijekom redovite kontrole (astma 69,1%, KOPB 87,0%), a 69 (17,2%) tijekom pogoršanja bolesti. Karakteristike bolesnika prikazane su u tablici 1.

#### Metode

U svih su bolesnika bilježeni dob, spol, dijagnoza (astma ili KOPB) te stupanj težine bolesti (prema smjernicama GINA<sup>1</sup> odnosno smjernicama GOLD<sup>2</sup>), trajanje bolesti, vrijeme od posljednje egzacerbacije, broj i težina egzacerbacija u proteklih godinu dana, terapija (lijek i doza), uporaba komorice za udisanje. Spirometrija je provedena prema smjernicama ERS/ATS<sup>10</sup> te su bilježene ove vrijednosti: forsirani vitalni kapacitet (FVC), forsirani ekspiracijski volumen u 1. sekundi ( $FEV_1$ ), vršni ekspiracijski protok (PEF), središnji ekspiracijski protok pri 25% FVC-a ( $MEF_{75}$ ), središnji ekspiracijski protok pri 50% FVC-a ( $MEF_{50}$ ), središnji ekspiracijski protok pri 75% FVC-a ( $MEF_{25}$ ) te u središtima gdje je to bilo tehnički moguće vršni inspiracijski protok (PIF). Osim apsolutnih izmjerenih vrijednosti bilježen je i postotak od očekivane vrijednosti prema normama CECA II<sup>11</sup> za odrasle te austrijskim normama<sup>12</sup> za djecu (<18 godina). Za mjerenje inspiracijskih protoka usporedivih s onima pri uporabi uređaja za primjenu praškastih oblika lijeka Diskus® i Turbuhaler® upotrijebljen je uređaj In-check Dial (Clement Clarke International Ltd., Essex, UK). Uređaj In-check Dial konstruiran je tako da pri mjerenju inspiracijskog protoka simulira unutarnji otpor strujanju zraka kroz uređaje za primjenu praškastih oblika lijeka Diskus® (GlaxoSmithKline, UK), Turbuhaler® (AstraZeneca, Švedska), Autohaler® (3M Pharmaceuticals, SAD) i

Tablica 1. Karakteristike bolesnika uključenih u studiju (N=400)  
Table 1. Characteristics of patients included into the study (N=400)

	Svi/All N=400	Astma/Asthma N=92	KOPB/ COPD N=308
		<18 god./yrs N=32	≥18 god./yrs N=60
Karakteristike Characteristics			
Žena (%) Women (%)	128 (32,0)	12 (37,5)	33 (54,9)
Dob, aritmetička sredina (SD), god. Age, mean (SD), yrs	64,0 (18,3)	10,9 (3,3)	66,2 (10,7)
Trajanje bolesti, aritmetička sredina (SD), god. Disease duration, mean (SD), yrs	11,5 (10,3)	6,1 (3,6)	18,2 (16,0)
Stupanj težine* (%) Severity stage* (%)			
I	NP/NA	11 (34,4)	0
II	NP/NA	12 (37,5)	8 (13,3)
III	NP/NA	9 (28,1)	24 (40,0)
IV	NP/NA	0	28 (46,7)
Razlog dolaska (%) Indication (%)			
Kontrola/Control	331 (82,8)	18 (56,3)	45 (75,0)
Pogoršanje/ Exacerbation	69 (17,2)	14 (43,7)	15 (25,0)
Rabe komoricu za udisanje (%) Using a spacer (%)	44 (11,0)	14 (43,7)	8 (13,3)

\* Stupanj težine astme određen je prema smjericama GINA, a KOPB-a prema smjericama GOLD / Severity stage for asthma was determined according to GINA guidelines, and for COPD according to GOLD guidelines.  
Legenda/Legend: NP/NA – neprikladno/not applicable.

Easi-Breathe® (Norton Healthcare, UK). Navedeni je uređaj namijenjen ocjeni mogućnosti pojedinačnog bolesnika da generira dovoljan inspiracijski protok zraka kroz određeni tip inhalacijskog uređaja. Optimalni inspiracijski protok za odgovarajuću primjenu lijeka za Diskus® je >30 L/min, a za Turbuhaler® >60 L/min.<sup>9</sup> Kako u bolesnika tijekom vremena nakon kontrolnog posjeta i edukacije o uporabi inhalacijskog uređaja slabi tehnika inhalacije,<sup>13</sup> analizu smo proveli i primjenom strožeg kriterija (+20 L/min) za optimalni inspiracijski protok. U svih je bolesnika 5 minuta nakon spirometrije bilo provedeno mjerenje inspiracijskog protoka na aparatu In-check Dial, i to na način da je redosljed mjerenja za postavke otpora slobodnog protoka (Freeflow, IPF), otpora za Accuhaler/Diskus® (IPD), odnosno otpora za Turbuhaler/Turbuhaler® (IPT) bio određen temeljem unaprijed generiranog slijeda brojeva slučajnim odabirom.

#### Statistička analiza

Statistička analiza provedena je s pomoću statističkoga programskog paketa STATISTICA verzija 6.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, SAD).<sup>14</sup> Svi statistički testovi provedeni su uz razinu značajnosti od P=0,05. Astma se u nekim svojim obilježjima (fenotipovi) razlikuje u djece i odraslih te su zasebno u skupini bolesnika s astmom prikazane dvije dobne skupine (<18 god. te ≥18 god.). Sve podskupine bolesnika dijele i neke zajedničke karakteristike te su podaci analizirani za cijeli uzorak i zasebno po podskupinama. Kako su rezultati po podskupinama pokazivali izuzetnu konzistentnost i homogenost, u poglavlju Rezultati uglavnom će biti prikazani samo podaci analize za cijeli uzorak. Za opis kontinuiranih varijabla (dob, trajanje bolesti, parametri plućne funkcije te inspiracijski protoci) upotrijebljena je aritmetička sredina uz standardnu devijaciju (SD). Studentov t-test odnosno ANOVA poslužili su za usporedbu kontinuiranih va-

rijabla među podskupinama nakon provjere valjanosti navedenih testova za pojedine varijable (homogenost varijanci). Kategorijske varijable (spol, stupnjevi težine bolesti, razlog dolaska te uporaba komorice za udisanje lijeka) opisane su u tablicama kontingencije uz apsolutne i relativne frekvencije. Za usporedbu kategorijskih varijabla među podskupinama upotrijebljeni su Fisherov egzaktni test i Pearsonov  $\chi^2$ -test. Regresijska je analiza provedena kako bi se utvrdili mogući prediktivni čimbenici (parametri plućne funkcije) za inspiracijski protok izmjeren In-check Dial uređajem pri uporabi različitih postavki otpora (IPF, IPD i IPT).

#### Rezultati

Prosječna dob uključenih bolesnika bila je 64,0 (SD 18,3) godine, u astmatičara mlađih od 18 godina 10,9 (SD 3,3) godine, u astmatičara s ≥18 godina 66,2 (SD 10,7) godina te u bolesnika s KOPB-om 69,1 (SD 9,5) godina (tablica 1). Prosječno trajanje bolesti u uključenih bolesnika bilo je 11,5 (SD 10,3) godine, u astmatičara mlađih od 18 godina 6,1 (SD 3,6) godina, u astmatičara s ≥18 godina 18,2 (SD 16,0) godina te u bolesnika s KOPB-om 10,9 (SD 9,1) godinu (tablica 1). Astmatičari mlađi od 18 godina uglavnom su bili blažih stupnjeva bolesti (34,4% povremena astma te 37,5% blaga stalna astma). Bolesnici s astmom u dobi ≥18 godina te bolesnici s KOPB-om uglavnom su bili težih stupnjeva bolesti (astma: 40,0% umjerena te 46,7% teška trajna astma; KOPB: 46,8% umjereno teški te 43,8% teški KOPB). Uporaba komorice za udisanje pri primjeni lijeka uglavnom je bila dobro zastupljena u astmatičkih bolesnika mlađih od 18 godina u 43,7% bolesnika. U starijih bolesnika s astmom te u bolesnika s KOPB-om uporaba komorice za udisanje pri primjeni lijeka bila je vrlo slabo zastupljena (astma 13,3%; KOPB 7,5%) (tablica 1).

U tablici 2. prikazani su rezultati mjerenja plućne funkcije u različitim podskupinama bolesnika koji su uključeni u studiju te rezultati mjerenja uređajem In-check Dial. Iz tablice 2. vidljivo je da konzistentno u svim podskupinama najbolji rezultat inspiracijskog protoka bolesnici postižu za IPF, zatim za IPD, a najlošiji za IPT (p<0,05 za sve podskupine; ANOVA). Iz tablice 2. također je vidljivo da je prosječni IPD (>70 L/min) u svih podskupina značajno iznad graničnog za optimalnu iskorištenost lijeka putem uređaja Diskus® (ukupno 98%). S druge strane, znatan dio bolesnika (ukupno 29,75%) ne uspijeva postići vrijednost IPT-a iznad graničnog za optimalnu iskorištenost lijeka putem uređaja Turbuhaler® (p=0,00005 za usporedbu udjela bolesnika ispod graničnog inspiracijskog protoka za Diskus® u odnosu prema Turbuhaler®, Fisherov egzaktni test). Slični su odnosi utvrđeni u svim podskupinama bolesnika.

Ako kriterij postrožimo za 20 L/min kako bismo uzeli u obzir moguću varijabilnost mjerenja te slabljenje tehnike udisanja, dio bolesnika koji ne može optimalno redovito uzimati lijek bio bi pri mjerenju IPD-a 21,0%, a pri mjerenju IPT-a 87,0%. U bolesnika koji su testirani tijekom egzacerbacije ti su odnosi još nešto lošiji te je dio bolesnika koji ne može optimalno redovito uzimati lijek pri mjerenju IPD-a 25,8%, a pri mjerenju IPT-a 89,4% ( $\chi^2=54,71$ , p<0,0001). Međutim nije utvrđena statistički značajna razlika za mjerenja inspiracijskih protoka (IPT, IPD, IPF) između bolesnika kojima je mjerenje provedeno tijekom redovite kontrole u odnosu prema onima u kojih je provedeno tijekom pogoršanja (P>0,05 za sve usporedbe; Studentov t-test).

Provedena analiza s obzirom na redosljed mjerenja inspiracijskog protoka primjenom različitih postavki otpora pokazala je da nije bilo statistički značajne razlike među mjerenjima u ovisnosti o slučajnom odabiru redosljeda



Tablica 2. Rezultati mjerenja plućne funkcije te inspiracijskog protoka uređajem In-check Dial

Table 2. Lung function and inspiratory flow (using In-check Dial) measurements

Parametar Parameter	Svi/All	Astma/Asthma N=92		KOPB/ COPD
	N=400	<18 god./yrs N=32	≥18 god./yrs N=60	N=308
FVC, aritmetička sredina (SD), % očekivane vrijednosti	64,8 (15,4)	66,9 (13,9)	65,6 (11,8)	64,3 (16,0)
FVC, mean (SD), % predicted				
FEV <sub>1</sub> , aritmetička sredina (SD), % očekivane vrijednosti	43,9 (11,7)	56,9 (13,8)	47,1 (9,9)	42,0 (10,8)
FEV <sub>1</sub> , mean (SD), %				
PEF, aritmetička sredina (SD), % očekivane vrijednosti	47,3 (16,0)	57,6 (16,1)	49,0 (17,5)	45,8 (15,4)
PEF, mean (SD), %				
MEF <sub>75</sub> , aritmetička sredina (SD), % očekivane vrijednosti	25,1 (16,0)	51,8 (20,5)	28,1 (13,9)	21,8 (12,8)
MEF <sub>75</sub> , mean (SD), %				
MEF <sub>50</sub> , aritmetička sredina (SD), % očekivane vrijednosti	19,2 (12,6)	45,4 (19,4)	19,5 (8,1)	16,4 (8,7)
MEF <sub>50</sub> , mean (SD), %				
MEF <sub>25</sub> , aritmetička sredina (SD), % očekivane vrijednosti	23,3 (13,0)	46,2 (18,5)	21,1 (7,8)	21,3 (10,5)
MEF <sub>25</sub> , mean (SD), %				
PIF, aritmetička sredina (SD), L/s	3,49 (2,41)	2,85 (1,76)	–	8,12 (0,83)
PIF, mean (SD), L/s	(n=36)	(n=32)		(n=4)
IPF, aritmetička sredina (SD), L/min	128 (53)	125 (58)	131 (61)	128 (52)
IPF, mean (SD), L/min				
IPD, aritmetička sredina (SD), L/min	72 (25)	73 (27)	70 (23)	72 (25)
IPD, mean (SD), L/min				
IPT, aritmetička sredina (SD), L/min	59 (23)	58 (21)	56 (21)	60 (24)
IPT, mean (SD), L/min				

**Legenda/Legend:**

FVC – forsirani vitalni kapacitet/forced vital capacity, FEV<sub>1</sub> – forsirani ekspiracijski volumen u 1. sekundi/forced expiratory volume in 1 second, PEF – vršni ekspiracijski protok/peak expiratory flow, MEF<sub>75</sub> – središnji ekspiracijski protok pri 25% FVC-a/mid-expiratory flow at 25% FVC, MEF<sub>50</sub> – središnji ekspiracijski protok pri 50% FVC-a/mid-expiratory flow at 50% FVC, MEF<sub>25</sub> – središnji ekspiracijski protok pri 75% FVC-a/mid-expiratory flow at 75% FVC, PIF – vršni inspiracijski protok/peak inspiratory flow, IPF/IFF – inspiracijski protok mjeren uređajem In-check Dial pri postavci otpora za slobodni protok/inspiratory flow measured with In-check Dial on a resistance setting for Freeflow, IPD/IFD – inspiracijski protok mjeren uređajem In-check Dial pri postavci otpora za Diskus®/inspiratory flow measured with In-check Dial on a resistance setting for Discus®, IPT – inspiracijski protok mjeren uređajem In-check Dial pri postavci otpora za Turbuhaler®/inspiratory flow measured with In-check Dial on a resistance setting for Turbuhaler®, SD – standardna devijacija/standard deviation.

Tablica 3. Rezultati povezanosti (koeficijent korelacije) parametara plućne funkcije i inspiracijskih protoka mjerenih uređajem In-check Dial

Table 3. Association (correlation coefficient) between lung function parameters and inspiratory flows measured using In-check Dial

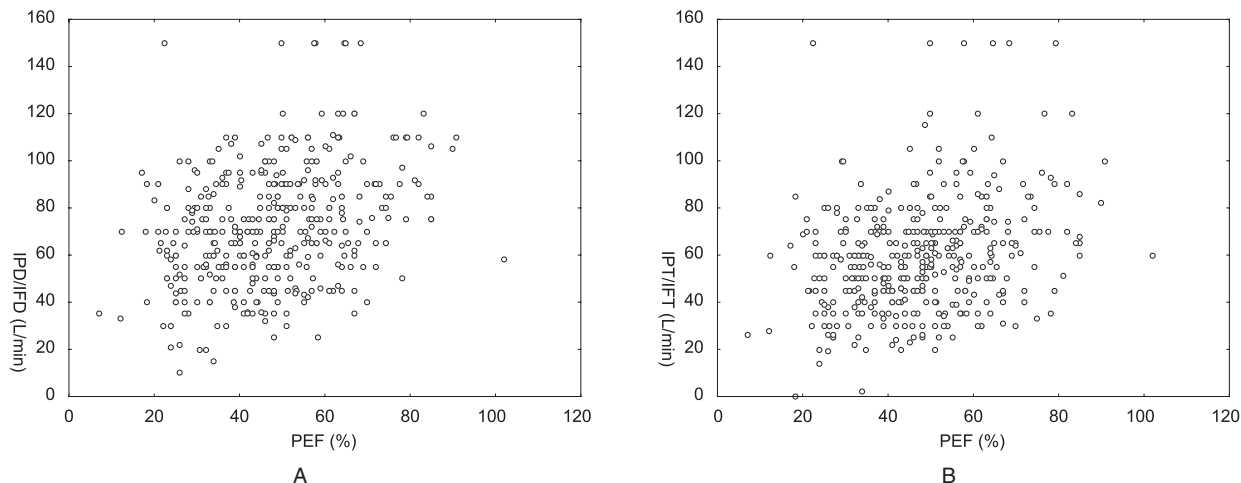
Parametar plućne funkcije Lung function parameter	Inspiracijski protok Inspiratory flow	Svi/All	Astma/Asthma N=92		KOPB/ COPD
		N=400	<18 god./yrs N=32	≥18 god./yrs N=60	N=308
FVC (%)	IPD/IFD	0,173 <sup>3</sup>	0,437 <sup>1</sup>	0,125	0,155 <sup>2</sup>
	IPT/IFT	0,169 <sup>3</sup>	0,495 <sup>3</sup>	0,167	0,154 <sup>2</sup>
FEV <sub>1</sub> (%)	IPD/IFD	0,152 <sup>3</sup>	0,325	0,186	0,145 <sup>1</sup>
	IPT/IFT	0,148 <sup>3</sup>	0,349	0,062	0,178 <sup>3</sup>
PEF (%)	IPD/IFD	0,323 <sup>4</sup>	0,216	0,407 <sup>3</sup>	0,333 <sup>4</sup>
	IPT/IFT	0,300 <sup>4</sup>	0,213	0,312 <sup>1</sup>	0,329 <sup>4</sup>
MEF <sub>75</sub> (%)	IPD/IFD	0,102 <sup>1</sup>	0,184	0,138	0,119 <sup>1</sup>
	IPT/IFT	0,094	0,109	-0,036	0,170 <sup>3</sup>
MEF <sub>50</sub> (%)	IPD/IFD	0,125 <sup>1</sup>	0,198	0,238	0,155 <sup>2</sup>
	IPT/IFT	0,107 <sup>1</sup>	0,159	-0,013	0,203 <sup>4</sup>
MEF <sub>25</sub> (%)	IPD/IFD	0,043	0,184	0,029	0,025
	IPT/IFT	0,031	0,235	-0,113	0,041
PIF (L/s)	IPD/IFD	0,320	0,421 <sup>1</sup>	NP/NA	NP/NA
(n=36)	IPT/IFT	0,306	0,516 <sup>3</sup>		NP/NA

Legenda/Legend: FVC – forsirani vitalni kapacitet/forced vital capacity, FEV<sub>1</sub> – forsirani ekspiracijski volumen u 1. sekundi/forced expiratory volume in 1 second, PEF – vršni ekspiracijski protok/peak expiratory flow, MEF<sub>75</sub> – središnji ekspiracijski protok pri 25% FVC-a/mid-expiratory flow at 25% FVC, MEF<sub>50</sub> – središnji ekspiracijski protok pri 50% FVC-a/mid-expiratory flow at 50% FVC, MEF<sub>25</sub> – središnji ekspiracijski protok pri 75% FVC-a/mid-expiratory flow at 75% FVC, PIF – vršni inspiracijski protok/peak inspiratory flow, IPF/IFF – inspiracijski protok mjeren uređajem In-check Dial pri postavci otpora za slobodni protok/inspiratory flow measured with In-check Dial on a resistance setting for Freeflow, IPD/IFD – inspiracijski protok mjeren uređajem In-check Dial pri postavci otpora za Diskus®/inspiratory flow measured with In-check Dial on a resistance setting for Discus®, IPT – inspiracijski protok mjeren uređajem In-check Dial pri postavci otpora za Turbuhaler®/inspiratory flow measured with In-check Dial on a resistance setting for Turbuhaler®, <sup>1</sup> – p<0,05, <sup>2</sup> – p<0,01, <sup>3</sup> – p<0,005, <sup>4</sup> – p<0,001.

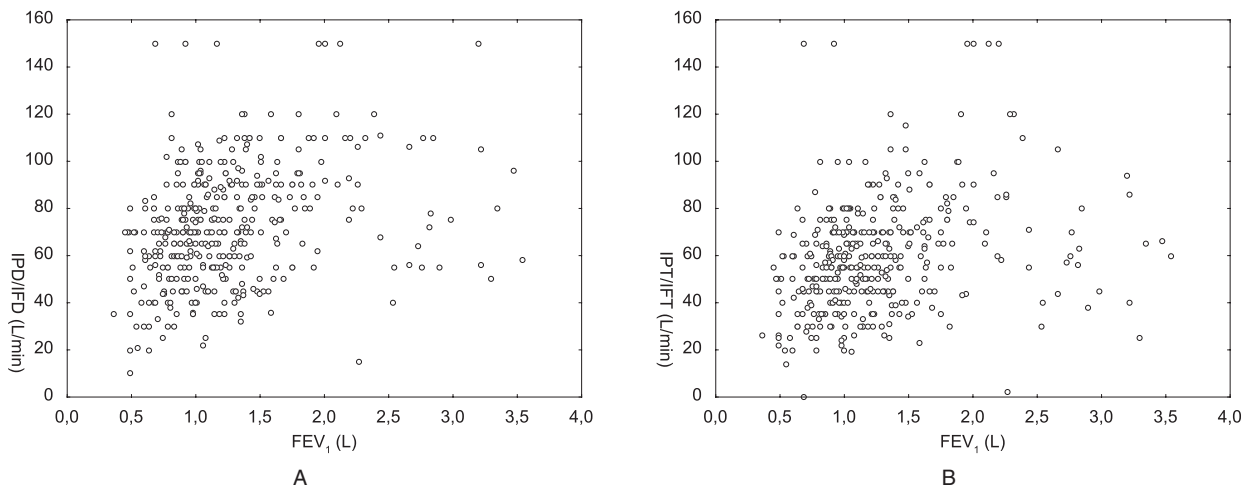
mjerenja (IPF, p=0,813; IPD, p=0,848; IPT, p=0,787; ANOVA). Nije utvrđena statistički značajna razlika za parametre plućne funkcije osim za FVC (kao % očekivane vrijednosti, p=0,009 u bolesnika s astmom te p=0,034 u bolesnika s KOPB-om) u bolesnika u kojih je mjerenje provedeno tijekom redovite kontrole u odnosu prema onima u kojih je provedeno tijekom pogoršanja (p>0,05, Studentov t-test). Provedena regresijska analiza pokazala je nisku razinu povezanosti izmjerenih inspiracijskih protoka (IPT, IPD, IPF) s izmjerenim parametrima plućne funkcije u istom posjetu (najznačajnija je povezanost utvrđena između IPD-a i PEF-a kao % od očekivane vrijednosti, r<sup>2</sup>=0,104, tablica 3. te grafikon 1. i 2.). Istovjetni je uzorak utvrđen i za sve podskupine bolesnika (tablica 3).

**Rasprava i zaključci**

Provedeno ispitivanje u bolesnika koji boluju od astme i KOPB-a, a imaju značajnu bronhopneumoniju (FEV<sub>1</sub> <60%), pokazalo je da značajni dio bolesnika (20–90%, ovisno o uređaju za primjenu lijeka u obliku suhog praha) ne može konzistentno postizati inspiracijske protoke potrebne za ispravnu uporabu uređaja za inhalaciju lijeka u obliku suhog praha (DPI). Usporedivi su rezultati dobiveni konzistentno u svim podskupinama (astma, KOPB, djeca, odrasli) te bez obzira na spol ili razloge za posjet liječniku (redovita kontrola ili pogoršanje bolesti). Zbog manjeg unutarnjeg otpora



Grafikon 1. Dijagram raspršenja povezanosti vršnog ekspiracijskog protoka (PEF-a) prikazanog kao % od očekivane vrijednosti i inspiracijskog protoka mjenog uređajem In-check Dial pri postavljanju otpora za Diskus® (IPD, A) i pri postavljanju otpora za Turbuhaler® (IPT, B)  
 Graph 1. Scatter diagram of association between peak expiratory flow (PEF) as a % of reference value and inspiratory flow measured with In-check Dial using a resistance setting for Diskus® (IPD, A) and using a resistance setting for Turbuhaler® (IFT, B)



Grafikon 2. Dijagram raspršenja povezanosti forsiranog ekspiracijskog volumena u 1. sekundi (FEV<sub>1</sub>) kao apsolutna vrijednost (L) i inspiracijskog protoka mjenog uređajem In-check Dial pri postavljanju otpora za Diskus® (IPD, A) i pri postavljanju otpora za Turbuhaler® (IPT, B)  
 Graph 2. Scatter diagram of association between forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>) as an absolute value (L) and inspiratory flow measured with In-check Dial using a resistance setting for Diskus® (IPD, A) and using a resistance setting for Turbuhaler® (IFT, B)

uređaja te potrebe za postizanjem manjeg inspiracijskog protoka za optimalnu inhalaciju lijeka konzistentno bolji rezultati postižu se pri mjerenju inspiracijskog protoka zraka uz primjenu postavke otpora za Diskus® u odnosu prema postavci otpora za Turbuhaler®. Iako su parametri plućne funkcije mjereni spirometrijom bili statistički značajno povezani s izmjenjenim inspiracijskim protocima za pojedine uređaje za primjenu lijeka u obliku suhog praha (IPF, IPD, IPT), ta je razina povezanosti bila izrazito niska (<10% objašnjene ukupne varijabilnosti). Navedena razina povezanosti ne omogućuje predviđanje dostatne točnosti koje bi omogućilo da se rezultati mjerenja plućne funkcije iskoriste pri izboru odgovarajućeg uređaja za primjenu lijeka, što je vidljivo i iz grafikona 1. i 2. To je i očekivano u ispitivanim skupinama jer bronhoopstrukcija u ispitivanim bolesnika mjerena ekspiracijskim parametrima (spirometrija) nije direktno patofiziološki povezana s inspiracijskim poremećajima u istih bolesnika. Iako velika većina bolesnika (98%) uključenih u naše ispitivanje pri mjerenju uređajem In-check Dial na postavci otpora za Diskus® u laboratorijskim uvjeti-

ma postiže protok koji je dovoljan za optimalnu primjenu lijeka, moguće je očekivati da pri svakodnevnoj primjeni zbog neodgovarajuće motivacije, varijabilnosti plućne funkcije te slabljenja tehnike inhalacije u vremenu nakon kontrole, ti rezultati ne odgovaraju situaciji u stvarnom životu.<sup>13,15</sup> Bliže je realnosti vjerojatno podatak koji smo dobili tako što smo postrožili kriterij donje granice inspiracijskog protoka za 20 L/min, a koji pokazuje da 20% do 25% bolesnika s FEV<sub>1</sub> <60% može imati nedovoljan inspiracijski protok pri svakodnevnoj uporabi Diskusa®, dok se u slučaju Turbuhalera® taj postotak vjerojatno kreće u rasponu od 30% do >80%. Temeljem literaturnih podataka (optimalni inspiratorni protok oko 40 L/min) može se pretpostaviti da su podaci za Handihaler negdje između onih izmjenjenih za Diskus® i Turbuhaler® (oko 50%).<sup>16-18</sup>

Suvremena terapija kroničnih opstruktivnih respiratornih bolesti pretpostavlja inhalacijski oblik primjene lijeka kao temeljni u većine bolesnika s astmom i KOPB-om.<sup>1,2</sup> Inhalacijski oblik primjene lijeka zbog svoje lokalne primjene značajno je smanjio učestalost i težinu nuspojava povezanih

ponajprije s primjenom kortikosteroida te doveo do izrazitog napretka u terapijskoj učinkovitosti i potpuno promijenio omjer dobrobiti i štete vezanih uz terapijske opcije za astmu i KOPB. Inhalacijski se oblik primjene lijeka tijekom povijesti značajno unaprijedio te danas omogućuje izbor između različitih vrsta uređaja i načina primjene uz odgovarajuće smjernice za odabir primjerenih uređaja, načina primjene te uporabe odgovarajućih pomagala.<sup>3,19</sup> No, još uvijek u praktičnoj primjeni taj oblik uzimanja lijeka pokazuje određene nedostatke.<sup>19</sup> Jedan od nedostataka očituje se u činjenici da svaki pojedini uređaj zahtijeva specifičnu tehniku primjene i udisanja kako bi se postigla optimalna depozicija lijeka u plućima.<sup>19</sup> Optimalna primjena lijeka pak osnovni je preduvjet terapijske učinkovitosti,<sup>20–22</sup> a neodgovarajuća tehnika udisanja česta je među bolesnicima.<sup>23–25</sup>

Neodgovarajuća tehnika udisanja može dovesti do nedostatne depozicije lijeka u plućima te time i do smanjene učinkovitosti.<sup>15,22</sup> Kako bi se olakšao izbor prikladnog uređaja za primjenu lijeka, objavljene su i odgovarajuće smjernice temeljene na dokazima koje daju osnovne preporuke za izbor skupine uređaja koji najbolje odgovaraju određenim skupinama bolesnika.<sup>3,19</sup> Time se pokušava optimizirati primjena inhalacijskog lijeka u individualnih bolesnika, ali su navedene preporuke previše uopćene te ne posjeduju ugrađeni algoritam koji bi u individualnog bolesnika omogućio izbor odgovarajućeg uređaja. Uređaji za primjenu lijeka u obliku suhog praha (DPI) razvijeni su kako bi se izbjegli nedostaci uočeni kod uporabe lijeka iz raspršivača fiksnih doza (MDI). Ti su nedostaci: uporaba potisnog plina, iritativni učinak velike brzine raspršenog aerosola te potisnog plina, potreba za koordinacijom udaha i trenutka raspršivanja ili potreba za uporabom komorice za udisanje. S druge strane, uređaji DPI zahtijevaju odgovarajuću snagu inspiracijskog protoka pri različitim otporima udisaju koje različiti uređaji pružaju. Također, ne smiju se držati na vlažnome mjestu (u kupaonici) niti izdisati u njih. Ti nedostaci najviše dolaze do izražaja u bolesnika s lošijim vrijednostima plućne funkcije te u situaciji pogoršanja bolesti kada je odgovarajuća primjena lijeka i odgovarajuća učinkovitost najviše potrebna.

Rezultati našeg ispitivanja potvrđuju gornje navode. Klasično mjerenje plućne funkcije (spirometrija) u bolesnika čiji je FEV<sub>1</sub> <60% očekivane vrijednosti pokazuje izrazito slabu biološku povezanost s izmjerenim vrijednostima inspiracijskog protoka te se to mjerenje ne može preporučiti kao mjera predikcije pri izboru uređaja za primjenu lijeka. S druge strane, vrlo jednostavan i jeftin uređaj za mjerenje inspiracijskog protoka uz simulaciju otpora različitih uređaja za primjenu lijeka u obliku praha In-check Dial omogućuje jednostavnu provjeru prije propisivanja lijeka. U bolesnika s astmom i KOPB-om takav uređaj jednostavno i ažurno identificira bolesnike koji nisu sposobni rabiti neki od uređaja DPI za primjenu lijeka.

U zaključku valja naglasiti da 20% do >80% bolesnika s astmom i KOPB-om sa značajnom bronhopneumonijom (FEV<sub>1</sub> <60%) ne postiže inspiracijski protok zraka potreban za ispravnu uporabu Diskusa® i Turbuhalera®, naprava za primjenu praškastih oblika lijeka. Taj se udio konzistentno razlikuje među uređajima (Diskus < Turbuhaler) u svim testiranim podskupinama te je nešto veći u bolesnika koji su testirani tijekom pogoršanja. Parametri plućne funkcije mjereni spirometrijom očekivano pokazuju izrazito slabu biološku povezanost s izmjerenim inspiracijskim protocima uporabom uređaja In-check Dial te ih nije moguće rabiti kao prediktivne mjere za izbor odgovarajućeg uređaja za pri-

mjenu lijeka u bolesnika s astmom i KOPB-om, nego u tu svrhu treba rabiti jednostavno i jeftino mjerenje uređajem In-check Dial.

#### LITERATURA

- Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ i sur. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:143–78.
- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A i sur.; Global Initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532–55.
- Brocklebank D, Ram F, Wright J i sur. Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airways disease: a systematic review of the literature. *Health Technol Assess* 2001;5:1–149.
- Nielsen KG, Auk IL, Bojsen K, Ifversen M, Klug B, Bisgaard H. Clinical effect of Diskus dry-powder inhaler at low and high inspiratory flow-rates in asthmatic children. *Eur Respir J* 1998;11:350–4.
- Hill LS, Slater AL. A comparison of the performance of two modern multidose dry powder asthma inhalers. *Respir Med* 1998;92:105–10.
- Lipworth BJ, Clark DJ. Effects of airway calibre on lung delivery of nebulised salbutamol. *Thorax* 1997;52:1036–9.
- Newman SP, Talalee N, Clarke SW. Salbutamol aerosol delivery in man with the Rondo Spacer. *Acta Ther* 1991;17:49–58.
- Lipworth BJ, Clark DJ. Lung delivery of salbutamol by dry powder inhaler (Turbuhaler) and small volume antistatic metal spacer (Airmir CFC-free MDI plus NebuChamber). *Eur Respir J* 1997;10:1820–3.
- Broeders MEAC, Molemaa J, Vermue NA, Folgering HThM. In check dial: accuracy for diskus and turbuhaler. *Int J Pharm* 2003;252:275–80.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V i sur. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319–38.
- Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993;16(suppl):5–40.
- Forche G. First comprehensive spirometric studies of new reference values for unrestricted use. *Wien Med Wochenschr* 1986;99(suppl):1–36.
- Fiato KL, Iwamoto GK, Harkins MS, Morelos J. Monitoring flow rates and retention of inhalation techniques using the in-check dial device in adult asthmatics. *J Asthma* 2007;44:209–12.
- StatSoft, Inc. (2007). STATISTICA (data analysis software system), version 8.0. www.statsoft.com.
- Labiris NR, Dolovich MB. Pulmonary drug delivery. Part I: physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:588–99.
- Keam SJ, Keating GM. Tiotropium bromide. A review of its use as maintenance therapy in patients with COPD. *Treat Respir Med* 2004;3:247–68.
- Caillaud D, Le Merre C, Martinat Y, Aguilaniu B, Pavia D. A dosing study of tiotropium delivered via Respimat Soft Mist Inhaler or HandiHaler in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007;2:559–65.
- Brashier B, Dhembare P, Jantikar A i sur. Tiotropium administered by a pressurized metered dose inhaler (pMDI) and spacer produces a similar bronchodilator response as that administered by a Rotahaler in adult subjects with stable moderate-to-severe COPD. *Respir Med* 2007;101:2464–71.
- Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR i sur. *American College of Chest Physicians; American College of Asthma, Allergy, and Immunology*. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest* 2005;127:335–71.
- Dolovich M, Ruffin RE, Roberts R i sur. Optimal delivery of aerosols from metered dose inhalers. *Chest* 1981;80(suppl):911–5.
- Newman SP, Pavia D, Clarke SW. How should a pressurized beta-adrenergic bronchodilator be inhaled? *Eur J Respir Dis* 1981;62:3–21.
- Labiris NR, Dolovich MB. Pulmonary drug delivery. Part II: the role of inhalant delivery devices and drug formulations in therapeutic effectiveness of aerosolized medications. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:600–12.
- Crompton GK. Problems patients have using pressurized aerosol inhalers. *Eur J Respir Dis* 1982;63(suppl):101–4.
- De Blaquiere P, Christensen DB, Carter WB i sur. Use and misuse of metered-dose inhalers by patients with chronic lung disease: a controlled, randomized trial of two instruction methods. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:910–6.
- Melani AS. Inhalatory therapy training: a priority challenge for the physician. *Acta Biomed* 2007;78:233–45.