



# Inhalacijska terapija u djece

## Inhalatory therapy of children

Ivan Bambir<sup>1</sup> , Nevenka Cigrovski<sup>1</sup>, Drago Čaleta<sup>1</sup>, Dalibor Šarić<sup>1</sup>, Andrea Vukić Dugač<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb

<sup>2</sup> Klinika za plućne bolesti Jordanovac, KBC Zagreb

<sup>3</sup> Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

### Ključne riječi

INHALACIJSKA TERAPIJA; AEROSOL; INHALATOR;  
TLAČNI DOZNI INHALER; INHALER SUHOG PRAŠKA

### Keywords

INHALATION THERAPY; AEROSOL; INHALER;  
PRESSURIZED METERED-DOSE INHALERS;  
DRY POWDER INHALER

**SAŽETAK.** Inhalacijska terapija jedan je od stupova liječenja plućnih bolesti. Na dostavu lijeka u pluća utječu anatomija dišnog sustava, fizikalno-kemijska svojstva samog lijeka te čimbenici prijenosa lijeka (sredstva za dostavljanje lijeka, tehnika disanja i njihova interakcija). Tijekom vremena osmišljeni su razni načini provođenja inhalacijske terapije, kao na primjer: inhalatori, tlačno-dozni inhaleri (engl. *pressurised metered-dose inhalers* – pMDI) i inhaleri suhih prašaka (*dry-powder inhalers* – DPI). Svaki od navedenih načina provođenja inhalacijske terapije ima svoje prednosti i mane, koje je potrebno poznavati kako bi se mogle zadovoljiti potrebe pacijenta.

**SUMMARY.** Inhalation therapy is one of pillars of respiratory disease therapy. Main factors that influence drug delivery to lungs are respiratory system anatomy, physical and chemical characteristics of drug and drug transfer factors (inhalation therapy modalities, breathing techniques and its' interactions). Various inhalation therapy modalities were invented: nebulizers, pressurised metered-dose inhalers – pMDI and dry-powder inhalers – DPI. Each one of them has its' advantages and flaws, which one has to be acquainted with in order to be able to choose the optimal modality for patient.

Jedan od glavnih ciljeva bilo kojeg oblika terapije jest da ostvaruje što veći učinak na ciljanom mjestu, a što manje sistemskih nuspojava. Inhalacijska terapija se po tom kriteriju čini idealnim oblikom terapije: djeluje na ciljanom organu, a sistemski apsorpcija lijeka u većini je slučajeva minimalna.

Povijest inhalacijske terapije je impresivna. Prva za-bilježena korištenja datiraju prije 4000 godina, u Indiji. Prva suvremena korištenja inhalacijske terapije poč-nju u 18. i 19. stoljeću pomoću zemljanih inhalatora koji su korišteni za stvaranje inhalacija od biljnih pri-pravaka. Sredinom 19. stoljeća izmišljeni su prvi inha-latori koji bi bili usporedivi s današnjim.<sup>1</sup> Daljnji raz-voj bio je šarolik: od zapaljivih prašaka i cigareta za liječenje astme pa sve do svih danas dostupnih načina provođenja inhalacijske terapije.

### Osnove inhalacijske terapije

Inhalacijska terapija je liječenje dostavom lijekova u obliku plina ili aerosola u pluća putem disanja. Aerosol može nastati raspršivanjem otopine, suspenzije ili kru-tih čestica u plinu koji služi kao nosač. Lijekovi koji se koriste u inhalacijskoj terapiji raznovrsni su: od ste-roida, mukolitika, bronhodilatatora, antimikrobnih lije-kova (antimikotika i antibiotika) koji su uobičajeni za korištenje neovisno o životnoj dobi, pa sve do prosta-glandina, antiproteaza i antikarcinoidnih lijekova koji su u većini slučajeva registrirani za odraslu populaciju.

Uspješnost dostava lijeka u pluća ovisi o slijedeća tri čimbenika:

- anatomiji dišnog sustava
- fizikalno-kemijskim svojstva samog lijeka
- načinu na koji se lijek prenosi u dišni put (o uređaju za prenošenje lijeka, tehnici disanja i njihovo-voj interakciji).

U građi gornjega dišnog puta postoje anatomske prepreke (nos, glasnice, druga suženja i devijacije...) koje otežavaju dostavu lijeka inhalacijom. Također, promjene i na donjim dišnim putovima (npr. suženje bronha, bronhomalacija, kongestija malih putova...) uzrokovat će centraliziraniju distribuciju lijeka, odnosno taloženje lijeka u velikim dišnim putovima.

Fizikalno-kemijska svojstva lijeka imaju posebno značajnu ulogu. Veličina čestica igra krucijalnu ulogu u određivanju gdje će čestica završiti. *Mass median aerodynamic diameter* (MMAD), tj. medijan promjera čestica jest promjer čestice od koje je 50% čestica većeg promjera, a 50% čestica manjeg promjera. U prosjeku je za dobru distribuciju čestica unutar pluća potrebno da MMAD bude 1 um do 5 um, dok bi idealan bio između 1 i 3 um. Čestice čiji je MMAD veći od 5 um

#### ✉ Adresa za dopisivanje:

Ivan Bambir, spec. ped., <https://orcid.org/0000-0002-1257-1092>,  
Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb,  
e-pošta: [ibambir@kbc-zagreb.hr](mailto:ibambir@kbc-zagreb.hr)

završit će na stijenki velikih dišnih putova, dok kod čestice koje su manje od 1 um neće doći do depozicije na stijenku dišnog puta, već će biti izdahnete.

Uz navedeno posebno važnu ulogu imaju uređaji kojima se lijek prenosi u dišne putove (o kojima će biti riječi kasnije), kao i način disanja, odnosno tehnika disanja. Ako želimo postići periferniju distribuciju lijeka, poticat ćemo pacijenta da udiše minimalno tri, a optimalno pet sekundi. Treba nastojati da udisaj bude miran i ravnomjeran te da se na kraju udisaja kratko zadrži udah kroz nekoliko sekundi, kako bi se postigla što veća depozicija lijeka. U tom smislu važna je edukacija bolesnika i roditelja prije uvođenja terapije. Trajanje i tehnika disanja utječu više na djelotvornost protuupalnih lijekova nego bronhodilatatora. Razlog tomu je relativno centraliziranija raspodjela receptora vezanih uz bronhodilataciju.<sup>3</sup>

U načelu ne postoje kontraindikacije za primjenu aerosola inhalacijama kao načina liječenja. Glavne komplikacije inhalacijske terapije jesu povećani rizik od infekcija ako su sredstva za terapiju kontaminirana bakterijama, odnosno općenito povećan rizik od infekcije te bronhospazam.<sup>4</sup>

Premda bi se terapija kisikom i drugim plinovima (npr. NO, helij...) mogla klasificirati u inhalacijsku terapiju, u ovom pregledu koncentrirat ćemo se samo na terapiju aerosolom.

Uređaji za provođenje inhalacijske terapije mogu se podijeliti u tri skupine:

1. inhalatore
2. tlačne dozne inhalere (engl. *pressurised metered-dose inhalers* – pMDI)
3. inhalere suhih prašaka (engl. *dry-powder inhalers* – DPI).

### Inhalatori

Inhalator je aparat koji pretvara tekućinu u aerosol pogodan za inhalaciju, a koji korisnik sam puni ljekovitom tvari neposredno prije korištenja. Razlikujemo mlazni (engl. *jet*), ultrazvučni i mrežasti (engl. *mesh*) inhalator. Prednosti su im što se mogu koristiti u svakoj životnoj dobi te manje ovise o tehnici disanja, dok su im mane cijena i dulje trajanje inhalacijske terapije.<sup>5</sup>

Mlazni (*jet*) inhalatori djeluju pomoću potiska plina koji kompresor velikom brzinom šalje u komoru gdje je lijek. Zbog razlike u brzini kretanja plina i lijeka sitne kapljice lijeka odvajaju se od matične mase te se tako stvara aerosol.<sup>6</sup> S obzirom na razliku u brzinama postoji rizik od degradacije, razgradnje lijekova kompleksnije strukture (npr. proteini), koji se trgaju pri prolasku plina visoke brzine, zbog čega se može smanjiti količina aktivne supstancije.<sup>7</sup> Čestice aerosola koje pritom nastaju prevelike su za adekvatnu inhalaciju. Stoga su mlazni inhalatori konstruirani tako da prvostvorene čestice aerosola udaraju o prepreke na

daljnjem putu, te pritom postaju sve manje.<sup>8</sup> S obzirom na proces nastanka aerosola, u kojemu se zbog razlike u brzinama lijek odvaja u manje čestice aerosola, ovaj tip inhalatora bolje je koristiti za lijekove koji su u obliku suspenzija, jer je manja vjerojatnost za stvaranje čestica bez lijeka, što je mana inhalatora druge tehnologije.<sup>9</sup>

Ultrazvučni inhalatori koriste tehnologiju piezoelektričnih kristala koji vibriraju visokim frekvencijama od 1 – 3 MHz. Postoje dva tipa ultrazvučnih inhalatora: jedan, u kojemu je tekućina u direktnom kontaktu s piezoelektričnim kristalom (teško se dezinficira, više zagrijava lijek) i drugi, u kojemu je voda medij u kojemu se nalazi kristal, a lijek je u drugom rezervoaru te se valovi prenose putem medija na rezervoar s lijekom. U oba slučaja stvaraju se čestice aerosola različite veličine: one veće ili padaju natrag u primarni volumen lijeka ili se hvataju za stijenke rezervoara i tako vraćaju u primarni volumen lijeka, dok male čestice izlaze van, spremne za inhalaciju.<sup>10</sup> Prednosti suvremenih ultrazvučnih inhalatora jesu veličina i mobilnost. Mane su im veliki ostatni volumen lijeka, to što nisu pogodni za inhalacije suspenzija i jako viskozni otopina, kao i stvaranje relativno većih čestica u usporedbi s mlaznim inhalatorima. Uz navedeno, dolazi i do zagrijavanja lijeka tijekom inhalacije, zbog čega može doći do inaktivacije aktivne supstance u termolabilnih lijekova, npr. rhDNaze.<sup>2,11</sup>

Zadnji koje valja izdvojiti jesu tzv. *mesh* ili mrežasti inhalatori. Razlikujemo statički *mesh* inhalator s visokom frekvencijom kojom se potiskuje tekući lijek kroz statičnu mrežu i tako stvara aerosol promjera 3 um. U dinamičkom *mesh* inhalatoru tekući lijek dolazi na opnu s konusnim porama koje vibriraju visokom frekvencijom i onda se tako stvara aerosol, koji izlazi kao spora izmaglica. Prednosti su tih inhalatora visoka efikasnost (smanjeni rezidualni volumen, značajno odlaganje lijeka u pluća, čak 30 – 80%) i tišina rada uređaja, dok su mane poteškoće u održavanju i čišćenju uređaja.<sup>2,10</sup>

Mnogi inhalatori danas, tzv. „pametni“ inhalatori, imaju mogućnost usklađivanja s disanjem pacijenta, pri čemu se u inspiriju otpušta lijek, a u ekspiriju ne. Na taj način se smanjuje gubitak lijeka te povećava odlaganje u plućima na čak 60 – 80%.

S obzirom na raznolikost u tehnologiji inhalatora i broj proizvođača, razlike u dostavi aerosola mogu biti i veće od deset puta. Na to mogu utjecati količina volumena lijeka (i otapala) u rezervoaru, sama učinkovitost inhalatora u stvaranju aerosola te rezidualni volumen koji zaostaje u rezervoaru nakon inhalacija (prosječno od 0,5 do 1,5 ml). Kako bismo standardizirali informacije o svakom inhalatoru i olakšali usporedbu uređaja, u budućnosti će se od svakog proizvođača koji bude distribuirao svoje inhalatore u Europskoj Uniji

tražiti da testiraju svoje uređaje referentnom otopinom po Europskom standardu (prEN13544-1).<sup>12</sup>

Lijekovi koji se češće primjenjuju putem inhalatora jesu fiziološke i hipertone otopine soli te inhalacijski antibiotici.

### Tlačno-dozni inhaleri

(engl. *pressurised metered-dose inhalers – pMDI*)

Tlačno-dozni inhaleri najčešći su oblik primjene inhalacijskih lijekova za astmu te su tako i najčešći oblik inhalacijske terapije uopće (čine 80% svjetskog tržišta inhalacijske terapije). Njihova upotreba počela je 50-ih godina 20. stoljeća. Osobitost pMDI-ja jest da se na svaki potisak dostavi točno određena i uvijek ista količina lijeka. Konstruirani su tako da se u rezervoaru nalazi lijek u obliku otopine ili suspenzije pomiješan s plinom tzv. propelentom (kloroflorokarbon ili ozon pošteniji hidrofluoroalkan). Po aktiviranju pMDI-ja lijek je nošen propelentom i izlazi velikom brzinom iz rezervoara. S obzirom na brzinu kojom se otpušta aerosol iz rezervoara, potrebno je ili da pacijent uvijek ba tehniku pritiska – udaha ili da koristi jednu od zadržajnih komora, tj. volumnih pomagala.<sup>2</sup>

Tehnika pritiska – udaha dosta je izazovna za pacijente. Istraživanje provedeno u Ujedinjenom Kraljevstvu pokazalo je da je samo 9% zdravstvenih djelatnika znalo pravilno primijeniti tehniku potiska – udaha.<sup>13</sup> Tehnika zvuči jednostavno: usnama obujmiti usnik, jezik staviti ispod usnika, započeti spori i duboki udisaj te istovremeno pritisnuti pMDI kako bi se izbacio aerosol, na kraju udaha zadržati dah 5 – 10 sekundi i onda polako izdahnuti.<sup>14</sup> Ipak, u praksi je korisniku velik izazov izvesti koordinaciju udisaja i pritiska pMDI-ja. Stoga je jedna od glavnih komplikacija veliko odlaganje lijeka na ždrijelo, uz moguće lokalne komplikacije poput lokalne kandidijaze u npr. inhalacijskih kortikosteroida, te smanjena dostava lijeka u pluća. Kako bi se smanjio problem oko tehnike pritiska – udah, napravljeni su pMDI koji se mogu aktivirati udahom (engl. *breath-actuated pMDI*), i na taj način potaknu otpuštanje lijeka.

Ako postoje poteškoće oko izvođenja tehnike pritiska – udah, obično se preporučuje korištenje volumnih pomagala, tj. zadržajne komore sa zalistkom (engl. *valved holding chamber – VHC*). Kod korisnika starih tri godine i manje preporučuje se da se na VHC stavi maska koja pokriva i nos i usta te da tako udišu lijek. Stariji korisnici koji su suradljivi mogu koristiti VHC tako da usnik stave direktno u usta i u potpunosti ga obujme usnama. Ranije opisana tehnika disanja od iznimne je važnosti.

Kod VHC-a održavanje ima važnu ulogu. Potrebno ih je redovno prati. Najbolje ih je oprati u vodi u kojoj je razrijeđen deterdžent za posuđe ili sapun. Prilikom pranja ne smije se trljati unutarnja strana komore. Po

pranju treba komoru ostaviti da se osuši, bez brisanja i trljanja unutarnje strane. Prednost ovakvog pranja jest to što će stijenke VHC-a ostati obložene deterdžentom ili sapunicom i na taj način minimizirati statički elektricitet, koji što je jači više povećava odlaganje lijeka na stijenke VHC-a, čime je smanjena dostava lijeka u pacijenta. Plastični VHC zbog istog razloga ne trebali biti odlagani u plastičnim vrećicama ili omotima.<sup>5</sup>

Pri odabiru VHC-a, prednost treba dati onima veće zapremnine, a opet dovoljno malima da su prigodni za transport. Daljnja prednost jest oblik stošca ili kruške te da imaju ugrađene jednosmjerne zaliske, kao i da su izgrađeni od antistatičkih i antibakterijskih materijala.<sup>15</sup>

Prednost pMDI-ja jest to što su jeftini i lako prijenosni, te ako se pritom koristi VHC, primjereni su za svaku dob. Manjkavost im je značajna ovisnost o tehnici korištenja i neprimjenjivost za dob od šest godina i manje ako se nema VHC. Među lijekove koje koristimo putem pMDI-ja treba navesti lijekove za astmu, bronhodilatatore (beta2 agonisti, antikolinergici) i kortikosteroide.<sup>5</sup>

### Inhaleri suhих prašaka

(engl. *dry-powder inhalers – DPI*)

Inhaleri suhих prašaka oblik su inhalacijske terapije koji kompenzira uspješno nedostatke pMDI-ja: izbjegava problem tehnike pritiska – udah te koristi zračnu komoricu (VHC) uz sigurnost za okoliš zbog nekorištenja propelenta.

DPI je mješavina čvrstih čestica, u kojima je lijek u obliku malih čestica koje su vezane na veće čestice praškastog nosača, što sprječava agregaciju lijeka i usporava degradaciju lijeka.<sup>15</sup> Prednosti su mu mala cijena, dobra efikasnost, manja ovisnost o tehnici korištenja (što ga čini praktičnijim za korištenje i povećava adherenciju pacijenata) uz laku prijenosnost. Mane DPI-ja su što se ne može koristiti u djece ispod šest godina života, što je potrebna odgovarajuća plućna funkcija, u većini slučajeva potreban je protok udaha 60 l/min te veliko orofaringealno odlaganje, zbog čega je važno isprati usta poslije korištenja.

Među lijekove koje koristimo putem DPI-ja ubrajaju se lijekovi koje koristimo za liječenje astme (npr. kortikosteroidi i bronhodilatatori) i antibiotici (npr. kolistin i tobramicin).

### Najčešće korišteni inhalacijski lijekovi u pedijatriji

#### Bronhodilatatori

Bronhodilatatori služe za dilataciju bronha, odnosno uzrokuju relaksaciju glatkih mišića stijenke bronha. Najčešće se koriste lijekovi iz skupine beta-2 agonista i antikolinergici. Glavna primjena im je u liječenju astme.

Beta-2 agonisti dijele se u kratkodjelujuće (engl. SABA – *short acting beta-2 agonist*) sa svojim glavnim predstavnikom *salbutamolom* i dugodjelujuće (engl. LABA – *long acting beta-2 agonist*), npr. *salmeterol*, *formoterol* i drugi.

Djelovanje *salbutamola* počinje za oko 10 do 15 minuta nakon inhalacije, a maksimalni učinak postiže za 30 minuta, dok sam učinak traje dva do šest sati.<sup>16</sup> Kratkotrajni beta-2 agonisti trebaju se koristiti samo za olakšavanje akutnih simptoma bronhokonstrikcije. Ne treba ih koristiti kao samostalnu terapiju astme jer kao monoterapija mogu povećavati rizik od egzacerbacija te smanjuju plućnu funkciju.<sup>17</sup> Učestalo korištenje dovodi do tahiflaksije, tj. smanjenog odgovora organizma na istu dozu lijeka. Najčešći oblici korištenja *salbutamola* su pMDI s VHC-om ili otopina za inhalatore.<sup>18</sup>

*Formoterol*, iako LABA, ima svojstva i SABA-e i LABA-e. Početak djelovanja je za svega nekoliko minuta, a maksimalni učinak postiže za dva sata, dok mu je trajanje učinka 12 sati. Zbog navedenih osobina koristi se i kao „terapija olakšavanja“ u akutnim zbivanjima, ali i kao terapija održavanja.<sup>19</sup> *Salmeterol* je pseudoagonist čiji učinak nastupa za 30 do 45 minuta i traje 10 do 12 sati.<sup>20</sup> *Formoterol* i *salmeterol* najčešće se koriste kao pMDI i DPI.

*Ipratropij* je najpoznatiji predstavnik antikolinergika. Kratkog je djelovanja (engl. SAMA – *short acting muscarinic antagonist*). Slabijeg je učinka od *salbutamola*, a često se dodaje uz terapiju *salbutamola*, jer imaju različite mehanizme djelovanja, s idejom pojačavanja bronhodilatacijskog učinka.<sup>20</sup> Koristi se u obliku otopine za inhalator ili pMDI s VHC-om.

Postoje pMDI koji sadrže zajedno *ipratropij* i *salbutamol*.

### Kortikosteroidi

Najčeša indikacija za inhalacijske kortikosteroide u djece jest astma. Daju se nakon *salbutamola* u slučaju pogoršanja samostalno u terapiji – prevenciji bronhoopstrukcije, astme. Često se daju u kombinaciji s LABA-om, npr. *formoterolom*, za postizanje bolje kontrole astme.<sup>17</sup>

Jedan od čestih inhalacijskih kortikostroida jest *flutikazon*. Već nakon jednog dana korištenja moguće je poboljšanje *peak-expiratory flow* (PEF-a) i subjektivno poboljšanje kvantificirano kroz mjerne upitnike o simptomima astme. Nakon tjedan dana primijeti se značajno poboljšanje FEV1 (engl. *forced expiratory volume in 1 second*), a nakon dva tjedna zamjetno smanjenje potrebe za *salbutamolom*. Nakon tri tjedna najizraženije je povećanje vrijednosti PEF i FEV1.<sup>21</sup> *Flutikazon* se koristi u obliku pMDI-ja s VHC-om i DPI-jem.

Drugi, također često korišteni inhalacijski kortikosteroidi jesu *budezonid*, *beklometazon* te *ciklezonid*.

Na tržištu su dostupne i razne kombinacije inhalacijskih kortikosteroide i bronhodilatatora dugog djelovanja.

### Antibiotici

Inhalacijski antibiotici u pedijatrijskoj su populaciji svoju ulogu našli primarno u liječenju cistične fibroze. *Tobramicin*, *kolistin*, *aztreonam lizin* i *levofloksacin* jesu inhalacijski antibiotici koji se primarno koriste za liječenje infekcije *Ps. aeruginosa*.<sup>22</sup>

Inhalacijski antibiotici koriste se u obliku otopina za inhalatore ili DPI. U Hrvatskoj su za liječenje cistične fibroze registrirani inhalacijski *tobramicin* i *kolistin*, dok se za druge indikacije (npr. bronhiektazije, primarna cilijarna diskinezija...) znaju koristiti antibiotici koji nisu primarno predviđeni za inhalaciju (tzv. „off label“ primjena), kao npr. amikacin, gentamicin, ceftazidim...

### Mukolitici

Uz inhalacijske antibiotike, važnu ulogu u cističnoj fibrozi igra i inhalacijska mukolitička terapija. Najčešće je korištena *hipertona otopina natrij-klorida*, koncentracije 3% do 7%. Cilj ove terapije jest uspostaviti osmotski gradijent i navući vodu u gustu sluz, koja se pritom razrijedi i omogući bolji rezultat cilijarnog klirensa. Nekim pacijentima hipertona otopina soli može djelovati iritativno i uzrokovati bronhokonstrikciju, zbog čega je moguće prethodno dati inhalacije *salbutamola* kako bi se prevenirala bronhokonstrikcija.

Jedan suvremeniji mukolitik jest rekombinantna ljudska rhDNaza (*dornaza alfa*), koja djeluje tako da razgrađuje polimerizirane lance DNA u sluzi, koji nastaju razaranjem neutrofila.<sup>23</sup>

Važno je poslije svake mukolitičke terapije provesti drenažne vježbe, odnosno fizikalnu terapiju grudnog koša, kako bi se omekšani i razrijeđeni sekret dišnog puta lakše iskašljao.

### Zaključak

Inhalacijska terapija ima za cilj dostaviti lijek na mjesto gdje je potrebno da djeluje, tj. u dišne putove, uz minimalne systemske nuspojave. Prednosti takve terapije mogu se to bolje iskoristiti uz poznavanje farmakoloških osobitosti inhalacijskih lijekova, kako njihovih oblika tako i tehnike njihove primjene.

Važno je da svaki liječnik koji propisuje inhalacijsku terapiju bude upoznat s tim principima, kako bi poticao bolesnike u svrhu postizanja što boljšeg terapijskog učinka.

### LITERATURA

1. Anderson PJ. History of Aerosol Therapy: Liquid Nebulization to MDIs to DPIs. *Respir Care*. 2005;50(9):1139–49.

2. Eber E, Midulla F, ur. ERS Handbook of Pediatric Respiratory Medicine. 1. izd. European Respiratory Society; 2013.
3. Van Holsbeke C, De Backer J, Vos W, Marshall J; *The FFLUID study – Fluticasone propionate/Formoterol and improving our understanding of lung deposition study*. Ther Adv Respir Dis 2018, Vol. 12: 1–15
4. Ari A, Restrepo RD; *American Association for Respiratory Care*. Aerosol delivery device selection for spontaneously breathing patients: 2012. Respir Care. 2012;57(4):613–26.
5. Taussig LM, Landau L, Le Souef P, Martinez FD, Morgan WJ, Sly P. Pediatric Respiratory Medicine. 2. izd. Philadelphia: Mosby International, 2008.
6. Martin AR, Finlay WH. Nebulizers for drug delivery to the lungs. Expert Opin Drug Deliv. 2015;12(6):889–900.
7. Hertel SP, Winter G, Friess W. Protein stability in pulmonary drug delivery via nebulization. Adv Drug Deliv Rev. 2015; 93:79–94.
8. Lelong N, Vecellio L, Sommer de Gélécourt Y, Tanguy C, Diot P, Junqua-Moulet A. Comparison of numerical simulations to experiments for atomization in a jet nebulizer. PLoS One. 2013;8(11):e78659.
9. Najlah M, Parveen I, Alhnan MA, Ahmed W, Faheem A, Phoenix DA i sur. The effects of suspension particle size on the performance of air-jet, ultrasonic and vibrating-mesh nebulizers. Int J Pharm. 2014;461(1–2):234–41.
10. Vecellio L. The mesh nebuliser: a recent technical innovation for aerosol delivery. Breathe. 2006;2(3):253–60.
11. Arzu Ari. Jet, Ultrasonic, and Mesh Nebulizers: An Evaluation of Nebulizers for Better Clinical Outcomes. Eurasian J Pulmonol, 2014;16:1–7.
12. Boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR, Bauer TT, Carone M, Dautzenberg B i sur. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. Eur Respir J. 2001;18(1):228–42.
13. Baverstock M, Woodhall N, Maarman V. Do healthcare professionals have sufficient knowledge of inhaler techniques in order to educate their patients effectively in their use? Thorax. 2010;65(Suppl 4):A117–A118.
14. Gerald LB, Dhand R. Patient education: Inhaler techniques in adults (Beyond the Basics). [pristupljeno Feb 2023]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/inhaler-techniques-in-adults-beyond-the-basics/print>.
15. Sanders M, Bruin R. A Rationale for Going Back to the Future: Use of Disposable Spacers for Pressurised Metered Dose Inhalers. Pulm Med. 2015;2015:176194.
16. Ullmann N, Caggiano S, Cutrera R. Salbutamol and around. Ital J Pediatr. 2015;41(Suppl 2):A74.
17. *Global Initiative for Asthma: Global strategy for Asthma Management and Prevention (2022 update)*. Dostupno na: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-2022-Pocket-Guide-WMS.pdf>
18. Sellers WF. Inhaled and intravenous treatment in acute severe and life-threatening asthma. Br J Anaesth. 2013;110(2): 183–90.
19. Faulds D, Hollingshead LM, Goa KL. Formoterol. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in reversible obstructive airways disease. Drugs. 1991;42(1): 115–37.
20. Mardesić D i sur. Pedijatrija. 8. prerađeno i dopunjeno izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016.
21. Szeffler SJ, Boushey HA, Pearlman DS, Togias A, Liddle R, Furlong A i sur. Time to onset of effect of fluticasone propionate in patients with asthma. J Allergy Clin Immunol. 1999;103 (5 Pt 1):780–8.
22. Taccetti G, Francalanci M, Pizzamiglio G, Messori B, Carnovale V, Cimino G i sur. Cystic Fibrosis: Recent Insights into Inhaled Antibiotic Treatment and Future Perspectives. Antibiotics (Basel). 2021;10(3):338.
23. Mall MA, Elborn SJ, ur. Cystic Fibrosis. European Respiratory Society Monograph 2014. European Respiratory Society; 2014. doi: 10.1183/1025448x.erm6414.