

Inhalációs kezelés az obstruktív tüdőbetegségek terápiájában – Jellemzők és újdonságok

dr. Tamási Lilla¹, dr. Losonczy György¹, dr. Somfay Attila², dr. Szalai Zsuzsanna³, dr. Müller Veronika¹

¹Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika, Budapest

²Szegedi Tudományegyetem, Tüdőgyógyászati Tanszék, Deszk

³Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Pulmonológia, Győr

Asztmában és krónikus obstruktív tüdőbetegségben a fenntartó kezelés nemzetközi irányelvek által javasolt gyógyszerbeviteli módja az inhaláció. Inhalációs gyógyszerbeviteli mód alkalmazásával kis dózisok adagolása mellett érhető el a várt hatékonyság, így a szisztémás mellékhatások valószínűsége elhanyagolható. Ehhez különböző technikával működő belégző eszközök állnak rendelkezésre. Az egyes belégzők között – még az azonos csoporton belül is –, jelentős különbségek vannak a készülékek technikai felépítése, a kibocsátott gyógyszer szemcsenagysága, méreteloszlása között, a készülék alkalmazásának egyszerűsége, illetve a készülék által kibocsátott gyógyszer tüdőbe jutó hányadának (tüdőbeli depozíciójának) mértéke között. A kezelés sikeressége nagymértékben függ a megfelelő inhalációs eszköz kiválasztásától, az adott eszköz helyes használatának megfelelő szakember által történő rendszeres oktatásától, az inhalációs eszköz beteg által történő helyes alkalmazásától. A legfrissebb GOLD irányelv új megállapításai pontosítják ismereteinket az inhalációs gyógyszerbevitellel kapcsolatban.

Kulcsszavak: COPD, asztma, inhalációs kezelés, inhalációs eszközök

Inhalation therapy in obstructive lung diseases – Features and novelties

Treatment guidelines for the management of asthma and chronic obstructive pulmonary disease both recommend inhaled therapy as the primary route to administer medication, due to low doses that result in required efficacy with minimal side effects. However there is a marked difference among various inhaler devices on the market regarding formulation, aerodynamic particle size, lung deposition, patient preferences and easiness to teach and easiness of use. Therefore optimal inhaler device and adequate inhaler technique are crucial in the success of therapy in obstructive lung diseases. The newest GOLD guideline emphasizes some novelties about inhalation therapies in COPD.

Keywords: COPD, asthma, inhalation therapy, inhalation devices

Háttér

Asztmában és krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) a fenntartó kezelés irányelvek által elsősorban javasolt gyógyszerbeviteli módja az *inhaláció*. Az asztma ellátására vonatkozó Global Initiative for Asthma – GINA ajánlás alapján a betegség kezelésének célja a teljes tüneti kontroll elérése, a légzésfunkció normalizálása, illetve a beteg jövőbeni betegség okozta rizikójának csökken-

tése. Elégtelen asztmakontroll a morbiditás emelkedését, a beteg tünetességét, munkaképességének korlátozottságát, sürgősségi ellátások és kórházi felvételek szükségességét eredményezi. A COPD kezelésére vonatkozó Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease – GOLD (2) ajánlás alapján a fenntartó kezelés céljai közé tartoznak a tünetek mérséklése mellett az akut állapotromlások, exacerbációk elkerülése, a progresszió csök-

kentése. A COPD szuboptimális rendszeres terápiája mellett ismerten kialakuló akut exacerbációk a betegség által okozott kórházi felvételek, sürgősségi ellátások, akár intenzív osztályos ellátások számának emelkedéséhez, a költségek növekedéséhez vezetnek.

Inhalációs gyógyszerbeviteli út

Inhalációs gyógyszerbevitellel obstruktív tüdőbetegségekben a hatóanyag közvetlenül a hatás helyszínére kerül, így kis dózisok alkalmazására van lehetőség, ami a szisztémás mellékhatások valószínűségét jelentősen csökkenti. Ehhez hajtógázzal, túlnyomással működő adagoló aeroszolok, amelyeket az angol név alapján adagolószelepes aeroszolnak nevezünk (MDI-metered dose inhaler), finompermet inhalátor (soft mist inhaler; pl. Respimat) és szárazpor-belégzők (DPI – dry powder inhaler; pl. Turbuhaler, Diskus, Ellipta, Genuair, inhalációs kapszulák) állnak rendelkezésre (1, 2). Az egyes belégzők között – még az azonos csoporton belül is –, jelentős különbségek vannak a készülékek technikai felépítése, a kibocsátott gyógyszer szemcsenagysága, méreteloszlása között, a készülék alkalmazásának egyszerűsége, illetve a készülék által kibocsátott gyógyszer tüdőbe jutó hányadának (tüdőbeli depozíciójának) mértéke között.

1. MDI: hajtógáz spray, amely a gyógyszer pontosan kimért adagját juttatja egy puffban a külvilágba. Ma a hidrofluoroalkán (HFA) hajtógázzal működő adagolószelepes aeroszolok esetében a régi aeroszoloknál magasabb a tüdőben depozálódó gyógyszer mennyisége. A tüdőbeli depozíció még tovább emelhető, ha a gyógyszer nem szuszpenziót, hanem oldatot képez a HFA-val. Ezen készítmények esetében kisebb átlagos részecskeméretű gyógyszert tartalmazó gyógyszerfelhő képezhető, ami a tüdődepozíció jelentős emelkedését teszi lehetővé. Ezt az új eszközökre átállított betegek esetében a dózisszámolásnál figyelembe kell venni (pl. a beclometason esetében klasszikus MDI-ből inhalálva 500 µg megfelel 250 µg új generációs MDI-ből adott

beclometasonnak) (1, 2). Az azonos inhalációs eszközben lévő gyógyszerformuláció tehát befolyásolhatja a szükséges napi dózist, még azonos hatóanyagtartalom mellett is.

- 2. DPI:** a beteg belégzésének erejét használja fel a gyógyszer tüdőbe juttatása céljából, hajtógáz nem tartalmaz. A száraz gyógyszerpor deaggregációja a beteg belégzésének következtében történik meg, a pulmonalis depozíció mértéke pedig nagymértékben függ az eszköz belső ellenállásától, tehát magától az eszköztől. Három típus ismert: egyszeri dózisú eszközök, többszöri dózisú eszközök és rezervoár típusú eszközök (1, 2).
- 3. Soft mist inhaler;** pl. Respimat: a készülék hajtógáztól mentes, lassan mozgó, finom gyógyszerpermetet állít elő, mely lassan áramlik és a beteg ezt erőfeszítéstől mentesen, a természetes belégzéssel inhalálja. A Respimat készülék vizes oldatban tartalmazza a hatóanyagot, vagy a hatóanyagok kombinációját. A Respimat magas finomrészecske frakciót tartalmaz, ez a belégzés erejétől függetlenül a hatóanyagok mély tüdődepozícióját eredményezi (3).

Az inhalációs eszközválasztás szempontjai; különbségek az azonos hatóanyagtartalmú eltérő inhalációs eszközök között

Mind az asztma, mind pedig a COPD ellátására vonatkozó ajánlások hangsúlyozzák, hogy az inhalációs eszköz megválasztása és a helyes eszközhasználat oktatása a gyógyszert elrendelő, megfelelő szakképesítéssel rendelkező orvos feladata. Az eszközválasztást minden beteg esetében személyre szabottan, a betegség és a beteg igényeit is figyelembe véve kell megtenni. Az inhalációs eszközök nagymértékben különböznek egymástól, ezért több szempontból nem mindegy, hogy az adott hatóanyagot milyen inhalációs eszközből kapja a beteg (1, 2).

A beteg szempontjai/beteg adherencia

Asztmában és COPD-ben a nem megfelelő, 50%-os vagy az alatti beteg adherencia a sikeres kezelés gyakori kerékkötője, ami a két betegség által oko-

zott tünetességet, morbiditást és mortalitást, illetve egészségügyi erőforrásigényt is emeli (4, 5, 6). Nemzetközi adatok alapján a kórházi felvételek 30%-a háttérben a nem megfelelő beteg együttműködés áll (7). Hazai adatok alapján 2009-ben az évi két (asztna vagy COPD állapotromlása miatt) kórházi felvételen átesett betegek között az évente legalább 6 doboz fenntartó kezelést kiváltó betegek aránya tízszer kevesebb volt, mint azon betegek között, akik kórházba nem kerültek (8).

Tekintetve az asztma és COPD gyógyszerek randomizált klinikai vizsgálatok adatai alapján ismert hatékonyságát és biztonságosságát, a mindennapi betegellátásban a jó beteg adherencia, a megfelelő inhalációs eszköz választása, és a helyes inhalációs eszköz használat a kezelés sikerességének legfontosabb meghatározói (9). Egy a valós helyzetet felmérő nagyszabású klinikai vizsgálat tanúsága szerint, a betegek eszközzel való elégedettsége és a compliance-ük között igen erős összefüggés mutatható ki. Ugyanezen tanulmány szerint a jó compliance kevesebb akut exacerbációt és kórházi kezelést eredményez (10). Az egészségügyben dolgozóknak különös felelőssége van abban, hogy a betegek képesek legyenek megfelelően használni az inhalációs eszközöket. Érdeemes a beteggel időről időre áttekinteni az eszközhasználatot. Ha a betegnél felmerül az eszközcsere, ezt csak a beteg bevonásával és betanításával lehetséges megtenni (11).

Az orvos szempontjai

A megfelelő inhalációs eszköz kiválasztása, optimális használatának oktatása, és az alkalmazás módjának rendszeres ellenőrzése a szakképzett orvos (Magyarországon pulmonológus vagy allergológus–klinikai immunológus szakorvos) feladata (11, 4). Hazánkban a tüdőgyógyász szakorvosképzés szerves részét képezi a különböző inhalációs gyógyszerbeviteli eszközök részletes tanulmányozása. Az inhalációs eszközt érintő változás bizonyítottan ronthatja a kezelés mindennapi klinikai gyakorlatban megjelenő hatásosságát és nehezíti a betegoktatást (4). A krónikus légzőszervrendszeri betegségekkel foglalkozó orvosok 79%-ának véle-

ménye alapján a különböző inhalációs eszközökből adott azonos hatóanyagok nem helyettesíthetőek (5).

A tüdődepozíció kérdése

Obstruktív tüdőbetegségekben a gyulladásozó folyamatok a közepes- és kislégutakat érintik, a simaizom és béta-2-receptorok pedig döntően a vezető légutakban vannak. Fontos tehát, hogy a készüléket elhagyó gyógyszer minél nagyobb hányada érje el a tüdőben lévő közepes-kis hörgőket (minél nagyobb legyen a pulmonalis depozíció, és ezen belül a két betegség által érintett kislégúti penetráció is). COPD-ben és asztnában az inhalált hatóanyag hatásossága attól függ, hogy milyen arányban jut le a tüdőbe (tüdőbeli depozíció) és milyen arányban oszlik el a különböző nagyságú légutak területén (tüdőbeli disztribúció) – ezek pedig eszközre jellemző tulajdonságok. Optimális a 6 µm-nél kisebb átlagos részecskenagyság, ez a gyógyszersemcse nagyság alkalmas a tüdőgyógyászati gyógyszerbevitel céljára (7). Az ennél nagyobb részecskék a száj-garat üregben és nagylégutakban rakodnak le. A kis, ún. finom (1–5 µm) és extrafinom (0,5–1 µm) részecskéket kibocsátó eszközök alkalmazásával magas tüdőbeli, és ezen belül perifériás/kislégúti depozíció érhető el. A készüléket elhagyó gyógyszerkődön belül a finom részecskék aránya és a gyógyszer tüdőben mérhető depozíciója egyenesen arányos egymással (7, 8, 9). Az egyes DPI-k alkalmazása mellett elérhető tüdődepozíció más és más. Az 1, 5, 3, illetve 6 µm-es részecskéket kibocsátó eszközök által elért kislégúti depozíció 25%, 17%, illetve 10% volt egy vizsgálat során (9). A különböző eszközök által biztosított tüdődepozícióbeli különbségek miatt még azonos hatóanyag esetén is eltérhet a szükséges terápiás dózis, amennyiben különböző inhalációs eszközökből kerül alkalmazásra. Az időskorú betegpopulációban felmerül egy további szempont is az eszközválasztásnál, nevezetesen az, hogy a porinhalátorok optimális használata az életkorral csökken, a belégzési izomerő, a belégzési csúcsáramlás (PIF) korlátozottsága, és annak következtében, hogy az életkor növekedésével a porinhalátorok használata egyre nehezebb (22).

A hatóanyag szempontja és az azonos hatóanyag tartalmú más eszközzel történő helyettesítés kérdése

Azonos hatóanyagok különböző eszközökből történő adagolása más és más dózis esetében eredményez azonos hatékonyságot, ami részben az eszközt elhagyó gyógyszerészecskék eltérő méretével, eltérő tüdődepozíciójával, részben az eszköz egyéb sajátosságai magyarázható (1, 2). Ilyen például a tiotropium HandiHaler és Respimat (ekvivalens napi adagok 18 µg az inhalációs kapszula és 5 µg a Respimat esetében (18). Ezek más inhalációs eszközzel történő házi orvosi, vagy esetleg gyógyszerári eszköz helyettesítése betegségkontroll vesztéshez, illetve compliance romláshoz vezethet.

Jelentős különbség van továbbá a DPI-k esetében az egyszeri és a többszöri gyógyszeradagot tartalmazó eszközök által biztosított betegségkontroll között a többszöri adatot tartalmazó eszközök javára (az egyszeri dózist tartalmazó inhalációs kapszulák mellett szignifikánsan több eszközhasználati hiba tapasztalható), (20), ami eszközcsere esetén állapotromláshoz vezethet azonos hatóanyag mellett is (21). Aerolizer, Diskus, Autohaler és Turbuhaler összehasonlítása során a mindennapi klinikai gyakorlatban jelentős különbségek voltak észlelhetők az eszköz alkalmazásával kapcsolatosan (22).

Biztonságosság

Fontos, hogy az inhalált gyógyszer minél kisebb mennyisége rakodjon le a száj-garat üregben (tehát minél kevesebb legyen a mellékhatást okozó frakció, illetve a száj nyálkahártyájáról felszívódó és lenyelt mennyiség felszívódása által okozott szisztémás keringésbe bejutó mennyiség). A mellékhatások gyakorisága csökken a pulmonalis depozíció emelkedésével, ami a részecskeméret és DPI-k esetében az eszköz belső ellenállásának is függvénye. Nem mindegy tehát, hogy milyen belső ellenállású DPI kerül alkalmazásra az elért hatás és az elszenvedett mellékhatások tekintetében sem. Ezt támasztja alá, hogy különböző DPI-k alkalmazása mellett azonos dózisú azonos hatóanyag alkalmazása ellenére különböző mellékhatás gyakoriság igazolódott (23). Fontos előnyös tulajdonsága továbbá

egy DPI-nek az egy beszipantás során a betegbe jutó teljes gyógyszerdózis állandósága széles belégzési áramlási sebességspektrum mellett. E tekintetben az egyes DPI-k között jelentős különbségek vannak (24). Egy másik szempont a hosszú-hatású béta-agonista és az inhalációs kortikoszteroid együttes adagolása esetében a két hatóanyag azonos aránya a kombinációs eszközt elhagyó gyógyszerködben, ami biztosítja az additív jótékony hatás kialakulásához szükséges együttes depozíciót (25). Hosszú-hatású béta-agonista monoterápia asztmában ismerten fokozza a mortalitást, ezért ezt a hatóanyagcsoportot asztmában célszerű olyan eszközökből adni, ahol inhalációs kortikoszteroid nélkül még a beteg hibájából sem kerülhet alkalmazásra (1).

ÚJDONSÁGOK – A GOLD 2019 irányelv megállapításai az inhalációs kezeléssel kapcsolatosan (2)

A legfrissebb, 2019-es GOLD irányelv kiemeli, hogy az inhalációs eszköz alkalmazásával kapcsolatos oktatás és képzés fontosságát nem lehet eléggé hangsúlyozni. Inhalációs eszköz lehet a porlasztó, a hajtógázos aeroszol (MDI), a finom permet inhalátorok (SMI, soft mist inhaler), illetve a légzéssel aktivált eszközök, mint a légzéssel aktivált MDI (BAI, breath-actuated inhaler), az egyszeres vagy többszörös adagot leadó szárazpor-belégzők (DPI). A több adagos DPI-k esetén a por egy rezervoárban vagy külön csomagolva található. A GOLD irányelv elfogadja, hogy az 5 mikronnál (átlagos medián aerodinamikusan átmérő, µm) nagyobb részecskeméretű készítmények valószínűleg lerakódnak az oropharynx területén. Továbbá ahhoz, hogy a gyógyszer eljusson az alsóbb légutakba és a tüdőbe, finom (2–5 µm) vagy extra finom (<2 µm) részecskeméret szükséges, ami befolyásolja a teljes belélegezhető frakciót (részecskék <5 µm) és a lerakódott készítmény mennyiségét, valamint a lerakódás helyét (az extra finom részecskék inkább perifériásan rakódnak le).

Randomizált, kontrollált vizsgálatokban nem sikerült igazolni egyik eszköz/forma superioritását sem. Ezekben a vizsgálatokban a résztvevő

betegek azonban általában jól ismerik az inhalációs technikákat, megfelelő oktatásban és utánkövetésben részesülnek a betegségükkel kapcsolatban, így nem tükrözik megfelelően az átlagos klinikai gyakorlatot. Általában a betegek több mint kétharmada legalább egy hibát vét az inhalációs eszköz alkalmazásakor, például egy prospektív, megfigyeléses vizsgálatban igazolták, hogy a COPD miatt hospitalizált és emittált betegeknél a DPI adherencia és megfelelő alkalmazás mindössze a betegek 23%-ánál valósult meg. Továbbá, megfigyeléses vizsgálatokban szignifikáns kapcsolatot igazoltak a rossz inhalátor használat és a nem megfelelő tüneti kontroll között COPD esetén. A rossz inhalátor használat gyakoribb idősebb életkor, több eszköz alkalmazása, és az inhalációs technikák korábbi oktatásának hiánya esetén. Ebben a populációban az oktatás bizonyos mértékig javítja az inhalátor használatot, de nem minden betegnél; az oktatás különösen akkor hatékony, ha a betegnek „visszafele” (teach-back) meg is kell mutatni az inhalátor helyes használatát. Fontos ellenőrizni, hogy a betegek helyesen használják-e az eszközöket. A klinikumban a placebót tartalmazó eszközök hiánya is nehezítheti a megfelelő inhalációs technika megtanítását a betegeknek. Hasznos alternatíva lehet, ha megkérjük a beteget, hogy hozza el saját eszközét a klinikára. Azoknál a betegeknél, akik nem tudják megtanulni az inhalátoruk megfelelő használatát, előfordulhat, hogy az eszköz cseréjére van szükség.

A GOLD irányelv legfontosabb megállapításai az inhalációs gyógyszerbeviteli útról

1. Ha a kezelést inhalációs úton alkalmazzuk, az inhalációs eszköz alkalmazásával kapcsolatos oktatás és képzés fontosságát nem lehet eléggé hangsúlyozni.
2. Az inhalációs eszközt egyénileg kell kiválasztani a hozzáférhetőség, költség, felírás és a legfontosabb, a beteg képességei és kívánságai figyelembe vételével.
3. Fontos, hogy az eszköz felírásakor a betegeknek utasításokat adjunk, és bemutassuk az inhalátor helyes használatát, hogy megbizonyosodjunk arról, hogy a belégzési technika megfelelő, és újra

ellenőrizzük ezeket minden viziten, hogy meggyőződjünk arról, a beteg továbbra is helyesen használja-e az eszközt.

4. Értékelni kell az inhalációs technikát (és az adherenciát) az aktuális kezelés hatástalanságának kimondása előtt.

Az inhalációs eszközök alkalmazásakor a leggyakoribb problémák a belégzési áramlás elégtelensége, a belégzés időtartamának rövidegsége, a belégzés előtti kilégzés és az adag belégzése után a levegő visszatartása. Minden eszköz esetén speciális utasítások betartására van szükség. Ugyanakkor, COPD-s betegeknél végzett megfigyeléses vizsgálatok azt igazolják, hogy bár a belégzési hibák típusa és gyakorisága az eszközök esetén a betegek jellemzői szerint eltérő, nincs olyan eszköz, amelynek elkerülhető lenne az inhalációs technika elmagyarázása, demonstrációja és rendszeres ellenőrzése. Szakértők és konszenzuson alapuló munkacsoportok a betegek jellemzői alapján javasolnak stratégiákat a megfelelő inhalációs eszköz kiválasztására, de e stratégiákat prospektíven még nem vizsgálták, továbbá. Nem igazolt továbbá a porlasztók superioritása a kézi eszközökkel szemben olyan betegeknél, akik képesek az eszközök megfelelő alkalmazására.

A GOLD irányelv kiemeli, hogy az obstruktív betegek aktív részvételére is szükség van a kezelésük során, amely feltétele az, hogy tudást és képességeket szerezzenek az inhalációs kezeléssel kapcsolatosan. Oktatási programokhoz megfelelő témaként javasolja az irányelv az alábbiakat: a dohányzás abbahagyása, a COPD-vel kapcsolatos alapvető információk, a kezelés általános elvei és a gyógyszeres kezelés speciális aspektusai (légzőrendszeri gyógyszerek és inhalációs eszközök), a fulladás minimalizálását segítő stratégiák, tanácsok azzal kapcsolatban, hogy mikor kell segítséget kérni, döntéshozatal a tünetek fellángolása esetén, valamint előzetes irányelvek és az életvégi ellátással kapcsolatos problémák. Ezeknek az oktató üzeneteknek az intenzitása és tartalma a betegség súlyosságától függően változik, az oktatás szerepe a pulmonológiai rehabilitáció után látott javulásban

pedig továbbra is tisztázatlan. Az „önkezelés támogatása/tanítása” magában foglalja azokat a stratégiákat, technikákat és képességeket, amelyeket az egészségügyi szakemberek alkalmaznak azért, hogy felruházzák a betegeket azzal a tudással, bizalommal és képességgel, hogy hatásosan kezelni tudják saját betegségüket. Fontos azonban, hogy a betegoktatás önmagában nem változtatja meg a betegek viselkedését, és nem is motiválja a betegeket, nem javítja a terhelhetőséget vagy a légzésfunkciót, de javíthatja a betegséggel való megbirkózás képességét és az egészségi állapotot.

A betegek oktatása történhet egyéni, illetve csoportos formában. A csoportfoglalkozások során a betegek aktívan részt vesznek a foglalkozásban és tanulnak. Egyedi oktatás során motivációs kommunikációs stílus alkalmazható, amely növeli a betegek önbizalmát, és ezáltal a betegek nagyobb felelősséget vállalnak az egészségük és jóllétük alakításában, az orvosok és egészségügyi dolgozók kizárólag útmutatást nyújtanak ehhez a viselkedéssel változáshoz.

ÖSSZEFOGLALÁS – Alapvető megállapítások (26)

- Az inhalációs gyógyszerek aerodinamikai tulajdonságai, a betegek viselkedése és a klinikai hatékonyság adatai alapján az inhalációs gyógyszerbeviteli eszközök egymással nem azonosak azonos kémiai összetevők esetén sem. A beteg inhalációs eszköz preferenciája és a választásba történő bevonása központi jelentőségű a megfelelő adherencia kialakításában, ezért a beteg véleményét figyelembe kell venni.
- Azonos hatóanyag/hatóanyagok eltérő inhalációs eszközökből való adagolása során az eszköz jellemzői befolyásolhatják a szükséges dózist.
- Az azonos hatóanyag tartalmú, de eltérő inhalációs eszközök jelentős terápiás hatékonyságbeli különbséget mutattak való-élet vizsgálatok eredményei szerint.
- A terápiát elrendelő (Magyarországon pulmonológus vagy allergológus klinikai immunológus szakorvos) feladata, hogy ismerje az egyes készítmények valamennyi fent felsorolt tulajdonságát, és egyénre szabottan a beteget bevonva válassza ki az asztmás és COPD-s beteg terápiáját. Hazánkban a tüdőgyógyász szakorvosképzés szerves részét képezi a különböző inhalációs gyógyszerbeviteli eszközök részletes oktatása.
- Az azonos hatóanyag tartalmú, de más inhalációs eszközökből adagolt gyógyszerkészítmények azonossága, esetleges felcserélhetősége az inhalációs gyógyszerbevitel speciális szempontjai miatt csak az adott eszközzel történt randomizált kontrollált klinikai vizsgálatok által is alátámasztott azonos hatékonyság és biztonságosság esetén lenne kimondható (26).

*A cikk megjelenését a Szakmai Kollégium
Tüdőgyógyászati Tagozat támogatta.*

IRODALOMJEGYZÉK

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018 (www.ginasthma.org)
2. Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2019 (www.goldcopd.org)
3. Dalby RN, Eicher J, Zierenberg B., development of Respimat Soft Mist inhaler and its clinical utility in respiratory disorders. *Med Devices*. 2011; 4:145-155
4. Chapman KR, Walker L, Cluley S, Fabbri L. Improving patient compliance with asthma therapy. *Respir Med* 2000; 94: 2-9.
5. Thomas M, Price D, Chrystyn H et al. Inhaled corticosteroids for asthma: impact of practice level device switching on asthma control. *BMC Pulm Med* 2009;9: 1-10
6. Rau JL. Determinants of patient adherence to an aerosol regimen. *Respir Care* 2005;50:1346-59.
7. Chrystyn H. Do patients show the same level of adherence with all dry powder inhalers? *Int J Clin Pract Suppl*. 2005 Dec;(149):19-25.
8. Márk Zs., Strausz J. *Medicina Thoracalis* 2010;5:345-350.
9. Chrystyn H, Price D. Not all asthma inhalers are the same: factors to consider when prescribing a new inhaler. *Prim Care Respir J* 2009; 18: 243-249.
10. Chrystyn H, Small M et al., Impact of patients's satisfaction with their inhalers on treatment compliance and health status in COPD. *Respir Med*. 2014; 108(2):358-36531.
11. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, Devadason SG, Dhand R, Diot P, Everard ML, Horvath I, Navalesi P, Voshhaar T, Chrystyn H; European Respiratory Society; International Society for Aerosols in Medicine. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J*. 2011 Jun;37(6):1308-31. Epub 2011 Feb 10.

12. Price D, Summers M, Zanen P. Could interchangeable use of dry powder inhalers affect patients? *Int J Clin Pract Suppl.* 2005 Dec;(149):3-6.
13. Price D. Do healthcare professionals think that dry powder inhalers can be used interchangeably? *Int J Clin Pract* 2005;59 (suppl 149);26-29.
14. Kraft M, Djukanovic R, Wilson S, Holgate ST, Martin RJ. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:1505-10.
15. Zanen P, Go LT, Lammers JW. Optimal particle size for beta 2 agonist and anticholinergic aerosols in patients with severe airflow obstruction. *Thorax.* 1996;51:977-80.
16. Zanen P, Go LT, Lammers J-W. The optimal particle size for β -adrenergic aerosols in mild asthmatics. *Int J Pharm.* 1994;107:211-7.
17. Usmani OS, Biddiscombe MF, Nightingale JA, Underwood SR, Barnes PJ. Effects of bronchodilator particle size in asthmatic patients using monodisperse aerosols. *J Appl Physiol.* 2003;95:2106-12.
18. Spiriva alkalmazási előírás.
19. Janssens W, VandenBrande P, Hardeman E., De Langhe E., Philips T., Troosters T., Decramer M.: Inspiratory flow rates at different levels of resistance in elderly patients *Eur Respir J.* 2008; 31:78-83
20. Wilson DS, Gillion MS, Rees PJ. Use of dry powder inhalers in COPD. *Int J Clin Pract* 2007;61:2005-2008.
21. Gustaffson P, Taylor P, Zanen P, Chrystyn H. Can patients use all dry powder inhalers equally well? *Int J Clin Pract*, 2005, 59 (Suppl. 149), 13-18.
22. Molimard M, Raheison C, Lignot S, Depont F, Abouelfath A, More N. Assessment of handling of inhaler devices in real life: an observational study in 3811 patients in primary care. *J Aerosol Med.* 2003;16:249-54.
23. Vanto T, Ha'ma'la'inen KM, Vahteristo M et al. Comparison of two budesonide dry powder inhalers in the treatment of asthma in children. *J Aerosol Med* 2004; 7: 15-24.
24. Dalby RN, Tiano SL, Hickey AJ. Medical devices for the delivery of therapeutic aerosols to the lungs. In: Hickey AJ, editor. *Inhalation aerosols: physical and biological basis for therapy.* 2nd ed. New York: Informa Healthcare; 2007. p. 417-44.
25. Prime D, Moore AC, Sykes A, Stone SH. Salmeterol/fluticasone propionate Diskus demonstrates dose proportionality across strengths and consistent dosing compared to individual component Diskus devices. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: A893.
26. Müller V, Tamási L, Somfay A, Kovács G, Losonczy Gy. Az eltérő inhalációs eszközökből adagolt azonos hatóanyagú készítmények közötti különbségek. *Medicina Thoracalis (Budapest)* 65:(5) pp. 329-335. (2012).

Kedves Kollégák!

Az Alapítvány célja a magyar pulmonológia színvonalának emelése, gondozása az utánpótlás szakmai fejlődésének biztosításával. Ennek érdekében amennyiben módjukban áll, kérem **adójuk 1%-át** ajánlják fel a Magyar Pulmonológiai Alapítvány számára.

Adóbevalláskor a „Rendelkező nyilatkozat a befizetett adó egy százalékáról” formanyomtatványon a következő adatokat szükséges feltüntetni:

Kedvezményezett adószáma: **19011211-2-13**

Kedvezményezett neve: **Magyar Pulmonológiai Alapítvány**

RENDELKEZŐ NYILATKOZAT A BEFIZETETT ADÓ EGY SZÁZALÉKÁRÓL														
A kedvezményezett adószáma:														
<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; text-align: center;">1</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">9</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">0</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">1</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">1</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">2</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">1</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">1</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">-</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">2</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">-</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">1</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">3</td> </tr> </table>	1	9	0	1	1	2	1	1	-	2	-	1	3	
1	9	0	1	1	2	1	1	-	2	-	1	3		
A kedvezményezett neve:														
<p style="font-size: small; margin: 0;">Elnök a kitöltése nem kötelező</p> <p style="margin: 0;">Magyar Pulmonológiai Alapítvány</p>														
TUDNIVALÓK														
Ezt a nyilatkozatot csak akkor töltse ki, ha valamely társadalmi szervezet, alapítvány vagy külön nevű intézmény, elkülönített alap javára kíván rendelkezni.														
A nyilatkozatot tegye egy olyan postai szabvány méretű borítékba, amely e lap méretét csak annyiban haladja meg, hogy abba a nyilatkozat elhelyezhető legyen.														
FONTOS														
A rendelkezése csak akkor érvényes és teljesíthető, ha a nyilatkozaton a kedvezményezett adószámát, elnevezését, a borítékon pedig az ÖN NEVÉT, LAKCÍMÉT ÉS AZ ADÓZÁSOSÍTÓ JELET pontosan tüntette fel.														

Támogatásunkat megköszönve, a Magyar Pulmonológiai Alapítvány Kuratóriuma