

Pregledni članek / Review article

PRIPOROČILA ZA UPORABO INHALATORJEV V DOMAČEM OKOLJU

RECOMMENDATIONS FOR THE USE OF INHALERS AT HOME

M. Oštir

Služba za pljučne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

IZVLEČEK

Zdravila v obliki aerosola so pri številnih dihalnih boleznih pogosto zdravljenje prve izbire. Dajanje zdravila omogočajo inhalatorji. Poznamo več vrst inhalatorjev, npr. pršilnik, vdihovalnik in nebulizer. Med seboj se razlikujejo po učinkovitosti razprševanja in končnem odmerku zdravila oziroma depoziciji zdravila v pljučih, na kar vplivajo številni dejavniki, kot so: lastnosti inhalatorja, velikost delcev aerosola, lastnosti zdravila ter bolnikovo zdravstveno stanje (stanje bolezni, vzorec in način dihanja ter tehnika vdihovanja zdravila). Da bi bilo zdravljenje učinkovito, moramo poskrbeti za ustrezno seznanjenost otrok oz. mladostnikov in njihovih staršev glede rokovanja z inhalatorji in glede tehnike vdihovanja. Izjemno pomembno je, da poskrbimo za preprečevanje prenosa mikroorganizmov in drugih neželenih primesi, kot so prašni delci in alergeni v domačem okolju.

Ključne besede: aerosol, inhalator, poučevanje, preprečevanje prenosa mikroorganizmov.

ABSTRACT

Aerosols are often the first choice of treatment for many respiratory diseases. Inhalers are used for the application of aerosol drugs. There are several types of inhalers, such as pressurized metered dose inhalers, dry powder inhalers and nebulizers. These differ, depending on the effectiveness of the delivering particles to the lung and the final dose or drug deposition in the lungs. This is due to many factors, such as characteristics of the inhaler, the particle size of the aerosol, properties of the drug and the condition of the patient, such as the disease state, the breathing pattern and inhalation technique. Education of children and adolescents and their parents about the handling of inhalers and the inhalation technique is crucial for achieving treatment effectiveness. Particular emphasis is placed on prevention of transmission of microorganisms and other unwanted contaminants, such as dust particles and allergens from the home environment.

Key words: aerosol, inhaler, education, infection control.

UVOD

Dajanje zdravila v obliki aerosola je pomemben del zdravljenja mnogih pljučnih bolezni. Ker aerosol vdihnemo, tak način vnašanja zdravila imenujemo inhaliranje. V obliki inhalacij lahko dajemo različne vrste zdravil, kot so olajševalci (bronhodilatatorji), protivnetna zdravila (glukokortikoidi), antibiotiki in mukolitik. V prihodnosti lahko pričakujemo, da se bodo indikacije za zdravljenje z inhaliranjem še razširile; to namreč obeta razvoj novih makromolekularnih zdravil, ki bodo zdravila tako dihalne kot tudi sistemske bolezni (1). Pri izvajanju inhaliranja uporabljamo različne vrste inhalatorjev, ki zdravilo v obliki suspenzije ali raztopine razpršijo na različno velike delce, ki jih lahko vdihnemo.

Inhalatorji so majhne naprave, ki zagotavljajo, da zelo majhne količine zdravila dostavimo neposredno v pljuča. Pomembno je, da inhalatorji vedno zagotavljajo vnos ustrezne količine zdravila v dihalne poti. Obstajajo različne vrste inhalatorjev:

- pršilniki (inhalacijska suspenzija ali raztopina pod tlakom);
- vdihovalniki (zdravilo v obliki prahu brez potisnega plina);
- nebulizerji (naprave za razprševanje zdravila v obliki raztopine) (1, 2).

Pri odločanju, kateri inhalator bomo uporabili za zdravljenje z aerosolom, je odvisno od različnih dejavnikov. Inhalator naj bi poskrbel za zagotavljanje zadostne količine zdravila v pljučih, majhne depozicije zdravila v orofarinksu, imel naj bi malo sistemskih neželenih učinkov, ustrezal naj bi bolnikovim potrebam in zagotavljal enostavno uporabo in cenovno primernost. Dejavniki, ki vplivajo na depozicijo zdravila v pljučih, so: lastnosti inhalatorja, velikost delcev aerosola, lastnosti zdravila ter bolnikovo zdravstveno stanje (stanje bolezni, vzorec in način dihanja ter tehnika vdihovanja zdravila) (1).

Prednosti zdravljenja z zdravili v obliki aerosola glede na zdravljenje s sistemskimi zdravili je več in so precejšnje: zagotavljajo vnos zdravila na mesto delovanja, kar zmanjša potrebni odmerek zdravila za doseganje terapevtske učinkovitost in omogoča hitrejše delovanje zdravila. Manjši so tudi nežele-

ni učinki zdravila (1, 3). Najbolj zahtevna skupina za zdravljenje z inhaliranjem so dojenčki in malčki, ki imajo manjše dihalne poti, hitrejšo frekvenco dihanja ter manjši inspiratorni volumen, kar zmanjša depozicijo zdravila v perifernih delih dihalnih poti in alveolih (1, 4). Vzrok slabega odgovora na predpisano zdravljenje je najpogosteje nepravilna tehnika vdihovanja, pogosto pa tudi pomanjkljivo razumevanje navodil zdravstvenih delavcev ali slabo sprejemanje zdravil, ki povzročata, da otrok in starši pri zdravljenju ne sodelujejo (1). Velikost odmerka zdravila je tako odvisna od tehnike vdihovanja in rokovanja z inhalatorjem, zato moramo ob uvedbi zdravila otroka in njegove starše ustrezno seznaniti s postopkom inhaliranja zdravila, tako teoretično kot tudi praktično.

PRŠILNIK IN VDIHOVALNIK

Pršilnik je pripomoček, s katerim razpršimo zdravilo v obliki suspenzije ali raztopine s pomočjo potisnega plina. Ob sprožitvi pršila se iz šobe na pršilnikovem dnu s hitrostjo 100 km/h pokadi mešanica delcev zdravila in potisnega plina. Pršilnik, v katerem je zdravilo v obliki suspenzije, pred uporabo pretresemo, da se v pravilnem razmerju zmešajo delci zdravila in potisnega plina. Pršilnikom z zdravilom v obliki raztopine ni potrebno pretresati. Nekateri delci so veliki tudi do 30 mikronov. Za pravilno uporabo je potrebna dobra usklajenost med sprožitvijo in vdihom (3). Hiter vdih iz pršilnika lahko povzroči zadrževanje aerosolnih delcev v centralnih dihalnih poteh in zato zmanjša depozicijo zdravila v pljučih (1). Smiselno je, da uporabljamo podaljške (masko pri dojenčkih in majhnih otrocih ter ustnik za večje otroke in mladostnike) (1 – 3).

Vdihovanje preko ustnika zahteva dobro sodelovanje. Otrok naj stoji ali – če res ne more – sedi v vzravnanem, polsedečem položaju. Nato ugrizne ustnik ugrizne in ga objame z ustnicami. Vdih naj bo globok, počasen, izdihne pa naj skozi nos. Priporočamo, da začnemo ustnik uporabljati čim bolj zgodaj, od 5. leta naprej, saj je depozicija zdravila

z vdihovanjem preko ustnika dvakrat večja (5, 6). Vedno preverimo, ali je otrok/mladostnik sposoben pravilnega vdihovanja.

Večina otrok pred 4. letom starosti še ne more pravilno vdihovati preko podaljška z ustnikom, zato uporabljamo podaljšek z masko (1). Podaljšek z masko deluje kot vmesna komora, kjer se odloži zdravilo; to otroku omogoča, da ga podiha z več vdihom (2). Bistvenega pomena je, da maska dobro tesni, kar pomeni, da mora objemati nos in usta. Če masko oddaljimo od obraza za 1 cm, se vdihani odmerek zdravil zmanjša za približno 50 %, odmik za 2 cm pa celo za 80 %. Torej lahko že manjše puščanje povzroči zmanjšani prejeti odmerek zdravila v velikosti do 0,5 % skupnega odmerka (1). Otrok mora imeti odprta usta, saj se sicer večina zdravila odloži v nosu (3). Če je mogoče, naj otrok ob vdihovanju ne uporablja dude. Nos je namreč zelo učinkovit filter za delce aerosola. Pri uporabi podaljška z masko je torej dihanje preko nosu povezano z visoko depozicijo zdravila v zgornjih dihalih, kar lahko zaradi večje absorpcije preko zgornjih dihal povzroči pomembne sistemske neželene učinke. Ne nazadnje pa tudi manjšo depozicijo zdravila v spodnjih dihalih (1).

Na količino vdihanega zdravila vplivajo tudi pogoji shranjevanja zdravila. Pred prvo uporabo ali če pršilnika nismo uporabljali teden dni ali dlje, pršilnik najprej dobro pretresemo in v zrak sprožimo 1–2 odmerka, da se prepričamo, ali pravilno deluje. Običajna navodila proizvajalca za shranjevanje suspenzije ali raztopine pod tlakom v kovinskem vsebniku opisujejo pogoje shranjevanja: pršilnik moramo shranjevati pri temperaturi do 30 °C in zaščitene pred mrazom ter neposredno sončno svetlobo! Terapevtski učinek zdravila se zmanjša, če je vsebnik hladen, kar velja za večino inhalacijskih zdravil v vsebnikih s pršilom (7). Navodila različnih proizvajalcev se razlikujejo, zato jih moramo pred uporabo vedno pozorno prebrati in z njimi seznaniti bolnika. Vdihovalnik je pripomoček, ki omogoča vdihovanje zdravila v prahu. Deluje brez pogonskega plina. Zdravilo je v obliki mletega prahu stisnjeno v vdihovalniku in šele močan tok zraka, ki ga otrok ustvari z vdihom, ga razbije na majhne delce, ki

nato potujejo v pljuča. Primeren je za šolarje, ki imajo zadosten inspiratorni volumen (3). Danes je na trgu na voljo več vrst vdihovalnikov, kot so turbotaler, twisthaler, diskus, novolizer, handihaler, respimat, tobi podhaler, breezyhaler in drugi. Pred uporabo vedno ocenimo, ali otrok oz. mladostnik zmore pravilno vdihovati zdravilo iz vdihovalnika. Da se o tem prepričamo, uporabimo t. i. placebo vdihovalnik s piščalko, ki otroku pomaga razumeti, kakšen naj bo vdih.

Čiščenje podaljškov v domačem okolju

Odmerek zdravila oziroma depozicija zdravila v pljučih se lahko znatno spreminja glede statično napetost podaljška za vnašanje zdravila. Podaljšek naj bi zato čistili v blagi raztopini kuhinjskega detergenta, nato pa ga temeljito spirali pod tekočo toplo vodo. Ob nevarnosti kontaktnega dermatitisa pripomočke čistimo samo pod tekočo toplo vodo. Podaljške osušimo na zraku ne da bi drgnili notranje površine, saj s tem povečujemo statično napetost in vplivamo na manjšo depozicijo zdravila (2).

Če podaljška ne čistimo, se na steni podaljška postopno nabere plast aerosolnih delcev zdravila, ki ga otrok ne vdihne, in na steno se odlaga vedno več zdravila. V podaljšku se naberejo tudi mikroorganizmi ter alergeni iz bivalnega okolja.

Ohišje pršilnika čistimo vsaj enkrat na teden. To storimo tako, da izvlečemo kovinski vsebnik iz pršilnikovega plastičnega ohišja in z ustnika snememo pokrovček. Nato plastično ohišje in pokrovček splaknemo v topli vodi. Preverimo tudi, ali je šoba za razprševanje popolnoma prehodna, sicer z splakovanjem nadaljujemo. Nato ohišje in pokrovček pustimo na toplem, da se posušita, pred tem pa ju dobro otresemo. Ne izpostavljammo ju pretirani vročini, npr. radiatorju. Ko je ohišje suho, namestimo vsebnik v ohišje, pokrovček pa na ustnik. Kovinskega vsebnika ne potapljammo v vodo (7). Pri vdihovalnikih s suho krpo očistimo samo ustnik.

Ko ju ne uporabljamo, pršilnik in vdihovalnik nujno zaščitimo s pokrovčkom. Na ta način preprečimo dostop prašnih delcev, smeti, vlage in alergenov iz bivalnega okolja.

NEBULIZERJI

Na trgu je veliko inhalatorjev, ki omogočajo inhalacije v obliki raztopine. Pri izbiri inhalatorja moramo upoštevati navodila proizvajalca zdravila, ki skupaj z zdravilom priporoči tudi najustreznejši tip inhalatorja, tj. inhalator, ki je namenjen uporabi z zanj registriranim zdravilom, in zagotavlja, da je zdravilo kar najbolj učinkovito. Pri zdravljenju bolnikov s cistično fibrozo v Sloveniji najpogosteje uporabljamo standardni električni inhalator, t. i. jet nebulizer (Pari®), ter inhalator s tehnologijo »mesh« (e Flow®). Slednji ima nekaj prednosti pred električnim inhalatorjem, npr. zelo hitro razprševanje zdravila ter neslišno delovanje, kar omogoča boljše sodelovanje bolnikov pri inhalacijskem zdravljenju. Dokazov o morebitni boljši klinični učinkovitosti je malo, vendar pa so v nekaterih raziskavah potrdili boljšo depozicijo zdravila (8). Kot učinkoviti so se izkazali inhalatorji, ki med izdihom ne izgubljajo zdravila oziroma aerosol aktivirajo z vdihom (npr. I-Neb®), vendar jih uporabljamo samo v primeru zdravljenja s Promixinom® (9). Ultrazvočni inhalatorji niso primerni za razprševanje Dornase alfa, ker uničijo strukturo molekule (10).

Naprave imajo omejeno življenjsko dobo. Poskrbeti moramo za redno servisiranje vsaj enkrat na leto oz. po priporočilu proizvajalca. V okviru servisiranja zamenjamo poškodovane dele in izmerimo izhodni potisni tlak, ki razprši zdravilo. Je namreč odločilen za učinkovitost inhalacij oz. primerno razpršenih delcev. Naprave shranjujemo na suhem mestu in zaščitene pred prahom. S servisnim poročilom zagotavljamo kakovostno inhaliranje. Jet nebulizerji imajo zračne filtre, ki srkajo zrak iz okolja. Filtre moramo zamenjati vsaj dvakrat na leto, sicer pa po navodilih proizvajalca. V nasprotnem primeru se filtri zamašijo in umažejo, kar predstavlja veliko tveganje za vnos mikroorganizmov (3).

Rezervoar za zdravilo

Rezervoar za zdravilo uporabljamo z masko ali ustnikom. Če ima rezervoar za zdravilo stranske odprtine, skozi nje vdira zrak iz okolja, ki tako poveča učinkovitost inhaliranja. Deluje po Venturije-

vem načelu. Pri izbiri rezervoarja je pomembno, da ima čim manj sestavnih delov, saj ga tako lažje in učinkoviteje čistimo. Če uporabljamo rezervoarje za enkratno uporabo, moramo vedeti, da niso namenjeni večkratni uporabi, saj se na ta način zmanjša učinkovitost inhaliranja, podaljša čas inhaliranja in močno poveča verjetnost onesnaženja. Ker je na trgu na voljo veliko različnih rezervoarjev, vedno upoštevamo priporočila proizvajalca. Le primeren sistem zagotavlja največjo učinkovitost (3).

Čiščenje in razkuževanje rezervoarja za zdravilo v domačem okolju

Za učinkovitost zdravljenja z inhaliranjem je pomembno, da preprečujemo prenosa mikroorganizmov preko samega inhalatorja ali preko onesnaženega rezervoarja za zdravila. Nevarnost je tem večja, čim dlje rezervoar uporabljamo pri enem bolniku brez vmesnega razkuževanja. V takem rezervoarju največkrat zrastejo bakterije, ki jih ob inhaliranju razpršimo v dihala. Priporočamo čiščenje z raztopino blagega detergenta ter temeljito splakovanje s tekočo toplo vodo po vsakem inhaliranju. Na mestu je tudi redno dezinficiranje s prekuhavanjem, učinkovito pa je tudi namakanje v izopropilalkoholu in 70–90 % etanolu (4, 11). Pomembno je, da pripomočke dobro osušimo in shranimo v plastični vrečki ali zaprti posodici, s čimer preprečimo onesnaženje z mikroorganizmi iz okolja, z večjimi delci smeti in alergeni iz bivalnega okolja (1). S čiščenjem in z osušenjem rezervoarja za zdravila med posamezno uporabo zmanjšamo tveganje za porast patogenih organizmov, vključno s povzročiteljem *B. Cepacia complex*. V raziskavi (2007) so O'Malley in sodelavci preučevali rast bakterij v rezervoarju za enkratno uporabo ob odsotnosti vmesnega čiščenja in razkuževanja (v 24 urah). Ugotovili so, da je nevarnost za rast bakterij znotraj rezervoarja v 24 urah zelo nizka (11). Glede na te rezultate bi bili najbolj primerne razpršilne posodice za enkratno uporabo, kar pa za bolnike cenovno ni sprejemljivo.

Neočiščen rezervoar za zdravila po daljši uporabi zmanjša učinkovitost razprševanja delcev, zato moramo funkcionalnost rezervoarja za zdravila oceniti z opazovanjem. Iščemo mehanske poškodbe rezervoarja.

voarja ter ocenjujemo meglice aerosola in čas razprševanja aerosola. Vemo, da se ob vsakodnevni uporabi rezervoarja za zdravila spremeni porazdelitev velikosti delcev in zmanjša izhodna hitrost aerosola, zato naj bi rezervoar zamenjali na 6–12 mesecev (4, 1).

INHALACIJSKA RAZTOPINA

Inhalacijska raztopina je zdravilna učinkovina v tekoči obliki. Pri pripravi in shranjevanju vedno upoštevamo priporočila proizvajalca. Potem, ko raztopino prvič uporabimo, preverimo rok uporabe po odprtju in pogoje shranjevanja. Zdravila, ki jih hranimo v hladilniku, moramo pred uporabo ogreti na sobno temperaturo, sicer lahko pri bolnikih s preodzivnostjo v dihalnih poteh pride do bronhospazma. Ko predpišemo zdravilo, moramo preučiti način dajanja, ki bo zagotavljal čim večjo učinkovitost, in s tem seznanimo tudi bolnika. Nekatere bolezni, na primer cistična fibroza, zahtevajo dajanje različnih zdravil v inhalacijah večkrat dnevno. Takrat je izjemno pomembno pravilno časovno zaporedje inhaliranih raztopin, saj vpliva na stopnjo depozicije in absorpcije aerosola. Raztopina 7 % NaCl v dihalnih poteh zadržuje natrij in s tem tudi vodo. Raztopino 7 % NaCl naj bi inhalirali neposredno pred fizioterapijo ali med njenim izvajanjem, vendar po uporabi bronhodilatatorja. Izloček tako postane bolj redek, kar omogoča lažje čiščenje dihalnih poti. Raztopino NaCl pripravimo aseptično, saj tako preprečimo vdor in rast patogenih mikroorganizmov. Trenutno je v Sloveniji na voljo 3 % ali 7 % NaCl v stekleničkah po 20 ml, ki so pripravljene pod aseptičnimi pogoji. Po odprtju zdravilo uporabljamo 24 ur, nato ga zavržemo. Dornasa alfa je encim, ki razgrajuje snov razpadlih celičnih jeder DNK. Raztopino naj bi inhalirali vsaj 1 uro pred fizioterapijo, vsekakor pa ne neposredno pred spanjem (8). Antibiotike v inhalacijah naj bi inhalirali kot zadnje, in sicer po fizioterapiji ter vsaj eno uro po inhaliranju encima Dornasa alfa, ker se sicer želeno delovanje zdravil izniči. Ob uporabi antibiotikov v inhalacijah ob izdihu onesnažujemo okoljski zrak in vplivamo na

razvoj na zdravila odpornih bakterij v okolici bolnika. Zato pri inhaliranju antibiotikov priporočamo uporabo filtrov, ki jih namestimo na mestu izdiha (9, 10).

V zadnjem času starši bolnih otrok po priporočilih prijateljev, starih staršev in včasih tudi zdravstvenih delavcev pogosto uporabljajo raztopino 0,9 % NaCl za vlažne inhalacije. Starši so tudi sami priznali (podatki na podlagi intervjujev v obdobju od januarja 2013 do aprila 2013), da niso seznanjeni z uporabo inhalatorja in da ne vedo, kako rokovati s fiziološko raztopino. Nenadzorovana uporaba raztopine za inhaliranje pomeni veliko tveganje za rast mikroorganizmov, saj starši uporabljajo fiziološko raztopino tudi več tednov, včasih celo več mesecev. Enako velja za rezervoar zdravila, ki ga pogosto niti ne čistijo, kaj šele dezinficirajo. Zaradi neustreznih napotkov o primernosti inhalatorja običajno izberejo cenovno najugodnejšega oz. inhalator, ki ga priporoči prodajalec.

ZAKLJUČEK

Zdravljenje z inhaliranjem je pomemben del rednega, vsakodnevnega in doživljenjskega zdravljenja otrok s kroničnimi pljučnimi boleznimi. Na učinkovitost zdravljenja vplivajo različni dejavniki, ki jih moramo dobro poznati, da lahko svetujemo, kateri inhalator naj otrok oz. mladostnik uporablja. Večinoma zdravljenje z inhaliranjem izvajamo doma. Poučenost otrok oz. mladostnikov in njihovih staršev o dejavnikih, ki vplivajo na učinkovitost zdravljenja, je bistveni del zdravljenja z inhaliranjem. Poučevanje poteka individualno ob vsakem obisku v bolnišnici ali ambulanti, obsega pa naj tudi pisna navodila. Zelo pomembno je, da uporabnike seznanimo z napotki glede čiščenja in dezinfekcije pripomočkov, saj so domači nebulizerji pogosto onesnaženi in kot taki vir novih okužb. Hkrati z izobraževanjem pa moramo otroku in njegovim staršem ponuditi tudi podporo in jim omogočiti, da povedo, kaj mislijo o opisanem načinu zdravljenja ter o njegovih slabih straneh in koristih. Tako uspešno preprečimo neustrezno sodelovanje (ali nesodelovanje) in neobhodno poslabšanje otrokovega zdravstvenega stanja.

LITERATURA

1. R H Moore. Delivery of inhaled medication in children. Dosegljivo na: www.uptodate.com/use-of-medications-nebulizers, 3.5.2013
2. Guidance on the use of inhaler systems (devices) in children under the age of 5 years with chronic asthma, August 2000. Dosegljivo na: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11400/32073/32073.pdf>, 3.5.2013.
3. Oštir M. Inhalacijska terapija – zagotavljanje kakovosti. V: Oštir M, Maček V, ur. V: Astma pri otroku. Zbornik predavanj za medicinske sestre; 2007; 44-49.
4. Heijerman H, Westerman E, Conway S, Touw D, Döring G; consensus working group. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J Cyst Fibros.* 2009 Sep;8(5):295-315.
5. Smaldone GC, Sangwan S, Shah A. Facemask design, facial deposition, and delivered dose of nebulized aerosols. *J Aerosol Med.* 2007; 20 Suppl 1: 66-77.
6. Erzinger S, Schuepp KG et al. Facemask and aerosol delivery in vivo. *J Aerosol Med.* 2007; 20 Suppl 1: 78-84.
7. Ventolin. Dosegljivo na: <http://si.draagle.com/#!source/bof/?drug=bog>, 3.5.2013
8. Standards of care and good clinical practice for the physiotherapy management of cystic fibrosis. Association of Chartered Physiotherapists in Cystic Fibrosis (ACPCF) June 2011. Dosegljivo na: http://www.cftrust.org.uk/aboutcf/publications/consensusdoc/Physio_standards_of_care.pdf, 1.9.2012
9. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis 2011, 5th edition; Royal Brompton Hospital Paediatric Cystic Fibrosis Team. Dosegljivo na: <http://www.rbht.nhs.uk/children-cf/>, 12.10.2012
10. S. Murphy. Respiratory medication. *Respiratory nursing*, 2001; 5: 81-103.
11. O'Malley CA, VanddenBranden SL, et al. A Day in life of a nebulizer: Surveillance for bac-

terial growth in nebulizer equipment of children with cystic fibrosis in the hospital setting. *Respiratory care*; vol 52, no 3, 2007.

Kontaktna oseba / Contact person:

Majda Oštir, dipl.m.s.
Služba za pljučne bolezni,
Pediatrična klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Ljubljana,
Slovenija
Email: majda.ostir@kclj.si

Prispelo / Received: 6.5.2013

Sprejeto / Accepted: 13.5.2013