

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

NATAŠA PEGAM
DIPLOMSKA NALOGA
UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2014

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

NATAŠA PEGAM

**SISTEMATIČNI PREGLED RAZISKAV IN ELEMENTOV
PRAVILNOSTI UPORABE INHALACIJSKIH ZDRAVIL PRI
BOLNIKI Z ASTMO ALI KOPB**

**A SYSTEMATIC REVIEW OF STUDIES AND ELEMENTS OF
APPROPRIATE INHALER TECHNIQUE IN PATIENTS WITH
ASTHMA OR COPD**

DIPLOMSKA NALOGA

Ljubljana, 2014

Diplomsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo, na Katedri za socialno farmacijo, pod mentorstvom doc. dr. Mitje Kosa, mag. farm.

Zahvala

Najlepše se zahvaljujem doc. dr. Mitju Kosu, mag. farm., ki mi je vedno pomagal s svojimi nasveti in idejami. Zahvaljujem se tudi Tini Morgan, mag. farm., ki mi je pomagala pri spoznavanju tematike inhalacijskih zdravil in me s tem uvedla v področje, opisano v diplomski nalogi. Hvala tudi sodelavcem na Katedri za socialno farmacijo, ki so mi dali dobrodošle nasvete za končno oblikovanje diplomskega dela.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo izdelala samostojno, pod mentorstvom doc. dr. Mitje Kosa, mag. farm.

Ljubljana, januar 2014

Nataša Pegam

Predsednik diplomske komisije: prof. dr. Aleš Mrhar, mag. farm.

Članica diplomske komisije: doc. dr. Nataša Karas Kuželički, mag. farm.

KAZALO VSEBINE

| | |
|---|----|
| KAZALO VSEBINE | I |
| 1 UVOD | 1 |
| 1.1 Astma in kronična obstruktivna pljučna bolezen..... | 1 |
| 1.1.1 Astma..... | 1 |
| 1.1.2 Kronična obstruktivna pljučna bolezen | 2 |
| 1.2 Zdravljenje astme in KOPB | 3 |
| 1.2.1 Zdravljenje astme | 3 |
| 1.2.2 Zdravljenje KOPB | 4 |
| 1.3 Zgodovina inhalacijske terapije | 5 |
| 1.4 Pregled najpogostejših vdihovalnikov, prisotnih na trgu..... | 8 |
| 1.4.1 Vdihovalniki pod tlakom | 8 |
| 1.4.2 Vdihovalniki s suhim praškom | 10 |
| 1.4.3 Vdihovalniki za aktivacijo z vdihom..... | 14 |
| 1.4.4 Vmesniki z velikim volumnom | 14 |
| 2 NAMEN DELA..... | 15 |
| 3 METODE DELA..... | 16 |
| 3.1 Določitev iskalnega profila | 16 |
| 3.2 Sistematični pregled študij, ki preverjajo pravilnost uporabe inhalacijskih zdravil za astmo in/ali KOPB | 16 |
| 3.2.1 Popis študij z rezultati pravilnosti tehnike inhaliranja..... | 16 |
| 3.2.2 Pregled in primerjava načinov vrednotenja- instrumentov..... | 17 |
| 3.2.3 Popis ključnih elementov in kritičnih napak v študijah..... | 18 |
| 3.3 Sistematični pregled navodil za uporabo za registrirana zdravila v Sloveniji | 19 |

| | | |
|-----|--|----|
| 3.4 | Ugotavljanje pravilnosti zastavljenih navodil za uporabo v slovenskem jeziku glede na elemente pravilnosti uporabe vdihovalnikov..... | 19 |
| 3.5 | Sestava generičnega kontrolnega seznama elementov za vrednotenje pravilnosti tehnike uporabe inhalacijske terapije pri bolnikih z astmo ali/in KOPB..... | 19 |
| 4 | REZULTATI..... | 21 |
| 4.1 | Rezultati pravilnosti tehnike uporabe inhalacijske terapije | 21 |
| 4.2 | Pregled in primerjava načinov vrednotenja- instrumentov | 29 |
| 4.3 | Ključni elementi pravilnosti uporabe inhalacijskih zdravil | 32 |
| 4.4 | Pregled navodil za uporabo..... | 33 |
| 4.5 | Ugotavljanje pravilnosti zastavljenih navodil za uporabo v slovenskem jeziku glede na elemente pravilnosti uporabe vdihovalnikov..... | 34 |
| 4.6 | Sestava generičnega kontrolnega seznama elementov za vrednotenje pravilnosti tehnike uporabe inhalacijske terapije pri bolnikih z astmo ali/in KOPB..... | 35 |
| 5 | RAZPRAVA | 38 |
| 5.1 | Rezultati pravilnosti tehnike uporabe inhalacijske terapije | 38 |
| 5.2 | Pregled in primerjava načinov vrednotenja- instrumentov | 42 |
| 5.3 | Ključni elementi pravilnosti uporabe inhalacijskih zdravil | 43 |
| 5.4 | Pregled navodil za uporabo..... | 43 |
| 5.5 | Ugotavljanje pravilnosti zastavljenih navodil za uporabo v slovenskem jeziku glede na elemente pravilnosti uporabe vdihovalnikov..... | 44 |
| 5.6 | Sestava generičnega kontrolnega seznama elementov za vrednotenje pravilnosti tehnike uporabe inhalacijske terapije pri bolnikih z astmo ali/in KOPB..... | 45 |
| 6 | SKLEP..... | 49 |
| 7 | LITERATURA..... | 50 |
| | PRILOGA..... | I |

KAZALO PREGLEDNIC

| | |
|--|----|
| Preglednica I: Farmakološko zdravljenja KOPB glede na stopnjo bolezni..... | 5 |
| Preglednica II: Pregled različnih načinov vrednotenja in delež študij, ki je uporabil vrednotenje. | 21 |
| Preglednica III: Delež bolnikov s pravilno izvedenim elementom glede na podatke iz študij (in standardna deviacija), pogosti vdihovalniki..... | 22 |
| Preglednica IV: Delež bolnikov s pravilno izvedenim elementom glede na podatke iz študij (in standardna deviacija), manj pogosti vdihovalniki..... | 23 |
| Preglednica V: Rezultati bolnikov pri pravilnosti uporabe vdihovalnikov glede na podatke iz študij (in standardna deviacija), pogostejši vdihovalniki | 24 |
| Preglednica VI: Rezultati bolnikov pri pravilnosti uporabe vdihovalnikov glede na podatke iz študij (in standardna deviacija), manj pogosti vdihovalniki..... | 25 |
| Preglednica VII: Rezultati zdravstvenih delavcev pri pravilnosti uporabe vdihovalnikov glede na podatke iz študij (in standardna deviacija)..... | 25 |
| Preglednica VIII: Delež zdravstvenih delavcev s pravilno izvedenim elementom glede na podatke iz študij (in standardna deviacija) | 26 |
| Preglednica IX: Pregled študij, ki so pravilnost uporabe inhalacijskih zdravil poskušali povezati z izidi bolnikov..... | 26 |
| Preglednica X: Pregled študij, ki so iskale napovedne dejavnike za nepravilno uporabo vdihovalnikov | 27 |
| Preglednica XI: Pregled obravnavanih vdihovalnikov v študijah in število kontrolnih seznamov elementov za posamezni vdihovalnik..... | 29 |
| Preglednica XII: Potencialni elementi, ki so nastali pri razčlenjevanju študij (oznake kažejo na prisotnost elementa pravilnosti pri posamezni vrsti vdihovalnika) | 30 |
| Preglednica XIII: Pregled ključnih elementov iz študij in pogostost določenega elementa (%) glede na število študij | 32 |
| Preglednica XIV: Seznam potencialnih elementov za vrednotenje pravilnosti na osnovi slovenskih navodil za uporabo | 33 |
| Preglednica XV: Pregled napak v slovenskih navodilih za uporabo..... | 34 |
| Preglednica XVI: Generični kontrolni seznam elementov za vrednotenje pravilnosti tehnike uporabe inhalacijske terapije pri bolnikih z astmo ali KOPB..... | 35 |
| Preglednica XVII: Vdihovalniki, dostopni v Sloveniji (oktober 2013) s številom možnih točk (glede na zdravila, registrirana v Sloveniji)..... | 37 |

| | |
|--|-----|
| Preglednica XVIII: Prikaz elementov kontrolnega seznama za Turbuhaler, Diskus in Diskhaler ter delež študij, v katerih se določen element pravilnosti pojavi | I |
| Preglednica XIX: Prikaz kontrolnega seznama elementov za HandiHaler, Aerolizer, Breezhaler, Cyclohaler, Inhaler Ingelheim, Spinhaler in Rotahaler ter delež študij, v katerih se določen element pravilnosti pojavi | II |
| Preglednica XX: Prikaz elementov kontrolnega seznama za vdihovalnike pod tlakom, vdihovalnike pod tlakom z vmesniki in vdihovalnike za aktivacijo z vdihom ter delež študij, v katerih se določen element pravilnosti pojavi | III |
| Preglednica XXI: Prikaz združevanja elementov kontrolnega seznama elementov glede na pogostost pojavljanja v študijah (%) | IV |
| Preglednica XXII: Nadaljevanje prikaza združevanja elementov kontrolnega seznama glede na pogostost pojavljanja v študijah (%) | V |
| Preglednica XXIII: Prikaz različnih dikcij elementov kontrolnega seznama in pogostost v študijah (%) | VI |
| Preglednica XXIV: Pregled vdihovalnikov na slovenskem trgu z dosegljivimi navodili za uporabo v slovenščini | VII |

KAZALO SLIK

| | |
|--|----|
| Slika 1: Nelsonov vdihovalnik, "Nelson's inhaler" iz 19. stoletja (15) | 6 |
| Slika 2: Prvi vdihovalnik pod tlakom, 1858 (15) | 6 |
| Slika 4: Vdihovalnik s potisnim plinom družbe GSK, prirejeno po Beaucage et al. (16)..... | 9 |
| Slika 5: Shematični prikaz vdihovalnika Respimat® SoftMist™, prirejeno po Dalby et al. (26) | 10 |
| Slika 6: Različni vdihovalniki in njihova deklarirana vrednost, oddan odmerek in odmerek uporabnih delcev, prirejeno po Smith et al. (17) | 12 |
| Slika 8: Shematični prikaz vdihovalnika Turbuhaler, prirejeno po Beaucage et al. (16).... | 13 |
| Slika 9: Shematični prikaz naprave Diskus družbe GSK, prirejeno po Beaucage et al. (16) | 13 |

POVZETEK

Astma in kronična obstruktivna bolezen sta zaradi razširjenosti v svetovnem merilu velik zdravstveni problem. Glavne farmacevtske oblike za zdravljenje so vdihovalniki, zato je njihova pravilna uporaba bistvenega pomena. Namen diplomske naloge je bil narediti sistematični pregled raziskav in elementov vrednotenja pravilnosti uporabe vdihovalnikov. S sistematičnim pregledom raziskav smo želeli preveriti, kakšno težavo pravzaprav predstavlja uporaba vdihovalnikov. S pregledom elementov iz raziskav in navodil za uporabo pa smo hoteli detektirati elemente posameznih vdihovalnikov in na podlagi zbranih podatkov narediti generični kontrolni seznam elementov za vrednotenje pravilnosti uporabe inhalacijskih zdravil pri bolnikih z astmo in/ali kronično obstruktivno boleznijo. V bibliografsko zbirko PubMed smo vpisali iskalni profil in našli 1580 povzetkov. Ročno smo jih pregledali in izločili nesmiselne. Po dodatnem prebiranju študij je ostalo 96 primernih. Vsi so imeli elemente pravilnosti tehnike uporabe inhalacijskih zdravil. Naredili smo sistematični pregled, s katerim smo detektirali rezultate pravilnosti tehnike uporabe inhalacijskih zdravil, elemente pravilnosti in demografske podatke. Iz študij smo ugotovili morebitne vzroke za slabo tehniko, pregledali pa smo tudi posledice nepravilne rabe vdihovalnikov. Poiskali smo ključne elemente pravilnosti. Pregledali smo tudi navodila za uporabo iz skupine R03 po anatomsko-terapevtsko-kemični klasifikaciji. Tudi tu smo detektirali elemente pravilnosti. Nadalje smo preverili sestavo slovenskih navodil za uporabo glede na elemente iz raziskav. Dobljene podatke in rezultate smo za konec poskušali združiti v vsebinsko smislen generični kontrolni seznam elementov. Iz 96 raziskav smo uspeli izluščiti 23 potencialnih elementov pravilnosti. Največ raziskav je imelo vrednoteno tehniko uporabe vdihovalnikov pod tlakom (77/96). Najpogosteje zastopani elementi pri vdihovalniku pod tlakom (z in brez vmesnika) so bili koordinacija med vdihom in sprožitvijo, enakomeren in globok vdih ter pretresanje vdihovalnika. Vdihovalniki s suhim praškom so najpogosteje vsebovali elementa o nastavitvi odmerka in močnem ter globokem vdihu. Raziskovalci so največkrat vrednotili pravilnost posameznega elementa ali povprečje točk, ostali načini so bili redkejši. Najslabše so bolniki izvedli elemente »Izdih pred vdihom zdravila«, »Ponovitev vdiha« in »Ne izdihni v vdihovalnik«. Ugotovili smo, da v navodilu za uporabo zdravila Asmanex Twisthaler manjka element o izdihu pred vdihom zdravila. Kontrolni seznam vsebuje 6 elementov pravilnosti s podenotami (skupaj 15 elementov) in 3 vprašanja. Elementi so med seboj enakovredni.

ABSTRACT

Asthma and chronic obstructive pulmonary disease have recently emerged as major health problem. They are mainly treated with the use of inhalers and appropriate inhaler technique is key to successful disease control.

The purpose of the thesis was to make a systematic review of studies and elements of appropriate inhaler technique. In a systematic review of studies, we wanted to check what problems were encountered in the use of inhalers. In a review of the elements of studies and patient information leaflet, we wanted to detect individual elements of appropriate inhaler use, so that we could make a generic checklist for appropriate inhaler technique. Search profile was entered in the bibliographic database PubMed and 1,580 abstracts were found. Meaningless studies were removed. 96 eligible studies were found. They all had checklists for proper elements technique. A systematic review was made and results of inhaler technique and elements of proper technique were detected. Demographic information was also gathered. Causes and consequences of improper inhaler technique were detected. Key steps were identified. Patient information leaflet from the group R03 by Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system was reviewed. Furthermore, composition of the Slovenian patient information leaflet was examined and compared with key steps of researches. The collected data and the results were used in our own generic checklist.

From the 96 studies we were able to extract 23 potential steps of the proper use of inhalers. Most studies had valued the technique of pressurized Metered Dose Inhaler (77/96). The most commonly represented elements (with or without spacer) were coordination between actuation and inhalation, taking a deep and slow breath and shaking the inhaler. Dry powder inhalers oftenly included steps on setting one dose and taking a strong and deep breath. Researchers oftenly evaluated percentage of patients with correct step or average points, other methods were rarely used. Most patients made mistake with steps "exhale before inhalation," "repeat steps" and "exhale away from the inhaler". We found that the patient information leaflet for Asmanex Twisthaler did not contain step "Exhale before inhalation". We made a generic checklist for evaluation of proper inhalation technique. It contains 6 steps with sub-units (a total of 15 elements) and 3 questions. The elements are mutually equivalent.

SEZNAM OKRAJŠAV

| | |
|------------------|--|
| (I)GK | (Inhalacijski) glukokortikoidi |
| ACQ | Vprašalnik za ocenjevanje nadzora nad astmo, ang. »Asthma Control Questionnaire« |
| ACT | Vprašalnik za ocenjevanje nadzora nad astmo, ang. »Asthma Control Test« |
| ATC | Anatomsko-terapevtsko-kemična klasifikacija |
| CBZ | Centralna baza zdravil |
| CFC | Klorofluorooljikovodiki, ang. »Chlorofluorocarbons« |
| COPD | Kronična obstruktivna pljučna bolezen, ang. »Chronic Obstructive Pulmonary Disease« |
| DPI | Vdihovalnik s suhim praškom, ang. »Dry Powder Inhaler« |
| EXIT25 | Vprašalnik za ocenjevanje demence, ang. »The executive interview« |
| FEV ₁ | Forsirani ekspiratorni volumen v prvi sekundi, ang. »Forced expiratory volume in 1 second« |
| FFA | Fakulteta za farmacijo |
| GOLD | Organizacija za bolnike s kronično obstruktivno pljučno boleznijo, ang. »Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease« |
| GSK | Farmacevtsko podjetje GlaxoSmithKline |
| HFA | Fluoroalkani, ang. »hydrofluoroalkane« |
| HRQol | Vprašalnik o kvaliteti življenja, ang. »Health Related Quality of Life Questionnaire« |
| KOPB | Kronična obstruktivna pljučna bolezen |
| LABA | Dolgodelujoči β_2 agonisti, ang. »Long Acting β_2 Agonists« |
| MMSE | Vprašalnik o kognitivni oslabitvi, ang. »Mini Mental State Examination« |
| PDE-4 | Fosfodiesteraza, tip 4, ang. »phosphodiesterase type 4« |
| PEF | Maksimalni ekspiratorni pretok, ang. »Peak Expiratory Flow« |
| PIL | Navodila za uporabo, ang. »Patient information leaflet« |
| pMDI | Vdihovalnik pod tlakom, ang. »pressurised Metered Dose Inhaler« |
| RV | Relativna vlažnost |
| SABA | Kratkodelujoči β_2 agonisti, ang. »Short Acting β_2 Agonists« |
| SmPC | Povzetek značilnosti zdravila, ang. »Summary of Product Characteristic« |
| T | Temperatura |
| TLD | Odmerek zdravila, odloženega v pljučih, ang. »Total Lung Dose« |
| ZDA | Združene države Amerike |
| ZZZS | Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije |

1 UVOD

1.1 Astma in kronična obstruktivna pljučna bolezen

1.1.1 Astma

1.1.1.1 *Opredelitev in značilnosti*

Astmo opredeljujejo tri značilnosti:

- Povratna zožitev dihalnih poti, ki je razprostranjena po vseh pljučih in se pojavi ali okrepi med akutnimi poslabšanji bolezni. Zožitev dihalnih poti popusti samodejno ali s pomočjo zdravljenja;
- Povečana nespecifična odzivnost dihalnih poti na različne dejavnike (hladen zrak, pospešeno globoko dihanje, holinergični agonist metaholin), ki sprožijo pri astmatikih močnejšo zožitev dihalnih poti kot pri zdravih ljudeh;
- Vnetje dihalnih poti, ki je kronično in naj bi bilo vzrok za povečano odzivnost dihalnih poti (1).

Klinično se akutno poslabšanje astme pokaže z dispnejo (težko sapo), suhim kašljem in piski med dihanjem (1).

1.1.1.2 *Prevalenca astme po svetu in v Sloveniji*

Za astmo naj bi bolehalo okrog 300 milijonov ljudi, kar pomeni, da je astma svetovna zdravstvena težava (2). Na evropskem območju je prevalenca najvišja na Švedskem (20-25%), visoka je tudi v Veliki Britaniji (15-20 %), medtem ko je na Hrvaškem, Češkem in Slovaškem precej nižja (5-7 %). Irska, Avstrija, Belgija, Portugalska in Francija imajo prevalenco astme podobno naši (10-15 %). V svetovnem merilu je najvišjo prevalenco mogoče zaznati v Avstraliji (32,8 %), najnižjo pa v Vietnamu (1,8 %) (3).

V Sloveniji še nismo natančno preučili prevalence. V študiji iz leta 2008 so slovenski raziskovalci ocenili, da je v populaciji 18-65 let 16 % astmatikov (4). V državnem okviru so jo določali tudi na področju koroške regije. V občini Slovenj Gradec je znašala 22,6 \pm 4,2 %. Vzroki za nadpovprečno prisotnost astme v tem delu Slovenije so rudarstvo s težkimi kovinami, črna metalurgija, ekološko sporna predelovalna industrija, visok delež priseljenega prebivalstva in socialna ogroženost prebivalstva (5).

1.1.1.3 Raziskave urejenosti astme v Sloveniji

Po podatkih raziskave, avtorja profesorja Šuškoviča, ima inhalacijske glukokortikoide predpisane 96 % otrok z astmo in 85 % odraslih astmatikov. Ta podatek kaže na uspešno implementacijo smernic za zdravljenje astme v slovenskem zdravstvu. Odstotki so neprimerljivo višji kot v nekaterih zelo razvitih državah (ZDA, Nemčija, Francija, Velika Britanija, Švedska, Italija). Vodenje astme v Sloveniji pa vendarle ni tako popolno. Skrb vzbujajoče je dejstvo, da je kar 25 % odraslih in 18 % otrok z astmo priznalo, da preprečevalca vsakodnevno ne jemljejo po predpisu, nadaljnjih 35 % odraslih in 46 % otrok se le deloma podredi zaprošenemu načinu prejemanja preprečevalca in samo 40 % odraslih in 46 % otrok je meni, da v celoti sledijo navodilom glede prejemanja preprečevalca. Poleg tega je raba kratkotrajnega olajševalca pri slovenskih astmatikih prevelika (okrog 50 % odraslih ga rabi vsakodnevno). V raziskavi so preverjali tudi znanje o astmi. V povprečju so odrasli pravilno odgovorili na 64,9 % vprašanj. 23 % odraslih in 4 % otrok se zaradi astme zbuja enkrat ali celo večkrat vsako noč, 35 % odraslih in 7 % otrok pa ima vsakodnevne simptome astme. Brez nočne astme je le 16 % odraslih in 23 % otrok z astmo. Pisni načrt ob poslabšanju astme ima le 56 % odraslih astmatikov in 85 % otrok z astmo, medtem ko ima PEF meter slaba polovica odraslih in 79 % otrok. Samo 12 % odraslih in 36 % otrok astma ni ovirala pri telesni aktivnosti (6).

1.1.2 Kronična obstruktivna pljučna bolezen

1.1.2.1 Opredelitev in značilnosti

Kronična obstruktivna pljučna bolezen (v nadaljevanju KOPB) je definirana kot bolezensko stanje, za katerega je značilno zmanjšanje pretoka zraka med izdihom, ki je v veliki meri ireverzibilno, običajno progresivno in povezano z nenormalnim vnetnim odzivom pljuč na vdihane dražeče pline in delce (7). Definicija KOPB temelji torej na zmanjšanju pljučne funkcije – pretoka zraka, ki je po večini avtorjev posledica emfizema z destrukcijo pljučnega parenhima in povečanjem podajnosti pljuč ter kroničnega obstruktivnega bronhiolitisa s fibrozo in povečanim uporom v perifernih dihalnih poteh. Nabiranje sluzi v dihalnih poteh pri kroničnem bronhiolitisu (klinično se pokaže kot produktivni kašelj večino dni v treh mesecih na leto, vsaj dve leti zapored) prispeva k zmanjšanemu pretoku zraka šele v napredovalnih stopnjah bolezni. Definicija KOPB izključuje druge vzroke za kronično zmanjšanje pretoka zraka, kot sta cistična fibroza in bronhiektazije (7).

1.1.2.2 Prevalenca KOPB v Sloveniji

Leta 1994 je bila v Sloveniji po podatkih Inštituta za varovanje zdravja prevalenca bolnikov s KOPB 605/100.000. Umrljivost za KOPB v Sloveniji je bila 1994 28/100.000. Pri moških je bila višja (42/100.000) kot pri ženskah (15/100.000). Do leta 2003 se prevalenca in umrljivost bolnikov s KOPB nista bistveno spremenili (8).

1.2 Zdravljenje astme in KOPB

1.2.1 Zdravljenje astme

Cilj zdravljenja astme je zmanjšanje simptomov in zmanjšanje tveganja za poslabšanje bolezni. Zadovoljiv nadzor nad simptomi astme bolnik doseže, ko: ne zaznamo simptomov, kot so kašelj, tiščanje v prsih, piskanje ali kratka sapa (hkrati omenjeni simptomi ne smejo biti prisotni v nočnem času in bolnika ne smejo buditi), porabo kratkotrajnih olajševalcev zmanjša na minimum (manj kot dvakrat tedensko), pljučna funkcija ostaja optimalna (FEV_1 in/ali $PEF > 80\%$), je sposoben opravljati vsakodnevna dela, hoditi na delo in telovaditi brez prekinitev zaradi astme ter bolezen ne vpliva nanj in na njegovo družino (9, 10, 11).

Za doseg ustreznega nadzora nad astmo moramo izvesti kombinacijo nefarmakoloških in farmakoloških ukrepov. Med nefarmakološke štejemo izogibanje sprožilnim dejavnikom poslabšanja bolezni (cigaretni dim, onesnaženi zrak, alergeni).

Farmakološki ukrepi zajemajo zdravljenje z zdravili. Zdravljenje mora potekati v skladu s težavnostjo astme. Po navedbah britanskih smernic za astmo zdravljenje razdelimo na pet korakov. (10)

- **Korak 1: Zdravljenje blage, intermitentne astme**

Uporabimo inhalacijski, kratkodelujoč β_2 agonist (deluje hitreje in ima manj neželenih učinkov kot alternative). Dober nadzor nad simptomi astme je dosežen, kadar bolnik redko ali nikoli ne potrebuje kratkodelujočih β_2 agonistov. Če na mesec porabi več kot 2 vsebnika kratkodelujočega β_2 -agonista ali potrebuje več kot 10-12 vdihov na dan, je astma slabo obvladljiva z zdravili in je potrebno prilagoditi terapijo.

- **Korak 2: Uporaba protivnetnih zdravil v redni terapiji**

Inhalacijski glukokortikoidi so najučinkovitejša zdravila za zdravljenje astme. Študije dokazujejo, da so učinkoviti in varni tudi za otroke mlajše od petih let. Protivnetno zdravilo v redno terapijo dodamo, kadar je uporaba kratkodelujočih β_2 -agonistov večja kot trikrat tedensko, če se simptomi pojavljajo več kot trikrat na teden, če se bolnik več

kot enkrat na teden ponoči prebuja zaradi astme in če je prišlo do več kot enega poslabšanja astme, ki je terjalo zdravljenje s sistemskimi glukokortikoidi v zadnjih dveh letih. Pri otrocih mlajših od pet let, ki ne morejo jemati inhalacijskih kortikosteroidov, so prva linija zdravljenja antagonisti levkotrienskih receptorjev.

- **Korak 3: Dodatek dolgodelujočih β_2 - agonistov**

Pri nekaterih bolnikih ne dosežemo ustreznega obvladovanja simptomov astme samo s prvima dvema korakoma (inhalacijski glukokortikoid + kratkoddelujoči β_2 - agonist).

Trajanje dodatne terapije z dolgodelujočim β_2 - agonistom je odvisno od zelenega cilja.

Če na primer, želimo preprečiti zbujanje ponoči, uvedemo dodatno terapijo le nekaj dni ali tednov. Preprečevanje poslabšanj astme ali znižanje odmerkov sistemskih steroidov pa vzame več tednov ali mesecev dodatne terapije. Dolgodelujočih β_2 - agonistov nikoli ne uporabljamo v monoterapiji astme (nikoli brez inhalacijskih glukokortikoidov).

- **Korak 4: Slab nadzor astme- dodatek četrtega zdravila**

Če še vedno ne zadostujejo dolgodelujoči β_2 - agonisti, inhalacijski glukokortikoidi in kratkoddelujoči β_2 - agonisti, ukrepamo na naslednje načine:

- ✓ Povišamo odmerke inhalacijskih glukokortikoidov do 2000 μ g beklometazona (odrasli) ali 800 μ g beklometazona (otroci 5 -12 let) dnevno
- ✓ Dodamo antagoniste levkotrienskih receptorjev
- ✓ Dodamo teofilin
- ✓ Dodamo β_2 - agonist s podaljšanim sproščanjem v obliki tablet (previdno pri bolnikih, ki že prejemajo dolgodelujoče β_2 - agoniste).

- **Korak 5: Uporaba peroralnih sistemskih glukokortikoidov**

Bolniki, ki prejemajo sistemske glukokortikoide več kot tri mesece na leto, imajo večje tveganje za pojav sistemskih neželenih učinkov (10).

1.2.2 Zdravljenje KOPB

Cilj zdravljenja KOPB je odsotnost motečih simptomov bolezni in počasnejše napredovanje bolezni. Bolnikom se z leti slabša pljučna funkcija, zato dobivajo vse več terapije. Napredovanje bolezni lahko upočasnimo z nefarmakološkimi ukrepi, na primer s prenehanjem kajenja in zdravim načinom življenja. Bolezen glede na smernice GOLD razdelimo v štiri faze s pripadajočim režimom zdravljenja (11). Predstavljene so v preglednici I.

Preglednica I: Farmakološko zdravljenja KOPB glede na stopnjo bolezni

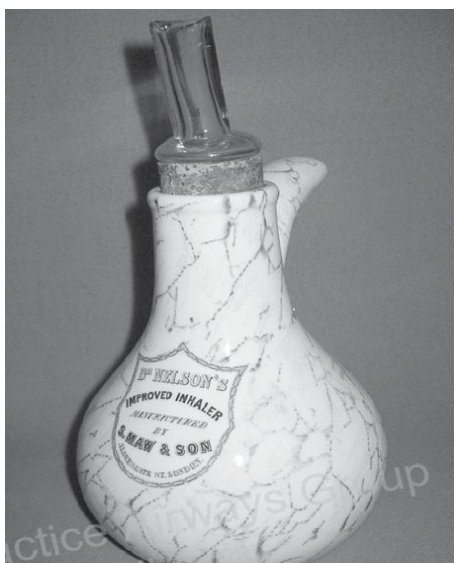
| Stopnja KOPB | Zdravilo izbora | Druga izbira | Tretja izbira |
|---|--|---|--|
| 1. stopnja ($FEV_1 \geq 80\%$ predvidene) | Kratkodelujoči antiholinergik ali kratkodelujoči β_2 -agonist | Dolgodelujoči antiholinergik ali dolgodelujoči β_2 -agonist ali kratkodelujoči antiholinergik in kratkodelujoči β_2 -agonist | teofilin |
| 2. stopnja ($50\% \leq FEV_1 < 80\%$) | Dolgodelujoči antiholinergik ali dolgodelujoči β_2 -agonist | Dolgodelujoči antiholinergik in dolgodelujoči β_2 -agonist | Kratkodelujoči antiholinergik ali/in kratkodelujoči β_2 -agonist |
| 3. stopnja ($30\% \leq FEV_1 < 50\%$) | Inhalacijski glukokortikoid + dolgodelujoči antiholinergik ali dolgodelujoči β_2 -agonist | Dolgodelujoči antiholinergik in dolgodelujoči β_2 -agonist | inhibitor fosfodiesteraze tipa 4 ali teofilin ali kratkodelujoči antiholinergik ali/in kratkodelujoči β_2 -agonist |
| 4. stopnja ($FEV_1 < 30\%$) | Inhalacijski glukokortikoid + dolgo delujoči antiholinergik ali dolgodelujoči β_2 -agonist | Inhalacijski glukokortikoid in dolgodelujoči antiholinergik ali inhalacijski glukokortikoid + dolgodelujoči antiholinergik in dolgodelujoči β_2 -agonist ali inhalacijski glukokortikoid + dolgodelujoči β_2 -agonist + inhibitor fosfodiesteraze tipa 4 ali inhibitor fosfodiesteraze tipa 4 + kratkodelujoči antiholinergik | Karbocistein ali teofilin ali kratkodelujoči antiholinergik ali/in kratkodelujoči β_2 -agonist |

1.3 Zgodovina inhalacijske terapije

Začetki inhalacijske terapije segajo vsaj 4000 let nazaj, na ozemlje Indije. Že takrat so v namen zdravljenja astme kadili rastlinske pripravke, predvsem rastline iz rodu *Datura* (*Datura stramonium*, navadni kristavec) (13,14). Te vsebujejo alkaloidne z antiholinergičnimi učinki (skopolamin). Korenine rastline iz rodu *Datura* so zmleli v prašek ter dodali ingver in poper. Pripravljen prašek so s pomočjo slame zvili v cigareto in inhalirali.

Dokaze o uporabi efedrina za zdravljenje astme v obliki inhalacij najdemo tudi na Kitajskem in datirajo v leto 2600 pred našim štetjem. Daljšo tradicijo imajo na Kitajskem le še inhalacije opija (15). V Egiptu so okrog leta 1500 pred našim štetjem za zdravljenje astme uporabljali rastline iz rodu *Hyoscyamus* (predvsem *Hyoscyamus niger*, črni zobnik, ki vsebuje antiholinergik hiosciamin). Rastlino so položili na vročo opeko in nato inhalirali (13,15). Eno prvih inhalacijskih naprav je izdelal Hipokrat (Grčija, 460-377 pred našim štetjem). Naredil je preprost lonček, ki je imel v pokrovu slamo, skozi katero je bolnik lahko inhaliral (13). Zagovarjal je inhalacijo zelišč in smol, ki so bile pretvorjene v paro s

pomočjo vrelega kisa in olja (15). Njegovo inovacijo so nadgradili v 18. in 19. stoletju. John Mudge je izdelal kositrni lonček za inhalacije, v katerega je dal opij za zdravljenje kašlja (13,15). V Veliki Britaniji se je leta 1802 Dr. Sims prvi poslužil inhalacije navadnega kristavca za zdravljenje astme (13). V 19. stoletju je bil priljubljen Nelsonov vdihovalnik («*Nelson's inhaler*»), lončena posodica ki je zadoščala vsem trem kriterijem za vdihovalnike (čistost, prenosljivost in nizka cena). Zrak v posodici je šel skozi toplo vodo (13). Izpopolnjen Nelsonov vdihovalnik, ki so ga leta 1865 izdelali v družbi S. Maw & Sons, je z nekaj izboljšavami preživel vse do današnjih dni (15). Prikazuje ga slika 1.



Slika 1: Nelsonov vdihovalnik, "Nelson's inhaler" iz 19. stoletja (15)

Prvi model vdihovalnika na potisni plin so izdelali v Franciji, leta 1858. Tekočina v vsebniku se je zaradi visokega tlaka razbila v manjše kapljice, ki jih je nato uporabnik vdihnil (15).



Slika 2: Prvi vdihovalnik pod tlakom, 1858 (15)

Leta 1860 je Henry Hyde Salter objavil članek z naslovom »*On Asthma Its Patology and Treatment*«. V njem je bilo prvič opisano zdravljenje astme s pomočjo inhalacijske terapije. Ločil je med stimulantni (kava, alkohol), depresanti (ipekakuanja, tobak, kalijev antimonov tartrat) in pomirjevali (tobak, Stramonium, lobelija in indijsko konopljo). Omenil je tudi izredno učinkovitost papirja, prepojenega s KNO_3 . Papir so zažgali in vdihovali dim. Navedel je celo dokaze o učinkovitosti z opisom primerov petih bolnikov. Salter je v svojem delu podvomil o učinkovitosti inhaliranega opija za zdravljenje astme, menil je, da je opij prej vzrok kot zdravilo, njegovo vlogo pa priznaval le pri zdravljenju bronhitičnega kašlja (15). Britanska Farmakopeja, ki je izšla leta 1867 je ponudila prvo uradno priznavanje inhalacijske terapije. Za zdravljenje s pomočjo inhalacij je bilo priznanih pet učinkovin: *vapor acidi hydrocyanici*, *vapor chlori*, *vapor coniae*, *vapor creasoti* in *vapor iodi* (15). Eden najbolj znanih francoskih zdravnikov, Armand Trousseau, je leta 1867 predaval o astmi, ki jo je predhodno temeljito preučil. Predaval je o uporabi stramonija, beladone, tobaka, hioscamina, nitratnega papirja, cigaret z arzenom in hkrati povedal, kako poteka priprava omenjenih zdravil. Opisal je tudi metodo Dr. Faura, ki predvideva petnajst minutno vdihovanje amonijevih hlapov (štirikrat dnevno), pri čemer morajo biti ustnice bolnika od vdihovalnika oddaljene za dolžino stopala, nos pa mora imeti zatisnjen, da se izogne neželenim učinkom (15). Prvi vdihovalnik s suhim praškom je bil patentiran leta 1889 pod imenom *Carbolic Smoke Ball*. Izdelan je bil iz žoge iz votle gume, ki je imela čez odprtino sito. Ob stisku žogice je prišlo do izpiha praška iz sladkega korena, teloha in ogljikove kisline. Podjetje je celo ponujalo nagrado v obliki 100 dolarjev vsakomur, ki mu je uspelo pozdraviti gripo s pomočjo vdihovalnika (13). Hiter razvoj vdihovalnikov na potisni plin se je začel z letom 1955. Dr. Gerorge Maison je osnoval idejo za izdelavo vdihovalnika s potisnim plinom. Zamisel je dobil od svoje najstniške hčerke, sicer bolnice z astmo, ki je dobila idejo pri parfumih. Leta 1956 sta prišla na trg že vdihovalnika na potisni plin z adrenalinom in izoprotenolom, ki sta se imenovala Medihaler-Epi in Medihaler-Iso. Medihaler-Epi je zelo podoben današnjim vdihovalnikom pod tlakom (13,15). Razvoju vdihovalnikov pod tlakom je kmalu sledil bliskovit razvoj vdihovalnikov s suhim praškom. Pionir modernih vdihovalnikov s suhim praškom je bil SpinHaler, ki je vseboval natrijev kromoglikat. SpinHaler je imel v vsebniku majhen plastičen propeler, ki se je zavrtel ob močnem pretoku zraka (vdihu) in razbil delce učinkovine in nosilnega praška (laktoze). Razvoj teh naprav je bil posledica opažanja številnih raziskovalcev o pomanjkljivosti vdihovalnikom pod tlakom- potrebna je dobra

koordinacija med sprožitvijo naprave in vdihom (14). Leta 1976 so predstavili prvi vdihovalnik s potisnim plinom, ki se je aktiviral z vdihom (»breath-actuated«). Težava je bila, ker je naprava zahtevala inspiratorni pretok vsaj 50 ml/min (14). Leta 1981 je Newman s sodelavci ugotovil, da se pri uporabi vmesnikov za vdihovalnike pod tlakom zmanjša delež delcev, ki se odložijo na steno ustne votline, žrela ali grla, v primerjavi z uporabo samega vdihovalnika na potisni plin. Delež zdravila, ki pride do alveolov, pa ostaja pri tem nespremenjen (14). Leta 1983 so na trg poslali nov vmesnik, predhodnik današnjega AeroChamber-ja. Delež odloženih delcev v ustni votlini se je po uporabi tega vmesnika zmanjšal iz 65 % na 6,5 % (14).

1.4 Pregled najpogostejših vdihovalnikov, prisotnih na trgu

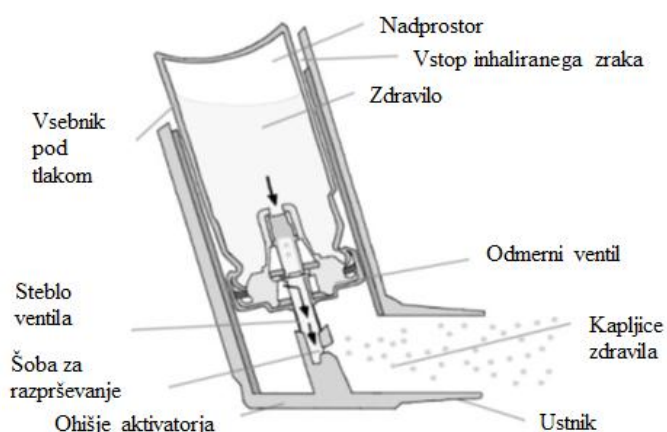
V grobem lahko razdelimo vdihovalnike v 3 skupine:

- V prvo sodijo vdihovalniki pod tlakom in njihova novejša različica Soft- Mist vdihovalnik (Alvesco, Atimos, Foster, Formodual, Berodual, Spiriva Respimat, Seretide, Flixotide, Salbusan, Serevent, Ventolin in Viani). Otrokom ali bolnikom s težavami pri uporabi vdihovalnikov svetujemo uporabo vmesnikov z velikim volumnom.
- V drugo skupino uvrščamo vdihovalnike s suhim praškom. Delimo jih na večodmerne (več odmerkov v vdihovalniku) in enoodmerne (pred uporabo vsakokrat vstavimo kapsulo z odmerkom zdravila). Med večodmerne vdihovalnike s suhim praškom spadajo Turbuhaler, Diskus, Diskhaler, Novolizer, Twisthaler, Easyhaler in NEXThaler, v skupino enoodmernih vdihovalnikov pa uvrščamo HandiHaler, Breezhaler, Elpenhaler, Aerolizer, Rotahaler, Spinhaler, Inhaler Ingelheim in Cyclohaler.
- V tretjo skupino pa sodijo vdihovalniki za aktivacijo z vdihom (Autohaler). V Sloveniji sicer vdihovalnik ni registriran.

1.4.1 Vdihovalniki pod tlakom

Najpogosteje predpisan vdihovalnik za zdravljenje astme ali KOPB je prav gotovo vdihovalnik pod tlakom. Tekočina v rezervoarju je lahko suspenzija ali raztopina. Prav tako je v vsebniku lahko prisoten potisni plin v obliki tekočine, lahko pa je tekočina brez njega. Prvi potisni plini so bili klorofluoroogljikovodiki (v nadaljevanju CFC), ki pa so kaj kmalu postali nezaželeni zaradi škodljivosti okolju, predvsem ozonu. Spadajo med toplogredne pline in so se po Montrealskem protokolu leta 1986 začeli umikati iz uporabe.

CFC-je so zelo hitro nadomeščali hidhrofluoroalkani (v nadaljevanju HFA) ali pravilno slovensko fluoroalkani (16). Vdihovalniki pod tlakom so izdelani tako, da ob vsakem pritisku na pršilo odmerijo enak odmerek zdravila. Ob pritisku na vsebnik se s pomočjo sprožilnega sistema v telesu aktivatorja (*»activator body«*) odpre enosmerni odmerni ventil (*»metering valve«*). Zdravilo preide v obliko aerosola tik pred ustnikom. Aerosol je sestavljen iz kapljic ali delcev različnih premerov. Večji se po inhalaciji odložijo v ustih, grlu ali žrelu, manjši pa zaidejo v spodnje dihalne poti. Slika 4 shematično prikazuje zgradbo vdihovalnika pod tlakom.



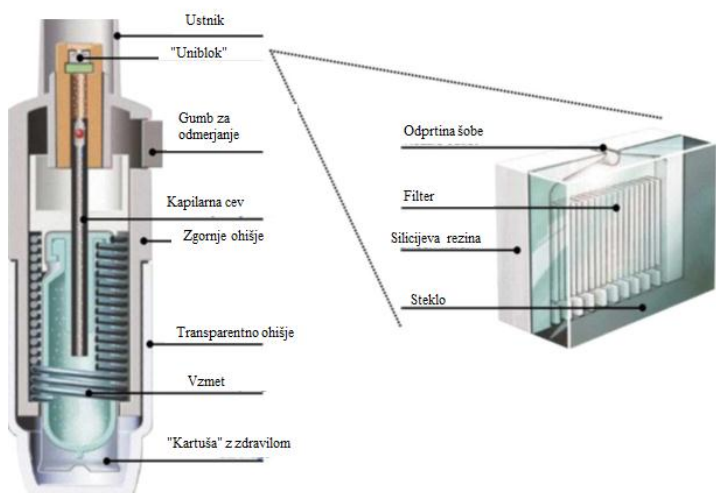
Slika 3: Vdihovalnik s potisnim plinom družbe GSK, prirejeno po Beaucage et al. (16)

Proizvajalci so po uvedbi potisnega plina HFA izboljšali nekatere slabosti, ki so jih v preteklosti posedovali vdihovalniki s CFC. Za doseganje boljše terapevtske učinkovitosti so zmanjšali hitrost gibanja delcev in povečali frakcijo manjših delcev. Nove naprave zagotavljajo bolj konsistentno odmerjanje zdravila skozi življenjsko dobo vdihovalnika. S tem so se znebili *»tail-off«* učinka, ki se nanaša na zmanjšanje odmerka pri zadnjih sprožitvah vdihovalnika (ko je ta že skoraj prazen). Težava vdihovalnikov s CFC je bila tudi manjšanje odmerka ob izpostavljenosti vdihovalnika mrazu. Vdihovalniki s HFA odmerjajo pravilen odmerek pri temperaturah do -20°C . Veliko uporabnikov vdihovalnikov s CFC je imelo težave s tako imenovanim *»cold freon effect«*. Plin, ki se je dobesedno zaletel v steno žrela, je bolniku onemogočil nadaljnje vdihovanje zdravila. Da bi to preprečili, so začeli z uvajanjem plinov z višjimi temperaturami (16). Strokovnjaki so nosilni plin HFA ocenili kot netoksičen, nevnetljiv, kemijsko stabilen, nekancerogen in nemutagen. Plin uporabnikom ni povzročal zdravstvenih težav (17). Z uporabo HFA je razpoložljivost odmerka v nekaterih primerih narasla iz 10-20 % na 50 % (17). Glavna slabost vdihovalnikov je vsekakor njihova zapletenost za uporabo. Izjemnega pomena tako

ostaja učenje uporabe. Bolnikom lahko uporabo omenjenih vdihovalnikov izboljšamo tudi z vmesniki (16).

1.4.1.1 *Soft Mist vdihovalnik*

Respimat® Soft Mist™ Inhaler je produkt podjetja Boehringer Ingelheim. Vdihovalnik je brez potisnega plina in vsebuje več odmerkov. Tekočina v vsebniku je v obliki sterilne raztopine, s topilom etanolom (deluje obenem kot topilo in konzervans) ali vodo (dodan ji je konzervans benzalkonijev klorid). Po sprožilnem dejavniku se skozi šobo («uniblock») sprostita dva razpršena oblaka raztopine, ki se nato združita pod vnaprej določenim kotom. Združitev ustvari oblak »mehke megle«. Oblak delcev, ki pride iz naprave potuje počasi in zdrži dlje kot pri vdihovalnikih na potisni plin. Zdržal naj bi celo do 1,5 sekunde, s čimer se zviša prag tolerance pri koordinaciji vdihava in sprožitve. Oblak »mehke megle« vsebuje od 65 do 80 % uporabne frakcije delcev (26).



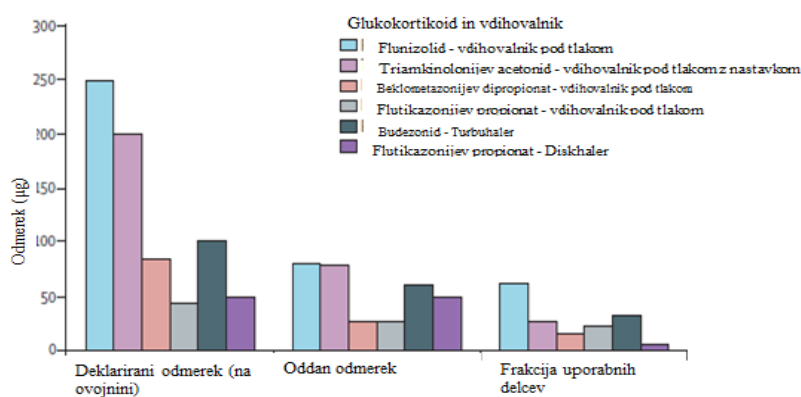
Slika 4: Shematični prikaz vdihovalnika Respimat® SoftMist™, prirejeno po Dalby et al. (26)

1.4.2 Vdihovalniki s suhim praškom

Vdihovalniki s suhim praškom za aktivacijo ne potrebujejo potisnega plina. Tako torej ni potrebna koordinacija med vdihom in sprožitvijo, ki je največkrat predstavlja težavo bolnikom z vdihovalniki pod tlakom. Njihova slabost je, da je količina vdihane učinkovine odvisna od inspiratornega pretoka bolnika (18). Pri idealnem vdihovalniku s suhim praškom delež odmerka v ciljnem tkivu ne bi smel biti odvisen od velikosti inspiratornega pretoka. Ravno tako naj bi bolnik z vsakim vdihom dobil enak odmerek zdravila (19). Ocenjujejo, da bolnik dobi v pljuča nekje med 10 in 37 % sproženega odmerka (22). Pri

vdihu mora bolnik zagotoviti 30 do 60 l/min inspiratornega pretoka, odvisno od naprave (22,23). Vdihovalniki s srednjo stopnjo upornosti zadovoljivo izločanje zdravila dosežejo že pri pretoku 60 l/min, vendar je tudi takšen pretok pri starejših bolnikih s KOPB včasih vprašljiv. Neodvisnost naprave od inspiratornega pretoka pa ima tudi svojo slabost. Težava so otroci, ki bi vdihnili preveč zdravila in bi se jim posledično lahko pokazali neželeni učinki. Pri takšnih napravah moramo otrokom titrirati odmerke. Sicer pa velja, naj otroci, mlajši od 6 let, raje uporabljajo vdihovalnike pod tlakom in vmesnikom (22). Ključna naloga pri razvoju novega vdihovalnika s suhim praškom je optimizacija in zadovoljiv nadzor nad pretokom in deagregacijo delcev v vsebniku. Omenjeni lastnosti sta funkciji adhezivnih sil (Van der Waalove vezi, elektostatske sile, površinska napetost), ki delujejo med delci. Na velikost sil pa vplivajo fizikalno-kemijske lastnosti, kot so gostota in velikostna porazdelitev delcev, morfologija delcev in sestava površine (adsorbirana vlaga). V vdihovalnikih s suhim praškom se praviloma uporabljajo mikronizirani ali mikrokristalinični praški, ki jim lastnosti določajo interpartikularne sile. V namen doseganja optimalnega odmerka v pljučih so s praški delali različne kemijske in fizikalne modifikacije. Zgovoren je primer natrijevega kromoglikata, ki so mu izboljšali pretočne lastnosti in porazdelitev delcev s kontrolirano agregacijo neraztopljene učinkovine (18). Težava praškov je tudi vlaga oziroma higroskopna rast delcev. V ta namen so preizkušali lipofilne ovoje. Vidgren je uspel dokazati, da imajo delci dinatrijevega kromoglikata, izdelani s pomočjo sušenja z razprševanjem (»spray-drying«), boljše aerodinamične lastnosti (več delcev želene velikosti) kot delci, izdelani z mikronizacijo (18). Prašek v vdihovalniku s suhim praškom lahko vsebuje le zdravilno učinkovino ali pa mu je dodana še pomožna snov, običajno laktoza. Dodajanje laktoze ima svoje prednosti in svoje slabosti. Prednost je vsekakor povečanje mase odmerka, s čimer omogočimo lažje odmerjanje. Rešitev je aktualna ravno pri zdravljenju astme, ki jo zdravimo v prvi vrsti z glukokortikoidi. Ti imajo terapevtske učinke pri zelo nizkih odmerkih. Druga prednost je izboljšanje pretočnih lastnosti praška. S pravilno pripravo praška lahko s pomočjo pomožnih snovi celo vplivamo na velikost delcev učinkovine. Še ena pomembna prednost je, da bolnik ve, kdaj vdahne zdravilo (zaradi večje mase) in da zdravilo zaradi organoleptičnih lastnosti laktoze ni neprijetnega okusa. Pri izbiri pomožnih snovi moramo biti previdni. Ker bolnik vdahne velike količine omenjenih substanc, moramo natančno poznati toksikološki profil izbrane pomožne snovi (18). Vsak dostavni sistem mora stremeti k temu, da njegovo zdravilo povzroči čim manj neželenih učinkov. Pri uporabi

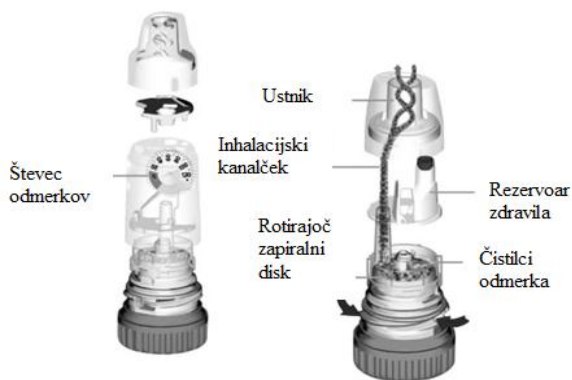
inhalacijskih glukokortikoidov se najbolj bojimo sistemskih učinkov, ki jih omenjene učinkovine lahko povzročajo. Da nevarnost zmanjšamo na minimum in se s tem izognemo morebitni osteoporozi starostnikov, zavrtju rasti otrok ali supresiji nadledvičnice, moramo zagotoviti zdravilu dostop do tarčnega tkiva. V tem primeru so to pljuča. Raziskovalci so predlagali, da vdihani delci ne bi smeli biti manjši od 1,1 μm , saj bi ti lahko prispevali k sistemski absorpciji glukokortikoidov. Delci bi namreč dosegli alveole in prešli preko alveolarno-krvne pregrade v obtok. Zaželena lastnost inhalacijskih glukokortikoidov je tudi majhna biološka uporabnost pri peroralni administraciji. Dejstvo je, da nekaj odmerka bolniki pogoltnejo. Vdihovalniki pa bi morali poskrbeti tudi za čim manjše odlaganje delcev v predele ust in žrela (19). Vdihovalniki s suhimi praški naj bi proizvajali delce, velike od 1 do 5 μm . Tako majhni delci pa večinoma niso dobro pretočni. Kohezijske sile in statični naboj med delci, bodisi med proizvodnjo praška ali polnjenjem, lahko vplivajo na enakomernost odmerka in povečajo zadrževanje praška v vdihovalnikih. Zato pogosto praškom dodajajo pomožne snovi. Ekscipiensi zvečajo verjetnost enakomernosti odmerka že samo s povečanjem mase celotnega odmerka, s čimer se zmanjša možnost napake pri odmerjanju. Večinoma so v obliki mikroniziranih delcev. Ti lahko med kontroliranim proizvodnim procesom tvorijo aglomerate z želeno trdnostjo in enakomernostjo. Primer za to je Twisthaler. Vsebuje aglomerate mometazonijevega furoata in laktoze, ki imata primerno velikost delcev in trdnost. Aglomerati se med vdihom razbijejo s pomočjo strižnih sil (19).



Slika 5: Različni vdihovalniki in njihova deklarirana vrednost, oddan odmerek in odmerek uporabnih delcev, prirejeno po Smith et al. (17)

1.4.2.1 Turbuhaler

Vdihovalnik s suhim praškom Turbuhaler uvrščamo med vdihovalnike z več odmerki.

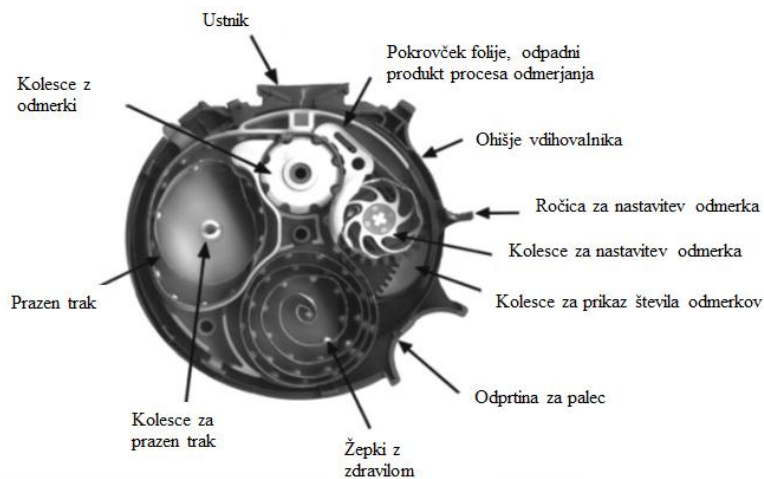


Slika 6: Shematični prikaz vdihovalnika Turbuhaler, prirejeno po Beaucage et al. (16)

Celoto sestavlja 13 sestavnih delov in kovinska vzmet. Prašek lahko tvori le zdravilna učinkovina (budezonid) ali pa je dodana še laktoza (Symbicort Turbuhaler). Posebni varnostni sistem omogoča, da bolnik naenkrat lahko vdihne le en odmerek, pa čeprav je nevede ali pa zavedno nastavil 2 odmerka. Naprava izkorišča inspiratorni vdih za dvig delcev, shranjenih v rezervoarju. Delci nato potujejo skozi »območje deagregacije«, ki ga sestavljata dva spiralna kanalčka. Odgovorna sta za nastanek turbulentnega toka v ustniku vdihovalnika. Od tod izvira tudi ime Turbuhaler (16).

1.4.2.2 Diskus

Tudi Diskus uvrščamo med vdihovalnike z več odmerki.



Slika 7: Shematični prikaz naprave Diskus družbe GSK, prirejeno po Beaucage et al. (16)

Vsebuje 60 odmerkov zdravilne učinkovine z laktozo. Uporaba Diskusa se je razširila pravzaprav na vse skupine zdravil za zdravljenje astme in KOPB (glukokortikoidi, kratko delujoči β_2 agonisti, dolgo delujoči β_2 agonisti, kombinacije). Zunanost Diskusa sestavlja

pet glavnih delov: pokrovček za odpiranje, nazobčan del za palec, ročica za nastavitev odmerka, števec odmerkov in ustnik. V notranjosti so štiri kolesca. Eno izmed njih nosi 60 odmerkov v pretisnem omotu. S premikom ročice za nastavitev odmerka se odlepi folija ene odmerne enote. Odpadla folija gre v drugo kolesce. Po inhalaciji odmerka prazen pretisni omot potuje v četrto kolesce. Ob zaprtju vdihovalnika se ročica za nastavitev odmerka avtomatsko prestavi v primarno pozicijo. Zaradi dobro zaščitenega zdravila je Diskus manj občutljiv na vlago kot Turbuhaler (16).

1.4.3 Vdihovalniki za aktivacijo z vdihom

Vdihovalniki za aktivacijo z vdihom združujejo dobre lastnosti vdihovalnikov pod tlakom in vdihovalnikov s suhimi praški. S strani bolnikov so izjemno dobro sprejeti, saj pri uporabi ni potrebne koordinacije med sprožitvijo in vdihom zdravila, poleg tega pa bolnik zaradi prisotnosti potisnega plina z lahkoto doseže zadosten inspiratorni pretok. Delež odloženih delcev v ustih in žrelu je podoben uporabi vdihovalnika pod tlakom. Težava je le, da nastalo situacijo pri vdihovalnikih pod tlakom lahko rešimo z uporabo vmesnikov, kar pri omenjenih vdihovalnikih ni mogoče (22).

1.4.4 Vmesniki z velikim volumnom

Vmesniki z velikim volumnom so pomoč bolnikom, ki imajo težave z uporabo vdihovalnika pod tlakom. Pri tem mislimo predvsem na koordinacijo med vdihom in sprožitvijo. Vdih se ne sme začeti kasneje kot 1-3 sekunde po sprožitvi (zdravilo namreč ostane v vmesniku manj kot 10 sekund po sprožitvi). Prednost vmesnika je "tidal-breath", kar pomeni dihanje v stilu plimovanja. Če bolnik ne more zadržati diha, ga naučimo te tehnike. 3-4 krat mora počasi vdihniti in izdihniti skozi vmesnik. Večkratna sprožitev v vmesnik zmanjša odmerek, ki ga bo bolnik prejel (če vdihne dvakrat, s primernim premorom, dobi večji odmerek kot pri dvakratni sprožitvi v vmesnik). Če vmesnika ne čistimo, se zaradi nalagajočih delcev in njihovega statičnega naboja, odmerek začne manjšati. Tanka plast detergenta zmanjša statični naboj. Po čiščenju vmesnika ne smemo do suhega obrisati s papirjem, ker bi povečal statični naboj. Pustimo ga, da se posuši na zraku (16). Boljši vmesnik ima večji volumen, saj se pri manjših hitro zgodi, da se delci prilepijo na steno (16).

2 NAMEN DELA

Namen naloge je narediti sistematični pregled literature in elementov pravilnosti uporabe inhalacijskih zdravil za astmo ali KOPB.

- Sistematično bomo pregledali študije, ki so vrednotili ustreznost uporabe inhalacijske terapije. To bomo naredili tako, da bomo najprej določili iskalni profil v bibliografski zbirki PubMed, nato pa dobljene študije ustrezno analizirali in prikazali njihove rezultate.
- Sistematično bomo pregledali elemente vrednotenja uporabe inhalacijske terapije v študijah. Študijam bomo pregledali kontrolne sezname elementov in detektirali elemente pravilnosti uporabe inhalacijske terapije.
- Sistematično bomo pregledali elemente vrednotenja uporabe inhalacijske terapije v slovenskih navodilih za uporabo. Podatke bomo našli na spletni strani Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije, v razdelku Centralna baza zdravil. Zajeli bomo navodila za uporabo vdihovalnikov iz skupine R03 po ATC klasifikaciji. Iz zbranih navodil bomo izluščili elemente pravilnosti uporabe vdihovalnikov.

Dobljene elemente pravilnosti uporabe bomo med seboj primerjali in ovrednotili njihov pomen za klinične izide bolnikov. Naredili bomo tudi nabor ključnih elementov pravilnosti iz študij, ki so relevantni za pravilnost uporabe inhalacijske terapije. Elemente pravilnosti bomo primerjali s slovenskimi navodili za uporabo in ugotovili morebitne nepravilnosti v sestavi slovenskih navodil za uporabo. V končni fazi bomo iz vseh zbranih podatkov poskušali sestaviti vsebinsko smiselni generični kontrolni seznam elementov za preverjanje tehnike uporabe inhalacijske terapije.

3 METODE DELA

3.1 Določitev iskalnega profila

V bibliografski zbirki PubMed smo določili iskalni profil za študije, ki zajemajo področje pravilnosti uporabe inhalacijske terapije pri bolnikih z astmo ali KOPB. Zanimale so nas le raziskave, v katerih so raziskovalci ocenili, ali bolnik uporablja svoje inhalacijsko zdravilo za zdravljenje astme ali kronične obstruktivne pljučne bolezni v skladu z navodili. Poiskali smo torej literaturo, v kateri so znanstveniki s pomočjo kontrolnega seznama elementov preverjali tehniko uporabe inhalacijske terapije. Vpisali smo naslednji iskalni profil: *((asthma OR copd) AND (inhaler OR inhaled OR inhalatory OR inhalation OR puffer) AND (assessment OR evaluation OR questionnaire) AND (technique OR device OR devices OR use)) AND (Humans[Mesh] AND English[lang])*

Skupno število zadetkov je bilo 1580. Nadaljevali smo z ročnim pregledovanjem povzetkov študij in izločili množico tistih, ki se v nobenem smislu niso dotikali naše tematike. Primerne smo dobili iz zbirke revij, na katere so naročene knjižnice Univerze v Ljubljani, nekaj pa smo jih naročili v ostalih knjižnicah. Po pregledu celotnih študij iz relevantnih povzetkov smo izključili tiste, v katerih je medicinsko osebje odgovarjalo na vprašanja o pravilnosti uporabe vdihovalnikov. Pregledali smo tudi reference in odkrili nekaj zanimivih raziskav, ki smo jih vključili v nabor.

Skupno smo našli 96 študij (28-41, 44-125), ki imajo kontrolne sezname elementov za uporabo inhalacijskih zdravil, se nanašajo na pravilnost uporabe vdihovalnikov pri bolnikih in imajo napisane ter ovrednotene rezultate pri preučevani populaciji.

3.2 Sistematični pregled študij, ki preverjajo pravilnost uporabe inhalacijskih zdravil za astmo in/ali KOPB

3.2.1 Popis študij z rezultati pravilnosti tehnike inhaliranja

Zbranih 96 študij je poleg kontrolnih seznamov elementov za posamezne vdihovalnike vsebovalo rezultate pravilnosti uporabe inhalacijskih zdravil za zdravljenje astme in KOPB. Za vsako študijo smo zbrali osnovne podatke, kot so naslov, citat, avtorje in državo izvedbe študije. Izpisali smo podatke o velikosti vzorca (število sodelujočih bolnikov), o časovnem okvirju (koliko časa je študija trajala in kdaj) in tipu raziskave (presečna, opazovalna, kontrolirana, randomizirana,...). Opisali smo vključitvene kriterije za bolnike

pri posamezni raziskavi. Najpomembnejši del popisa je bil način vrednotenja pravilnosti uporabe inhalacijske terapije. Tako kot je bil pester nabor različnih vdihovalnikov in kontrolnih seznamov, je bilo raznoliko tudi dojetje pravilnosti. V grobem lahko vrednotenje razdelimo na tri pristope: sistem vseh pravilno izvedenih elementov, kategorična razvrstitev in točkovniki. Kar nekaj študij pa je vrednotilo le pravilnost posameznega elementa.

Ob zavedanju velike raznovrstnosti vrednotenja pravilnosti smo zabeležili delež bolnikov s pravilno tehniko jemanja. Posebej smo zbrali rezultate pravilnosti za zdravstvene delavce. V raziskavah smo našli še morebitne povezave med pravilnostjo uporabe in kliničnimi izidi bolnikov (urejenost astme ali KOPB, kvaliteto življenja,..) ali demografskimi podatki (starost, izobrazba). Če je članek obravnaval več različnih vdihovalnikov, smo navedli, katerega so bolniki najbolj pravilno uporabljali.

3.2.2 Pregled in primerjava načinov vrednotenja- instrumentov

V bibliografski zbirki PubMed smo izbrali 96 študij (28-41, 44-125), ki so ustrezali vsem našim kriterijem. Vse študije so vsebovali jasen kontrolni seznam elementov z opisom posameznih elementov pri uporabi inhalacijske terapije. Vključili smo tako kontrolne sezname elementov olajševalcev (dolgo- in kratkodelujoči β_2 -agonisti ter dolgo- in kratkodelujoči antiholinergiki) kot tudi preprečevalcev (inhalacijski glukokortikoidi). Kontrolni sezname elementov so temeljili na dveh pristopih: prvi je seznam pravilnih elementov, drugi pa vključuje še napake pri rabi vdihovalnikov. Nekatere študije so imele kontrolni seznam elementov samo za posamezni vdihovalnik (npr. samo za Turbuhaler , Diskus, HandiHaler, Respiamat, Easyhaler, Autohaler, Volumatic, Aerochamber,...), drugi pa za celotno skupino (npr. vdihovalniki s suhim praškom, vdihovalniki pod tlakom, vdihovalniki z več odmerki, vdihovalniki z enim odmerkom). Elementi so se med vdihovalniki razlikovali, saj ne delujejo vsi po istem principu. Element, ki je za določen vdihovalnik pomemben, saj je tudi od izvedbe le tega odvisen odmerek zdravila v tarčnem tkivu, je za drugega nepotreben, lahko celo napačen. Tudi struktura posameznih elementov je močno variirala od študije do študije. Zato smo morali vse elemente smiselno vsebinsko razdelati na najmanjše možne fragmente. Posledica velikega števila vdihovalnikov na trgu in zelo različnih kontrolnih seznamov elementov je veliko število potencialnih elementov za preverjanje uporabe inhalacijske terapije. Nastalo je 23 potencialnih elementov.

Preverili smo, kje so avtorji študij dobili kontrolne sezname elementov. V primeru, da se je ista referenca kontrolnega seznama elementov pojavila več kot dvakrat, smo pridobili omenjeno literaturo. Iskali smo namreč standardiziran kontrolni seznam elementov, saj v primeru njegovega obstoja ne bi bilo potrebno delati novega in bi se lahko ukvarjali le z njegovo priredbo na današnji čas in okolje. V ta namen smo vzpostavili stik z organizacijo *Dutch Asthma Foundation*, ki je po navedbah raziskav že razvila standardiziran kontrolni seznam elementov. V elektronskem sporočilu so nam na prošnjo odgovorili, da slednji ni več v uporabi, novega pa niso delali. Tako smo se upravičeno lotili sestavljanja svojega. V študijah so raziskovalci preučevali različne vdihovalnike. Nekateri so imeli kontrolni seznam elementov sestavljen za posamezni vdihovalnik (npr. Turbuhaler), nekateri pa za celotno skupino (npr. vdihovalniki s suhim praškom). V nekaterih študijah so znanstveniki preverjali uporabo ene vrste vdihovalnika, običajno pa so jih preverjali več. Tako se je v eni študiji pojavilo od enega pa do pet kontrolnih seznamov elementov. V procesu obdelave podatkov smo morali najprej združiti kontrolne sezname elementov posameznih vrst vdihovalnikov. Predvidevali smo, da morajo imeti podobne naprave (npr. Turbuhaler in Diskus) podobne kontrolne sezname elementov. Ker smo s primerjavo to uspeli dokazati, smo v nadaljnji obravnavi podobne naprave uvrstili v kategorije (npr. Diskus, Diskhaler in Turbuhaler štejemo med večodmerne vdihovalnike).

3.2.3 Popis ključnih elementov in kritičnih napak v študijah

Nedvomno se elementi v kontrolnem seznamu razlikujejo po pomembnosti. Navedeno pomeni, da je pravilnost nekega elementa bistveno bolj pomembna kot pravilnost drugega. Ključni elementi se razlikujejo med različnimi vdihovalniki in študijami.

Ključni elementi so v literaturi (28-41) definirani kot dejanja, ki v primeru, da jih ne izvedemo ali naredimo narobe, lahko signifikantno vplivajo na celotni odmerek zdravila v tarčnem tkivu. Manjšemu odmerku v pljučih lahko sledijo klinične posledice. Kritične napake pa so napake ki, če jih naredimo, lahko vplivajo na celotni odmerek zdravila v pljučih.

Ključne elemente in kritične napake smo zajeli iz študij, ki so jih definirala z namenom vrednotenja pravilnosti. Večinoma so te raziskave spadale med kategorično razvrstitev. Praviloma je veljalo, da je bolnik imel zadovoljivo tehniko prejemanja, če je pravilno izvedel ključne elemente.

3.3 Sistematični pregled navodil za uporabo za registrirana zdravila v Sloveniji

Neodvisno od pregleda študij smo preverili navodila za uporabo zdravil iz skupine R03 po ATC klasifikaciji. Vključili smo inhalacijska zdravila, izključili pa trdne farmacevtske oblike (tablete) in raztopine za nebulizatorje (ker se uporabljajo le v bolnišnici in jih bolniki ne uporabljajo sami doma). Do vseh navodil za uporabo smo dostopali na strani Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije, pod rubriko Centralna baza zdravil. Vključili smo le zdravila, ki so imela navodila za uporabo. Tako smo prišli do 25 popisov. Na voljo je več zdravil, a pri nekaterih so bila navodila identična. Preverili smo, ali so navodila za uporabo vdihovalnikov za posamezen vdihovalnik enaka navodilom v povzetku značilnosti zdravila. V sistematični pregled smo vključili ime zdravila, tip vdihovalnika, farmacevtsko obliko za zdravilo v vdihovalniku, zdravilno učinkovino in navodilo za uporabo. Slednje smo secirali na manjše, še vsebinsko smiselne elemente. Nastalo je 24 potencialnih elementov.

3.4 Ugotavljanje pravilnosti zastavljenih navodil za uporabo v slovenskem jeziku glede na elemente pravilnosti uporabe vdihovalnikov

Zanimalo nas je, ali navodila za uporabo posameznega vdihovalnika vsebujejo elemente, ki so pomembni za dostavo zdravila v tarčno tkivo. Še posebej smo se osredotočili na ključne elemente pravilnosti, ki bi jih vsako navodilo moralo vsebovati. Večjih nepravilnosti seveda nismo pričakovali.

Ko smo v določenem navodilu zaznali pomanjkljivost glede prisotnosti nekega elementa, smo preverili njegov povzetek značilnosti zdravila v slovenskem jeziku, ali se element mogoče nahaja tam. Če ga nismo našli, smo preverili še angleško različico navodila za uporabo, da smo se prepričali, da se element ni »izgubil s prevodom«.

3.5 Sestava generičnega kontrolnega seznama elementov za vrednotenje pravilnosti tehnike uporabe inhalacijske terapije pri bolnikih z astmo ali/in KOPB

Najtežji del diplomske naloge je bil izdelava kontrolnega seznama elementov. Zavedali smo se, da mora biti vsebinsko primeren in pravilen, hkrati pa razumljiv in enostaven za uporabo. Mora ustrezati razmeram na trgu zdravil v Sloveniji. Določiti smo morali tudi ustrezno vrednotenje rezultatov.

Oblikovanje kontrolnega seznama elementov je potekalo postopoma. Najprej smo preverili pogostost pojavljanja posameznih elementov pravilnosti v študijah. Namen omenjenega dela ni bil ta, da bi določili neko mejo, nad katero bi elemente vključili v ožji izbor (npr.

vključili bi elemente, ki so se pojavili v več kot polovici študij), ampak izločiti elemente, ki so se pojavili izjemno redko in so, po mnenju večine avtorjev nerelevantni. Sledilo je preverjanje dikcije elementov. Ugotavljali smo, kako pogosto sta bila dva elementa vrednotena kot en sam (npr. »*Odstrani pokrovček in pretresi vdihovalnik*«). Namen omenjenega preverjanja je bil zopet zaznati velike razlike. V tretjem delu smo preverjali še vsebino posameznih elementov. Na tem mestu so v ospredje prišli elementi z različnimi numeričnimi vrednostmi (npr. »*Zadrži dih nekaj sekund*« in »*Zadrži dih 10 sekund*«). Izračunali smo delež študij, ki je vseboval element z določeno vsebino.

V naslednjem koraku smo med seboj primerjali vse elemente, ki smo jih izluščili iz študij in iz navodil za uporabo. Veliko elementov je bilo med seboj vsebinsko podobnih. Skupno smo tako dobili 23 elementov vrednotenja pravilnosti.

Primerjavi elementov smo dodali ključne elemente študij.

Odločili smo se, da bodo ogrodje kontrolnega seznama predstavljali ključni elementi študij. Glede na to, da smo sestavili generični kontrolni seznam elementov, smo morali posamezno vsebino elementov preurediti, da je ustrezala vsem vdihovalnikom. Odločili smo se za nastanek nadpomenk, ki ustrezajo vsem vdihovalnikom, znotraj nadpomenk pa smo opisali elemente, specifične za posamezen vdihovalnik.

Ob izdelovanju kontrolnega seznama elementov smo imeli ves čas v mislih raziskavo, v kateri bodo farmacevti ocenjevali tehniko uporabe inhalacijskih zdravil. Zato smo tri elemente predstavili v obliki vprašanj. Menili smo, da so elementi kot je npr. »*Po uporabi inhalacijskih glukokortikoidov usta splakni z vodo*« nekoliko težko izvedljivi v vsakem okolju. Bolnik bi o tem moral govoriti, ali pa bi nenamerno pozabil, zato se nam je zdelo vseeno, če ga kar vprašamo.

Ker smo elemente izbrali iz ključnih elementov študij, smo privzeli, da so vsi pomembni. Bolnikom bomo tako ob pravilno opravljenem elementu dali 1 točko. Hkrati se zavedamo, da tudi ključni elementi niso vsi enako pomembni. Vendar je bilo trenutno nemogoče številsko ovrednotiti, kolikokrat pomembnejši je neki element od drugega. Postavitev relacij med elementi bi bilo le slepo ugibanje.

4 REZULTATI

4.1 Rezultati pravilnosti tehnike uporabe inhalacijske terapije

Med posameznimi študijami so se merila za pravilnost uporabe inhalacijskih zdravil močno razlikovala. V preglednici II so prikazani različni načini vrednotenja in delež študij, ki je uporabil vrednotenje (N=82). Število študij je nekoliko manjše, ker so izpadli pregledni članki.

Preglednica II: Pregled različnih načinov vrednotenja in delež študij, ki je uporabil vrednotenje.

| Način vrednotenja | Elementi v kontrolnem seznamu so med seboj enakovredni | Delež študij (N=82) (%) |
|---|--|-------------------------|
| Bolnik ima pravilno tehniko, če pravilno izvede vse elemente kontrolnega seznama. | Da | 14,6 |
| Več točk pomeni boljšo tehniko prejetanja. Rezultati so bodisi povprečje doseženih točk bodisi delež, ki je pravilno naredil določen element. | Da | 35,4 |
| Ključni elementi v kontrolnem seznamu- bolnik ima optimalno tehniko, če pravilno naredi vse elemente, zadovoljivo če pravilno naredi ključne elemente in nezadovoljivo če napačno izvede ali pozabi na ključni element. | Ne | 34,1 |
| Kategorična razdelitev- Optimalna tehnika pri vseh pravih elementih, zadovoljiva pri določenem številu pravih izvedenih elementov. | Da | 8,5 |
| Izdelava posebnih točkovnikov. | Ne | 4,9 |
| Druge metode vrednotenja rezultatov. | Ne | 2,4 |

Podajanje rezultatov pravilnosti tehnike uporabe inhalacijskih zdravil je zaradi različnih tehnik vrednotenja zelo kompleksno. Preglednici III in IV predstavljata delež bolnikov s pravilno izvedenim elementom pravilnosti pri posameznem vdihovalniku. Navedli smo povprečni delež bolnikov, zraven pa dodali še izračun standardne deviacije.

Preglednica III: Delež bolnikov s pravilno izvedenim elementom glede na podatke iz študij (in standardna deviacija), pogosti vdihovalniki

| | Vdihovalnik pod tlakom | Vdihovalnik pod tlakom z vmesnikom | Vdihovalnik s suhim praškom | Turbuhaler | Diskus | HandiHaler | Aerolizer | Autohaler | Diskhaler |
|---|------------------------|------------------------------------|-----------------------------|-------------|------------|------------|-----------|-----------|-----------|
| | Povpr. % | Povpr. % | Povpr. % | Povpr. % | Povpr. % | Povpr. % | Povpr. % | Povpr. % | Povpr. % |
| Odstrani pokrovček. | 92,3±11,4 | 97,4±2,8 | 96,8 ± 3,9 | 95,1 ± 10,4 | 95,2 ± 7,3 | 89,7±19,8 | 98,8±1,7 | 94,6±7,0 | 98,5±0 |
| Nastavi odmerek. | / | / | 89,8 ± 7,8 | 87,3 ± 14,7 | 82,6±13,5 | 86,1±11,5 | 92,8±6,0 | 90,7±8,9 | 96,7±1,0 |
| Pršilnik dobro pretrese. | 69,3±15,9 | 72,7±20,5 | / | / | / | / | / | 82,0±9,9 | / |
| Vdihovalnik drži v pravilni legi. | 89,3 ± 12,4 | 97,1±4,1 | 90,5 ± 2,4 | 74,4 ± 19,8 | 65,2±29,3 | 81,2±11,4 | 92,0±4,2 | 91,3±8,8 | / |
| Pravilna drža telesa. | 78,0 ± 22,2 | 78,5 ± 18,7 | 44,0 ± 0 | / | 77,0±0 | / | / | 100±0 | / |
| Vstavi vdihovalnik v vmesnik. | / | 81,2 ± 31 | / | / | / | / | / | / | / |
| Izdihne pred začetkom vdihovanja. | 49,2 ± 18,3 | 62,3 ± 26,9 | 45,9 ± 21,6 | 45,6 ± 23,9 | 43,5±26,4 | / | 64,8±18,5 | 72,3±9,2 | 62,0±8,7 |
| Ne izdihne skozi vdihovalnik. | 92,5 ± 0 | 47,7 ± 39,8 | 69,8 ± 32,2 | 65,2 ± 26,7 | 61,6±31,1 | / | 90,0±8,0 | 92,5±0 | 82,0±7,8 |
| Namesti ustnik v usta in ga tesno objame z ustnicami. | 78,9 ± 18,3 | 61,6 ± 9,2 | 89,0 ± 20,2 | 94,0 ± 9,5 | 93,5±6,4 | 75,6±9,2 | 88,7±10,2 | 89,1±15,5 | 95,0±1,7 |
| Koordinacija inhalacije in sprožitve. | 66,8 ± 24,3 | 85,1 ± 13,1 | / | / | / | / | / | / | / |
| Enakomeren in globok vdih skozi usta. | 62,2 ± 19,1 | 85,0 ± 9,2 | / | / | / | / | / | 62,6±14,2 | / |
| Močan in globok vdih. | / | / | 83,7 ± 6,0 | 83,6 ± 14,4 | 80,2±15,6 | 67,4±31,4 | 84,0±24,1 | / | 97,2±4,3 |
| Vdihovalnik vzame iz ust. | 70,1 ± 20,0 | 92,0 ± 0 | 89,0 ± 6,4 | 85,4 ± 24,1 | 90,0±0 | / | / | / | / |
| Zadrži dih. | 56,7 ± 15,0 | 60,1 ± 13,8 | 49,2 ± 13,5 | 61,9 ± 22,7 | 66,0±15,4 | 62,2±22,7 | 67,8±9,7 | 70,0±22,5 | 70,7±11,6 |
| Izdih. | 73,7 ± 5,4 | 60,4 ± 34,6 | 82,0 ± 17,0 | / | 85,7±0 | / | 69,4±17,9 | 69,9±0 | / |
| Ne izdihne skozi vdihovalnik. | 86,0 ± 0 | / | 98,0 ± 0 | 84,0 ± 16,9 | 77,6±29,3 | 81,5±0,7 | 67,0±7,1 | / | 90,7±2,9 |
| Ponoven vdih. | 38,5 ± 32,5 | 65,1 ± 21,6 | 62,9 ± 14,1 | 48,4 ± 0 | / | 67,5±5,1 | 59,0±15,6 | / | / |
| Zapre vdihovalnik. | 92,6 ± 0 | 92,6 ± 0 | 92,6 ± 0 | 96,4 ± 2,2 | 68,6±7,9 | 86,9±4,5 | / | 92,6±0 | 85,7±4,0 |
| Usta splakne z vodo. | 74,7 ± 6,4 | 81,0 ± 1,4 | 82,0 ± 0 | 64,4 ± 14,5 | 52,5±25,8 | / | / | 82,0±0 | / |

Preglednica IV: Delež bolnikov s pravilno izvedenim elementom glede na podatke iz študij (in standardna deviacija), manj pogosti vdihovalniki

| | Rotahaler | Cyclohaler | Breezhaler | Pulvinal | Easyhaler | Easi-Breathe | Inhaler Ingelheim |
|---|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------------|
| | Povprečje % | Povprečje % | Povprečje % | Povprečje % | Povprečje % | Povprečje % | Povprečje % |
| Odstrani pokrovček. | / | / | 100±0 | 100±0 | / | 90,9±0 | / |
| Nastavi odmerek. | 98,7±1,6 | 99,4±0,9 | 96,5±0 | 84,4±0 | 70,0±0 | / | 90,0±0 |
| Vdihovalnik drži v pravilni legi. | 65,4±2,1 | 95,4±6,5 | 89,0±0 | 95,7±0 | / | 75,8±0 | / |
| Izdihne pred začetkom vdihovanja. | 38,7±7,2 | 60,0±0 | / | 40,7±0 | 45,5±0 | 54,5±0 | 88,0±0 |
| Ne izdihne skozi vdihovalnik. | 68,3±19,7 | 90,0±0 | 84,1±0 | / | 89,1±0 | / | 100±0 |
| Namesti ustnik v usta in ga tesno objame z ustnicami. | 84,7±9,8 | 100±0 | / | 86,5±0 | 96,4±0 | 78,8±0 | 100±0 |
| Enakomeren in globok vdih skozi usta. | / | / | / | / | 79,1±0 | 48,5±0 | / |
| Močan in globok vdih. | 92,9±4,7 | 100±0 | 87,8±0 | 61,0±0 | / | / | 100±0 |
| Zadrži dih. | 83,7±7,2 | 70±0 | 84,1±0 | 61,0±0 | 72,3±0 | 39,4±0 | 100±0 |
| Izdih. | / | / | / | 74,5±0 | / | / | / |
| Ne izdihne skozi vdihovalnik. | / | 90±0 | / | / | 97,3±0 | / | 100±0 |
| Ponoven vdih. | / | / | 82,1±0 | / | / | / | / |

Preglednica II nas je opozorila na raznolikost ocenjevanja pravilnosti tehnike uporabe vdihovalnikov. Preglednici V in VI nam prikazujeta še dva načina vrednotenja. Prvi je delež bolnikov z vsemi pravilnimi elementi, drugi pa kategorična razvrstitev (optimalna, zadovoljiva in nezadovoljiva tehnika).

Preglednica V: Rezultati bolnikov pri pravilnosti uporabe vdihovalnikov glede na podatke iz študij (in standardna deviacija), pogostejši vdihovalniki

| | Vdihovalnik pod tlakom | Vdihovalnik pod tlakom z vmesnikom | Vdihovalnik s suhim praškom | Turbuhaler | Diskus | HandiHaler | Aerolizer | Autohaler | Diskhaler |
|--|-------------------------------|---|------------------------------------|-------------------|---------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|
| | Povpr. % | Povpr. % | Povpr. % | Povpr. % | Povpr. % | Povpr. % | Povpr. % | Povpr. % | Povpr. % |
| Delež bolnikov, ki je pravilno izvedel vse elemente (prvo preverjanje) | 32,0±24,1 | 44,4±26,9 | 33,9±18,9 | 43,5±17,5 | 52,5±25,8 | 46,9±0 | 78,2±21,8 | 33,9±15,8 | 96,2±0 |
| Delež bolnikov, ki je pravilno izvedel vse elemente (po intervenciji) | 73,7±17,4 | 78,1±0 | 69,4±7,3 | 90,0±0 | / | / | / | 77,7±0 | / |
| Povprečje točk v odstotkih | 56,5±20,3 | 43,7±39,2 | 62,4±36,6 | 65,5±20,0 | 76,7±7,1 | 76,4±14,6 | / | 91,4±0 | 58,6±34,5 |
| Povprečje točk po intervenciji v odstotkih | 82,1±12,0 | 84,1±15,6 | 86,6±17,4 | 93,0±0,4 | 91,9±8,3 | 83,8±0 | / | 98,6±0 | 92,7±0 |
| Delež bolnikov, ki je pravilno izvedel vse ključne elemente | 39,3±34,6 | 77,0±0 | 92,8±5,3 | 67,5±9,2 | 92,0±0 | / | / | / | 98,0±0 |
| Delež bolnikov z zadovoljivo tehniko | 49,6±28,6 | 74,3±29,7 | / | 52,4±26,2 | 56,4±29,9 | 50,0±0 | 88,0±0 | 89,0±0 | / |
| Delež bolnikov z zadovoljivo tehniko po intervenciji | / | 84,0±0 | / | 100±0 | / | / | / | / | / |
| Delež bolnikov z optimalno tehniko | 38,1±6,3 | 18,0±0 | / | 24,4±34,4 | 63,6±0 | / | / | / | / |
| Delež bolnikov z optimalno tehniko po intervenciji | / | 32,5±33,2 | / | 77,8±0 | / | / | / | / | / |

Preglednica VI: Rezultati bolnikov pri pravilnosti uporabe vdihovalnikov glede na podatke iz študij (in standardna deviacija), manj pogosti vdihovalniki

| | Rotahaler | Cyclohaler | Easyhaler | Spinhaler | Easi-Breathe |
|--|------------------|-------------------|------------------|------------------|---------------------|
| | Povprečje (%) | Povprečje (%) | Povprečje (%) | Povprečje (%) | Povprečje (%) |
| Delež bolnikov, ki je pravilno izvedel vse elemente (prvo preverjanje) | 62,9±0 | / | / | / | 18,2±0 |
| Delež bolnikov, ki je pravilno izvedel vse elemente (po intervenciji) | / | 89,5±0 | 45,0±0 | / | 87,9±0 |
| Povprečje točk v odstotkih | 53,6±27,4 | / | / | 34,2±0 | / |
| Povprečje točk po intervenciji v odstotkih | 92,7±0 | / | / | 92,7±0 | / |
| Delež bolnikov, ki je pravilno izvedel vse ključne elemente | 59,0±0 | / | / | / | / |

Študije niso vključevale le bolnikov, temveč tudi zdravstvene delavce. Preglednici VII in VIII prikazujeta njihove rezultate. Preglednica VII povzema študije, ki so vrednotile pravilnost s pomočjo kategorične razvrstitve ali pa so le določale povprečje točk. Preglednica VIII vrednoti študije, ki so ocenjevale pravilnost posameznega elementa.

Preglednica VII: Rezultati zdravstvenih delavcev pri pravilnosti uporabe vdihovalnikov glede na podatke iz študij (in standardna deviacija)

| | Vdihovalnik pod tlakom | Vdihovalnik pod tlakom z vmesnikom | Turbuhaler | Dikusus | Rotahaler | Diskhaler |
|--|-------------------------------|---|-------------------|----------------|------------------|------------------|
| | Povprečje (%) | Povprečje (%) | Povprečje (%) | Povprečje (%) | Povprečje (%) | Povprečje (%) |
| Delež osebja, ki je pravilno izvedel vse elemente (prvo preverjanje) | 27,1±39,1 | 2,0±0 | 61,2±0 | 49,8±0 | / | / |
| Delež osebja, ki je pravilno izvedel vse elemente (po intervenciji) | 81,0±11,5 | 95,0±0 | 83,8±0 | 88,3±0 | / | / |
| Povprečje točk v odstotkih | 67,2±21,9 | 76,4±1,8 | 50,4±17,0 | 63,3±0 | / | / |
| Povprečje točk po intervenciji v odstotkih | 83,4±0,01 | 84,2±0 | 92,9±10,1 | 95,6±0 | / | / |
| Delež osebja z zadovoljivo tehniko | 14,0±15,0 | 14,0±9,1 | 11,5±9,3 | 15,7±0 | 29,0±0 | 27,0±0 |
| Delež osebja z optimalno tehniko | 23,0±31,2 | 34,0±41,0 | 39,0±55,2 | 24,0±33,2 | 50,0±0 | 54,0±0 |
| Delež osebja z optimalno tehniko po intervenciji | / | / | / | 97,0±0 | / | / |

Preglednica VIII: Delež zdravstvenih delavcev s pravilno izvedenim elementom glede na podatke iz študij (in standardna deviacija)

| | Vdihovalnik pod tlakom | Vdihovalnik pod tlakom z vmesnikom | Turbuhaler |
|---|------------------------|------------------------------------|---------------|
| | Povprečje (%) | Povprečje (%) | Povprečje (%) |
| Odstrani pokrovček. | 82,3±18,0 | 56,0±63,0 | 61,0±0 |
| Nastavi odmerek. | / | / | 31,0±0 |
| Pršilnik dobro pretrese. | 79,0±24,3 | 50,0±59,4 | / |
| Vdihovalnik drži v pravilni legi. | 77,2±20,3 | / | 9,0±0 |
| Pravilna drža telesa. | 67,6±23,9 | 50,0±57,3 | / |
| Vstavi vdihovalnik v vmesnik. | / | 54,0±65,1 | / |
| Izdihne pred začetkom vdihovanja. | 52,9±32,1 | 92,0±0 | 18,0±0 |
| Namesti ustnik v usta in ga tesno objame z ustnicami. | 74,8±20,9 | 50,0±56,6 | 39,0±0 |
| Koordinacija inhalacije in sprožitve. | 61,6±22,3 | 42,0±46,0 | / |
| Enakomeren in globok vdih skozi usta. | 46,3±24,1 | 43,0±48,0 | / |
| Močan in globok vdih. | / | / | 30,0±0 |
| Vdihovalnik vzame iz ust. | / | / | 37,0±0 |
| Zadrži dih. | 57,4±26,0 | 62,0±0 | 37,0±0 |
| Izdih. | 61,5±47,3 | / | / |
| Ponoven vdih. | 62,0±36,8 | 42,0±47,4 | 36,0±0 |
| Usta splakne z vodo. | 34,0±0 | / | / |

Avtorji raziskav so skušali nepravilnost tehnike uporabe vdihovalnikov povezati z vzroki ali posledicami. Preglednica IX prikazuje raziskave, ki so napačno uporabo vdihovalnikov poskušale povezati s posledicami, preglednica X pa skuša odkriti vzroke nepravilne rabe vdihovalnikov.

Preglednica IX: Pregled študij, ki so pravilnost uporabe inhalacijskih zdravil poskušali povezati z izidi bolnikov

| Klinični izidi bolnika | Ugotovitev študije | Avtor, leto objave |
|-------------------------|--|--------------------------------|
| Nadzor nad astmo | Večje število kritičnih napak je povezano z nižjimi točkami pri vprašalniku ACT. | Melani AS et al. (40), 2011 |
| | Bolniki s slabim nadzorom nad astmo ($ACT \leq 15$) so imeli 7-krat več možnosti za slabšo tehniko jemanja v primerjavi z bolniki z $ACT = 25$. | AL-Jahdali H et al. (44), 2013 |
| | Nadzor nad astmo je bil statistično signifikantno nižji pri bolnikih s slabo tehniko, še slabši pa je bil pri bolnikih s slabo koordinacijo. | Giraud et al. (66), 2002 |
| | Bolniki z nepravilno tehniko jemanja so imeli skoraj dvakrat večjo verjetnost za slab nadzor nad astmo ($ACQ \geq 1,5$). Bolnikom, ki so po intervenciji imeli optimalno tehniko (prej ne), se je statistično značilno izboljšal nadzor nad astmo (v primerjavi z bolniki, ki po intervenciji še vedno niso dosegli optimalne tehnike) in vodljivost (iz 58 na 66,2%). | Giraud et al. (72), 2011 |
| | 30,2% bolnikov, ki so naredili vsaj eno napako pri tehniki | Molimard et al. (74), 2008 |

| | | |
|---------------------------|---|-------------------------------|
| | inhalacije, ima slab nadzor nad astmo. 18,4% pa je bolnikov, ki imajo kljub več kot 1 napaki dober nadzor nad astmo. | |
| | Izboljšana tehnika jemanja je povezana z izboljšanimi izidi astme (manjša poraba olajševalcev). | Basheti et al. (75), 2008 |
| | Otroci z dobro tehniko so imeli boljši nadzor nad astmo (statistično pomemben). | Walia et al. (55), 2006 |
| | Gledali so le povezavo med pravilnostjo uporabe Aerolizerja in nadzorom nad astmo: skupina bolnikov s pravilnimi ključnimi elementi je imela boljši nadzor nad astmo (signifikantna razlika). | Coelho et al. (28), 2011 |
| | Med številom napak pri uporabi vdihovalnikov in simptomi astme niso našli nobene povezave. | Verver et al. (77), 1996 |
| Kakovost življenja | Čeprav ne statistično pomembno, so bile točke HRQoL povezane s slabo tehniko jemanja. | Hesselink et al.(76), 2001 |
| | Med tehniko inhalacije kvaliteto življenja ni bilo statistično pomembne povezave. | Ozkaya et al. (31), 2010 |
| Pljučna funkcija | Izboljšanju tehnike je sledilo signifikantno izboljšanje PEF in zmanjšanje simptomov astme. | Vichyanond et al. (62), 1994 |
| | PEF je bil nižji pri bolnikih s slabo tehniko in pri bolnikih s slabo koordinacijo. | Giraud et al. (66), 2002 |
| | Boljši spirometrični rezultati korelirajo z dobro tehniko jemanja. | Fuller HD (67), 1986 |
| | Izboljšana tehnika jemanja je povezana z manjšim nihanjem PEF. | Basheti et al. (75), 2008 |
| | Med tehniko inhalacije in spirometrijo ni bilo statistično pomembne povezave. | Ozkaya et al. (31), 2010 |
| Stopnja dispneje | Čeprav ne statistično pomembno je težka sapa povezana s slabo tehniko jemanja. | Hesselink et al.(76), 2001 |
| | Ni bilo povezave med stopnjo dispneje in pogostostjo kritičnih napak. | Melani AS et al. (40), 2011 |
| Kašelj | Čeprav ne statistično pomembno je kašelj povezan s slabo tehniko jemanja. | Hesselink et al.(76), 2001 |
| Zobni karies | Ni povezave med tehniko jemanja in nastankom zobnega kariesa pri astmatikih. Raziskovalci ugotavljajo, da so taki rezultati plod dejstev, da so vsi bolniki imeli dobro tehniko. | Boskabady M et al. (45), 2012 |

Legenda: ACT – vprašalnik za ugotavljanje nadzora nad astmo (ACTTM - 25 točk: popoln nadzor, 20-24: dober, <20: slab), ang. »Asthma Control Test« ACQ - vprašalnik za ugotavljanje nadzora nad astmo, ang. »Asthma Control Questionnaire« (7 možnih točk; 0 točk – dober nadzor, 6 točk – slab nadzor), PEF - Maksimalni ekspiratorni pretok, ang. »Peak Expiratory Flow« HRQoL - Vprašalnik o kvaliteti življenja, ang. »Health Related Quality of Life Questionnaire«

Preglednica X: Pregled študij, ki so iskale napovedne dejavnike za nepravilno uporabo vdihovalnikov

| Možni vzroki, povezani s pravilno uporabo vdihovalnikov | Ugotovitev študij | Avtor, leto objave |
|--|--|--|
| Vodljivost bolnikov | Vodljivost je bila nekoliko nižja pri bolnikih, ki so napačno izvedli ključne elemente (28). Neredna uporaba inhalacijskih glukokortikoidov je povezana s slabšo tehniko (44). 14,2% bolnikov s slabo vodljivostjo je imelo slabo tehniko jemanja. 48,2% bolnikov z dobro vodljivostjo je imelo slabo tehniko (61) | Coelho et al. (28), 2011; AL-Jahdali H et al. (44), 2013; Campos et al. (61), 2006 |

| | | |
|---|--|---|
| Starost | Dejavnik tveganja za nepravilno uporabo vdihovalnikov je starost (73). Pogostost kritičnih napak je naraščala s starostjo bolnikov (40, 56, 57, 80). Pravilna uporaba vdihovalnikov je bila statistično značilno višja pri otrocih, starih nad 10 let (za vdihovalnike pod tlakom) (51, 52). Dejavnik, ki je bistven za pravilno izvedene ključne elemente pri uporabi Aerolizerja, je starost nad 45 let (28). | Khassawneh et al. (73), 2008; Melani AS et al. (40), 2011; Dahl et al. (56), 2003; Wieshammer S, Dreyhaupt J (57), 2008; van Beerendonk et al. (80), 1998; Deerojanawong et al. (51), 2009; Sleath et al. (52), 2011; Coelho et al. (28), 2011; van der Palen et al. (34), 1995; Hämmerlein et al. (70), 2011 |
| Spol | Dejavnik, ki je bistven za pravilno izvedene ključne elemente pri uporabi Aerolizerja, je ženski spol (28). Dve študiji dokazujeta, da pravilna uporaba vdihovalnikov ni odvisna od spola (34, 70). | Coelho et al. (28), 2011; van der Palen et al. (34), 1995; Hämmerlein et al. (70), 2011 |
| Izobrazba | Nižja izobrazba je bila statistično pomembno povezana s slabšo tehniko uporabe vdihovalnikov (71, 63, 68). Dejavnik, ki je bistven za pravilno izvedene ključne elemente pri uporabi Aerolizerja, je manj kot 9 let šolanja (28). Pravilna uporaba vdihovalnikov pod tlakom pri otrocih je povezana z višjo izobrazbo skrbnika (51). Dve študiji pa sta pokazali, da izobrazba ne vpliva na pravilnost uporabe vdihovalnikov (34, 70). | Lee et al. (71), 2011; Coelho et al. (28), 2011; Deerojanawong et al. (51), 2009; Williams et al. (63), 1998; Al Hasaan MI (68), 2009; van der Palen et al. (34), 1995; Hämmerlein et al. (70), 2011 |
| Rasa | Med bolniki črne in bele rase ni bilo razlike v tehniki uporabe vdihovalnikov. | Hartert et al. (64), 1996 |
| Dolžina bolezni | Dejavnik za pravilno izvedene ključne elemente pri uporabi Aerolizerja je tudi več kot desetletje izkušenj s simptomi astme (28). Bolniki s kritičnimi napakami so imeli vdihovalnik dlje časa (statistično signifikantno) (30). | Coelho et al. (28), 2011; Batterink et al. (30), 2012 |
| Poznavanje bolezni in zdravlil | Nepravilna tehnika uporabe vdihovalnikov je povezana s slabim znanjem o astmi (44). Po multivariantni analizi je bil edini napovedni dejavnik za slabšo tehniko znanje o zdravlilih za astmo (59). | AL-Jahdali H et al. (44), 2013; Paasche-Orlow et al. (59), 2005 |
| Diagnoza KOPB (v primerjavi z astmo) | Kot dejavnike tveganja za nepravilno ravnanje so raziskovalci določili diagnozo KOPB (v primerjavi z bronhialno astmo). | Khassawneh et al. (73), 2008 |
| Bralno razumevanje | Bolniki z nizkimi točkami pri bralnem razumevanju so po intervenciji imeli povprečno manj točk pri tehniki jemanja inhalacijske terapije, vendar razlika ni bila statistično pomembna pri bolnikih z vdihovalnikom pod tlakom, pri Diskusu pa se je statistično pomembno izboljšala tehnika jemanja bolnikom z višjimi točkami pri bralnem razumevanju v primerjavi z bolniki s slabšim pisnim razumevanjem (47). Bolniki s slabšo zdravstveno pismenostjo so imeli slabše rezultate pri tehniki uporabe vdihovalnikov pod tlakom, slabšo tehniko so imeli tudi tisti, ki so se v preteklosti soočili s hudim poslabšanjem astme (59). Najtesnejša napoved tehnike uporabe pa je bralna sposobnost (63). Bolniki s slabim vidom so imeli statistično pomembno slabšo tehniko uporabe (69). | Kiser K et al. (47), 2012; Paasche-Orlow et al. (59), 2005; Williams et al. (63), 1998; Press et al. (69), 2010 |
| Kognitivna oslabitev | Kar 9 od 11 bolnikov z manj kot 6 točkami, je imelo manj kot 24 točk pri MMSE (manj kot 24 točk-kognitivna oslabitev); 18 od 19 bolnikov z več kot 5 točkami, je imelo MMSE točke večje od 23; vseh 11 oseb z nezadovoljivo tehniko jemanjem, je imelo | Allen et al. (54), 2003 |

| | | |
|--|---|--|
| | EXIT25 točke večje od 14 (absolutna oslabitev); vseh 19 oseb z zadovoljivo tehniko jemanja je imelo manj kot 15 točk po kriteriju EXIT25, 13 od teh je imelo manj kot 10 točk (10-14 točk je meja). | |
| Sočasna uporaba več vdihovalnikov | Bolniki s kritičnimi napakami so imeli vdihovalnik dlje časa (statistično signifikantno), so imeli manj vdihovalnikov (statistično signifikantno) in manj različnih vdihovalnikov (statistično signifikantno). Bolniki z vdihovalnikom pod tlakom so imeli večjo verjetnost da zagrešijo napako (30). Otroci, ki so imeli 2 vdihovalnika (s suhim praškom+vdihovalnik pod tlakom), so imeli slabši rezultat pri tehniki jemanja kot otroci samo s Turbuhalerjem ali Diskusom (36). Več ko ima bolnik vdihovalnikov, slabše je jemanje le-teh. Za najslabšo kombinacijo sta se izkazala vdihovalnik pod tlakom in Turbuhaler (37). | Batterink et al. (30), 2012; Alotaibi et al. (36), 2011; van der Palen et al. (37), 1999 |
| Mesečni dohodek | Mesečni dohodek ni bil povezan s pravilnostjo tehnike jemanja. | Lee et al. (71), 2011 |

Legenda: MMSE - Vprašalnik o kognitivni oslabitvi, ang. »Mini Mental State Examination«; EXIT 25- Vprašalnik za ocenjevanje demence, ang. »The executive interview«

4.2 Pregled in primerjava načinov vrednotenja- instrumentov

Prebrali smo 96 študij, ki datumsko obsegajo leta med 1986 in 2013. Starejših študij, ki bi bile za nas zanimive, v bibliografski zbirki PubMed nismo našli.

Vsaka obravnavana študija je imela enega ali več kontrolnih seznamov za vrednotenje pravilnosti. Tako smo morali kontrolne sezname pregledati po kategorijah, kar pomeni po enakih vdihovalnikih. Preglednica XI prikazuje vrsto vdihovalnika in število kontrolnih seznamov elementov v študijah (število vseh obravnavanih študij je 96).

Preglednica XI: Pregled obravnavanih vdihovalnikov v študijah in število kontrolnih seznamov elementov za posamezni vdihovalnik.

| Vdihovalnik | Število študij, ki vsebujejo kontrolni seznam elementov za vdihovalnik |
|--|--|
| Vdihovalnik pod tlakom | 77 |
| Turbuhaler | 37 |
| Vdihovalnik pod tlakom z vmesnikom | 35 |
| Diskus | 25 |
| Vdihovalnik s suhim praškom | 19 |
| HandiHaler | 11 |
| Aerolizer | 9 |
| Diskhaler | 6 |
| Rotahaler | 6 |
| Autohaler | 5 |
| Cyclohaler | 2 |
| Večodmerni vdihovalnik s suhim praškom | 1 |
| Breezhaler | 1 |
| Enoodmerni vdihovalnik s suhim praškom | 1 |
| Inhaler Ingelheim | 1 |
| Spinhaler | 1 |
| Easyhaler | 1 |
| Easi-Breathe | 1 |

Kot je razvidno iz preglednice XI, so raziskovalci v študijah preučevali pravilnost tehnike na velikem številu različnih vdihovalnikov. Nekaj vdihovalnikov je med seboj zelo podobnih in imajo enak princip delovanja. Takšne smo združili v skupine. V skupino večodmernih vdihovalnikov s suhim praškom smo uvrstili Turbuhaler, Diskus in Diskhaler. Njihova skupna lastnost je, da imajo v vdihovalniku shranjenih več odmerkov zdravila. To pomeni, da bolniku ni potrebno vsakič znova vstavljati odmerka v vdihovalnik. Kot je že napisano v uvodu, ima Turbuhaler rezervoar, v katerem je shranjeno zdravilo v obliki praška, Diskus in Diskhaler pa imata zdravilo že odmerjeno v pretisnem omotu. HandiHaler, Aerolizer, Cyclohaler, Rotahaler, Spinhaler, Breezhaler in Inhaler Ingelheim smo uvrstili med enoodmerne vdihovalnike. Zdravilo imajo v kapsulah oziroma v pretisnem omotu. Bolniki morajo pred vsako inhalacijo napolniti en odmerek zdravila (vstavijo eno kapsulo ali en pretisni omot).

Vse elemente posameznih kontrolnih seznamov smo morali vsebinsko razdelati na najmanjše fragmente. Nastalo je 23 potencialnih elementov, prikazanih v preglednici XII. Preglednica označuje kateri element je bil prisoten v kontrolnih seznamih elementov za določeno obliko vdihovalnika.

Preglednica XII: Potencialni elementi, ki so nastali pri razčlenjevanju študij (oznake kažejo na prisotnost elementa pravilnosti pri posamezni vrsti vdihovalnika)

| Element pravilnosti | Vdihovalnik pod tlakom | Vdihovalnik pod tlakom z vmesnikom | Večodmerni vdihovalnik s suhim praškom (Turbuhaler, Diskus, Diskhaler) | Enoodmerni vdihovalnik s suhim praškom (HandiHaler, Aerolizer, Breezhaler, Cyclohaler, Rotahaler, Spinhaler, Inhaler Ingelheim) | Vdihovalnik za aktivacijo z vdihom (Autohaler) |
|---|------------------------|------------------------------------|--|---|--|
| Odstrani pokrovček. | X | X | X | X | X |
| Nastavi odmerek. | | | X | X | |
| Preveri, če sta notranjost in zunanost ustnika čisti in suhi. | X | X | | | |
| Pršilnik dobro pretrese. | X | X | | | X |
| Pred prvo uporabo ali če bolnik vdihovalnika ni uporabljal že nekaj časa, razprši nekajkrat v tla ali v zrak. | X | | | | |
| Vdihovalnik drži v pravilni legi. | X | X | X | X | X |

| | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|
| Pravilna drža telesa. | X | X | X | | |
| Kazalec na dnu vdihovalnika, palec pa pod ustnikom. | X | X | | | |
| Vstavi vdihovalnik v vmesnik. | | X | | | |
| Izdihne pred začetkom vdihovanja. | X | X | X | X | X |
| Ne izdihne skozi vdihovalnik. | X | | X | X | X |
| Namesti ustnik v usta in ga tesno objame z ustnicami. | X | X | X | X | X |
| Pritisk na zgornji del pršilnika- sprožitev odmerka, ustrežna koordinacija z inhalacijo. | X | X | | | |
| Enakomeren in globok vdih skozi usta. | X | X | | X | X |
| Močan in globok vdih. | | | X | X | |
| Vdihovalnik vzame iz ust pred izdihom. | X | X | X | | |
| Zadrži dih. | X | X | X | X | X |
| Izdihne po vdihu zdravila. | X | X | X | X | X |
| Ne izdihne skozi vdihovalnik po vdihu zdravila. | X | X | X | X | X |
| Ponoven vdih. | X | X | X | X | |
| Zapre vdihovalnik. | X | X | X | X | |
| Usta splakne z vodo. | X | X | X | | X |
| Vodo izpljune. | | | X | | |

Dejstvo je, da nekateri vdihovalniki, ki smo jih v preglednici XII uvrstili v večjo skupino (večodmerni in enoodmerni vdihovalniki), niso imeli vseh elementov, ki jih označuje omenjena preglednica. Razlikuje se tudi delež študij, v katerih se je določen element pravilnosti pojavil. Podrobnejši prikaz elementov kontrolnega seznama in delež študij, v katerih se elementi pojavljajo, je prikazan v prilogi diplomske naloge (preglednice XVIII, XIX in XX).

Avtorji so posamezne elemente pravilnosti tehnike večkrat združevali med seboj (glede na preglednico XII). Praktičen primer tega je »Odstrani pokrovček in pretrese vdihovalnik«. Bolnik je pravilno opravil element, če je naredil pravilno oba dela. Razlikovala se je tudi vsebina elementov pravilnosti. Podrobnejši primeri združevanja elementov kontrolnega

seznama in primeri različnih dikcij so prikazani v prilogi diplomske naloge (preglednice XXI, XXII in XXIII).

4.3 Ključni elementi pravilnosti uporabe inhalacijskih zdravil

Od 96 študij je 28 opredelilo ključne elemente pravilnosti tehnike uporabe inhalacijske zdravil. V preglednici XIII smo zbrali ključne elemente in opredelili, kako pogosto se je nek element pojavil glede na število kontrolnih seznamov za določeno vrsto vdihovalnika.

Preglednica XIII: Pregled ključnih elementov iz študij in pogostost določenega elementa (%) glede na število študij

| Element pravilnosti | Vdihovalnik pod tlakom (N=21) | Vdihovalnik pod tlakom z vmesnikom (N=12) | Večodmerni vdihovalniki s suhim praškom (N=22) | Enoodmerni vdihovalniki s suhim praškom (N=16) | Autohaler (N=4) |
|---|-------------------------------|---|--|--|-----------------|
| Odstrani pokrovček. | 57,1 | 66,7 | 59,1 | 31,3 | 50 |
| Nastavi odmerek. | / | / | 100 | 100 | 100 |
| Pršilnik dobro pretrese. | 57,1 | 58,3 | / | / | 25 |
| Vdihovalnik drži v pravilni legi. | 28,6 | 25 | 45,5 | 25 | 50 |
| Kazalec na dnu vdihovalnika, palec pa pod ustnikom. | / | 8,3 | / | / | / |
| Vstavi vdihovalnik v vmesnik. | / | 50 | / | / | / |
| Izdihne pred začetkom vdihovanja. | 14,3 | 16,7 | 4,5 | / | 25 |
| Ne izdihne skozi vdihovalnik. | / | / | 13,6 | 18,8 | / |
| Namesti ustnik v usta in ga tesno objame z ustnicami. | 33,3 | 50 | 31,8 | 25 | 25 |
| Pritisk na zgornji del pršilnika- sprožitev odmerka, ustrezna koordinacija z inhalacijo | 90,5 | 66,7 | / | / | / |
| Enakomeren in globok vdih skozi usta. | 57,1 | 33,3 | / | / | 75 |
| Močan in globok vdih. | / | / | 95,5 | 100 | / |
| Vdihovalnik vzame iz ust. | / | / | 4,5 | / | / |
| Zadrži dih. | 14,3 | / | 4,5 | / | / |
| Ne izdihne skozi vdihovalnik. | / | / | 13,6 | / | / |
| Ponoven vdih. | / | 8,3 | / | 6,3 | / |

Nekaterih elementov pravilnosti glede na celotni nabor ni v preglednici XIX, saj jih raziskovalci nikdar niso opredelili kot ključne. Mednje sodijo: »Preveri če sta notranjost in zunanost ustnika čisti in suhi.«, »Pred prvo uporabo ali če bolnik vdihovalnika ni uporabljal že nekaj časa, razprši nekajkrat v tla ali v zrak.«, »Pravilna drža telesa.«,

»Izdihne po vdihu zdravila.«, »Zapre vdihovalnik.«, »Usta splakne z vodo.« in »Vodo izpljune.«

4.4 Pregled navodil za uporabo

Na spletni strani Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije, v razdelku Centralna baza zdravil (21) smo našli 25 različnih navodil za uporabo vdihovalnikov iz skupine R03. Za lažjo predstavbo smo jih sistematično uredili in jih predstavljamo v prilogi diplomske naloge (preglednica XIV). Po razčlenjevanju navodil za uporabo je nastalo 24 potencialnih elementov vrednotenja pravilnosti prejemanja inhalacijske terapije, prikazanih v preglednici XIV.

Preglednica XIV: Seznam potencialnih elementov za vrednotenje pravilnosti na osnovi slovenskih navodil za uporabo

| |
|---|
| Priprava novega vdihovalnika na uporabo. |
| Odstrani pokrovček. |
| Nastavi odmerek. |
| Preveri če sta notranjost in zunanost ustnika čisti in suhi. |
| Pršilnik dobro pretrese. |
| Pred prvo uporabo ali če bolnik vdihovalnika ni uporabljal že nekaj časa, razprši nekajkrat v tla ali v zrak. |
| Vdihovalnik drži v pravilni legi. |
| Kazalec na dnu vdihovalnika, palec pa pod ustnikom. |
| Vstavi vdihovalnik v vmesnik. |
| Izdihne pred začetkom vdihovanja. |
| Ne izdihne skozi vdihovalnik. |
| Namesti ustnik v usta in ga tesno objame z ustnicami. |
| Pritisk na zgornji del pršilnika- sprožitev odmerka, ustrezna koordinacija z inhalacijo. |
| Enakomeren in globok vdih skozi usta. |
| Močan in globok vdih. |
| Pazi, da zdravilo ne uhaja na zgornji ali spodnji strani ali pri straneh ust. |
| Vdihovalnik vzame iz ust. |
| Zadrži dih. |
| Izdihne po vdihu zdravila. |
| Ne izdihne skozi vdihovalnik. |
| Ponoven vdih. |
| Zapre vdihovalnik. |
| Usta splakne z vodo. |
| Vodo izpljune. |

V primerjavi s preglednico XII (seznam potencialnih elementov, ki so nastali pri razčlenjevanju študij) sta v preglednici XIV dva dodatna elementa pravilnosti, označena s krepkim tiskom, manjka pa element o drži telesa.

4.5 Ugotavljanje pravilnosti zastavljenih navodil za uporabo v slovenskem jeziku glede na elemente pravilnosti uporabe vdihovalnikov

Po pregledu navodil za uporabo in študij, ki so preučevale pravilnost uporabe vdihovalnikov, smo zbrali morebitne pomanjkljivosti navodil v slovenščini. Rezultati so zbrani v preglednici XV.

Preglednica XV: Pregled napak v slovenskih navodilih za uporabo

| Ime zdravila | Zdravilna učinkovina | Farmacevtska oblika | Vrsta vdihovalnika | Najdene napake v slovenskih navodilih za uporabo |
|--|---|--|------------------------|---|
| Berodual | fenoterolijev bromid, ipratropijev bromid | inhalacijska raztopina pod tlakom | vdihovalnik pod tlakom | Prisoten je element » <i>Ponovno inhalacijo izvedite po enakem postopku.</i> « Manjka časovno obdobje, po katerem lahko ponovimo inhalacijo (30 sekund) |
| Asmanex Twisthaler | mometazon | prašek za inhaliranje | Twisthaler | Manjkajo elementi » <i>Izdihnite pred začetkom vdihovanja</i> «, » <i>Ne izdihnite v vdihovalnik</i> « in » <i>Vodo izpljunite</i> «. |
| Budelin Novolizer | budezonid | prašek za inhaliranje | Novolizer | Manjkajo elementi » <i>Ne izdihnite skozi ustnik po vdihu zdravila</i> «, » <i>Usta splaknite z vodo</i> « in » <i>Vodo izpljunite</i> «. |
| Budfor, Edoflo, Symbicort Turbuhaler | budezonid/ formoterolijev fumarat | prašek za inhaliranje | Turbuhaler | Manjka element » <i>Ne izdihnite skozi ustnik po vdihu zdravila</i> «. |
| Flamerio | flutikazonijev propionat/ salmeterol | prašek za inhaliranje, v pretisnem omotu | Elpenhaler | Manjka element » <i>Vdihovalnik držite v pokončni legi</i> « in » <i>Ne izdihnite skozi ustnik po vdihu zdravila</i> «. |
| Flixotide Diskus, Seretide Diskus, Viani Diskus | Flixotide Diskus- flutikazon, Seretide Diskus- flutikazonijev propionat/ salmeterol, Viani Diskus- flutikazonijev propionat/ salmeterol | prašek za inhaliranje | Diskus | Manjka element » <i>Vdihovalnik držite v vodoravni legi</i> « |
| Pulmicort Turbuhaler | budezonid | prašek za inhaliranje | Turbuhaler | Manjka element » <i>Vodo izpljunite</i> «. |
| Ventilastin Novolizer | salbutamol | prašek za inhaliranje | Novolizer | Manjka element » <i>Ne izdihnite skozi ustnik po vdihu zdravila</i> «. |
| Onbrez Breezhaler, Seebri Breezhaler, Hirobrez Breezhaler, Oslif Breezhaler | Onbrez Breezhaler, Hirobrez Breezhaler, Oslif Breezhaler- indakaterol, Seebri Breezhaler- glikopironijev bromid | prašek za inhaliranje, kapsule | Breezhaler | Manjka element » <i>Ne izdihnite skozi ustnik po vdihu zdravila</i> «. |
| Bretaris Genuair | aklidinijev bromid | prašek za inhaliranje | Genuair (Novolizer) | Manjka element » <i>Ne izdihnite skozi ustnik po vdihu zdravila</i> «. |

| | | | | |
|-------------------------|--|--------------------------|-----------|---|
| Foster NEXThaler | beklometazondipr opionat/formotero lfumarat dihidrat | prašek za inhaliranje | NEXThaler | Manjkata elementa »Usta splaknite z vodo« in »Vodo izpljunite«. |
|-------------------------|--|--------------------------|-----------|---|

Legenda: pMDI- Vdihovalnik pod tlakom, ang. »pressurized Metered Dose Inhaler«

4.6 Sestava generičnega kontrolnega seznama elementov za vrednotenje pravilnosti tehnike uporabe inhalacijske terapije pri bolnikih z astmo ali/in KOPB

Naš končni izdelek prikazuje preglednica XVI. K preglednici spadajo tudi vprašanja pod njo.

Preglednica XVI: Generični kontrolni seznam elementov za vrednotenje pravilnosti tehnike uporabe inhalacijske terapije pri bolnikih z astmo ali KOPB

| | | | Bolnik je pravilno naredil element |
|----|--|--|------------------------------------|
| 1. | Pripravi vdihovalnik na uporabo | Odstrani pokrovček (velja za vdihovalnike pod tlakom) | |
| | | Odstrani pokrovček na vdihovalniku in na vmesniku (velja za vdihovalnike pod tlakom z vmesnikom) | |
| | | Odpre vdihovalnik (velja za vdihovalnike s suhim praškom) | |
| | | Pravilno nastavi en odmerek zdravila (velja za vdihovalnike s suhim praškom, razen za Twisthaler in NEXThaler) | |
| | | Pršilnik dobro pretrese, približno 3-4 krat (velja za suspenzije vdihovalnikov pod tlakom in vdihovalnik s suhim praškom Easyhaler) | |
| | | Pravilno vstavi vdihovalnik v vmesnik (velja za vdihovalnike pod tlakom z vmesniki) | |
| 2. | Vdihovalnik med procesom vdihovanja drži v pravilni legi | Vdihovalnik drži v pokončni legi (velja za vdihovalnike pod tlakom in za vdihovalnike s suhim praškom Turbuhaler, Twisthaler, Easyhaler, NEXThaler, Breezhaler in HandiHaler) | |
| | | Vdihovalnik drži v vodoravni legi (velja za vdihovalnike s suhim praškom z vdihovalniki Diskus ali Novolizer) | |
| 3. | Izdihne pred začetkom vdihovanja | Nežno izdihne pred začetkom vdihovanja zdravila (velja za vse vdihovalnike) | |
| | | Izdihne pred začetkom vdihovanja, a ne v vdihovalnik (velja za vdihovalnike s suhim praškom) | |
| 4. | Namesti ustnik v usta in ga tesno objemite z ustnicami | Namesti ustnik v usta in ga tesno objame z ustnicami (velja za vse vdihovalnike) | |
| 5. | Vdihne zdravilo skozi ustnik | Na začetku enakomernega in globokega vdiha, sproži en odmerek zdravila (velja za vdihovalnike pod tlakom in za vdihovalnike z vmesnikom, čeprav v tem primeru koordinacija lahko malo odstopa) | |
| | | Nadaljuje z enakomernim in globokim vdihom skozi usta- približno 3-5 sekund za odrasle ali 2 sekundi za otroke (velja za vdihovalnike pod tlakom in za vdihovalnike z vmesnikom) | |
| | | Močno in globoko vdihne (velja za vdihovalnike s suhim praškom) | |
| 6. | Zadrži dih | Zadrži dih za več kot 4 sekunde (velja za vse vdihovalnike) | |

Vprašanja bolniku:

V primeru, da imate predpisana dva odmerka zdravila oz. se odločite da boste vzeli dva odmerka, ali počakate med posameznima inhalacijama in če, koliko časa? (Vprašanje je namenjeno uporabnikom vdihovalnikov pod tlakom z ali brez vmesnika.)

(Pravilni odgovor je 30 sekund ali več. V nasprotnem primeru ob drugi sprožitvi odmerek ni popoln.)

Če, vidite, da je ostalo nekaj praška v kapsuli zdravila, ali ponovite postopek? (velja za enoodmerne vdihovalnike s suhimi praški)

(Pravilni odgovor je DA. Če bolnik vidi, da je nekaj praška ostalo mora postopek ponoviti da dobi celoten odmerek.)

Ali si po uporabi Vašega inhalacijskega zdravila splaknete usta z vodo? (velja za uporabnike inhalacijskih glukokortikoidov)

(Pravilen odgovor je DA. Z vidika varnosti moramo po uporabi inhalacijskih glukokortikoidov splakniti usta z vodo in vodo izpljuniti. S tem se izognemo neželenim učinkom kot so razjede v ustih in hripavost.)

Za vsak pravilno izveden element in pravilen odgovor na vprašanje, dobi bolnik 1 točko.

Vsak vprašalnik potrebuje tudi svoj način vrednotenja. Preglednica XVII prikazuje vse vdihovalnike, registrirane v Sloveniji, ki bi jih bolniki lahko uporabljali za zdravljenje astme ali KOPB. Zraven dopišemo število točk, ki jih je bolnik dosegel.

Preglednica XVII: Vdihovalniki, dostopni v Sloveniji (oktober 2013) s številom možnih točk (glede na zdravila, registrirana v Sloveniji)

| Vdihovalnik (obkroži) | Število možnih točk | Število doseženih točk |
|--|---------------------|------------------------|
| Vdihovalnik pod tlakom, suspenzija, vsebuje (tudi) IGK- <i>Seretide, Flixotide, Viani</i> | 10 | |
| Vdihovalnik pod tlakom, raztopina, vsebuje (tudi) IGK- <i>Foster, Formodual, Budiair</i> | 9 | |
| Vdihovalnik pod tlakom, suspenzija, vsebuje kratkodelujoči β_2 -agonist - <i>Salbusan, Serevent, Ventolin</i> | 9 | |
| Vdihovalnik pod tlakom, raztopina, vsebuje kratkodelujoči β_2 -agonist ali dolgodelujoči β_2 -agonist ali antiholinergik ali ciklezonid- <i>Atimos, Alvesco, Spiriva Respimat, Berodual</i> | 8 | |
| Vdihovalnik pod tlakom z vmesnikom, suspenzija, vsebuje (tudi) IGK- <i>Seretide, Flixotide, Viani</i> | 11 | |
| Vdihovalnik pod tlakom z vmesnikom, raztopina, vsebuje (tudi) IGK- <i>Alvesco, Foster, Formodual</i> | 10 | |
| Vdihovalnik pod tlakom z vmesnikom, suspenzija, vsebuje kratkodelujoč β_2 -agonist – <i>Salbusan, Serevent, Ventolin</i> | 10 | |
| Vdihovalnik pod tlakom z vmesnikom, raztopina, vsebuje dolgodelujoč β_2 -agonist ali antiholinergik- <i>Atimos, Spiriva Respimat</i> | 9 | |
| Večodmerni vdihovalnik s suhim praškom, vsebuje (tudi) IGK- <i>Budelin Novolizer, Budfor, Edoflo, Symbicort Turbuhaler, Flixotide Diskus, Seretide Diskus, Viani Diskus, Pulmicort Turbuhaler</i> | 9 | |
| Večodmerni vdihovalnik s suhim praškom vsebuje kratkodelujoči β_2 -agonist ali dolgodelujoči β_2 -agonist ali dolgodelujoči antiholinergik - <i>Oxis Turbuhaler, Ventilastin Novolizer, Inspiryl Turbuhaler, Bretaris Genuair</i> | 8 | |
| Enoodmerni vdihovalnik s suhim praškom, vsebuje (tudi) IGK- <i>Flamerio</i> | 10 | |
| Enoodmerni vdihovalnik s suhim praškom, vsebuje dolgodelujoči antiholinergik ali dolgodelujoči β_2 -agonist – <i>Onbrez Breezhaler, Seebri Breezhaler, Hirobrez Breezhaler, Oslif Breezhaler, Spiriva</i> | 9 | |
| <i>Easyhaler- Budesonid Orion Easyhaler</i> | 10 | |
| <i>Twisthaler, NEXThaler- Asmanex Twisthaler, Foster NEXThaler</i> | 8 | |

Legenda: IGK - inhalacijski glukokortikoid

5 RAZPRAVA

5.1 Rezultati pravilnosti tehnike uporabe inhalacijske terapije

Rezultati pravilnosti tehnike uporabe inhalacijskih zdravil so zaradi različnih načinov podajanja rezultatov težko enostavno predstavljeni.

Najprej smo si pogledali načine vrednotenja pravilnosti uporabe inhalacijskih zdravil.

Najvišji delež študij od obravnavanih 82 študij (ostali so bili pregledni članki in niso imeli rezultatov, temveč samo kontrolne sezname elementov) je pripadel vrednotenju pravilnosti vsakega elementa posebej (35,4 %). Takšne raziskave so imele rezultate izražene v deležu bolnikov, ki je pravilno opravil določen element ali pa so izračunali povprečje doseženih točk. Elemente so obravnavali enakovredno. S 34,1 % raziskav sledi kategorično vrednotenje. Elementi med seboj niso enakovredni, saj so raziskovalci bodisi na lastno pest bodisi s pomočjo preteklih raziskav, določili ključne elemente. Če jih bolnik ne izvede pravilno, njegova tehnika ni dobra, saj celoten odmerek zdravila ne more priti do tarčnega organa. V primeru, da pravilno izvede ključne elemente, a kljub temu zgreši pri nekaj elementih, je njegova tehnika zadovoljiva. Raziskovalci smatrajo, da je nekaj zdravila prišlo do pljuč. Uporabnik je ocenjen z optimalno tehniko, če pravilno izvede ključne in tudi ostale elemente pravilnosti. 14,6 % raziskav je zahtevalo, da bolnik pravilno izvede vse elemente kontrolnega seznama. Elementi so med seboj enakovredni, zato bi morali raziskovalci že predhodno smiselno sestaviti elemente in v kontrolni seznam elementov uvrstiti najpomembnejše. Nekaj raziskav (8,5 %) je imelo kontrolne sezname elementov z enakovrednimi elementi, za optimalno tehniko je moral bolnik izvesti pravilno vse elemente, za zadovoljivo pa določeno število. 4,9% študij pa je izdelalo posebne točkovnike. Postavili so številske relacije med posameznimi elementi.

V preglednicah III in IV je prikazano povprečje deleža bolnikov, ki je pravilno opravilo posamezen element. Zraven je pripisana še standardna deviacija. Namen tabel je ugotoviti, kateri elementi najpogosteje povzročajo bolnikom težave. Tako vemo, katere elemente moramo pri učenju posebej poudariti. Vdihovalnike smo zaradi velikega obsega podatkov razdelili v dve tabeli, v prvi (preglednica III) so pogostejši, v drugi (preglednica IV) pa manj pogosti vdihovalniki. Preglednici VII in VIII prikazujeta rezultate zdravstvenih delavcev (farmaceuti, medicinske sestre, študentje medicine in farmacije, zdravniki,

pulmologi). Nismo jih pomešali med bolnike, saj vdihovalnikov ne uporabljajo vsakodnevno, vendar pa kljub temu od njih pričakujemo poznavanje vdihovalnikov. Pri uporabi vdihovalnikov pod tlakom so bolniki najslabše naredili element »*Ponovi vdih*« (38,5±32,5 %), kar pomeni da niso počakali vsaj 30 sekund pred naslednjim vdihom. Težave jim je povzročal tudi element »*Izdih pred vdihom*« (pravilno 49,2±18,3 % bolnikov). Podobno so uporabniki vdihovalnikov pod tlakom z vmesnikom imeli težave z elementom »*Ne izdihni v vdihovalnik*« (pravilno 47,7±38,9 % bolnikov), čeprav se element ni pojavil pogosto in za omenjeni vdihovalnik niti ni smislen. Slabše so opravili še z izdihom pred in po inhalaciji zdravila (pravilno 62,3±26,9 % in 60,4±34,6 % bolnikov) ter z zadrževanjem diha (pravilno 60,1±13,8 % bolnikov). Bolniki z vdihovalniki s suhimi praški so najslabše izvedli elementa »*Drža telesa*« (pravilno 44±0 % bolnikov) in »*Izdih pred vdihom zdravila*« (pravilno 45,9±21,6 % bolnikov). Uporabniki Turbuhalerja in Diskusa so največkrat grešili pri elementu »*Izdih pred vdihom zdravila*« (pravilno 45,6±23,9 % in 43,5±26,4 % bolnikov). Bolniki s HandiHalerjem so imeli v primerjavi z ostalimi uporabniki dobre rezultate. Najpogosteje so grešili pri zadrževanju diha (pravilno 62,2±22,7 % bolnikov). Dobre rezultate so imeli tudi uporabniki Aerolizerja. Največjo težavo jim je predstavljala ponovitev vdihavanja (pravilno 59,0±15,6 % bolnikov). Najmanj uporabnikov Autohalerja je imelo pravilen element o enakomernem in globokem vdihu (62,6±14,2 %), najmanj bolnikov z Diskhalerjem pa o izdihu pred začetkom vdihovanja (62,0±8,7 %). Prav omenjeni element izdihavanja pred začetkom vdihovanja je pravilno izvedlo najmanj bolnikov (glede na ostale elemente) z Rotahalerjem (38,7±7,2 %), Cyclohalerjem (60 %), Pulvinalom (40,7 %), Easyhalerjem (45,5 %), Easi-Breathom (54,5 %) in Inhalerjem Ingelheim (88 %). Uporabniki Breezhalerja so imeli največ težav s ponovnim vdihom (pravilno 82,1 % bolnikov). V dveh študijah (28, 83) je bila kot pravilna tehnika uporabe vdihovalnikov pod tlakom navedena tehnika odprtih ust (ustnik približno 2 do 4 cm pred ustni), ki je posledica nekdane uporabe potisnega plina CFC. Element je pravilno izvedlo le 15,8 % bolnikov iz Brazilije in 11 % argentincev. Pravilnost tega elementa se je zaradi uvedbe HFA in posledično enostavnejše uporabe (ustnik v ustih) dvignila na 78,9±18,3 %.

Če potegnemo črto, so uporabniki vdihovalnikov skorajda povsod imeli težave z izdihom pred vdihom zdravila. Uporabniki enoodmernih vdihovalnikov pa še dodatno s ponovnim vdihom.

Zanimivo je, da zdravstvenim delavcem težav niso delali isti elementi kot bolnikom. Uporabniki vdihovalnikov pod tlakom so najslabše izvedli enakomeren in globok vdih ($46,3 \pm 24,1$ %), če pa temu dodamo še vmesnik, sta bila najslabša elementa o ponovitvi vdiha (42 ± 46 %) in o koordinaciji ($42 \pm 47,4$ %). Zdravstveno osebje, ki je poskušalo uporabljati Turbuhaler, je imelo slabe rezultate. Samo 9 % jih je pravilno držalo vdihovalnik, le 18 % pa je izdihnilo pred vdihom zdravila.

Najvišje povprečje točk do dosegli uporabniki Autohalerja (94,1 %), sledijo pa jim uporabniki Diskusa ($76,7 \pm 14,6$ %). Če je bila v raziskavo vključeno svetovanje o pravilni uporabi, so je povprečje točk prav pri vseh vdihovalnikih dvignilo. 96,2 % bolnikov z Diskhalerjem je imelo takoj vse elemente pravilno izvedene, kar predstavlja najvišji delež med vsemi vdihovalniki. Le $32 \pm 24,1$ % bolnikov, ki uporabljajo vdihovalnik pod tlakom, je naredilo prav vse elemente. Po intervenciji se je pri vseh vdihovalnikih dvignil delež bolnikov z vsemi pravilno opravljenimi elementi. Kar 98 % uporabnikov Diskhalerja je pravilno naredilo vse ključne elemente, najmanjši delež pa so dosegli uporabniki vdihovalnika pod tlakom ($39,3 \pm 34,6$ %). Največ bolnikov z optimalno tehniko je bilo uporabnikov Diskusa (63,6 %), zadovoljivo tehniko pa je imelo največ uporabnikov Autohalerja (89 %).

Pri zdravstvenih delavcih je bilo povprečje točk najvišje pri uporabi vdihovalnikov pod tlakom z vmesnikom ($76,4 \pm 1,8$ %), najvišji delež osebja z vsemi pravilnimi elementi je bil pri Turbuhalerju (61,2 %). Delež osebja z zadovoljivo tehniko je bil najvišji pri Rotahalerju (29 %), z optimalno pa pri Diskhalerju (54 %).

Nepravilna tehnika uporabe inhalacijskih zdravil ima svoje vzroke in posledice. Preučevani vzroki so bili starost, spol, izobrazba, rasa, mesečni dohodek, dolžina bolezni, poznavanje bolezni in zdravil, diagnoza KOPB v primerjavi z astmo, sočasna uporaba več vdihovalnikov in bralno razumevanje (preglednica X). Posledice pa so bile kakovost življenja, pljučna funkcija, stopnja dispneje, kašelj, zobni karies in nadzor nad astmo (preglednica IX).

Pravilnost tehnike uporabe inhalacijskih zdravil je povezana s starostjo bolnikov. Otroci nad 10 let imajo boljšo tehniko kot mlajši uporabniki (51, 52). Tehnika uporabe je najboljša pri bolnikih, starih 20-30 let, po starosti 65 let pa pade (40, 56, 57, 80, 73). Nekatere študije pa so pokazale, da starost ne vpliva na pravilnost uporabe vdihovalnikov (34, 70). Dve študiji sta pokazali, da spol ne vpliva na pravilnost (34, 70). V enem članku pa so pokazali, da več žensk pravilno uporablja vdihovalnik (28). Rasa ne vpliva na

pravilnost (64). Drug dejavnik, ki je povezan s pravilnostjo je izobrazbenost bolnikov. Višja izobrazba se odraža v boljši tehniki uporabe (51, 63, 68, 71). Ena raziskava je pokazala nasprotno. Bolniki z manj kot 9 leti šolanja so imeli boljšo tehniko (28). Dve raziskavi pa nista našli povezave med stopnjo izobrazbe in tehniko uporabe (34,70). Napovednik tehnike je tudi bralno razumevanje. Raziskovalci so v treh raziskavah potrdili, da boljše bralno razumevanje vodi k boljši tehniki (47, 59, 63). Ena raziskava je povezala boljši vid z boljšo tehniko uporabe (69). Napovedni dejavnik je tudi znanje o astmi oziroma o zdravilih za astmo. Bolniki z več znanja so imeli boljšo tehniko (44, 59). Dva avtorja ugotavljata, da je tudi neredna uporaba inhalacijskih glukokortikoidov (slaba vodljivost) povezana s slabšo tehniko uporabe (28, 44). V eni raziskavi pa omenjene trditve niso mogli potrditi, saj je imelo tudi nekaj nevodljivih bolnikov dobro tehniko (61). Slabšo tehniko so pokazali tudi bolniki, ki so imeli hkrati dva različna vdihovalnika (30, 36, 37). Za najslabšo kombinacijo sta se izkazala vdihovalnik pod tlakom in Turbuhaler (37). Tudi kognitivna oslabitev pripomore k slabši tehniki (54). Napovedni dejavnik za slabšo tehniko je tudi diagnoza KOPB v primerjavi z bronhialno astmo (73). Ne nazadnje pa je ena raziskava pokazala, da so večletne izkušnje z boleznijo povezane z boljšo tehniko (28), nasprotno pa trdi druga študija (30). Mesečni dohodek nima vpliva na pravilnost tehnike (71).

V kar sedmih raziskavah so raziskovalci uspeli dokazati, da se slaba tehnika uporabe vdihovalnikov odraža v slabšem nadzoru nad astmo (40, 44, 66, 72, 74, 75). Le eni študiji tega ni uspelo dokazati (77). Boljša tehnika uporabe ima posledice tudi v boljših rezultatih spirometričnih testov oziroma v boljši pljučni funkciji (62, 66, 67, 75). Konkretno se je omenjeno dejstvo odražalo tudi v manjšem nihanju PEF (75). Eni študiji pa ni uspelo formirati te povezave (31). Slaba tehnika je povezana tudi z večjo stopnjo dispneje, vendar trditev ni statistično signifikantno dokazana (76). Vendar zopet eni raziskavi tega ni uspelo dokazati (40). Kašelj je povezan s slabšo tehniko, a ne statistično signifikantno (76). Boljša kvaliteta življenja je povezana z boljšo tehniko, a ne statistično signifikantno (76). Trditve ni potrdila ena študija (31). Tudi na nastanek zobnega kariesa slaba tehnika nima vpliva (45). Raziskovalci so v nekaj študijah ovrednotili pravilnost uporabe vdihovalnikov in razumevanje tehnike pri zdravstvenem osebju. Farmacevti so v primerjavi z zdravniki bolje razlagali tehniko uporabe vdihovalnikov (78), medicinske sestre pa so pokazale boljšo tehniko kot zdravniki (79). Največ znanja o zdravilih so imeli respiratorni terapevti (primerjava z medicinskimi sestrami in zdravniki, 79). Ena študija je pokazala na ogromne razlike pri tehniki uporabe in znanju med dvema bolnišnicama (81).

5.2 Pregled in primerjava načinov vrednotenja- instrumentov

V pregledu raziskav smo našli 23 elementov pravilnosti uporabe inhalacijskih zdravil. Elemente smo podali na splošen način, saj smo se zaradi razlik med vdihovalniki morali izogniti številskim deskriptorjem (npr. »Zadrži dih za 10 sekund«). Raziskave so v največji meri posvetile pozornost vrednotenju tehnike uporabe vdihovalnikov pod tlakom (preglednica XI, 70 raziskav), kar pomeni, da je vdihovalnik zelo pogosto predpisan in da naši rezultati v veliki meri odražajo pravilnost njegove uporabe. Kar 35 raziskav se je osredotočilo na vrednotenje pravilnosti uporabe Turbuhalerja. Ta relativno nov vdihovalnik je plod intenzivnejšega preučevanja zlasti v zadnjem desetletju (le tretjina študij je bila izvedenih pred letom 2003). Veliko študij je preučevalo vdihovalnike pod tlakom z vmesniki. Razlog za dokaj visoko številko tiči v uporabnikih. Za otroke je priporočena uporaba vmesnika, ravno tako za starejše, ki ne morejo ustrezno izvesti koordinacije med sprožitvijo in inhalacijo. Med vdihovalnike s suhim praškom spada cela vrsta vdihovalnikov, vendar so jih raziskovalci v nekaterih primerih združili v nadpomenke.

Vsi večodmerni vdihovalniki s suhim praškom so imeli vrednoten element o pravilni nastavitvi enega odmerka. Kar v 87 % vseh raziskav Turbuhalerja (N=37) je bil prisoten element o pokončnem položaju vdihovalnika med uporabo. To je namreč bistveno za pravilno nastavitvev odmerka. Pri Diskusu in Diskhalerju drža ni tako pomembna, o čemer nam priča tudi delež študij s tem elementom (56 % in 0 %). Elementa »Izdih pred začetkom vdihovanja« in »Ne izdihni v vdihovalnik« sta bila prisotna v vsaj polovici vseh raziskav. Za pravilno uporabo vdihovalnikov je pomemben močen in hiter vdih. Element se pojavi v vseh kontrolnih seznamih vdihovalnikov s suhimi praški, razen pri HandiHalerju, kjer je v eni študiji kot pravilen element omenjen »Enakomeren in globok vdih«. V 50 % študij, ki preverjajo tehniko uporabe HandiHalerja, je prisoten element »Ponovi vdih«. Element se za razliko od vdihovalnikov pod tlakom, ne nanaša na čakanje med dvema vdihoma, ampak na ponovno vdihovanje v primeru, da je ostalo nekaj praška v kapsuli. Pri vdihovalnikih s suhim praškom smo zaznali, da se elementa »Izdih« in »Izdih stran od vdihovalnika« večinoma pojavljata skupaj. Pri večodmernih vdihovalnikih s suhim praškom se v polovici primerov pojavljata skupaj tudi »Splakni usta z vodo« in »Vodo izpljuni«. Element »Pretrsi vdihovalnik« večinoma ne podaja števila, kolikokrat moramo to storiti. Pri elementu »Izdih pred vdihom zdravila« pri vseh vrstah razen Autohalerja prevladuje dikcija »Popoln izdih (do rezidualnega volumna)«. Tretjina študij,

ki opisuje pravilnost uporabe vdihovalnikov pod tlakom in ima element o zadrževanju diha, je opredelila omenjeni element kot »Zadrži dih 10 sekund«. Vdihovalniki s suhim praškom in Autohaler kažejo drugačno sliko. Tretjina je za zadrževanje diha 10 sekund, druga tretjina pa za vsaj 5 sekund. Za zadnjo dikcijo je tudi večina raziskav z večodmernimi in enoodmernimi vdihovalniki s suhimi praški.

Element »Ponoven vdih« pri uporabnikih vdihovalnikov pod tlakom (brez ali z vmesnikom) pomeni čakanje vsaj 30 sekund do naslednjega vdiha, uporabnikom vdihovalnikov s suhim praškom pa ni potrebno čakati.

5.3 Ključni elementi pravilnosti uporabe inhalacijskih zdravil

Prav vse raziskave, ki so opredelile ključne elemente (definicija v metodah), so pri uporabi vdihovalnikov s suhimi praški omenile nastavitve odmerka ter močan in globok vdih. Kot ključni elementi nikoli niso bili omenjeni drža telesa, izdih po vdihu zdravila, zapiranje vdihovalnika in splakovanje ust. Prav tako med ključne elemente niso nikoli prišteli že sicer redkih elementov o predhodnem preverjanju čistoče in razprševanju v zrak po dolgotrajni neuporabi pršilnika. Visok delež raziskav je kot ključni element opredelil koordinacijo med vdihom in sprožitvijo, enakomeren in globok vdih in pretresanje vdihovalnika. Omenjeni elementi veljajo za vdihovalnike pod tlakom. Vse vrste vdihovalnikov imajo kot ključne elemente omenjene odstranitev pokrovčka, pravilno držo vdihovalnika in namestitev ustnika med ustnice. Pogost ključni element je izdih pred vdihom zdravila in njegova različica za vdihovalnike s suhim praškom »Ne izdihni v vdihovalnik«. Vdihovalnik pod tlakom z vmesnikom ima dodatno ključni element »Vstavi vdihovalnik v vmesnik« (50 % raziskav). Ostali elementi se kot ključni pojavljajo le v peščici raziskav. Mednje prištevamo »Kazalec na dnu vdihovalnika, palec pa pod ustnikom«, »Vdihovalnik vzame iz ust«, »Zadrži dih«, »Ne izdihne v vdihovalnik po zadrževanju diha« in »Vdihovalnik vzame iz ust«.

5.4 Pregled navodil za uporabo

S pregledom navodil za uporabo smo želeli preveriti stanje inhalacijskih zdravil na slovenskem trgu. Kontrolni seznam elementov smo želeli približati slovenskemu trgu. Iz pregleda navodil za uporabo smo ugotovili, da imamo na trgu vdihovalnike pod tlakom (suspenzije in raztopine), vdihovalnike pod tlakom z vmesnikom (Jet vmesnik), Turbuhaler, Diskus, Novolizer, Twisthaler, NEXThaler, Breezhaler, Handihaler, Elpenhaler in Easyhaler. Za vdihovalnike pod tlakom lahko posebej dobimo vmesnike, kot

so Volumatic, Aerochamber in Optichmaber. Ker so to medicinski pripomočki, navodil za uporabo nismo našli na spletni strani ZZZS. Iz navodil za uporabo smo nato razbrali elemente pravilnosti uporabe vdihovalnikov. Prikazani so v preglednici XIV. Našteli smo 24 potencialnih elementov. V primerjavi s študijami sta v navodilih za uporabo dodana elementa »Priprava novega vdihovalnika na uporabo« in »Pazi, da zdravilo ne uhaja na zgornji ali spodnji strani ali pri straneh ust« ni pa elementa o pravilni drži telesa. Priprava novega vdihovalnika na uporabo se nanaša na prvo uporabo, ko moramo vdihovalnik odstraniti iz sekundarne ovojnine.

5.5 Ugotavljanje pravilnosti zastavljenih navodil za uporabo v slovenskem jeziku glede na elemente pravilnosti uporabe vdihovalnikov

V navodilu za uporabo zdravila Foster NEXThaler, manjkata elementa o spiranju ust po uporabi vdihovalnika. Čeprav se elementa nista velikokrat pojavljala v študijah kot del pravilne uporabe vdihovalnikov menimo, da imata pomembno vlogo pri varnosti inhalacijskih glukokortikoidov. Glukokortikoidi zavirajo nastajanje protivnetnih dejavnikov, zato se lahko na tem področju razrastejo glivice ali bakterije. Ustna votlina je idealno okolje za glivično okužbo. Znaki glivične okužbe, ki je pogosta ob jemanju IGK so razjede v ustih in/ali hripavost. Ob rednem spiranju ust se močno zmanjša verjetnost okužbe. Ne vemo natančno, kako da proizvajalec ni vključil spiranja ust med navodila, a bi bilo vseeno dobro opozoriti bolnike tudi na to. Enako navodilo manjka zdravilu Alvesco. Po prebiranju študij pa smo ugotovili, da je ciklezonid pravzaprav predzdravilo, ki se aktivira v pljučih, manj pa v ustih in žrelu. Zato je koncentracija aktivnega glukokortikoida 1000- krat manjša kot pri ostalih vdihovalnikih (129). Zato sklepamo, da navodilo o spiranju ust pri Alvescu ni potrebno. Navodilu za uporabo Beroduala manjka časovno obdobje, po katerem lahko ponovimo vdih. Med dvema zaporednima vdihoma po navedbah avtorja Beaucage (16) moramo počakati 30 sekund, da se vdihovalnik napolni. V nasprotnem primeru je lahko odmerek nepopoln. Tudi navodilo za uporabo zdravila Asmanex Twisthaler je morda nepopolno. Ne omenja, da moramo pred vdihom zdravila izdihniti in sicer stran od vdihovalnika. Tega navodila ne vsebuje niti povzetek glavnih značilnosti zdravila, niti angleško navodilo za uporabo. Izdih pred vdihom zdravila je zelo pomemben, o čemer pričajo tudi študije (82). Ne vsebuje niti navodila, naj po spiranju ust vodo izpljunemo. Element je sicer sam po sebi samoumeven, a to ne pomeni, da ga vsi pravilno naredijo. Isti element manjka tudi zdraviloma Foster NEXThaler in Pulmicort

Turbuhaler. Zdravilom z vdihovalnikom Novolizer manjka navodilo o izogibanju izdihovanja v ustnik po vdihu zdravila. Ker spadajo med vdihovalnike s suhim praškom, bi bilo to potrebno. Ravno tako omenjeno zdravilo nima navodila o splakovanju ust, čeprav vsebuje IGK. Zdravila Budfor, Edoflo in Symbicort Turbuhaler imajo enaka navodila za uporabo in v nobenem ni priporočila, naj ne izdihnemo v vdihovalnik po vdihu zdravila. Vsi so vdihovalniki s suhim praškom. Enak podatek manjka zdravilom z vdihovalnikom Breezhaler, zdravilu Flamerio in zdravilu Bretaris Genuair. Zdravilu Flamerio manjka podatek naj vdihovalnik držimo pokončno. Vsem Diskusom manjka navodilo, naj držimo napravo horizontalno.

Čeprav smo zasledili potencialne pomanjkljivosti v navodilih za uporabo, vseeno lahko trdimo, da so dobro napisana. Kar se tiče pravilnosti uporabe, vsa navodila vsebujejo zadostne podatke. Malo manj je poudarka na varnosti ob uporabi IGK. Edina omembe vredna napaka je pri zdravilu Asmanex Twisthaler, ki nima omenjenega izdiha pred vdihom zdravila.

5.6 Sestava generičnega kontrolnega seznama elementov za vrednotenje pravilnosti tehnike uporabe inhalacijske terapije pri bolnikih z astmo ali/in KOPB

Kontrolni seznam elementov za vrednotenje pravilnosti tehnike prejetanja inhalacijske terapije smo sestavili na podlagi raziskav, s pomočjo slovenskih navodil za uporabo pa smo ga prilagodili slovenskim razmeram. Prvi element vključuje kar nekaj elementov, ki jih razumemo kot pripravo vdihovalnika na uporabo. Z uspešno opravljenim elementom zagotovimo funkcionalnost uporabljene naprave. Prvi trije elementi nadpomenke »*Pripravi vdihovalnik na uporabo*« se nanašajo na odpiranje naprave. V želji, da bi bile postavke čim bolj jasne, se prvi trije elementi nanašajo na odpiranje naprave. Pri vdihovalnikih pod tlakom je to pokrovček, pri vdihovalnikih pod tlakom z vmesniki sta običajno dva pokrovčka (pršilnik in vmesnik), za ostale vdihovalnike pa bolj ustreza dikcija »*Odprti vdihovalnik*«. V primeru, da vmesnik nima pokrovčka, pokrovček odstranimo le z vdihovalnika. Pomembno je tudi pretresanje vsebnika vdihovalnikov pod tlakom, ki so v obliki suspenzij. Za raztopine tega elementa ni potrebno narediti. V kontrolni seznam elementov smo na podlagi virov (16) zapisali okvirno število pretresanj vdihovalnika. Vdihovalnike pod tlakom, ki jih uporabljamo s pomočjo vmesnikov, moramo pred uporabo pravilno sestaviti. Izjemno pomemben element pa je tudi nastavljanje odmerka pri vdihovalnikih s suhim praškom. Drugi element se nanaša na pravilno držo vdihovalnikov

med samim postopkom uporabe. Za vdihovalnike s suhim praškom je element pomemben, saj bi z obračanjem po nastavitvi odmerka lahko del odmerka izgubili (padel bi ven). Turbuhaler pa moramo držati pokončno, če želimo pravilno nastaviti odmerek. Edino vdihovalnik Rotahaler moramo med vstavljanjem kapsule držati horizontalno, med vdihovanjem pa pokončno. Ker pa omenjenega vdihovalnika ni na slovenskem trgu, njegovih posebnih karakteristik ni v našem kontrolnem seznamu elementov. Element sm razdelili na dve podpomenki. Pod prvo spadajo vdihovalniki ki jih moramo držati pokončno, v drugo pa tisti, ki jih moramo držati v horizontalni legi. Med slednje spadata le dva: Diskus in Novolizer. Element o pravilni drži vdihovalnika smo vključili v kontrolni seznam elementov, ker so ga študije smatrale kot ključen element. Tudi v navodilih za uporabo je element skoraj obvezno prisoten. Tretji element obravnava izdih pred začetkom vdihovanja zdravila. Vključili smo ga zaradi njegove prisotnosti v raziskavah in navodilih za uporabo. Velikokrat nastopa kot ključen element. Tudi klinične študije kažejo, da je pred vdihom zdravila potreben normalen izdih (126). Pri tem opozarjamo na pojem normalen izdih. Forsiran izdih bi namreč lahko povzročil več škode kot koristi, saj bi lahko prišlo do bronhospazma. Za vdihovalnike s suhim praškom smo dodali izogibanje vdihovanju v ustnik oziroma v vdihovalnik. Vlaga v izdihanem zraku bi lahko v večji ali manjši meri povzročila aglomeracijo delcev, kar bi lahko privedlo do neenakomernosti odmerka. Vpliv vlage na velikost odmerka je predmet preučevanja številnih znanstvenikov. Raziskava, ki jo je izvedel Rau s sodelavci (126) je ugotovila, da se lahko odmerek zaradi vlage zmanjša iz 55 % na 20 %. Zmanjšanje pa traja 4 dni. Zaradi navedenega je pomembno, da se izogibamo takšnim situacijam. Četrty po vrsti je element »Namesti ustnik v usta in ga tesno objemite z ustnicami«. Na kontrolni seznam smo ga uvrstili, ker je bil prisoten v večini raziskav, veliko jih je smatralo da je to ključen element. Naveden je tudi v vseh navodilih za uporabo. Sam po sebi je sicer zelo samoumeven, kar pa ne pomeni, da je nepomemben. Ključen je tesen stik med ustnicami in ustnikom, saj le tako preprečimo uhajanje zdravila iz kotičkov ust. Hkrati moramo paziti, da ustnika ne ugriznemo. Pred uvedbo potisnega plina HFA je veljalo, da pri uporabi vdihovalnikov pod tlakom bolniki morajo ustnik držati pred usti (približno 2 do 4 cm). Plin CFC je namreč hladen, delci pa dosežejo zelo velike hitrosti, zato se lahko pojavi učinek hladnega freona. To pomeni, da bolnik zaradi nenadnega dotoka hladnega zraka na steno žrela preneha z vdihovanjem zdravila. Razdalja je bila pomembna tudi z vidika varnosti zdravila, saj so na ta način zmanjšali delež delcev, odloženih v ustni votlini. Bolniki so, po navedbah rezultatov študij

preverjanja tehnike uporabe vdihovalnikov, imeli težave z vzpostavljanjem in vzdrževanjem razdalje (28,83). Četrty element tako velja za vse vdihovalnike, tudi za tiste pod tlakom. Peti element obravnava samo tehniko vdihovanja. Za vdihovalnike pod tlakom je pomembna ustrezna koordinacija med vdihom in sprožitvijo. Začetek vdihovanja mora biti tik pred sprožitvijo ali ob sprožitvi, nikakor pa ne po sprožitvi. Nekoliko manj striktna so navodila za uporabo vdihovalnikov pod tlakom z vmesniki. Dovoljena je zakasnitev, vendar ne več kot 5 sekund. Dopusnejša naj bi bila tudi raba raztopin vdihovalnikov pod tlakom, vendar več kot ene raziskave na to temo nismo našli, zato previdnostno še vedno svetujemo ustrezno koordinacijo (127). Vdihovalnikom pod tlakom pripada tudi element o počasnem in globokem vdihu. Nikakor ni priporočen močan vdih. Nekateri vmesniki (Aerochamber, Optichamber) imajo nameščen zvočni signal, ki se sproži ob prehitrem vdihu. Ravno nasprotno pa se za pravilno uporabo vdihovalnikov s suhimi praški priporoča močan in globok vdih. Šibkejši vdih povzroči linearen tok delcev, zato se zmanjša delež delcev, odloženih v pljučih in poveča delež odložen v ustih. Za dosego optimalnega deleža delcev odloženih v pljuča potrebujemo turbulenten tok. Pri Handihalerju ob dosegu zadostnega inspiratornega pretoka zavibrira kapsula. Zadnji element je zadrževanje diha. Odločili smo se, da postavimo mejo pri 4 sekundah. 10 sekundno zadrževanje diha je namreč bolj učinkovito kot 4 sekundno. (16) Zadrževanje diha velja za vse vdihovalnike. Kontrolnemu seznamu smo dodali še 3 vprašanja bolnikom. Razlog za ugotavljanje pravilnosti uporabe vdihovalnikov v obliki vprašanj je predvsem praktičnost. Bolniki verjetno ob preverjanju tehnike ne bi ponovili postopka, ampak bi le povedali, da bodo ponovili. Ravno tako bi povedali za spiranje ust. Ker pa bi nekateri lahko nenamerno pozabili povedati, bi spraševalec sklepal da tega ne vedo. Rezultati bi bili lažno negativni. Zato smo se odločili vprašati bolnike. Vprašanja se nanašajo na zakasnitev drugega odmerka pri uporabi vdihovalnikov pod tlakom, na ponovitev uporabe enoodmernih vdihovalnikov s suhim praškom zaradi zaostalega zdravila v kapsuli po vdihu in na spiranje ust. Slednje se sicer ne pojavlja pogosto v raziskavah, a je pomembno z vidika varnosti. V članku avtorja Yokoyama (128) je edini pomembni dejavnik, ki vpliva na delež zdravila v ustih, čas do spiranja ust. Ponovitev vdiha ob ostanku zdravila v kapsuli je pogost element v kontrolnih seznamih in hkrati pomemben za celoten odmerek zdravila, zato smo ga vključili med elemente. Ponovitev vdiha po premoru je sicer redko del kontrolnega seznama raziskav, a smo ga vključili, saj bolnik ob nepravilnem postopanju ne dobi celotnega odmerka.

Kar nekaj elementov je izpadlo iz našega kontrolnega seznama. Element »*Priprava novega vdihovalnika na uporabo*«, ki je pogosto sestavni del navodil zajema predvsem odstranitev vdihovalnika iz sekundarne ovojnine. Elementa nismo vključili, ker bi bilo to težko preverjati (že odprti in pripravljene vdihovalniki). Element »*Preveri, če sta notranjost in zunanost ustnika suhi in čisti*« je sicer pomemben, a zaradi njega ni ogrožen celotni odmerek. Ker se le redko pojavi v raziskavah, ga nismo vključili. Ravno tako smo izključili element »*Pred prvo uporabo ali če bolnik vdihovalnika ni uporabljal že nekaj časa, razprši nekajkrat v tla ali v zrak*«. Velja za vdihovalnike pod tlakom. V primeru, da bolnik tega ne stori, lahko dobi manjši odmerek. Element je težko postaviti v okolje, v katerem želimo preverjati tehniko. Izključili smo tudi držo telesa. Nepravilnost elementa ne ogroža odmerka, poleg tega ni bil prisoten v kontrolnih seznamih večine raziskav. Odstranili smo element »*Kazalec na dnu vdihovalnika, palec pa pod ustnikom*«, ker ni bistven. Pomembno je, da pride do sprožitve odmerka. Nepomembnega elementa »*Vdihovalnik vzame iz ust pred izdihom*« nismo vključili, saj ne vpliva na količino prejetega odmerka. Element »*Izdih po vdihu zdravila*« je bil preveč samoumeven. Izključili smo tudi »*Ne izdihne skozi vdihovalnik po vdihu zdravila*«. Element se namreč ponovi. Tudi »*Zapri vdihovalnik*« se nam je zdel premalo pomemben.

Kontrolni list smo napisali v 3. osebi ednine, saj predpostavljamo, da ga bo izpolnjeval raziskovalec. Vprašanja smo napisali v 2. osebi ednine.

Točkovnik je izredno preprost. En pravilen element oziroma pravilen odgovor na vprašanje prinaša 1 točko. Odločili smo se za enakovrednost elementov, saj smo izbrali le ključne in pomembne elemente, poleg tega pa bi bilo izredno težko postaviti numerične relacije med enim in drugim elementom. Če pa bi se že odločili za ta korak, bi morali zbrati klinične študije, ki so vrednotile pomembnost posameznega elementa pravilnosti ali pa bi uteži določil nabor strokovnjakov.

V dodatku smo izdelali razpredelnico s številom možnih točk za posamezni vdihovalnik. Število vključenih elementov in posledično točk močno variira. Ločijo se elementi med vdihovalniki pod tlakom, vdihovalniki pod tlakom z vmesnikom in vdihovalniki s suhim praškom. Nadalje ločujemo vdihovalnike glede na prisotnost oziroma odsotnost glukokortikoidov. Vdihovalniki s suhim praškom in vdihovalniki pod tlakom se ločijo še glede na farmacevtsko obliko zdravila (kapsula, prašek, suspenzija, raztopina).

6 SKLEP

Naše ugotovitve:

- Na slovenskem trgu je veliko število različnih vdihovalnikov, ki imajo svoje značilnosti in posebnosti.
- Opazili smo, da je med elementi pravilnosti po številu napak izstopal »*Izdih pred vdihom zdravila*«. Bolniki namreč velikokrat pozabijo na ta element, posledice pa se lahko odražajo v manjšem prejetem odmerku.
- Iz rezultatov raziskav smo ugotovili, da ima nepravilna tehnika uporabe vdihovalnikov napovedne dejavnike in posledice. Med vzroke prištevamo starost, izobrazbo, spol, znanje o astmi in zdravljenju, diagnozo KOPB, dolžino bolezni, bralno razumevanje, kognitivno oslabitev in sočasno uporabo različnih vdihovalnikov. Posledice nepravilne tehnike pa se kažejo v nadzoru nad astmo, kvaliteti življenja, pljučni funkciji, stopnji dispneje in kašlju.
- Raziskovalci so v večini primerov bolnikom vrednotili vsak posamezen element, redkeje so gledali povprečne točk, še redkeje pa naredili svoje točkovnike.
- Ugotovili smo, da je zelo resna težava vdihovalnikov pod tlakom koordinacija med vdihom in sprožitvijo. Njen pomen se zmanjša z uporabo vmesnikov z velikim volumnom in raztopin vdihovalnikov pod tlakom. Koordinacija ni potrebna pri vdihovalnikih za aktivacijo z vdihom in pri vdihovalnikih s suhim praškom.
- Element »*Izdihne pred vdihom zdravila*« je napisan v večini slovenskih navodil za uporabo zdravila, manjka le v navodilu za uporabo vdihovalnika Asmanex Twisthaler.

7 LITERATURA

1. Ribarič S: Temelji patološke fiziologije, 2009; 223-228
2. Braman SS: The global burden of asthma. *Chest* 2006 Jul;130(1):4S-12S
3. Sembajwe G, Cifuentes M, Tak SW, Kriebel D, Gore R, Punnett L: National income, self-reported wheezing and asthma diagnosis from the World Health Survey. *Eur Respir J* 2010; 35: 279–286
4. Šuškovič S, Camlek T, Gril M, Hudoklin I, Klobučar A, Koren I, Koterle M, Terzin Krajnovič L, Mežnar B, Silič A: Prevalenca astme pri odraslih v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 2011; 80: 451–457
5. Koren I: Prevalenca astme v koroški regiji. *Zdrav Vestn* 2011; 80: 246–57
6. Šuškovič S: Raziskava o odraslih in otroških bolnikih z astmo v Sloveniji. *Zdrav vestn* 2003; 72: 367–72
7. Bajrovič F, Ribarič S: Seminarji iz patološke fiziologije. 64-72
8. Debeljak A: Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB). *Med razgl* 2003; 42: 257–276
9. National Asthma Education and Prevention Program: Expert panel report III: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, 2007. (NIH publication no. 08-4051).
<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf> (Dostop 16.8.2013).
10. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network: British Guideline on the Management of Asthma. May 2008 (Revised January 2012).
<http://www.brit-thoracic.org.uk/Portals/0/Guidelines/AsthmaGuidelines/sign101%20Jan%202012.pdf> (Dostop 16.8.2013)
11. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2012. www.ginasthma.org (Dostop 16.8.2013).
12. The global initiative for chronic obstructive lung disease.
http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf (Dostop 16.8.2013).
13. Anderson PJ: History of aerosol therapy: liquid nebulization to MDIs to DPIs. *Respir Care* 2005; 50(9): 1139-50

14. Rau JL: The inhalation of drugs: advantages and problems. *Respir Care* 2005; 50(3): 367-82
15. Sanders M: Inhalation therapy: An historical review. *Prim Care Resp J* 2007; 16(2): 71-81
16. Beaucage D, Nesbitt S: Using inhalation devices, Ch6. <http://www.bcdecker.com/SampleOfChapter/1-55009-174-3.pdf> (Dostop 16.8.2013)
17. Smith J, Tiner R: Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use. *Lancet* 2011; 378 (9795): 982
18. Prime D, Atkins PJ, Slater A, Sumbly B: Review of dry powder inhalers. *Advanced Drug Delivery Reviews* 1997; 26: 51 –58
19. Newman SP, Busse WW: Evolution of dry powder inhaler design, formulation, and performance. *Respir Med* 2002; 96(5): 293-304
20. Fenton C, Keating GM, Plosker GL: Novolizer. A Multidose Dry Powder Inhaler. *Drugs* 2003; 63(22); 2437-2445
21. Centralna baza zdravil. www.cbz.si, (Dostop 12.6.2013)
22. Dolovich MB, Dhand R: Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use. *Lancet* 2011; 377(9770): 1032-45
23. Rubin BK: Air and soul: the science and application of aerosol therapy. *Respir Care* 2010; 55(7): 911-21
24. Brocklebank D, Ram F, Wright J, Barry P, Cates C, Davies L, Douglas G, Muers M, Smith D, White J: Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airways disease: a systematic review of the literature. *Health Technol Assess* 200; 5(26) :1-149
25. Smith J, Tiner R: Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use. *Lancet* 2011; 378(9795): 982
26. Dalby R, Spallek M, Voshaar T: A review of the development of RespiMat® Soft Mist™ Inhaler. *International Journal of Pharmaceutics* 2004; 283: 1–9
27. Newman SP, Brown J, Steed KP, Reader SJ, Kladders H: Lung deposition of fenoterol and flunisolide delivered using novel device for inhaled medicines. *Chest* 1998;113: 957–63

28. Coelho AC, Souza-Machado A, Leite M, Almeida P, Castro L, Cruz CS, Stelmach R, Cruz AA: Use of inhaler devices and asthma control in severe asthma patients at a referral center in the city of Salvador, Brazil. *J Bras Pneumol* 2011; 37(6): 720-8
29. Basheti IA, Reddel HK, Armour CL, Bosnic-Anticevich SZ: Counseling about turbuhaler technique: needs assessment and effective strategies for community pharmacists. *Respir Care* 2005; 50(5): 617-23
30. Batterink J, Dahri K, Aulakh A, Rempel C: Evaluation of the use of inhaled medications by hospital inpatients with chronic obstructive pulmonary disease. *Can J Hosp Pharm* 2012; 65(2): 111-8
31. Ozkaya E, Samanci N, Güler N: Evaluation of the Standardized MDI-Spacer Checklist on Pediatric Asthma Management. *Journal of Asthma & Allergy Educators* 2010; 1: 144-9
32. Molimard M, Raheison C, Lignot S, Depont F, Abouelfath A, Moore N: Assessment of handling of inhaler devices in real life: an observational study in 3811 patients in primary care. *J Aerosol Med* 2003;16(3): 249-54
33. Hagemolen of ten Have W, van de Berg NJ, Bindels PJ, van Aalderen WM, van der Palen J: Assessment of inhalation technique in children in general practice: increased risk of incorrect performance with new device. *J Asthma* 2008; 45(1):67-71
34. van der Palen J, Klein JJ, Kerkhoff AH, van Herwaarden CL: Evaluation of the effectiveness of four different inhalers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995; 50(11): 1183-7
35. Basheti IA, Qunaibi E, Bosnic-Anticevich SZ, Armour CL, Khater S, Omar M, Reddel HK: User error with Diskus and Turbuhaler by asthma patients and pharmacists in Jordan and Australia. *Respir Care* 2011; 56(12): 1916-23
36. Alotaibi S, Hassan WM, Alhashimi H: Concurrent use of metered dose inhalers without spacer and dry powder inhalers by asthmatic children adversely affect proper inhalation technique. *Internet J Pediatr Neonatol* 2011;13(1): 1-10
37. van der Palen J, Klein JJ, van Herwaarden CL, Zielhuis GA, Seydel ER: Multiple inhalers confuse asthma patients. *Eur Respir J* 1999; 14(5): 1034-7
38. van der Palen J, Klein JJ, Kerkhoff AH, van Herwaarden CL, Seydel ER: Evaluation of the long-term effectiveness of three instruction modes for inhaling medicines. *Patient Educ Couns* 1997; 32(1): 87-95

39. van der Palen J, Klein JJ, Schildkamp AM: Comparison of a new multidose powder inhaler (Diskus/Accuhaler) and the Turbuhaler regarding preference and ease of use. *J Asthma* 1998; 35(2): 147-52
40. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, Cinti C, Lodi M, Martucci P, Serra M, Scichilone N, Sestini P, Aliani M, Neri M: Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med* 2011; 105(6): 930-8
41. Mehuys E, Boussery K, Adriaens E, Van Bortel L, De Bolle L, Van Tongelen I, Remon JP, Brusselle G: COPD management in primary care: an observational, community pharmacy-based study. *Ann Pharmacother* 2010; 44(2): 257-66
42. Borgström L, Asking L, Thorsson L: Idealhalers or realhalers? A comparison of Diskus and Turbuhaler. *Int J Clin Pract* 2005; 59(12): 1488-95
43. Baba K, Tanaka H, Nishimura M, Yokoe N, Takahashi D, Yagi T, Yamaguchi E, Maeda Y, Muto T, Hasegawa T: Age-dependent deterioration of peak inspiratory flow with two kinds of dry powder corticosteroid inhalers (Diskus and Turbuhaler) and relationships with asthma control. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2011; 24(6): 293-301
44. Al-Jahdali H, Ahmed A, Al-Harbi A, Khan M, Baharoon S, Bin Salih S, Halwani R, Al-Muhsen S: Improper inhaler technique is associated with poor asthma control and frequent emergency department visits. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013; 9(1) :8
45. Boskabady M, Nematollahi H, Boskabady MH: Effect of inhaled medication and inhalation technique on dental caries in asthmatic patients. *Iran Red Crescent Med J* 2012; 14(12): 816-21
46. Roy A, Battle K, Lurslurchachai L, Halm EA, Wisnivesky JP: Inhaler device, administration technique, and adherence to inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Prim Care Respir J* 2011; 20(2): 148-54
47. Kiser K, Jonas D, Warner Z, Scanlon K, Shilliday BB, DeWalt DA: A randomized controlled trial of a literacy-sensitive self-management intervention for chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Gen Intern Med* 2012; 27(2): 190-5
48. Haughney J, Price D, Kaplan A, Chrystyn H, Horne R, May N, Moffat M, Versnel J, Shanahan ER, Hillyer EV, Tunsäter A, Bjermer L: Achieving asthma control in

- practice: understanding the reasons for poor control. *Respir Med* 2008; 102(12): 1681-93
49. Chapman KR, Fogarty CM, Peckitt C, Lassen C, Jadayel D, Dederichs J, Dalvi M, Kramer B: Delivery characteristics and patients' handling of two single-dose dry-powder inhalers used in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; 6: 353-63
 50. Öztürk C, Kaya A, Bilgin C, Yücesoy L, İkidağ B, Demirel M, Başlılar Ş, Şaylan B, Senol T, Ağanoğlu S, Can G, Doğrul MI, Çam M, Erdoğan N, Batum Ö, Turan MO, Demir C, Torun Ş, Cirit M, Turan M, Keleşoğlu A, Yaşar S, Uzunay Ö, Melek K, Altıparmak O: Evaluation of inhaler technique and patient satisfaction with fixed-combination budesonide/formoterol dry-powder inhaler in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): data on real-life clinical practice in Turkey. *Tuberk Toraks* 2012; 60(4): 301-13
 51. Deerojanawong J, Promsaka na Sakolnakorn V, Prapphal N, Hanrutakorn C, Sritippayawan S: Evaluation of metered-dose inhaler administration technique among asthmatic children and their caregivers in Thailand. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2009; 27(2-3): 87-93
 52. Sleath B, Ayala GX, Gillette C, Williams D, Davis S, Tudor G, Yeatts K, Washington D: Provider demonstration and assessment of child device technique during pediatric asthma visits. *Pediatrics* 2011; 127(4): 642-8
 53. Patterson EE, Brennan MP, Linskey KM, Webb DC, Shields MD, Patterson CC: A cluster randomised intervention trial of asthma clubs to improve quality of life in primary school children: the School Care and Asthma Management Project (SCAMP). *Arch Dis Child* 2005; 90(8): 786-91
 54. Allen SC, Jain M, Ragab S, Malik N: Acquisition and short-term retention of inhaler techniques require intact executive function in elderly subjects. *Age Ageing* 2003; 32(3): 299-302
 55. Walia M, Paul L, Satyavani A, Lodha R, Kalaivani M, Kabra SK: Assessment of inhalation technique and determinants of incorrect performance among children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41(11): 1082-7
 56. Dahl R, Backer V, Ollgaard B, Gerken F, Kesten S: Assessment of patient performance of the HandiHaler compared with the metered dose inhaler four weeks after instruction. *Respir Med* 2003; 97(10): 1126-33

57. Wieshammer S, Dreyhaupt J: Dry powder inhalers: which factors determine the frequency of handling errors? *Respiration* 2008; 75(1): 18-25
58. Moore AC, Stone S: Meeting the needs of patients with COPD: patients' preference for the Diskus inhaler compared with the Handihaler. *Int J Clin Pract* 2004; 58(5): 444-50
59. Paasche-Orlow MK, Riekert KA, Bilderback A, Chanmugam A, Hill P, Rand CS, Brancati FL, Krishnan JA: Tailored education may reduce health literacy disparities in asthma self-management. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(8): 980-6
60. Minai BA, Martin JE, Cohn RC: Results of a physician and respiratory therapist collaborative effort to improve long-term metered-dose inhaler technique in a pediatric asthma clinic. *Respir Care* 2004; 49(6): 600-5
61. Campos A, Reyes J, Torres M: Therapeutic compliance among asthma patients in an allergy clinic: third evaluation (SEGARIA Project). *Allergol Immunopathol (Madr)* 2006; 34(4) :141-5
62. Vichyanond P, Phanichyakarn P, Omar AH, Tam A, Wong E: Ease of handling and efficacy of Bricanyl Turbuhaler in Asian asthmatic children. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1994; 12(1): 1-6
63. Williams MV, Baker DW, Honig EG, Lee TM, Nowlan A: Inadequate literacy is a barrier to asthma knowledge and self-care. *Chest* 1998; 114(4): 1008-15
64. Hartert TV, Windom HH, Peebles RS Jr, Freidhoff LR, Togias A: Inadequate outpatient medical therapy for patients with asthma admitted to two urban hospitals. *Am J Med* 1996; 100(4): 386-94
65. Jackevicius CA, Chapman KR: Inhaler education for hospital-based pharmacists: how much is required? *Can Respir J* 1999; 6(3): 237-44
66. Giraud V, Roche N: Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. *Eur Respir J* 2002; 19(2): 246-51
67. Fuller HD: Comparison of two chamber devices in patients using a metered-dose inhaler with satisfactory technique. *CMAJ* 1986;135(6): 625-9
68. Al Hasaan MI: Assessment of inhaler technique in patients attending a chest hospital in Riyadh city. *Int.J.Pharmacol* 2009; 5(3): 232-235
69. Press et al: Misuse of Respiratory Inhalers in Hospitalized Patients with Asthma or COPD. *J Gen Intern Med* 2011; 26(6): 635-42

70. Hämmerlein A, Müller U, Schulz M: Pharmacist-led intervention study to improve inhalation technique in asthma and COPD patients. *J Eval Clin Pract* 2011; 17(1): 61-70
71. Lee SM, Chang YS, Kim CW, Kim TB, Kim SH, Kwon YE, Lee JM, Lee SK, Jeong JW, Park JW, Cho SH, Moon HB, Jee YK: Skills in handling turbuhaler, diskus, and pressurized metered-dose inhaler in korean asthmatic patients. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011; 3(1): 46-52
72. Giraud V, Allaert FA, Roche N: Inhaler technique and asthma: feasibility and acceptability of training by pharmacists. *Respir Med* 2011; 105(12): 1815-22
73. Khassawneh BY, Al-Ali MK, Alzoubi KH, Batarseh MZ, Al-Safi SA, Sharara AM, Alnasr HM: Handling of inhaler devices in actual pulmonary practice: metered-dose inhaler versus dry powder inhalers. *Respir Care* 2008; 53(3): 324-8
74. Molimard M, Le Gros V: Impact of patient-related factors on asthma control. *J Asthma* 2008; 45(2): 109-13
75. Basheti IA, Armour CL, Bosnic-Anticevich SZ, Reddel HK: Evaluation of a novel educational strategy, including inhaler-based reminder labels, to improve asthma inhaler technique. *Patient Educ Couns* 2008; 72(1): 26-33
76. Hesselink AE, Penninx BW, Wijnhoven HA, Kriegsman DM, van Eijk JT: Determinants of an incorrect inhalation technique in patients with asthma or COPD. *Scand J Prim Health Care* 2001; 19(4): 255-60
77. Verver S, Poelman M, Bögels A, Chisholm SL, Dekker FW: Effects of instruction by practice assistants on inhaler technique and respiratory symptoms of patients. A controlled randomized videotaped intervention study. *Fam Pract* 1996; 13(1): 35-40
78. Kamps AW, van Ewijk B, Roorda RJ, Brand PL: Poor inhalation technique, even after inhalation instructions, in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29(1): 39-42
79. Hanania NA, Wittman R, Kesten S, Chapman KR: Medical personnel's knowledge of and ability to use inhaling devices. Metered-dose inhalers, spacing chambers, and breath-actuated dry powder inhalers. *Chest* 1994; 105(1): 111-6
80. van Beerendonk I, Mesters I, Mudde AN, Tan TD: Assessment of the inhalation technique in outpatients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease using a metered-dose inhaler or dry powder device. *J Asthma* 1998; 35(3): 273-9

81. Interiano B, Guntupalli KK: Metered-dose inhalers. Do health care providers know what to teach? *Arch Intern Med* 1993; 153(1): 81-5
82. Self TH, Pinner NA, Sowell RS, Headley AS: Does It Really Matter What Volume to Exhale Before Using Asthma Inhalation Devices? *J Asthma* 2009; 46(3): 212-6
83. Raimondi GA, Menga G, Rizzo O, Mercurio S: Adequacy of outpatient management of asthma patients admitted to a state hospital in Argentina. *Respirology*. 2005; 10(2): 215-22
84. Haughney J, Price D, Barnes NC, Virchow JC, Roche N, Chrystyn H: Choosing inhaler devices for people with asthma: current knowledge and outstanding research needs. *Respir Med* 2010; 104(9): 1237-45
85. Martin MA, Mosnaim GS, Rojas D, Hernandez O, Sadowski LS: Evaluation of an asthma medication training program for immigrant Mexican community health workers. *Prog Community Health Partnersh* 2011; 5(1): 95-103
86. Dalcin Pde T, Grutcki DM, Laporte PP, Lima PB, Viana VP, Konzen GL, Menegotto SM, Fonseca MA, Pereira RP: Impact of a short-term educational intervention on adherence to asthma treatment and on asthma control. *J Bras Pneumol* 2011; 37(1): 19-27
87. Kim SH, Kwak HJ, Kim TB, Chang YS, Jeong JW, Kim CW, Yoon HJ, Jee YK: Inappropriate techniques used by internal medicine residents with three kinds of inhalers (a metered dose inhaler, Diskus, and Turbuhaler): changes after a single teaching session. *J Asthma* 2009; 46(9): 944-50
88. Price D, Bosnic-Anticevich S, Briggs A, Chrystyn H, Rand C, Scheuch G, Bousquet J: Inhaler competence in asthma: common errors, barriers to use and recommended solutions. *Respir Med* 2013; 107(1): 37-46
89. Sanchis J, Corrigan C, Levy ML, Viejo JL: Inhaler devices - From theory to practice. *Respir Med* 2013; 107(4): 495-502
90. Papi A, Haughney J, Virchow JC, Roche N, Palkonen S, Price D: Inhaler devices for asthma: a call for action in a neglected field. *Eur Respir J* 2011; 37(5): 982-5
91. Melani AS, Canessa P, Coloretti I, DeAngelis G, DeTullio R, Del Donno M, Giacobbe R, Scarlato I, Serafini A, Barbato N, Vaghi A, Sestini P: Inhaler mishandling is very common in patients with chronic airflow obstruction and long-term home nebuliser use. *Respir Med* 2012; 106(5): 668-76

92. Santos Dde O, Martins MC, Cipriano SL, Pinto RM, Cukier A, Stelmach R: Pharmaceutical care for patients with persistent asthma: assessment of treatment compliance and use of inhaled medications. *J Bras Pneumol* 2010; 36(1): 14-22
93. Lareau SC, Hodder R: Teaching inhaler use in chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Am Acad Nurse Pract* 2012; 24(2): 113-20
94. Nelson P, Young HN, Knobloch MJ, Griesbach SA: Telephonic monitoring and optimization of inhaler technique. *Telemed J E Health* 2011; 17(9): 734-40
95. Angelini L, Robles-Ribeiro PG, Carvalho-Pinto RM, Ribeiro M, Cukier A, Stelmach R: Two-year evaluation of an educational program for adult outpatients with asthma. *J Bras Pneumol* 2009; 35(7): 618-27
96. Buist AS, Vollmer WM, Wilson SR, Frazier EA, Hayward AD: A randomized clinical trial of peak flow versus symptom monitoring in older adults with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(10): 1077-87
97. Rönmark E, Jögi R, Lindqvist A, Haugen T, Meren M, Loit HM, Sairanen U, Sandahl A, Lundbäck B: Correct use of three powder inhalers: comparison between Diskus, Turbuhaler, and Easyhaler. *J Asthma* 2005; 42(3): 173-8
98. Costa Mdo R, Oliveira MA, Santoro IL, Juliano Y, Pinto JR, Fernandes AL: Educational camp for children with asthma. *J Bras Pneumol* 2008; 34(4): 191-5
99. Drakeford PA, Davis AM, van Asperen PP: Evaluation of a paediatric asthma education package for health professionals. *J Paediatr Child Health* 2007; 43(5): 342-52
100. Owayed A, Al-Ateeqi W, Behbehani N: Proficiency of pediatricians in the use of inhaled medication delivery systems for the management of asthma. *J Asthma* 2006; 43(6): 459-62
101. Gracia-Antequera M, Morales Suárez-Varela M: An intervention to improve the inhalatory technique of children and adolescents with asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1999; 27(5): 255-60
102. Perneger TV, Sudre P, Muntner P, Uldry C, Courteheuse C, Naef AF, Jacquemet S, Nicod L, Rochat T, Assal JP: Effect of patient education on self-management skills and health status inpatients with asthma: a randomized trial. *Am J Med* 2002; 113(1): 7-14

103. Christiansen SC, Martin SB, Schleicher NC, Koziol JA, Mathews KP, Zuraw BL: Evaluation of a school-based asthma education program for inner-city children. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100(5): 613-7
104. Erickson SR, Chang A, Johnson CE, Gruppen LD: Lecture versus Web tutorial for pharmacy students' learning of MDI technique. *Ann Pharmacother*. 2003; 37(4): 500-5
105. Erickson SR, Landino HM, Zarowitz BJ, Kirking DM: Pharmacists' understanding of patient education on metered-dose inhaler technique. *Ann Pharmacother* 2000; 34(11): 1249-56
106. Amirav I, Goren A, Kravitz RM, Pawlowski NA: Physician-targeted program on inhaled therapy for childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95(4): 818-23
107. Lee-Wong M, Mayo PH: Results of a programme to improve house staff use of metered dose inhalers and spacers. *Postgrad Med J* 2003; 79(930): 221-5
108. Kelcher S, Brownoff R: Teaching residents to use asthma devices. Assessing family residents' skills and a brief intervention. *Can Fam Physician* 1994; 40: 2090-5
109. Numata Y, Bourbeau J, Ernst P, Duquette G, Schwartzman K: Teaching time for metered-dose inhalers in the emergency setting. *Chest* 2002; 122(2): 498-504
110. O'Donnell J, Birkinshaw R, Burke V, Driscoll PA: The ability of A&E personnel to demonstrate inhaler technique. *J Accid Emerg Med* 1997; 14(3): 163-4
111. Hilton S: An audit of inhaler technique among asthma patients of 34 general practitioners. *Br J Gen Pract* 1990; 40(341): 505-6
112. Joels C: Protocol for assessing inhaler technique in patients with asthma. *Nurs Stand* 2012; 26(19): 43-7
113. National Asthma Council Australia
http://www.nationalasthma.org.au/uploads/content/237-Inhaler_technique_in_adults_with_asthma_or_COPD.pdf (Dostop 13.4.2013)
114. Allen SC, Ragab S: Ability to learn inhaler technique in relation to cognitive scores and tests of praxis in old age. *Postgrad Med J* 2002; 78: 37-39

115. AL-Doghim IA: Evaluation of Inhalation Technique of Metered Dose Inhaler (MDI) and Dry Powder Inhaler- Turbuhaler (DPI) among Pediatric Patients with Asthma. stran 1-13
116. Broeders ME, Sanchis J, Levy ML, Crompton GK, Dekhuijzen PN; ADMIT Working Group: The ADMIT series--issues in inhalation therapy. 2. Improving technique and clinical effectiveness. *Prim Care Respir J* 2009; 18(2): 76-82
117. Melani AS: Inhalatory therapy training: a priority challenge for the physician. *ACTA BIOMED* 2007; 78: 233-245
118. Basheti IA, Armour CL, Reddel HK, Bosnic-Anticevich SZ: Long-term maintenance of pharmacists' inhaler technique demonstration skills. *Am J Pharm Educ* 2009; 73(2): 1-8
119. García-Cárdenas V, Sabater-Hernández D, García-Corpas JP, Faus MJ, Martínez-Martínez F, Benrimoj SI: Errors in Turbuhaler technique in a Spanish population of asthmatic patients. *Respir Care* 2012; 57(5): 817-8
120. Cain WT, Cable G, Oppenheimer JJ: The ability of the community pharmacist to learn the proper actuation techniques of inhaler devices. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(6): 918-20
121. Yawn BP, Colice GL, Hodder R: Practical aspects of inhaler use in the management of chronic obstructive pulmonary disease in the primary care setting. *International Journal of COPD* 2012; 7: 495–502
122. Osman A, Ahmed Hassan IS, Ibrahim MIM: Are Sudanese community pharmacists capable to prescribe and demonstrate asthma inhaler devices to patrons? A mystery patient study. *Pharmacy Practice (Internet)* 2012; 10(2): 110-115
123. Newman SP: Inhaler treatment options in COPD. *Eur Respir Rev* 2005; 14: 96, 102–108
124. Van Der Palen J, Eijsvogel MM, Kuipers BF, Schipper M, Vermue NA: Comparison of the Diskus inhaler and the Handihaler regarding preference and ease of use. *J Aerosol Med* 2007; 20(1): 38-44
125. Jones JS, Holstege CP, Riekse R, White L, Bergquist T: Metered-dose inhalers: do emergency health care providers know what to teach? *Ann Emerg Med.* 1995; 26(3): 308-11

126. Rau JL: Practical problems with aerosol therapy in COPD. *Respir Care*. 2006; 51(2): 158-72
127. Robinson CA, Tsourounis C: Inhaled corticosteroid metered-dose inhalers: how do variations in technique for solutions versus suspensions affect drug distribution? *Ann Pharmacother*. 2013; 47(3): 416-20
128. Yokoyama H, Yamamura Y, Ozeki T, Iga T, Yamada Y: Analysis of relationship between peak inspiratory flow rate and amount of drug delivered to lungs following inhalation of fluticasone propionate with a Diskhaler. *Biol Pharm Bull* 2007; 30(1): 162-4
129. Nave R: Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of inhaled ciclesonide. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48(4): 243-52

PRILOGA

Preglednica XVIII: Prikaz elementov kontrolnega seznama za Turbuhaler, Diskus in Diskhaler ter delež študij, v katerih se določen element pravilnosti pojavi

| Element pravilnosti | Turbuhaler (N=37) | Diskus (N=25) | Diskhaler (N=6) |
|---|---|---|---|
| | Delež študij, v katerih se element pravilnosti pojavi (%) | Delež študij, v katerih se element pravilnosti pojavi (%) | Delež študij, v katerih se element pravilnosti pojavi (%) |
| Odstrani pokrovček. | 63 | 84 | / |
| Nastavi odmerek. | 100 | 100 | 100 |
| Vdihovalnik drži v pravilni legi. | 87 | 56 | / |
| Pravilna drža telesa. | 8 | 4 | 33 |
| Izdihne pred začetkom vdihovanja. | 79 | 76 | 83 |
| Ne izdihne skozi vdihovalnik. | 68 | 80 | 50 |
| Namesti ustnik v usta in ga tesno objame z ustnicami. | 76 | 80 | 50 |
| Močan in globok vdih. | 100 | 100 | 100 |
| Vdihovalnik vzame iz ust pred izdihom. | 13 | 16 | / |
| Zadrži dih. | 68 | 68 | 83 |
| Izdihne po vdihu zdravila. | 47 | 40 | 50 |
| Ne izdihne skozi vdihovalnik po vdihu zdravila. | 45 | 32 | 50 |
| Ponoven vdih. | 13 | 8 | / |
| Zapre vdihovalnik. | 16 | 40 | 50 |
| Usta splakne z vodo. | 5 | 8 | / |
| Vodo izpljune. | 3 | 4 | / |

Nekateri elementi v preglednici XVIII manjkajo, saj se niso pojavili v nobeni raziskavi. To so: »Preveri, če sta notranjost in zunanost ustnika čisti in suhi.«, »Pršilnik dobro pretrese.«, »Pred prvo uporabo ali če bolnik vdihovalnika ni uporabljal že nekaj časa, razprši nekajkrat v tla ali v zrak.«, »Vstavi vdihovalnik v vmesnik.«, Kazalec na dnu vdihovalnika, palec pa pod ustnikom.«, »Pritisk na zgornji del pršilnika- sprožitev odmerka, ustrezna koordinacija z inhalacijo.«, »Enakomeren in globok vdih skozi usta.«

Preglednica XIX: Prikaz kontrolnega seznama elementov za HandiHaler, Aerolizer, Breezhaler, Cyclohaler, Inhaler Ingelheim, Spinhaler in Rotahaler ter delež študij, v katerih se določen element pravilnosti pojavi

| Element pravilnosti | HandiHaler (N=11) | Aerolizer (N=9) | Breezhaler (N=1) | Cyclohaler (N=2) | Inhaler Ingelheim (N=1) | Spinhaler (N=1) | Rotahaler (N=6) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Delež študij, v katerih se element pravilnosti pojavi (%) | Delež študij, v katerih se element pravilnosti pojavi (%) | Delež študij, v katerih se element pravilnosti pojavi (%) | Delež študij, v katerih se element pravilnosti pojavi (%) | Delež študij, v katerih se element pravilnosti pojavi (%) | Delež študij, v katerih se element pravilnosti pojavi (%) | Delež študij, v katerih se element pravilnosti pojavi (%) |
| Odstrani pokrovček. | 75 | 56 | 100 | 50 | 100 | / | / |
| Nastavi odmerek. | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Vdihovalnik drži v pravilni legi. | 50 | 44 | 100 | 100 | / | / | 67 |
| Izdihne pred začetkom vdihovanja. | 58 | 44 | 100 | 50 | 100 | 100 | 83 |
| Ne izdihne skozi vdihovalnik. | 83 | 67 | 100 | 50 | 100 | / | 50 |
| Namesti ustnik v usta in ga tesno objame z ustnicami. | 83 | 56 | / | 50 | 100 | / | 50 |
| Enakomeren in globok vdih skozi usta. | 8 | / | / | / | / | / | / |
| Močan in globok vdih. | 83 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Zadrži dih. | 50 | 33 | 100 | 50 | 100 | 100 | 83 |
| Izdihne po vdihu zdravila. | 8 | 11 | / | 50 | 100 | / | 50 |
| Ne izdihne skozi vdihovalnik po vdihu zdravila. | 25 | 22 | / | 50 | 100 | / | 50 |
| Ponoven vdih. | 50 | 33 | 100 | / | / | / | / |
| Zapre vdihovalnik. | 42 | / | 100 | / | / | / | / |

V preglednici XIX ni naslednjih elementov (ker se pri navedenih vdihovalnikih niso pojavili v nobeni študiji): »Preveri, če sta notranjost in zunanost ustnika čisti in suhi.«, »Pršilnik dobro pretrese.«, »Pred prvo uporabo ali če bolnik vdihovalnika ni uporabljal že nekaj časa, razprši nekajkrat v tla ali v zrak.«, »Pravilna drža telesa.«, »Vstavi vdihovalnik v vmesnik.«, Kazalec na dnu vdihovalnika, palec pa pod ustnikom.«, »Pritisk na zgornji del

pršilnika- sprožitev odmerka, ustrežna koordinacija z inhalacijo.«, »Vdihovalnik vzame iz ust pred izdihom.«, »Usta splakne z vodo.« in »Vodo izpljune.«

Preglednica XX: Prikaz elementov kontrolnega seznama za vdihovalnike pod tlakom, vdihovalnike pod tlakom z vmesniki in vdihovalnike za aktivacijo z vdihom ter delež študij, v katerih se določen element pravilnosti pojavi

| Element pravilnosti | Vdihovalnik pod tlakom (N=77) | Vdihovalnik pod tlakom z vmesnikom (N=35) | Vdihovalnik za aktivacijo z vdihom (N=5) |
|---|---|---|---|
| | Delež študij, v katerih se element pravilnosti pojavi (%) | Delež študij, v katerih se element pravilnosti pojavi (%) | Delež študij, v katerih se element pravilnosti pojavi (%) |
| Odstrani pokrovček. | 68 | 74 | 71 |
| Nastavi odmerka. | 1 | 3 | 100 |
| Preveri, če sta notranjost in zunanost ustnika čisti in suhi. | 3 | 6 | / |
| Pršilnik dobro pretrese. | 79 | 91 | 14 |
| Pred prvo uporabo ali če bolnik vdihovalnika ni uporabljal že nekaj časa, razprši nekajkrat v tla ali v zrak. | 1 | / | / |
| Vdihovalnik drži v pravilni legi. | 60 | 43 | 86 |
| Pravilna drža telesa. | 26 | 26 | / |
| Kazalec na dnu vdihovalnika, palec pa pod ustnikom. | 4 | 6 | / |
| Vstavi vdihovalnik v vmesnik. | / | 80 | / |
| Izdihne pred začetkom vdihovanja. | 79 | 69 | 86 |
| Ne izdihne skozi vdihovalnik. | 1 | / | 14 |
| Namesti ustnik v usta in ga tesno objame z ustnicami. | 61 | 80 | 86 |
| Pritisk na zgornji del pršilnika-sprožitev odmerka, ustrežna koordinacija z inhalacijo. | 94 | 91 | / |
| Enakomeren in globok vdih skozi usta. | 92 | 97 | 86 |
| Močan in globok vdih. | / | / | 14 |
| Vdihovalnik vzame iz ust pred izdihom. | 4 | 9 | / |
| Zadrži dih. | 86 | 77 | 86 |
| Izdih po vdihu zdravila. | 21 | 20 | 29 |
| Ne izdihne skozi vdihovalnik po vdihu zdravila. | 5 | 3 | 14 |

| | | | |
|----------------------|----|----|----|
| Ponoven vdih. | 31 | 54 | / |
| Zapre vdihovalnik. | 5 | 9 | / |
| Usta splakne z vodo. | 7 | 11 | 14 |

V preglednici XX ni elementa »Vodo izpljune«, saj se ni pojavil v nobeni študiji.

Preglednica XXI: Prikaz združevanja elementov kontrolnega seznama elementov glede na pogostost pojavljanja v študijah (%)

| Sestava posameznih korakov (navedene številke so odstotki sestave posameznega koraka) | | | | | | |
|---|------|------|------------------|----------------|----------------|-----------|
| | pMDI | DPI | pMDI z vmesnikom | večodmerni DPI | enoodmerni DPI | Autohaler |
| Odstrani pokrovček | N=52 | N=6 | N=26 | N=45 | N=17 | N=7 |
| odstrani pokrovček | 71,2 | 83,3 | 73 | 95,7 | 100 | 100 |
| odstrani pokrovček + drži inhalator v pravilni legi | 3,8 | 16,7 | / | 4,3 | / | / |
| odstrani pokrovček + drži inhalator v pravilni legi + pretrese vsebnik | 3,8 | 0 | / | / | / | / |
| odstrani pokrovček + vstavi vdihovalnik v nastavek | / | / | 19,2 | / | / | / |
| odstrani pokrovček+ pretrese vsebnik | 21,2 | 0 | 7,8 | / | / | / |
| Nastavi odmerek | N=1 | N=14 | N=1 | N=69 | N=32 | N=7 |
| nastavi odmerek 1 korak | 100 | 85,7 | 100 | 75,4 | 21,9 | 57,1 |
| nastavi odmerek 2 koraka | / | 8,3 | / | 10,1 | 28,1 | 42,9 |
| nastavi odmerek 3 koraki ali več | / | 8,3 | / | 2,9 | 50 | / |
| nastavi odmerek + drži vdihovalnik v pravilni legi | / | / | / | 11,6 | / | / |
| Preveri če je naprava čista | N=2 | N=1 | N=2 | | | |
| Preveri če je naprava čista | 100 | 100 | 100 | / | / | / |
| Pretrese vsebnik | N=61 | | N=32 | | | N=1 |
| pretrese vsebnik | 88,6 | / | 87,5 | / | / | 100 |
| pretrese vsebnik+ odstrani pokrovček | 8,2 | / | 6,3 | / | / | / |
| pretrese vsebnik+ pravilna lega + odstrani pokrovček | 1,6 | / | 3,1 | / | / | / |
| pretrese vsebnik+ pravilna lega + odstrani pokrovček | 1,6 | / | / | / | / | / |
| pretrese vsebnik + vstavi vdihovalnik v nastavek | / | / | 3,1 | / | / | / |
| Če pršilnik ni bil uporabljen 3 ali 4 dni, 1-2 krat razprši v zrak | N=1 | | | | | |
| če pršilnik ni bil uporabljen 3 ali 4 dni, 1-2 krat razprši v zrak | 100 | / | / | / | / | / |
| Drži vsebnik v pravilni legi | N=46 | N=9 | N=15 | N=47 | N=17 | N=6 |
| drži vsebnik v pravilni legi | 80,4 | 88,9 | 66,7 | 68,1 | 100 | 100 |
| drži vsebnik + odstrani pokrovček | 2,2 | 11,1 | / | 4,3 | / | / |
| drži vsebnik + odstrani pokrovček + pretrese vsebnik | 4,3 | / | / | / | / | / |
| drži vsebnik + pretrese vsebnik | 2,2 | / | 6,7 | / | / | / |
| drži vsebnik + pravilna drža telesa | 2,2 | / | 6,7 | 2,1 | / | / |
| drži vsebnik + ustnik pred usti ali v ustih | 4,3 | / | / | / | / | / |
| drži vsebnik + kazalec na dnu, palec na vrhu + ustnik v ustih | / | / | 6,7 | / | / | / |
| drži vsebnik + vstavi vdihovalnik v nastavek | / | / | 13,3 | / | / | / |
| drži vsebnik + kazalec na dnu, palec na vrhu | 4,3 | / | / | / | / | / |
| drži vsebnik + nastavi odmerek | / | / | / | 23,4 | / | / |
| drži vsebnik + izdihne | / | / | / | 2,1 | / | / |
| Pravilna drža telesa | N=20 | N=5 | N=9 | N=6 | | |
| samo pravilna drža telesa | 85 | 100 | 77,8 | 16,7 | / | / |
| pravilna drža telesa + izdihne pred vdihom | 5 | / | 11,1 | 33,3 | / | / |
| pravilna drža telesa + drži vdihovalnik pravilno | 5 | / | / | 16,7 | / | / |
| pravilna drža telesa + drži vdihovalnik pravilno + ustnik v ustih | 5 | / | / | / | / | / |
| pravilna drža telesa + vdihne | / | / | 11,1 | 33,3 | / | / |
| Kazalec na dnu vsebnika, palec pa pod ustnikom | N=3 | | N=2 | | | |
| kazalec na dnu vsebnika, palec pa pod ustnikom | 33,3 | / | 50 | / | / | / |
| kazalec na dnu vsebnika, palec pod ustnikom + drži vdihovalnika | 66,7 | / | 50 | / | / | / |
| Vstavi vdihovalnik v nastavek | | | N=28 | | | |
| Vstavi vdihovalnik v nastavek | / | / | 78,6 | / | / | / |
| vstavi vdihovalnik v nastavek + pretrese vsebnik | / | / | 3,6 | / | / | / |
| vstavi vdihovalnik v nastavek + odstrani pokrovček | / | / | 10,7 | / | / | / |
| vstavi vdihovalnik v nastavek + drži inhalator pokončno | / | / | 7,1 | / | / | / |
| Izdih pred vdihom zdravila | N=61 | N=18 | N=24 | N=54 | N=20 | N=6 |
| izdihne (pred vdihom zdravila) | 95 | 72,2 | 87,5 | 53,7 | 50 | 100 |
| izdihne + pravilna drža telesa | 3,3 | / | 4,2 | 3,7 | 5 | / |
| izdihne + izdihne stran od vsebnika | 1,7 | 27,8 | / | 40,7 | 45 | / |
| izdihne + vstavi ustnik med ustnice | / | / | 8,3 | / | / | / |
| izdihne + stran od vsebnika + pravilna drža vdihovalnika | / | / | / | 2 | / | / |

Legenda: pMDI – vdihovalnik pod tlakom, ang. »pressurised Metered Dose Inhaler«, DPI – vdihovalnik s suhim praškom, ang. »Dry Powder Inhaler«, večodmerni DPI: Turbuhaler, Diskus, Diskhaler, enoodmerni DPI: HandiHaler, Aerolizer, Cyclohaler, Breezhaler, Spinhaler, Rotahaler, Inhaler Ingelheim

Preglednica XXII: Nadaljevanje prikaza združevanja elementov kontrolnega seznama glede na pogostost pojavljanja v študijah (%)

| Sestava posameznih korakov (navedene številke so odstotki sestave posameznega koraka) | | | | | | |
|---|------|------|------------------|----------------|----------------|-----------|
| | pMDI | DPI | pMDI z vmesnikom | večodmerni DPI | enoodmerni DPI | Autohaler |
| Izdihne stran od vsebnika | N=1 | N=6 | | N=54 | N=20 | N=1 |
| izdihne stran od vsebnika | 100 | 100 | / | 95,9 | 100 | 100 |
| izdihne stran od vsebnika + pravilna drža vdihovalnika | / | / | / | 4,1 | / | / |
| Ustnik vstavi v usta | N=47 | N=14 | N=28 | N=52 | N=20 | N=6 |
| ustnik vstavi v usta | 91,5 | 100 | 89,3 | 96,2 | 100 | 100 |
| ustnik vstavi v usta + drži vdihovalnik pravilno | 4,3 | / | / | / | / | / |
| ustnik vstavi v usta + drži vdihovalnik pravilno + drža telesa | 4,3 | / | 3,6 | / | / | / |
| ustnik vstavi v usta + izdihne | / | / | 7,1 | / | / | / |
| ustnik vstavi v usta + vdihne | | | | 1,9 | / | / |
| ustnik vstavi v usta + drža telesa | | | | 1,9 | / | / |
| Na začetku počasnega in globokega vdih enkrat sproži inhalator | N=72 | | N=32 | | | |
| na začetku počasnega in globokega vdih enkrat sproži inhalator | 87,5 | / | 87,5 | / | / | / |
| Nadaljuje s počasnim in globokim vdihom | N=71 | N=2 | N=34 | | | N=6 |
| nadaljuje s počasnim in globokim vdihom | 85,9 | 100 | 88,2 | / | / | 100 |
| počasen in globok vdih + koordinira sprožitev in inhalacijo | 12,5 | / | 9,4 | / | / | / |
| Globok in močan vdih | | N=17 | | N=69 | N=32 | N=1 |
| globok in močan vdih | / | 100 | / | 97,1 | 93,3 | 100 |
| globok in močan vdih + ustnik vstavi v usta | / | / | / | 1,4 | / | / |
| globok in močan vdih + pravilen položaj telesa | / | / | / | 1,4 | 6,7 | / |
| Zadrži dih | N=66 | N=18 | N=27 | N=48 | N=18 | N=6 |
| Zadrži dih | 95,5 | 88,9 | 85,2 | 89,5 | 100 | 100 |
| Zadrži dih + izdihne | 3 | 5,6 | 7,4 | 2,1 | / | / |
| Zadrži dih + inhalator vzame iz ust | 1,5 | 5,5 | 3,7 | 4,2 | / | / |
| Zadrži dih + vdihne | / | / | 3,7 | / | / | / |
| Zadrži dih + izdihne + odstrani ustnik iz ust | / | / | / | 4,2 | / | / |
| Inhalator vzame iz ust | N=3 | N=7 | N=3 | N=9 | | |
| inhalator vzame iz ust | 100 | 100 | 33,3 | 44,4 | / | / |
| inhalator vzame iz ust + zadrži dih | / | / | 33,3 | 33,3 | / | / |
| inhalator vzame iz ust + izdihne | / | / | 33,3 | / | / | / |
| inhalator vzame iz ust + zadrži dih + izdih | / | / | / | 22,2 | / | / |
| Izdihne (po vdihu zdravila) | N=16 | N=7 | N=7 | N=31 | N=7 | N=2 |
| izdihne (po vdihu zdravila) | 43,8 | 57,1 | 57,1 | 12,9 | 25 | 50 |
| izdihne + zadrži dih | 12,5 | 14,3 | 14,3 | 3,2 | / | / |
| izdihne + ponovno vdihne čez pol minute | 25 | 14,3 | 14,3 | / | / | / |
| izdihne + inhalator vzame iz ust | 6,3 | / | 14,3 | / | / | / |
| izdihne + izdihne stran od naprave | 12,5 | 14,3 | / | 80,6 | 75 | 50 |
| izdihne + zadrži dih + inhalator vzame iz ust | / | / | / | 3,2 | / | / |
| Izdihne stran od vsebnika | N=4 | N=6 | N=1 | N=28 | N=10 | N=1 |
| izdihne stran od vsebnika | 100 | 100 | 100 | 100 | 90 | 100 |
| izdihne stran od vsebnika + inhalator vzame iz ust | / | / | / | / | 10 | / |
| Ponovno vdihne | N=24 | N=3 | N=19 | N=7 | N=10 | |
| ponovno vdihne | 87,5 | 66,7 | 100 | 100 | 100 | / |
| ponovno vdihne + izdihne | 12,5 | 33,3 | / | / | / | / |
| Zapre vsebnik | N=4 | N=2 | N=3 | N=19 | N=6 | |
| zapre vsebnik | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | / |
| Usta splakne z vodo | N=5 | N=4 | N=4 | N=4 | | N=1 |
| usta splakne z vodo | 100 | 100 | 100 | 50 | / | 100 |
| usta splakne z vodo + vodo izpljune | / | / | / | 50 | / | / |
| Vodo izpljune | | | | N=2 | | |
| vodo izpljune | / | / | / | / | / | / |
| vodo izpljune + usta splakne z vodo | / | / | / | 100 | / | / |

Legenda: pMDI – vdihovalnik pod tlakom, ang. »pressurised Metered Dose Inhaler«, DPI – vdihovalnik s suhim praškom, ang. »Dry Powder Inhaler«, večodmerni DPI: Turbuhaler, Diskus, Diskhaler, enoodmerni DPI: HandiHaler, Aerolizer, Cyclohaler, Breezhaler, Spinhaler, Rotahaler, Inhaler Ingelheim

Preglednica XXIII: Prikaz različnih dikcij elementov kontrolnega seznama in pogostost v študijah (%)

| Delež različnih korakov v posameznem koraku | pMDI | DPI | pMDI+vmesnik | večodmerni DPI | enoodmerni DPI | Autohaler |
|---|-------------|-------------|--------------|----------------|----------------|------------|
| Pretrese vsebnik | N=52 | | N=26 | | | N=7 |
| Pretrese vsebnik | 95,1 | / | 84,4 | / | / | 100 |
| Vsebnik pretrese 4-6 krat | 1,6 | / | 3,1 | / | / | / |
| Vsebnik pretrese 10-15 krat | 1,6 | / | / | / | / | / |
| Vsebnik pretresa 10-15 sekund | 1,6 | / | 3,1 | / | / | / |
| Vsebnik pretrese 4 ali 5 krat | / | / | 6,2 | / | / | / |
| Vsebnik pretrese 5 ali 6 krat | / | / | 3,1 | / | / | / |
| Vsebnik pretrese vsaj 3 krat | / | / | / | / | / | / |
| Izdihne pred začetkom vdihovanja | N=61 | N=18 | N=24 | N=54 | N=20 | N=6 |
| Počasen, globok izdih | 13,3 | / | / | / | / | / |
| Nežen izdih | 5 | 5,6 | 8,3 | 7,4 | / | / |
| Popoln izdih (do rezidualnega volumna) | 55 | 38,9 | 37,5 | 44,4 | 50 | 33,3 |
| Izdih | 20 | 22,2 | 16,7 | 9,3 | 5 | 66,7 |
| Normalen izdih | 6,7 | 11,1 | 20,8 | 3,7 | 5 | / |
| Izdihni stran od vsebnika | / | 11,1 | / | 20,4 | 25 | / |
| Globok izdih | / | 11,1 | 4,2 | / | / | / |
| Primeren izdih | / | / | 12,5 | 7,4 | 15 | / |
| Počasen izdih | / | / | / | 7,4 | / | / |
| Počasen in globok vdih | N=71 | | N=34 | | | N=6 |
| Počasen in globok vdih | 52,1 | / | 41,2 | / | / | 100 |
| Počasen vdih | 23,9 | / | 20,6 | / | / | / |
| Primeren vdih | 12,7 | / | 8,8 | / | / | / |
| Globok vdih | 1,4 | / | / | / | / | / |
| Počasen in globok vdih, dlje kot 5 sekund | 4,2 | / | / | / | / | / |
| Vdih 4-5 sekund za odrasle, 2-3 za otroke | 2,8 | / | / | / | / | / |
| Vdih 3-4 s | 1,4 | / | / | / | / | / |
| Počasen vdih 3-5 s | 1,4 | / | / | / | / | / |
| Vdih 2 sekundi po sprožitvi | / | / | 2,9 | / | / | / |
| Počasen vdih 5 s po sprožitvi | / | / | 2,9 | / | / | / |
| Počasen vdih 3-4 s po sprožitvi | / | / | 2,9 | / | / | / |
| 5-6 vdihov in izdihov | / | / | 5,9 | / | / | / |
| 5-10 vdihov in izdihov | / | / | 2,9 | / | / | / |
| 5 vdihov in izdihov | / | / | 2,9 | / | / | / |
| Vsaj 3 vdih in izdih | / | / | 2,9 | / | / | / |
| 3-5 vdihov in izdihov | / | / | 2,9 | / | / | / |
| 4 vdih in izdih | / | / | 2,9 | / | / | / |
| Močan in globok vdih | | N=17 | | N=69 | N=32 | |
| Močan in globok vdih | / | 94,1 | / | 78,3 | 70 | / |
| Primeren vdih | / | / | / | 8,7 | 16,7 | / |
| Globok vdih | / | / | / | 2,9 | 3,3 | / |
| Hiter vdih | / | / | / | 2,9 | / | / |
| Inhalacija (skozi ustnik) | / | / | / | 8,7 | 6,7 | / |
| Močan vdih | / | 5,9 | / | / | 3,3 | / |
| Zadrževanje diha | N=66 | N=18 | N=27 | N=48 | N=18 | N=6 |
| Zadrži dih 5-10 s | 24,2 | 22,2 | 18,5 | 18,8 | / | / |
| Zadrži dih 10 s | 33,3 | 33,3 | 33,3 | 12,5 | 5,6 | 33,3 |
| Zadrži dih vsaj 5 s | 19,7 | 33,3 | 18,5 | 43,8 | 38,9 | 33,3 |
| Zadrži dih | 15,2 | 11,1 | 14,8 | 16,7 | 33,3 | 16,7 |
| Zadrži dih nekaj s | 1,5 | / | / | 4,2 | 22,2 | 16,7 |
| Zadrži dih vsaj 6 s (6-10) | 3 | / | 3,7 | 2,1 | / | / |
| Zadrži dih vsaj 4 s | 1,5 | / | 7,4 | / | / | / |
| Zadrži dih 8-10 s | 1,5 | / | 3,7 | 2,1 | / | / |
| Ponoven vdih | N=24 | N=3 | N=19 | N=7 | N=10 | |
| Počaka vsaj 30 s pred naslednjim vdihom | 33,3 | / | 29,4 | 14,3 | / | / |
| Počaka 1 minuto pred naslednjim vdihom | 16,7 | / | 23,5 | / | / | / |
| Počaka 20-30 s pred naslednjim vdihom | 25 | / | 23,5 | 14,3 | / | / |
| Počaka pred naslednjim vdihom | 16,7 | / | 5,9 | / | / | / |
| Počaka 1-5 minut pred naslednjim vdihom | 4,2 | / | / | / | / | / |
| Počaka več kot 2 minuti pred naslednjim v | 4,2 | / | 5,9 | / | / | / |
| Vdihne večkrat | / | / | 5,9 | / | / | / |
| Vdihne v roku 2 s | / | / | 5,9 | / | / | / |
| Ponovno vdihne brez čakanja | / | / | / | 71,4 | 100 | / |

Legenda: pMDI – vdihovalnik pod tlakom, ang. »pressurised Metered Dose Inhaler«, DPI – vdihovalnik s suhim praškom, ang. »Dry Powder Inhaler«, večodmerni DPI: Turbuhaler, Diskus, Diskhaler, enoodmerni DPI: HandiHaler, Aerolizer, Cyclohaler, Breezhaler, Spinhaler, Rotahaler, Inhaler Ingelheim

Preglednica XXIV: Pregled vdihovalnikov na slovenskem trgu z dosegljivimi navodili za uporabo v slovenščini

| Vrsta vdihovalnika | Farmacevtske oblike | Vdihovalniki, prisotni na slovenskem tržišču | Zdravilne učinkovine | Mehanizem delovanja zdravilne učinkovine |
|---|------------------------------------|--|-----------------------------|---|
| Vdihovalnik pod tlakom | inhalacijska raztopina pod tlakom | Alvesco | ciklezonid | inhalacijski glukokortikoid |
| | | Atimos | formoterol | dolgodelujoči β_2 -agonist |
| | | Foster | beklometazon/ formoterol | inhalacijski glukokortikoid/ dolgodelujoči β_2 -agonist |
| | | Formodual | beklometazon/ formoterol | inhalacijski glukokortikoid/ dolgodelujoči β_2 -agonist |
| | | Berodual | fenoterol/ ipratropij | kratkodelujoči antiholinergik/ kratkodelujoči β_2 -agonist |
| | | Spiriva Respimat | tiotropij | dolgodelujoči antiholinergik |
| | inhalacijska suspenzija pod tlakom | Seretide | salmeterol/ flutikazon | dolgodelujoči β_2 -agonist/ inhalacijski glukokortikoid |
| | | Flixotide | flutikazon | inhalacijski glukokortikoid |
| | | Salbusan | salbutamol | kratkodelujoči β_2 -agonist |
| | | Serevent | salbutamol | kratkodelujoči β_2 -agonist |
| | | Ventolin | salbutamol | kratkodelujoči β_2 -agonist |
| Viani | salmeterol/ flutikazon | dolgodelujoči β_2 -agonist/ inhalacijski glukokortikoid | | |
| Vdihovalnik pod tlakom z vmesnikom | inhalacijska raztopina pod tlakom | Budair | budezonid | inhalacijski glukokortikoid |
| Turbuhaler | prašek za inhaliranje | Budfor | budezonid/ formoterol | inhalacijski glukokortikoid/ dolgodelujoči β_2 -agonist |
| | | Edoflo | budezonid/ formoterol | inhalacijski glukokortikoid/ dolgodelujoči β_2 -agonist |
| | | Symbicort Turbuhaler | budezonid/ formoterol | inhalacijski glukokortikoid/ dolgodelujoči β_2 -agonist |
| | | Oxis Turbuhaler | formoterol | dolgodelujoči β_2 -agonist |
| | | Pulmicort Turbuhaler | budezonid | inhalacijski glukokortikoid |
| | | Inspiryl Turbuhaler | salbutamol | dolgodelujoči β_2 -agonist |
| Diskus | prašek za inhaliranje | Flixotide Diskus | flutikazon | inhalacijski glukokortikoid |
| | | Seretide Diskus | flutikazon/ salmeterol | inhalacijski glukokortikoid/ dolgodelujoči β_2 -agonist |
| | | Viani Diskus | flutikazon/ salmeterol | inhalacijski glukokortikoid/ dolgodelujoči β_2 -agonist |
| Novolizer | prašek za inhaliranje | Budelin Novolizer | budezonid | inhalacijski glukokortikoid |
| | | Ventilastin Novolizer | salbutamol | kratkodelujoči β_2 -agonist |
| | | Bretaris Genuair | aklidinijev bromid | dolgodelujoči antiholinergik |
| Twisthaler | prašek za inhaliranje | Asmanex Twisthaler | mometazon | inhalacijski glukokortikoid |
| Easyhaler | prašek za inhaliranje | Budesonid Orion Easyhaler | budezonid | inhalacijski glukokortikoid |
| NEXThaler | prašek za inhaliranje | Foster NEXThaler | beklometazon/ formoterol | inhalacijski glukokortikoid/ dolgodelujoči β_2 -agonist |
| | prašek za | Onbrez Breezhaler | indakaterol | dolgodelujoči β_2 -agonist |
| | | Hirobrez Breezhaler | indakaterol | dolgodelujoči β_2 -agonist |

| | | | | |
|-------------------|---|-------------------|---------------------------|---|
| Breezhaler | inhaliranje, kapsule | Oslif Breezhaler | indakaterol | dolgodelujoči β_2 - agonist |
| | | Seebri Breezhaler | glikopironijev bromid | dolgodelujoči antiholinergik |
| HandiHaler | prašek za inhaliranje, kapsule | Spiriva | tiotropij | dolgodelujoči antiholinergik |
| Elpenhaler | prašek za inhaliranje, v pretisnem omotu | Flamerio | flutikazon/ salmeterol | inhalacijski glukokortikoid/ dolgodelujoči β_2 - agonist |