

# Moguće greške pri upotrebi inhalera

---

Hranjec, Anamarija

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:520969>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-28**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Anamarija Hranjec**

**Moguće greške pri upotrebi inhalera**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Farmakologija, Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom doc.dr.sc. Petre Turčić.

*Veliku zahvalnost dugujem doc.dr.sc. Petri Turčić koja mi je omogućila sve potrebne savjete tijekom izrade ovog diplomskog rada i uvijek imala vremena i strpljenja za moje brojne upite.*

*Također, zahvaljujem se svojim predivnim prijateljicama Aniti, Ivani, Mateji i Valentini koje su uvijek bile uz mene te su razlog zbog kojih ću pamtiti ovo lijepo razdoblje.*

*Posebnu zahvalnost iskazujem dečku Goranu koji me je uvijek podržavao i davao snage u teškim trenucima.*

*I na kraju najveću zaslugu za sve što sam postigla dugujem svojoj obitelji koja je uvijek bila tu uz mene i dala mi snagu da izdržim do kraja.*

*Velika HVALA svima!*

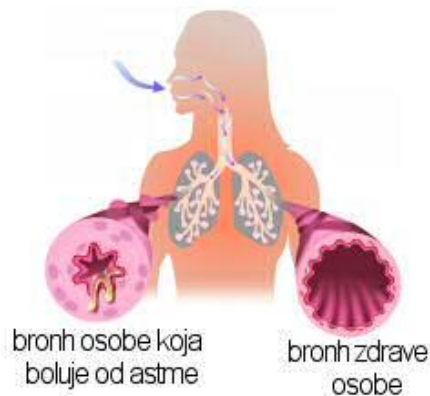
# SADRŽAJ:

<b>1. UVOD</b>	<b>4</b>
<b>1.1. ASTMA</b>	<b>5</b>
<b>1.2. ALERGIJSKE BOLESTI DIŠNOG SUSTAVA</b>	<b>6</b>
<b>1.3. KRONIČNA OPSTRUKTIVNA BOLEST PLUĆA (KOPB)</b>	<b>6</b>
<b>1.4. UREĐAJI ZA INHALACIJSKU TERAPIJU</b>	<b>7</b>
1.4.1. MDI (METERED-DOSE PRESSURIZED INHALER) - INHALER AEROSOLA ILI RASPRŠIVAČ FIKSNIH DOZA	7
1.4.2. DPI (DRY POWDER INHALER)-INHALER SUHOG PRAHA (RASPRŠIVAČ PRAŠKASTOG LIJEKA)	9
1.4.3. ATOMIZATOR ILI INHALER	11
<b>2. OBRAZLOŽENJE TEME</b>	<b>12</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE</b>	<b>14</b>
<b>4. REZULTATI I RASPRAVA</b>	<b>16</b>
<b>4.1. FARMAKOLOŠKE SKUPINE LIJEKOVA</b>	<b>17</b>
4.1.1. FARMAKODINAMIKA AGONISTA BETA-2 RECEPTOR	17
4.1.2. FARMAKODINAMIKA ANTAGONISTA MUSKARINSKIH RECEPTORA	17
4.1.3. FARMAKODINAMIKA KORTIKOSTEROIDA	18
<b>4.2. KARAKTERISTIKE PACIJENATA</b>	<b>19</b>
<b>4.3. KRITIČNE GREŠKE ZAJEDNIČKE SVIM VRSTAMA INHALERA</b>	<b>20</b>
4.3.1. NAJČEŠĆE GREŠKE MDI	20
4.3.2. NAJČEŠĆE GREŠKE DPI	24
<b>4.4. PRAVILNA UPOTREBA POJEDINIH VRSTA INHALERA I NJIHOVE SPECIFIČNE GREŠKE</b>	<b>26</b>
4.4.1. PRAVILNA UPOTREBA PUMPICE	26
4.4.2. PRAVILNA UPOTREBA BAI-AUTOHALERA	27
4.4.3. PRAVILNA UPOTREBA DPI	27
4.4.3.1. Diskus	27
4.4.3.2. Novolizer	28
4.4.3.3. Breezhaler	31
4.4.3.4. Turbuhaler	31
4.4.3.5. HandiHaler	32
4.4.3.6. Ellipta	34
4.4.3.7. Respimat	34
4.4.3.8. Spiromax	36
4.4.3.9. Forspiro	36
<b>4.5. NOVI PRISTUP U TERAPIJI INHALERIMA</b>	<b>37</b>
<b>5. ZAKLJUČCI</b>	<b>39</b>
<b>6. LITERATURA</b>	<b>42</b>
<b>7. SAŽETAK/SUMMARY</b>	<b>46</b>
<b>TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD</b>	

# **1. UVOD**

## 1.1. ASTMA

Astma je kronična upalna bolest dišnih puteva (bronha). Najčešći simptomi astme su: napadaji suhog kašlja, pritisak u prsnoj koži, osjećaj nedostatka zraka uz mogući zvuk fućkanja i buđenje usred nedostatka zraka i kašlja. Do kliničke pojave simptoma dolazi zbog hiperreaktivnosti mišića dišnih puteva i pojačanog stvaranje sluzi što dovodi do otežanog protoka zraka ([www.astma.hr](http://www.astma.hr)). Razlikujemo endogenu i egzogenu astmu. Egzogena astma je oblik astme u kojem je asmatski napadaj posljedica izlaganja vanjskom alergenu i spada u reakcije preosjetljivosti tipa I. Ona se javlja u ranoj dobi i postoji obiteljska sklonost. Najčešći alergeni su grinje kućne prašine *Dermatophagoides pteronissinus*, pelud biljaka (trava, korov, stabla) te dlake, perje i prašina. Endogena astma je uzrokovana mehanizmima koji nisu imunosne prirode. Ona se obično javlja u kasnijoj dobi i najčešći uzroci bronhospazma su tjelesni napor, lijekovi i plućne infekcije (Vrhovac i sur., 2008).



Slika 1: Usporedba bronha bolesnika s astmom i zdrave osobe ([www.astma.hr](http://www.astma.hr))

Astma uzrokuje visoke zdravstvene troškove, kako u svijetu, tako i u Hrvatskoj te je od velikog javnozdravstvenog značaja. Prevalencija u Hrvatskoj se kreće između 5-8% kod djece i srednjoškolske populaciji. Kako trenutno ne postoje istraživanja u kojima se mjerila prevalencija astme u općoj populaciji u Hrvatskoj, uzevši u obzir prevalenciju u djece i srednjoškolske mladeži pretpostavlja se da ona u općoj populaciji iznosi 3-4%. Podatci iz 2002. godine za Hrvatsku su pokazali da je 12,5% bolesnika s astmom bilo zaprimljeno na bolničko liječenje, 42,5% bolesnika je imalo ograničenje svakodnevnih aktivnosti zbog astme u prethodnoj godini, a čak 70% je osjećalo smanjenu radnu učinkovitost (Orešković i sur., 2002).

Liječenje astme uključuje farmakološke, higijensko epidemiološke i edukativne mjere. Primjena lijekova je definirana Gina smjernicama i ovisi o težini bolesti. Lijekove svrstavamo u dvije osnovne skupine. Prvu skupinu čine lijekovi koji djeluju tako da suzbijaju upalu (kortikosteroidi) dok su u drugoj skupini oni koji šire dišne putove i olakšavaju protok zraka kroz njih (bronhodilatatori). Prema GINA smjernicama kao najučinkovitiji u kontroli astme smatraju se inhalacijski kortikosteroidi. Kako je astma kronična upalna bolest oni bi trebali biti osnova u liječenju. Svi ovi lijekovi primjenjuju se udisanjem iz posebnih spremnika (inhalera) i za korištenje svakog važno je poznavanje pravilne tehnike primjene ([www.astma.hr](http://www.astma.hr)).

## **1.2. ALERGIJSKE BOLESTI DIŠNOG SUSTAVA**

Alergije ili reakcije preosjetljivosti su reakcije imunološkog sustava u različitim organima koje uzrokuju upalu i oštećenje tkiva. Alergeni koji ulaze u organizam putem dišnog sustava najčešće uzrokuju alergijsku reakciju tipa I. Do početka reakcije dolazi brzo nakon ulaska alergena. U kasnijoj fazi odgovora sudjeluju protutijela imunoglobulina E (IgE) i dolazi do infiltracije tkiva s upalnim stanicama. Na stanicama bogatim histaminom, mastocitima, nalaze se receptori za IgE. Vežanjem protutijela za te specifične receptore uzrokuje raspad stanica i otpuštanje histamina. Histamin u plućima djeluje bronhokonstriktorno na glatke mišiće i vazodilatira krvne žile. Posljedica njegova lučenja je sekret i poteškoće s disanjem (Vrhovac i sur., 2008).

## **1.3. KRONIČNA OPSTRUKTIVNA BOLEST PLUĆA (KOPB)**

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) je kronična upala dišnih puteva i mekog tkiva pluća. Karakterizira je progresivna bronhoopstrukcija koja nije u potpunosti reverzibilna. U najčešće simptome KOPB-a spadaju otežano disanje u naporu, kašalj i iskašljavanje. U nastanku KOPB-a ulogu imaju osobni faktori i faktori okoliša. Faktori okoliša su pušenje (izaziva kroničnu upalu i često je okidač patofizioloških mehanizama), profesionalna izloženost prašini i kemikalijama, zagađenje zraka u okolišu i infekcije (Vrhovac i sur., 2008).

KOPB obuhvaća dva stanja koja se međusobno preklapaju, a to su kronični bronhitis i emfizem. Kronični bronhitis je stanje koje je praćeno kašljem i iskašljavanjem tijekom većeg broja dana tijekom tri mjeseca, a najmanje u dvije susjedne godine. U ovome obliku KOPB-a glavni simptom je kašalj i iskašljavanje. Izmjenjuju se faze remisije i faze egzacerbacije koje su obično

potaknute infekcijama. Pacijenti su obično pretili, cijanotični i edematozni. Ovo stanje često završi zatajenjem desnog srca.

Emfizem pluća označava proširenje zračnog prostora uz razaranje alveolarnih pregrada. U ovome obliku dispneja (otežano disanje) je osnovni simptom, a kašalj i iskašljavanje nisu dominantni (Vrhovac i sur., 2008).

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) svrstava KOPB kao četvrti vodeći uzrok smrti, nakon kardiovaskularnih, malignih i cerebrovaskularnih bolesti. Budući da broj oboljelih sve više raste smatra se da bi mogao dosegnuti treće mjesto uzroka smrtnosti u svijetu ([www.cybermed.hr](http://www.cybermed.hr)).

Kao i kod astme liječenje se provodi lijekovima koji djeluju tako da suzbijaju upalu (kortikosteroidi) dok u drugu skupinu spadaju oni koji šire dišne putove i olakšavaju prolaz zraka kroz njih. Cilj liječenja je održati stabilnu fazu bolesti primjenom dugodjelujućih bronhodilatatora i inhalirajućih kortikosteroida te spriječiti mogućnost egzacerbacija. Pogoršanje bolesti je potrebno liječiti dodatno antibioticima jer često progresiju bolesti uzrokuju bakterijske infekcije. U teškoj egzacerbaciji provodi se i terapija kisikom kako bi se razina oksihemoglobina dovela na 90%-94%. Preventivno se preporuča cjepivo protiv influence jedanput na godinu, a pneumokokno cjepivo nakon inicijalne doze, pet godina kasnije (Rakušić 2013).

## **1.4. UREĐAJI ZA INHALACIJSKU TERAPIJU**

Danas na raspolaganju imamo tri vrste uređaja za inhalacijsku terapiju: MDI (metered dose-pressurized inhaler) inhaler aerosola ili raspršivač fiksnih doza, DPI (dry powder inhaler) inhaler suhog praha i nebulizere –inhaleri ili elektroraspršivači.

### **1.4.1. MDI (metered-dose pressurized inhaler) - inhaler aerosola ili raspršivač fiksnih doza**

MDI je tip inhalera s potisnim plinom koji se najviše propisuje. Taj potisni plin je nekad bio CFC (klorofluorouglik) koji je sada zamijenjen s HFA (hidrofluoroalkan) zbog ekoloških razloga. Lijek se izbacuje iz spremnika nakon potiska pumpice što omogućuje izlaz lijeka zajedno s plinom. Ograničenje ovog tipa inhalera je da on zahtjeva dobru koordinaciju pacijentova udaha i aktivacije inhalera potiskom što velikom postotku bolesnika predstavlja problem. Taj problem se može riješiti primjenom komorica za inhaliranje (Vukić-Dugac, 2013).





Slika 2. Klasični MDI-pumpica ([www.astma.hr](http://www.astma.hr))



Slika 3. Klasični MDI s komorom za inhaliranje ([www.astma.hr](http://www.astma.hr))

Autohaler-BAI (breath actuated inhaler) je tehnološki napredniji MDI zato jer eliminira potrebu koordinacije inhalacije i aktivacije lijeka. Takav inhaler se propisuje bolesnicima koji ne mogu ispravno koristiti klasičan MDI. On se aktivira udahom i ne ovisi o inhalatornoj snazi pacijenta (Vukić-Dugac, 2013).



Slika 4. BAI (breath actuated inhaler)-autohaler ([www.almostadoctor.com](http://www.almostadoctor.com))

Putem MDI-inhalera se mogu primjenjivati i lijekovi kao male čestice. Smanjivanjem veličine čestica postiže se dublji ulaz lijeka u dišni sustav i manje zaustavljanje lijeka u gornjim dišnim putevima. To je osobito, značajno kod primjene inhalacijskih kortikosteroida koji ako zaostanu u ždrijelu mogu dovesti do razvoja oralne kandidijaze. Kad se koriste MDI s malim česticama postoji manja potreba za primjenom komorice (Vukić-Dugac, 2013). Prednosti i nedostaci MDI inhalera su pregledno prikazani u Tablici 1.

Tablica 1. Prednosti i nedostaci MDI inhalera (preuzeto iz Gardenhire i sur, 2013.).

<b>PREDNOSTI</b>	<b>NEDOSTACI</b>
Prenosivi, maleni i lagani	Problem koordinacije potiska i udaha
Kratko vrijeme primjene	Često prebrz udah
Nema rizika od kontaminacije	Rijetko imaju brojač doza
Mogućnost reprodukcije doza (mogu dostaviti veliki broj doza aerosola u kratko vrijeme)	Slab depozit lijeka u plućima i česte orofaringealne naslage
-	Reakcije na potisni plin kod pojedinih pacijenata

#### **1.4.2. DPI (dry powder inhaler)-inhaler suhog praha (raspršivač praškastog lijeka)**

DPI su vrsta inhalera koja ne sadrži potisni plin i to ih čini ekološki prihvatljivijim. Lijek izlazi van snagom udaha bolesnika. To može biti prednost za one pacijente koji ne mogu postići koordinirani udah i potisak s MDI ali može i predstavljati problem za osobe koje imaju narušenu plućnu funkciju. Primjena DPI zahtjeva udah koji je dubok, jak i brz te nije prikladan za malu djecu, osobe starije životne dobi i bolesnike s teškom opstrukcijom dišnih putova (Vukić-Dugac, 2013).

Ovisno o broju doza koje spremnik sadrži, DPI mogu biti klasificirani u 3 kategorije: jednodozni, višestruko jednodozni i višedozni. Jednodozni su oni koji imaju lijek unutar kapsule koja je pakirana u blisteru. Takva kapsula se umeće u uređaj za inhalaciju neposredno prije uporabe. Višestruko jednodozni su oni tipovi gdje se nekoliko doza lijeka nalazi u blisteru unutar samog inhalera, a aktivacijom spremnika se probuši blister i oslobodi se samo jedna doza. Primjer takvog lijeka je diskus. Višedozni su oni inhaleri u kojima se više doza nalazi u spremniku u obliku praška, a kad se on aktivira tada se mjernim mehanizmom oslobodi samo jedna doza (Gardenhire i sur, 2013.).

Prednosti i nedostaci DPI inhalera su pregledno prikazani u Tablici 2.

Tablica 2. Prednosti i nedostaci DPI-inhalera (preuzeto iz Vukić-Dugac, 2013).

PREDNOSTI	NEDOSTACI
Nema potrebe za koordinacijom udaha i potiska	Samo za jednu dozu lijeka i doza ovisi o snazi udaha
Bez potisnog plina	Neke treba protresti prije upotrebe
Većina ima brojač doza	Važna je brza akceleracija i početak inhalacije (slaba isporuka lijeka ako je inhalacija spora)
Kratko vrijeme primjene	Upitna isporuka doze lijeka tijekom egzacerbacija
Malen i jednostavan	Veliki rizik od orofaringealnih naslaga
-	Skuplji od MDI-a, skladištenje na hladnom i suhom

Tipovi inhalera na hrvatskom tržištu koji su raspršivači praškastog lijeka su: HandiHaler, Discus, Turbuhaler, Novolizer, Breezhaler, Ellipta, Respimat, Spiromax i Forspiro ([www.hljk.hr](http://www.hljk.hr)). Izgled svakoga od njih prikazuju slike numerirane brojevima 5-13. Oni se međusobno razlikuju u načinu korištenja pa tako uz svaki od njih vežemo neke zasebne pogreške koje se mogu pojaviti kod upotrebe.



Slika 5: HandiHaler  
([www.laria.com](http://www.laria.com))



Slika 6: Discus  
([www.wisegeek.com](http://www.wisegeek.com))



Slika 7: Turbuhaler  
([www.womenshealtharticles.com](http://www.womenshealtharticles.com))



Slika 8. Breezhaler

([www.suggest-keywords.com](http://www.suggest-keywords.com))



Slika 9. Novolizer

([www.novolizer.com](http://www.novolizer.com))



Slika 10: Ellipta

([www.in-pharmatechnologist.com](http://www.in-pharmatechnologist.com))



Slika 11. Respimat

([lungdiseaseneews.com](http://lungdiseaseneews.com))



Slika 12. Spiromax

([red-dot-21.com](http://red-dot-21.com))



Slika 13. Forspiro

([www.airflusal.com](http://www.airflusal.com))

### 1.4.3. Atomizator ili inhaler

Atomizatori su uređaji koji pretvaraju tekućinu u aerosol. Budući da su veći od klasičnih inhalera njihova je primjena ograničena na akutne napadaje. Praktični nastavak za usta omogućuje da ga koriste i bolesnici u ležećem položaju. Tijekom primjene inhalera bolesnik sjedi i udiše lijek putem nastavka za usta. Inhalacija traje 10-15 minuta i za to vrijeme je potrebno udisati sporo i duboko kako bi se lijek dovoljno rasporedio u pluća. Prikladni su za korištenje u pedijatrijskoj populaciji i kod osoba sa smanjenom plućnom funkcijom ([www.medline.com](http://www.medline.com)). Jednostavni su za korištenje i održavanje. Moguć je gubitak malog dijela aerosola u prostor gdje se vrši inhaliranje ili filter u koji se izdiše. Postoje dva tipa uređaja: mehanički i ultrazvučni (Lannefors, 2006).

## **2.OBRAZLOŽENJE TEME**

Inhalacijska primjena lijekova kod liječenja plućnih bolesti ima prednost pred oralnom terapijom jer se lijek dostavlja ciljano u pluća i time je većim dijelom izbjegnuto neželjeno sistemsko djelovanje lijeka. Za takvu primjenu lijekova potrebno je koristiti posebno dizajnirane spremnike inhalere. Neispravno korištenje inhalera predstavlja veliki javno-zdravstveni problem jer se bolesnicima stanje ne poboljšava i može rezultirati čestim egzacerbacijama pa i hospitalizacijama što dodatno povećava troškove liječenja.

Cilj ovog diplomskog rada je detaljno istražiti literaturno dostupne podatke, prikazati najnovija saznanja o kritičnim greškama koje se javljaju pri inhalacijskoj primjeni lijekova, objasniti zašto do tih grešaka dolazi i načina na koje se one mogu otkloniti. U tu svrhu opisan će se najčešće bolesti (astma, KOPB, alergije) kod kojih se primjenjuju takvi lijekovi, prikazati će se komercijalno dostupni lijekovi koji su registrirani u Republici Hrvatskoj za inhalatornu primjenu te će biti ponuđena rješenja za preveniranje ovih medikacijskih problema s ciljem maksimaliziranja terapijskog ishoda.

### **3. MATERIJALI I METODE**

Tijekom izrade ovog teorijskog diplomskog rada korišteni su različiti preglednici znanstvene literature kao što su baze podataka (PubMed), znanstvene i stručne knjige te mrežne stranice sa srodnom tematikom. Također se do vrijednih podataka došlo u komunikaciji s pacijentima i ljekarnicima. Više od 90% ovog diplomskog rada temeljeno je na radovima objavljenim u znanstvenim časopisima. Metode rada bile su uglavnom pretraživanje uz pomoć ključnih riječi vezanih za određenu tematiku ovog rada.



## **4. REZULTATI I RASPRAVA**

## **4.1. FARMAKOLOŠKE SKUPINE LIJEKOVA**

U liječenju astme, KOPB-a te alergija dišnog sustava koriste se kratkodjelujući i dugodjelujući agonisti beta-2 receptora (SABA-short acting beta-agonist i LABA-long-acting beta-agonist), kratkodjelujući i dugodjelujući antagonisti muskarinskih receptora (SAMA - short acting muscarinic antagonists i LAMA - long acting muscarinic antagonists) te kortikosteroidi.

### **4.1.1. Farmakodinamika agonista beta-2 receptor**

Lijekovi iz skupine beta-2 agonista su salbutamol, salmeterol, formoterol, indakaterol, olodaterol i vilanterol. Mehanizam djelovanja je izravno vezanje lijeka na beta-2 adrenoreceptore na glatkim mišićima bronha. To aktivira unutarstanične mehanizme koji uključuju aktivaciju adenilil ciklaze i stvaranje staničnog glasnika cikličkog AMP-a (cAMP). Posljedično se aktivira protein kinaza A koja fosforilira druge ciljane proteine u stanici i to sve uzrokuje relaksaciju glatkih mišića. Oni djeluju i posrednim mehanizmom tako da inhibiraju izlučivanje bronhokonstriktornih medijatora poput histamina i leukotriena D4 te inhibiraju otpuštanje acetilkolina iz parasimpatičkih živčanih završetaka. Djelovanje acetilkolina uključuje reguliranje kontrakcije glatkih mišića, kontrolu sekrecije sluzi, upalne promjene (izlučivanje upalnih medijatora) i remodeliranje dišnih putova. Ovi lijekovi nakon primjene pokazuju i akutni protuupalni učinak zbog inhibicije mikrovaskularne vazodilatacije što ublažava izlazak plazme iz krvnih žila i nastajanje edema (Katzung, 2011).

Možemo ih podijeliti prema duljini djelovanja na kratkodjelujuće, dugodjelujuće i ultra dugodjelujuće. Kratkodjelujući je salbutamol. Nakon inhalacijske primjene počinje djelovati nakon manje od 5 min, a učinak mu traje 4-6 sati. Dugodjelujući su salmeterol i formoterol a njihov učinak je produljen jer su lipofilniji, bolje se mogu ugraditi u membranu i time sporije disociraju s receptora. Oni počnu djelovati 15-20 minuta nakon inhalacijske primjene i učinak pokazuju 12 sati. Ultra-dugo djelujući su indakaterol, olodaterol, vilanterol. Nakon primjene u plućima pokazuju brz početak djelovanja (5 min) i djelovanje do 24 sata (Katzung, 2011 ).

### **4.1.2. Farmakodinamika antagonista muskarinskih receptora**

U ovu skupinu lijekova ubrajamo: ipratropij, tiotropij, umeklidinij, glikopironij, i aklidinij. Mehanizam djelovanja je kompetitivno neselektivno blokiranje muskarinskih receptora na živčano-mišićnoj vezi u plućima. Na taj način smanjuju djelovanje acetilkolina jer ga istiskuju s muskarinskih receptora. Postoji više tipova receptora i svi djeluju neselektivno jer pokazuju

afinitet prema svim receptorima. Za terapijsko djelovanje je najznačajnije blokirati M3 receptore pa se zato razvio tiotropij koji se za njega veže kovalentnom vezom čime se postigla veća selektivnost. Blokiranjem receptora za acetilkolin u plućima uzrokuju bronhodilataciju, smanjuju sekreciju bronhalne sluzi i povećavaju mukocilijarni klirens (Katzung, 2011). Možemo ih podijeliti prema duljini djelovanja na kratkodjelujuće i dugodjelujuće. U kratkodjelujuće spada samo ipratropij.

#### **4.1.3. Farmakodinamika kortikosteroida**

U skupinu kortikosteroida svrstavamo flutikazon, budezonid, beklometazon i ciklezonid. Oni imaju tri mehanizma kojima ostvaruju protuupalni učinak. Vezanjem za nuklearne glukokortikoidne receptore potiče se transkripcija gena za protuupalne faktore ili inhibira transkripcija gena za upalne medijatore kao što su enzimi ciklooksigenaze. Ulaze u interakciju s drugim proupalnim transkripcijskim faktorima (NFκB- nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells). Kortikosterodi djeluju i negenomskim mehanizmom aktivacijom endotelne dušik oksid sintaze. To sve rezultira smanjenjem broja i aktivnosti upalnih stanica, smanjenu sekreciju sluzi i upalnih medijatora. (Katzung, 2011).

Ako dio lijeka tijekom inhalacije zaostane u ustima i orofarinksu može se razviti kandidijaza, bolno grlo i kašalj.

Kortikosterodi su osnovna terapija u liječenju astme, KOPB-a, a mogu se davati i za ublažavanje alergijskog rinitisa (sezonski ili cjelogodišnji). Oni su najučinkovitija profilaksa i terapija s minimalno nuspojava. Apsorpcija putem pluća je mala i nema sistemskih nuspojava osim ako se koriste duže vrijeme i u visokim dozama.

Aktivne supstance iz navedenih farmakoloških skupina koje se primjenjuju inhalacijskom terapijom su navedene u Tablici 3.

Tablica 3. MDI-inhaleri na hrvatskom tržištu (preuzeto iz Vukić-Dugac, 2013)

KLASIČNI MDI	salbutamol salmeterol flutikazon ipratropij bromid flutikazon+salmeterol
BAI – Autohaler	beklometazonpropionat
MDI S VRLO SITNIM ČESTICAMA	beklometazondipropionat (BAI-Autohaler) ciklezonid beklometazondipropionat+ formoterol

## 4.2. KARAKTERISTIKE PACIJENATA

Rootmensen i sur., su proučavali udio pogrešaka između različitih vrsta inhalera i dokazali da postoji statistički značajno veći udio grešaka kod bolesnika starije životne dobi i onih koji nikada nisu dobili upute za korištenje inhalera (Rootmensen i sur., 2010).

Istraživanja pokazuju da medicinska stanja poput artritisa, slabijeg vida i opće slabosti mogu doprinijeti slabijem savladavanju tehnike kod starijih osoba (Farooq i sur., 2016).

Stupanj obrazovanja se nije pokazao značajnom karakteristikom koja bi utjecala na udio pogrešaka (Rootmensen i sur., 2010).

## 4.3. KRITIČNE GREŠKE ZAJEDNIČKE SVIM VRSTAMA INHALERA

### 4.3.1. Najčešće greške MDI

Kako su pojedini koraci u korištenju MDI zajednički, pogrešno izvođenje tih koraka pregledno je navedeno u Tablici 4.

Tablica 4. Tipične pogreške MDI (preuzeto i prilagođeno iz Timothy i sur., 2011)

• Nedovoljno protresivanje inhalera
• Korištenje inhalera bez skinutog poklopca
• Nepotpun izdisaj prije inhaliranja
• Koordinirani potisak i udah
• Prebrz udah
• Nedovoljno dugo zadržavanje daha (barem 10s)
• Pritisak pumpice 2-3 puta zaredom (potreban je samo 1 potisak)
• Nedovoljno obuhvaćen nastavak za usta pa ostane otvoren prolaz na rubu usana
• Držanje uređaja naopačke (nastavak za usta treba biti dolje)

Objasnit će se utjecaj pojedinih grešaka navedenih u Tablici 4. na ishod liječenja. 72% astmatičara nije pravilno rabilo MDI ako im nisu dane upute, a nakon danih uputa i dalje je čak 48% astmatičara krivo koristilo svoj inhaler (Vukić Dugac,2013).

Nedovoljno protresivanje spremnika dovodi do nereproducibilnosti doza. Kada se pritisne spremnik mjerni sustav unutar njega oslobodi precizan volumen tekućine u mlaznicu inhalera kako bi jednaka doza lijeka bila raspršena u aerosol. Ako se potisni plin i lijek sadržani u spremniku ne promiješaju dovoljno tada će svaki put biti oslobođena prevelika ili premala doza ([www.cumbria.nhs.uk](http://www.cumbria.nhs.uk)).

Pokazalo se da korištenje spremnika koji je stajao preko noći umanjuje ukupnu dozu za 25%, a udahnutu dozu za 35% jer se lijek odvajava od propelenta nakon duljeg stajanja (Gardenhire i sur., 2013.).

Korištenje inhalera bez skinutog poklopca nije česta greška ali je značajna jer bolesnik uopće ne primi lijek koji mu je propisan.

Pojedini pacijenti ne mogu potpuno izdahnuti prije udisanja inhalacijskog lijeka. Potpuni izdisaj je važan jer se na taj način smanjuje količina zraka zaostala u donjim dišnim putevima i povećava prostor dostupan za sljedeći udah. Da bi lijek bio dostavljen u manje dišne puteve potreban je duboki udisaj koji može biti postignut samo ako mu je prethodio potpuni izdisaj. Također se kod dubokog udisanja lijeka postiže i dulje vrijeme za koordinaciju potiska i udisaja (www.cumbria.nhs.uk). Ova greška se u literaturi navodi kao najčešća, ona je u jednoj studiji bila zastupljena od 42.3%-60.3% .

Koordinacija potiska i udisaja je česta greška jer je utvrđeno da 41.4% ljudi to ne mogu ostvariti (Farooq i sur., 2016).

Ponekad se dogodi da bolesnik brzo udahne čak i prije potiska pa sva količina lijeka završi u ustima. To značajno povećava mogućnost od razvoja nuspojava, a udahnuta količina zraka uopće ne sadrži lijek pa će on biti poddoziran. Isti rizik postoji kada bolesnik prvo napravi potisak, a zatim kreće s udisanjem. Vrijeme između potiska i izlaska zadnje čestice lijeka iznosi manje od pola sekunde pa svako odgađanje udisaja dovodi do odlaganja lijeka u usta i ždrijelo (www.cumbria.nhs.uk).

Nedovoljno zadržavanje daha je zabilježeno kod 26% pacijenata (Farooq i sur., 2016).

Kada je postignuta dostava aerosola lijeka u dublje dišne puteve poput bronhiola i alveola slijedi proces zadržavanja lijeka na mjestu djelovanja procesom sedimentacije. Čestice lijeka imaju dovoljno vremena da podlegnu gravitaciji i padnu na mukoznu površinu pluća. Pokazalo se da je najbolje zadržati dah 10 sekundi ali ako bolesnik to nije u stanju imat će koristi i ako zadrži dah do granice nelagode koja je individualna. Prebrzi izdisaj lijeka primijenjenog putem MDI dovodi da se dio doze koja je uspješno inhalirana izgubi tijekom izdisaja i pacijent je poddoziran. (www.cumbria.nhs.uk).

Korištenje inhalera više od propisanog isprazni inhaler, a MDI nemaju brojač doza koji bi pacijenta upućivao na to. Nakon što se napravi broj potisaka deklariran na spremniku MDI može raspršiti ostali sadržaj tako da pacijentu izgleda kao da je izbačena normalna doza lijeka iz spremnika. Korištenje praznog spremnika može potrajati dugo nakon što se potrošila zadnja doza. Takvim korištenjem pacijent je neliječen i posljedice mogu biti pogoršanje stanja bolesti te akutni napadaj.

Indirektne metode provjeravanja poput plutanja spremnika u vodi nisu pouzdane i mogu poremetiti rad inhalera. Jedina pouzdana metoda kojom se određuje broj preostalih doza je brojanje svake iskorištene doze ili ugradnja brojača. Ručno brojanje doza se pokazalo vrlo nepraktično, osobito za pacijente koji koriste inhaler za akutni napadaj. Da bi se ova pogreška uklonila FDA preporuča da se za svaki MDI ugradi s gornje ili donje strane brojač doza (Gardenhire i sur, 2013.).

Brojne studije su naglasile nedostatak povratne informacije ugrađene u inhalere kao faktor nepravilne uporabe. Bez povratne informacije, pacijenti ne mogu potvrditi da li je doziranje izvedeno pravilno, to znači da oni ne mogu procijeniti potrebu za ponovljenim doziranjem. To rezultira dupliciranjem doze lijeka (Lokke i sur., 2015).

Posljedice primijene duple doze lijeka smanjuje sigurnosni profil lijeka i mogu kod pacijenta izazvati razvoj nuspojava ovisnih o dozi. Kad bolesnik osjeti nuspojavu lijeka njegova adherencija značajno opada i time se smanjuje kontrola bolesti.

Mehanizmi povratne informacije mogu uključivati zvukove, okuse, zaključavanje sustava ili brojač doza (Lokke i sur., 2015).

Na količinu raspršenog aerosolnog lijeka utječe i temperatura skladištenja. Puno veći utjecaj se pokazao kada je potisni plin bio CFC gdje je na 10°C dostava lijeka bila niža za čak 70%, dok se to nije pokazalo sa HFC na temperaturnom rasponu od -20° do 20°C.

Ako je potrebno primijeniti više od 1 doze lijeka tada bi trebalo napraviti pauzu od 1 minute između primjena. Taj korak je pogrešno napravilo 24.1% pacijenata (Farooq i sur., 2016).

Brzo aktiviranje više od dva potiska s MDI može smanjiti isporuke lijekova zbog turbulencije i ujedinjavanja čestica lijeka. Time se ne postiže režim doziranja propisan od strane liječnika i smanjuje učinkovitost lijeka zbog preniske doze.

Stanka između primjene više doza može poboljšati djelovanje lijeka u vrijeme egzacerbacije astme s epizodama čujnog disanja i slabe kontrole simptoma. Isti učinak nije zabilježen kod korištenja inhalacijskih kortikosteroida.

Kod prvog korištenja inhalera potrebno je ispustiti jednu ili više doza lijeka u zrak kako bi se pravilno aktivirala mjerna komora i osiguralo ispravno doziranje svake sljedeće doze. Lijek može biti odvojen od potisnog plina i ostalih sastojaka u spremniku kod novih i nekorištenih inhalera. Budući da je protresanjem inhalera osigurano miješanje lijeka i propelenta u spremniku ali ne i u mjernoj komori potrebno je svaki novi inhaler aktivirati na ovaj način. Time ne dolazi do gubitka doza jer je to dodatna doza lijeka osigurana baš u tu svrhu. Ako se

to ne napravi postoji rizik od ispuštanja pogrešne doze pri svakom korištenju (Gardenhire i sur, 2013.).

Nedovoljno obuhvaćen nastavak za usta omogućujući gubitak jednog dijela doze putem prostora koji ostane između usana i nastavka. Taj korak nije uspješno napravilo 7,7% pacijenata pa tu grešku svrstavamo u manje učestale (Farooq i sur., 2016).

Pojedini pacijenti drže uređaj pogrešno tako da se nastavak za usne nalazi s gornje strane (Ganderton, 1997.). To će poremetiti količinu lijeka koja izlazi iz uređaja jer mjerni uređaj koji osigurava ispravnost svake doze u tom položaju ne radi ispravno. Posljedice su pogoršanje simptoma bolesti ako se ta pogreška često uzastopno ponavlja.

Tablica 5: Udio pogrešaka kod primjene stlačenih inhalata (preuzeto iz Farooq i sur., 2016).

<b>Koraci u primjeni stlačenih inhalata</b>	<b>Učestalost pogreške pri primjeni (%)</b>
Poklopac nije uklonjen	-
Spremnik nije protresen prije primjene	20,7
Bolesnik nije izdahnuo prije primjene	60,3
Nastavak za usta nije ispravno obuhvaćen usnama	-
Bolesnik nije polagano udahnuo	41,4
Spremnik nije potisnut kako bi se oslobodila doza lijeka	-
Udisanje lijeka je prekinuto	-
Bolesnik nije polagano izdahnuo	-
Dah nije zadržan	43,1

U Tablici 5. se navodi da depozit lijeka o kojem ovisi ishod liječenja ovisi o više faktora kao što su: način korištenja uređaja za inhalaciju, tehnološki oblik aerosola, veličina čestica, korištenje komorice za inhaliranje te vrsta uređaja koja se koristi.

Farooq i suradnici posebno navode poteškoće iz kliničke prakse s kojima se pacijenti susreću tijekom korištenja inhalera. Na uočavanje grešaka utjecalo je: povećanje broja propisanih inhalera, nedovoljna bronhodilatacija nakon upotrebe lijeka, reducirana adherencija pacijenata i smanjenje kontrole bolesti u bolnicama. Promatrane su greške samo DPI ili samo MDI, a isključeni pacijenti koji koriste oba tipa uređaja. Većim dijelom su bili korišteni MDI uređaji i



to najviše Ventolin. Od korisnika MDI uređaja skoro svi su napraviti jednu ili više pogrešaka u inhalacijskoj tehnici.

Većina ispitanika je koristila svoj inhaler između 1-12 mjeseci (Farooq i sur., 2016).

Pacijenti su najviše propustili protresti uređaj prije inhalacije (46,2%) ili nisu potpuno izdahnuli prije inhaliranja lijeka (42,3%), koristeći MDI na koji se stavila komorica za inhaliranje . Korištenje komorice za inhaliranje ima veliku prednost jer povećava dostavu lijeka za više od 30% u pluća. No u praksi se pokazalo da nju koristi svega trećina bolesnika s MDI inhalerom (Farooq i sur., 2016).

Razlike između MDI i DPI su išle u prilog MDI uređajima jer se pokazao manji postotak grešaka uočenim tijekom ispitivanja.

Literatura prema Farooq i suradnicima samo navodi greške zajedničke MDI, no ne objašnjava njihov utjecaj na ishod liječenja, osim povećanja broja osoba s nekontroliranom astmom.

U njih spadaju: pogrešno držanje uređaja, nepotpun izdisaj, nedostatan zadržavanje daha nakon udisaja i nemogućnost silnog i dubokog udisaja (Farooq i sur., 2016).

#### 4.3.2. Najčešće greške DPI

Tablica 6. Tipične pogreške DPI (preuzeto i prilagođeno iz Timothy i sur., 2011).

• Protresanje DPI (taj tip uređaja ne zahtjeva protresanje)
• Nepotpuni izdisaj prije inhaliranja
• Izdisanje direktno ili u blizinu uređaja (može se izgubiti dio doze)
• Sporo udisanje (udisanje mora biti brzo i duboko)
• Pogrešna priprema uređaja za inhaliranje
• Krivo namještanje doza
• Nemogućnost dubokog daha zbog narušenog protoka zraka

Pojedine greške navedene u Tablici 6. su zajedničke MDI i DPI pa će se objasniti samo one koje su svojstvene DPI.

Timothy i suradnici navode greške koje se javljaju i objašnjavaju kakav utjecaj ima svaka pojedina greška na dostavu lijeka.

Protresanje DPI nije potrebno jer se lijek nalazi adsorbiran na čvrstu česticu nosača. Ako se proguta kapsula kod jednodoznih inhalera to predstavlja grešku jer ona nije namijenjena za oralni put primjene. Takvi inhaleri zahtijevaju posebnu pripremu prije upotrebe. Za svaku upotrebu se umeće kapsula u posebno mjesto u uređaju tako da se pritiskom na predviđeno mjesto kapsula probuši i sadržaj za inhaliranje izađe van (Gardenhire i sur, 2013.).

Ako pacijent takvu kapsulu proguta značajno se povećava rizik od sistemskih nuspojava. Lijek se sada umjesto ciljanog djelovanja u plućima apsorbira u gastrointestinalnom traktu i ima puno veći sistemsku bioraspoloživost. U plućima će lijek biti poddoziran jer će putem cirkulacije doći znatno manja doza od direktne primjene u pluća te se sada on nalazi otopljen u većem volumenu tjelesnih tekućina od predviđenog.

Svi DPI moraju biti skladišteni na suhom mjestu jer su kao prašak inhalata skloni navlačenju vlage. Vlaga uzrokuje spajanje čestica unutar spremnika i nastanak grudica koje nisu pogodne za inhalaciju, promijeni se veličina čestica i lijek više ne može biti dostavljen u donje dišne puteve jer je za ulazak u bronhiole i alveole potrebna veličina manja od 5 µg. Stupanj smanjenja dostave lijeka je velik jer je onemogućena deagregacija lijeka snagom udaha pacijenta. Taj problem se može riješiti tako da se svaka pojedinačna doza zapakira u blister koji će štititi od vanjskih utjecala. Spremnici koji ipak sadrže prašak inhalata u komori moraju biti čuvani na adekvatan način. Ne smiju se koristiti u prostorijama s visokom vlažnosti zraka poput kupaonica, treba izbjegavati nošenje uređaja na plažu i držanje u zatvorenom automobilu (Gardenhire i sur, 2013).

U izdahnutom zraku se isto nalazi vlaga a kod pravilnog korištenja inhalera je potpuni izdisaj jedan od ključnih koraka za adekvatnu dostavu lijeka pa bolesnici znaju to napraviti na način da se izdahne u spremnik. Važno je uputiti pacijenta da ne izdiše u blizinu uređaja niti u otvor kroz koji se udiše jer će time direktno dovesti vlagu u spremnik (Sanchis, 2013).

Udisaj putem DPI mora biti jak i dubok jer nema potisnog plina koji će pritiskom na spremnik izbaciti lijek van. Ako pacijent nema dovoljnu sposobnost udisaja lijek se ne može dostaviti u donje dišne putove i zaostaje većim dijelom u ustima i ždrijelu. To se najčešće događa djeci, starijim osobama i bolesnicima sa opstrukcijom u dišnim putevima kod kojih je inhalacijska primjena lijeka česta. Uzrok slabom udisaju može biti needuciranost pacijenta i to se lako otkloni savjetovanjem no kod osoba s narušenom plućnom funkcijom treba promijeniti vrstu inhalera (Gardenhire i sur, 2013.).

Pojedini pacijenti prislone nastavak za usta na nos i udišu na taj način.

Jedan znak koji upućuje pacijenta da pogrešno koristi inhaler je potreba za čišćenjem viška praha na nastavku za usta (Lokke i sur., 2015).

Mnogi inhaleri ovog tipa zahtijevaju redovito održavanje nastavka za usne čistim i uklanjanje suvišnog zaostalog praška od prethodne inhalacije. Razlog tome je pravilno doziranje lijeka koje može postati nestalno zbog akumulacije doza zaostalih na usniku (Virchow i sur., 2015).

#### **4.4. PRAVILNA UPOTREBA POJEDINIH VRSTA INHALERA I NJIHOVE SPECIFIČNE GREŠKE**

Budući da je u Hrvatskoj registrirano više različitih uređaja bit će razmatrane tipične pogreške svakog od njih koje su bile prikupljene u razgovoru s ljekarnicima i kliničkim farmaceutom.

##### **4.4.1. Pravilna upotreba pumpice**

U Tablici 7. će biti navedeni koraci koji opisuju kako se pravilno koristi pumpica.

Tablica 7: Pravilna upotreba pumpice (preuzeto s [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr))

1. Protresti inhaler oko 5 sekundi
2. Ukloniti poklopac
3. Podignuti bradu
4. Izdahnuti do granice nelagode
5. Staviti inhaler u usta, lagano zagristi inhaler i objumiti ga usnicama da ne ostane prazni prostor u uglovima. Započeti udisati i pritisnuti inhaler. Udahnuti sporo i duboko
6. Zadržati dah oko 10 sekundi ili do granice nelagode, izdahnuti sporo kroz usta

Često pacijenti ne skinu nastavak za usta, već inhaler koriste zatvoren i time ne dolazi do isporuke lijeka u pluća. Neki bolesnici okrenu pumpicu na krivu stranu tako da nastavak za usta stoji s gornje strane. Do značajnog gubitka lijeka dolazi kad se inhaliranje vrši tako da se nastavak za usta ne objumi čvrsto, već se udisanje vrši s udaljenosti od par centimetara ([https://www.youtube.com/watch?v=T3BMz\\_H6rq8](https://www.youtube.com/watch?v=T3BMz_H6rq8) ).

#### 4.4.2. Pravilna upotreba BAI-autohalera

U Tablici 8. će biti navedeni koraci koji opisuju kako se pravilno koristi autohaler.

Tablica 8: Pravilna upotreba autohalera (preuzeto s [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr))

1. Autohaler držati uspravno. Podignuti nastavak na vrhu prema gore. Paziti da se prstima ne blokira otvor za zrak s donje strane
2. Skinuti poklopac aplikatora za usta tako da se rub na stražnjem dijelu povuče prema dolje
3. Izdahnuti do granice nelagode (ne u inhaler niti njegovu blizinu).
4. Nastavak za usta staviti u usta i okružiti ga usnama. Polako i duboko udahnuti i ne zaustavljati dah kad se čuje „klik“ te osjeti lijek u ustima
5. Zadržati dah oko 10 sekundi ili do granice nelagode
6. Nakon svake upotrebe autohalera ručicu potisnuti prema dolje

Autohaler ima specifičan način aktivacije tako da se ručica na vrhu uređaja povuče prema gore. Ako bolesnik ne napravi taj korak, doza lijeka se ne oslobodi za inhaliranje.

Neki bolesnici prestanu s udisajem kad začuju klik, a to samo znači da je potrebno nastaviti s inhalacijom do punog udisaja jer taj zvuk upozorava da je lijek počeo izlaziti iz uređaja.

Ovaj inhaler je potrebno držati uspravno ali tako da se prstima ne prekrije otvor za zrak s donje strane jer se tada ne može aktivirati automatski. Neki pacijenti zaborave spustiti ručicu nakon primijenjene doze lijeka što je potrebno da se mehanizam opruge resetira za iduće korištenje (<https://www.youtube.com/watch?v=QGjB9wipNjc>).

#### 4.4.3. Pravilna upotreba DPI

##### 4.4.3.1. Diskus

U Tablici 9 će biti navedeni koraci koji opisuju kako se pravilno koristi diskus.

Tablica 9: Pravilna upotreba diskusa (preuzeto i prilagođeno iz Bouros i Evangeliou, 2016)

1. Diskus se otvori tako da se jednom rukom drži vanjski dio, a palac druge ruke stavi u utor za palac i gura od sebe dok se ne čuje "klik"
2. Diskus se stavi pred usta i pomakne ručica dok se ne čuje "klik (položaj diskusa-horizentalno)

3. Izdahnnuti do granice nelagode (ne u inhaler niti njegovu blizinu).
4. Nastavak staviti u usta i udahnuti naglo i duboko
5. Zadržati zrak oko 10 sekundi ili do granice nelagode i polagano izdahnuti
6. Ponoviti nakon par sekundi prema potrebi
7. Zatvoriti diskus - staviti palac u utor i okrenuti prema sebi dok se ne čuje klik
8. Isprati usta vodom ( taj korak treba napraviti kod svih inhalera koji sadrže kortikosteroide)

Česta greška je da pacijenti ne otvore inhaler, već ga koriste zatvorenog. Kod ovog tipa inhalera ključan je snažan i dubok udisaj jer je lijek u obliku praha i ako se ne povuče dovoljno snažno taj suhi prah ostaje zaljepljen za prvu površinu u ustima na koju naiđe, to su najčešće jezik i grlo. Potrebno je uputiti pacijenta da svaki put kad ima osjet jakog okusa lijeka u ustima, to upućuje na nepravilno korištenje (<https://www.youtube.com/watch?v=jajf3OUFtEk>). Kao i kod pumpice neki pacijenti pokušavaju disati na nos umjesto na usta, pa malo koriste lijevu nosnicu, a malo desno čime lijek uopće ne dopijeva u pluća, nego zaostaje na sluznici nosa, a značajni dio doze se izgubi u zrak (<https://www.youtube.com/watch?v=fUocAJsto2c>).

Ostale karakteristične kritične pogreške za Diskus su da se ručica ne povuče kako bi se oslobodila jedna doza lijeka ili se povlači istovremeno s udisanjem (Sanchis, 2013).

#### 4.4.3.2. Novolizer

U Tablici 10 će biti navedeni koraci koji opisuju kako se pravilno koristi novolizer.

Tablica 10: Pravilna upotreba novolizera (preuzeto s [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr))

1. Novolizer držati uspravno, primiti za utore sa strane i ukloniti poklopac
2. Pritisnuti jednom crveni gumb dok se ne čuje "klik" te indikator promijeni boju iz crvene u zelenu
3. Novolizer se stavi pored usta i izdahne do granice nelagode (ne u inhaler niti njegovu blizinu).
4. Nastavak staviti u usta i udahnuti naglo i duboko dok se ne čuje "klik", a indikator se ponovno promijeni u crvenu
5. Zadržati zrak oko 10 sekundi ili do granice nelagode i polagano izdahnuti
6. Ponoviti nakon par sekundi prema potrebi

7. Zatvoriti novolizer poklopcem

9. Isprati usta vodom ( taj korak treba napraviti kod svih inhalera koji sadrže kortikosteroide)

Prije prvog korištenja potrebno je skinuti poklopac i staviti patronu s lijekom unutra. Nakon toga je uređaj spreman za korištenje i potrebno je slijediti korake navedene u Tablici 10. Zbog mogućnosti vađenja patrone ispunjene lijekom, ovaj inhaler se može oprati.

Tijekom pritiskanja crvenog gumba dok se ne začuje zvuk klik, neki bolesnici ne puste taj gumb, nego ga drže cijelo vrijeme pritisnutim. To ne aktivira uređaj na pravilan način. Budući da brojač doza mijenja doze tek nakon što se potroši dvadeset doza to može zbuniti pacijenta i navesti ga da duplicira terapiju.

Dokazano je statistički značajno veće zadovoljstvo pacijenata s korištenjem Novolizera nasuprot Breezhaleru.

Specifičnosti svakog inhalera mogu poboljšati efikasnost liječenja ako pacijenti imaju veću tendenciju korištenja jednog inhalera naspram drugog ( Pascual, 2015).

Provedena studija je proučavala svakodnevno korištenje Genuaira koji oblikom odgovara Novolizeru i Breezhalera u terapiji KOPB-a. Genuair je višedozni dahom aktivirani uređaj nasuprot Breezhalera koji je jednodozni dahom aktivirani uređaj. Breezhaler oslobađa suhi prah za udisanje tek nakon što se probuši želatinska kapsula, dok je Genuair odmah spreman za udisanje lijeka. Od pacijenta se očekivalo da će svaki put prije korištenja Breezhalera umetnuti novu kapsulu u uređaj ( Pascual, 2015).

U studiju su bile uključene osobe oba spola starije od 40 godina. Kriterij isključenja bio je prisutnost klinički značajnih nekontroliranih kroničnih bolesti koje pogađaju dišni sustav ili koordinaciju. Pokus je započeo demonstracijom pravilnog korištenja oba tipa uređaja od strane stručne osobe i svi uključeni u studiju su trebali pravilno ponoviti upotrebu nakon edukacije. Osobe koje to nisu bile u stanju nakon petog pokušaja, isključene su iz daljnjeg istraživanja. Nakon 2 tjedna stručne osobe su procijenile sklonost, zadovoljstvo i pravilnost upotrebe oba inhalera, kao i spremnost da se nastavi sa svakim uređajem u daljnjoj terapiji.

Greške su podijeljene u kritične i ne kritične te su pobrojane za svaki inhaler individualno. U kritične greške su svrstane one koje smanjuju korist liječenja, dok su ne kritične one koje ne ugrožavaju potencijalnu korist liječenja.

Udio pacijenata koji je nakon provedene studije preferirao Genuair (65,0%) je znatno veći od onih koji su imali sklonost Breezhaleru (24.4%) (Pascual, 2015).

Broj pogrešaka koje su uočene nakon 2 tjedna korištenja prikazan je u Tablici 11:

Tablica 11. Usporedba grešaka kod Genuair-a i Breezhalera (preuzeto iz Pascual, 2015.)

Kategorija pogreške	Genuair	Breezhaler
Kritične greške prije udisanja	0	0
Kritične greške tijekom pripreme za inhalaciju	2	3
Kritične greške tijekom inhalacije	5	10
Kritične greške nakon inhalacije	Nepoznato	3
Ne kritične greške	14	4

Iz Tablice 11. vidi se da su pacijenti radili više pogrešaka koristeći Breezhaler tijekom pripreme uređaja za inhalaciju i tijekom primjene lijeka. Broj grešaka koje ne spadaju u kritične je bio znatno veći tijekom korištenja Genuair-a.

Najčešće kritične pogreške koje su bile uočene nakon 2 tjedna korištenja Breezhalera su: nedovoljno snažan udisaj tijekom kojeg bi se trebalo čuti zujanje kapsule kad se okreće oko komore, kapsula se ne vrti tijekom udisanja, izostanak ponovljenog udisaja ako prah zaostane u kapsuli i uklanjanje kapsule odmah bez provjere prisutnosti ostatka prašine (Pascual, 2015). Jedina kritična greška s Genuair-om nakon istog perioda korištenja bila je da pacijenti nisu izdahnuli prije inhalacije (Pascual, 2015).

Ova studija ukazuje na važnost pravilnog propisivanja inhalera i odabira uređaja prema sklonosti pacijenata.

I druge studije to potvrđuju, naime kad su u jednom pokusu da li pacijentima njihov preferirani inhaler pokazalo se da to smanjuje troškove za 14% od ukupnih troškova u liječenju astme (Virchow i sur., 2015).

#### 4.4.3.3. Breezhaler

U Tablici 12. će biti navedeni koraci koji opisuju kako se pravilno koristi breezhaler.

Tablica 12: Pravilna upotreba breezhaleraa (preuzeto i prilagođeno s [www.ema.europa.hr](http://www.ema.europa.hr))

1. Skinuti poklopac
2. Otvoriti inhaler. Donji dio se čvrsto drži i otklopi nastavak za usta.
3. Suhim rukama se izvadi kapsula iz blistera i stavi u komoru za kapsulu uz napomenu da se kapsula ne stavlja u nastavak za usta
4. Inhaler se zatvori dok se ne čuje „klik“
5. Inhaler se drži uspravno, tako da nastavak za usta gleda prema gore. Čvrstim pritiskom na obje tipke istovremeno se probuši kapsula (samo 1x). Treba se čuti “klik” kad se kapsula probuši
6. Bočne tipke se oslobode
7. Prije stavljanja nastavka u usta potrebno je potpuno izdahnuti
8. Inhaler se drži tako da su bočne tipke lijevo i desno. Nastavak se stavi u usta i usnama čvrsto obujmi. Udahne se brzo i duboko.
9. Kad se diše kroz inhaler, kapsula se okreće, pa se može čuti zujanje. Osjetit će se slatki miris, dok lijek ulazi u pluća. Ako komadići probušene kapsule dođu u usta, ništa se neće dogoditi, oni se mogu progutati

Korištenje Breezhalera je jednako korištenju Handihalera, jedina je razlika u tome što Breezhaler ima tipke s obje bočne strane pa se kapsula mora probušiti pritiskom na obje tipke istovremeno. Ako se pritisnu nekoliko puta to može oštetiti kapsulu i spriječiti pravilan izlazak lijeka iz nje.

#### 4.4.3.4. Turbuhaler

U Tablici 13. će biti navedeni koraci koji opisuju kako se pravilno koristi turbuhaler.

Tablica 13: Pravilna upotreba turbuhalera(preuzeto i prilagođeno iz Bouros i Evangeliou, 2016)

1. Držati uspravno i skinuti poklopac
2. Zaokrenuti donji prsten prvo u jednu stranu dok se ne čuje ništa pa u drugu „klik“ se čuje



3. Novolizer se stavi pored usta i izdahne do granice nelagode (ne u inhaler niti njegovu blizinu).
4. Nastavak staviti u usta i udahnuti naglo i duboko, često pacijenti ne osjete nikakav okus, ali je lijek ipak izašao
5. Zadržati zrak oko 10 sekundi ili do granice nelagode i polagano izdahnuti
6. Ponoviti nakon par sekundi prema potrebi
7. Zatvoriti novolizer poklopcem
8. Isprati usta vodom (taj korak treba napraviti kod svih inhalera koji sadrže kortikosteroide)

Pacijenti često griješe jer ne skinu poklopac pa koriste zatvoren inhaler. Važno je držati inhaler uspravno jer je taj položaj potreban da se aktivacijom uređaja izmjeri točna doza koja pada vertikalno. Svako naginjanje Turbuhalera tijekom tog koraka će poremetiti doziranje (Sanchis, 2013).

Specifičan način aktivacije zakretanjem najprije u jednu pa u drugu stranu omogućiti dozi lijeka da se oslobodi. Ako se aktivacija napravi zakretanjem 3 puta, tada će biti oslobođena doza, a naknadnim zakretanjem po treći put će propasti u jednu komoru. Ta komora postoji iz razloga da se spriječi predoziranje pacijenta uslijed nehotične aktivacije inhalera nekoliko puta zaredom. Brojne zabune se događaju zbog brojača doza koji je podešen tako da se brojčanik pomiče tek nakon što se potroši 20 doza. Ako je inhaler napunjen s 60 doza i pacijent potroši jednu, na brojčaniku još uvijek stoji broj 60 i to pacijenta lako može navesti na zaključak da nije uzeo lijek i da treba ponovno napraviti inhaliranje. Time se doze dupliciraju i mogući je porast nuspojava uslijed predoziranja.

Kod udisanja pacijenti često ne osjete nikakav okus, ali je lijek ipak izašao.

Kad je u Turbuhaleru potrošena zadnja doza, protresanjem uređaja se čuje zvuk kao da je unutra ostala još neka količina lijeka za iskoristiti pa neki pacijenti koriste inhaler kad je prazan. Taj zvuk koji se čuje su zapravo čestice silikagela koje štite uređaj od vlage.

#### **4.4.3.5. HandiHaler**

U Tablici 14. će biti navedeni koraci koji opisuju kako se pravilno koristi HandiHaler.

Tablica 14.: Pravilna upotreba HandiHalera (preuzeto s [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr))

1. Kako bi se oslobodila zaštitnu kapicu pritisne se probodni gumb u cjelosti i zatim se otpusti
2. Zaštitna kapica se otvori povlačenjem prema gore. Zatim se otvori nastavak za usta povlačenjem prema gore.
3. Suhim rukama se izvadi kapsula iz blistera i stavi u ležište za kapsulu.
4. Nastavak za usta se zatvori, a pomoćna kapica se ostavi otvorenom
5. HandiHaler se drži tako da je nastavak za usta okrenut prema gore, i snažno pritisne probodni zeleni gumb do kraja samo 1x, a onda se otpusti. Tako će se probušiti rupice i omogućiti oslobađanje lijeka kod udisanja.
6. HandiHaler se stavi pored usta i izdahne do granice nelagode (ne u inhaler niti njegovu blizinu).
7. Nastavak za usta HandiHalera se čvrsto obuhvati usnama. Udišie se duboko i sporo, istom brzinom tako da se čuje ili osjeti vibracije kapsule. Potrebno je udisati dok se ne napune pluća. Zadrži se dah nekoliko sekundi, izvadi se iz usta HandiHaler i nastavi disati normalno. Koraci 6. i 7. se mogu ponoviti kako bi se kapsula ispraznila do kraja.
8. Nastavak za usta se otvori, izvadi iskorištena kapsula i baci. Inhaler se zatvori.

Korištenje HandiHalera je kompleksnije jer ima veći broj koraka koje treba slijediti pa je i veća mogućnost za pogreške. Pacijenti trebaju prije svakog korištenja ubaciti kapsulu u točno određeni dio uređaja, pa se događa da oni tu kapsulu progutaju ili ubace u nastavak za usta ili u pomoćnu kapicu. Čak i kad se ispravno umetne u ležište za kapsulu njen sadržaj se udiše nekoliko puta prije nego se sva doza lijeka potroši pa oni koji naprave jedan udisaj ne prime svu dozu lijeka namijenjenu za jednokratnu upotrebu.

Kapsulu je potrebno probušiti i za to služi pritiskanje probodnog gumba sa jedne strane, pa izostavljanjem tog koraka lijek ne može izaći van te učinak izostaje. Kod udisanja lijeka čuje se kako kapsula vibrira unutar uređaja, pa kad to ne čuju pacijenti nastoje ponovno probušiti kapsulu. Pritiskanjem probodnog gumba više od jednom može oštetiti kapsulu i spriječiti pravilan izlazak lijeka iz nje. Ako kapsula ne vibrira potrebno je lagano protresti uređaj, a ako ne vibrira niti nakon toga potražiti savjet zdravstvenog djelatnika (<https://www.youtube.com/watch?v=vDtOzRmI80k>).

Dementne osobe mogu zaboraviti izvaditi iskorištenu kapsulu iz uređaja van i stavljanje nove sa spremnom sljedećom dozom.

#### **4.4.3.6. Eliipta**

U Tablici 15. će biti navedeni koraci koji opisuju kako se pravilno koristi eliipta.

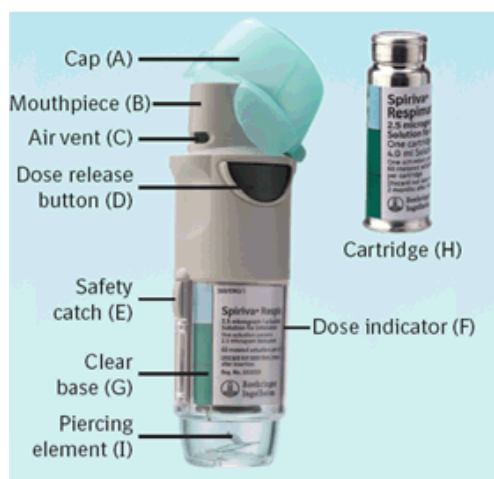
Tablica 15: Pravilna upotreba eliipte (preuzeto i prilagođeno s [www.ema.europa.hr](http://www.ema.europa.hr))

1. Poklopac se spusti sa strane, dok se ne čuje „klik“. Lijek je sad spreman za upotrebu. Broj doza koji se smanjio za 1 dozu to potvrđuje.
2. Potrebno je izdahnuti do granice neugode. Ne blokirati otvore za zrak prstima
3. Udahnuti lijek dugim, mirnim udahom. Zadržati dah. Ukloniti lijek ispred usta. Izdahnuti polagano.

Budući da je ovaj inhaler specifično dizajniran da ima manji broj koraka u korištenju manji je i broj pogrešaka koje se javljaju. Jedna od njih je uzastopno otvaranje poklopca dva ili više puta pa doza propadne zbog kontrolnog mehanizma. Taj mehanizam je potreban da se spriječi predoziranje lijekom ako bi se spremnik više puta zaredom aktivirao. Otvori za zrak na prednjoj strani se ne smiju blokirati prstima. Ovaj inhaler ima ugrađen brojač doza i prostor koji pokazuje broj preostalih doza postane crvene boje kad je spremnik potpuno prazan. To svodi grešku korištenja praznog inhalera na minimum (<https://www.youtube.com/watch?v=1QfSL09GdXE>).

#### **4.4.3.7. Respimat**

U Tablici 16. će biti navedeni koraci koji opisuju kako se pravilno koristi Respimat. Za lakše praćenje uputa na slici 14. su objašnjeni njegovi sastavni dijelovi.



Slika 14. Dijelovi Respimat inhalera: A-kapica, B-nastavak za usta, C-ventil za zrak, D-gumb za ispuštanje doze, E-sigurnosna hvataljka, F-indikator doze, G-prozirna baza, H-uložak, I-probodni element (newdrugapprovals.org)

Prije prvog korištenja treba umetnuti uložak s lijekom. Kad je kapica (A) zatvorena, pritisne se sigurnosna hvataljka (E) i povlači dolje prozirna baza (G). Uložak (H) se stavi u inhaler. Uložak nakon stavljanja neće biti u istoj ravnini s inhalerom, nego će srebrni prsten donjeg dijela uložka biti isturen. Uložak se nakon umetanje više ne smije vaditi. Na njega se vrati prozirna baza (G) i ona se nakon toga ne smije skidati. Prije prve upotrebe treba aktivirati inhaler ispuštanjem tri doze u zrak. Nakon toga uređaj je spreman za korištenje.

Tablica 16: Pravilna upotreba respimata (preuzeto s [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr))

1. Respimat se drži uspravno s zatvorenom kapidom
2. Baza (G) se okreće u smjeru crnih strelica na naljepnici spremnika dok se ne čuje škljocaj (pola okretaja)
3. Kapica se otvori
4. Potrebno je izdahnuti do granice neugode. Ne blokirati ventil za zrak(C) prstima
5. Nastavak za usta se obuhvati usnama i Respimat se usmjeri prema stražnjem dijelu grla
6. Polagano se diše na usta i pritisne gumb za ispuštanje doze (D) te se nastavi udisati polagano
7. Dah se zadrži 10 sekundi ili do granice nelagode

Respimat inhaler treba držati uspravno jer njegovim zakretanjem može doći do slučajnog ispuštanja doze ako je kapica otvorena (<https://www.youtube.com/watch?v=ln6zmUHVdfE>). Ako se uložak ili prozirna baza vade nakon umetanja, može doći do nepravilnog rada Respimata jer se poremete unutarnji mehanizmi.

#### **4.4.3.8. Spiromax**

U Tablici 17. će biti navedeni koraci koji opisuju kako se pravilno koristi Spiromax.

Tablica 17: Pravilna upotreba Spiromaxa (preuzeto s [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr))

1. Ovaj inhaler nije potrebno protresti prije upotrebe.
2. Otvoriti poklopac nastavka za usta, dok se ne čuje „klik“. Paziti da se ne blokiraju ventili za zrak.
3. Izdahnuti do granice nelagode (ne u inhaler niti njegovu blizinu).
4. Udahnuti koliko god se može duboko i jako.
5. Zatvoriti poklopac nastavka za usta.

Spiromax ima isti način pravilne primjene kao Ellipta pa se kod njega susrećemo s jednakim pogreškama koje su bile navedene kod Ellipte.

#### **4.4.3.9. Forspiro**

U Tablici 18. će biti navedeni koraci koji opisuju kako se pravilno koristi Forspiro.

Prije prvog korištenja potrebno je otvoriti prozirna vrata postranične komore te foliju (strip) pažljivo ukloniti preko nazubljenog dijela. Folija se ne smije povlačiti. Kako se inhaler koristi postranična komora se postepeno puni iskorištenom folijom (stripom) koju je potrebno ukloniti. Ne smije biti više od 3 sekcije folije jer bi to moglo zaglaviti inhaler. Folija koja ima crne pruge ne sadrži lijek. Prije inhalacije se provjerava brojač doza, čija pozadina mijenja boju u crvenu kad broj doza padne ispod 10 ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Tablica 18: Pravilna upotreba Forspiro inhalera (preuzeto s [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr))

1. Otvoriti zaštitni zatvarač ljubičaste boje palcem prema gore.
2. Podignuti bijelu ručicu do kraja, dok se ne čuje klik.
3. U potpunosti zatvorite bijelu ručicu, dok se ne čuje klik, čime je ona vraćena u svoj početni položaj.
4. Izdahnite zrak iz pluća, sve do osjećaja nelagode
5. Usnama čvrsto obuhvatite nastavak za usta te duboko i naglo udahnite
6. Zadržite dah 10 sekundi ili do granice nelagode
7. Usta i grlo isperite vodom te zatvorite ljubičasti poklopac

Upute kojih se pacijenti često ne pridržavaju tijekom korištenja ovog inhalera su: skidanje zaštitne kapice, držanje tijela uspravno, držanje inhalera horizontalno tijekom udisanja, namještanje doza prije inhalacije, snažan i dubok udisaj, zadržavanje daha, čuvanje i korištenje inhalera na suhom mjestu (<http://www.telfordccg.nhs.uk>).

Uspoređivanjem adherencije tijekom korištenja AirFluSal Forspiro inhalera i Seretide Diskusa, pokazalo se da je veći broj pacijenata zadovoljan s Forspiro inhalerom. To se očitivalo kroz veću ustrajnost u korištenju inhalera tijekom liječenja astme i KOPB-a (Bender i sur., 2016).

#### **4.5. NOVI PRISTUP U TERAPIJI INHALERIMA**

Kako na tržištu postoje brojne poteškoće s postojećim uređajima za inhalacijsku primjenu, novi se modeli i dalje poboljšavaju i razvijaju. Dostupnost novih inhalera je olakšana zbog isteka patentnih prava nekoliko skupina aktivnih tvari koje se koriste za astmu i KOPB. I dalje pojedine zemlje ne prepoznaju dovoljnu potrebu za razvojem idealnog inhalera pa su zbog previsokih cijena i naknada istraživanja ograničena. Takav pristup ograničava optimiziranje skrbi za bolesnika. U radu Virchowa i suradnika razmatra se koje su klinički smislene inovacije u inhalacijskoj terapiji sa stvarnom zdravstvenom koristi za pacijente.

Posebno se ističu specifične grupe pacijenata koje imaju problem s korištenjem postojećih uređaja: stariji, osobe s ograničenim kognitivnim sposobnostima, oboljeli od artritisa i osobe s

niskim protokom zraka. Većina oboljelih od KOPB-a nije u stanju pravilno koristiti svoj inhaler.

Situaciju dodatno otežava činjenica da je kapacitet medicinskih sestara i liječnika premalen da bi se dovoljno posvetili svakom pacijentu i objasnili mu tehniku. Neadekvatna znanja među zdravstvenim djelatnicima mogu dovesti do neučinkovitog educiranja pacijenata. Samo 28% liječnika i 22% medicinskih sestara bilo u stanju opisati ili odraditi sve kritične korake u korištenju inhalera (Virchow i sur., 2015).

Nova ulaganja u razvoj inhalera imaju određene ekonomske koristi i to izravno u zdravstvu (bolje upravljanje zdravstvenim resursima, manji broj egzacerbacija i poboljšana zdravstvena učinkovitost) i posredno održavanjem funkcionalne sposobnosti, a time i radne sposobnosti (Virchow i sur., 2015).

Trenutno postoje učinkoviti lijekovi ali nedovoljno učinkovite metode za isporuku inhalacijskog lijeka zbog složenosti postojećih inhalera. Novi inhaleri trebaju imati jednostavan i intuitivan rad. Da bi se osigurala niska stopa slučajnih kritičnih grešaka treba razviti uređaj koji će funkcionirati dovoljno dobro i u stvarnim uvjetima korištenja i karakteristikama pacijenata poput niske inhalacijske mogućnosti zbog opstrukcija.

Uređaj bi trebao isporučiti ispravnu dozu te korake u korištenju svesti na minimum. Mehanizmi povratne sprege će omogućiti pacijentima da se osjećaju sigurni da je odgovarajuća doza isporučena i podupri ispravnu upotrebu uređaja (Virchow i sur., 2015).

## **5. ZAKLJUČCI**



Studijama je pokazano da će najmanje pogrešaka biti učinjeno ako se koristi raspršivač praškastog lijeka unaprijed napunjenog u spremnik i daje obavezna uputa bolesniku. Istovremena upotreba različitih vrsta uređaja za inhaliranje se ne preporuča (Rootmensen i sur., 2010).

Meta analizom je utvrđeno da svi inhaleri mogu postići isti terapijski ishod kada pacijent može savladati pravilnu inhalatornu tehniku. Stoga nema osnove na koju bi se odabirao jedan uređaj naspram drugog, ali pacijentovo iskustvo s prethodno korištenim inhalerom i zadovoljstvo imaju bitnu ulogu kod propisivanja inhalera ( Hantulik i sur., 2015).

Pravilna inhalatorna tehnika je niz uobičajenih koraka od kojih su pojedini koraci zajednički za sve inhalere – potpun izdah praćen dubokim udahom i potom zadržati dah, no ostali inhalatorni koraci razlikuju se između različitih tipova inhalera.

Napravljeno je istraživanje koje je razmatralo 3 vrste edukacije pacijenata: čitanje pisane upute, gledanje video sadržaja s prikazom pravilnog korištenja inhalera i direktna usmena uputa ljekarnika pacijentu. Rezultat istraživanja je pokazao da direktno savjetovanje s farmaceutom ima višestruku prednost od ostalih načina edukacije i da oni imaju ključnu ulogu u smanjivanju pogrešaka u inhalatornim tehnikama (Molen i sur., 2016).

Problem predstavlja što ponekad ni medicinsko osoblje nije dovoljno educirano kako pravilno rukovati inhalerima. U edukaciji pacijenata ističe se važnost provjere inhalatorne tehnike pri svakom posjetu bolesnika, uz obaveznu demonstraciju tehnike (Vukić Dugac, 2013).

Čak i kada pacijent dobro savlada tehniku korištenja tijekom konzultacije često se dogodi da s vremenom zaboravi i da se počnu javljati pogreške. Zato je važno uvijek iznova objašnjavati kako se koriste ti uređaji. Čak i uz ponovljene edukacije osobe kojima je teško svladati tehniku ne pokazuju napredak. Navodi se postotak od 65-78% i to pacijenti koji koriste MDI (Virchow i sur., 2015).

Kod starijih osoba i naročito kod pedijatrijske populacije se edukacija provodi sa njihovim skrbnicima (Sanchis, 2013).

Sustavnim pregledom literature utvrđeno je da ljekarnici imaju ključnu ulogu u 4 važna koraka u zbrinjavanju bolesnika s KOPB-om. U primarnoj prevenciji ljekarnici su idealno dostupni za podizanje svijesti i pružanju informacija o rizičnim čimbenicima poput pušenja i potiču promjenu životnih navika. U ranom otkrivanju ljekarnici su često prva točka kontakta između pacijenta i zdravstvenog sustava te stoga mogu imati važnu ulogu u ranom prepoznavanju

bolesnika s KOPB. Nadalje mogu pomoći pacijentu savjetovanjem o dozi, očekivanom ishodu liječenja i prepoznavanjem pogoršanja stanja. Opet neizostavnu ulogu imaju u praćenju odstupanja od pravilne inhalatorne tehnike i kontinuiranoj edukaciji pacijenata (Molen i sur., 2016).

## **6.LITERATURA**

- Astma Centar, 2007., <http://www.astma.hr>, pristupljeno 27.10.2016.
- Axtell S, Haines S, Fairclough J. Effectiveness of Various Methods of Teaching Proper Inhaler Technique: The Importance of Pharmacist Counseling. *J Pharm Pract.*, 2017, 30, 195-201.
- Bender BG, Vecino RAH, McGrath K, Jones S. Comparative analysis of persistence to treatment among patients with asthma or COPD receiving AirFluSal Forspiro or Seretide Diskus salmeterol/fluticasone propionate combination therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2016, 4, 884-889.
- Bouros D, Evangelidou MN. Critical Steps: A Non-Interventional, Multicenter, Prospective, Observational Study on Critical Handling Errors with DPI Use, in Asthma and COPD Patients. *J Pulm Respir Med*, 2016, 6, 1-8.
- Common Mistakes with inhaler Technique, 2012.,  
<http://www.cumbria.nhs.uk/ProfessionalZone/MedicinesManagement/EnhanceServices/common-mistakes-inhaler-technique-Dec-12.pdf> , pristupljeno 20.11.2016.
- EMA, Sažetak opisa svojstava lijeka, 2015.,  
[http://www.ema.europa.eu/docs/hr\\_HR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002679/WC500151255.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002679/WC500151255.pdf) , pristupljeno 13.1.2017.
- EMA, Sažetak opisa svojstava lijeka, 2016.,  
[http://www.ema.europa.eu/docs/hr\\_HR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002673/WC500157633.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002673/WC500157633.pdf) , pristupljeno 13.1.2017.
- EMA, Sažetak opisa svojstava lijeka, 2016.,  
[http://www.ema.europa.eu/docs/hr\\_HR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002348/WC500167182.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002348/WC500167182.pdf) , pristupljeno 13.1.2017.
- Epidemiologija KOPB-a, 2009., <http://www.cybermed.hr>, pristupljeno 27.10.2016.
- Farooq MZ, Farooq MS, Wagar W, Mustaqeem M, Khan JA, Saadullah S. Assessment of inhalation technique among patients of chronic respiratory disorders in Civil Hospital Karachi: A cross sectional study. *JPMA*, 2016, 66, 1502-1505.
- Ganderton D. General factors influencing drug delivery to the lung. *Respir Med*, 1997, 91, 13-16.
- HALMED, Sažetak opisa svojstava lijeka, 2012.,

- [http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC\\_UP-I-530-09-10-01-97.pdf](http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-10-01-97.pdf) ,  
pristupljeno 14.11.2016.
- HALMED, Sažetak opisa svojstava lijeka, 2013.,  
<http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-12-02-546.pdf> ,  
pristupljeno 14.11.2016.
- HALMED, Sažetak opisa svojstava lijeka, 2014.,  
<http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-08-01-231.pdf> ,  
pristupljeno 13.1.2017.
- HALMED, Sažetak opisa svojstava lijeka, 2015.,  
<http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-10-02-170.pdf> ,  
pristupljeno 14.11.2016.
- HALMED, Sažetak opisa svojstava lijeka, 2016.,  
[http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC\\_UP-I-530-09-13-01-39.pdf](http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-13-01-39.pdf) ,  
pristupljeno 14.11.2016.
- HALMED, Sažetak opisa svojstava lijeka, 2017.,  
[http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC\\_UP-I-530-09-13-01-167.pdf](http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-13-01-167.pdf) ,  
pristupljeno 8.5.2017.
- Hantulik P, Wittig K, Henschel Y, Ochse J, Vahteristo M, Ryttilä P. Usage and usability of one dry powder inhaler compared to other inhalers at therapy start: an open, non-interventional observational study in Poland and Germany. *Pneumonol Alergol Pol*, 2015, 83, 365-377.
- How to use a nebulizer, 2016.,  
<https://medlineplus.gov/ency/patientinstructions/000006.htm>, pristupljeno 6.11.2016.
- How to use your Forspiro inhaler, 2017., <http://www.telfordccg.nhs.uk/who-we-are/publications/publications/medicines-management/information-for-patients/1305-how-to-use-your-forspiro-inhaler-a4/file>, pristupljeno 8.5.2017.
- Inhalation therapy: Help patients avoid these mistakes, 2011.,  
<http://www.mdedge.com/jfponline/article/64554/asthma/inhalation-therapy-help-patients-avoid-these-mistakes>, pristupljeno 2.11.2016.
- Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic & clinical pharmacology, New York, McGraw Hill Medical, 2011, str. 339-355.
- Lannefors L. Inhalation therapy: Practical consideration for nebulisation therapy. *Phys Ther Rev*, 2006, 11, 21–27.

- Løkke A, Ahlbeck L, Bjermer L, Mortensen J, Østrem A, Pasternack I, Safioti G, Torvinen S. Expert Nordic perspectives on the potential of novel inhalers to overcome unmet needs in the management of obstructive lung disease. *Eur Clin Resp J*, 2015, 2.
- Orešković S, Božičević I, Mastilica M, Bakran I, Popović SG, BenJoseph R. Health-care resources use by asthmatics in Croatia. *J Asthma*, 2002, 39, 351-358.
- Pascual S, Feimer J, Soyza A, Roig JS, Haughney J, Padullés L, Seoane B, Reveda L, Ribera A, Chrystyn H. Preference, satisfaction and critical errors with Genuair and Breezhaler inhalers in patients with COPD: a randomised, cross-over, multicentre study. *NPJ Prim Care Respir Med*, 2015, 25.
- Rakušić N. Akutne egzacerbacije kronične opstruktivne plućne bolesti-smjernice i racionalno liječenje antibioticima. *Medicus*, 2013, 22, 97-102.
- Revisions for Different types on Inhaler, 2014.,  
<http://almostadoctor.co.uk/node/45/revisions/view/4005/7613> , pristupljeno 3.11.2016.
- Rootmensen GN, van Keimpema AR, Jansen HM, de Haan RJ. Predictors of Incorrect Inhalation Technique in Patients with Asthma or COPD: A Study Using a Validated Videotaped Scoring Method. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2010, 23, 323-328.
- Sanchis J, Corrigan C, Levy ML, Viejo JL. Inhaler devices-from theory to practice. *Respir Med*, 2013, 107,495-502.
- Molen T, Boven JF, Maguire T, Goyal P, Altman P. Optimizing identification and management of COPD patients - reviewing the role of the community pharmacist. *Br J Clin Pharmacol.*, 2016, 83, 192-201.
- Virchow JC, Akdis CA, Darba J, Dekhuijzen R, Hartl S, Kobelt G, Roger AM, Simoens S, Toumi M, Woodhouse B, Plich A. A review of the value of innovation in inhalers for COPD and asthma. *J Mark Acces Health Policy*, 2015, 3.
- Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. i sur. Interna medicina, Zagreb, Naknada Ljevak, 2008., str 655-656, 662-665, 1355-1357.
- Vukić AD. Pravilna upotreba inhalera-put kontroli astme. *Medicus*, 2013, 22, 25-31.

## **7.SAŽETAK/SUMMARY**

## SAŽETAK

Astma i KOPB su upalne bolesti respiratornog sustava. Kronična opstruktivna bolest pluća je jedna od najraširenijih bolesti i jedna od vodećih uzroka smrtnosti u svijetu. Nepravilno liječenje astme povećava morbiditet, mortalitet i povisuje troškove liječenja koje snosi pojedinac i zajednica. Ispravno liječenje astme i KOPB-a je ključno za pravilnu skrb nad pacijentom i pad smrtnosti. Inhalatori su uobičajena i široko primijenjena metoda liječenja u astmi i KOPB-u. Farmakološke skupine lijekova koje se propisuju su: agonisti beta-2-receptora, antagonisti muskarinskih receptora i kortikosteroidi. Postoje brojne vrste uređaja dostupne za dostavu lijeka: inhaleri koji sadrže suhi prašak, aerosol ili maglicu te inhalacijski uređaj. Svaki uređaj ima svoje prednosti i mane koje utječu na način korištenja, sklonost nastavku terapije te na klinički ishod liječenja. Željeni ishod liječenja može se postići samo pravilnom primjenom i točno određenom tehnikom inhaliranja. U ovom radu naglasak je na greškama koje se javljaju rijekom korištenja različitih vrsta inhalera koji su registrirani u Republici Hrvatskoj. Tijekom korištenja inhalera aerosola uočene greške su: nedovoljno protresivanje inhalera, korištenje inhalera bez skinutog poklopca, nepotpun izdisaj prije inhaliranja, prebrz udah, nedovoljno zadržavanje daha, pritisak pumpice više puta, nedovoljno obuhvaćen nastavak za usta i držanje uređaja naopačke. Učestalost i značenje svake pogreške je objašnjena u radu. Tipične greške koje vežemo uz uređaje koji sadrže suhi prašak su: protresanje DPI, nepotpuni izdisaj prije inhaliranja, izdisanje u uređaj ili neposrednu blizinu, sporo udisanje, pogrešna priprema uređaja za inhaliranje, krivo namještanje doza ili nemogućnost dubokog udisaja. Pogreška koja je najčešća i zajednička svim vrstama inhalera je nepotpun izdisaj prije inhaliranja koja dovodi do poddoziranja lijeka. Pacijenti često dolaze ljekarnicima po svoju terapiju. Ljekarnici koji su dovoljno kompetentni i stručni mogu podići kvalitetu skrbi za pacijenta te imaju važnu ulogu u sanaciji problema i troškove koje ima društvo zbog oboljelih.

## SUMMARY

Asthma and COPD are inflammatory diseases of respiratory system. Chronic obstructive pulmonary disease is one of the most prevalent diseases and the leading cause of disability and death worldwide. Improper asthma management leads to increased morbidity as well as economic burden to individuals and societies. Better asthma and KOPB management and care is essential for effective patient care reducing the morbidity and mortality of the disease overall in the country. Inhalers are the common and widely used treatment modality in the asthma and



KOPB management. Pharmacological groups which are prescribed are: beta-2-receptor agonists, muscarinic receptor antagonists and corticosteroids. There are numerous inhaler devices available for the drug delivery in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: dry-powder inhalers (DPIs), pressurized metered-dose inhalers, soft mist inhalers and nebulizers. Each inhaler has advantages and disadvantages that may influence a patient's use, satisfaction and compliance with therapy, and ultimately affect clinical outcomes. Desired effects can only be achieved by proper usage with correct technique. In this paper, the emphasis is on the errors that occur while patients use different commercially available inhaler in Croatia. Detected errors while using MDI include: not shaking inhaler before use, not removing the cover piece, incomplete gasp before inhalation, breathing too fast, insufficient retention of breath, pressure pump more times, insufficiently covered the mouthpiece and hold the device upside down. The frequency and importance of each error is listed in the paper. Typical mistakes that we associate with DPI are: shaking DPI, incomplete gasp before inhaling, exhaling into the device, slow inhalation, wrong preparation of the inhaler device, the wrong dose adjustment or inability of deep breaths. The most common error and common to all types of inhaler is incomplete gasp before inhalation. All pharmacists encounter patients with respiratory diseases often during their professional career. Competent and knowledgeable pharmacists can raise the standards of patient care and satisfaction within the community and may play an important role to overall disease burden in the society.

**TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA  
KARTICA / BASIC  
DOCUMENTATION CARD**

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Zavod za farmakologiju  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### Moguće greške pri upotrebi inhalera

Anamarija Hranjec

#### SAŽETAK

Astma i KOPB su upalne bolesti respiratornog sustava. Kronična opstruktivna bolest pluća je jedna od najraširenijih bolesti i jedna od vodećih uzroka smrtnosti u svijetu. Nepravilno liječenje astme povećava morbiditet, mortalitet i povisuje troškove liječenja koje snosi pojedinac i zajednica. Ispravno liječenje astme i KOPB-a je ključno za pravilnu skrb nad pacijentom i pad smrtnosti. Inhalatori su uobičajena i široko primijenjena metoda liječenja u astmi i KOPB-u. Farmakološke skupine lijekova koje se propisuju su: agonisti beta-2-receptora, antagonisti muskarinskih receptora i kortikosteroidi. Postoje brojne vrste uređaja dostupne za dostavu lijeka: inhaleri koji sadrže suhi prašak, aerosol ili maglicu te inhalacijski uređaj. Svaki uređaj ima svoje prednosti i mane koje utječu na način korištenja, sklonost nastavku terapije te na klinički ishod liječenja. Željeni ishod liječenja može se postići samo pravilnom primjenom i točno određenom tehnikom inhaliranja. U ovom radu naglasak je na greškama koje se javljaju rijekom korištenja različitih vrsta inhalera koji su registrirani u Republici Hrvatskoj. Tijekom korištenja inhalera aerosola uočene greške su: nedovoljno protresivanje inhalera, korištenje inhalera bez skinutog poklopca, nepotpun izdisaj prije inhaliranja, prebrz udah, nedovoljno zadržavanje daha, pritisak pumpice više puta, nedovoljno obuhvaćen nastavak za usta i držanje uređaja naopačke. Učestalost i značenje svake pogreške je objašnjena u radu. Tipične greške koje vežemo uz uređaje koji sadrže suhi prašak su: protresanje DPI, nepotpuni izdisaj prije inhaliranja, izdisanje u uređaj ili neposrednu blizinu, sporo udisanje, pogrešna priprema uređaja za inhaliranje, krivo namještanje doza ili nemogućnost dubokog udisaja. Pogreška koja je najčešća i zajednička svim vrstama inhalera je nepotpun izdisaj prije inhaliranja koja dovodi do poddoziranja lijeka. Pacijenti često dolaze ljekarnicima po svoju terapiju. Ljekarnici koji su dovoljno kompetentni i stručni mogu podići kvalitetu skrbi za pacijenta te imaju važnu ulogu u sanaciji problema i troškove koje ima društvo zbog oboljelih.

Rad je pohranjen u Centralnoj knjižnici Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Rad sadrži: 48 stranice, 14 slika, 18 tablica i 35 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku

Ključne riječi: astma, kronična opstruktivna plućna bolest, inhalatori, pogreške, pravilna primjena, ljekarnici

Mentor: **Dr. sc. Petra Turčić**, *docent, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Petra Turčić**, *docent, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet.*

**Dr. sc. Biljana Nigović**, *redovita profesorica, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet.*

**Dr. sc. Ivan Pepić**, *docent, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet.*

Rad prihvaćen: lipanj, 2017.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Department of Pharmacology  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### Possible errors in inhaler use

Anamarija Hranjec

#### SUMMARY

Asthma and COPD are inflammatory diseases of respiratory system. Chronic obstructive pulmonary disease is one of the most prevalent diseases and the leading cause of disability and death worldwide. Improper asthma management leads to increased morbidity as well as economic burden to individuals and societies. Better asthma and KOPB management and care is essential for effective patient care reducing the morbidity and mortality of the disease overall in the country. Inhalers are the common and widely used treatment modality in the asthma and KOPB management. Pharmacological groups which are prescribed are: beta-2-receptor agonists, muscarinic receptor antagonists and corticosteroids. There are numerous inhaler devices available for the drug delivery in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: dry-powder inhalers (DPIs), pressurized metered-dose inhalers, soft mist inhalers and nebulizers. Each inhaler has advantages and disadvantages that may influence a patient's use, satisfaction and compliance with therapy, and ultimately affect clinical outcomes. Desired effects can only be achieved by proper usage with correct technique. In this paper, the emphasis is on the errors that occur while patients use different commercially available inhaler in Croatia. Detected errors while using MDI include: not shaking inhaler before use, not removing the recover piece, incomplete gasp before inhalation, breathing too fast, insufficient retention of breath, pressure pump more times, insufficiently covered the mouthpiece and hold the device upside down. The frequency and importance of each error is listed in the paper. Typical mistakes that we associate with DPI are: shaking DPI, incomplete gasp before inhaling, exhaling into the device, slow inhalation, wrong preparation of the inhaler device, the wrong dose adjustment or inability of deep breaths. The most common error and common to all types of inhaler is incomplete gasp before inhalation. All pharmacists encounter patients with respiratory diseases often during their professional career. Competent and knowledgeable pharmacists can raise the standards of patient care and satisfaction within the community and may play an important role to overall disease burden in the society.

The thesis is deposited in the Central Library of Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 48 pages, 14 figures, 18 tables and 35 references. Original is in Croatian language.

Keywords: asthma, chronic obstructive pulmonary disease, inhalers, errors, pharmacists

Menthor: **Petra Turčić, Ph.D.** *Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*

Reviewers: **Petra Turčić, Ph.D.** *Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*

**Biljana Nigović, Ph.D.** *Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*

**Ivan Pepić, Ph.D.** *Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*

The thesis accepted: June, 2017.