مقایسه اثر برونکودیلاتوری آلبوترول از طریق اسپیسر و نبولایزر، در درمان بیماران مبتلا به حمله آسم

ساسان توانا[1]، ابراهیم نادی[2]، مصطفی انصاری[2]، فاطمه زراعتی[3]، حمید هاشمی[2]، خسرو مانی کاشانی[4]، مهدی موالات[5]

1- استادیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان
2- دانشیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان
3- دانشیار، گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان
4- مربی، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان
5- پزشک عمومی، گروه پژوهشی سل و ریه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان

یافته / دوره نهم / شماره 1 / بهار 86 / مسلسل 31

چکیده

دریافت مقاله: 86/1/25، ***پذیرش مقاله***: 86/2/8

Ø مقدمه : آسم یک بیماری التهابی مزمن مجاری هوایی است که با افزایش پاسخ‌دهی مجاری تراکئوبرونکیال، مشخص می‌شود. درمان انتخابی حمله حاد آسم، استفاده از b_2 آگونیست‌های استنشاقی کوتاه اثر مانند آلبوترول است که از طریق نبولایزر یا محفظه آسم یار(اسپیسر)مصرف می‌شود. دو مطالعه حاضر با هدف بررسی مقایسه ای اثرات درمانی آلبوترول با استفاده از نبولایزر و محفظه آسم یار در بیماران مبتلا به حمله حاد آسم مراجعه کننده به اورژانس بیمارستان مباشر کاشانی همدان انجام شد.

Ø مواد و روش‌ها: این مطالعه بصورت کارآزمایی بالینی از نوع قبل و بعد، بر روی 60 بیمار مبتلا به حمله حاد آسم انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه، سن 15 تا 65 سال، همکاری جهت انجام مانور اسپیرومتری توسط بیمار وحجم گاز خارج شده طی اولین ثانیه بازدم کمتر از 65 درصد قابل پیش‌بینی دراسپیرومتری بود. معیارهای خروج از مطالعه نیز ابتلا به **COPD**، بیماری قلبی- عروقی، پنومونی، پنوموتوراکس و یا سایر بیماری‌های سیستمیک و ریوی غیر از آسم برونشیال، نارسایی شدید تنفسی همراه با سیانوز و یا کنفوزیون، خانم‌های باردار و مصرف کنندگان دخانیات بود. بیماران به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شده که بیماران هر دو گروه، به مقدار چهار دوز آلبوترول دریافت کردندکه دوز اول بلافاصله پس از انجام اسپیرومتری و سپس به فواصل نیم ساعته در طی دو ساعت اول بود. **FEV1** ، **FVC** و **MEF25-75%** هر دو گروه در بدو مراجعه و سپس 15 دقیقه پس از تجویز هر دوز دارو، محاسبه شد (1، 2).

Ø یافته‌ها: آنالیز واریانس فاکتوریال مقایسه اثربخشی برونکودیلاتوری آلبوترول با دو روش استفاده از نبولایزر و اسپیسر نشان داد که هر دو روش استفاده از آلبوترول در تغییرات **FEV1**، **FVC**، **FEV1/FVC** و **MEF25-75** بیماران مبتلا به حمله حاد آسم اثر یکسان دارند (**P**>0/05). تغییرات **FEV1**، **FVC**، **MEF25-75** و**FEV1/FVC** درنوبت‌های درمان، متفاوت بوده (**P**<0/05) و تفاوتی بین اثردرمانی دوروش استفاده ازآلبوترول،درنوبت‌های مختلف درمان وجود نداشت (**P**>0/05).

Ø بحث و نتیجه‌گیری: جهت درمان بیماران مبتلا به حمله حاد آسم، یک b_2 آگونیست انتخابی مانند آلبوترول، می‌تواند به هرکدام از دو روش نبولایزر و یا اسپیسر مورد استفاده قرار گرفته و اثرات برونکودیلاتوری یکسانی، را ایجادنماید. با در نظر گرفتن قیمت ارزانتر شکل اسپری دارو در مقایسه با شکل محلول آن و از طرفی در دسترس نبودن دستگاه نبولایزر در برخی از مراکز درمانی،استفاده از شکل اسپری آلبوترول با محفظه آسم یار بر شکل نبولایزر آن ارجح می باشد.

Ø کلید واژه‌ها: آسم/آلبوترول/گردپاش ها و تبخیر کننده ها

آدرس مکاتبه: همدان، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده پزشکی، گروه داخلی

پست الکترونیک: sasan.tavana@yahoo.com

مقدمه

آسم، نوعی بیماری التهابی مزمن مجاری هوایی است که با افزایش پاسخ‌دهی مجاری تراکئوبرونکیال به تحریکات گوناگون، مشخص می‌شود (1، 3). حمله آسم از نظر بالینی، با تنگی نفس، سرفه و ویزینگ مشخص می‌شود. درمان انتخابی حمله حاد آسم، استفاده از داروهای بتا -دو آگونیست‌های استنشاقی کوتاه اثر مانند آلبوترول میباشد (3). فرآورده‌های آلبوترول بصورت اسپری استنشاقی[1] محلول و پودر در بازار داروئی موجود است که به ترتیب از طریق اسپیسر[2]، نبولایزر[3] و توربوهالر[4] تجویز می‌شوند. با توجه به شیوع بالای آسم در جامعه (5 درصد) و تشدید آن بخصوص در فصول سرد سال که بسیاری از مراجعات به اورژانس‌ها را تشکیل می‌دهد، دستیابی به روش‌های درمانی مؤثر و در عین حال کم خرج و قابل دسترسی، می‌تواند علاوه بر کاهش ناخوشی و مرگ و میر، باعث کاهش هزینه‌های درمانی نیز گردد (1، 3، 4).

نتایج تعدادی از مطالعاتی که در مورد مقایسه اثر درمانی روش‌های نبولایزر، اسپیسر و توربوهالر انجام شده نشان دهنده یکسان بودن اثرات این روش‌ها در درمان حمله آسم می‌باشد. در حالی‌که برخی از مطالعات، استفاده از نبولایزر را مؤثرتر دانسته‌اند (1، 2، 3، 5، 9). نتایج برخی از مطالعات با وجود برابری اثر درمانی نبولایزر و توربوهالر ولی ارجحیت استفاده از اسپیسر را بخصوص در کودکان را اعلام نموده اند (6).

هزینه‌های درمانی در روش استفاده از نبولایزر، بیشتر از اسپیسر است و از طرفی دستگاه نبولایزر نیز فقط در مراکز درمانی معدودی از کشور وجود دارد؛ همچنین محلول آلبوترول نیز در بسیاری از مراکز وجود ندارد. بنابراین مطالعه حاضر با هدف بررسی مقایسه ای اثرات درمانی آلبوترول در بیماران مبتلا به حمله حاد آسم با استفاده از نبولایزر و اسپیسر، انجام شد.

مواد و روش‌ها

بررسی حاضر بصورت یک مطالعه کارآزمایی بالینی از نوع قبل و بعد[5]، با گروه شاهد انجام گردید.

در این مطالعه، 60 بیمار مبتلا به حمله حاد آسم، مراجعه کننده به اورژانس بیمارستان مباشر کاشانی همدان، مورد بررسی قرار گرفتند. معیارهای ورود به مطالعه، سن 15 تا 65 سال، همکاری جهت انجام مانور اسپیرومتری توسط بیمار و وحجم گاز خارج شده طی اولین ثانیه بازدم[6] کمتر از 65 درصد قابل پیش‌بینی بود کلیه بیماران پس از اخذ رضایت‌نامه ، وارد مطالعه شدند.

معیارهای خروج از مطالعه نیز، ابتلا به COPD، بیماری قلبی- عروقی، پنومونی، پنوموتوراکس و یا سایر بیماری‌های سیستمیک و ریوی، نارسایی شدید تنفسی همراه با سیانوز و یا کنفوزیون، همچنین خانم های باردار و مصرف کنندگان دخانیات بود. برای کلیه بیماران، به محض ورود به اورژانس، پس از اخذ شرح‌حال و معاینه فیزیکی دقیق، اسپیرومتری بر اساس پروتکل انجمن توراکس آمریکا[7] انجام شد (با دستگاه ZAN-GP1200) و بهترین مانور از حداقل سه مانور انجام شده، انتخاب گردید (5). همچنین اکسیژن از طریق ماسک ونچوری و 8 میلی‌گرم دگزامتازون وریدی در یک دوز تجویز شد (3، 7).

در مرحله بعد، بیماران به طور تصادفی به دو گروه مساوی تقسیم شده و بصورت دو سو کور[8]، دریک گروه ابتدا چهارپاف آلبوترول (حاوی 200پاف100میکروگرمی از اسپری ونتولین[9] ،ساخت شرکت گلاکسو[10] به قیمت 100000ریال) از طریق اسپیسر تجویز شد و بلافاصله آب مقطر از طریق نبولایزر داده شد.

1. CTC-MDI
2. Spacer
3. Nebulizer
4. Turbohaler
5. Before and after
6. FEV1
7. ATS
8. Double Blind
9. Ventoline
10. Glaxo

در گروه دوم پس از تجویز اسپری پلاسبو بوسیله اسپیسر، بلافاصله 5 میلی‌گرم محلول آلبوترول از طریق نبولایزر[1] تجویز شد. اسپری و محلول آلبوترول و آب مقطر، از نظر ظاهری شبیه‌سازی شده و توسط یکی از محققین، کدگذاری شده بودند. بیماران هر دو گروه، به تعداد چهار دوز آلبوترول دریافت کردند که دوز اول بلافاصله پس از انجام اسپیرومتری و سپس به فواصل نیم ساعته در طی دو ساعت اول بود. FEV1، FVC و MEF25-75 هر دو گروه در بدو مراجعه (قبل از دریافت درمان) و سپس 15 دقیقه پس از تجویز هر دوز، محاسبه شدند.

یافته‌ها

میزان FEV1 در بیماران مبتلا به حمله حاد آسم، تحت درمان با آلبوترول از طریق نبولایزر شامل مقدار پایه (%)FEV1، 14/62 ± 45، نوبت اول 14/59 ± 52/33، نوبت دوم 12/68 ± 57/57، نوبت سوم 14/37 ± 59/37 و نوبت چهارم 12/91 ± 63/73 بود.

مقادیر به دست آمده در روش استفاده از اسپیسر به ترتیب 15/11 ± 42/8، 17/14 ± 54/07، 16/27 ± 58/83، 17/48 ± 61/43 و 16/3 ± 63/83 بود. آنالیز واریانس فاکتوریال مقایسه اثربخشی برونکودیلاتوری آلبوترول با دو روش استفاده از نبولایزر و اسپیسر نشان داد که هر دو روش استفاده از آلبوترول در تغییرات FEV1 بیماران مبتلا به حمله حاد آسم اثر یکسان دارند(P=0/87).

تغییرات FEV1(%) ، در نوبت‌های درمان متفاوت از هم بوده (P=0/00) و تفاوتی بین اثر درمانی دوروش استفاده از آلبوترول، در نوبت‌های مختلف درمان، وجود نداشت (P=0/34) (جدول 7).

ضمناً آنالیز واریانس فاکتوریال اثربخشی برونکودیلاتوری آلبوترول به دو طریق نبولایزر و اسپیسر بر (%) FEV1 باهم مقایسه شده است (جدول 2).

تغییرات FVC(%) در بیماران مبتلا به حمله حاد آسم، تحت درمان با آلبوترول از طریق نبولایزر در جدول شماره 3 نشان داده شده است که در آن مقدار پایه FVC، 15/53 ± 52/07 و مقادیر آن در نوبت‌های اول تا چهارم به ترتیب 14/63 ± 56/37، 15/38 ± 59/43، 15/87 ± 62/03 و 13 ± 65/83 بود. همچنین در روش استفاده از اسپیسر به ترتیب 18/76 ± 48/8، 16/25 ± 58/4، 16/49 ± 58/4، 17/55 ± 62/77 و 16/21 ± 67/07 بود.

آنالیز واریانس فاکتوریال مقایسه اثربخشی برونکودیلاتوری آلبوترول با دو روش استفاده از نبولایزر و اسپیسر بر FVC نشان داد که هر دو روش استفاده از آلبوترول در تغییرات FVC بیماران مبتلا به حمله حاد آسم، اثر یکسانی دارند (P=0/93). از طرفی تغییرات FVC(%) در این بیماران، در نوبت‌های درمان از یکدیگر می باشد (p<0/001) و تفاوتی بین اثر درمانی روش‌های استفاده از آلبوترول در نوبت‌های مختلف درمان وجود ندارد (P=0/32). وآنالیز واریانس فاکتوریال اثربخشی برونکودیلاتوری آلبوترول به دو طریق نبولایزر و اسپیسر برمعیار FVC(%) در جدول4 با هم مقایسه شده اند. همانطور که در جدول 5 نشان داده شده است یافته‌های مطالعه حاضر نشان داده که در بیماران مبتلا به حمله حاد آسم، تحت درمان با آلبوترول از طریق نبولایزر، مقدار پایه FEV1/FVC، 10/89 ± 61/47 و مقادیر آن در نوبت‌های اول تا چهارم به ترتیب 10/86 ± 66/77، 10/46 ± 70/37، 10/79 ± 70/8 و 11/08 ± 72/57 بوده است و در روش استفاده از اسپیسر این مقادیر به ترتیب 11/80 ± 61/67، 12/50 ± 70/10، 11/03 ± 73/03، 12/21 ± 76 و 13/21 ± 77/2 می باشد.

آنالیز واریانس فاکتوریال مقایسه اثر برونکودیلاتوری آلبوترول به دو روش استفاده از نبولایزر و اسپیسر بر روی FEV1/FVC نشان داد که هر دو روش استفاده از آلبوترول در این بیماران اثر یکسانی دارند (P=0/22).

1. MEFAR s.p.a-Italy

همچنین تغییرات FEV1/FVC در این بیماران، در نوبت‌های درمان، از هم متفاوت می باشد (P=0/00). نتایج این مطالعه همچنین نشان می دهد که بین اثر درمانی روش‌های استفاده از آلبوترول در نوبت‌های مختلف درمان، تفاوتی وجود ندارد(P=0/24). آنالیز واریانس مقایسه اثربخشی برونکودیلاتوری آلبوترول به دو طریق نبولایزر و اسپیسر بر FEV1/FVC در جدول 6 نشان داده شده است. نتایج مطالعه حاضر نشان می دهد که میزان پایه تغییرات MEF25-75 در بیماران مبتلا به حمله حاد آسم، تحت درمان با آلبوترول از طریق نبولایزر، 17/53 ± 30/13 و مقادیر آن در نوبت‌های اول تا چهارم به ترتیب، 20/57 ± 37/87، 19/47 ± 41/4، 18/83 ± 42/1 و 19/57 ± 45/93 بوده است و در روش استفاده از اسپیسر به ترتیب 16/14 ± 27، 19/14 ± 35/8، 19/86 ± 39/63، 21/14 ± 42/37 و 21/54 ± 45/13 بوده است (جدول-7). آنالیز واریانس فاکتوریال مقایسه اثر برونکودیلاتوری آلبوترول به دو روش استفاده از نبولایزر و اسپیسر نشان داد که دو روش استفاده از آلبوترول اثر یکسانی بر روی تغییرات MEF25-75 بیماران دارند (P=0/75). تغییرات(%)MEF در این بیماران، در نوبت‌های درمان از هم متفاوت است (P=0/00) و همچنین تفاوتی بین اثر درمانی روش‌های مورد استفاده در نوبت‌های مختلف درمان، وجود ندارد(P=0/6). تغییرات آنالیز واریانس مقایسه اثربخشی برونکودیلاتوری آلبوترول به دو طریق نبولایزر و اسپیسر بر MEF25-75(%) ارائه شده است (جدول 8).

جدول شماره 1- تغییرات FEV1 (%) در بیماران مبتلا به حمله حاد آسم، تحت درمان با آلبوترول از طریق نبولایزر و اسپیسر

روش‌های موردمقایسه	تعداد	BASE Mean ± SD	نوبت اول Mean ± SD	نوبت دوم Mean ± SD	نوبت سوم Mean ± SD	نوبت چهارم Mean ± SD
نبولایزر	30	45 ± 14/62	52/33 ± 14/59	57/57 ± 12/68	59/37 ± 14/37	63/73 ± 12/91
اسپیسر	30	42/8 ± 15/11	54/07 ± 17/14	58/83 ± 16/27	61/43 ± 17/48	63/83 ± 16/3

جدول شماره 2- آنالیز واریانس فاکتوریال مقایسه اثربخشی برونکودیلاتوری آلبوترول به دو طریق نبولایزر و اسپیسر بر FEV1 (%)

منبع تغییرات	درجه آزادی	مقدار F	P.Value
نوع روش استفاده از آلبوترول	1	0/026	0/87
نوبت‌های درمان	4	88/45	<0/001
نوع روش استفاده از آلبوترول و نوبت‌های درمان	4	1/1	0/34

جدول شماره 3- تغییرات FVC(%) در بیماران مبتلا به حمله حاد آسم، تحت درمان با آلبوترول از طریق نبولایزر و اسپیسر

روش‌های موردمقایسه	تعداد	BASE Mean ± SD	نوبت اول Mean ± SD	نوبت دوم Mean ± SD	نوبت سوم Mean ± SD	نوبت چهارم Mean ± SD
نبولایزر	30	52/07 ± 15/53	56/37 ± 14/63	59/43 ± 15/38	62/03 ± 15/87	65/83 ± 13
اسپیسر	30	48/8 ± 18/76	58/4 ± 16/25	58/4 ± 16/49	62/77 ± 17/55	67/07 ± 16/21

جدول شماره 4- آنالیز واریانس فاکتوریال مقایسه اثربخشی برونکودیلاتوری آلبوترول به دو طریق نبولایزر و اسپیسر بر FVC(%)

منبع تغییرات	درجه آزادی	مقدار F	P.Value
نوع روش استفاده از آلبوترول	1	0/008	0/93
نوبت‌های درمان	4	39/10	<0/001
نوع روش استفاده از آلبوترول و نوبت‌های درمان	1	1/169	0/32

جدول شماره 5- تغییرات FEV1/FVC در بیماران مبتلا به حمله حاد آسم، تحت درمان با آلبوترول از طریق نبولایزر و اسپیسر

روش‌های موردمقایسه	تعداد	BASE Mean ±SD	نوبت اول Mean ±SD	نوبت دوم Mean ±SD	نوبت سوم Mean ±SD	نوبت چهارم Mean ± SD
نبولایزر	30	61/47 ± 10/89	66/77 ± 10/86	71/37 ± 10/46	70/8 ± 10/79	72/57 ± 11/08
اسپیسر	30	61/67 ± 11/80	70/10 ± 12/50	73/03 ± 11/03	76 ± 12/21	77/2 ± 13/21

جدول شماره 6- آنالیز واریانس مقایسه اثربخشی برونکودیلاتوری آلبوترول به دو طریق نبولایزر و اسپیسر بر FEV1/FVC

منبع تغییرات	درجه آزادی	مقدار F	P.Value
نوع روش استفاده از آلبوترول	1	1/53	0/22
نوبت‌های درمان	4	42/02	<0/001
نوع روش استفاده از آلبوترول و نوبت‌های درمان	4	1/44	0/24

جدول شماره 7- تغییرات MEF25-75 (%) در بیماران مبتلا به حمله حاد آسم، تحت درمان با آلبوترول از طریق نبولایزر و اسپیسر

روش‌های موردمقایسه	تعداد	BASE Mean ± SD	نوبت اول Mean ± SD	نوبت دوم Mean ± SD	نوبت سوم Mean ± SD	نوبت چهارم Mean ± SD
نبولایزر	30	30/13 ± 17/53	37/87 ± 20/57	41/4 ± 19/47	42/1 ± 18/83	45/93 ± 19/57
اسپیسر	30	27 ± 16/14	35/8 ± 19/14	39/63 ± 19/86	42/37 ± 21/14	45/13 ± 21/54

جدول شماره 8- آنالیز واریانس مقایسه اثربخشی برونکودیلاتوری آلبوترول به دو طریق نبولایزر و اسپیسر بر MEF25-75 (%)

منبع تغییرات	درجه آزادی	مقدار F	P.Value
نوع روش استفاده از آلبوترول	1	0/098	0/75 Non-Significant
نوبت‌های درمان	4	61/10	<0/001 Significant
نوع روش استفاده از آلبوترول و نوبت‌های درمان	4	0/604	0/60 Non-Significant

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان می دهد که هر دو روش استفاده از نبولایزر و اسپیسر اثر یکسانی در درمان حمله حاد آسم دارند و به یک نسبت باعث بهبود شاخص‌های اسپیرومتری FEV1، FVC، FEV1/FVC و MEF25-75 می‌شوند. بنابراین مبتلایان به حمله حاد آسم، می‌توانند از هر یک از روش‌های مورد مطالعه، به منظور درمان استفاده کنند. از طرفی تغییرات این شاخص‌ها در بیماران مبتلا به حمله حاد آسم در نوبت‌های مختلف درمان، از هم متفاوت می‌باشد و در نهایت این‌که تفاوتی بین اثر درمانی روش‌های استفاده از آلبوترول، در نوبت‌های مختلف درمان وجود ندارد.

نتایج این مطالعه نشان می دهد که برونکواسپاسم ناشی از حمله حاد آسم به تجویز آلبوترول به هرکدام از دو روش استفاده از نبولایزر و اسپیسر پاسخ‌های یکسانی را نشان می‌دهد. نتایج مطالعه انجام شده توسط نیوهاوس و همکاران بر روی 129 بیمار مبتلا به حمله حاد آسم با میانگین FEV1(SD) به میزان 1/25(0/1) لیتر، نشان داد که تجویز آلبوترول تا $16000\,mg$ در عرض 90 دقیقه، باعث افزایش FEV1 تا 600ml می‌شود (8)، که با نتایج حاصل از مطالعه

ما مطابقت دارد. همچنین در مطالعه دیگری که توسط ریموندی و همکاران بر روی 27 بیمار مبتلا به حمله حاد آسم درگروه‌های تحت درمان با نبولایزر و اسپیسر با میانگین و انحراف معیار FEV1 به ترتیب 0/71 و 0/23 لیتر، 0/64 و 0/14لیتر انجام شده است، تفاوت قابل توجهی بین شاخص‌های دموگرافیک، FEV1 پایه و ABG بیماران وجود نداشته و FEV1 در دو گروه تحت مطالعه، در مدت 6 ساعت پس از درمان افزایش چشمگیری داشته است (1) (5/ ±1/6). این درحالی است که یافته‌های مطالعاتی که کولاکن و همکاران (10) و نیز آدریس و همکاران (11) بصورت جداگانه انجام دادند، تفاوت معنی‌داری را در میزان FEV1 در گروه اسپیسر درمقایسه با گروه نبولایزر نشان داد که با نتایج حاصل از مطالعه حاضر، متفاوت است.

با یک نگرش کلی به نتایج حاصله از این مطالعه و سایر مطالعات انجام شده، می‌توان گفت که در بیماران مبتلا به حمله حاد آسم، یک b_2 آگونیست انتخابی مانند آلبوترول، می‌تواند در هر یک از دو روش نبولایزر و یا اسپیسر مورد استفاده قرار گرفته و اثرات برونکودیلاتوری یکسانی، را ایجاد کند ولی با در نظر گرفتن قیمت ارزانتر شکل اسپری دارو در مقایسه با شکل محلول آن و از طرفی در دسترس نبودن دستگاه نبولایزر در برخی از مراکز درمانی، استفاده از شکل اسپری آلبوترول با محفظه آسم یار بر شکل نبولایزر آن برتری دارد.

References

1. Raimondi AC, Schottlander J, Lombardi D, Molfino NA. Treatment of acute severeasthma with inhaled albuterol delivered via jet nebulizer, metered does inhaler with spacer or dry powder: Chest 1997; 112(1): 24-28
2. Newman KB, Milne S, Hamilton C , Hall KA. A comparison of albuterol administered by MDI and spacers with albuterolby nebulizer in adult presenting to an urban Emergency department with acute asthma. Chest, 2002; 121:1036-1041
3. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine 16th ed. Philadelphia: Mc Graw Hill, 2005; 2: 1508-1516
4. Scheffer AL, ed. Global initiative for Asthma. Global strategy management and prevention. NHLB/WHO workshop Report. National Institu of Health publication, 2002; 92: 3659
5. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates R, et al. Standardisation of spirometery. Eur Respir J, 2005; 26: 319-338
6. Cates CJ , Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. The cochrane database of systematic reviews, 2006; Issue 2. Art. No.: CD000052. DOI: 10.1002/ 14651858. CD000052. pub2
7. The naepp expert panel: Guidelines for the diagnosis and management of Asthma-Update on selected. Topics, 2002; 2: 5075
8. Kerpel J, Aldrich TK, Prezant DJ, Guguchev, et al. Emergency treatment of acute asthma with albuterol metered does inhaler plus holding chamber. Chest J, 1997; 112: 348-356
8. Newhouse MT, Chapman KR, McCallum AL, Abboud RT, Bowie DM, Hodder RV, et al. Cardiovascular safety of high doses of inhaled fenoterol and albuterol in acute sever asthma.Chest, 1996; 110: 595-603
10. Colacone A, Afilao M, Wolkove N, Kreisman H, et al. A comparison of albuterol administered by MDI or wet nebulizer in acute asthma. Chest. 1993; 104: 835-841
11. Idris AH, Mcdermott MF, Raucci JC, Morrabel A, McGorray S, Hendeles L. Emergency department treatment of sever asthma metered does inhaler plus holding chamber is equivalent in effectiveness to nebulizer. Chest. 1993; 103: 665-672