



PREDNOST PRIMENE BRONHOSPAZMOLITIKA INTERMITENTNIM POZITIVNIM PRITISKOM U LEČENJU AKUTNIH POGORŠANJA BRONHIJALNE ASTME

ADVANTAGES OF BRONCHODILATORS ADMINISTRATION VIA INTERMITTENT POSITIVE PRESSURE BREATHING IN THE TREATMENT OF ACUTE ASTHMA EXACERBATIONS

Dušica Jarić, Tamara Vasić, Marija Kojičić
Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Istraživanje je sprovedeno u Institutu za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici. Prospektivnom studijom obuhvaćeno je 55 bolesnika sa akutnom respiratornom insuficijencijom zbog akutnog pogoršanja bronhijalne astme. U zavisnosti od načina primene inhalatornih bronhospazmolitika ispitanici su podeljeni u dve grupe: 35 bolesnika kod kojih su bronhospazmolitici primenjeni u vidu nebulizacija sa intermitentnim pozitivnim pritiskom i 20 ispitanika kod kojih su isti lekovi primljeni ponovljenim inhalacijama preko doziranog aerosola. Rezultati lečenja vrednovani su na osnovu kliničkih parametara i rezultata ispitivanja plućne funkcije pre i nakon terapije. Analizom rezultata lečenja utvrđeno je da primena bronhospazmolitika sa intermitentnim pozitivnim pritiskom dovodi do značajnijeg subjektivnog i objektivnog poboljšanja što je potvrđeno poboljšanjem plućne funkcije i značajnijim poboljšanjem rezultata gasne analize.

Ključne reči: akutno pogoršanje astme, terapija, disanje sa intermitentnim pozitivnim pritiskom

SUMMARY

The investigation was performed at the Institute for Pulmonary Diseases in Sremska Kamenica (Serbia), as a prospective study including 55 patients hospitalized for an acute respiratory failure due an acute exacerbation of bronchial asthma. The patients were subclassified into two subgroups, depending on the mode of inhaling bronchodilator administration. Grup 1 consisted of 35 patients receiving bronchodilators via nebulization with intermittent positive pressure breathing. The same drugs were in Group 2 administred through successive inhalations using a pressurized meterd-dose inhalaer. The effects of the treatment were evaluated by clinical parameters and lung function findings prior and after the treatment. Evaluation of the treatment effects has revealed the administration of bronchodilators via intermittent positive pressure breathing results in a significant both subjective and objective impruvement, reflected by significantly improved lung function and blood gas findings.

Key words: acute asthma exacerbation-therapy; intermittent positive pressure breathing

Pneumon, 2006; Vol 43

Mr dr med. Dušica Jarić, Klinika za urgentnu pulmologiju, Institut za plućne bolesti Sremska Kamenica, Institutski put 4; jare@ptt.yu

UVOD

Akutno pogoršanje astme (napad astme) karakteriše progresivno pogoršanje gušenja, kašlja, zviždanja ili teskobe u grudima ili neke od kombinacija ovih simptoma, koje ne reaguje na uobičajene doze i načine primene bronhodilatatorne terapije. To je stanje koje potencijalno ugrožava život bolesnika (1,2). U SAD-u godišnje oko 2 miliona ljudi zatraži urgentnu medicinsku pomoć, a oko 500.000 se hospitalizuje zbog akutnog pogoršanja astme (3). U periodu od 1980-1987. godine zabeležen je porast broja hospitalizovanih i intubiranih bolesnika zbog akutne astme (4), pri čemu je u toku 1987. god. 4360 bolesnika umrlo u toku akutnog pogoršanja što je za 31% više nego u toku 1980. godine (5). U Kanadi je takođe krajem sedamdesetih i početkom osamdesetih godina zabeležen porast hospitalizovanih bolesnika i porast mortaliteta, da bi krajem osamdesetih smrtnost iznosila oko 500 umrlih u toku godine (6).

Ovi podaci su posebno interesantni, imajući u vidu činjenicu da i pored sve boljih saznanja o etiološkim i patofiziološkim mehanizmima i farmakoterapiji, i dalje se beleži porast hospitalizacija zbog teške akutne astme, koja se kod 1-3% bolesnika završava smrtnim ishodom. Najveći broj smrti u astmi događa se van bolnice (7) i tokom transporta u bolnicu, a prema podacima većeg broja autora uzrok je u najvećem broju slučajeva potcenjivanje težine akutnog pogoršanja (od strane bolesnika ali i zdravstvenih radnika), a samim tim i neadekvatna i zakasnela terapija. Analizirajući slučajeve sa smrtnim ishodom procenjeno je da je u 25% pa čak i do 89% bolesnika bilo moguće izbeći smrt (8,9).

U svim preporukama za lečenje akutne astme inicijalnu terapiju predstavljaju inhalatorni kratkodelujući β -2-agonisti (1,2). Postoje tri osnovna načina inhalatorne primene bronhospazmolitika: preko doziranog aerosola (MDI), inhalatora koji sadrže lek u obliku suvog praha i nebulizatora. Način njihove primene zavisi od težine ataka astme odnosno intenziteta bronhopstrukcije.

Primena lekova pomoću doziranog aerosola u svakodnevnoj kliničkoj praksi veoma je česta i ima čitav niz prednosti: jednostavan je za primenu, dostupan i ukoliko je primenjena pravilna tehnika inhalacije, veoma efikasan. U poslednjih nekoliko godina sve veća prednost daje se inhalatornoj primeni lekova u obliku suvog praha preko turbohalera, diskhalera, rota ili ciklohalera. Ovaj način primene lekova ne zahteva koordinaciju pokreta i inhalacije, a depozicija udahnutog leka je skoro trostruko veća nego kada se koristi MDI. Ovako

dobra depozicija leka moguća je ukoliko je PIF (*peak inspiratory flow*) oko 60 lit/min (10). Kod bolesnika sa teškim pogoršanjem astme izražena bronhopstrukcija onemogućava pravilnu tehniku inhalacije preko doziranog aerosola ili turbohalera, te se u tim slučajevima preporučuje primena β -2-agonista preko aparata za inhalaciju (nebulizatora), obzirom da ovaj način primene lekova ne zahteva koordinaciju pokreta niti bilo kakav inspiratorni napor bolesnika, a ukoliko je obezbeđena nebulizacija dovoljno sitnih čestica (do 5 mikrona) distribucija leka je veoma dobra uz dovoljno dugo zadržavanje aerosola u plućima. Postoje dve vrste medicinskih inhalatora: jet *nebulizatori* koji za pogon koriste električni kompresor ili komprimovani gas (kiseonik ili vazduh) i *ultrazvučni nebulizatori*. I jedni i drugi stvaraju aerosol usitnjavanjem molekula tečnosti do veličine respirabilnih partikula (11). Pneumatski inhalatori mogu da deluju i povremenim pozitivnim pritiskom (IPPB) čime se može obezbediti još bolja distribucija i depozicija udahnutog leka.

Primena nebulizacije bronhospazmolitika sa intermitentnim pozitivnim pritiskom (IPPB)

Primena intermitentnog pozitivnog pritiska (IPPB) predstavlja tehniku koja se koristi za kratko trajnu ili intermitentnu mehaničku ventilaciju u slučajevima kada je potrebna ventilatorna potpora i/ili primena lekova u aerosolu, kako kod intubiranih tako i kod neintubiranih bolesnika (12). Primenjuje se preko odgovarajućih jednostavnih najčešće pritiskom-ciklovanih ventilatora koji su opremljeni odgovarajućim nebulizatorima u kojima se stvara fina magla s česticama u aerosolu manjim od 5 mikrona. Krajem sedamdesetih i početkom osamdesetih godina IPPB je bila široko prihvaćena metoda u primeni aerosola bronhospazmolitika kod bolesnika sa akutnom egzacerbacijom hronične opstruktivne bolesti pluća, ili kao kratkotrajna neinvazivna ventilatorna potpora kod bolesnika sa hipoventilacijom. Nakon NIH-sponzorisanog multicentričnog trajala (13) i istraživanja nekih autora koji su osporavali prednost IPPB u odnosu na druge metode aerosol terapije, postepeno opada interesovanje za ovaj terapijski pristup, sve do početka devedestih godina, kada ova metoda doživljava svoju renesansu zahvaljujući sve većem interesovanju za neinvazivnu ventilatoru potporu u terapiji teških pogoršanja HOBP. Prema preporukama *American Association of Respiratory Care (AARC)*, objavljenim 1993. godine kaže se da iako neki autori osporavaju primenu IPPB u lečenju teškog

bronhospazma (akutna astma, status astmatikus, egzacerbacija HOBP), primena aerosola bronhospazmolitika sa IPPB može se preporučiti uz pažljiv i strogo kontrolisan nadzor u slučajevima kada drugi načini primene lekova u aerosolu (MDI ili nebulajzeri) ostanu bez zadovoljavajućeg efekta (12).

CILJ ISTAŽIVANJA

Cilja istraživanja je bio da se utvrdi da li se inhalatornom primenom bronhospazmolitika sa IPPB postižu bolji rezultati u lečenju akutnog ataka astme u poređenju sa primenom istih lekova u vidu ponavljanih inhalacija preko doziranog aerosola.

MATERIJAL I METODE

Prospektivnom studijom obuhvaćeno je 55 bolesnika koji su zbog akutnog pogoršanja astme bolnički lečeni na Odeljenju za astmu Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici. Kriterijum za uključivanje bila je astma sa akutnom respiratornom insuficijencijom ($\text{PaO}_2 < 8 \text{ kPa}$). Kod svih bolesnika pri prijemu inicijalna terapija je započeta primenom kiseonika preko odgovarajuće venturi maske (28-35%), sistemskim kortikosteroidima i inhalacijama bronhospazmolitika. Kod 35 bolesnika inhalatorni bronhospazmolitici su primenjeni u vidu nebulizacija sa intermitentnim pozitivnim pritiskom (IPPB grupa), a kod 20 bolesnika primenjeni su u vidu ponavljanih inhalacija preko doziranog aerosola (MDI grupa). Za nebulizaciju sa IPPB korišćen je respirator Puritan Bennett PR-2. U ovu studiju nisu uključeni astmatičari sa hiperkapnijskom respiratornom insuficijencijom, jer zbog težine akutnog pogoršanja, bronhospazmolitici su primenjivani isključivo u vidu ponavljanih nebulizacija sa IPPB odnosno primenjena je neinvazivna ventilatorna potpora.

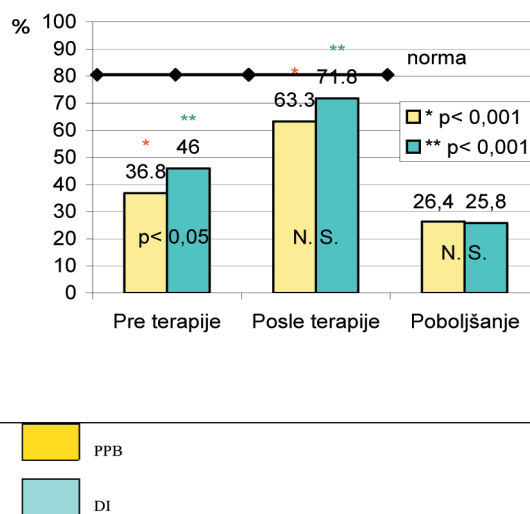
Rezultati lečenja procenjavani su na osnovu kliničkih pokazatelja težine akutnog ataka astme i rezultata plućne funkcije (spirometrija, pletizmografija, analiza respiratornih gasova) pre i nakon inicijalne terapije. Dobijeni rezultati su statistički obrađeni (mere centralne tendencije, mere disperzije, Hi-kvadrat test, Studentov T-test).

REZULTATI

U ispitivanim grupama 90% bolesnika je mlađe od 50 godina, tj. radno aktivno stanovništvo, sa prosečnom životnom dobi 31 godina, od čega je najveći broj bolesnika (38%) u dobnoj grupi od 21-30 godina. Zbog akutnog pogoršanja astme češće se

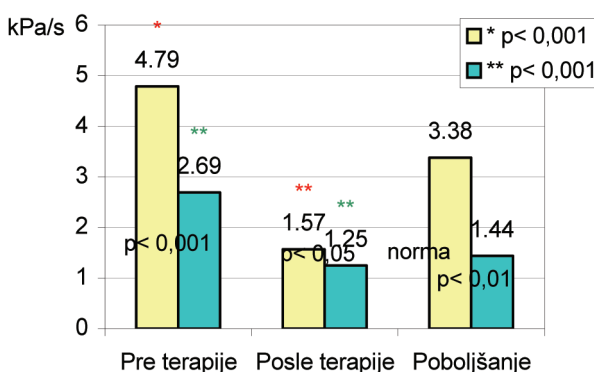
hospitalizuju osobe ženskog pola (72%). Kod 93% astmatičara simptomi bolesti su se javili pre 40-te godine života, od kojih kod 40% simptomi se javljaju pre navršene 18. godine života.

Analizirajući vrednosti FEV_1 pri prijemu i nakon terapije, utvrđeno je da su bolesnici obe grupe imali tešku bronhoopstrukciju u momentu prijema ali da su vrednosti FEV_1 bile signifikantno niže u bolesnika IPPB grupe. U obe grupe bolesnika postignuto je signifikantno poboljšanje ($p < 0,01$) ali između ostvarenog poboljšanja u bolesnika IPPB grupe i bolesnika MDI grupe nije utvrđena statistički značajna razlika.



Grafikon 1. Vrednosti FEV_1 pre i nakon terapije

Analizom pletizmografskih parametara plućne funkcije utvrđeno je da su bolesnici IPPB grupe u momentu prijema imali signifikantno više vrednosti Raw i SRaw nego bolesnici MDI grupe. Nakon terapije u obe grupe bolesnika postignuto je signifikantno poboljšanje, odnosno značajno smanjenje vrednosti Raw i SRaw, ali ostvareno poboljšanje je signifikantno veće kod bolesnika IPPB grupe.



Grafikon 2. Vrednosti SRaw pre i nakon terapije

Analiza respiratornih gasova u arterijskoj krvi pre i nakon terapije, pokazuje značajno veće poboljšanje pulmonalne gasne razmene kod bolesnika koji su lečeni nebulizacijama bronhospazmolitika sa IPPB nego kod bolesnika koji su lečeni primenom istih lekova preko doziranog aerosola. Na Tabeli 1. prikazane su prosečne vrednosti SaO_2 , PaO_2 , PaCO_2 i pH pre i nakon terapije.

bronhodilatatornog efekta nije nađena značajna razlika između primene bronhospazmolitika preko doziranog aerosola i nebulizatora, posebno ukoliko se dozirani aerosol koristi zajedno sa *spejserom* čime se znatno smanjuje potreba za koordinacijom pokreta i udaha. Bronhodilatatorni efekat u navedenim radovima procenjivan je na osnovu ostvarenog poboljšanja FEV_1 i PEF. I u našem

Tabela 1. Gasne analize pre i nakon terapije

	Pre terapije			p	Nakon terapije		
	IPPB	MDI			IPPB	MDI	p
SaO_2	84,2	86,7		NS	96,1	90,2	p<0,01
PaO_2	6,98	7,18		NS	10,3	8,92	p<0,01
PaCO_2	4,38	4,01		NS	4,75	4,40	NS
pH	7,38	7,45		NS	7,42	7,43	NS

DISKUSIJA

Više od 30 godina u Institutu za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici, u lečenju teških bronhoopstrukcija primenjuju se nebulizacije bronhospazmolitika sa intermitentnim pozitivnim pritiskom preko respiratora (*Puritan Bennett PR-2*). Nakon istraživanja Mijatovića i sar. (15) ova metoda je prihvaćena kao hitna terapijska mera u lečenju teških pogoršanja astme.

Našim istraživanjem utvrđeno je da se zbog ataka astme hospitalizuju osobe mlađe životne dobi, tj. 90% hospitalizovanih su osobe mlađe od 50 godina, dakle u punoj radnoj i životnoj aktivnosti. Astma je najčešći uzrok apsentizma kod osoba mlađe životne dobi. Analizirajući strukturu bolesnika po polu utvrđeno je da su u grupi bolesnika sa težim pogoršanjem astme trostruko češće bile osobe ženskog pola. Sličnu distribuciju po polu kod bolesnika sa akutnim atakom astme našli su i drugi istraživači (16), a *Skobeloff* i saradnici, analizirajući čak 33.269 bolesnika sa akutnom astmom utvrdili su da je kod osoba između 20-50 godina odnos među polovima 3:1 do 2,5:1 u korist žena (17).

Kako je već prethodno više puta istaknuto ključnu ulogu u lečenju akutnog pogoršanja astme imaju inhalatorni beta-agonisti, sami ili u kombinaciji sa antiholinergicima, dok se parenteralna primena bronhodilatatora (kako beta-agonista tako i teofila), preporučuje samo u slučaju kada incijalna terapija ostane bez zadovoljavajućeg efekta (8,18). Što se tiče načina inhalatorne primene lekova u teškim pogoršanjima astme, *British Thoracic Society* daje prednost nebulizaciji. U većem broju radova poređena je efikasnost bronhospazmolitika primenjenih u obliku doziranog aerosola i nebulizacije preko inhalatora (19,20.). Poređenjem ostvarenog

istraživanju nije utvrđena signifikantna razlika između ostvarenog poboljšanja FEV_1 i PEF kod bolesnika ispitne i kontrolne grupe, što je u skladu sa rezultatima drugih istraživača, na osnovu kojih bi se mogao izvesti zaključak da nema razlike između primene bronhospazmolitika preko doziranog aerosola i nebulizacija sa IPPB.

Nedeljković (21) je poredio međusobnu efikasnost salbutamola primenjenog u obliku doziranog aerosola, ciklohalera i nebulizacije rastvora preko inhalatora sa IPPB (*Bird* 8). Rezultati dobijeni poređenjem kliničkog stanja i ispitivanih parametara plućne ventilacije (FVC, FEV_1 , PEF) pre i posle primene leka ukazuju da je korišćenje pneumatskog nebulizatora sa IPPB efikasnije od drugih načina davanja aerosola, a učinak je dugotrajniji. U stranoj literaturi, ne nalazi se veliki broj radova u kojima je poređena efikasnost nebulizacija sa IPPB sa drugim načinima inhalatorne primene lekova, a posebno su retki radovi u kojima je kao metod za procenu bronhodilatatornog odgovora koristi telesna pletizmografija. Telesna pletizmografija je veoma osetljiva metoda za otkrivanje malih promena promera disajnih puteva, ali zbog složenosti izvođenja mnogo je manje primenjivana nego merenje FEV_1 i nije prema važećim preporukama uključena u standardne metode za procenu bronhodilatatornog odgovora. Otpor strujanja vazduha u disajnim putevima (Raw i SRaw) i specifična konduktansa (SGaw) su osetljivi parametri koji opisuju kalibar disajnih puteva. Otpor u disajnim putevima je u obrnutoj zavisnosti od njihovog dijametra i predstavlja senzitivniji parametar opstrukcije disajnih puteva. *Oreka* i sar. su pokazali da je Raw osetljiviji pokazatelj opstrukcije nego FEV_1 kod astmatičara, pošto na njega ne utiču određeni činioci kao što su inspirijumski protoci. *Morice* i sar. (22) su, koristeći pojedinačne ili ponavljane

inhalacije salbutamola dokazali značajno povećanje SGaw nego što je bilo povećanje FEV₁, iz čega je izveden zaključak da je određivanje SGaw senzitivniji pokazatelj bronhodilatatornog odgovora nego FEV₁ u kliničkim ispitivanjima različitih načina inhalatorne primene bronhospazmolitika. Našim istraživanjem, a na osnovu merenja otpora u disajnim putevima metodom telesne pletizmografije, utvrdili smo da je primena lekova u vidu nebulizacija sa IPPB rezultirala značajno boljim bronhodilatatornim odgovorom.

Takođe je utvrđeno da se primenom bronhospazmolitika sa IPPB postiže značajno brže poboljšanje hipoksemije, obzirom da se kao pogonski gas za nebulizaciju koristi kiseonik. Ovo je posebno značajno ako imamo u vidu činjenicu da je hipoksemija osnovni uzrok smrti kod obolelih od astme, te da je osnovni cilj u lečenju akutnog ataka astme upravo brza korekcija hipoksije.

Primenom IPPB u disajne puteve plasira se pozitivan pritisak čime se povećava gradijent između negativnog intrapleuralnog i pozitivnog endobronhijalnog pritiska. Povećanje tog gradijenta rezultira poboljšanje globalne plućne ventilacije. Na taj način medikamenti u aerosolu imaju bolju distribuciju u disajnim putevima i ostvaruje se adrenergička stimulacija većeg broja β -2-receptora nego što je to slučaj kada se lek inhalira preko *dozir-aerosola*. Poboljšana distribucija udahnutog vazduha i bolja ventilacija hipoventilisanih delova pluća delimično popravlja postojeću neusklađenost ventilaciono-perfuzionog odnosa čime se poboljšava razmena gasova u plućima, poboljšava oksigenacija uz znatnu eliminaciju ugljen-dioksida kod hiperkapničnih bolesnika. Primenom ventilatora sa IPPB može se po potrebi povećati koncentracija kiseonika u vazdušnoj smeši koju bolesnik udiše čime se postiže brzo suzbijanje teške hipoksemije i sprečava se tkivna hipoksija, odnosno sprečava se pogoršanje hipoksemije koje može da se javi kao posledica nagle bronhodilatacije i pogoršanja ventilaciono-perfuzione neusklađenosti (14). Sve ovo dovodi do poboljšanja snabdevanja kiseonikom disajne muskulature čija je potreba i potrošnja povećana zbog povećanja disajnog rada u toku teškog akutnog ataka astme. Na taj način olakšava se rad disajne muskulature i pojačava se kontraktivna snaga mišića, što rezultira znatnim smanjenjem subjektivnog osećaja dispneje.

ZAKLJUČAK

Akutno pogoršanje astme sa respiratornom insuficijencijom predstavlja urgentno stanje u medicini koje zahteva blagovremenu i intenzivnu terapiju. Inhalatorni bronhospazmolitici i oksigenote-

rapija čine najvažniji i prvi korak u lečenju ovih bolesnika. Primenom bronhospazmolitika u vidu nebulizacija sa IPPB, ostvaren je značajno bolji bronhodilatatorni efekat uz značajno brže poboljšanje pulmonalne gasne razmene, nego kada se isti lekovi primene u vidu inhalacija preko dozi ranog aerosola.

LITERATURA

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO Workshop Report. NIH Publication N° 95/3659, January 1995.
2. Jugoslovenska inicijativa za astmu: smernice za dijagnostikovanje i lečenje astme. V. Bošnjak-Petrović, S. Sekulić, M. Mitić-Milikić, P. Rebić, Z. Major-Zoričić, B. Nestorović, P. Minić, i sar. Beograd: Medicina moderna, 1998.
3. Brenner BE. Bronchial asthma in adults; presentation to the emergency department. Am J Emerg Med 1983;1:50-70 (Medline).
4. Suissa S, Ernest P, Boivin JH, et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and use of inhaled beta-agonists. Thorax 1995; 50:S5-S10.
5. McFaden ER, Gilbert IA. Asthma. N Eng J Med 1992; 327:1928-37.
6. Wilkins K, Mao Y. Trends in rates of admission to hospital and death from asthma among children and young adults in Canada during the 1980s. Can Med Assoc J 1993; 148:185-90.
7. Molfino NA, Nannini JL, Martelli AN, Slutsky AS. Respiratory arrest in near-fatal asthma. N Engl J Med 1991;324:285-88.
8. The British Guidelines on Asthma Management. 1995 Review and Position Statements. Thorax 1997; 52:Supplement 1.
9. Canadian Association Emergency physicians. Guidelines for Emergency Management of Adult Asthma. CMAJ 1996; 155:25-37.
10. Jackson WF. Inhalers in Asthma. Ed, Clinical Vision, Oxfordshire, 1995,5-53.
11. Muers FM. Overview of nebuliser treatment. Thorax 1997 (Suppl 2) S25-S30.
12. AARC Clinical Practice Guideline: intermittent positive pressure breathing. Respir Care 1993; 38:1189-95.
13. The IPPB Trial Group. Intermittent positive pressure breathing therapy of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical trial. Ann intern Med 1983; 99:612-20.
14. Bošnjak-Petrović V. Farmakoterapija bronhijalne astme i drugih opstruktivskih bolesti. U: Varagić VM, Stevanović M (Edts). Farmakoterapija u pulmologiji. Medicinska Knjiga, Beograd-Zagreb, 1990:310-35.
15. Mijatović M, Petrović M, Mutibarić V, Putnik M. Prednost primene bronhospazmolitika pod pozitivnim pritiskom. U: Bronhodilatatori, Satelitiski simpozijum devetih somborskih medicinskih dana, Sombor, Juni 1984:38-44.

16. Awadah N, Chu S, Grunfeld A, et al. Comparison of males and females presenting with acute asthma to the emergency department. *Respir Med* 1996; 90(8):485-9.
17. Skobeloff EM, Spivey WH, St Clair SS, Schoffstall JM. The influence of age and sex on asthma admissions. *JAMA* 1992; 268(24):3437-40.
18. Beveridge BC, grunfeld AF, Hodder RV, Verbeek R. Guidelines for the emergency management of asthma in adults. *CMAJ* 1996; 155:25-37.
19. Turner JR, at al. Equivalence of continuous flow nebulizer and metered-dose inhaler with reservoir bag for the treatment of acute airflow obstruction. *Chest* 1998; 93:476-81.
20. Raimondi AC, Schottlender J, Lombardi D, Molfino NA. Treatment of acute severe asthma with inhaled albuterol delivered via jet nebulizer, metered dose inhaler with spacer, or dry powder. *Chest* 1997; 112:24-8
21. Nedeljković P. Poređenje efikasnosti tri različita oblika salbutamola u toku lečenja bolesnika sa hroničnom opstrukcijskom bolesti pluća. ICN Galenika, Beograd-Zemun 1995.
22. Morice AH, Waterhause SC, Peers EM, Parry-Billing SM. Use of whole-body pletismography to compare bronchodilator inhaler efficacy. *Respiration* 1998;65:120-4.