

**Jadwiga Kroczyńska-Bednarek, Sylwia Kwiatkowska, R. Zagdańska,  
M. Zięba, K. Tymińska, Iwona Grzelewska-Rzymowska**

Z Kliniki Gruźlicy i Chorób Płuc IMW AM w Łodzi;  
kierownik: prof. dr hab. med. I. Grzelewska-Rzymowska

## **OCENA SKUTECZNOŚCI I TOLERANCJI SALBUTAMOLU W NEBULIZACJI U CHORYCH NA STABILNĄ CIĘŻKĄ ASTMĘ OSKRZELOWĄ.**

ASSESSMENT OF EFFICACY AND TOLERABILITY OF SALBUTAMOL ADMINISTERED  
IN NEBULIZATION IN PATIENTS WITH STABLE SEVERE BRONCHIAL ASTHMA.

**Summary:** The aim of the study was the assessment of the effect of salbutamol in nebulization on ventilatory parameters and heart action in patients with stable severe well controlled bronchial asthma. The study was performed in 30 asthmatics (19 females and 11 men) with incomplete reversibility of airflow obstruction after salbutamol inhalation administered via MDI device. The mean age was 47 years, the duration of asthma – 18 years. Mean FVC value was 2,46 L (66,6%), FEV<sub>1</sub> – 1,76 L (56,8%), and MEF<sub>50</sub> – 1,74 L/s (40,4% predicted). The study was performed according to the double-blind cross-over method with placebo used. On the first day the reversibility test with 400 mg salbutamol was performed. On the two consecutive days salbutamol (Steri-Neb Salamol 2,5 mg) and placebo in nebulization were randomly administered. Ventilatory parameters were measured before and in 20, 40, 60, 120, 180 and 240 minutes after the nebulization. At the same time points the heart action was assessed by physical examination. The changes in FVC, FEV<sub>1</sub> and MEF<sub>50</sub> were expressed in absolute values and as a relative increase in relation to predictive value.

The significant improvement of measured ventilatory parameters was observed as early as 20 minute after the nebulization. This increase in MEF<sub>50</sub> lasted 2 hours, in FEV<sub>1</sub> – 3 hours and in FVC 4 hours. The relative increase in MEF<sub>50</sub> was significant higher than the remaining parameters. The significant increase in heart rate was noted after salbutamol nebulization.

**Key words:** bronchial asthma, beta-agonists, ventilatory parameters

PNEUMONOL. ALERGOL. POL., 2001, 69, 1-2, 84-92

### **Wstęp**

Astma oskrzelowa jest jedną z najczęściej występujących przewlekłych chorób układu oddechowego. W krajach, w których prowadzone są badania epidemiologiczne wykazano, że zachorowalność, ilość hospitalizacji, a nawet liczba zgonów z jej powodu stale rosną (25). Ciężką postacią astmy, charakteryzującą częste zaostrzenia, konieczność stosowania systemowych glikokortykosteroidów oraz znaczne zaburzenia wentylacji. U wielu takich chorych, nawet w okresie stabilizacji objawów, obserwuje się dużą obturację, u części ma ona charakter nieodwracalny (3,7,14,17). Do zaostrzenia astmy może dojść jednak u wszystkich chorych, nawet tych z łagodną i sporadyczną jej postacią.

Wśród leków zmniejszających obturację oskrzeli znajdują się  $\beta_2$ -sympatykomimetyki, teofilina i leki cholinolityczne (1). Preparaty pobudzające receptory  $\beta_2$  adrenergiczne ze względu na silne działanie rozszerzające oskrzela stano-

*Praca wykonana w ramach grantu KBN nr 502-11-571 (118)*

wią leki pierwszego rzutu, nie tylko w zaostrzeniach, ale także w przewlekłej stabilnej astmie oskrzelowej (16,21). Ich działanie, poza rozkurczem mięśni gładkich oskrzeli, polega na zwiększeniu transportu śluzowo-rzęskowego, hamowaniu uwalniania mediatorów reakcji alergicznej z komórek tucznych i bazofili, poprawie pracy mięśnia przepony, obniżeniu ciśnienia w tętnicy płucnej oraz zmniejszeniu obrzęku błony śluzowej oskrzeli.  $\beta_2$ -sympatykomimetyki dając niemal natychmiastową poprawę średnicy oskrzeli mogą jednak wywierać działania niekorzystne, związane z pobudzeniem receptorów adrenergicznych, pod postacią drżenia mięśni i przyspieszenia czynności serca. Dlatego najczęściej leki te stosuje się w postaci wziewnej, gdyż taka droga podania ze względu na miejscowe głównie działanie zapewnia niewielką ilość objawów niepożądanych. Jednak stosowanie aplikatorów typu MDI (metered – dose inhaler) wymaga dokładnej koordynacji wyzwolenia dawki z głębokim wdechem. Trudności z prawidłowym przyjmowaniem takiej formy leków pokonuje wprowadzenie alternatywnych sposobów ich podawania np. przez inhalatory proszkowe. Do metod tych należy także nebulizacja. Międzynarodowa Grupa Ekspertów z 1992 roku oraz Światowa Inicjatywa dla Astmy z 1995 roku, nasiloną duszność astmatyczną zalecają leczyć  $\beta_2$ -sympatykomimetykami podawanymi w nebulizacji (15,21). Taki sposób przyjmowania leku powoduje, że większa jego dawka dociera do oskrzeli, co z pewnością decyduje, że lek jest skuteczniejszy w swoim działaniu rozszerzającym oskrzela. Nebulizacja zmniejszając depozycję leku w jamie ustnej zapewnia też rzadsze występowanie działań niepożądanych.

Kliniczna skuteczność  $\beta_2$ -sympatykomimetyków w objawowym leczeniu astmy znajduje swoje potwierdzenie w dodatniej próbie rozkurczowej. Jednak u chorych, u których po podaniu standardowej dawki salbutamolu nie obserwuje się znaczącej poprawy wskaźników wentylacji stosowanie tych leków budzi uzasadnione wątpliwości. Spotyka się także opinie podważające diagnostyczną wartość testu rozkurczowego (12).

Praca stanowi próbę odpowiedzi na pytanie czy u chorych na astmę oskrzelową z ujemną próbą rozkurczową celowe jest stosowanie  $\beta_2$ -sympatykomimetyki w nebulizacji w okresie stabilizacji objawów. Oceniliśmy w niej wpływ salbutamolu podawanego w takiej postaci na wskaźniki wentylacji oraz częstość i miarowość rytmu serca u pacjentów z ciężką astmą i udokumentowaną nieodwracalną obturacją oskrzeli.

### **Materiał i metody**

Badanie wykonano u 30 chorych na astmę oskrzelową (19 kobiet i 11 mężczyzn) w wieku od 19 do 74 lat (średnio  $47 \pm 3$  lata) z średnio 18-letnim czasem trwania objawów (od 7 do 36 lat). U wszystkich pacjentów przynajmniej dwukrotnie wykonana w ostatnim okresie próba rozkurczowa z  $\beta_2$ -sympatykomimetykiem wykazała brak odwracalności obturacji oskrzeli (poprawa FEV<sub>1</sub> <15% w stosunku do normy) (10). W opraciu o dokumentację i wywiad ustalono, że u wszystkich badanych rozpoznanie astmy zgodne było z kryteriami podanymi w 1987 r. przez Amerykańskie Towarzystwo Chorób Klatki Piersiowej (American Thoracic Society) (2) oraz Raport Międzynarodowej Grupy Ekspertów z 1992 r. (21), a w chwili rozpoczęcia badania przebieg astmy odpowiadał ciężkiej jej postaci. 22 chorych nigdy nie paliło papierosów, pozostali nie palili przynaj-

mniej od 5 lat. Średnie wartości wskaźników wentylacji w badanej grupie i ich zakres przedstawiono w tabeli I. Wszyscy chorzy otrzymywali wziewne glikokortykosteroidy w dawce dobowej 1200-1600  $\mu\text{g}$  budesonidu oraz preparat wolno uwalniającej się teofiliny. 23 z nich przyjmowało dodatkowo wziewny długo działający  $\beta_2$ -sympatykomimetyk, a 15 przewlekłe leczono doustnym glikokortykosteroidem w dawce 5-10 mg prednizonu na dobę. Krótko działające  $\beta_2$ -sympatykomimetyki stosowano tylko na żądanie. Żaden z badanych nie przyjmował ich doustnie ani w nebulizacji. Dawki i rodzaj stosowanych leków nie były zmieniane w ciągu co najmniej 2 tygodni poprzedzających rozpoczęcie badania. Teofilinę i długo działający  $\beta_2$ -sympatykomimetyk przerwano na 12 godzin, zaś krótko działający odstawiono co najmniej 8 godzin przed jego wykonaniem. Pozostałe leki chorzy zażywali w sposób niezmienny. Badanie wykonano w okresie stabilizacji astmy co oznaczało, że od co najmniej 8 tygodni chorzy nie mieli zakażenia dróg oddechowych, zaostrzenia objawów i nie zgłaszali nocnych napadów duszności, a dzienne zużycie doraźnie stosowanego  $\beta_2$ -sympatykomimetyku i nasilenie dolegliwości utrzymywało się na podobnym poziomie.

**Tabela I:** Charakterystyka badanej grupy (n = 30).

**Table I:** Characteristic of a studied group.

Oceniane parametry Assessed parameters	Wartości Values
Wiek (lata) / Age (years)	47 $\pm$ 3 (19 - 74)
Czas trwania astmy (lata) Asthma duration (years)	18 $\pm$ 2 (7 - 36)
FVC w L (in L)	2,46 $\pm$ 0,15 (1,24 - 3,52)
% normy (% pred)	66,6 $\pm$ 2,6 (41,2 - 83,1)
FEV <sub>1</sub> w L (in L)	1,76 $\pm$ 0,12 (0,82 - 2,88)
% normy (% pred)	56,8 $\pm$ 2,8 (31,3 - 78,8)
MEF <sub>50</sub> w L/s (in L/s)	1,74 $\pm$ 0,16 (0,54 - 3,71)
% normy (% pred)	40,4 $\pm$ 3,6 (13,7 - 72,6)

Badanie wykonano metodą podwójnie ślepej krzyżowej próby z użyciem placebo. Rozpoczynano je zawsze o godzinie 8<sup>00</sup> rano. Pierwszego dnia u wszystkich powtórzono próbę rozkurczową z salbutamolem (Ventolin Glaxo-Wellcome) podając go z aplikatora MDI przez komorę objętościową (Volumatic Glaxo-Wellcome) w jednorazowej dawce 400  $\mu\text{g}$ . Jeśli przyrost FEV<sub>1</sub> (natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej) w stosunku do wartości należnej zmierzony 20 minut po przyjęciu leku był mniejszy niż 15%, w ciągu dwóch kolejnych dni chorzy losowo otrzymywali w nebulizacji albo salbutamol - Steri-Neb Salamol (Novartis) w dawce 2,5 mg/2,5 ml lub taką samą objętość placebo. Placebo stanowił zbuforowany roztwór soli fizjologicznej. Roztwór podawano przy użyciu nebulizatora Respi-Jett (Kendall). Spirometrię wykonywano przed oraz w 20, 40, 60, 120, 180 i 240 minucie po nebulizacji. Czas pomiaru ustalono arbitralnie. FEV<sub>1</sub>, FVC (natężoną pojemność życiową), MEF<sub>50</sub> (maksymalny przepływ wydechowy w połowie natężonej pojemności życiowej) mierzono spirometrem LUNGTEST 1000 (MES sp. z o.o.), rejestrując każdorazo-

wo trzy powtarzalne krzywe przepływ-objętość ze zmiennością badanych wskaźników poniżej 5% (23). Do analizy wykorzystano wartości najwyższe. Zmiany FEV<sub>1</sub>, FVC i MEF<sub>50</sub> po salbutamolu i placebo przedstawiano w wartościach bezwzględnych oraz, jako względny przyrost w stosunku do normy odpowiednio według wzorów:

bezwzględna zmiana Wsk

DWsk (w L lub L/s) = Wsk po nebulizacji – Wsk przed nebulizacją

względna zmiana Wsk w stosunku do normy

$$DWsk (\% \text{ normy}) = \frac{\text{Wsk po nebulizacji} - \text{Wsk przed nebulizacją}}{\text{Wsk należny}} \times 100\%$$

gdzie Wsk – wartości odpowiednio FEV<sub>1</sub>, FVC, MEF<sub>50</sub>

Przed oraz podczas badania, w tych samych punktach czasowych, w których wykonywano spirometrię oceniano fizykalnie częstość i miarowość rytmu serca.

Badanie wykonano po uzyskaniu zgody chorych oraz Terenowej Komisji Etyki Badań Naukowych przy Akademii Medycznej w Łodzi.

Wyniki opracowano statystycznie w programie STATISTICA 5.0 dla Windows. Obliczano średnie arytmetyczne ± SEM (błąd standardowy średniej arytmetycznej) oraz względne i bezwzględne zmiany wskaźników. Do oceny ich zmienności w czasie zastosowano test ANOVA. Ze względu na zróżnicowany rozkład zmiennych średnie przyrosty analizowanych danych porównano testem t-Studenta i Kołmogorowa-Smirnowa. Za istotną uznano wartość p<0,05.

## Wyniki

Po podaniu salbutamolu przez aplikator MDI w całej grupie chorych bezwzględny przyrost wskaźnika FEV<sub>1</sub> wynosił średnio 140 mL (z zakresem od -120 do 330 mL), co odpowiadało 4,5 % wartości należnej (od -4,3 do 9,7%). FVC wzrosło średnio o 221 mL, to jest o 6,4%, zaś MEF<sub>50</sub> o 74 mL, co stanowiło 1,3% normy. W kolejnych dniach badania wartości analizowanych wskaźników przed nebulizacją nie różniły się istotnie i były porównywalne z oznaczonymi przed próbą rozkurczową (tabela I,II). W 20 minucie po nebulizacji salbutamolu obserwowano u wszystkich chorych znamienne poprawę wentylacji (p<0,05). Wzrost MEF<sub>50</sub> był największy w 40 minucie i utrzymywał się do 2 godzin. Natomiast FEV<sub>1</sub> i FVC osiągnęły najwyższe wartości w 60 minucie, przy czym statystycznie istotny ΔFEV<sub>1</sub> (w wartościach bezwzględnych) trwał do 3, a ΔFVC do 4 godzin po nebulizacji. Średni ΔFEV<sub>1</sub> w % normy po leku wynosił w 20' – 11,5 %, w 40' – 15,5%, 60' – 16,2%, 120' – 14,8%, 180' – 9,8%, 240' – 3,9% (ryc. 1). Względny ΔMEF<sub>50</sub> przedstawiał się następująco: 20' – 13,8%, 40' – 19,6%, 60' – 19,7%, 120' – 19,5%, 180' – 12,8%, 240' – 9,4% (ryc. 2) i był znamienne wyższy niż ΔFEV<sub>1</sub> pomiędzy 40

**Tabela II.** Wskaźniki wentylacji przed oraz po nebulizacji 2,5 mg salbutamolu u badanych.  
**Table II.** Ventilatory parameters before and after nebulization of salbutamol in dose 2,5 mg in examined patients.

Czas/Time w minutach in minutes	FEV <sub>1</sub>		MEF <sub>50</sub>		FVC	
	wartość wyjściowa (L) baseline value (L)	bezwzględny przyrost (L) absolute increase (L)	wartość wyjściowa (L/s) baseline value (L/s)	bezwzględny przyrost (L/s) absolute increase (L/s)	wartość wyjściowa (L) baseline value (L)	bezwzględny przyrost (L) absolute increase (L)
0'	1,71±0,12			1,65±0,18		2,37±0,13
20'	2,05±0,13*	0,35±0,05	2,19±0,22*	0,54±0,12	2,83±0,16*	0,26±0,07
40'	2,16±0,14*	0,46±0,06	2,46±0,21*	0,81±0,13	2,58±0,17*	0,22±0,08
60'	2,19±0,15*	0,48±0,06	2,42±0,25*	0,77±0,16	2,70±0,18*	0,33±0,08
120'	2,14±0,15*	0,43±0,06	2,41±0,25*	0,76±0,16	2,61±0,19*	0,24±0,07
180'	2,00±0,15*	0,29±0,06	2,15±0,24	0,50±0,13	2,68±0,17*	0,31±0,08
240'	1,82±0,11	0,11±0,08	2,03±0,22	0,38±0,11	2,63±0,14*	0,26±0,05

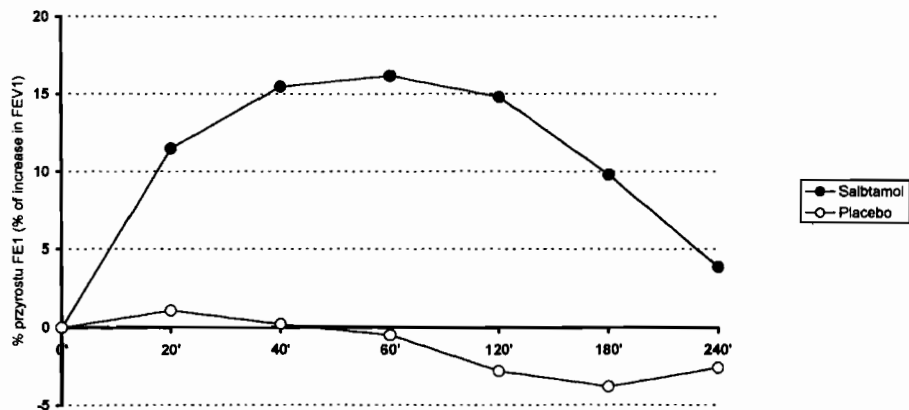
\*p<0,05 w stosunku do wartości wyjściowej

\*p<0,05 in relation to the baseline value

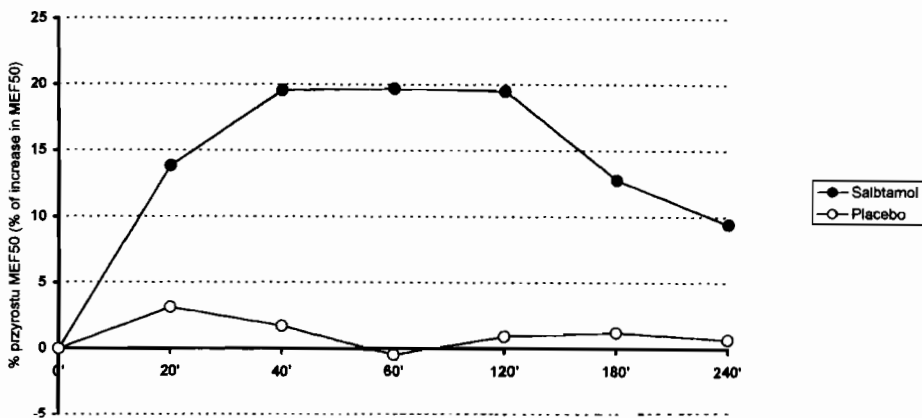
– 120 minutą. Względny  $\Delta$ FVC po nebulizacji salbutamolu, który wynosił w 20' – 7,3%, 40' – 6,4%, 60' – 9,3%, 120' – 6,9%, 180' – 8,5% oraz 240' – 7,3% był znamienne, ale istotnie niższy niż pozostałych wskaźników. Salbutamol w nebulizacji miał statystycznie większy wpływ na średnicę obwodowych niż centralnych oskrzeli. Natomiast zastosowany w formie aplikatora MDI spowodował znamienne większy wzrost wartości FEV<sub>1</sub> niż MEF<sub>50</sub> (p<0,05). Po wziewaniu placebo w badanej grupie chorych nie obserwowano istotnych w porównaniu do wartości należnej zmian żadnego z badanych wskaźników (p>0,05) (ryc. 1,2).

Średnią częstość tętna po nebulizacji salbutamolu i placebo przedstawia ryc. 3. W całej grupie pomiędzy 20 a 120 minutą po wziewaniu leku obserwowano znamienne jego przyspieszenie czego nie stwierdzono po placebo. U żadnego z badanych ani wziewanie salbutamolu, ani placebo nie spowodowało zaburzeń rytmu serca.

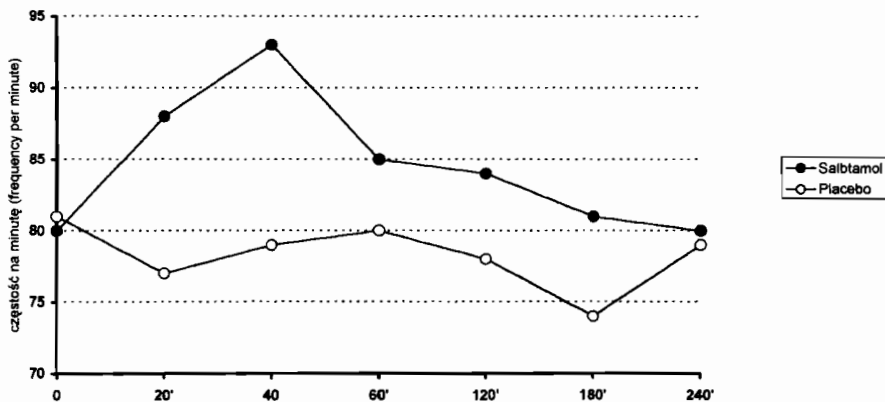
## Ocena skuteczności i tolerancji salbutamolu w nebulizacji



**Rycina 1.** Procent przyrostu FEV1 po nebulizacji salbutanolu i placebo.  
**Figure 1.** % of increase FEV1 after salbutamol and placebo nebulization.



**Rycina 2.** Procent przyrostu MEF<sub>50</sub> po nebulizacji salbutanolu i placebo.  
**Figure 2.** % of increase MEF50 after salbutamol and placebo nebulization.



**Rycina 3.** Zmian częstości serca po nebulizacji salbutanolu i placebo.  
**Figure 3.** Changes in heart rate after salbutamol and placebo nebulization.

## Omówienie

Przeprowadzone badania wykazały, że salbutamol zastosowany w nebulizacji u chorych na ciężką astmę oskrzelową w stabilnej fazie choroby, powoduje znaczącą poprawę wskaźników wentylacji.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zaleceniami, w codziennym leczeniu ciężkiej astmy oskrzelowej największe zastosowanie mają  $\beta_2$ -sympatykomimetyki o przedłużonym działaniu (15,16). Natomiast krótko działających  $\beta_2$ -agonistów stosuje się doraźnie przez inhalatory typu proszkowego lub MDI. Mellen i wsp. (20) w grupie 22 chorych na astmę oskrzelową wykazali porównywalną skuteczność jednakowej dawki salbutamolu, podawanego drogą wziewną przez dozownik MDI oraz w formie proszkowej przez turbuhaler. Jednakże większość autorów uważa, że skuteczność leków stosowanych przez turbuhaler jest większa, co wynika ze zwiększonej ich depozycji w płucach (4,19).

Systematyczne stosowanie krótko działających  $\Delta_2$ -sympatykomimetyków budzi wiele kontrowersji, ze względu na obserwowane przez niektórych badaczy pogorszenie pod ich wpływem przebiegu astmy oskrzelowej. I tak Cockcroft i wsp. (8,9) u chorych regularnie leczonych  $\beta_2$ -agonistami w porównaniu z pacjentami otrzymującymi te leki na żądanie wykazali wzrost zarówno wczesnej, jak i późnej reakcji na alergen, natomiast Sears i wsp. (26), a także inni autorzy (11) stwierdzili wzrost nadreaktywności oskrzeli. Dlatego też powszechnie uważa się, iż systematyczne leczenie  $\beta_2$ -sympatykomimetykami powinno być połączone z podawaniem wziewnych glikokortykosteroidów. Nie budzi natomiast zastrzeżeń stosowanie  $\beta_2$ -agonistów w nebulizacji w okresie zaostrzeń choroby. Kowalski i wsp. (18) podając w nebulizacji 2,5 mg salbutamolu u chorych z zaostrzeniem astmy oskrzelowej i średnią wyjściową wartością szczytowego przepływu wydechowego (PEF) równą 47%, u 78% badanych uzyskali co najmniej 25% wzrost tego wskaźnika. Również Fergusson i wsp. (13) wykazali, iż zastosowanie w pomocy doraźnej 5 mg salbutamolu w nebulizacji powoduje istotny wzrost PEF u 80% chorych na ciężką astmę oskrzelową.

Badana przez nas grupa chorych charakteryzowała się ujemną próbą rozkurczową. W wielu badaniach wykazano, że chorzy na astmę oskrzelową o długim czasie trwania oraz ciężkim przebiegu mogą wykazywać niepełną odwracalność obturacji (3,7,14,17). Wiąże się to z postępującą przebudową ściany oskrzeli (remodeling) (5,6,24). Uzyskanie u wszystkich badanych przez nas chorych rozkurczu oskrzeli po podaniu salbutamolu w nebulizacji wskazuje, że nawet w ciężkiej astmie obturacja oskrzeli może wynikać z obrzęku błony śluzowej i skurczu warstwy mięśniowej, a nie tylko pogrubienia ściany oskrzeli związanego z depozycją kolagenu typu III, V i fibronektyny, prowadzącą do włóknienia podnabłonkowego.

Na uwagę zasługuje fakt, iż nebulizacja salbutamolu w badanej grupie chorych, spowodowała największy rozkurcz drobnych dróg oddechowych. Przyrost  $MEF_{50}$  w 60 minucie badania wyniósł blisko 20%, podczas gdy przyrost  $FEV_1$  osiągnął w tym samym czasie 16,2%. Natomiast po zastosowaniu leku w formie MDI wartość  $MEF_{50}$  wzrosła zaledwie o 1,3% i 4,5% dla  $FEV_1$ . Ostatnio Wildhaber i wsp. (27) podając dzieciom chorym na astmę oskrzelową o stabilnym przebiegu znakowany radioaktywnie salbutamol (400  $\mu$ g) przez MDI ze spejserem oraz drogą nebulizacji (2 mg), wykazali w obu przypadkach podobną

depozycję leku w płucach mierzoną w odsetkach użytej dawki. Zważywszy jednak, iż wyjściowa dawka leku stosowana w nebulizacji jest wyższa od przyjmowanej z dozownika MDI, to ta droga podania znajduje swoje miejsce w zaostrzeniach choroby.

Biorąc jednak pod uwagę, że u chorych na ciężką astmę oskrzelową z niepełną odwracalnością obturacji w okresie stabilizacji choroby uzyskaliśmy poprawę wskaźników wentylacji, to należałoby rozważyć celowość stosowania u nich objawowo krótko działających  $\beta_2$ -agonistów w nebulizacji. Wydaje się, że może to być szczególnie korzystne np. przed planowanym wysiłkiem, gdyż rozkurcz w obrębie zarówno „dużych”, jak i „małych dróg” utrzymuje się około 3 godzin. Ta forma podawania leku jest również dobrze tolerowana przez chorych. Mimo pojawiającego się przejściowo istotnego zwiększenia częstości tętna, u żadnego z naszych pacjentów nie obserwowaliśmy zaburzeń rytmu serca. O podobnym bezpieczeństwie stosowania  $\beta_2$ -sympatykomimetyków w nebulizacji, często w wyższej dawce, u chorych na astmę oskrzelową donoszą również inni autorzy (19,22).

Poszerzenie, choćby w ograniczonym zakresie, wskazań dotyczących podawania krótko działających  $\beta_2$ -agonistów w nebulizacji, przyczynić się może do upowszechnienia wśród pacjentów tej formy leczenia, co jest szczególnie istotne w zaostrzeniach choroby i może mieć wpływ na zmniejszenie potrzeby hospitalizacji.

## Wnioski

1. U chorych na stabilną ciężką astmę oskrzelową z ujemną próbą rozkurczową podanie salbutamolu w nebulizacji wiązało się ze znamiennej poprawą wentylacji już w 20 minucie po jej zakończeniu. Lek silniej wpływał na wartość  $MEF_{50}$  niż  $FEV_1$ .
2. Salbutamol stosowany w nebulizacji wywołał przejściowe przyspieszenie rytmu serca, ale nie wpłynął na jego miarowość.

## Piśmiennictwo

1. Alabaster V.A., Moore B.A.: Drug intervention in asthma: present and future. *Thorax* 1993, 48, 176-181.
2. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987, 136, 225-243.
3. Backman K.S., Greenberger P.A., Patterson R.: Airways obstruction in patients with long-term asthma consistent with „irreversible asthma”. *Chest* 1997, 112, 1234-1239.
4. Borgstrom L. i wsp.: The inhalation device influences lung deposition of terbutaline inhaled via turbuhaler or via a pressurized metered-dose inhaler. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996, 153, 1636-1640.
5. Bousquet J. i wsp.: Cellular inflammation in asthma. *Clin. Exp. Allergy* 1995, suppl 2, 39-42.
6. Brewster C.E.P. i wsp.: Myofibroblasts and subepithelial fibrosis in bronchial asthma. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1990, 3, 507-511.
7. Brown P.J., Greville H.W., Finucane K.E. Asthma and irreversible airflow obstruction. *Thorax*, 1984, 39, 131-136.
8. Cockcroft D.W. i wsp.: Regular inhaled salbutamol and airway responsiveness to allergen. *Lancet* 1993, 342, 833-837.
9. Cockcroft D.W., i wsp.: Regular use of inhaled albuterol and the allergen-induced late asthmatic response. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995, 96, 44-49.



10. Dor A., Liebhart J, Malolepszy J.: Znaczenie rodzaju stosowanego leku i sposobu przedstawiania wyniku testu rozkurczowego dla diagnostyki różnicowej astmy oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. *Alergia Astma Immunol.*, 1997, 2, 176-180.
11. Drazen J.M. i wsp.: Comparison of regularly scheduled with as-needed use of albuterol in mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 1996, 335, 841-847.
12. Enright P.L., Lebiwitz M.D., Cockcroft D.W.: Physiologic Measures: pulmonary function tests. Asthma outcome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994, 149, s918.
13. Fergusson R.J. i wsp.: Effectiveness of nebulised salbutamol administered in ambulances to patients with severe acute asthma. *Thorax* 1995, 50, 81-82.
14. Finucane K.E., Greville H.W., Brown P.J.E. Irreversible airflow obstruction: evolution in asthma. *Med. J. Aust.*, 1985, 142, 602-604.
15. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, NHLB/WHO Workshop Report, National Heart, Lung and Blood Institute Publication No 95-3659, January 1995.
16. Highlights of the Expert Panel Report 2: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma, NIH Publication No 97-4051A, May 1997.
17. Hudon C. i wsp.: Characteristics of bronchial asthma with incomplete reversibility of airflow obstruction. *Ann. Allergy Asthma. Immunol.* 1997, 78, 195-202.
18. Kowalski M.L., Smorawska E., Kosiński S.W. Leczenie zaostrzeń astmy oskrzelowej w warunkach ambulatoryjnych za pomocą nebulizacji  $\beta_2$ -sympatykomimetyku (salbutamolu). *Alergia Astma Immunologia* 1998, 3, 35-40.
19. Lofdahl C.G. i wsp.: Differences in bronchodilating potency of salbutamol in turbuhaler as compared with a pressurized metered-dose inhaler formulation in patients with reversible airway obstruction. *Eur. Respir. J.* 1997, 10, 2474-2478.
20. Mellen A. i wsp.: Equivalent bronchodilatation with salbutamol given via pMDI or turbuhaler. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999, 159, 1663-1665.
21. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health.: International consensus report on diagnosis and treatment of asthma. *Eur. Respir. J.*, 1992, 5, 601-641.
22. Newhouse M.T. i wsp.: Cardiovascular safety of high doses of inhaled fenoterol and albuterol in acute severe asthma. *Chest* 1996, 110, 595-603.
23. Quanjer Ph.H. i wsp.: Lung volumes and forced ventilatory flows. Raport working party standardization of lung function tests European Community for Steel and Coal. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.* 1993, 6 (suppl. 16), 5-40.
24. Roche W.R. i wsp.: Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. *Lancet* 1989, 1, 520-524.
25. Sears M.R.: Epidemiological trends in asthma. *Can. Respir. J.*, 1996, 3, 261-268.
26. Sears M.R. i wsp. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet* 1990, 336, 1391-1396.
27. Wildhaber J.H. i wsp.: Inhalation therapy in asthma: nebulizer or pressurized metered-dose inhaler with holding chamber? In vivo comparison of lung deposition in children. *J. Pediatr.*, 1999, 135, 28-33.

Wpłynęła: 22.11.2000 r.

Adres: Klinika Gruzlicy i Chorób Płuc IMW w Łodzi Centrum Leczenia Chorób Płuc i Gruzlicy 91-520 Łódź, ul. Okólna 181.