

# Astım tedavisinde salbutamol; nebülizerle mi inhalerle mi?

Özlem CAVKAYTAR, Bülent Enis ŞEKEREL

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Çocuk Allerji ve Astım Ünitesi, Ankara.

## ÖZET

### *Astım tedavisinde salbutamol; nebülizerle mi inhalerle mi?*

*Astım tedavisinde nefes açıcı ya da koruyucu ilaçlar, basınçlı ölçülü doz inhaler (bÖDİ), nebülizer ya da kuru toz inhaler ile uygulanmaktadır. Atak tedavisinde kullanılan salbutamolün nebül ve bÖDİ formu bulunmaktadır. Genellikle aracı tüple birlikte kullanılan bÖDİ ve nebülizer çocuklarda tüm yaş gruplarında kullanılabilir. Türkiye’de acil servislere başvuran hastalarda ön planda nebül formu kullanılmaktadır. Bu derlemenin amacı, literatürü incelemek yoluyla acil tedavide kullanımı oldukça yaygın olan nebül ile ölçülü doz inhalerleri klinik etkinlik, akciğerde depolanma miktarı ve yan etkiler yönünden karşılaştırmaktır. Derlemede ayrıca farklı inhalasyon yöntemleri ve bakım yöntemlerinin bÖDİ etkinliğini değiştirebileceği, farklı yöntemlerle çalışan nebülizerlerin de klinik etkinliğinin birbirinden farklı olabileceği ortaya konmuştur. Sonuç olarak acil servise atak nedeniyle başvuran hastalarda alışlagelenin aksine uygun bakım yapılmış aracı tüp yoluyla bÖDİ kullanma becerisine sahip hastalarda, hastanın yaşına, kilosuna ve atak şiddetine göre uygun dozda salbutamol kullanıldığında bÖDİ/aracı tüp kombinasyonunun (yapılan çalışmalara göre nebüle dozunun 1/4’ü olacak şekilde) daha kısa sürede iyileşme sağlayarak nebülizere iyi bir alternatif olabileceği düşünülmektedir.*

**Anahtar Kelimeler:** Astım atağı, salbutamol, nebülizer, aracı tüp, ölçülü doz inhaler.

## SUMMARY

### *Salbutamol in asthma treatment: with nebulizer or inhaler?*

Özlem CAVKAYTAR, Bülent Enis ŞEKEREL

Pediatric Allergy and Asthma Unit, İhsan Doğramacı Pediatrics Hospital, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey.

*Breath relieving and protective drugs in asthma treatment are applied through pressurized metered dose inhaler (pMDI), nebulizer or dry powder inhaler. The short acting beta-2 agonist salbutamol used in acute asthma exacerbation is found in the forms of nebule or pMDI in Turkey. Nebule form is used more frequently in emergency services. The*

### Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Bülent Enis ŞEKEREL, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Çocuk Allerji ve Astım Ünitesi, 06100 Sıhhiye, ANKARA - TÜRKİY

e-mail: b\_sekerel@yahoo.com

aim of this review is to compare these two routes of administration through clinical efficacy, the amount of drug reaching to the lungs and adverse events comprehensively by way of looking through the studies. Additionally effect of different inhalation techniques through chambers, different methods used in cleaning of them and different types of nebulizers, to the efficacy are investigated. As a result, asthma exacerbation can be treated with pMDIs used through holding chambers in emergency room successfully when applied with dosing scheme appropriate for the patient's age, weight and severity of exacerbation (usually 1/4<sup>th</sup> of nebule dosing) on the contrary to ordinary method of nebulizers.

**Key Words:** Asthma exacerbation, salbutamol, nebulizer, holding chamber, metered dose inhaler.

Astımlı hastaların inhalasyon tedavisinde nefes açıcı ya da koruyucu ilaçlar, basınçlı ölçülü doz inhaler (bÖDİ), nebülizer ya da kuru toz inhaler ile uygulanmaktadır. Kuru toz inhaler yüksek inspiratuar akım gerektirdiğinden kullanımı büyük çocuklarla sınırlıdır, bÖDİ ve nebülizer ise çocuklarda tüm yaş gruplarında kullanılabilir; bÖDİ genellikle aracı tüple birlikte kullanılmaktadır. Türkiye'de acil servislere başvuran hastalarda ön planda nebül formu kullanılmaktadır. Bu derlemenin amacı literatürü incelemesi eşliğinde acil tedavide kullanımı oldukça yaygın olan nebül ile ölçülü doz inhalerleri klinik etkinlik, akciğerde depolanma miktarı ve yan etkiler yönünden karşılaştırmaktır.

### BASINÇLI ÖLÇÜLÜ DOZ İNHALER

Basınçlı ÖDİ'ler büyük taşıyıcı madde damlacıkları içinde küçük ilaç parçacıklarını içeren aerosol üretir (Resim 1). Aracı tüp spreideki taşıyıcı madde damlacıklarının yavaşlamasını ve buharlaşmasını ve böylece partiküllerin küçülmesini dolayısıyla ilacın orofarengeal depolanmasının azalıp akciğer depolanmasının artmasını sağlar (1,2). Akciğerde depolanmış ilaç miktarı ayrıca inhalerlerin teknik özelliklerine, hastanın solunum şekline ve kooperasyonuna ve hava yolu hastalığının tipine bağlıdır (3).

### NEBÜLİZER

Nebülizer çocuk acil ünitelerinde akut ve ciddi bronkospazm tedavisinde salbutamol uygulaması için sıkça kullanılmaktadır (Resim 2). Nebülizer etkinliği ile aracı tüp/bÖDİ etkinliğini karşılaştıran çalışmalar



Resim 1. Basınçlı ölçülü doz inhaler.



Resim 2. Nebülizer.

mevcuttur. Nebülizer uygulaması 5-15 dakika sürmektedir. Nebülizer çeşidi de akciğere giden ilaç miktarını belirler. Open-vent ve soluk-asiste nebülizerler konvansiyonel nebülizere göre daha etkilidir. Open-vent nebülizerler nebülizer kamerasının içine hava verir ve bu durum hastanın inhale ettiği aerosol miktarını artırır. Open-vent soluk-asiste nebülizer ise sadece inspirasyon sırasında açılan kapakçık sistemine sahiptir, bu sistem inhalasyon sırasında hastaya ulaşan damlacık miktarını artırırken ekspirasyon sırasındaki kaybı artırmaz (4,5). Bu tip nebülizerlerin konvansiyonel nebülizere göre plazma salbutamol miktarını iki kat artırdığı gösterilmiştir (6).

Başka bir çalışmada yedi farklı nebülizerle salbutamol uygulaması karşılaştırılmış, birbirleri arasında etkinlik yönünden büyük farklılıklar olduğu gösterilmiştir (4).

### ARACI TÜP

Aracı tüp kullanımı ise zaman kaybını önler (Resim 3). Aracı tüp kullanımı ile tek başına bÖDİ kullanımındaki püskürtme yapıldığı anda hastanın solunumu ile senkronizasyon ihtiyacı ortadan kalkar. Aracı tüp küçük olduğu için taşınması, temizlenmesi ve ölçülü doz inhalerlerle birlikte hasta tarafından uygulaması daha kolaydır. Aracı tüp/bÖDİ'nin avantajları ve nebülizerin dezavantajları Tablo 1'de özetlenmiştir.



Resim 3. Aracı tüp.

Aracı tüp kullanımında cihazın özelliğinden ya da kullanıcıdan kaynaklanan dikkat edilmesi gereken bazı noktalar vardır. Bunlar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Aracı tüp kullanımında hastaya verilecek doz ne olursa olsun tek bir püskürtmeden sonra hastanın soluk alıp vermesi sağlanmalı, diğer püskürtmeler yapılacaksa sırayla teker teker yapılmalıdır. Aracı tüpü birden çok püskürtme ile doldurmak tüpün duvarlarına partiküllerin yapışmasını sağlayacağı için cihazın etkinliğini düşürür. Soluktan önce aracı tüpü iki püskürtmeyle doldurmanın hastaya giden ilaç oranını %22 oranında, beş püskürtmeyle doldurmanın ise %62 oranında azalttığı gösterilmiştir (7). Aracı tüp bÖDİ damlacıklarının ilk püskürtmedeki hızını azaltır. Aerosol aracı tüpün uzunluğu boyunca yoluna devam ederken itici gaz buharlaşır ve inhale edilmeyecek maddelerin miktarı azalır. Aracı tüp tek başına bÖDİ kullanımında ağız içinde kalan istenmeyen tadı ve oral ve laringeal depolanan ilaç miktarını azaltır. Aracı tüp kullanırken uygulanan inhalasyon tekniği de tedavi yanıtını etkiler. Bir çalışmada astımlı çocuklarda aracı tüple sekiz farklı inhalasyon tekniği ile salbutamol verilmiş, yavaş inspiratuar akım, orta ve hızlı inspiratuar akıma göre anlamlı bir şekilde daha fazla bronkodilatasyon yaratmıştır, inhalasyondan sonra 10 saniye nefes tutma veya maksimum ekspir-

yumdan sonra ilacı inhale etmenin bronkodilatasyona ek bir katkı sağlamadığı saptanmıştır (8). Aracı tüpler şekil ve büyüklük olarak birbirinden çok farklı olabilir; 50-750 mL arasında değişen hacmi olan aracı tüpler bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda büyük ve küçük hacimli olanların kullanımında etkinlik yönünden benzer sonuçlar alınsa da genel olarak büyük hacimli aracı tüplerin küçük hacimli olanlara göre ilacın akciğer depolanmasında daha etkin olduğu düşünülmektedir (9-11).

Aracı tüp kullanımının dezavantajı ise plastikten yapılmış aracı tüpün yüzeyi üzerinde elektrostatik yük oluşmasıdır. Bu durum, ilacın aracı tüpte kalmasına neden olur ve akciğere ulaşan ilaç miktarını azaltır. Fakat basit ve pratik bir yöntem olan aracı tüpün yüzeyini günde bir iyonik deterjan ile kaplamanın akciğere ulaşan ilaç miktarını %50-70 oranında artırdığı ve akciğere giden ilaç miktarının belirlenmesinde elektrostatik yükü ortadan kaldırmanın ilaç akım hızından daha önemli olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca, yeni kullanılmaya başlanan tüplerin daha fazla elektrostatik yük içermesinden dolayı kullanımda olan eski aracı tüplere göre hastaya ulaşan ilaç miktarında anlamlı bir azalmaya neden olduğu, aracı tüpü kullandıktan sonra sadece su ile yıkamanın elektrostatik yükü azaltmadığı ve dolayısıyla hastaya ulaşan ilaç miktarını azalttığı, aracı tüpün iç yüzeyini alüminyum folyo ile kaplamanın iyonik deterjanla maruziyete benzer şekilde elektrostatik yükü anlamlı oranda azalttığı gösterilmiştir (12,13).

Nebülizer ve aracı tüp kullanımında dikkat edilmesi gereken diğer bir önemli nokta yüz maskesi ya da ağızlık kullanımınıdır. Yüz maskesi genelde dört yaşın altındaki çocuklarda tercih edilmektedir. Yüz maskesi uygun bir şekilde yüze oturtulmalı, yüzle temas ettiği bölgede hava kaçışı engellenmelidir. Ölü boşluğu azaltmak için mümkün olan en kısa sürede ağızlıklı kullanıma geçilmelidir (14).

Genelde nebülizer ile aracı tüptekinden daha yüksek dozda ilaç verilmektedir. Ülkemizde kullanılan preparatlarda bir nebül 2500 µg salbutamol içermekte, ölçülü doz inhaler formunda ise her bir püskürtmede 100 µg

Tablo 1. Basınçlı ÖDİ'nin nebülizere üstün olduğu yönler.

Nebülizer (dezavantaj)	Basınçlı ÖDİ/aracı tüp (avantaj)
Pahalı	Ucuz olması
Büyük hacimli	Senkronizasyon gereksinimi olmaması
Zaman alıcı (5-15 dakika)	Daha kısa sürede uygulanması (< 2 dakika)
Elektrik kaynağı gereksinimi	Kolay taşınır olması (kullanışlı)
Yüksek basınçlı gaz akımı ihtiyacı	Kolay temizlenir olması
ÖDİ: Ölçülü doz inhaler.	

**Tablo 2. Aracı tüpün kullanımında dikkat edilmesi gereken noktalar**

"Valve" ya da kapakçık bulunması
Kullanılan materyal (plastik ya da metal)
Büyükölçü ve şekil
Elektrostatik yük
İnhalasyon tekniği
İlacı püskürtme sayısı
Maskeli ya da ağızlıklı olması

salbutamol bulunmaktadır. Daha yüksek dozda verilen ilaç klinik olarak daha etkinmiş gibi gözükebilir, fakat hastaya ulaşan ilaç miktarı ile hastaya verilen doz oranlandığında nebulizerin etkinliğinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Örneğin; Wildhaber ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada yaşları 4-12 ay arasında ve ağırlıkları 6-11 kg arasında değişen 20 hisiltülü bebeğe elektrostatik yükü ortadan kaldırmak için deterjan ile temas ettirilmiş plastik aracı tüp, metal aracı tüp ve modifiye open-vent nebulizer ile iki dakikalık aralarla sırası rastgele olacak şekilde; nebulizer ile 5000 µg/5 mL salbutamol nebül beş dakika boyunca, bÖDİ/aracı tüp ile dört püskürtme salbutamol (100 µg/püskürtme) her püskürtme sonrası beş kez soluk alıp verme yoluyla inhale ettirilmiş ve hastaya gelen aerosol miktarı filtre yardımıyla ölçülmüştür. Her iki aracı tüpte de filtrede depolanan ilaç oranı nebulizerden anlamlı olarak daha fazla tespit edilmiş, aracı tüpler arasında fark saptanmamıştır. Yirmi bebek hastanın annesine yapılan ankette sadece iki anne nebulizeri tercih ederken diğerleri aracı tüp uygulamasını tercih etmiştir (15).

Hastaya gelen aerosol miktarının yanı sıra akciğere ulaşan salbutamol dozları arasında farklılık olup olmadığı da merak konusu olmuştur. Wildhaber ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada, yaşları 2-9 arasında olan ve son dört hafta içinde atak geçirmemiş olan 17 astımlı hasta, yaşları 2-4 arasında ve 5-9 arasında olanlar şeklinde iki gruba ayrılmış, radyoaktif madde işaretli salbutamol rastgele bir sırayla deterjanla işlem sonucunda elektrik yükü azaltılmış plastik aracı tüp/bÖDİ kombinasyonu yoluyla (dört püskürtme, 400 µg, her püskürtme sonrası beş soluk) ve open-vent nebulizer yoluyla (2000 µg, beş dakika inhalasyon) her iki gruba da verilmiş, sonuçta radyoaktivite değerlendirilmesiyle ilacın akciğer depolanması ölçülmüştür. Her iki yaş grubunda da her iki yolla akciğerde depolanan salbutamol oranı benzer bulunmuştur. Aynı çalışmada ağlayan iki yaşındaki bir hastada salbutamolün akciğerde depolanma oranı her iki yolla da orta-

lamaya göre çok daha düşük saptanmıştır. Ayrıca yaşı daha büyük olan hasta grubunda gastrointestinal depolanma oranı nebulizer kullanımında anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (16).

Akciğerlere ulaşan ilaç miktarı yanında her iki yolun kliniğe etkisini karşılaştıran çalışmalar da mevcuttur. Yaş ortalaması 8.2 olan, bÖDİ/aracı tüp ile 750 µg terbutalin ve oda havasında nebulizer ile 2500 µg terbutalin alan (MDI/nebulizer oranı 1/3.3) akut astım atağında 111 hastanın değerlendirildiği Taiwan'dan yapılan bir çalışmada klinik skor, spirometrik değerler (FEV<sub>1</sub>, FVC, FEF<sub>25-75</sub>, PEF) ve oksijen satürasyonu tedaviden hemen önce ve tedavi başlangıcından 15 dakika sonra değerlendirilmiş ve bu ölçümler iki grup arasında karşılaştırılmıştır. Tedavi sonunda her iki grupta da spirometrik değerler ve klinik skorda iyileşme saptanmış, FEV<sub>1</sub> ve PEF değerlerinde bÖDİ/aracı tüp kullanan grupta nebulizer kullanan gruba göre anlamlı olarak daha fazla artış elde edilmiştir. Basınçlı ÖDİ/aracı tüp kullanan grupta oksijen satürasyonu değeri daha iyi olmasına rağmen nebulizer grubunda ortalama oksijen satürasyonu değeri daha düşük bulunmuş, bu grupta tedavi sonrası satürasyonda artma yerine azalma saptanmış iki grup arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Nebulizer grubunda satürasyondaki düşmenin ventilasyon perfüzyon oranındaki ya da pH ve ozmolalitedeki değişiklikten veya bronkonstrüksiyondan kaynaklanabileceği belirtilmiş, iki grubun tedaviyi alma süreleri çok farklı (nebulizer ile 10 dakika, aracı tüp/bÖDİ ile < 1 dakika) olduğu için bu parametrenin her iki grupta da tedaviden sonra belli aralıklarla bir süre daha satürasyon ölçülerek karşılaştırılması ve bu konuda farklı çalışmalar yapılması gerektiği belirtilmiştir (17).

Bu konuda çocuklarda yapılan geniş kapsamlı çalışmalardan bir diğeri Robertson ve arkadaşları tarafından 4-12 yaşlar arasında acil servise orta ve ağır astım atağı nedeniyle başvuran 155 hastada yapılan çok merkezli, çift kör randomize paralel grup çalışmadır. Hastalara bÖDİ/volümatik ile verilen dozun nebulize doza oranı 1/4.2 olacak şekilde (< 25 kg için 6 puff/2500 µg, >25 kg için 12 puff/5000 µg) salbutamol verilmiş, hastalarda 0, 15, 30, 45, 60. dakikalarda solunum sayısı, hisiltü, yardımcı solunum kaslarının kullanımı yönünden skorlama ve PEF ölçümü yapılarak iki grup kıyaslanmıştır. Her iki grupta da klinik düzleme sağlanmasına rağmen nebulizer kullanan grupta klinik skordaki düzleme diğer gruba göre sınırdan daha iyi bulunmuş bu fark 45. ve 60. dakikadaki değerlendirmelerde anlamlı hale gelmiş, > 25 kg olan hastalarda daha çok öne çıkmıştır. PEF değerlerinde ise nebulizer kullanan grupta bÖDİ kullanan gruba göre 30. dakikada daha

fazla düzelme saptanmıştır. Yazarlar eşit klinik etkinliği sağlamak için bÖDİ/aracı tüple verilen ve nebülizerle verilen ilaç oranlarının 1/2 olması gerektiğini belirtmişler, bu farklılığın yeni kullanılan aracı tüpteki elektrotatik yükün fazlalığından veya bÖDİ'de her bir püflük değil de üç püflük yükmeden sonra inhalasyon yapılmasından ya da inhalasyon tekniğinden kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir (18). Bu çalışmaya benzer olarak 0, 15 ve 30. dakikalarda akut astım atağında olan hastalarda klinik skorlamanın ve PEF ölçümlerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada bÖDİ/aracı tüple verilen ilaç ile nebülizatörde kullanılan ilaç oranı 1/2 olarak verilmiş, iki grupta da anlamlı iyileşme saptanmış fakat farklılık bulunamamıştır (19). Benzer metodolojiye sahip başka bir çalışmada 1-5 yaşları arasında orta şiddette astım atağında olan 60 hasta iki gruba ayrılmış, aracı tüp ve nebülizerle verilen doz oranı 1/4 olacak şekilde salbutamol verilmiş, bu kez 0, 12, 24, 36, 48 ve 60. saatlerde solunum sayısı, inspiyum/ekspiryum oranı, hışıltı, çekinti, dispne ile ilgili skorlamalar karşılaştırılmış, iki grup birbiriyle benzer bulunmuştur (20). Aynı ilaç oranını kullanan çaprazlamalı bir çalışmada ise hastalara dörder hafta süreyle terbutalin verilmiş, çocuklarda ve erişkinlerde günlük semptom skoru, sabah ve akşam terbutalin öncesi ve sonrası PEF düzeyleri karşılaştırılmış ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır (21).

Son olarak bÖDİ/aracı tüp ve nebülizerde kullanılan albuterol oranlarının 1/6.25 (1 nebül/4 puf) olduğu iki çalışmanın ilkinde 10-45 yaş arasında bazal FEV<sub>1</sub> değeri %50'nin altında olan iki hasta grubunda asemptomatik olana kadar 30 dakika aralıklarla tedavi verilmiş, toplam altı tedavinin her birinin sonunda ölçülen FEV<sub>1</sub> değerleri iki grupta birbiriyle benzer bulunmuş, maksimum FEV<sub>1</sub> saptanana kadar geçen süre ve tedavi sayısı arasında fark saptanamamıştır (22). İkinci çalışmada ise bazal FEV<sub>1</sub>'i %50'nin altında olan 18 yaşından büyük 80 hasta iki gruba ayrılmış, iki grup arasında maksimum bronkodilatasyona erişildiği andaki FEV<sub>1</sub> değerleri ve dispne indeksleri, birbirini izleyen her bir tedaviden sonra maksimum bronkodilatasyona ulaşan hasta sayısı birbiriyle benzer bulunmuş, farklı olarak kümülatif dozun FEV<sub>1</sub>'deki değişime etkisine bakıldığında bÖDİ/aracı tüp kombinasyonu 6/1 oranında daha potent bulunmuştur. Bu çalışmada maksimum dilatasyon sonrasındaki dozda nebülizer grubunda nabız sayısı dakikada 20'den fazla artan hasta sayısı nebülizer grubunda diğer gruba göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (23). Kalp hızı ile ilgili yan etkilerin incelendiği başka bir çalışmada ise 4-15 yaş arasında ağır astım atağında olan çocuk hastalarda taşikardi nebülizer grubunda aracı

tüp/bÖDİ grubuna göre anlamlı olarak daha nadir saptanmıştır (24). Salbutamolün nebülizerle birlikte kullanımında ortaya çıkabilecek kardiyak aritmiler her zaman akılda tutulmalıdır (25).

Sonuç olarak; daha ucuz, daha kolay ve daha az zaman alıcı bir tedavi yöntemi olan bÖDİ/aracı tüp kombinasyonu ile astımlı hastalara salbutamol uygulandığında akciğerlere ulaşan aerosol miktarı ve ortaya çıkan klinik etkiler ve spirometre değerleri yönünden nebülizer yoluyla uygulama ile benzer ya da kıyaslanabilir sonuçlar alındığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Acil serviste atak nedeniyle başvuran hastalarda alışlagelenin aksine uygun bakım yapılmış olan aracı tüp yolu ile bÖDİ'i kullanma becerisine sahip olanlarında, salbutamol hastanın yaşına, kilosuna ve atak şiddetine göre uygun dozda kullanıldığında (yapılan çalışmalara göre nebüle dozunun 1/4'ü olacak şekilde) daha kısa sürede iyileşme sağlayarak nebülizere iyi bir alternatif olabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Newman SP, Millar AB, Lennard-Jones TR, Morén F, Clarke SW. Improvement of pressurised aerosol deposition with nebulizer spacer device. *Thorax* 1984; 39: 935-41.
2. Newman SP, Morén F, Pavia D, Little F, Clarke SW. Deposition of pressurized suspension aerosols inhaled through extension devices. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 317-20.
3. Dolovich MB, Macintyre NR, Anderson PJ, Camargo CA, Chew N, Cole CH, et al. Consensus statement: aerosols and delivery devices. *J Aerosol Med* 2000; 13: 291-300.
4. Barry PW, O'Callaghan C. An in vitro analysis of the output of salbutamol from different nebulizers. *Eur Respir J* 1999; 13: 1164-9.
5. O'Callaghan C. Delivery systems: the science. *Pediatr Pulm* 1997; 15 (Suppl): S51-S4.
6. Newnham DM, Lipworth BJ. Nebuliser performance, pharmacokinetics, airways and systemic effects of salbutamol given via a novel nebuliser delivery system ("Ventstream"). *Thorax* 1994; 49: 762-70.
7. Barry PW, O'Callaghan C. Multiple actuations of salbutamol MDI into a spacer device reduce the amount of drug recovered in the respirable range. *Eur Respir J* 1994; 7: 1707-9.
8. Pedersen S. Optimal use of tube spacer aerosols in asthmatic children. *Clin Allergy* 1985; 15: 473-8.
9. Mazhar SH, Chrystyn H. Salbutamol relative lung and systemic bioavailability of large and small spacers. *J Pharm Pharmacol* 2008; 60: 1609-13.
10. Lavorini F, Fontana GA. Targeting drugs to the airways: The role of spacer devices. *Expert Opin Drug Deliv* 2009; 6: 91-102.
11. Kim CS, Eldridge MA, Sackner MA. Oropharyngeal deposition and delivery aspects of metered-dose inhaler aerosols. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 157-64.

12. Wildhaber JH, Devadason SG, Eber E, Hayden MJ, Everard ML, Summers QA, et al. Effect of electrostatic charge, flow, delay and multiple actuations on the in vitro delivery of salbutamol from different small volume spacers for infants. *Thorax* 1996; 51: 985-8.
13. Wildhaber JH, Devadason SG, Hayden MJ, James R, Dufty AP, Fox RA, et al. Electrostatic charge on a plastic spacer device influences the delivery of salbutamol. *Eur Respir J* 1996; 9: 1943-6.
14. Chavez A, McCracken A, Berlinski A. Effect of face mask dead volume, respiratory rate, and tidal volume on inhaled albuterol delivery. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 224-9.
15. Wildhaber JH, Devadason SG, Hayden MJ, Eber E, Summers QA, LeSouëf PN. Aerosol delivery to wheezy infants: a comparison between a nebulizer and two small volume spacers. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 212-6.
16. Wildhaber JH, Dore ND, Wilson JM, Devadason SG, LeSouëf PN. 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.
17. Lin YZ, Hsieh KH. Metered dose inhaler and nebuliser in acute asthma. *Arch Dis Child* 1995; 72: 214-8.
18. Robertson CF, Norden MA, Fitzgerald DA, Connor FL, Van Asperen PP, Cooper PJ, et al. Treatment of acute asthma: salbutamol via jet nebuliser vs spacer and metered dose inhaler. *J Paediatr Child Health* 1998; 34: 142-6.
19. Freeland M, Van Asperen PP. Nebuhaler versus nebuliser in children with acute asthma. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 288: 1873-4.
20. Parkin PC, Saunders NR, Diamond SA, Winders PM, Macart-hur C. Randomised trial spacer v nebuliser for acute asthma. *Arch Dis Child* 1995; 72: 239-40.
21. Pierce RJ, McDonald CF, Landau LI, Le Souef PN, Armstrong JG, Mitchell CA, et al. Nebuhaler versus wet aerosol for domiciliary bronchodilator therapy. A multi-centre clinical comparison. *Med J Aust* 1992; 156: 771-4.
22. Idris AH, McDermott MF, Raucci JC, Morrabel A, McGorray S, Hendeles L. Emergency department treatment of severe asthma. Metered-dose inhaler plus holding chamber is equivalent in effectiveness to nebulizer. *Chest* 1993; 103: 665-72.
23. Colacone A, Afilalo M, Wolkove N, Kreisman H. A comparison of albuterol administered by metered dose inhaler (and holding chamber) or wet nebulizer in acute asthma. *Chest* 1993; 104: 835-41.
24. Sannier N, Timsit S, Cojocar B, Leis A, Wille C, Garel D, et al. Metered-dose inhaler with spacer vs nebulization for severe and potentially severe acute asthma treatment in the pediatric emergency department. *Arch Pediatr* 2006; 13: 238-44.
25. Duane M, Chandran L, Morelli PJ. Recurrent supraventricular tachycardia as a complication of nebulized albuterol treatment. *Clin Pediatr (Phila)* 2000; 39: 673-7.