

## Porównanie nebulizacji przy użyciu namiotu i maski u dzieci z rozwijającą się dysplazją oskrzelowo-płucną na oddziale intensywnej terapii noworodków

### Wprowadzenie

Aerozole są powszechnie używane u dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną (1,2). Większość urządzeń służących do podawania aerozoli u dzieci przypomina te, których używa się do leczenia astmy u dorosłych bądź nastolatków. Większość z tych urządzeń jest modyfikowana do użytku dla dzieci w prosty sposób, poprzez dodanie małej maseczki pokrywającej nos i usta, co prowadzi do dysproporcji pomiędzy generatorem aerozolu i pacjentem. Dla optymalnej terapii krawędź maski powinna przylegać ściśle do twarzy dziecka co może je czynić niespokojnym (3). Wykazano, że nawet 1 cm przerwy pomiędzy maską a skórą twarzy redukuje podawaną dawkę leku o 50% (4). Aktualna praktyka nebulizacji w większości oddziałów intensywnej terapii noworodka polega na otwarciu inkubatora, przytrzymaniu dziecka w pozycji półsiedzącej i przyłożeniu maski do twarzy przez cały okres podawania aerozolu (ryc. 1). Jest to skomplikowane i czasochłonne zadanie dla zwykle bardzo zajętej pielęgniarki z oddziału noworodków. Istnieje zatem potrzeba stworzenia bardziej akceptowalnego i przyjaznego urządzenia służącego dostarczaniu leku noworodkowi (5,6).

Jako nieposiadający maski i bezdotykowy, namiotowy nebulizator, powinien być logiczną i przyjazną dziecku alternatywą dostarczania aerozolu. Co więcej dzięki temu urządzeniu można podawać dziecku tlen w sposób ciągły. Amirav i wsp. (7) niedawno wykazał opierając się na badaniach scyntygrafii płuc, że inhalacja przy użyciu namiotu u astmatycznych dzieci prowadzi do takiej samej depozycji salbutamolu jak przy użyciu konwencjonalnej maski.

Zakładamy, że nebulizacja przy użyciu namiotu i konwencjonalnej maski prowadzi do podobnej odpowiedzi klinicznej, ale namiot jest lepiej tolerowany przez dzieci a jego wykorzystanie jest mniej czasochłonne. Celem badania jest ocena dyskomfortu dziecka, czas poświęcony na nebulizację przez pielęgniarkę i jej preferencje oraz kliniczna wydajność maski i namiotu służących do dostarczania leków w aerozolu u dzieci z rozwijającą się dysplazją oskrzelowo-płucną na oddziale intensywnej opieki noworodkowej.

### Materiał i metody

#### Projekt

To badanie w sposób prospektywny, randomizowany porównuje dogodności leczenia dla dziecka i pielęgniarki oraz kliniczne wyniki nebulizacji bronchodilatatora i kortykosteroidów drogą maski i namiotu u dzieci z rozwijającą się dysplazją oskrzelowo-płucną. Dzieci zostały w sposób randomizowany przydzielone do grupy otrzymującej pierwsze leczenie drogą jet-nebulizacji maską (Opti-Mist Nebulizer, Maersk Medical SA, Reynosa, Meksyk) bądź namiotem (Child-Hood, Baby's Breath Ltd, Advanced Inhalation Technologies, Or-Akiva, Izrael) w cyklach 2-3 dniowych poprzedzonych 2-3 dniową terapią nebulizacyjną z innym systemem dostarczającym aerozol.

#### Pacjenci

Do badania zostały włączone wcześniaki z własnym oddechem, z rozwijającą się dysplazją oskrzelowo-płucną, które miały wskazania do leczenia bronchodilatatorem lub kortykosteroidami drogą inhalacji. Dzieci włączano do badania przez okres 12 miesięcy. Dysplazję oskrzelowo-płucną rozpoznawano w momencie gdy noworodek wymagał tlenoterapii do osiągnięcia saturacji powyżej 92% w 36 tygodniu od poczęcia i przy odpowiednim obrazie radiologicznym (8). Rodzice wszystkich dzieci włączonych do badania podpisali formularz zgody na badanie kliniczne. Badanie zostało zaaprobowane przez Komitet Etyczny Centrum Medycznego Bon-Zion. Dzieci były wyłączone z badania w przypadku choroby serca bądź braku stabilności stanu ogólnego.

## Leczenie

W trakcie leczenia z użyciem maski dzieci były trzymane przez pielęgniarkę w pozycji półsiedzącej z wyprostowaną głową, a maska trzymana była sztywno przy twarzy (ryc. 1). Namiot z odwróconym nebulizatorem był używany w inkubatorze (ryc.2). Leki były podawane dzieciom spokojnym lub śpiącym po karmieniu.



Ryc. 1 Nebulizacja przy użyciu maski – pielęgniarka podtrzymuje dziecko w inkubatorze



Ryc. 2 Nebulizacja przy użyciu systemu BabyAir , w inkubatorze

## Leki

Leki zlecane były przez specjalistę neonatologa. Stymulator receptorów beta – Trebutaline Sulfate (Teva Pharm. Ind. Ltd, Petach-Tikva, Israel) w roztworze (1ml=10mg) był używany do inhalacji trzy razy dziennie. Do nebulizatora podawano dawkę 2mg (0,2ml) w 2 ml roztworu fizjologicznego chlorku soli. Kortykosteryd, budesonid (Teva Pharm. Ind. Ltd, Petach-Tikva, Israel), 0,5 ml zawiesina nebulizacji używano tlenu w przepływie 5l/min.

## Pierwotny pomiar wyników

1. Skala dyskomfortu: dzieci były obserwowane przez pielęgniarkę co minutę podczas nebulizacji. Jeden punkt był przyznawany za każdą minutę, w trakcie której dziecko płakało dłużej niż 20 sekund; maksymalny wynik 6 punktów przedstawiał najwyższy dyskomfort, wynik = 0 przedstawiał stan braku stresu podczas nebulizacji.

2. Czas pracy pielęgniarki: czas, który pielęgniarka bezpośrednio poświęcała w przygotowanie i podawanie nebulizacji, był mierzony stoperem przez pielęgniarkę.

3. Preferencje pielęgniarki / rodziców: pielęgniarki i rodzice odpowiadali na pytania zawarte w kwestionariuszu dotyczące preferencji w stosunku do zastosowanej metody nebulizacji. Kwestionariusz wypełniono po zakończeniu badania.

## Wtórny pomiar wyników

1. Obserwacje kliniczne: prowadzono pomiar oznak życiowych – częstość oddechów, puls, ciśnienia tętniczego krwi, saturacji, zapotrzebowania na tlen. Badania fizyczne prowadzone były tylko przez nadzorującego lekarza neonatologa. Prosta i obiektywna skala (*respiratory distress assessment instrument* – RDAI) została użyta do pomiaru świstów i retrakcji: 0 - brak powyższych objawów, 1 - objawy umiarkowanie nasilone, 2 - objawy średnio nasilone, 3 - natężone objawy. Skala RDAI jest sumą punktów pomiarowych powyższych objawów. Została ona wybrana z uwagi na to, że te parametry pozwalają na obiektywną ocenę astmatycznego dziecka oraz można ją zastosować u wcześniaków (9-11). Zmiany w statusie oddechowym przed i po inhalacji oraz na początku i końcu każdego 2-3 dniowego okresu leczenia, były ustalane na podstawie złożonych pomiarów nazwanych RACS – *respiratory assessment change score*. Ten pomiar obejmował różnice w RDAI i częstości oddechów. Zmiana w częstości oddechów była określana 1 punktem na każde 5 oddechów różnicy (0 pkt za zmianę mniejszą niż 5 oddechów). W celu oceny efektu leczenia w okresie 2-3 dniowym (maskowa bądź namiotowa nebulizacja 3 razy dziennie) dane zapisywano rano przed leczeniem i na koniec okresu nebulizacji. Krótkoterminowy efekt leczenia był oceniany raz dziennie przed i 20 minut po porannej inhalacji.

## Analiza statystyczna

Obliczenia oparte były na wcześniejszych danych dotyczących stosowania bronchodilatatora u dzieci leczonych konwencjonalnymi nebulizatorami z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej. Opierając się na tych danych wywnioskowano, że istnieje więcej niż 80% szansy na wykrycie 50% różnicy pomiędzy badanymi grupami ( $\alpha = 0,05$ ) kiedy liczba chorych ( $n$ ) wyniosła 10 pacjentów dla każdego modelu leczenia.

Parzysty test  $t$  został wykorzystany do porównania dwóch rodzajów nebulizacji przed i po leczeniu oraz przed i po każdym okresie terapii. Nieparzysty test  $t$  został użyty do oceny skali RACS pomiędzy obiema technikami. Testy U Mann'a i Whitney'a oraz test Wilcoxon Rank Sum zostały użyte jako testy nieparametryczne. Dane zostały przedstawione jako średnia  $\pm$  odchylenie standardowe. Poziom znacznosci statystycznej oceniany był poniżej 0,05.

## Wyniki

W badaniu uczestniczyło 10 stabilnych klinicznie dzieci z rozwijającą się dysplazją oskrzelowo-płucną (6 chłopców i 4 dziewczynki). Średnia waga urodzeniowa to  $898 \pm 56$ g, wiek przy urodzeniu  $26,9 \pm 0,4$  tyg., waga w okresie badania  $1986 \pm 247$ g, wiek w trakcie badania  $66 \pm 8$  dni, wiek pourodzeniowy wyniósł  $35,9 \pm 1,2$  tyg. Podczas badania, oprócz wziewnych bronchodilatatorów i kortykosterydów, czwórka dzieci otrzymała *caffeine* z powodu bezdechu a siódemka diuretyki (*hydrochlorotiazyd* i *spironolakton*) z powodu dysplazji.

Pięcioro dzieci zaczęło nebulizację pod namiotem a pięcioro z maską w próbie randomizowanej. Nie było znamienych różnic pomiędzy grupami na początku każdego okresu leczenia (Tabela 1).

Czas pielęgniarki poświęcony podawaniu leków był znacząco krótszy ( $1,9 \pm 0,6$  vs.  $12,0 \pm 0,6$ ,  $p < 0,0001$ ) i skala dyskomfortu była znacząco niższa ( $0,1 \pm 0,04$  vs.  $2,5 \pm 0,02$ ,  $p < 0,0001$ ) w przypadku namiotu w porównaniu do nebulizacji przez maskę. Wszystkie pielęgniarki (24) i 7/7 rodziców

głosowali na namiot jako preferencyjną metodę nebulizacji oceniając komfort dzieci podczas terapii (trójka rodziców nie brała udziału w terapii).

W trakcie nebulizacji przez maskę nie odnotowano znamiennych zmian w RDAI, podczas nebulizacji pod namiotem RDAI poprawił się znamiennie (Tabela 2). RACS od początku do końca nebulizacji był porównywalny w obu metodach (Tabela 3). Krótkoterminowa odpowiedź (20 min.) na nebulizację maskową to wzrost częstości pracy serca i poprawa RDAI (Tabela 4). Nebulizacja namiotowa owocowała poprawą parametrów oddechowych (Tabela 4), które były znamiennie lepsze niż po nebulizacji przez maskę (Tabela 5).

Tabela 1. Kliniczny stan dziecka przed nebulizacją

	Maska (n=10)	Namiot (n=10)	p
Częstość oddechów / min.	57±5	58±6	NS
Puls	155±5	158±4	NS
Średnie ciśnienie krwi (mmHg)	55±3	53±2	NS
FiO2	0,28±0,02	0,24±0,04	NS
Saturacja O2 (%)	97±0,8	97±0,7	NS
Skala retrakcji klatki	0,6±0,2	0,7±0,3	NS
Skala świstów	0,2±0,1	0,3±0,1	NS
RDAI	0,4±0,1	0,5±0,2	NS

NS – brak znamienności statystycznej

Tabela 2. Stan kliniczny przed i na końcu 2-3 dniowego okresu nebulizacji

	Namiot (n=10)			Maska (n=10)		
	przed	po	p<	przed	po	p
Częstość oddechów / min.	57±6	60±4	NS	57±5	56±5	NS
Puls	158±4	154±4	NS	155±5	159±4	NS
Śr. ciśnienie krwi (mmHg)	53±2	53±3	NS	55±3	54±2	NS
FiO2	0,23±0,04	0,21±0,02	NS	0,28±0,02	0,28±0,02	NS
Saturacja O2 (%)	97±0,7	97±0,6	NS	97±0,8	97±0,9	NS
Skala retrakcji klatki	0,7±0,3	0,2±0,1	0,052	0,6±0,2	0,5±0,2	NS
Skala świstów	0,3±0,1	0,0±0,0	NS	0,2±0,1	0,1±0,1	NS
RDAI	0,5±0,2	0,1±0,1	0,01	0,4±0,1	0,3±0,1	NS

NS – brak znamienności statystycznej

Tabela 3. Porównanie zmian w stanie klinicznym od początku do końca 2-3 dniowego okresu, w trakcie którego prowadzona była nebulizacja pod namiotem i maską

	Namiot (n=10)	Maska (n=10)	p
Zmiana w częstości oddechów	-0,30±1,06	0,30±1,19	NS
Zmiana w skali retrakcji	0,50±0,22	0,10±0,10	NS
Zmiana w skali świstów	0,30±0,15	0,10±0,17	NS
RACS	0,17±0,35	0,17±0,38	NS

NS – brak znamienności statystycznej

Tabela 4. Stan kliniczny przed i 20 min. po nebulizacji

	Namiot (n=25)			Maska (n=25)		
	przed	po	p<	przed	po	p<
Częstość oddechów / min.	57±4	51±4	NS	59±3	58±4	NS
Puls	157±3	160±2	NS	154±2	162±3	0,05
Śr. ciśnienie krwi (mmHg)	54±2	55±2	NS	54±2	53±2	NS
FiO2	0,28±0,02	0,27±0,01	NS	0,26±0,01	0,26±0,01	NS
Saturacja O2 (%)	93±0,4	92±0,4	NS	92±0,4	92±4	NS
Skala retrakcji klatki	0,8±0,2	0,5±0,1	0,05	0,4±0,1	0,2±0,1	NS
Skala świstów	0,44±0,1	0,04±0,04	0,005	0,2±0,1	0,08±0,05	NS
RDAI	0,62±0,2	0,24±0,1	0,0005	0,3±0,06	0,16±0,05	0,005

NS – brak znamienności statystycznej

Tabela 5. Porównanie zmian w stanie klinicznym przed i 20 min. po nebulizacji pod namiotem i maską

	Namiot (n=25)	Maska (n=25)	p
Zmiana w częstości oddechów	1,12±0,78	0,12±0,40	0,09
Zmiana w skali retrakcji	0,36±0,15	0,16±0,09	NS
Zmiana w skali świstów	0,40±0,11	0,12±0,08	0,05
RACS	0,62±0,27	0,13±0,14	<0,05

NS – brak znamienności statystycznej

## Dyskusja

Jest to pierwsze doniesienie dotyczące namiotowej nebulizacji na oddziale intensywnej opieki noworodka. Nasze pilotowe badanie wykazało, że nebulizacja leków w aerosolu u dzieci z dysplazją płucną przy użyciu namiotu pochłaniała mniej czasu osobom opiekującym się dziećmi, była lepiej tolerowana przez dzieci, będąc tak samo efektywną jak nebulizacja przez maskę.

Zdajemy sobie sprawę, że efektywność bronchodilatatorów i kortykosterydów w leczeniu rozwijającej się dysplazji oskrzelowo-płucnej u wcześniaków jest wciąż dyskutowana (1,2,8). Co więcej użycie sterydów jest ograniczane wg nowych wytycznych Amerykańskiej Akademii Pediatrii (12). Celem naszego badania nie była jednak ocena efektywności tych leków. Ponieważ terapie aerozolowe są używane na wielu oddziałach intensywnej opieki noworodka skoncentrowaliśmy się na ocenie dyskomfortu dziecka i czasu jaki poświęcają terapii pielęgniarki w obu modelach terapii.

Podstawowym celem naszej pracy było porównanie nebulizacji namiotowej i przy użyciu maski pod kątem komfortu dziecka i czasochłonności procedury. Wiadomym jest, że ustalenie dobrej pozycji maski często jest trudne z powodu pobudzenia i płaczu dziecka. Ponadto nebulizacja zajmuje zwykle około 10-15 min i najczęściej jest to zbyt długi okres dla tolerancji dziecka, staje się ono niespokojne i pobudzone podczas używania maski. W naszym badaniu skoncentrowaliśmy się nie na czasie nebulizacji, ale na czasie, który poświęca pielęgniarka na podanie leku. Ten czas był znamienne krótszy w przypadku nebulizacji z użyciem namiotu. Różnica spowodowana była tym, że pielęgniarka nie była zajęta trzymaniem maski przez cały okres nebulizacji i dziecka w pozycji półsiedzącej. Dyskomfort dziecka był znamienne niższy podczas nebulizacji pod namiotem. Podobne doniesienia lepszej tolerancji były odnotowane u dzieci astmatycznych (7). Po nebulizacji z użyciem maski częstość pracy serca wzrosła znamienne (Tabela 4). Może to sugerować znaczący wpływ systemowy, jednak pozostałe wartości pozostały stabilne co można bardziej prawdopodobnie wytłumaczyć odruchowym pobudzeniem i dyskomfortem związanym z obecnością maski. Pobudzenie i niespokojne zachowanie mogą zredukować inhalowaną dawkę leku w płucach a co za tym idzie zredukować efektywność leczenia (7,13,14). To może tłumaczyć stwierdzoną przez nas kliniczną zaletę stosowania namiotu w porównaniu do maski. Komfort dziecka odgrywa istotną rolę w powodzeniu terapii, zatem wiele wysiłku powinno zostać włożone w obniżenie poziomu stresu. Uniknięcie stresującej terapii poprzez użycie nebulizatora namiotowego mogłoby przynieść spodziewaną korzyści. Ponadto jednogłośnie wszystkie pielęgniarki i rodzice wybrali namiot jako preferowaną metodę nebulizacji biorąc pod uwagę komfort dziecka.

Okres badań zajął około 50 dni (2,5 dnia na każde dziecko, razy 10 dzieci, razy dwukrotna zamiana). Każda nebulizacja z użyciem namiotu pozwoliła na oszczędność ok. 10 min. Prosta kalkulacja całego czasu oszczędzonego przez pielęgniarki (10 min. x 3-krotne inhalacje x 50 dni) daje 1500 min. lub 25 dni. W dzisiejszych dniach, przy niedoborze personelu pielęgniarskiego i zatłoczonych oddziałach noworodkowych ten zaoszczędzony czas mógłby dać wiele korzyści.

Obie metody posiadają porównywalną efektywność kliniczną, z przewagą nebulizacji namiotowej jeżeli chodzi o efekt krótkoterminowy. Krótkoterminowy efekt (20 min.) po inhalacji był podobny w zakresie saturacji oraz zapotrzebowania na tlen (Tabela 4). Jakkolwiek oba modele terapii wykazały wzrost RDAI, ta poprawa miała charakter bardziej stały i była znacząco większa w przypadku nebulizacji z użyciem namiotu w porównaniu do maski inhalacyjnej (Tabela 4 i 5). Na końcu 2-3 dniowego cyklu leczenia (wyniki średnioterminowe), kliniczny stan dziecka pozostawał podobny w obu modelach leczenia jeżeli chodzi o saturację i o zapotrzebowanie na tlen (Tabela 2). Na końcu cyklu nebulizacji namiotowej dzieci wykazywały poprawę w badaniu fizykalnym co znajdowało odbicie w skali RDAI. W wynikach średnioterminowych nie wykazano znamienych różnic pomiędzy technikami nebulizacji porównując zmiany w parametrach oddechowych (RACS) (Tabela 3). Nasze rezultaty są zbliżone do tych, które wykazał Amirav i wsp. (7) u 14 dzieci o średniej wieku 8 m-cy. Wykazał on porównywalną depozycję leku podczas nebulizacji z użyciem maski i namiotu, obie metody miały również porównywalną skuteczność kliniczną i efekty uboczne. Nie obserwowaliśmy

zmian w saturacji i zapotrzebowaniu na tlen, co może wynikać z tego, że w naszej populacji obserwuje się średnio nasiloną dysplazję oskrzelowo-płucną lub można to tłumaczyć efektywnością leczenia. W przeciwieństwie do naszego badania, Amirav i wsp. W różnych populacjach astmatycznych dzieci, wykazał poprawę saturacji, spadek częstości oddechów i wzrost pulsu w obu modelach nebulizacji.

Chociaż istnieje tendencja odchodzenia od nebulizacji w kierunku mniejszych ciśnieniowych inhalatorów (MDI) (8,15-17), one również wymagają ścisłego przylegania maski do twarzy z wszystkimi problemami wymienionymi powyżej, z wyjątkiem redukcji czasu niezbędnego do podania aerosolu. Co więcej wciąż dyskutuje się, czy małe dziecko na wdechu jest w stanie efektywnie otworzyć zastawki w komercyjnie sprzedawanych urządzeniach (MDI). W przyszłych badaniach nebulizacja namiotowa powinna być porównywana do tej przy użyciu MDI i maski.

Ograniczeniem tego pilotowego badania jest to, że było to otwarte badanie (nie jest możliwe stworzenie badania ze ślepą próbą przy pomiarze wyników w obu modelach nebulizacji). Kliniczne obserwacje prowadzone były przez pojedynczego obserwatora, co mogło się przyczynić do odchylenia w wynikach badań. Zatem z ostrożnością trzeba interpretować kliniczne zalety namiotu (kliniczna skuteczność wynikała z wtórnych wyników pomiaru, w ocenie badania obie metody miały porównywalną skuteczność kliniczną pomimo kilku zalet namiotu co potwierdziły obiektywne parametry).

Wniosujemy, że nebulizacja leków w aerosolu u dzieci z rozwijającą się dysplazją oskrzelowo-płucną przy użyciu namiotu była mniej czasochłonna dla personelu opiekującego się dziećmi i była znacznie lepiej tolerowana przez dzieci będąc sumarycznie tak samo skuteczna jak konwencjonalna nebulizacja przy użyciu maseczki. W oddziałach intensywnej opieki nad noworodkiem te zalety mają spore znaczenie i redukują koszty opieki nad dzieckiem.

Tłumaczenie z *Journal of Perinatology* (2006)26,31-36

Dr n. med. Konrad Pawełczyk

#### Piśmiennictwo

- 1 Lister P, Iles R, Shaw B, Ducharme F. Inhaled steroids for neonatal chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 3: CD002311.
- 2 Ng GY, da S, Ohlsson A. Bronchodilators for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 3: CD003214.
- 3 Amirav I, Newhouse MT. Aerosol therapy with valved holding chambers in young children: importance of the facemask seal. *Pediatrics* 2001; 108:389–394.
- 4 Everard MI, Clark AR, Milner AD. Drug delivery from jet nebulisers. *Arch Dis Child* 1992; 67: 586–591.
- 5 Cole CH. Special problems in aerosol delivery: neonatal and pediatric considerations. *Respir Care* 2000; 45: 646–651.
- 6 Fok TF, Monkman S, Dolovich M, Gray S, Coats G, Paes B et al. Efficiency of aerosol medication delivery from a metered dose inhaler versus jet nebuliser in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21: 301–309.
- 7 Amirav I, Balanov I, Gorenberg M, Groshar D, Luder AS, Newhouse MT. Nebulizer hood compared to mask in wheezy infants; aerosol therapy without tears. *Arch Dis Child* 2003; 88: 719–723.
- 8 Greenough A, Milner AD. Bronchopulmonary dysplasia. In: Arnold (ed). *Neonatal respiratory disorders*, 2nd edn, Hodder Headline Group: London; 2003, pp 400–422.
- 9 Klassen TP, Rowe PC, Sutcliffe T, Ropp LJ, McDowell IW, Li MM. Randomized trial of albuterol in acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1991; 118: 806–811.
- 10 Lowell DI, Lister G, Von Koss H, MacCarthy P. Wheezing in infants: the response to epinephrine. *Pediatrics* 1987; 79: 939–945.
- 11 Bertrand P, Aranibar H, Castro E, Sanchez I. Efficiency of nebulized epinephrine versus salbutamol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 284–288.
- 12 Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. Committee on fetus and newborn. *American Academy of Pediatrics and Canadian Paediatric Society. Pediatrics* 2002; 109:330–338.
- 13 Tal A, Golan H, Grauer N, Aviram M, Albin D, Quastal MR. Deposition pattern of radio labeled salbutamol inhaled from a metered-dose inhaler by means of a spacer with mask in young children with airway obstruction. *J Pediatr* 1996; 128: 479–484.
- 14 Murakami G, Igarashi T, Adachi Y, Matsuno M, Adachi Y, Sawai M et al. Measurement of bronchial hyperreactivity in infants and preschool children using a new method. *Ann Allergy* 1990; 64: 383–387.
- 15 Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Beta agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: a systematic review with meta-analysis. *J Pediatr* 2004; 145: 172–177.
- 16 Fok TF, Lam K, Ng PC, Leung TF, So HK, Cheung KL et al. Delivery of salbutamol to nonventilated preterm infants by metered dose inhaler, jet nebulizer, and ultrasonic nebulizer. *Eur Respir J* 1998; 12: 159–164.
- 17 Gappa M, Gartner M, Poets CF, Von der Hardt H. Effects of salbutamol delivery from a metered dose inhaler versus nebulizer on dynamic lung mechanics in very preterm infants with chronic lung disease. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 442–448.
- 18 Fok TF, Lam K, Chan CK, Ng PC, Zhuang H, Wong W et al. Aerosol delivery to non-ventilated infants by metered dose inhaler; should a valved spacer be used? *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 204–212.