

Stabil Dönemdeki KOAH'lı Hastalarda Akut Bronkodilatör Cevabın (Formeterol ve Ipratropium Bromür İle) Subjektif ve Objektif Kriterlerle Değerlendirilmesi

Evaluating Subjective and Objective Criteria of Acute Bronchodilator Response (With Formoterol and Ipratropium) in Stable COPD Patients

Tuba Karakaya¹, Adile Berna Dursun¹, Nazire Uçar¹, Sibel Alpar¹, Bahar Kurt¹, Durdu Sertkaya²

¹Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi, İstatistik Bölümü, Ankara, Türkiye

ÖZET

Çalışmamızın amacı stabil KOAH'lı hastalarda antikolinergik (ipratropium bromür) ve uzun etkili β_2 agonist (formeterol) ilaçlar ile oluşan akut bronkodilatör cevabın, subjektif (Borg dispne skalası) ve objektif bulgularla (solunum fonksiyon testleri, akciğer volümleri) belirlenip belirlenemeyeceğini ve iki ilaç arasında akut bronkodilatör cevap açısından farklılık olup olmadığını araştırmaktır. Stabil KOAH'lı, ek hastalığı olmayan 33 hastaya ipratropium bromür ve formeterolden önce ve sonra aynı aynı Borg dispne skalaları ve akciğer volümleri dahil solunum fonksiyon testleri (SFT) uygulandı. Dispnenin subjektif ve objektif olarak ilaç öncesi ve sonrası değerlendirildi. Ayrıca iki ilacın etkinlik farkının olup olmadığı araştırıldı. Ipratropium bromür sonrası Borg dispne skalası ve tüm SFT parametreleri açısından anlamlı bir fark saptandı. Bu fark Borg dispne skalası ve Reziüel Volüm/Total Akciğer Kapasitesi (RV/TAK) parametresinde azalma, diğer parametrelerde artma şeklindeydi. Formeterol sonrası ise RV/TAK hariç tüm SFT parametreleri açısından artma şeklinde, Borg dispne skalası açısından azalma şeklinde anlamlı bir fark saptandı. Ipratropium bromür öncesi ortalama inspiratuar kapasite (İK) 2167.88±731.63 (880-3460) ml. iken, sonrasında 2384.24±771.80 (1060-3650) ml'ye, formeterol öncesi ise ortalama İK değeri 2107.58±738.79 (920-3490) ml. iken sonrasında 2311.82±759.24 (1060-3780) ml'ye yükseldi ve İK'deki artış açısından ipratropium bromür, formeterole göre daha etkin bulundu. Borg dispne skalası ve SFT parametreleri açısından iki ilaç arasında etkinlik farkı saptanmadı. KOAH'da akut bronkodilatör cevap, subjektif kriterlerle ve objektif kriterlerden FEV₁'in yanı sıra İK ile de belirlenebileceği ve antikolinergik ilaçların yaptığı İK artışının, uzun etkili β_2 agonistlere göre daha fazla olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar sözcükler: KOAH, akut bronkodilatör cevap, ipratropium bromür, formeterol

Geliş tarihi: 22.02.2006

Kabul tarihi: 13.03.2006

ABSTRACT

The purpose of our study was to determine whether anticholinergic and long-acting β_2 agonist drug - mediated acute bronchodilator response of stable COPD patients can be detected by subjective (Borg dyspnoea scale-BDS) and objective (pulmonary function test-PFT) findings. We also investigated the difference in acute bronchodilator response mediated by these two drugs. BDS and PFTs were performed on 33 stable COPD patients before and after ipratropium bromide and formoterol medication. The difference in the effectiveness of these two drugs was compared. The BDS and all PFT parameters differed significantly after ipratropium bromide. The BDS and the RV/TLC decreased and the other parameters increased. After formoterol, the PFT parameters, except RV/TLC, increased and BDS decreased. While the Mean Inspiratory Capacity (IC) was 2167.88±731.63 (880-3460) ml. before medication, it increased to 2384.24±771.80 (1060-3650) ml. after ipratropium bromide. For formoterol, the Mean IC was 2107.58±738.39 (920-3490) ml. and 2311.82±759.24 (1060-3780) ml. before and after medication, respectively. Ipratropium bromide was found to be more potent in increasing IC than formoterol. No significant difference was found in terms of BDS and PFT parameters between the two drugs. It was concluded that an acute bronchodilator response in COPD can be detected by subjective and objective criteria. The increase in IC obtained by anticholinergic drugs is greater than that of a β_2 agonist.

Key words: COPD, acute bronchodilator response, ipratropium bromide, formoterol

Received: 22.02.2006

Accepted: 13.03.2006

GİRİŞ

KOAH, tam olarak geri dönüşlü olmayan, genellikle ilerleyici, zararlı partikül ve gazlara karşı akciğerlerde gelişen anormal inflamatuvar yanıtla ilişkili hava akımı sınırlaması ile karakterize bir hastalıktır [1,2]. Spirometri, hava akımı sınırlanmasını ölçmede en tekrarlanabilir, standardi-

ze ve objektif yöntemdir. FEV₁/FVC<70 ve postbronkodilatör FEV₁<80 (beklenenin) olması, tam olarak geri dönüşlü olmayan hava akımı sınırlanmasının varlığını gösterir. Ancak, KOAH'da kısa etkili bronkodilatör testinde anlamlı FEV₁ yanıtı elde edilmeyen hastalarda bile, uzun süreli bronkodilatör tedavi sonrasında semptomatik yarar gözlemlenebilir [1]. Ayrıca bronkodilatör ilaçların akut etkileri subjektif olarak hastalarda gözlemlenmektedir.

Yazışma Adresi: Dr. Tuba Karakaya, Cevizlidere Cad. 118/5 Karapınar Mah. Dikmen, Ankara, Türkiye Tel.: +90 312 475 65 76 E-posta: dr.tkarakaya@hotmail.com

Biz de bu çalışmamızda stabil dönemdeki KOAH'lı hastalarda akut bronkodilatör cevabın subjektif bulgularla ve objektif bulgulardan FEV₁ yerine başka parametrelerle belirlenip belirlenemeyeceğini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta seçimi: Lokal etik kurul onayı alındıktan sonra, çalışmamıza hastanemiz polikliniğinde klinik, radyolojik ve spirometrik değerlerle KOAH tanısı alan stabil, 18 yaşından büyük, 33 hasta alındı. Çalışmaya imzalı onay formu olan bireyler dahil edildi. 18 yaşından küçük olanlar, ek hastalığı (kalp hastalığı, böbrek hastalığı, DM, bronşiyal astım, kollajen doku hastalığı, malignite gibi) olanlar, antikolinergik kullanımına engel durumu (prostatizm, glokom gibi) olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma dizaynı: Olgularımızın KOAH açısından ayrıntılı anamnezleri (yaş, cinsiyet, ek hastalık, paket/yıl olarak içilen sigara miktarı, pasif içicilik öyküsü) alındı. Stabil oldukları dönemde, solunum fonksiyon testleri (spirometre ve akciğer volümleri) yapıldı, Borg dispne skalası uygulandı. Hastalarda uzun etkili β_2 agonist ve antikolinergik ilaçlar test yapılmadan 12 saat önce, metilksantinler ise 24 saat önce kesildi ve hasta sabah, bronkodilatör tedavisini almadan önce, Borg dispne skalasını değerlendirdi, ardından SFT yapıldı. Birinci gün, SFT sonrası spacer ile 40 mcg (2 puff) İpratropium bromür inhale ettirildi. İnhalasyondan 30-45 dakika sonra Borg dispne skalası ve SFT tekrarlandı. İkinci gün aynı şekilde 12 mcg (1 puff) Formoterol ile ilaç öncesi ve 15 dakika sonrası olmak üzere Borg dispne skalası değerlendirildi ve SFT yapıldı.

Solunum fonksiyon testleri: Birinci saniye zorlu ekspiratuar volüm (FEV₁), zorlu vital kapasite (FVC), FEV₁/FVC, tepe ekspiratuar akım (PEF), inspiratuar kapasite (İK), rezidüel volüm (RV), rezidüel volümün total akciğer kapasitesine oranı (RV/TAK) değerleri ölçüldü. FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, PEF değerleri Sensormedics marka Vmax 229 model akım duyarlı spirometre cihazı (Sensormedics, Yorba Linda, CA) ile ölçülürken, akciğer volümleri aynı cihaz ile (RV, RV/TAK, İK) "nitrojen washout" yöntemiyle ölçüldü. SFT sonuçlarının değerlendirilmesinde "normal değer" olarak GOLD çalışma raporunun kriterleri ele alındı ve hastalar bu rapora göre evrelendirildi. Buna göre FEV₁/FVC < %70 olan obstrüksiyon olarak değerlendirilip, FEV₁ ≥ %80 hafif evre, %50 < FEV₁ < %80 orta evre, %30 < FEV₁ < %50 ağır evre, FEV₁ < %30 veya kor pulmonale si olanlar çok ağır evre olarak kabul edildi.

İstatistik inceleme: Dispnenin subjektif (Borg dispne skalası) ve objektif (SFT) olarak ilaç öncesi ve sonrası değerlendirilmesi ayrıca iki ayrı ilacın etkinlik farkı araştırıldı ve ki-kare analizi, Fisher's exact testi, Kruskal-Wallis testi ve t test kullanılarak p < 0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 33 KOAH'lı hastanın yaşları 40-79 arasında değişiyordu ve ortalama yaş 61.18 ± 9.90 yıl idi. Hastalardan 5'i (%15.2) kadın, 28'i (%84.8) erkekti. 33 hastanın 8'i (%24.2) halen sigara içmekte, 21'i (%63.6) daha önce içmiş halen bırakmış, 4'ü (%12.1) ise hiç içmemiş idi. Ortalama hastalık yaşı ise yıl olarak 9.58 ± 7.45 idi. Otuzüç hastadan 3'ünün (%9.1) hafif dereceli KOAH'ı varken, 21'inin (%63.6) orta, 9'unun (%27.3) ağır dereceli KOAH'ı mevcuttu.

Hastalık derecesi hafif olanların yaş ortalaması 63.67 ± 13.28 yıl iken, orta olanların yaş ortalaması 60.57 ± 10.07 yıl, ağır olanların ise 61.78 ± 9.52 yıl idi. Buna göre yaşlar hastalık derecesine göre farklılık göstermemekteydi (p > 0.05).

Hastalık derecesi hafif olanların hastalık yaşı ortalaması 7.33 ± 6.81 yıl, orta olanların hastalık yaşı ortalaması 9.33 ± 7.83 yıl, ağır olanların hastalık yaşı ortalaması ise 10.89 ± 7.27 yıl idi. Buna göre hastalık yaşları da hastalık derecesine göre farklılık göstermemekteydi (p > 0.05).

Borg dispne skalası: Borg dispne skalası değeri formeterol öncesinde ortalama 3.54 ± 2.29 (0-9) iken ilaç sonrasında 2.68 ± 1.63 (0-7) olarak saptandı. İpratropium bromür öncesinde ise bu değer ortalama 3.48 ± 2.17 (0-8) iken ilaç sonrasında 2.63 ± 1.75 (0-7) olarak bulundu. Bu değerlerdeki değişiklik, dispne hissindeki azalma, her iki ilaç için de istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p < 0.05). Ancak Borg dispne skalasına etki açısından formeterol ve ipratropium bromür ilaçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p > 0.05) (Tablo I).

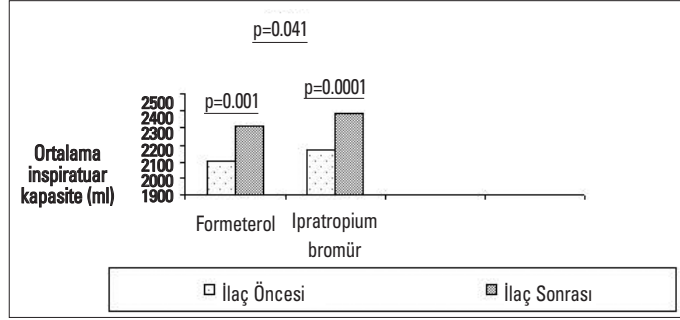
Solunum fonksiyon testleri: Formeterol sonrası, formeterol öncesine göre, RV/TAK değeri hariç tüm SFT parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı (p < 0.05). RV/TAK değerinde ise ilaç sonrası istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış saptandı (p > 0.05) (Tablo I).

İpratropium bromür sonrası, öncesine göre tüm SFT parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p < 0.05). Bu fark RV/TAK parametresinde azalma, diğer parametrelerde artma şeklinde idi (Tablo I).

Tablo I. İlaç öncesi ve ilaç sonrası Borg dispne skalası ve SFT parametreleri

	Formeterol		İpratropium bromür	
	Test öncesi (ort±SS)	Test sonrası (ort±SS)	Test öncesi (ort±SS)	Test sonrası (ort±SS)
Borg DS	3.54±2.29	2.68±1.63	3.48±2.17	2.63±1.75
FEV ₁ /FVC	52.06±11.03	56.82±11.16	53.85±9.92	57.15±10.32
FEV ₁ (litre)	1.57±0.64	1.76±0.67	1.59±0.67	1.74±0.71
FEV ₁ (%)	53.42±17.00	59.73±16.51	54.03±17.09	58.61±16.94
VK (litre)	3.06±0.94	3.18±0.93	3.02±0.99	3.15±0.97
RV/TAK	39.09±19.08	40.06±11.17	42.82±14.40	39.76±11.12
İK (litre)	2.10±0.73	2.31±0.75	2.16±0.73	2.38±0.77

FEV₁/FVC, FEV₁ (%ve mutlak değer), VK ve RV/TAK parametreleri açısından formeterol ve ipratropium bromür ilaçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05). İK açısından ise formeterol ve ipratropium bromür ilaçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (p=0.041). İpratropium bromür sonrası İK'deki artış, formeterole göre daha fazla idi (Şekil 1).



Şekil 1. İlaç öncesi ve ilaç sonrası inspiratuvar kapasite (İK) değerleri.

TARTIŞMA

Stabil KOAH'da akut bronkodilatör cevabı değerlendirdiğimiz çalışmamızda, FEV₁ ile birlikte, FVC, FEV₁/FVC, PEF, RV, RV/TAK ve İK de değerlendirilmiştir. Hem β₂ agonist hem de antikolinergik ilaçlar sonrası İK ve FEV₁ değerlerinde artış olmuş, subjektif olarak hastaların dispne yakınması azalmıştır. Subjektif değerlendirme Borg dispne skalasında görülen değişiklik ile yapılmıştır. FEV₁ artışı her iki ilaç arasında farklılık göstermezken, İK artışının antikolinergik ilaç ile daha fazla olduğu gözlenmiştir.

KOAH tam olarak geri dönüşlü olmayan hava akımı sınırlaması ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmakla birlikte gerek tanı gerekse tedavi takibi amacı ile kısa etkili β₂ agonistlere bronkodilatör yanıtlar değerlendirilmektedir [1]. Bu çalışmada KOAH tedavisinde günümüz rehberlerinde önerilen gerek uzun etkili β₂ agonistler gerekse antikolinergik ilaç ile hastalarda hem objektif hem de subjektif olarak yanıt alındığı gösterilmiştir. Subjektif yanıt olarak Borg dispne skalasında her iki ilaç arasında farklılık olmamasına rağmen, ipratropium bromür ile İK artışı daha anlamlı düzeyde bulunmuştur.

Bronkodilatör reversibilite testi, tanı sırasında genellikle astımla KOAH ayrımını yapmak için bir kez uygulanır. Hastanın ulaşabileceği en iyi akciğer fonksiyonunu belirlememizi sağlar, hastanın prognozunu tahmin etmede yardımcı olur ve tedavi kararının verilmesinde rehberlik yapar [1,2]. FEV₁'de bazal değere göre bronkodilatör uygulaması sonrasında 200 ml veya %12'lik artış olması, hava yolu obstrüksiyonunun reversibilite (geri dönüşlü) olduğunu gösterir [3]. Ancak kısa etkili bronkodilatör testinde

anlamlı FEV₁ yanıtı elde edilmeyen hastalarda bile, uzun süreli bronkodilatör tedavisi sonrasında semptomatik yarar gözlenebilir [1]. FEV₁'e bakılarak verilen bronkodilatör cevaba göre KOAH'lı hastalarda, bronkodilatörlere anlamlı bir cevap yoktur demek yanıltıcıdır. Çünkü bronkodilatörlerle FEV₁ cevabı oluşturmayan hastaların yaklaşık %50'sinde bronkodilatörlere anlamlı akciğer volüm cevabı vardır [4,5]. ATS ve ERS, KOAH'lı hastalarda β₂-agonistlerin akciğer fonksiyonları üzerindeki etkilerinin FEV₁ ve FVC ölçümüyle hesaplanmasını önermişlerdir. Fakat son yıllardaki çalışmalarda, akciğer volümlerinin ölçümünün önemi vurgulanarak, akut bronkodilatör cevabın belirlenmesinde, zorlu ekspiratuvar akımların yanında özellikle fonksiyonel rezidüel kapasite (FRK) ölçümünün referans bir değer olduğu gösterilmiştir [6]. FRK'nin direk ölçümünde zorlu tekniklere ihtiyaç varken, TAK'den FRK'nin çıkarılması ile elde edilen İK kolayca ölçülebilmektedir. Hava yolu obstrüksiyonu reversibilitesi İK'deki artış ve FRK'deki azalma ile gösterilebilir. Bundan dolayı İK, hava yolu obstrüksiyonu reversibilitesini belirlemede önemli bir kriter olarak ileri sürülmektedir [6,7].

Hadcroft ve Calverley'in çalışmasında; bronkodilatör reversibilite değerini ölçmede İK'deki değişiklikler, FEV₁'deki değişikliklerden daha anlamlı ve belirlenmesi daha kolay bulunmuş, negatif ekspiratuvar basınç (NEP) uygulaması ise akut bronkodilatör cevap ölçümünde uygun bir ölçüt olarak kabul edilmemiştir [8]. Boni ve arkadaşlarına göre; bronkodilatörler FEV₁'de anlamlı bir değişime yapmaksızın dispne miktarında günlük aktiviteleri yerine getirecek şekilde azalma oluşturmaktadırlar. Bu etki, İK'deki artışla yakından ilgilidir [9]. Bizim çalışmamızda ise bronkodilatör reversibilite değerini ölçmede hem İK'deki değişiklikler hem de FEV₁'deki değişiklikler değerlendirildi. Bronkodilatör sonrası Borg dispne skalasında azalma, FEV₁'de ve İK'de artış saptandı.

Egzersizle FRK'de anlamlı bir artış, TAK-FRK yani İK ise azalma olmaktadır. Bu da nefes darlığının derecesi ile ilişkilidir. Bronkodilatör tedaviyi takiben FEV₁'de değişim olmazken ya da çok az olurken, akciğer volümlerinde özellikle rezidüel volümde (RV) anlamlı bir azalma olmaktadır. Böylece hiperinflasyon ve havalanma artışı (airtrapping) azalıp semptomatik iyileşme olarak kliniğe yansımaktadır [4,5]. KOAH'lı hastalarda dinamik hiperinflasyon gelişmekte ve bu da dispne ve egzersiz intoleransı oluşturmaktadır [10]. Bronkodilatör sonrası İK'deki artış dinamik hiperinflasyonda azalmaya neden olarak dispneyi azaltıp egzersiz kapasitesini arttırmaktadır. Bu nedenle İK'de sağlanan artış hastanın günlük yaşamında, FEV₁ değerinde anlamlı farklılık olmadan, kolaylık sağlamaktadır [17, 9-14]. Son zamanlarda KOAH'lı hastalarda

İK'nin egzersiz toleransı ve dispne ile ilişkisinin FEV₁ ve FVC'ye göre daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar vardır [9-13, 15-19]. Bu çalışmada akut bronkodilatör yanıtın İK artışı olarak değerlendirilmesi, uzun dönemde hastaların semptomatik yanıtlarının olabileceğine işaret etmektedir.

Bronkodilatör yanıtı değerlendirmede önemli bir noktada da seçilen ilaç ile ilgilidir. Kolinerjik tonusta artış KOAH'da hava yolu obstrüksiyonunun önemli bir componentidir. Bazı hastalar β₂-agonistlere göre antikolinerjik ilaçlarla daha iyi cevap vermektedirler. Reversibilite testi ayrı zamanlarda iki ayrı ilaçla yapılabilmektedir. Fakat zaman kısıtlıysa veya hastanın iki kez aynı testi yapacak durumu yoksa, reversibilite testi, β₂-agonist ve antikolinerjik ajanın kombinasyonu ile da bir kerede yapılabilmektedir. Böylece oluşabilecek reversibilite gözden kaçırılmamış olmaktadır. Centanni ve arkadaşlarına göre; KOAH'lı hastalarda antikolinerjik ajanlar, inhale β₂-agonistlere göre daha etkilidir [5,20]. Appleton ve arkadaşlarının derlediği birkaç çalışmada kısa etkili ve uzun etkili β₂-agonistler karşılaştırılmış, uzun etkili β₂-agonistlerle tedavi sonucu FEV₁'de küçük artışlar saptanmıştır. Fakat hastalarda ilaç sonrası, sağlığa dayalı hayat kalitesinde artış veya Borg dispne skalasıyla belirlenen bir dispne duyarlılığında azalma olmamıştır [21].

Di Marco ve arkadaşlarının çalışmasında; KOAH'lı hastalarda Salbutamol, formoterol, salmeterol, oxitropium ve plesebonun etkileri FEV₁, FVC, İK ve dispne parametreleri ile karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 20 KOAH'lı hasta alınmış, solunum fonksiyon testi (SFT) ve dispne değerlendirmeleri bazal durumda ve 5, 15, 30, 60 ve 120 dakikalarda bronkodilatör ve plesebo sonrası yapılmıştır. Bronkodilatör sonrası İK'de büyük bir artış olmuş ve istirahatteki dispne hissi azalıp düzelmiştir. İK reversibilitesi bronkodilatör ilaçlardan 30 dakika sonra değerlendirilmiştir. İlaçlardan ise formoterol ile İK'de en büyük artış saptanmıştır [10]. Formoterol ve ipratropium bromürün akut bronkodilatör etkinliklerinin karşılaştırıldığı bizim çalışmamızda ise, antikolinerjik ilaç İK artışı açısından β₂ agonist ilaçtan daha etkin bulunmuştur.

KOAH'lı hastalarda uzun dönemde hangi bronkodilatör ilaç ile semptomatik fayda sağlanabileceğinin belirlenmesi açısından, hastalara her iki ilaç grubu ile de test yapılması ve İK parametresinin FEV₁ ile birlikte değerlendirilmesi uygun görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Karşı Küresel Girişim. KOAH'ın tanısı, tedavisi ve önlenmesi için küresel strateji NHLBI/WHO çalışma raporu 2001;2.
2. American Thoracic Society. Standarts for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 77-120.
3. Çavdar T, Ekim N, Umut S, Erdiç E. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı. Toraks Kitapları, İstanbul 2000; 1-104.
4. Newton MF, O'Donnell DE, Forkert L. Response of lung volumes to inhaled salbutamol in a large population of patients with severe hiperinflation. Chest 2002; 121: 1042-50.
5. O'Donnell DE, Forkert L, Webb KA. Evaluation of bronchodilator responses in patients with "irreversible" emphysema. Eur Respir J 2001; 18: 914-20.
6. Duranti R, Filippelli M, Bianchi R. Inspiratory capacity and decrease in lung hiperinflation with albuterol in COPD. Chest 2002; 122: 2009-14.
7. Pellegrino R, Rodarte JR, Brosasco V. Assessing the reversibility of airway obstruction. Chest 1998; 114: 1607-12.
8. Hadcroft J, Calverley A PM. Alternative methods for assessing bronchodilator reversibility in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2001; 56: 713-20.
9. Boni E, Corda L, Franchini D. Volume effect and exertional dyspnoea after bronchodilator in patient with COPD with and without expiratory flow limitation at rest. Thorax 2002; 57: 528-32.
10. Di Marco F, Milic-Emili J, Boveri B et al. Effect of inhaled bronchodilators on inspiratory capacity and dyspnoea at rest in COPD. Eur Respir J 2003; 21: 86-94.
11. Murariu C, Ghezzi H, Milic-Emili J, Gautier H. Exercise limitation in obstructive lung disease. Chest 1998; 114: 965-8.
12. Marin JM, Carrizo SJ, Gascon M et al. Inspiratory capacity, dynamic hiperinflation, breathlessness and exercise performance during the 6-minute-walk test in COPD. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1395-9.
13. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in COPD. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 542-9.
14. Pellegrino R, Brusasco V. Lung hiperinflation and flow limitation in chronic airway obstruction. Eur Respir J 1997; 10: 543-9.
15. Celik G, Kayacan O, Beder S, Durmaz G. Formoterol and salmeterol in partially reversible chronic obstructive pulmonary disease: A crossover, placebo controlled comparison of onset and duration of action. Respiration 1999; 66: 434-9.
16. Diaz O, Villafranca C, Ghezzi H et al. Role of inspiratory capacity on exercise tolerance in COPD patients with and without tidal expiratory flow limitation at rest. Eur Respir J 2000; 16: 269-75.
17. Eltayara L, Becklake MR, Volta CA, Milic-Emili J. Relationship between chronic dyspnoea and expiratory flow-limitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 1726-34.
18. Hay JG, Stone P, Carter J et al. Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 1992; 5: 659-64.
19. Yan S, Kaminski D, Sliwinski P. Reliability of inspiratory capacity for estimating and expiratory lung volume changes during exercise in patients with COPD. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 55-9.
20. Centanni S, Santus P, Casanova F et al. Bronchodilating effect of oxitropium bromide in heart disease patients with exacerbations of COPD: double-blind, randomized, controlled study. Respir Med 2002; 96: 137-41.
21. Appleton S, Poole P, Smith B et al. Long-acting beta2-agonists for COPD patients with poorly reversible airflow limitation. Cochrane Database Syst Rev 2002; CD001104.