

การหายใจออกด้วยแรงดันบวกเพิ่มการฟื้นตัวของอาการหอบเหนื่อยในผู้ป่วย COPD

Positive Expiratory Pressure Breathing Increases the Recovery of Dyspnea in Patients with COPD

ขจรศักดิ์ พงษ์พานิช¹, ชูลี โจนส์^{1*}, เดวิด โจนส์², วัชรภา บุญสวัสดิ์³

Khajonsak Pongpanit¹ Chulee Jones^{1*} David Jones² Watchara Boonsawat³

¹สาขาริชากายภาพบำบัด คณะเทคนิคการแพทย มหาวิทยาลัยขอนแก่น

¹School of Physical Therapy, Faculty of Associated Medical Sciences, Khon Kaen University

²คณะวิทยาศาสตร์การดูแลสุขภาพ มหาวิทยาลัยแมนเชสเตอร์เมโทรโพลิแทน สหราชอาณาจักร

²School of Healthcare Science, Manchester Metropolitan University, United Kingdom

³ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

³Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

บทคัดย่อ

อาการหอบเหนื่อยเป็นปัจจัยที่ทำให้การฟื้นตัวหลังออกกำลังกายในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (chronic obstructive pulmonary disease: COPD) ล่าช้า ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของการหายใจออกผ่านอุปกรณ์ก่อแรงดันบวกต่อการฟื้นตัวของอาการหอบเหนื่อยในผู้ป่วย COPD ที่มีระดับความรุนแรงระดับปานกลางถึงมากโดยพิจารณาจากค่า FEV₁ ตามเกณฑ์ของ GOLD guideline ทำการศึกษาแบบ Randomized cross-over trial ในผู้ป่วย COPD เพศชาย 12 คน อายุเฉลี่ย 58.9±6.7 ปี ให้อาสาสมัครออกกำลังกายด้วย spot brisk marching และหยุดเมื่อมีอาการหอบเหนื่อยระดับปานกลาง-มาก ปวดลำขา มาก หน้ามืดหรือเวียนศีรษะ ทันทีที่หยุดออกกำลังกายให้ผู้ป่วยนั่งพักและหายใจออกทางปากผ่านอุปกรณ์ก่อแรงดันบวกใน 2 ภาวะ คือ ภาวะทดลองและภาวะหลอก ซึ่งมีน้ำเป็นแรงดัน 5 และ 0 เซนติเมตรน้ำตามลำดับ เป็นจำนวน 6 ครั้ง ประเมินระดับอาการหอบเหนื่อย อัตราการหายใจ ความอึดตัวของออกซิเจน และแรงดันก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ในลมหายใจออกในระยะพักก่อนออกกำลังกาย ทุกหนึ่งนาที่ในขณะออกกำลังกายและในระยะฟื้นตัวหลังออกกำลังกายต่อเนื่อง 10 นาที โดยมีช่วงพักระหว่างภาวะการทดลอง 3 ชั่วโมง ผลการศึกษาพบว่า อัตราการฟื้นตัวของอาการหอบเหนื่อยในภาวะทดลองเร็วกว่าภาวะหลอกสองเท่า (1.31±0.36 เทียบกับ 0.70±0.09 หน่วย/นาที่; p <

0.001) ระยะเวลาฟื้นตัวจากอาการหอบเหนื่อยในภาวะทดลองคือ 3 นาทีและ 5 นาทีในภาวะหลอก โดยที่การทำงานของระบบหายใจดังกล่าวไม่ต่างกัน ยกเว้นอัตราการหายใจในระยะฟื้นตัวหลังออกกำลังกายที่ลดลงมากกว่าในภาวะทดลองเมื่อเทียบกับภาวะหลอก (p < 0.05) จึงสรุปได้ว่าการหายใจออกด้วยแรงดันบวกอย่างน้อย 5 เซนติเมตรน้ำ ช่วยเร่งอัตราและลดระยะเวลาฟื้นตัวของอาการหอบเหนื่อยหลังออกกำลังกายในผู้ป่วย COPD

Abstract

Dyspnea is a major factor delaying post-exercise recovery in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The aim of this study was to evaluate the effectiveness of positive expiratory pressure (PEP) breathing on dyspnea recovery in COPD patients. A randomized cross-over trial was conducted with 12 stable COPD patients with an average age of 58.9±6.7 years. The participants exercised with spot brisk marching until moderate to severe dyspnea. Then immediately after the end of exercise, they were exhaled for 6 breaths through PEP device with an expiratory load of 5 cmH₂O in the Experimental and 0 cmH₂O in the Sham condition. Ratings of dyspnea with Borg's scale,

* Corresponding author: Chulee Jones, School of Physical Therapy, Faculty of Associated Medical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002. Email: joneschulee@gmail.com

respiratory rate (RR), pulse oxygen saturation (SpO_2), and end-tidal carbon dioxide pressure (P_{ETCO_2}) were measured before and every minute during exercise and 10 minutes of recovery period. The results show that the recovery rate of dyspnea was twice as fast following the Experimental compared to the Sham condition (1.31 ± 0.36 vs 0.70 ± 0.09 units/min; $p < 0.001$). Dyspnea returned to baseline in 3 minutes in the Experimental compared to 5 minutes in the Sham condition. SpO_2 , and P_{ETCO_2} were not different between the two conditions at any time point. RR was not different between condition at rest or during exercise, but was lower in the recovery period following use of PEP ($p < 0.05$). We concluded that PEP breathing at least 5 cmH_2O accelerates the rate of dyspnea recovery and decreases recovery time after exercise in COPD.

Key word: Positive Expiratory Pressure, Dyspnea, Exercise, Recovery, Chronic Obstructive Pulmonary Disease

บทนำ

อาการหอบเหนื่อยระหว่างและหลังทำกิจกรรมหรือออกกำลังกายในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (Chronic Obstructive Pulmonary Disease: COPD) มีสาเหตุหลักจากลักษณะทางพยาธิสรีรวิทยาของปอด คือ การตีบแคบของท่อลมในขณะหายใจออก (airway narrowing) ทำให้มีการจำกัดการไหลของอากาศ (expiratory flow limitation)¹ ส่งผลให้ผู้ป่วยหายใจออกแรงเพื่อเพิ่มการระบายอากาศให้เพียงพอ เป็นเหตุให้จุดสมดุลระหว่างแรงดันภายในทรวงอกและแรงดันภายในท่อลม (equal pressure point: EPP) เกิดที่ท่อลมส่วนปลาย (peripheral airways) ทำให้ทางเดินอากาศเหนือต่อจุดสมดุลถูกปิดก่อนเวลา (premature airways

closure) เนื่องจากแรงดันภายในท่อลมน้อยกว่าแรงดันภายนอกท่อลม (reverse transmural pressure) จึงเกิดการเก็บกักอากาศให้คงค้างและหมุนวนภายในปอด (air trapping) ซึ่งในขณะออกกำลังกายหรือทำกิจกรรมภาวะนี้จะเกิดขึ้นมากกว่าปกติอย่างต่อเนื่องตลอดการหายใจออกแรงเกิดเป็นพลวัตการโป่งพองของปอด (dynamic hyperinflation) กล่าวคือ ปริมาตรคงค้างของอากาศภายในปอดหลังการหายใจออก (end expiratory lung volume) เพิ่มขึ้นเรื่อยๆ^{2,3} ทำให้การส่งสัญญาณประสาทกระตุ้นการหายใจ (central respiratory drive) และการตอบสนองของตัวรับสัญญาณเชิงกลของระบบหายใจ (mechanoreceptor) เกิดความไม่สมดุลหรือไม่สอดคล้องกัน (neuro-ventilatory dissociation) เป็นเหตุให้เพิ่มงานของการหายใจ และเกิดอาการหอบเหนื่อยตามมา⁴⁻⁷ กระทั่งต่อระยะเวลาในการฟื้นตัวของอาการหอบเหนื่อยหลังทำกิจกรรมหรือหลังออกกำลังกาย ซึ่งเป็นสิ่งสำคัญต่อประสิทธิภาพและความสำเร็จของการฟื้นฟูสมรรถภาพปอดและคุณภาพชีวิต กล่าวคือ ถ้าผู้ป่วยมีอาการหอบเหนื่อยมาก การฟื้นตัวย่อมจะล่าช้า ทำให้การฝึกออกกำลังกายและ/หรือการทำกิจกรรมเป็นไปอย่างไม่ต่อเนื่องหรือนานเพียงพอให้เห็นผลสัมฤทธิ์

การให้แรงดันบวกในขณะหายใจออก (positive expiratory pressure; PEP) เป็นหนึ่งในวิธีการที่ช่วยลดอาการหอบเหนื่อยจากการเกิดพลวัตการโป่งพองของปอดในผู้ป่วย COPD โดยอาศัยหลักการลดอัตราเร็วการไหลของอากาศขณะหายใจออก (expiratory flow retardation) เพื่อเพิ่มแรงดันบวกในท่อลม ทำให้ตำแหน่ง EPP เคลื่อนสู่ทางเดินหายใจส่วนต้นมากยิ่งขึ้นหรือโอกาสการเกิด EPP ช้าลง จึงลดการตีบแคบและการปิดตัวของท่อลมก่อนสิ้นสุดการหายใจออก^{2, 8, 9} การศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการหายใจออกผ่านอุปกรณ์ก่อแรงดันบวกส่วนใหญ่มักกระทำในขณะออกกำลังกาย และพบว่าสามารถลดการเกิดพลวัตการโป่งพองของปอด ลดอาการหอบเหนื่อยและเพิ่ม

ความสามารถหรือระยะเวลาในการออกกำลังกายในผู้ป่วย COPD ได้¹⁰⁻¹² มีเพียงการศึกษาเดียวเท่านั้นที่ศึกษาถึงประสิทธิผลของการหายใจออกด้วยแรงดันบวกต่ออาการหอบเหนื่อยในระยะฟื้นตัวหลังออกกำลังกาย (post-exercise recovery) ในผู้ป่วย COPD¹³ โดยพบว่าการหายใจออกผ่านอุปกรณ์ก่อแรงดันบวกที่แรงต้าน 10 เซนติเมตรน้ำ จำนวน 6 ครั้ง สามารถลดอาการหอบเหนื่อยได้เมื่อเทียบกับการหายใจออกผ่านอุปกรณ์ก่อแรงดันบวกแบบหลอก อนึ่งการศึกษานี้ไม่ได้ทำการประเมินระดับแรงดันก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ในลมหายใจออกซึ่งเป็นหนึ่งในตัวแปรที่บ่งชี้ถึงภาวะการระบายอากาศของระบบหายใจ การประเมินอาการหอบเหนื่อยหลังในระยะฟื้นตัวกระทำเพียง 3 ครั้งคือ ในนาที่ที่ 2 5 และนาที่ที่ 10 ซึ่งไม่สามารถบ่งชี้เวลาที่เริ่มต้นและสิ้นสุดการฟื้นตัวของอาการหอบเหนื่อยได้อย่างแม่นยำ เนื่องจากเวลาที่เริ่มต้นและสิ้นสุดการฟื้นตัวที่แท้จริงอาจเกิดขึ้นก่อนหรือหลังเวลาที่กำหนด อีกทั้งช่วงเวลาการประเมินอาการหอบเหนื่อยในระยะฟื้นตัวที่ห่างกันนี้ยังทำให้ไม่สามารถประเมินอัตราการฟื้นตัวของอาการหอบเหนื่อยได้อีกด้วย

ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีวัตถุประสงค์ที่จะศึกษาผลของการหายใจออกผ่านอุปกรณ์ก่อแรงดันบวกต่อการฟื้นตัวของอาการหอบเหนื่อยหลังออกกำลังกายในผู้ป่วย COPD โดยมีสมมุติฐานว่าแรงดันบวกที่เกิดในขณะหายใจออกสามารถลดอาการหอบเหนื่อย โดยเร่งอัตราเร็วและลดเวลาในการฟื้นตัวของอาการหอบเหนื่อยได้

วิธีการวิจัย

อาสาสมัคร

ผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง รับประทานจากคลินิกโรคหอบหืดและปอดอุดกั้นเรื้อรัง แผนกผู้ป่วยนอกทางอายุรกรรม และห้องทดสอบสมรรถภาพปอด คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น โดยมีเกณฑ์คัดเข้าคือ มีระดับความรุนแรงของโรคปานกลางถึงมาก ตามเกณฑ์ของ Global Initiative for

Chronic Obstructive Lung Disease Guideline¹⁴ คือ $FEV_1/FVC < 70\%$ โดยที่ค่า FEV_1 อยู่ระหว่าง 50-80% ของค่ามาตรฐานในระดับรุนแรงปานกลางและอยู่ระหว่าง 30-50% ของค่ามาตรฐานในระดับรุนแรงมาก อายุระหว่าง 40-70 ปี มีการทางคลินิกที่ไม่มีการกำเริบของอาการ ไม่มีการเปลี่ยนแปลงยาที่ใช้ ไม่มีประวัติเข้ารับการรักษาฉุกเฉินหรือเข้าพักรักษาอาการที่โรงพยาบาล และไม่ได้ใช้การบำบัดด้วยออกซิเจนหรือเครื่องช่วยหายใจมาอย่างน้อย 4 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมการศึกษา ส่วนเกณฑ์คัดออกคือ มีความผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือด โภชนาการ ภาวะประสาทร่างกายและกล้ามเนื้อที่เป็นข้อจำกัดหรือข้อห้ามของการออกกำลังกาย ไม่สามารถสื่อสารหรือปฏิบัติตามคำสั่งได้ อาสาสมัครได้รับทราบขั้นตอนการศึกษาและลงนามแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการซึ่งผ่านการรับรองด้านจริยธรรม จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ขั้นตอนการเก็บข้อมูล

รูปแบบการศึกษาคือ Randomized cross-over trial โดยอาสาสมัครต้องเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 2 วัน ในวันแรกทำการประเมินสมรรถภาพปอด สร้างความคุ้นเคยกับกระบวนการเก็บข้อมูล การหายใจผ่านอุปกรณ์ก่อแรงดันบวกทั้ง 2 ภาวะ คือ ภาวะทดลองและภาวะหลอก และทดลองออกกำลังกายเพื่อกำหนดความเร็วของการออกกำลังกายให้เกิดอาการหอบเหนื่อยระดับปานกลางขึ้นไป ในวันที่ 2 ซึ่งเป็นวันเก็บข้อมูล อาสาสมัครจะถูกสุ่มลำดับภาวะการทดลอง พ่นยาขยายหลอดลม (bronchodilator) และนั่งพักเป็นเวลา 10 นาทีก่อนออกกำลังกายที่ความเร็วเท่ากับวันแรก ทันทีที่สิ้นสุดการออกกำลังกายให้อาสาสมัครนั่งพักร่วมกับการหายใจผ่านอุปกรณ์ก่อแรงดันบวก ทำการประเมินตัวแปรตามในระยะพักก่อนออกกำลังกาย ทุกหนึ่งนาที่ในขณะที่ออกกำลังกายและในระยะฟื้นตัวหลังออกกำลังกายต่อเนื่องอีก 10 นาที อาสาสมัครพัก

ระหว่างภาวะการทดลอง 3 ชั่วโมง เพื่อให้อัตราการหายใจ ระดับอาการหอบเหนื่อย ความเหนื่อยล้าของกล้ามเนื้อและชีพจรกลับสู่ระยะพักเทียบเท่าก่อนการออกกำลังกาย

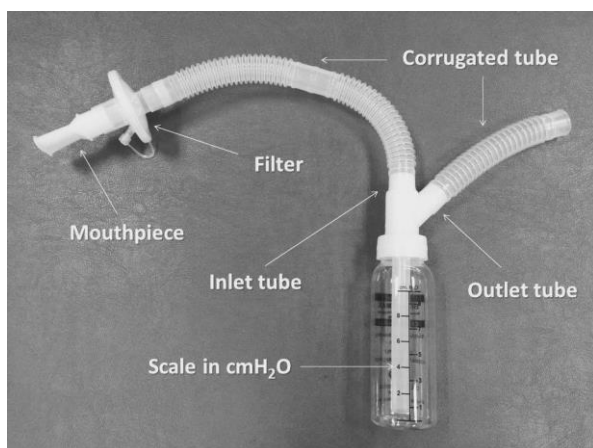
รูปแบบการออกกำลังกาย

อาสาสมัครออกกำลังกายโดยการย่ำเท้าอยู่กับที่ (spot brisk marching exercise) งอสะโพกทำมุมไม่ต่ำกว่า 70 องศา ยกแขนสูงในท่าเหยียดศอกหรืองอเล็กน้อยให้ข้อไหล่ทำมุม 90 องศาขึ้นไป โดยมีแนวเส้นระดับที่ทำเป็นสัญลักษณ์กำกับไว้ที่ผนัง การย่ำเท้า ยกแขนทำสลับข้างอย่างต่อเนื่องด้วยความเร็วที่เหมาะสมกับความสามารถของอาสาสมัครแต่ละราย (self-paced) กล่าวคือ ออกกำลังกายด้วยความเร็วมากที่สุดที่อาสาสมัครสามารถทำได้ถูกต้อง เพื่อกำหนดเป็นระดับความเร็วของการออกกำลังกายที่จำเพาะกับความสามารถของอาสาสมัครแต่ละรายในวันเก็บข้อมูล (control-paced) โดยมีอุปกรณ์กำหนดจังหวะ (metronome) เป็นตัวควบคุมความเร็วให้คงที่ตลอดการออกกำลังกาย อาสาสมัครจะหยุดออกกำลังกายเมื่อมีอาการ (symptoms limit) ดังนี้ หอบเหนื่อยระดับปาน

กลาง-มาก (rating of perceived breathlessness: RPB = 3-5/10 หน่วย) ปวดลำซามมาก (visual analog scale: VAS = 8/10 เซนติเมตร) หน้ามืดหรือเวียนศีรษะ เป็นต้น

อุปกรณ์ก่อแรงดันบวกและการหายใจออกด้วยแรงดันบวก

การหายใจผ่านอุปกรณ์ก่อแรงดันบวกทั้ง 2 ภาวะ ให้อาสาสมัครหายใจออกช้าและนานที่สุดผ่านอุปกรณ์ BreatheMAX (รูปที่ 1ก) ซึ่งเป็นอุปกรณ์ก่อแรงดันบวกที่อาศัยการกำหนดระดับความสูงของน้ำในขวดเป็นแรงต้านต่อการหายใจออก (threshold PEP) โดยกำหนดระดับแรงต้านที่ 0 เซนติเมตรน้ำ ในภาวะหลอกและ 5 เซนติเมตรน้ำ ในภาวะทดลอง แรงดันบวกที่เกิดขึ้นในท่อลมขณะหายใจออกผ่านอุปกรณ์นี้จะเกิดขึ้นอย่างน้อยเท่ากับแรงต้านที่กำหนดไว้และจะแปรผันกับความเร็วของอากาศในขณะหายใจออกอีกด้วย ในการศึกษาให้อาสาสมัครหายใจออกผ่านอุปกรณ์ดังกล่าวขณะนั่งพักในระยะฟื้นตัวหลังออกกำลังกายเป็นจำนวน 6 ครั้ง (รูปที่ 1ข)



ก.



ข.

รูปที่ 1 แสดงอุปกรณ์และการหายใจออกด้วยแรงดันบวก ก. อุปกรณ์ก่อแรงดันบวก BreatheMAX ข. ขณะนั่งพักร่วมกับหายใจออกผ่านอุปกรณ์ BreatheMAX

ตัวแปรตามที่ใช้ในการศึกษาและการประเมิน

- 1) ระดับอาการหอบเหนื่อย (Rating of perceived breathlessness: RPB) ประเมินโดยใช้ modified 10-point Borg's scale ในระยะพักก่อนออกกำลังกาย ทุกหนึ่งนาที่ตลอดระยะเวลาของการออกกำลังกายและระยะฟื้นตัว เพื่อวิเคราะห์อัตราและระยะเวลาฟื้นตัวของอาการหอบเหนื่อยหลังหยุดออกกำลังกาย
- 2) ระดับความเหนื่อยล้าของกล้ามเนื้อ ประเมินโดยใช้ visual analog scale (VAS) ระยะ 10 เซนติเมตร ทำการประเมินก่อนและหลังออกกำลังกาย
- 3) อัตราการหายใจ (respiratory rate: RR) ประเมินโดยใช้ plethysmography transducer วัดบริเวณลิ้นปี่ (xiphoid process) เพื่อตรวจจับการเคลื่อนไหวของทรวงอกและวิเคราะห์สัญญาณด้วยเครื่องวัดสัญญาณทางสรีรวิทยา (MP36, Biopac, Santa Barbara, CA) ในระยะพักก่อนออกกำลังกาย และทุกหนึ่งนาที่ตลอดระยะเวลาของการออกกำลังกายและระยะฟื้นตัว
- 4) ระดับความอิ่มตัวของออกซิเจน (pulse oxygen saturation; SpO₂) ประเมินโดยการวัดผ่านนิ้วด้วยอุปกรณ์ pulse oxymeter ซึ่งแสดงผลที่เครื่องวัดสัญญาณชีพ (Bedside monitor, Nihon Kohden Corporation, Japan) ทำการประเมินในระยะพักก่อนออกกำลังกาย และทุกหนึ่งนาที่ตลอดระยะเวลาของการออกกำลังกายและระยะฟื้นตัว ระดับความอิ่มตัวของออกซิเจนถูกทดสอบและปรับความถูกต้องจากบริษัทผู้จำหน่ายแล้ว
- 5) ความดันของคาร์บอนไดออกไซด์ขณะหายใจออก (partial pressure of end-tidal carbon dioxide; P_{ET}CO₂) ประเมินโดยวัดคาร์บอนไดออกไซด์ในลมหายใจออกผ่านทางจมูกด้วย nasal-cannula transducer ซึ่งแสดงผลที่เครื่องวัดสัญญาณชีพ (Bedside monitor, Nihon Kohden Corporation, Japan) ทำการประเมินประเมินในระยะพักก่อนออกกำลังกาย และทุกหนึ่งนาที่ตลอดระยะเวลาของการออก

กำลังกายและระยะฟื้นตัว แรงดันคาร์บอนไดออกไซด์ถูกทดสอบและปรับความถูกต้องจากบริษัทผู้จำหน่ายแล้ว

- 6) อัตราการไหลของอากาศขณะหายใจออก (expiratory flow rate) ประเมินโดยหายใจออกผ่าน flow transducer ซึ่งแปลงสัญญาณ analog เป็น digital และวิเคราะห์สัญญาณด้วยเครื่องวัดสัญญาณทางสรีรวิทยา (MP36, Biopac, Santa Barbara, CA) ในขณะหายใจผ่านอุปกรณ์ BreatheMAX ทดสอบปรับความถูกต้องในการวัดของอุปกรณ์ transducer ก่อนการเก็บข้อมูลในแต่ละวัน
- 7) ความดันในท่อลมขณะหายใจออกผ่านช่องปาก (expiratory mouth pressure) ประเมินโดยหายใจออกผ่าน pressure transducer ซึ่งแปลงสัญญาณ analog เป็น digital และวิเคราะห์สัญญาณด้วยเครื่องวัดสัญญาณทางสรีรวิทยา (MP36, Biopac, Santa Barbara, CA) ในขณะหายใจผ่านอุปกรณ์ BreatheMAX ทดสอบปรับความถูกต้องในการวัดของอุปกรณ์ transducer ก่อนการเก็บข้อมูลในแต่ละวัน

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ข้อมูลแสดงในรูปค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Mean±SD) หรือ ค่าเฉลี่ย±ความคลาดเคลื่อนมาตรฐานของการวัด (Mean±SEM) เปรียบเทียบความแตกต่างของอัตราและระยะเวลาฟื้นตัวของอาการหอบเหนื่อยระหว่างภาวะโดยใช้ Wilcoxon sign rank test ใช้สถิติ Repeated measure ANOVA และ Post hoc test เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของ RR SpO₂ และ P_{ET}CO₂ ก่อน ระหว่างและหลังการออกกำลังกาย ในภาวะเดียวกันและระหว่างภาวะ ประมวลผลทางสถิติด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป SPSS version 17.0 โดยกำหนดระดับนัยสำคัญที่ p < 0.05

ผลการศึกษา	(GOLD stage II) 9 คน ระดับมาก (GOLD stage III) 3 คน ซึ่งคุณลักษณะทางกายภาพของอาสาสมัครแสดงในตารางที่ 1
ผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดเป็นเพศชาย จำนวน 12 คน อายุเฉลี่ย 58.9±6.7 ปี มีระดับความรุนแรงของโรคปานกลาง	

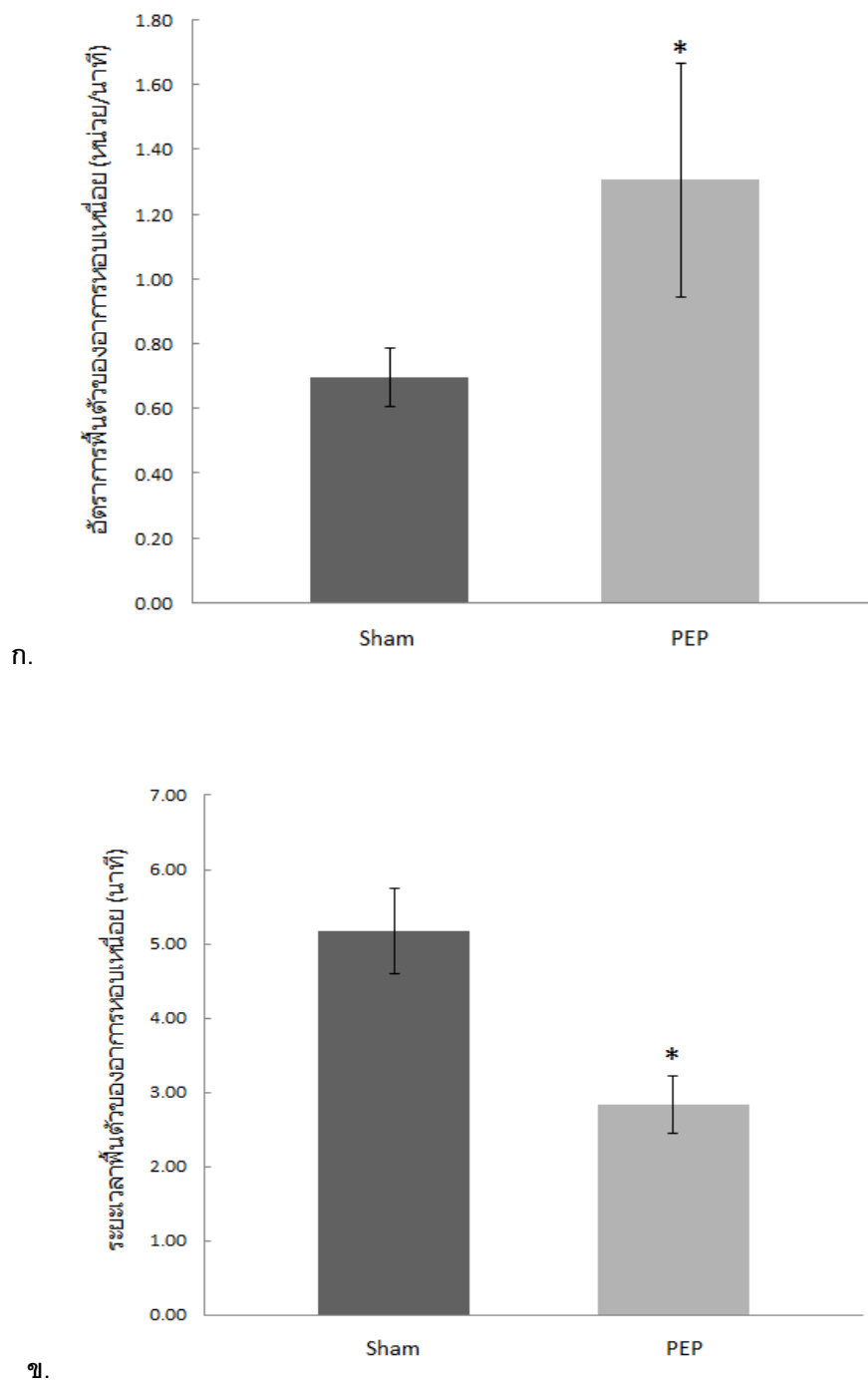
ตารางที่ 1 แสดงค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของข้อมูลทั่วไปของอาสาสมัคร

ข้อมูล	ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)
เพศชาย (12 คน)	
อายุ (ปี)	58.9 (6.7)
ดัชนีมวลกาย (kg/m ²)	23.6 (1.2)
FEV ₁ (%predicted) GOLD stage II (n=9)	66.7 (10.7)
FEV ₁ (%predicted) GOLD stage III (n=3)	39.1 (9.6)
FEV ₁ / FVC (%)	61.4 (6.5)

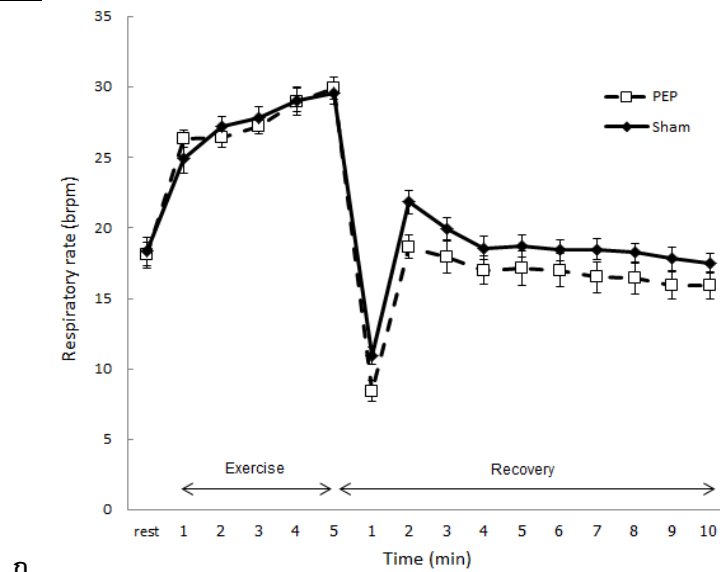
FEV₁: forced expiratory volume in one second, FVC: force vital capacity, GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

อาสาสมัครทุกคนสามารถออกกำลังกายจนถึงจุดจำกัดที่ระดับอาการหอบเหนื่อยปานกลาง-ค่อนข้างมาก (ระดับอาการหอบเหนื่อยอยู่ระหว่าง 3 ถึง 4 หน่วยเมื่อหยุดออกกำลังกายทันที) และใช้เวลาในการออกกำลังกายเฉลี่ย 5 นาที โดยมีค่าเฉลี่ยการลำของขาอยู่ที่ 4.12±0.82 เซนติเมตร ในระยะฟื้นตัวหลังออกกำลังกายพบว่า อัตราการฟื้นตัวของอาการหอบเหนื่อยในภาวะทดลองเร็วกว่าภาวะหลอกสองเท่า (1.31±0.36 เทียบกับ 0.70±0.09 หน่วย/นาที; $p < 0.001$) (รูปที่ 2ก) ภาวะหลอกใช้ระยะเวลาในการฟื้นตัวของอาการหอบเหนื่อยเข้าสู่ระยะพักเทียบเท่ากับก่อนออกกำลังกายมากกว่าภาวะทดลอง โดยมีค่าเฉลี่ย 5.17±0.58 และ 2.83±0.39 นาที ตามลำดับ ($p < 0.01$) (รูปที่ 2ข) ขณะ

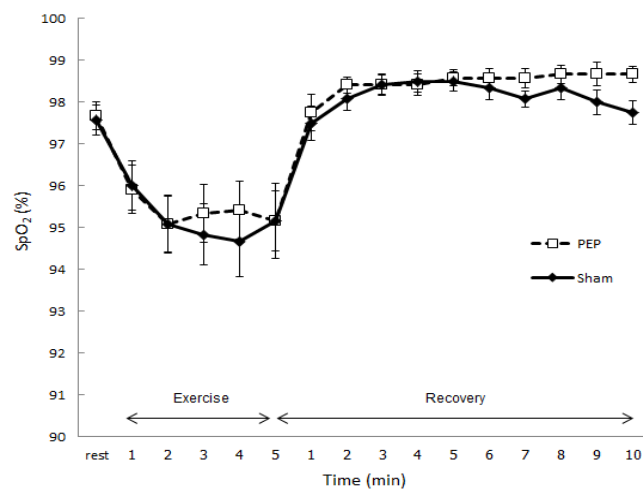
หายใจผ่านอุปกรณ์ BreatheMAX มีอัตราการไหลเฉลี่ยของอากาศขณะหายใจออกในภาวะหลอก 19.68±0.84 ลิตรต่อนาที และ 19.20±0.94 ลิตรต่อนาที ในภาวะทดลอง ($p = 0.137$) ค่าเฉลี่ยความดันท่อลมขณะหายใจออกวัดผ่านช่องปากในภาวะหลอกน้อยกว่าภาวะทดลอง (0.27±0.06 เทียบกับ 5.79±0.10 เซนติเมตรน้ำ; $p < 0.001$) โดยที่ไม่มีความแตกต่างระหว่างภาวะของค่า SpO₂ P_{ET}CO₂ และ RR ทุกช่วงเวลาของการศึกษา (รูปที่ 3) ยกเว้นในช่วงฟื้นตัวหลังออกกำลังกาย พบว่า RR มีความแตกต่างทางสถิติระหว่างภาวะการทดลองในทุกนาที ($p < 0.05$) (รูปที่ 3 ก)



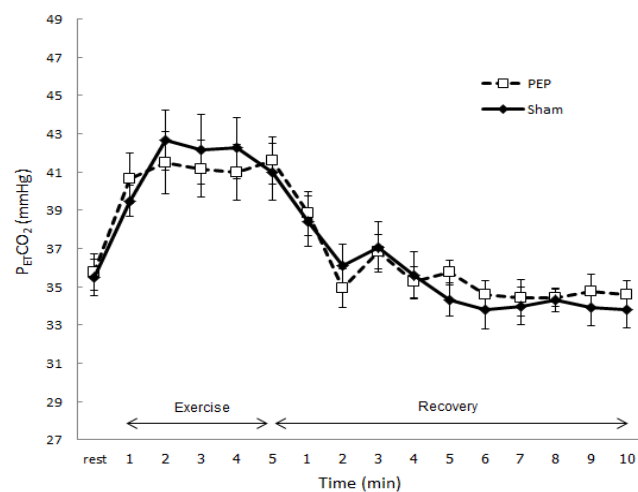
รูปที่ 2 แสดงอัตราการฟื้นตัวของอาการหอบเหนื่อย (ก.) และระยะเวลาฟื้นตัวของอาการหอบเหนื่อย (ข.) หลังออกกำลังกาย เปรียบเทียบระหว่างภาวะหลอก (Sham) และภาวะทดลอง (PEP) (n=12) แสดงค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Mean±SD) *: p = 0.002



ก.



ข.



ค.

รูปที่ 3 แสดงอัตราการหายใจ (ก.) ระดับความอิ่มตัวของออกซิเจน (ข.) และความดันของคาร์บอนไดออกไซด์ขณะหายใจออก (ค.) ตลอดระยะพักก่อนออกกำลังกาย ขณะออกกำลังกายและระยะฟื้นตัวหลังออกกำลังกาย แสดงค่าเฉลี่ย ± ความคลาดเคลื่อนมาตรฐานของการวัด (Mean ± SEM)

บทวิจารณ์

การวิจัยนี้ศึกษาผลของการหายใจออกด้วยแรงดันบวกผ่านอุปกรณ์ก่อแรงดันบวกต่อการฟื้นตัวของอาการหอบเหนื่อยหลังออกกำลังกาย ในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่มีความรุนแรงระดับปานกลางถึงมาก โดยการประเมินอัตราและระยะเวลาฟื้นตัวของอาการหอบเหนื่อยหลังหยุดออกกำลังกาย ผลการศึกษาพบว่า การหายใจออกด้วยแรงดันบวกอย่างน้อย 5 เซนติเมตรน้ำ ในภาวะทดลองสามารถเร่งอัตราการฟื้นตัวของอาการหอบเหนื่อยและใช้ระยะเวลาในการฟื้นตัวเร็วกว่าเมื่อเทียบกับ

กับการหายใจออกโดยไม่มีแรงดันบวกในภาวะหลอก

ผลของการออกกำลังกาย Spot Brisk Marching ต่อการทำงานของระบบหายใจและอาการหอบเหนื่อย

การออกกำลังกายเป็นกระบวนการกระตุ้นให้การแลกเปลี่ยนก๊าซและการระบายอากาศเพิ่มขึ้น อีกทั้งเป็นหนึ่งในหลายปัจจัยที่กระตุ้นความรู้สึกหอบเหนื่อยได้ กล่าวคือ ภาวะพร่องออกซิเจนในเลือดแดง (hypoxemia) และ/หรือ ภาวะที่ระดับความดันคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือดสูงกว่าปกติ (hypercapnia) ซึ่งมีสาเหตุจากการเพิ่มขึ้นของเมทาบอลิซึมในขณะออกกำลังกาย กระตุ้นตัวรับรู้ทางเคมีส่วนกลางและรอบนอก (central and peripheral chemoreceptors) ให้ส่งสัญญาณไปยังศูนย์ควบคุมการหายใจที่สมอง ก่อนจะตอบสนองด้วยการเพิ่มอัตราการหายใจ (hyperventilation) และความรู้สึกหอบเหนื่อย^{15, 16} ซึ่งความบกพร่องเหล่านี้เกิดมากขึ้นในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง เนื่องจากการเกิดพลวัตการโป่งพองของปอดในขณะออกกำลังกาย ทำให้การระบายอากาศที่ถูกลดลง อีกทั้งการสูญเสียพื้นที่ผิวในการแลกเปลี่ยนก๊าซทำให้เกิดความไม่สมดุลระหว่างการระบายอากาศและ

การแลกเปลี่ยนก๊าซ เป็นเหตุให้กระตุ้นอาการหอบเหนื่อยได้รวดเร็วและสูงกว่าคนปกติถึงแม้ออกกำลังกายได้ไม่นานหรือไม่หนักพอ ดังผลของการศึกษาที่พบว่า ในนาทีที่ 2 ของการออกกำลังกาย ค่าเฉลี่ยระดับความอิ่มตัวของออกซิเจนลดลงประมาณ 3% (จาก 98% เป็น 95%) (รูปที่ 3ข) ในขณะที่ค่าเฉลี่ยความดันของคาร์บอนไดออกไซด์ขณะหายใจออกเพิ่มขึ้น 19% (จาก 36 เป็น 43 มิลลิเมตรปรอท) (รูปที่ 3ค) และผลของความผิดปกติของการแลกเปลี่ยนก๊าซนี้ต่อเนื่องไปตลอดระยะเวลาของการออกกำลังกาย ทำให้สัญญาณประสาทกระตุ้นการหายใจจากสมอง (respiratory drive) ส่งการเพิ่มขึ้น ร่างกายจึงตอบสนองโดยการเพิ่มงานของการหายใจ⁴⁻⁷ นั่นคือมีอัตราการหายใจเพิ่มขึ้น 67% (จาก 18 เป็น 30 ครั้งต่อนาที) (รูปที่ 3ก) สอดคล้องกับระดับอาการหอบเหนื่อยที่เพิ่มขึ้นต่อเนื่องในขณะออกกำลังกาย

ในการศึกษานี้เลือกใช้การออกกำลังกายรูปแบบใหม่ คือ spot brisk marching ซึ่งเป็นการออกกำลังกายท่าอยู่กับที่โดยยกแขน (ข้อไหล่ทำมุมอย่างน้อย 90 องศา) และขาสูง (ข้อสะโพกอย่างน้อย 70 องศา) ด้วยความเร็วมากที่สุดที่ผู้ป่วยสามารถทำได้ ถูกต้อง ความเร็วของการออกกำลังกายถูกกำหนดให้เหมาะสมกับความสามารถของอาสาสมัครแต่ละราย (ในการศึกษานี้มีค่าเฉลี่ยความเร็วของการยกเท้าอยู่ที่ 100 ก้าวต่อนาที) สามารถกระตุ้นให้เกิดความรู้สึกหอบเหนื่อยระดับปานกลางถึงค่อนข้างมากได้ไวภายในระยะเวลา 5 นาที อาจเป็นเพราะว่าการออกกำลังกายรูปแบบนี้ทำให้เกิดพลวัตการโป่งพองของปอดเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับการออกกำลังกายรูปแบบอื่นที่ไม่มีการยกแขนสูง เนื่องจากการยกแขนสูงส่งผลให้กล้ามเนื้อทรวงอก อาทิเช่น กล้ามเนื้อ Pectoralis major Pectoralis minor Serratus anterior และ Latissimus dorsi เป็นต้น อยู่ในตำแหน่งความยาวที่ไม่เหมาะสม กล่าวคือกล้ามเนื้อดังกล่าวถูกยืดออกและดึงผนังทรวงอกให้ขยายมากขึ้นเทียบเท่ากับการขยายตัวของทรวงอก

อกเมื่อหายใจเข้าลึกเต็มที่¹⁷ ส่งผลให้ปริมาตรอากาศที่หายใจเข้าออกหนึ่งครั้ง (tidal volume: V_T) ลดลง จากการที่ปริมาตรอากาศที่เหลืออยู่ในปอดหลังจากหายใจออกธรรมดา (function residual capacity: FRC) เพิ่มขึ้น ในขณะที่ปริมาตรอากาศหายใจเข้าเต็มที่หลังจากหายใจออกปกติ (inspiratory capacity: IC) นั้นลดลง ผู้ป่วยจึงต้องหายใจถี่และหายใจออกแรงมากขึ้นเมื่อเทียบกับการออกกำลังกายของขาเพียงอย่างเดียว¹⁸⁻²⁰

ดังนั้นจึงกล่าวโดยสรุปได้ว่าอาการหอบเหนื่อยที่เกิดขึ้นในการศึกษานี้มีสาเหตุหลักจากความผิดปกติของการกระตุ้นตัวรับสัญญาณเชิงกลของปอด (lung mechanoreceptors) ดังนั้นการลดอาการหอบเหนื่อยจากการออกกำลังกายจึงน่าจะอาศัยวิธีการลดภาวะพลวัตการโป่งพองของปอดที่เกิดขึ้นนั่นเอง

ผลของการหายใจด้วยแรงดันบวกผ่านอุปกรณ์ก่อแรงดันบวกต่อการฟื้นตัวของอาการหอบเหนื่อย

การหายใจออกด้วยแรงดันบวกผ่านอุปกรณ์ก่อแรงดันบวกเป็นหนึ่งในวิธีการลดอาการหอบเหนื่อยโดยมุ่งเน้นจัดการความผิดปกติของปอดด้วยการชะลออัตราการไหลของอากาศขณะหายใจออก เพิ่มระยะเวลาของการหายใจออก ลดอัตราการหายใจ เป็นผลให้เกิดการถ่วงทางเดินหายใจ ลดการคั่งค้างของอากาศและเพิ่มความสามารถในการขับอากาศออกจากปอดจากการเพิ่มแรงดันบวกในทางเดินอากาศ ลดการเกิดพลวัตการโป่งพองของปอด และทำให้การตีบแคบลดลงก่อนการหายใจเข้าด้วย ความยืดหยุ่นของปอดและความยาวกล้ามเนื้อหายใจเข้ามีความเหมาะสม ทำให้ลดความไม่สมดุลระหว่างการส่งสัญญาณประสาทกระตุ้นการหายใจและการตอบสนองของตัวรับสัญญาณเชิงกลของระบบหายใจ เป็นผลให้ลดงานของการหายใจและลดอาการหอบเหนื่อยได้ในที่สุด^{8,9}

การศึกษานี้ต้องการลดอาการหอบเหนื่อยหลังออกกำลังกายโดยการลดภาวะพลวัตการโป่งพองของ

ปอด โดยการหายใจออกด้วยแรงดันบวกผ่านอุปกรณ์ก่อแรงดันบวก BreatheMAX ซึ่งทำงานแบบ Threshold PEP สามารถกำหนดแรงดันบวกขั้นต่ำที่เกิดขึ้นในขณะหายใจออก โดยกำหนดให้หายใจออกด้วยแรงดันที่ 5 เซนติเมตรน้ำ พบว่าทำให้เกิดแรงดันทอลมขณะหายใจออกผ่านช่องปากเฉลี่ย 5.8 เซนติเมตรน้ำ และมีอัตราการไหลของอากาศขณะหายใจออกในระดับซ้ำที่ 19 ลิตรต่อนาที ถึงแม้ว่าเทคนิคการหายใจในการศึกษานี้จะกระทำหลังการออกกำลังกายเพียง 6 ครั้ง แต่กลับพบว่ามีประสิทธิภาพในการลดอัตราการหายใจและลดระดับอาการหอบเหนื่อย โดยมีอัตราการฟื้นตัวที่รวดเร็ว ทำให้อาการหอบเหนื่อยกลับสู่ระยะพักเทียบเท่าก่อนการออกกำลังกายได้ในระยะเวลาอันสั้น (รูปที่ 2)

ผลของการหายใจออกด้วยแรงดันบวกต่อการลดอาการหอบเหนื่อยหลังออกกำลังกายของการศึกษานี้เป็นไปในทิศทางเดียวกับการศึกษาของ Martin และ Davenport²¹ ที่พบว่าการหายใจออกผ่านแรงดัน 10 เซนติเมตรน้ำ (ค่าเฉลี่ยความดันทอลมขณะหายใจออกผ่านช่องปากเท่ากับ 13.8 ± 6 เซนติเมตรน้ำ) ช่วยลดอาการหอบเหนื่อยหลังออกกำลังกายด้วยการเดินบนลู่วิ่งสายพานเป็นเวลา 6 นาทีในผู้ป่วย COPD 7 ใน 8 รายได้ อย่างไรก็ตามมีข้อแตกต่างจากการศึกษาในปัจจุบันในเรื่องของระดับอัตราการไหลของอากาศขณะหายใจออกผ่านอุปกรณ์ก่อแรงดันบวก ความถี่ของการประเมินอาการหอบเหนื่อยในระยะฟื้นตัว และการนำเสนอประสิทธิผลของการลดอาการหอบเหนื่อยจากการหายใจด้วยแรงดันบวกในระยะฟื้นตัว โดยการศึกษาของ Martin และ Davenport²¹ มีค่าเฉลี่ยอัตราการไหลของอากาศขณะหายใจออกในระดับสูง 61.6 ± 12.1 ลิตรต่อนาที ทำการประเมินอาการหอบเหนื่อยหลังสิ้นสุดการออกกำลังกายเพียงแค่ 3 ครั้งเท่านั้น คือในนาทีที่ 2 5 และนาทีที่ 10 และรายงานผลเพียงค่าเฉลี่ยความแตกต่างของอาการหอบเหนื่อยในระยะฟื้นตัวระหว่างภาวะ 0.83 ± 0.87 หน่วย ซึ่งไม่สามารถระบุได้ว่าการหายใจผ่านอุปกรณ์ก่อแรงดันบวกช่วยลดอาการหอบ

เหนื่อยด้วยอัตราการฟื้นตัวเท่าไร และใช้ระยะเวลานานเพียงใดที่อาการหอบเหนื่อยจะลดลงเข้าสู่ระดับปกติ เทียบเท่าระยะพักก่อนออกกำลังกายเหมือนการศึกษาในปัจจุบัน นอกจากนี้เมื่อพิจารณาแผนภาพแสดงระดับอาการหอบเหนื่อยตลอดการศึกษาพบว่า ในระยะฟื้นตัวนาที่ที่ 5 อาการหอบเหนื่อยของทั้งสองภาวะยังอยู่เหนือระดับปกติเทียบเท่าระยะพักก่อนออกกำลังกาย แตกต่างจากผลของการศึกษาปัจจุบันที่รายงานทั้งอัตราและระยะเวลาการฟื้นตัวของอาการหอบเหนื่อยและพบว่า การหายใจด้วยแรงดันบวกเพียง 6 ครั้งที่ใช้ระยะเวลาประมาณ 1 นาที่ สามารถเร่งการฟื้นตัวของอาการหอบเหนื่อยได้ภายในเวลา 3 นาที่ ซึ่งถือได้ว่าเป็นวิธีการลดอาการหอบเหนื่อยโดยไม่พึ่งยาที่รวดเร็วมากเมื่อเทียบกับการลดอาการหอบเหนื่อยด้วยการพ่นยาขยายหลอดลมกลุ่มที่ออกฤทธิ์ไว (short-acting bronchodilator) เช่น Salbutamol ยาขยายหลอดลมในกลุ่ม B2-agonists ที่ออกฤทธิ์ไวที่สุดภายใน 5 นาที่²² หรือ Ipratropium ยาในกลุ่ม Anticholinergics ที่ใช้มากในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่ออกฤทธิ์ภายในเวลา 15 นาที่²³

นอกจากนี้การที่ระดับความอึดตัวของออกซิเจนและความดันของคาร์บอนไดออกไซด์ขณะหายใจออกไม่มีความแตกต่างกันในทุกช่วงเวลา โดยเฉพาะช่วงของการหายใจผ่านอุปกรณ์ก่อแรงดันบวกในทั้ง 2 ภาวะนั้น ชี้ให้เห็นว่าการหายใจด้วยแรงดันบวกที่ 5 เซนติเมตรน้ำ ผ่านอุปกรณ์ BreatheMAX มีความปลอดภัยต่อการทำงานของระบบหายใจ สามารถนำไปใช้ประโยชน์ได้

อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ยังมีข้อจำกัดบางประการ กล่าวคือ (1) ไม่มีการประเมินปริมาตรความจุปอด (inspiratory capacity; IC, slow vital capacity; SVC) เพื่อยืนยันผลของการออกกำลังกายด้วย spot brisk marching ต่อการเกิดพลวัตการโป่งพองของปอด และการเปลี่ยนแปลงภายหลังหายใจออกผ่านอุปกรณ์ก่อแรงดันบวก ตลอดจนผลคงค้างของแรงดันบวกใน

ระยะฟื้นตัว ดังนั้นการศึกษาต่อไปควรประเมินปริมาตรความจุปอดในขณะพักก่อนออกกำลังกาย หลังออกกำลังกายทันที เมื่อสิ้นสุดการหายใจผ่านอุปกรณ์ก่อแรงดันบวกและเมื่อสิ้นสุดระยะฟื้นตัว (2) กำหนดระดับแรงดันบวกเพียงระดับเดียว ซึ่งอาจไม่เพียงพอต่อการเพิ่มแรงดันบวกภายในทางเดินอากาศของอาสาสมัครบางรายที่มีความรุนแรงต่างกัน ดังนั้นในอนาคตควรศึกษาผลของระดับแรงดันบวกต่างๆ ของอุปกรณ์ BreatheMAX ต่อความสามารถในการลดอาการหอบเหนื่อยต่อไป

สรุปผล

การหายใจออกด้วยแรงดันบวกผ่านอุปกรณ์ก่อแรงดันบวกที่แรงดันอย่างน้อย 5 เซนติเมตรน้ำ ช่วยเร่งอัตราและลดระยะเวลาฟื้นตัวของอาการหอบเหนื่อยหลังออกกำลังกายในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังระดับปานกลางถึงมากได้ จึงสามารถนำวิธีการนี้ไปใช้ในโปรแกรมการฟื้นฟูสมรรถภาพปอดเพื่อส่งเสริมประสิทธิภาพของการลดอาการหอบเหนื่อยในระยะฟื้นตัวหลังออกกำลังกายได้

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณบัณฑิตวิทยาลัยและคณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น สำหรับงบประมาณสนับสนุนการดำเนินการวิจัยในครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Vieg G, Pistelli F, Sherrill DL, Maio S, Baldacci S, Carrozzi L. Definition, epidemiology and natural history of COPD. Eur Respir J. 2007;30(5):993-1013.
2. O'Donnell DE. Breathlessness in patients with chronic airflow limitation. Mechanisms and management. Chest. 1994;106(3):904-12.

3. O' Donnell DE, Webb KA. The major limitation to exercise performance in COPD is dynamic hyperinflation. *J Appl Physiol*. 2008;105:753-5.
4. O'Donnell DE, Banzett RB, Carrieri-Kohlman V, Casaburi R, Davenport PW, Gandevia SC, et al. Pathophysiology of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: a roundtable. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4(2):145-68.
5. Marin JM, Carrizo SJ, Gascon M, Sanchez A, Gallego B, Celli BR. Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness, and exercise performance during the 6-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(6):1395-9.
6. Jolley CJ, Luo YM, Steier J, Reilly C, Seymour J, Lunt A, et al. Neural respiratory drive in healthy subjects and in COPD. *Eur Respir J*. 2009;33(2):289-97.
7. Jolley CJ, Moxham J. A physiological model of patient-reported breathlessness during daily activities in COPD. *Eur Respir Rev*. 2009;18(112):66-79.
8. Puente-Maestu L, Stringer WW. Hyperinflation and its management in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2006;1(4):381-400.
9. Wouters EFM. Non pharmacological modulation of dynamic hyperinflation. *Eur Respir Rev*. 2006;15:90-6.
10. Padkao T, Boonsawat W, Jones CU. Conical-PEP is safe, reduces lung hyperinflation and contributes to improved exercise endurance in patients with COPD: a randomised cross-over trial. *J Physiother*. 2010;56(1):33-9.
11. Monteiro MB, Berton DC, Moreira MA, Menna-Barreto SS, Teixeira PJ. Effects of expiratory positive airway pressure on dynamic hyperinflation during exercise in patients with COPD. *Respir Care*. 2012;57(9):1405-12.
12. Nicolini A, Merliak F, Barlascini C. Use of positive expiratory pressure during six minute walk test: results in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 2013;8(1):19.
13. Martin AD, Davenport PW. Extrinsic Threshold PEEP Reduces Post-exercise Dyspnea in COPD Patients: A Placebo-controlled, Double-blind Cross-over Study. *Cardiopulm Phys Ther J*. 2011;22(3):5-10.
14. National institutes of health NH, Lung, and Blood Institute. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease NHLBI/WHO workshop report. 2015.
15. Antoniu S. Descriptors of dyspnea in obstructive lung diseases. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 2010;5(3):216-9.
16. Stendardi L, Binazzi B, Scano G. Exercise dyspnea in patients with COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2007;2(4):429-39.
17. McKeough ZJ, Alison JA, Bye PT. Arm positioning alters lung volumes in subjects with COPD and healthy subjects. *Aust J Physiother*. 2003;49(2):133-7.
18. McKeough ZJ, Alison JA, Bye PT. Arm exercise capacity and dyspnea ratings in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil*. 2003;23(3):218-25.

19. Gigliotti F, Coli C, Bianchi R, Grazzini M, Stendardi L, Castellani C, et al. Arm exercise and hyperinflation in patients with COPD: effect of arm training. *Chest*. 2005;128(3):1225-32.
20. Hannink JD, Van Helvoort HA, Dekhuijzen PN, Heijdra YF. Similar dynamic hyperinflation during arm and leg exercise at similar ventilation in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(6):996-1001.
21. Martin AD, Davenport PW. Extrinsic threshold PEEP reduces post-exercise dyspnea in COPD patients: a placebo-controlled double-blind cross-over study. *Cardiopulm Phys Ther J*. 2011;22(3):5-10.
22. Benhamou D, Cuvelier A, Muir JF, Leclerc V, Le Gros V, Kottakis J, et al. Rapid onset of bronchodilation in COPD: a placebo-controlled study comparing formoterol (Foradil Aerolizer) with salbutamol (Ventodisk). *Respir Med*. 2001;95(10):817-21.
23. Matera MG, Cazzola M, Vinciguerra A, Di Perna F, Calderaro F, Caputi M, et al. A comparison of the bronchodilating effects of salmeterol, salbutamol and ipratropium bromide in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol*. 8. England 1995. p. 267-71.