

Eficiența și inofensivitatea tratamentului de lungă durată cu bronhodilatatoare și fenspirid al bolnavilor de bronhopneumopatie cronică obstructivă

Gh. Necula¹, V. Remiș²

¹Catedra Medicină internă nr. 6, USMF „Nicolae Testemițanu”

²Universitatea Liberă Internațională a Moldovei

Effectiveness and Safety of Long-Term Treatment with Bronchodilators and Fenspirid in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

The study included 60 patients with COPD grade II. In the first stage of the study, the patients were monitored during exacerbation of COPD; in stage 2 – in ambulatory conditions (for 6 months) during clinical remission of the disease. Depending on the administered treatment the patients were randomized into 3 groups. Group I included 20 patients with COPD who administered bronchodilator Salmeterol, group II – 20 patients who received the combined drug Seretide, group III – 20 patients with COPD who received Fenspirid. Administration of Seretide and Fenspirid contributed to a statistically significant decrease of dyspnoea and the concentration of systemic inflammation markers, decreased the frequency of exacerbations, improved the indices of FEV₁, enhanced the effectiveness of the basic curative therapy and improved patients' quality of life.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, Salmeterol, Fenspirid, Seretide.

Эффективность и безопасность длительного применения бронхорасширяющих средств и фенспирида при хронической обструктивной болезни легких

Обследовано 60 больных ХОБЛ II степени тяжести. На первом этапе, в период обострения хронической обструктивной болезни легких, проводился мониторинг пациентов в условиях стационара, на втором – в амбулаторных условиях в период клинической ремиссии заболевания (в течение 6 месяцев). В зависимости от метода лечения методом рандомизации были сформированы 3 группы наблюдения. В I группу были включены 20 пациентов с ХОБЛ, получавших бронходилататор Сальметерол, во II группу – 20 пациентов, получавших комбинированный препарат Серетайд, в III группу – 20 пациентов, получавших Фенспирид. Применение в комплексной терапии хронической обструктивной болезни легких препаратов Серетайд и Фенспирид способствовало статистически достоверному уменьшению одышки и концентрации системных маркеров воспаления, улучшению ОФВ₁ и снижению частоты обострений.

Ключевые слова: легкии болезни хронические обструктивные, Сальметерол, Фенспирид, Серетайд.

Introducere

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPCO) în prezent ocupă un loc aparte în structura tuturor cauzelor mortalității din statele înalt dezvoltate, fapt care accentuează importanța medicală și socio-economică a patologiei date [1, 6, 7]. Conform unui șir de studii recent efectuate, în țările europene morbiditatea de BPCO a bărbaților cu vârsta mai mare de 45 ani este de la 8,4 până la 13,1% [4, 5]. Letalitatea prin BPCO ocupă al 4-lea loc dintre cauzele de deces, prezentând aproximativ 4% din structura letalității generale [9, 10]. Exacerbarea maladiei este cauza de bază a adresărilor la medic de către pacienții cu BPCO și frecvent necesită nu numai indicarea unui tratament medicamentos, dar și spitalizare. Exacerbările frecvente conduc la scăderea calității vieții și progresarea rapidă a maladiei [2, 3, 8]. În legătură cu aceasta, lărgirea arsenalului de medicamente și alegerea celor mai eficiente dintre ele reprezintă un aspect important în perfecționarea tratamentului și profilaxia exacerbărilor BPCO.

Scopul studiului: aprecierea eficienței și a inofensivității tratamentului de lungă durată cu Salmeterol, Seretide și Fenspirid a bolnavilor de BPCO.

Material și metode

Au fost examinați 60 de pacienți cu BPCO de gradul II (49 bărbați, 11 femei cu vârsta cuprinsă între 35 și 60 ani, vârsta

medie a constituit $44,0 \pm 2,0$ ani), care s-au adresat în secțiile de profil terapeutic al Spitalului Clinic al Ministerului Sănătății al RM. Durata maladiei de bază a variat între 10 și 20 ani. La majoritatea pacienților (60%) anamneza BPCO a depășit 10 ani (durata medie a maladiei a constituit $15,0 \pm 2,0$ ani). Au fost calificați ca și fumători înveterați 45 (75%) dintre pacienții examinați, (durata medie a fumatului a constituit $16,5 \pm 1,5$ ani). Prezența noxelor profesionale (praful, variații mari de temperatură, substanțe chimice volatile etc.) au fost depistate în anamneză la 45 (75%) pacienți. Examinarea pacienților, incluși în studiu, s-a efectuat în 2 etape: la 1 etapă pacienții erau supravegheați în staționar pe parcursul perioadei de exacerbare a BPCO; la etapa a 2-a – în condiții de ambulator (pe o durată de 6 luni) în perioada de remisiune clinică a maladiei. În dependență de tratamentul administrat, pacienții au fost randomizați în 3 loturi. Lotul I a inclus 20 de pacienți cu BPCO, care au administrat preparatul bronhodilatator Salmeterol (*Servent*, produs de firma „Glaxo Wellcome”), câte 50 mcg, de 2 ori pe zi. Lotul II a inclus 20 de pacienți, care au fost tratați cu preparatul combinat Seretide (salmeterol 50 mcg + fluticazon 250 mcg), de 2 ori pe zi. Lotul III a fost format din 20 de pacienți cu BPCO, care au administrat Fenspirid (produs de firma „Servier”, Franța), în doză de 160 mg/zi, în 2 prize. Toți pacienții cu BPCO au fost examinați complex la momentul internării și peste 6 luni au fost stabilite:

6 simptome clinice, cuantificate în puncte; parametrii funcției respirației externe (FRE); evaluarea sistemului antioxidant sanguin (SAO) și a concentrației dialdehidei malonice (DAM), a cantității proteinei C-reactive (PCR). Toate examinările au fost efectuate în dinamică: inițial – la momentul internării pacienților, apoi după 3 săptămâni de tratament și peste 3 și 6 luni în condiții de ambulator. FRE a fost apreciată conform următorilor parametri: capacitatea vitală pulmonară (CVP), volumul expirator maxim într-o secundă (VEMS), indicele Tiffneau (VEMS/CVP). Cantitatea PCR s-a determinat prin metoda de latex aglutinare cu folosirea reactivelor produse de firma „Daac”. Caracteristica demografică și factorii de risc ai pacienților, incluși în studiu sunt prezentate în tab. 1.

Tabelul 1

Caracteristica demografică și factorii de risc ai pacienților incluși în studiu

Parametrii clinici și factorii de risc	Lotul I (n = 20)	Lotul II (n = 20)	Lotul III (n = 20)
Vârsta medie	44,5 ± 2,0	43,5 ± 2,0	44,0 ± 2,0
Durata medie a maladiei, ani	15,5 ± 2,0	14,5 ± 2,0	15,0 ± 2,0
Numărul mediu de exacerbări într-un an	2,42 ± 0,18	2,59 ± 0,19	2,61 ± 0,14
Durata medie a fumatului, ani	17,0 ± 1,5	16,0 ± 1,5	16,5 ± 1,5
VEMS, % din valoarea normală	58,3 ± 2,1	57,9 ± 1,9	59,1 ± 2,3
SAO, %	39,0 ± 2,7	38,3 ± 2,3	40,3 ± 2,2
Testul cu bronhodilatator, % de majorare a VEMS	6,9 ± 1,1	6,8 ± 1,2	5,9 ± 0,8

Notă: divergențele indicilor tuturor 3 loturi sunt statistic neveridice (p > 0,1).

Cu scop de monitorizare a inofensivității administrării bronhodilatatoarelor și a Fenspiridului au fost efectuate investigații clinice de laborator și biochimice uzuale, indicii FRE la începutul și la finele studiului.

Prelucrarea statistică a rezultatelor obținute a fost efectuată cu ajutorul programului „Statistica 7.0”, au fost apreciate valorile medii ale indicilor examinați, eroarea valorilor medii, eroarea standard cu examinarea ulterioară a divergențelor între loturi, conform criteriului t-Student. Divergența se consideră veridică pentru p < 0,05.

Rezultate și discuții

Dinamica modificărilor indicilor clinici de laborator și a parametrilor spirografici ai funcției respirației externe pe fundalul diferitor scheme de tratament, aplicate în exacerbarea BPCO a demonstrat, că la finele curei de tratament a exacerbării, semnele subiective ale maladiei (tusea, expectorația sputei, dispneea) au regresat semnificativ în toate 3 loturi, dar în lotul, care a administrat Seretide, parametrii examinați au regresat mai accelerat versus bolnavii din loturile I și III.

Administrarea programului de tratament complex cu Seretide în exacerbarea BPCO, a determinat diminuarea de 2,1 ori a tusei către ziua a 21-a de tratament, cantitatea de spută expectorată s-a micșorat de 3,6 ori, dispneea a diminuat de 2 ori. La bolnavii din loturile I și III, tratați cu Salmeterol și Fenspirid, respectiv, parametrii examinați de asemenea s-au modificat, dar mai puțin exprimat. La bolnavii tratați cu Fenspirid (lotul III), s-a înregistrat diminuarea cantității de raluri pulmonare uscate de la 2,58 ± 0,21 până la 0,98 ± 0,18

puncte (p < 0,001), pe când la pacienții lotului I, acest indice s-a micșorat de la 2,42 ± 0,25 până la 1,78 ± 0,33 puncte (p > 0,1), iar la cei din lotul II – de la 2,53 ± 0,27 până la 0,91 ± 0,13 puncte (p < 0,001).

Cu toate că a fost obținută remisiunea simptomelor clinice ale maladiei, bronhoscopia efectuată repetat, după 3 săptămâni de la tratamentul administrat, a constatat persistența modificărilor inflamatorii ale mucoasei bronșice în toate 3 loturi, dar mai puțin exprimate la pacienții lotului II.

Dinamica simptomelor clinice de bază la pacienții cu BPCO, pe parcursul tratamentului de lungă durată, este prezentată în tab. 2.

Tabelul 2

Dinamica simptomelor clinice pe parcursul tratamentului de ambulator

Indicele evaluat	Lotul I (n = 20)	Lotul II (n = 20)	Lotul III (n = 20)
Tusea, puncte: inițial	1,44 ± 0,13	1,45 ± 0,13	1,47 ± 0,11
după 3 luni	1,27 ± 0,10	1,18 ± 0,11	1,21 ± 0,12
după 6 luni	1,18 ± 0,11	0,60 ± 0,13***	0,62 ± 0,12***
Sputa, puncte: inițial	1,40 ± 0,14	1,35 ± 0,11	1,33 ± 0,12
după 3 luni	1,18 ± 0,10	0,80 ± 0,09	0,79 ± 0,07***
după 6 luni	0,98 ± 0,08	0,29 ± 0,07***	0,31 ± 0,06***
Dispneea, puncte: inițial	1,46 ± 0,15	1,41 ± 0,14	1,49 ± 0,12
după 3 luni	1,24 ± 0,14	0,85 ± 0,13	0,88 ± 0,09***
după 6 luni	1,03 ± 0,12	0,65 ± 0,10***	0,68 ± 0,09***

Notă: * - p < 0,05; *** - p < 0,001 divergențele indicilor inițiali și după 3 și 6 luni sunt veridice.

La finele a 6 luni de tratament, în lotul I tusea a diminuat de 1,2 ori, cantitatea de spută expectorată s-a micșorat de 1,4 ori, dispneea a diminuat de 1,4 ori, în lotul II – de 2,4; 4,6 și 2,2 ori, în lotul III – 2,4; 4,3 și 2,2 ori, respectiv.

Evaluarea sumară a intensității semnelor principale (tusea, expectorațiile, dispneea) ale BPCO a fost exprimată prin indicii cumulativ. Datele obținute sunt prezentate în tab. 3.

Tabelul 3

Dinamica indicelui cumulativ al simptomelor clinice principale

Loturile de bolnavi	Inițial	După 3 luni de tratament	După 6 luni de tratament
Lotul I (n = 20)	4,30 ± 0,14	3,69 ± 0,11***	3,19 ± 0,10***
Lotul II (n = 20)	4,21 ± 0,13	2,83 ± 0,11***	1,54 ± 0,10***
Lotul III (n = 20)	4,29 ± 0,12	2,88 ± 0,09**	1,61 ± 0,09

Notă: ** - p < 0,01; *** - p < 0,001 divergențele indicilor inițiali și după 3 și 6 luni sunt veridice.

Conform datelor prezentate în tabelul 3, la pacienții din lotul I, indicele cumulativ a diminuat de la 4,30 ± 0,14 până la 3,69 ± 0,11 puncte, sau de 1,2 ori (p < 0,001) la finele lunii a 3-a de tratament, iar către finele lunii a 6-a de tratament – până la 3,19 ± 0,10 puncte (de 1,3 ori, p < 0,001). La pacienții din lotul II acest parametru s-a micșorat de la 4,21 ± 0,13 până la 2,83 ± 0,11 puncte (de 1,5 ori; p < 0,001) în primele 3 luni de tratament și până la 1,54 ± 0,10 puncte (de 2,7 ori, p < 0,001) după 6 luni de tratament cu Seretide. La pacienții din lotul III – de la 4,29 ± 0,12 până la 2,88 ± 0,09 puncte (de 1,5 ori; p < 0,001) în primele 3

luni de tratament și până la $1,61 \pm 0,09$ puncte (de 2,7 ori, $p < 0,001$) în următoarele 3 luni.

Către finele primelor 3 luni de tratament, la pacienții din lotul I citoza în sputa indusă s-a micșorat de 1,4 ori, iar concentrația relativă a neutrofilelor în spută nu s-a modificat statistic concludent, a diminuat de la $79,3 \pm 4,2\%$ până la $68,5 \pm 4,3\%$; $p > 0,1$; modificări statistic neveridice au avut loc și la pacienții din lotul II, unde citoza s-a micșorat de 1,5 ori, iar partea de neutrofile – de la $80,5 \pm 5,0\%$ până la $67,3 \pm 4,6\%$; $p > 0,1$. La pacienții care au administrat Fenspirid, către finele lunii a 3-a de tratament, citoza în sputa indusă s-a micșorat de 3,3 ori, valoarea procentuală a neutrofilelor s-a micșorat de la $81,2 \pm 2,2\%$ până la $59,7 \pm 2,0\%$ ($p < 0,001$). Dinamica concentrației proteinei C reactive (PCR) în serul sanguin al pacienților din loturile I și II s-a modificat neesențial după 3 luni de tratament și a revenit la normă la 40% și la 50%, respectiv, pe când la pacienții tratați cu Fenspirid s-a constatat scăderea statistic autentică ($p < 0,01$) a acestui indice, PCR s-a micșorat către luna a 3-a de tratament la 70% cazuri.

Utilizarea Fenspiridului în tratamentul complex al pacienților cu BPCO a accelerat normalizarea indicilor biochimici ai inflamației, comparativ cu preparatele administrate în loturile I și II (salmeterol și Seretide, respectiv). Către finele lunii a 3-a de tratament, la pacienții tratați cu Fenspirid nivelul acizilor sialici s-a micșorat de la $220,2 \pm 2,2$ până la $184,9 \pm 2,3$ un. ($p < 0,001$), nivelul seromucoizilor – de la $0,308 \pm 0,04$ până la $0,220 \pm 0,03$ un. ($p < 0,001$), al fibrinogenului – de la $4,4 \pm 0,26$ până la $3,5 \pm 0,28$ g/l ($p < 0,001$). În loturile I și II de asemenea s-a remarcat regresivitatea indicilor de fază acută a inflamației, dar mai puțin exprimată. Astfel, nivelul acizilor sialici s-a micșorat de la $219,3 \pm 3,5$ până la $202,8 \pm 3,5$ un. ($p > 0,1$) în lotul I și de la $221,4 \pm 3,7$ până la $198,2 \pm 3,3$ un. ($p > 0,1$) în lotul II; nivelul seromucoizilor – de la $0,314 \pm 0,10$ până la $0,302 \pm 0,06$ un. ($p > 0,1$) în lotul I și de la $0,310 \pm 0,11$ până la $0,299 \pm 0,09$ un. ($p > 0,1$) în lotul II; nivelul fibrinogenului – de la $4,6 \pm 0,3$ până la $4,1 \pm 0,4$ g/l ($p > 0,1$) și de la $4,6 \pm 0,4$ până la $4,0 \pm 0,6$ g/l ($p > 0,1$) în loturile I și II, respectiv. Nivelul PCR, după părerea noastră, constituie cel mai informativ indice, care reflectă activitatea inflamației la bolnavii cu BPCO și care corelează cu diminuarea semnelor clinice ale maladiei și cu evoluția ulterioară a lor.

Un factor major în dezvoltarea și menținerea inflamației în patogenia BPCO este dezechilibrul dintre procesele de peroxidare lipidică (POL) și ale sistemului de protecție antioxidantă (SAO), de aceea este importantă urmărirea dinamicii parametrilor sistemelor respective sub influența tratamentului. La pacienții din lotul III, către finele perioadei de spitalizare, s-a înregistrat creșterea statutului antioxidant total. O dinamică pozitivă a parametrilor statutului antioxidant a fost remarcată la 75% dintre pacienții, tratați cu Fenspirid, versus 45% și 50% dintre pacienții tratați cu salmeterol și Seretide, respectiv. Nivelul DAM de asemenea a regresat mai pronunțat la pacienții din lotul III.

BPCO se caracterizează prin limitarea fluxului aerian, cauzată de obstrucția parțial reversibilă a căilor respiratorii, care cu timpul progresează. Eficacitatea schemelor de tratament, examinate asupra dereglărilor morfopatologice respective

a fost apreciată conform dinamicii indicilor FRE (VEMS, CVP). Către finele lunii a 3-a de tratament, indicele mediu al VEMS s-a majorat cu $134,2 \pm 11,5$ ml în comparație cu cel inițial la pacienții lotului III, la pacienții lotului I creșterea acestui indice a constituit numai $86,5 \pm 11,3$ ml ($p < 0,001$), iar în lotul II – $97,8 \pm 10,7$ ml ($p < 0,001$). Modificarea CVP a corelat cu dinamica VEMS, și către finele lunii a 6-a de tratament CVP a crescut cu $2,99 \pm 0,05$ l în lotul pacienților, care administrau Fenspiridul, cu $1,24 \pm 0,07$ l la pacienții din lotul II ($p < 0,001$) și numai cu $1,12 \pm 0,06$ l la pacienții din lotul I ($p < 0,001$).

Evaluarea prin testul de mers timp de 6 minute, după 6 luni de tratament cu Fenspirid, a arătat creșterea indicelui distanței medii parcurse de pacient de la $462,3 \pm 16,1$ până la $611,3 \pm 14,1$ m ($p < 0,001$), precum și valoarea distanței parcurse raportată la distanța prezisă – de la $83,8 \pm 1,26$ până la $109,5 \pm 1,41\%$ ($p < 0,001$). Creșterea toleranței la efort fizic s-a păstrat în lotul respectiv pe toată perioada de supraveghere. Ca rezultat al tratamentului de durată cu Fenspirid la bolnavii cu BPCO stadiul II, s-a înregistrat creșterea esențială a valorii VEMS (de la $68,32 \pm 4,02$ până la $84,05 \pm 2,63\%$; $p < 0,05$), confirmat prin creșterea toleranței la efort fizic.

Un criteriu important al eficacității tratamentului la pacienții cu BPCO este adresabilitatea pentru asistență medicală și numărul de zile cu incapacitate de muncă. A fost stabilit că 75% dintre pacienții din lotul III nu au avut exacerbări ale maladiei, iar 25% au avut exacerbări ușoare, fără necesitate de spitalizare. Toate exacerbările se caracterizau prin majorarea tusei, majorarea neînsemnată a eliminării de spută, dispneea a fost apreciată la 0,6 puncte. Numărul zilelor cu incapacitate de muncă a constituit în medie $7,1 \pm 0,6$ ($p < 0,001$) la un muncitor pentru întreaga perioadă de evidență. În lotul I numai 45% dintre pacienți nu au avut exacerbări, indice de 1,6 ori mai mic decât în lotul III. Restul pacienților (55%) au suportat câte 1-2 exacerbări de gravitate medie-gravă, însoțite de hipertermie, majorarea intensității tusei, majorarea cantității de spută expectorată, dispneea fiind de 2,6 puncte. Numărul zilelor cu incapacitate de muncă a constituit $15,1 \pm 0,8$ pentru un muncitor, indice de 2,1 ori mai mare, decât în lotul de pacienți, care a administrat Fenspirid. În lotul II, care a utilizat Seretide, nu au avut exacerbări 55% dintre pacienți, iar 45% au avut 1-2 exacerbări de gravitate ușoară sau medie, cu tuse de intensitate medie, eliminări reduse de spută și dispnee de 2,3 puncte. În acest lot numărul mediu de zile cu incapacitate de muncă a constituit $12,9 \pm 0,9$ zile, adică de 1,8 ori mai mare decât în lotul III.

Frecvența exacerbărilor maladiei la pacienții cu BPCO, stadiul II, care au utilizat Fenspirid, s-a micșorat de la $2,61 \pm 0,14$ până la $1,13 \pm 0,12$; $p < 0,001$, sau de 2,3 ori. La pacienții din lotul I, acest indice s-a micșorat de 1,2 ori (de la $2,42 \pm 0,18$ până la $1,98 \pm 0,14$; $p > 0,05$) și de 1,4 ori (de la $2,59 \pm 0,19$ până la $1,90 \pm 0,17$; $p > 0,05$) la pacienții din lotul II.

Diminuarea semnelor clinice ale maladiei și stabilizarea parametrilor respirației externe au influențat favorabil indicii calității vieții. Tratamentul complex cu Fenspirid a ameliorat calitatea vieții pacienților conform indicilor, care caracterizează sănătatea fizică și psihică. După 6 luni de tratament complex

cu Fenspirid, s-a constatat majorarea statistic concludentă a indicelui somn/repaus de la $48,7 \pm 3,3$ până la $55,9 \pm 3,5$ ($p < 0,01$), majorarea statistic concludentă a stării spirituale de la $53,3 \pm 2,2$ până la $59,2 \pm 2,4$ ($p < 0,01$), a parametrilor de efectuare a activităților habituale de la $56,8 \pm 2,0$ până la $59,3 \pm 2,5$ ($p < 0,01$), a activității fizice de la $43,9 \pm 2,4$ până la $46,9 \pm 2,5$ ($p < 0,01$), a activității psihice de la $51,9 \pm 2,1$ până la $53,5 \pm 2,0$ ($p < 0,01$) și scăderea indicelui de dependență de medicamente și servicii medicale de la $44,3 \pm 0,8$ până la $40,5 \pm 0,9$ ($p < 0,001$). Evaluarea calității vieții la pacienții, care au administrat tratament cu Salmeterol și Seretide nu a demonstrat dinamică pozitivă și statistic concludentă între valorile inițiale și valorile postcurative, după 6 luni de tratament.

Toleranța tratamentului de lungă durată cu Fenspirid a fost bună, 1 (5%) pacient din 20 a acuzat, în primele zile de tratament, senzație de amărăciune în gură, cefalee, senzație de greutate în hipocondrul drept. Nici un pacient, care a administrat Fenspirid, nu a prezentat majorarea nivelurilor de aminotransferaze, creatinină sau modificări patologice în hemogramă. Toate reacțiile adverse au fost minime și nu au necesitat tratament de corecție sau stoparea administrării Fenspiridului.

Astfel, administrarea de lungă durată a Fenspiridului a condus la diminuarea manifestărilor clinice ale maladiei și alurei progresării ei, diminuarea activității procesului inflamator, ameliorarea drenării bronhiilor. Tratamentul cu Fenspirid poate fi considerat în calitate de metodă de bază și profilaxie secundară a BPCO, care permite de a stabili funcția de drenare a bronhiilor la nivelul maximum posibil pentru pacienții dați și astfel permite de a controla evoluția maladiei.

Concluzii

1. Administrarea Fenspiridului și Seretide-ului în tratamentul exacerbărilor BPCO contribuie la micșorarea statistic autentică a dispneei și a concentrației markerilor inflamației sistemice, la ameliorarea VEMS, la micșorarea frecvenței exacerbărilor.

2. Includerea remediilor Fenspirid și Seretide în programul standard de tratament al pacienților cu BPCO, stadiul II, potențează eficacitatea curativă a terapiei de bază.

3. Includerea remediilor Fenspirid și Seretide în programul standard de tratament al pacienților cu BPCO, stadiul II, favorizează ameliorarea indicilor respirației externe și influențează pozitiv calitatea vieții pacienților.

Bibliografie

1. Anzueto AR, Schaberg T. Clinician's manual on acute exacerbations of chronic bronchitis. Science Press Ltd, 2003;64.
2. Baiter MS, LaForge J, Low DE, et al. Canadian guidelines for management of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Can Respir J*. 2003;10(suppl B):3B-22B.
3. Celli BR, Mac Nee W, Agusti AG, et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur. Respir. J*. 2004;23:932-946.
4. Lirsac B, Benezet O, Dansim E, et al. Evaluation and symptomatic treatment of surinfectious exacerbations of COPD: preliminary study of antibiotic treatment combined with Fenspiride (Pneumorel 80mg) versus placebo. *Rev Pneumo Clin*. 2000;56(1):17-24.
5. de Marco R, Accordini S, Cerveri I, et al. European Community Respiratory Health Survey Study Group. An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD Stages. *Thorax*. 2004;59:120-125.
6. Волкова ЛИ. Опыт применения фенспирида (эреспала) при обострении хронического бронхита. *Клиническая фармакология и терапия*. 2000;5:65-68.
7. Емельянов АВ. Диагностика и лечение обострений хронической обструктивной болезни легких. *Российский медицинский журнал*. 2005; 228(4):183-189.
8. Куницына ЮЛ, Шмелев ЕИ. Противовоспалительная терапия больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2003;2:111-116.
9. Павлицук СА, Лукошников ТВ, Туник ЕН, и др. Медико-социальное значение хронической обструктивной болезни легких на Кубани. *Пульмонология*. 2003;1:71-75.
10. Рачинский СВ, Волков ИК, Симонова ОИ. Принципы и стратегия терапии хронических воспалительных бронхолегочных заболеваний. *Российский медицинский журнал*. 2004;663-667.

Gheorghe Necula, laborant superior

Catedra Medicină internă nr. 6

USMF „Nicolae Testemițanu”

Chișinău, Str. A. Pușkin, 51

Tel.: 267024

E-mail: n_gheorghe@mail.ru

Recepționat 16.04.2010