

# Eficacitatea clinică a citoprotectorului miocardic Trimetazidina MB în tratamentul pacienților cu bronhopneumopatie cronică obstructivă, complicată cu cord pulmonar cronic

\*S. Butorov, V. Gonciar, I. Butorov, N. Condaruc

Department of Occupational Diseases, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology  
Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University  
51, Puskin Street, Chisinau, Republic of Moldova

\*Corresponding author: nc3@mail.ru. Manuscript received June 06, 2012; revised August 17, 2012

## Trimetazidine in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease complicated by chronic pulmonary heart disease

The conducted research included 55 patients with severe and moderate degrees of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), treated with cytoprotector – trimetazidine in combination with basic therapy. During the investigation, it was determined that including a dose of 35 mg of trimetazidine (Preductal MB, "Servier" France) twice a day into the complex therapy of patients with severe and moderate degrees of COPD, provided a faster regression of clinical symptoms, reducing lung hypertension and decreasing morphofunctional heart changes.

**Key words:** COPD, chronic pulmonary heart, trimetazidine.

## Клиническая эффективность миокардиального цитопротектора Триметазидина МВ в лечении больных хронической обструктивной болезнью легких, осложненной хроническим легочным сердцем

Были исследованы 55 пациентов с ХОБЛ средней и тяжелой степени тяжести, которым было проведено лечение цитопротектором – триметазидином на фоне базисной терапии. В процессе проведенного исследования установлено, что включение в комплексную терапию больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения триметазидина (Предуктал МВ, "Servier", Франция) в дозе 35 мг, 2 раза в сутки способствует более быстрой регрессии клинических симптомов заболевания, уменьшению проявлений легочной гипертензии и морфофункциональных изменений сердца.

**Ключевые слова:** ХОБЛ, хроническое легочное сердце, триметазидин.

### Introducere

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPCO), la etapa actuală este asociată cu creșterea constantă a morbidității, prevalenței, pierderii forțelor apte de muncă și a mortalității. Cu toate acestea, în prezent, prejudiciile sociale și economice veridice, cauzate de patologia dată este imposibil de a le evalua pe deplin. Prevalența BPCO în populația generală atinge cca 1%, fiind în creștere cu vârsta, atinge 10% în rândul persoanelor de 40 de ani și mai mult [1]. Conform prognosticului experților din OMS, în anul 2020, BPCO va ocupa locul 3 printre cauzele morbidității și mortalității în lume [4].

Aceasta este determinată într-o măsură majoră de răspândirea fumăturii în asociere cu schimbările evolutive ale situației demografice la nivel mondial, care sunt reprezentate de îmbătrânirea populației, fenomenul dat fiind mai evident în țările dezvoltate și în curs de dezvoltare.

BPCO este asociată destul de des cu afectarea sistemului cardiovascular. Nu prezintă îndoială faptul că unul din factorii primordiali ai patogenezei insuficienței miocardice ai ventriculelor drept și stâng în asociere cu BPCO, este miocardiostrofia hipoxică, care duce la disfuncția miocardului, însă metodele corecției miocardiostrofiei hipoxice în BPCO nefiind încă elucidate pe deplin. Luând în considerație cele expuse anterior, noi am întreprins o încercare de a utiliza trimetazidina pentru ameliorarea stării miocardului la pacienții cu BPCO.

**Scopul** studiului dat este de a optimiza tratamentul pa-

cienților cu BPCO cu evoluție de gravitate medie și gravă, administrându-i citoprotectorul miocardic – (Preductal MB, „Servier”, Franța).

### Material și metode

S-au examinat 55 de pacienți cu BPCO (53 bărbați și 2 femei) cu vârsta de la 49 până la 61 de ani, vârsta medie fiind de  $57,8 \pm 2,4$  ani. Toți pacienții au fost fumători (indexul fumătorului este  $249,6 \pm 17,5$ ; cantitatea de pachete/an este de  $39,1 \pm 1,8$ ). BPCO cu evoluție de gravitate medie a fost stabilită la 32 de pacienți, cu evoluție gravă – la 23 de pacienți. Lotul de control a fost constituit din 20 de persoane practic sănătoase.

Tuturor pacienților li s-a efectuat investigația electrocardiografică (ECG) și monitorizarea ECG-Hollter (ECG-HM) cu scopul aprecierii ritmului cardiac, frecvenței contracțiilor cardiace, caracterul schimbărilor părții finale a complexului ventricular și durata intervalului QT. Investigația ECG s-a efectuat cu aparatul „Polispectr” (Rusia). Distrofia miocardului ventriculului drept a fost demonstrată prin prezența undei T pozitive în derivația aVR (la excluderea infarctului miocardic). Investigația ecocardiografică (ECOCG) a fost efectuată cu scopul de a evalua starea funcțională a miocardului în regimurile B și M de scanare cu aparatul Aloka SSD-650, conform metodicii habituale. Au fost cercetați indicii ECOCG, care caracterizau dimensiunile cavităților cordului, grosimea peretilor, funcțiile sistolică și diastolică atât ale ventriculului

drept, cât și stâng. Aprecierea grosimii pereților și dimensiunilor cavităților cardiace în fazele de sistolă și diastolă au fost efectuate conform recomandărilor Comitetului American de experți în ECOCG. Volumele reziduale ale ventriculului stâng (VTS, VTD), volum bătaie (VB), fracția de ejeție (FE) au fost calculate după metoda lui Simpson. Funcția diastolică a ventriculelor drept și stâng a fost evaluată prin examinarea Doppler, estimând respectiv fluxul sanguin transtricuspidal și transmitral în regimurile de impuls și de unde continue.

Intensitatea peroxidării oxidative a lipidelor (POL) s-a determinat în dependență de cantitatea aldehidei malonice (MDA), concentrația căreia s-a evoluat după metoda colorimetrică cu utilizarea acidului tiobarbituric. Pentru studierea sistemului enzimatic de apărare antioxidantă a organismului, s-au utilizat metodele de determinare a superoxidismutazei (SOD) și a catalazei (KAT) în membranele eritrocitare.

Conform principiilor medicinei bazate pe dovezi, pentru aprecierea eficacității trimetazidinei în tratamentul pacienților cu BPCO, toți pacienții au fost divizați aleator în 2 loturi omogene după vârstă și tabloul clinic. Astfel, I lot (de bază) – 29 de pacienți cărora li s-a administrat trimetazidina MB (doza de 35 mg de 2 ori/zi, timp de 3 luni) pe fundal de tratament standard (bronholitice, glucocorticoizi inhalatori, antibioticoterapia în funcție de indicii clinici), al II lot (de comparație) – 26 de pacienți au administrat doar tratamentul standard.

### Rezultatele studiului

Conform duratei, gradului de gravitate, intensității manifestărilor clinice cardiorespiratorii, ambele loturi de pacienți

cu BPCO sunt omogene, diferența statistică între ele fiind nesemnificativă ( $p > 0,1$ ).

În tabloul clinic al majorității pacienților cu BPCO, cărora li s-a administrat trimetazidină, s-a atestat o dinamică pozitivă evidentă: a avut loc tendința spre regresia mult mai rapidă a dispneei (la  $11,2 \pm 0,3$  zi de tratament în I lot și la  $14,8 \pm 0,6$  zi în al II lot;  $p < 0,01$ ), dispariția mai precoce a edemelor în decompensarea cordului pulmonar cronic (în I lot la  $19,1 \pm 1,2$  zi, în al 2-lea lot la  $24,8 \pm 1,0$  zi,  $p < 0,05$ ), s-a atestat o diminuare considerabilă a disritmiilor, palpitațiilor cardiace, ameliorarea stării generale.

La pacienții examinați au fost determinate modificările structural-funcționale ale stării miocardului, ce se caracterizau prin îngroșarea peretelui și dilatarea ventriculului drept, hipertrofia concentrică a ventriculului stâng și dilatarea atriului stâng.

Examinarea ECOCG a pacienților a permis constatarea că la 74,5% dintre ei s-a atestat hipertensiunea pulmonară –  $PmAP \geq 20$  mm Hg ( $28,8 \pm 1,0$  mm Hg.), care în majoritatea cazurilor avea un caracter moderat.

Dinamica indicilor ECOCG ai pacienților examinați pe fundal de tratament administrat este reprezentată în tabelul 1. Conform indicilor inițiali care caracterizau funcțiile sistolică și diastolică a ventriculelor drept și stâng, loturile sunt omogene, diferența statistică între ele fiind nesemnificativă ( $p > 0,1$ ).

Administrarea de durată a trimetazidinei exercită un efect benefic asupra indicilor structural-funcționali ai ventriculului stâng în lotul de comparație. Pe întregul parcurs al cercetării a

Tabelul 1

Dinamica indicilor ECOCG ai pacienților examinați pe fundal de tratament administrat ( $M \pm m$ )

Indicii	Lotul de control (n = 20)	Pacienții BPCO			
		Până la tratament		După tratament	
		Lotul nr. 1 (n = 29)	Lotul nr. 2 (n = 26)	Lotul nr. 1 (n = 29)	Lotul nr. 2 (n = 26)
PmAP, mm Hg	$16,1 \pm 1,2$	$28,7 \pm 1,1$	$28,9 \pm 0,9$	<b><math>20,6 \pm 0,6^{***}</math></b>	<b><math>22,8 \pm 0,7^{***}</math></b>
DTD VD, mm	$19,8 \pm 0,6$	$25,4 \pm 0,4$	$25,9 \pm 0,5$	<b><math>24,5 \pm 0,2^*</math></b>	$25,7 \pm 0,4$
DTS VD, mm	$13,8 \pm 0,5$	$18,9 \pm 0,5$	$19,2 \pm 0,6$	$17,7 \pm 0,4$	$18,9 \pm 0,5$
GPA VD, mm	$3,92 \pm 0,1$	$5,88 \pm 0,3$	$5,98 \pm 0,2$	$4,28 \pm 0,2$	$5,44 \pm 0,2$
RVET, ms	$331 \pm 5,4$	$351 \pm 4,7$	$350 \pm 5,9$	<b><math>338 \pm 3,9^*</math></b>	$348 \pm 4,9$
DTD AD, mm	$26,4 \pm 1,0$	$34,8 \pm 1,3$	$35,1 \pm 1,2$	<b><math>28,7 \pm 1,1^{***}</math></b>	$32,7 \pm 1,4$
TV E/A VD	$1,56 \pm 1,2$	$1,05 \pm 0,02$	$1,02 \pm 0,03$	<b><math>1,30 \pm 0,01^{***}</math></b>	$1,09 \pm 0,02$
MMVS, g	$106,1 \pm 1,1$	$140,0 \pm 1,6$	$142,2 \pm 2,1$	<b><math>136,1 \pm 0,9^*</math></b>	$139,8 \pm 2,9$
DTD VS, mm	$47,9 \pm 1,3$	$54,6 \pm 1,2$	$55,1 \pm 1,3$	<b><math>49,8 \pm 1,6^*</math></b>	$52,4 \pm 1,1$
DTS VS, mm	$28,9 \pm 1,5$	$32,1 \pm 0,8$	$33,1 \pm 1,2$	$30,8 \pm 1,2$	$32,8 \pm 1,4$
VTD VS, ml	$109,8 \pm 2,6$	$126,0 \pm 3,1$	$125,9 \pm 2,9$	<b><math>118,4 \pm 2,0^*</math></b>	$121,6 \pm 2,3$
VTS VS, ml	$40,7 \pm 1,6$	$43,1 \pm 1,4$	$43,3 \pm 1,7$	$41,4 \pm 1,0$	$42,4 \pm 1,3$
GPP VS, mm	$9,2 \pm 0,1$	$10,0 \pm 0,2$	$11,2 \pm 0,1$	<b><math>9,5 \pm 0,1^*</math></b>	$11,1 \pm 0,3$
GSIV, mm	$8,6 \pm 0,1$	$10,3 \pm 0,2$	$10,4 \pm 0,3$	<b><math>9,1 \pm 0,2^{***}</math></b>	$9,9 \pm 0,1$
AS, mm	$25,1 \pm 1,8$	$36,2 \pm 1,5$	$34,8 \pm 0,9$	<b><math>29,8 \pm 1,7^{**}</math></b>	$33,2 \pm 1,9$
FE, %	$64,3 \pm 2,1$	$58,9 \pm 1,0$	$58,7 \pm 1,1$	$62,8 \pm 2,4$	$62,1 \pm 1,7$
MV E/A	$1,59 \pm 0,01$	$1,15 \pm 0,01$	$1,19 \pm 0,02$	<b><math>1,47 \pm 0,02^{***}</math></b>	$1,26 \pm 0,03$

Notă: Diferențele între indicii comparați sunt statistic veridice. \*  $p_1 < 0,05$ ; \*\*  $p_2 < 0,01$ ; \*\*\*  $p_3 < 0,001$ .

avut loc o tendință spre diminuarea dimensiunilor VS și VD. Astfel, VTD VS s-a diminuat cu 6,1% ( $p < 0,05$ ), iar DTD VS – cu 8,8% ( $p < 0,01$ ) respectiv. Dimensiunile AS s-au diminuat de la  $36,2 \pm 1,5$  mm până la  $29,8 \pm 1,7$  mm ( $p < 0,01$ ) ceea ce, posibil, a fost rezultatul ameliorării funcției diastolice a VS. S-a atestat majorarea raportului E/A de la  $1,15 \pm 0,01$  până la  $1,47 \pm 0,02$  ( $p < 0,001$ ), ceea ce este în corelare directă cu creșterea vitezei relaxării active a VS. În lotul cu pacienți, care nu au administrat trimetazidină, s-a înregistrat o altfel de dinamică a indicilor structural-funcționali ai VS. O dinamică pozitivă mai evidentă s-a atestat la analiza funcției diastolice a VD. Spre sfârșitul tratamentului s-a observat o ameliorare a funcției VD, ceea ce s-a manifestat prin micșorarea timpului de relaxare izovolumetrică a VD, în comparație cu indicii inițiali ( $p < 0,01$ ). Tendința spre majorarea vitezei maxime a umplerii diastolice precoce și diminuarea vitezei maxime a umplerii diastolice tardive a dus la creșterea semnificativă a raportului E/A de la  $1,05 \pm 0,02$  până la  $1,30 \pm 0,01$  ( $p < 0,001$ ). Spre deosebire de pacienții din lotul de bază, la pacienții din lotul de comparație nu s-a atestat o modificare semnificativă a acestor indici.

Analiza structurii tulburărilor de ritm la pacienții cu BPCO a demonstrat că extrasistolele supraventriculare sunt diagnosticate destul de des. Astfel, la pacienții din I lot, ele au fost înregistrate la 19 (65,0%) pacienți, iar în al 2-lea lot – la 14 (53,8%). Extrasistolele ventriculare, inclusiv și de gradații înalte, după B. Lown și W. Wolf au fost prezente la 12 (41,3%) pacienți din lotul 1 și la 11 (42,3%) pacienți din lotul 2. Frecvența tahicardiei paroxismale supraventriculare și a paroxismelor de fibrilație atrială a constituit în I lot 6 (20,7%) și 4 (13,8%), iar în lotul 2-5 (19,2%) și 3 (11,5%), respectiv.

Pe fundalul administrării trimetazidinei, în lotul de bază, numărul de extrasistole supraventriculare s-a diminuat cu 26,5% ( $p < 0,05$ ), iar în lotul de comparație – cu 11,6% ( $p < 0,05$ ); numărul de extrasistole ventriculare cu 54,7% ( $p < 0,05$ ) și 28,9% ( $p < 0,05$ ), respectiv. Numărul de paroxisme de tahicardie supraventriculară a regresat cu 55,4% ( $p < 0,05$ ) în lotul de bază și cu 31,3% ( $p < 0,05$ ) în lotul de comparație. La finele curei de tratament, paroxismele de fibrilație atrială în lotul de bază n-au fost înregistrate, în lotul de comparație ele au fost atestate la 2 (7,7%) pacienți.

Tabelul 2

**Localizarea modificărilor distrofice la pacienții cu BPCO conform datelor examinării ECG (M ± m)**

Localizarea (regiunea miocardului)	Numărul pacienților BPCO	
	Nr. absolut	%
Anteroseptală	16	29,1
Apicală	11	20
Laterală	26	47,2
Postero-diafragmală	34	61,8
Absența distrofiei	9	16,4
Total pacienți	55	100

Modificările distrofice în ventriculele drept și stâng au fost depistate la 46 (83,6%) pacienți. Localizarea maximă a modificărilor a revenit zonei postero-diafragmale. Detectarea modificărilor distrofice la pacienții cu BPCO în urma examinării ECG și localizarea lor este prezentată în tabelul 2.

Astfel, cantitatea sumară a zonelor de distrofie, detectate în urma examenului ECG la 55 de pacienți cu BPCO a constituit 87, iar în medie la 1 pacient – 1,6.

În urma tratamentului complex, starea miocardului s-a ameliorat în ambele loturi de pacienți, însă această ameliorare a atins valori semnificative doar în lotul de bază, adică la pacienții cărora li s-a administrat trimetazidina. Datele obținute reflectă o diminuare sumară a zonelor de distrofie și o diminuare a numărului de zone de distrofie per 1 pacient. Dinamica modificărilor distrofice ale miocardului în procesul tratamentului este prezentată în tabelul 3.

Tabelul 3

**Dinamica modificărilor distrofice ale miocardului la pacienții cu BPCO în procesul tratamentului**

Lotul		Numărul de pacienți cu distrofie		Numărul de distrofii	
		Nr. absolut	%	Sumar	La 1 pacient
Până la tratament	Lotul nr.1	24	83,1	43	1,5
	Lotul nr.2	22	84,6	44	1,7
După tratament	Lotul nr.1	20	68,3	31	1,1
	Lotul nr.2	20	76,9	38	1,5

Luând în considerație acțiunea antioxidantă a trime-tazidinei, inițial și după tratament s-a efectuat evaluarea indicilor peroxidării oxidative a lipidelor. În ambele loturi s-a atestat o majorare semnificativă a indicilor de peroxidare oxidativă a lipidelor față de lotul de control. La toți pacienții cu BPCO nivelul de MDA a fost crescut în medie de 2,4 ori, în comparație cu nivelul MDA la persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ). Activitatea antioxidantă generală în plasma sangvină a fost mai joasă la pacienții cu BPCO decât la persoanele sănătoase, și a constituit  $46,4 \pm 0,7\%$  ( $p < 0,001$ ) în lotul de bază și  $47,5 \pm 0,9\%$  ( $p < 0,001$ ) în lotul de comparație. Nivelul KAT la pacienții examinați a fost semnificativ mai jos decât în lotul cu persoane sănătoase ( $5,81 \pm 0,10$  mkg/gHb,  $p < 0,001$  în lotul de bază și  $6,40 \pm 0,15$  mkg/gHb,  $p < 0,001$  în lotul de comparație). Activitatea SOD în ambele loturi a fost diminuată de cca 3,2 ori, comparativ cu valorile persoanelor sănătoase ( $p < 0,001$ ). Tratamentul efectuat a manifestat o acțiune benefică asupra dinamicii indicilor de peroxidare oxidativă a lipidelor la pacienții din ambele grupuri, însă rezultatele au fost incerte. Astfel, pe fundalul tratamentului cu trimetazidină, nivelul MDA a regresat la sfârșitul curei de tratament de 1,7 ori (de la  $3,38 \pm 0,12$  nmol/ml până la  $2,01 \pm 0,11$  nmol/ml;  $p < 0,001$ ). Nivelul de AOA s-a majorat de 1,1 ori (de la  $46,4 \pm 0,7\%$  până la  $50,1 \pm 0,3\%$ ;  $p < 0,001$ ). Activitatea KAT a crescut de 1,1 ori (de la  $5,81 \pm 0,10$  mkg/gHb până la  $6,51 \pm 0,20$  mkg/gHb;  $p < 0,001$ ).

Nivelul de SOD s-a mărit de 1,8 ori (de la  $0,51 \pm 0,01$  mkg/gHb până la  $0,96 \pm 0,02$  mkg/gHb;  $p < 0,001$ ).

Tratamentul de bază, la fel, a influențat pozitiv dinamica nivelului de MDA, care s-a micșorat de 1,1 ori (de la  $3,24 \pm 0,15$  nmol/ml până la  $2,99 \pm 0,13$  nmol/ml;  $p > 0,05$ ), dar el n-a atins valorile normale. Activitatea KAT s-a majorat de 1,01 ori (de la  $6,40 \pm 0,15$  mkg/gHb până la  $6,42 \pm 0,30$  mkg/gHb;  $p > 0,1$ ). Nivelul SOD a crescut de 1,2 ori (de la  $0,54 \pm 0,01$  mkg/gHb până la  $0,65 \pm 0,02$  mkg/gHb;  $p < 0,001$ ) și AOA – de 1,01 ori (de la  $47,5 \pm 0,9\%$  până la  $48,1 \pm 0,7\%$ ;  $p > 0,1$ ).

Dinamica indicilor POL sub influența diferitor scheme de tratament este reprezentată în tabelul 4.

La pacienții din lotul de bază, care pe lângă terapia tradi-

țională au administrat trimetazidină, spre sfârșitul lunii a 3-a de tratament, apariția semnelor de insuficiență cardiacă a fost prezentă la 2 (6,9%) pacienți sau de 3,9 ori mai rar decât în lotul de comparație, unde simptomele insuficienței cardiace au apărut la 7 (26,9%) pacienți.

Absența dinamicii negative a semnelor clinice ale unei insuficiențe cardiace (conservarea statutului inițial al manifestărilor clinice) s-a atestat la 27 (93,1%) pacienți din lotul de bază și la 19 (73,1%) pacienți din lotul de comparație, ceea ce demonstrează o acțiune benefică a trimetazidinei asupra manifestărilor clinice ale cordului pulmonar cronic și o tendință de profilaxie a progresării insuficienței ventriculare drepte la pacienții cu BPCO, și în rezultat, diminuarea spitalizării

Tabelul 4

Dinamica indicilor POL la pacienții examinați în procesul de tratament ( $M \pm m$ )

Indicii	Lotul de control (n=20)	Pacienții BPCO			
		Lotul de bază (n = 29)		Lotul de comparație (n = 26)	
		Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
MDA, nmol/ml	$1,36 \pm 0,04$	$3,38 \pm 0,12$	<b><math>2,01 \pm 0,11^{***}</math></b>	$3,24 \pm 0,15$	$2,99 \pm 0,13$
AOA, %	$53,3 \pm 0,61$	$46,4 \pm 0,7$	<b><math>50,1 \pm 0,3^{***}</math></b>	$47,5 \pm 0,9$	$48,1 \pm 0,7$
SOD, mkg/gHb	$1,63 \pm 0,02$	$0,51 \pm 0,01$	<b><math>0,96 \pm 0,02^{***}</math></b>	$0,54 \pm 0,01$	<b><math>0,65 \pm 0,02^{***}</math></b>
KAT, mkg/gHb	$7,98 \pm 0,14$	$5,81 \pm 0,10$	<b><math>6,51 \pm 0,20^{**}</math></b>	$6,40 \pm 0,15$	$6,42 \pm 0,30$

Notă: Diferențele între indicii comparați sunt statistic veridice. \*  $p_1 < 0,05$ ; \*\*  $p_2 < 0,01$ ; \*\*\*  $p_3 < 0,001$ .

lor din cauza agravării sau apariției manifestărilor clinice ale semnelor de insuficiență cardiacă cronică.

Nu s-a atestat niciun caz de suspendare completă a preparatului din cauza efectelor adverse.

Preparatul a fost bine tolerat și nu a manifestat o acțiune negativă asupra funcției respiratorii externe.

### Concluzii

Asocierea tratamentului standard cu citoprotectorul miocardic trimetazidina a permis de a obține o dinamică mai pozitivă a manifestărilor clinice și o ameliorare mai semnificativă a indicilor morfofuncționali ai cordului la pacienții cu BPCO.

Trimetazidina exercită o acțiune citoprotectoare, ameliorând procesele metabolice în mușchiul cardiac, influențând

pozitiv asupra funcției de contracție a miocardului și asupra activității ectopice a cordului.

### Bibliografie

- Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2006;28:523-532.
- Klink K. Chronisches cor pulmonale. *Therapiewoche.* 1984;34:5505-5518.
- Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease; current burden and future projections. *Eur. Respir. J.* 2006;27:397-412.
- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by course 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 1997;349:1498-1504.
- Rijcken B, Briton J. Epidemiology of chronic obstructive disease. Management of chronic obstructive pulmonary diseases. *Eur. Resp. Monograph.* 1998;3:41-74.