

17. Bahadori K., S Quon B., Doyle-Waters M. M., Marra C., FitzGerald J M. A systematic review of economic evaluations of therapy in asthma. *Journal of Asthma and Allergy*, 2010;3 33 – 42.

18. Bateman E. D. et al. Can Guideline-defined Asthma Control Be Achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 170. – p. 836–844.

19. Huchon G., Magnussen H., Chuchalin A., Dymek L., Bonnet Gonod F., Bousquet J. Lung function and asthma control with beclomethasone and formoterol in a single inhaler. *Respiratory Medicine* (2009) 103, 41-49.

20. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Огородова Л.М., Демко И.В., Толкушин А.Г., Кобякова О.С., Чучалин А.Г. Оптимизация поддерживающей терапии с использованием фармакоэкономической модели бронхиальной астмы (ОпТИМА). *Фармакоэкономика. современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология* Том 3, № 1, 2010 г.

21. <http://www.ms.gov.md/public/info/tarife/>. Catalogul tarifelor unice pentru serviciile medico-sanitare.

## ACETILCISTEINA ÎN TRATAMENTUL BRONȘITEI CRONICE OBSTRUCTIVE

Angela Tcaciuc

Clinica Medicală nr. 3, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”

### Summary

#### *Acetylcysteine in treatment of chronic obstructive bronchitis*

The clinical study included 61 patients with chronic obstructive bronchitis in exacerbations, that were divided in two groups. Group Nr.1 (n=31) received standard treatment in association with Acetylcysteine 200 mg three times per day and group Nr.2 (n=30) used only standard treatment during a period of 10 days. The treatment with Acetylcysteine in patients with chronic obstructive bronchitis in exacerbation significantly contributed to the decreasing of the adhesion and viscosity of sputum and improved the expectoration. At the same time the treatment with this mucolytic didn't influence other clinical and paraclinical parameters like cough and dyspnoea.

### Rezumat

În studiul dat au fost incluși 61 de pacienți cu bronșită cronică obstructivă în fază de exacerbare, care au fost divizați în 2 loturi: lotul nr. 1 (n=31) unde a fost administrat tratament standard plus acetilcisteină câte 200 mg de 3 ori/zi și lotul nr. 2 (n=30), unde a fost administrat numai tratament standard timp de 10 zile. Includerea acetilcisteinei în tratamentul bolnavilor cu bronșită cronică obstructivă în acutizare a micșorat adeziunea și vâscozitatea sputei, contribuind la eficientizarea expectorației. În același timp, terapia cu acest mucolitic nu a influențat alți parametri clinici și paraclinici examinați, precum sunt tusea și dispneea.

### Actualitatea

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) reprezintă o stare morbidă determinată și caracterizată de obstrucția ireversibilă sau numai parțial reversibilă a bronhiilor, de obicei progresivă, care are drept cauză bronșita cronică obstructivă (BCO) și/sau emfizemul pulmonar, condiționată de răspunsul inflamator anormal al plămânului la particule și gaze nocive [5].

BPOC și BCO, partea componentă a BPOC [14, 15, 20, 29], a devenit o problemă majoră medicală, socială și economică pentru societate la nivel mondial, prin creșterea vertiginoasă atât a prevalenței, cât și a morbidității și mortalității [11, 22, 23].

La nivel mondial se estimează peste 600 de milioane de pacienți cu BPOC [34]. La nivel european această maladie afectează 2,5% din populația cu vârsta de peste 30 de ani [18]. Prevalența BPOC la nivel global este în continua creștere [4, 18].

BPOC în prezent este a 5-a cauză de mortalitate la nivel mondial și se estimează că va ajunge a 3-a cauză de mortalitate până în 2020. Aproximativ 200-300 mii de persoane mor anual din cauza BPOC în Europa [10]. România se află pe locul 3 în Europa ca rată a mortalității prin BPOC la bărbați, după Ungaria și Irlanda, cu 60 de decese la 100 mii de locuitori [10]. În Republica Moldova nu sunt date statistice oficiale despre răspândirea BPOC [5].

Farmacoterapia BPOC vizează mai multe obiective (bronhodilatația, reducerea inflamației, ușurarea expectorației, combaterea infecției) în funcție de severitatea bolii și toleranța la medicamente, scopul major al ei fiind ameliorarea permeabilității bronhiilor și, prin aceasta, a ventilației pulmonare. Pentru mărirea permeabilității bronhiilor se recurge la bronhodilatatoare (metilxantine,  $\beta_2$ -adrenomimetice și anticolinergice), mucolitice și expectorante [9, 13, 19, 28, 33].

Mucoasa bronhiilor este o barieră de protecție a sistemului respirator de factorii nocivi din mediul ambiant, care exercită în permanență un atac atât prin intermediul substanțelor organice, cât și celor neorganice, care sunt inhalate împreună cu aerul. Există mai multe mecanisme de apărare a aparatului respirator, dar principalul din ele este clearance-ul mucociliar [24, 25, 31].

Mucusul eliminat în bronhii reprezintă un amestec ce provine din mai multe surse: lichid alveolar; secreții a diverselor celule aflate la suprafața căilor respiratorii; secreții a glandelor submucoase; transsudat; impurități inhalate, resturi celulare, bacterii etc.

Mucusul căilor respiratorii prezintă un gel vâscos, elastic, constituit din 1% de săruri și alte componente solubile, 0,5-1% de proteine (imunoglobuline secretorii, inhibitori de proteaze etc.), o cantitate analogică de glicoproteine specifice (sialo- și sulfomucine – acide, fucomucine – neutre), fosfolipide tensioactive, autacoide, fermenți și peste 95% – apă [30, 35]. În fenotipul clasic al bronșitei cronice, hipersecreția de mucus este simptomul-cheie, iar contribuția sa la obstrucția căilor respiratorii a fost un subiect de dezbatere pentru o lungă perioadă de timp [32].

Într-un studiu internațional de cohortă mare a adulților tineri s-a demonstrat, că prezența tusei cronice cu expectorație este un marker precoce a BPOC [7]. Autorii consideră, că în practica clinică cotidiană, persistența simptomelor cronice ar trebui să fie investigate corect.

Chiar dacă producția de mucus pare a fi deosebit de importantă în BPOC, rolul său precis în dezvoltarea și progresia bolii nu este complet înțeles. Hogg J.C. și col. [12] au presupus, că producerea de mucus în caile respiratorii mici poate crește, fie pentru că el este produs în exces de celule caliciforme stimulate de elastaza neutrofilelor sau de radicalii liberi de oxigen, sau pentru că este dereglat clearance-ul mucusului. Deasemenea mucusul poate adera de pereții căilor respiratorii, ținând cont de vâscozitatea sa mărită, contribuind astfel la obstrucția bronșică și deteriorarea funcției pulmonare.

Cerveri I. și Brusasco V. [6], analizând datele literaturii de specialitate, au ajuns la concluzia, că în elucidarea fiziopatologiei BPOC trebuie de ținut cont de existența a mai multor fenotipuri în alegerea tratamentului pacienților cu această maladie și că ar trebui de acordat mai multă atenție rolului hipersecreției cronice de mucus, în special în primele etape de evoluție ale BPOC.

Hipersecreția de mucus vâscos este o caracteristică clinică a bolilor grave ale aparatului respirator, precum sunt BPOC, astmul bronșic și fibroza chistica. De regulă, infecția și/sau inflamația mucoasei bronhiilor răspunde prin creșterea volumului de mucus secretat, dar și a

vâscozității lui. Acest răspuns se datorează în principal hiperplaziei și hipertrofiei celulelor caliciforme și glandei submucoase, un fenomen numit hiperreacție secretorie [27]. Procesul inflamator duce la apoptoză și deteriorarea funcției cililor vibratili, distrugerea stratului tensioactiv de către fosfodiesterazele căilor respiratorii și de alterarea proprietăților biofizice ale mucusului [8, 16, 26]. Pe lângă aceasta, procesul inflamator duce la acumularea de ADN derivat din neutrofile și actină filamentoasă (F-actina), celule moarte (apoptoză), bacterii și resturi de celule. În ansamblu, acești factori contribuie la formarea de mucus purulent [3].

Medicamentele care au menirea de a modifica proprietățile vâscoelastice a mucusului pentru a ameliora clearance-ul secreției bronșice sunt caracterizate ca "mucoactive". În prezent spectrul de medicamente cu acțiune mucoactivă, ce influențează diverse verigi ale clearance-ului muco-ciliar, este foarte larg [35]. Nu există o clasificare a medicamentelor cu acțiune mucoactivă. De cele mai multe ori ele sunt divizate în 2 grupuri în dependență de mecanismul de acțiune: expectorante (sau secretomotorii) și mucolitice. Unii autori mai evidențiază încă 2 grupuri: mucoregulate și mucochinetice [3, 27, 30, 35, 36, 37, 39].

### **Obiectivul cercetării**

Elucidarea acțiunii Acetilcisteinei (preparat cu acțiune mucolitică) asupra producerii sputei, calităților ei (cantitatea, adeziunea) și eficacității expectorației la pacienții cu bronșită cronică obstructivă.

### **Material și metode**

Materialul clinic a fost selectat în baza secției Ftiziopneumologie nr. 3 a Institutului Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, în perioada anilor 2004 – 2007. În studiu au fost incluși 61 pacienți cu BCO în acutizare. Vârsta bolnavilor a variat de la 38 până la 80 ani (vârsta medie a fost =  $57.8 \pm 0.78$  ani). Diagnosticul de BCO a fost stabilit în baza datelor clinice și paraclinice: tuse cronică și expectorație timp de cel puțin 3 luni pe an, timp de cel puțin 2 ani consecutiv; dispnee expiratorie; prezența obstrucției bronșice ireversibile sau numai parțial reversibile, confirmată prin spirometrie ( $VEMS < 80\%$  din valoarea teoretică și  $VEMS/CV < 70\%$  după testul cu bronhodilatator), istoric de expunere la factori de risc.

Criteriile de includere a pacienților în studiu au fost:

- pacienți cu BCO în acutizare;
- acordul informat al bolnavilor;
- pacienții cooperanți de ambele sexe;
- vârsta pacienților mai mare de 18 ani;
- $VEMS < 80\%$  din valoarea teoretică și  $VEMS/CV < 70\%$ ;
- rezultatul testului bronhodilatator cu salbutamol ( $200 \mu g$ )  $\leq 15\%$  sau 200 ml.

Criteriile de excludere a pacienților din studiu au fost:

- pacienții necooperanți;
- pacienții care au primit expectorante și/sau mucolitice timp de cel puțin 1 lună înainte de debutul studiului;
- pacienții cu astm bronșic sau cu obstrucție bronșică reversibilă;
- pacienții suferinzi de alcoolism;
- pacienții cu boli concomitente cronice decompensate sau acute;
- pacienții care nu au putut să efectueze testul de mers de 6 minute;
- pacienții care nu au fost în stare să efectueze spirometria;
- femeile gravide sau în perioada de alăptare.

Pentru a obține date omogene și comparabile, toți pacienții au fost investigați după un plan unic, care a inclus acuzele (prezența, caracterul, durata tusei cronice; prezența producției cronice de spută și caracterul ei; prezența dispneei expiratorii de efort sau în repaus), datele

anamnestice (vechimea bolii, durata dispneei, frecvența acutizărilor pe an, durata și caracterul lor sezonier, tratamentul administrat anterior și eficacitatea lui etc.), istoricul vieții cu precizarea factorilor responsabili pentru dezvoltarea BCO (fumatul, în prezent și/sau în trecut; condițiile de muncă – noxe profesionale, precum sunt substanțele chimice, prafurile, suprarăceală, umiditatea sporită etc.), examenul obiectiv.

Estimarea cantitativă a simptomelor și semnelor clinice ale BCO a fost efectuată după o scală folosită de unii autori [2, 17], adaptată pentru actualul studiu, care variază de la 0 până la 3 puncte. Eficacitatea clinică a tratamentului a fost apreciată în baza modificării simptomelor și semnelor.

**Tabelul 1**

**Estimarea cantitativă a simptomelor și semnelor BCO**

<b>Criteriu estimat</b>	<b>Puncte</b>
Tusea	0 - lipsa tusei, 1 - tuse rară, 2 - tuse periodică, 3 – tuse permanentă
Expectorația	0 - absentă, 1 - ușoară, 2 - dificilă, 3 - foarte dificilă
Volumul de spută expectorată	0 - absentă, 1 - expectorații unice, 2 - până la 50 ml, 3 -mai mult de 50 ml
Aspectul sputei	0 - absentă, 1 - mucoasă, 2 - muco-purulentă, 3 - purulentă
Dispnea	0 - absentă, 1 - la efort fizic mare (mers rapid sau mers în pantă), 2 - la efort fizic mediu (face opriri la mers obișnuit), 3 - la efort fizic minim sau în repaus
Ralurile	0 - absente, 1 - la expir forțat, 2 - unice difuze, 3 - multiple difuze

Severitatea dispneei a fost cuantificată de asemenea și prin scorul MRC (*Medical Research Council*), un scor al dispneei bazat pe activități simple. El variază de la 0 („fără dispnee”) până la 5 („dispnee prea importantă pentru a ieși din casă”) [1].

**Tabelul 2**

**Scorul MRC (*Medical Research Council*)**

Gradul 0	fără dispnee
Gradul 1	dispnee la eforturi mari
Gradul 2	dispnee la alergat pe suprafețe plane sau la urcarea unui deal cu pantă mică
Gradul 3	mers mai încet decât persoanele de aceeași vârstă pe suprafețe plane
Gradul 4	oprirea pentru a facilita respirația după parcurgerea a 100 m
Gradul 5	dispnee prea marcată pentru a putea părăsi casa sau când se efectuează activități curente

Aprecierea capacității de adeziune a sputei a fost efectuată cu un dispozitiv special, construit la Institutul de Fizică aplicată a Academiei de Știință a Republicii Moldova de către inginerul-fizic Anatol Prepelită, bazat pe principiul dispozitivului propus de Buchi [21]. Dispozitivul a fost format din 2 discuri din sticlă suprapuse, din care cel inferior este fix, iar cel superior este mobil și suspendat cu o sfoară legată de un scripete. De capătul opus al sfoarei este suspendat un platan pentru greutate.

Determinarea adeziunii a fost efectuată în felul următor: pe discul inferior se plasa 1 ml de spută, peste, peste care se aplica discul superior, care se presa ușor pentru aderarea plăcilor. Apoi pe platan se puneau greutăți în ordine crescândă (de 50, 100, 200 g etc.) și se determina greutatea care provoca tracțiunea discului superior (desprinderea lui de cel inferior).

Valoarea adeziunii (A) se calcula după formula [37]:

$$A = F : S.$$

Notă. A - valoarea adeziunii în N/m<sup>2</sup>.

F - forța aplicată pentru dezlipirea discului superior exprimată în Newtoni (N).

$$1 \text{ N} = 0,102 \text{ kg}$$

S - suprafața de contact a plăcilor în m<sup>2</sup>.

De fiecare dată, pentru fiecare pacient, valoarea adeziunii sputei a fost apreciată de 3 ori, după ce se calcula media aritmetică.

La fiecare bolnav valoarea adeziunii sputei a fost apreciată înainte de tratament și la a zecea zi de terapie.

După examenul primar clinic și paraclinic toți pacienții au fost divizați prin metoda randomizării în 2 loturi, în dependență de tratamentul administrat:

- lotul 1 a constat din 31 bolnavi ce au administrat tratament standard + acetilcisteină – Asist capsule de 200 mg (produs de compania farmaceutică Bilim Pharmaceuticals AŞ, Turcia), administrat per os câte 200 mg de 3 ori/zi;

- lotul 2 (lot martor) a constat din 30 bolnavi ce au primit doar tratament standard.

Tratamentul standard a inclus: amoxicilină/acid clavulanic (Augmentin, produs de compania farmaceutică GlaxoSmithKline, Marea Britanie) câte 625 mg de 3 ori pe zi per os și salbutamol (Ventolin, produs de compania farmaceutică GlaxoSmithKline, Marea Britanie), 2 puffuri de 4 ori pe zi.

### Rezultate

La internare toți pacienții din ambele loturi acuzau tuse, care în majoritatea cazurilor era permanentă. Gradul mediu de pronunțare a tusei, exprimat în puncte, a fost egal în ambele grupuri (tabelul 3).

Tabelul 3

#### Acțiunea acetilcisteinei asupra tusei (evaluate în puncte)

Lotul	Inițial	La a 10-a zi	Dinamica	P
Lotul 1 (esențial)	2,3±0,14	1,2±0,11	- 1,1±0,15	p = 0,0001
Lotul 2 (martor)	2,3±0,11	1,1±0,08	- 1,2±0,08	p = 0,0001
P	> 0,1	> 0,1	> 0,1	

Din datele prezentate în tabelul 3 se vede, că tratamentul administrat, atât cu includerea acetilcisteinei, cât și fără acest medicament, a contribuit la micșorarea considerabilă a intensității tusei, în primul caz cu 47,8%, iar în al doilea – cu 52,2%. Valoarea medie a indicelui ce caracterizează expresia acestui simptom la a 10-a zi a fost practic identică în ambele loturi, diferența fiind statistic neveridică. Deci, acetilcisteina nu a influențat intensitatea tusei.

Altă legitate s-a observat în ceea ce privește influența acetilcisteinei asupra expectorației. Inițial, în lotul 1 (esențial de studiu) și lotul 2 (martor), expectorația era dificilă în 87,1% și 86,7%, respectiv, foarte dificilă – în 9,7% și 6,7% și ușoară – în doar 3,2% și 6,6% din cazuri. Valoarea medie a indicelui ce caracterizează expectorația a fost de 2,1±0,06 puncte în primul lot și 1,9±0,10 puncte în lotul 2, diferența dintre ele fiind statistic neveridică (P > 0,5). La a 10-a zi de tratament cu acetilcisteină, la pacienții din primul lot, acest indice s-a micșorat până la valoarea egală cu 1,0±0,05 puncte (P = 0,0001), iar la bolnavii tratați standard, fără acetilcisteină (lotul martor), acest indice a scăzut, deși statistic veridic (P = 0,0001), dar numai până la valoarea egală cu 1,4±0,07 puncte. La a 10-a zi de tratament diferența dintre loturi în ceea ce privește valoarea medie a indicelui studiat a fost statistic veridică (P < 0,001).

În timp ce tratamentul cu acetilcisteină a ameliorat expectorația cu 1,1±0,06 puncte, ceea ce constituie 52,4%, terapia fără acest mucolitic a ameliorat expectorația doar cu 0,5±0,10 puncte, sau cu 26,3% (diferența fiind statistic veridică; P < 0,001).

La debutul studiului, pacienții din lotul 1 expectorau o cantitate mai mare de spută, decât bolnavii din grupul martor (tabelul 4). Pe fundalul de tratament, cantitatea de spută expectorată s-a micșorat în ambele loturi și la a zecea zi a devenit practic egală. Dar, volumul de spută

expectorată a scăzut veridic mai mult la bolnavii tratați cu acetilcisteină, decât ca cei ce au primit terapie fără acest medicament, cu 66,3% și 50,3%, respectiv ( $P < 0,01$ ).

Tabelul 4

Acțiunea acetilcisteinei asupra cantității (ml) de spută, expectorată în 24 ore

Lotul	Inițial	La a 10-a zi	Dinamica	P
Lotul 1 (esențial)	58,4±5,47	19,7±1,62	- 38,7±4,31	p = 0,0001
Lotul 2 (martor)	42,3±5,73	21,0±2,82	- 21,3±3,62	p = 0,0001
P	< 0,05	> 0,1	< 0,01	

Înainte de a începe tratamentul indicele caracterului sputei era ceva mai mare (componenta purulentă a sputei mai înaltă) în lotul 1 decât în lotul martor, deși diferența între valorile medii a fost statistic neveridică (tabelul 5). La a zecea zi de tratament calitatea sputei s-a ameliorat veridic ( $P < 0,05$ ) mai mult în lotul 1 (cu 41,2%), în comparație cu lotul martor (doar cu 26,7%), ea pierzându-și mai mult componenta purulentă.

Tabelul 5

Acțiunea acetilcisteinei asupra caracterului sputei (exprimat în puncte)

Lotul	Inițial	La a 10-a zi	Dinamica	P
Lotul 1 (esențial)	1,7±0,09	1,0±0,06	- 0,7±0,118	p = 0,0001
Lotul 2 (martor)	1,5±0,11	1,1±0,07	- 0,4±0,09	p = 0,0001
P	> 0,05	> 0,05	< 0,05	

În același timp tratamentul cu acetilcisteină practic nu a influențat gradul de manifestare a dispneei. Ea, fiind apreciată prin scorul MRC, s-a diminuat în lotul 1 de la 3,5±0,13 puncte până la 2,7±0,13 puncte ( $P = 0,0001$ ), iar în lotul martor – de la 3,8±0,15 puncte până la 3,1±0,07 puncte ( $P = 0,0002$ ). Valoarea cu care s-a micșorat acest indice a fost practic identică în ambele loturi și a constituit: - 0,8±0,08 puncte în lotul 1 și - 0,7±0,17 puncte în lotul martor ( $P > 0,5$ ) sau - 22,9% și - 18,4%, corespunzător ( $P > 0,5$ ).

Tratamentul BCO cu includerea acetilcisteinei a contribuit la micșorarea considerabilă a capacității de adeziune a sputei. Ea a scăzut în lotul 1 cu 0,079±0,012x10<sup>4</sup> N/m<sup>2</sup> (ceea ce a constituit 29,2%), de la 0,270±0,019x10<sup>4</sup> N/m<sup>2</sup> până la 0,191±0,011x10<sup>4</sup> N/m<sup>2</sup> ( $P = 0,0001$ ), în timp ce în lotul martor s-a diminuat doar cu 0,017±0,006x10<sup>4</sup> N/m<sup>2</sup> (sau cu 7,8%), de la 0,219±0,010x10<sup>4</sup> N/m<sup>2</sup> până la 0,202±0,010x10<sup>4</sup> N/m<sup>2</sup> ( $P = 0,0109$ ). Gradul de micșorare a indicelui studiat în lotul 1 a fost de 3,7 ori mai mare decât în lotul martor.

## Discuții

BPOC și bronșita cronică obstructivă (BCO), parte componentă a BPOC este o patologie caracterizată prin obstrucția ireversibilă sau parțial reversibilă a bronhiilor. Acuza principală fiind dispneea expiratorie, care micșorează toleranța la efort fizic, astfel a devenit o problemă majoră medicală socială și economică deoarece afectează 2,5 % din populația cu vârsta de peste 30 ani și prevalența acestei maladii fiind la nivel global în continuă creștere. Studiul nostru a confirmat datele unui studiu multicentric de cohortă mare (7), conform căruia tusea cu expectorații a precedat cu mult timp înainte dispneea, fiind un marker precoce a BPOC. Administrarea mucoliticelor ameliorează expectorația și starea clinică a pacienților. Studiul nostru a demonstrat că administrarea acetilcisteinei a micșorat expectorația, capacitatea de adeziune a sputei, componenta purulentă a sputei, însă nu a influențat intensitatea tusei și gradul de intensitate a dispneei.

## Concluzii

Includerea acetilcisteinei în tratamentul bolnavilor cu BCO în acutizare contribuie la micșorarea adeziunii și vâscozității, contribuind la eficientizarea expectorației. În același timp, terapia cu acest mucolitic nu a influențat alți parametri clinici și paraclinici examinați, precum sunt tusea și dispneea.

## Bibliografie

1. Ambrosino N., Scano G. Dyspnoea and its measurement. *Breathe* 2004; 1: 101-107.
2. Akoun G., Arnaud F., Blanchon F., et al. Effects of fenspiride on airway function and blood gases in stable COPD patients. *Eur Respir Rev* 1991; 1: 111-125.
3. Balsamo R., Lanata L., Egan C.G. Mucoactive drugs. *Eur Respir Rev* 2010; 19(116): 127-133.
4. Botnaru V. Pneumologie. – Ch.: F.E.-P. „Tipografia Centrală”, 2009. – 732 p.
5. Bronhopneumopatia obstructivă cronică (Protocol clinic național). Chișinău, 2011, 67 p.
6. Cerveri I., Brusasco V. Revisited role for mucus hypersecretion in the pathogenesis of COPD. *Eur Respir Rev* 2010; 19(116): 109-112.
7. De Marco R., Accordini S., Cerveri I., et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 32-39.
8. Demedts I.K., Demoor T., Bracke K.R., Joos G.F., Brusselle G.G. Role of apoptosis in the pathogenesis of COPD and pulmonary emphysema. *Respiratory Research* 2006; 7: 53. doi:10.1186/1465-9921-7-53. This article is available from: <http://respiratory-research.com/content/7/1/53>.
9. Ghoshal A.G., Dhar R., Kundu S. Treatment of acute exacerbation of COPD. *J Assoc Physicians India* 2012; 60 (Supl.): 38-43.
10. GLOBO. Ghid local de management al BPOC. 2009; 32 p.
11. GOLD - Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic obstructive Pulmonary Disease - updated version 2013, 80 p. ([www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)).
12. Hogg J.C., Chu F.S., Tan W.C., et al. Survival after lung volume reduction in chronic obstructive pulmonary disease: insights from small airways pathology. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 454-459.
13. Jonesa R., Østrem A. Optimising pharmacological maintenance treatment for COPD in primary care. *Primary Care Respiratory Journal* 2011; 20(1): 33-45.
14. Kim V., Criner G.J. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(3): 228-237.
15. Kim V., Han M.K., Vance G.B., et al. The Chronic Bronchitic Phenotype of COPD. An Analysis of the COPD Gene Study. *Chest* 2011; 140(3): 626-633.
16. King M., Rubin B.K. Pharmacological approaches to discovery and development of new mucolytic agents. *Adv Drug Deliv Rev* 2002; 54: 1475-1490.
17. Lirsac B., Benezet O., Dansin E., Nouvet G., Stach B., Voisin C. Evaluation du traitement symptomatique des poussées de surinfection de BPCO: étude préliminaire Pneumorel 80 mg versus placebo en association avec une antibiothérapie. *Revue de pneumologie clinique* 2000; 56: 17-24.
18. Lopez A.D., Shibuya K., Rao C., Mathers C.D., Hansell A.L., Held L.S., Schmid V., Buist S. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006; 27: 397-412.
19. Miravittles M., Soler-Cataluña J.J., Calle M., et al. A new approach to grading and treating COPD based on clinical phenotypes: summary of the Spanish COPD guidelines (GesEPOC). *Prim Care Respir J* 2013; 22(1): 117-121.

20. Pahwa R., Alawadhi N., Sharma O.P., Soni V., Sharma P.C. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Challenge to the Healthcare System. *International Journal of Toxicological and Pharmacological Research* 2012; 4(3): 62-70.
21. Popovici A., Tokes B., Popp I., Suci G. Reologia formelor farmaceutice. Ed. Medicală, 1985. - 349 p.
22. Raheison C. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Prat* 2011; 61(6): 769-773.
23. Raheison C., Girodet P-O. Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev* 2009; 18 (114): 213-221.
24. Randell S.H., Boucher R.C. Effective Mucus Clearance Is Essential for Respiratory Health. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006; 35: 20-28.
25. Rogers D.F. Physiology of Airway Mucus Secretion and Pathophysiology of Hypersecretion. *Respir Care* 2007; 52(9): 1134-1146.
26. Rogers D.F., Barnes P.J. Treatment of airway mucus hypersecretion. *Ann Med* 2006; 38: 116-125.
27. Rubin B.K. The pharmacologic approach to airway clearance: mucoactive agents. *Respir Care* 2002; 47: 818-822.
28. Stockley R.A., Rennard S.I., Rabe K., Celli B. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Victoria: Blackwell Publishing Ltd., 2009. - 892 p.
29. Strâmbu I. Blue bloater. Pink puffer și alte fenotipuri de BPOC. *Pneumologia* 2011; 60(4): 196-197.
30. Stroescu V. Bazele farmacologice ale practicii medicale. Ediția a VI-a. București, Ed. Medicală, 1999. - 1448 p.
31. Van der Schans C.P. Bronchial Mucus Transport. *Respir Care* 2007; 52(9): 1150-1156.
32. Vesbo J., Hogg J.C. Convergence of the epidemiology and pathology of COPD. *Thorax* 2006; 61: 86-88.
33. Weinberger S.E. Principles of pulmonary medicine / Steven E. Weinberger, Barbara A. Cockrill, Jess Mandel. – 5th ed. Saunders, an imprint of Elsevier Inc. 2008. – 386 p.
34. World Health Organization. World Health Report 2004. Statistical Annex. Annex table 2 and 3: 120-131.
35. Амелина Е.Л., Анаев Э.Х., Красовский С.А., Романова Л.К. и др. Мукоактивная терапия/Под ред. Чучалина А.Г., Белевского А.С. - М.: Издательский дом "Атмосфера", 2006. - 128 с.
36. Малахов А.Б., Елкина Т.Н., Кондюрина Е.Г., Малахова-Капанадзе М.А., Грибанова О.А. Муколитические средства в клинической практике педиатра. *Consilium Medicum. Педиатрия* 2011; № 3: 39-43.
37. Пунин А.А. Методика определения адгезионных свойств мокроты. *Лаб. дело* 1991; № 5: 29-31.
38. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Муколитическая терапия при хроническом обструктивном бронхите. În: Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. М.: БИНОМ, 1998; с. 275-290.
39. Черняк Б.А. Муколитическая терапия при заболеваниях легких. *Consilium Medicum. Пульмонология* 2009; № 3: 17-20.