

STUDII CLINICE

ADMINISTRAREA REMEDIULUI FENSPIRID ÎN TRATAMENTUL ȘI ÎN PROFILAXIA EXACEBĂRILOR BRONHOPNEUMOPATIEI CRONICE OBSTRUCTIVE LA PACIENȚII CU VÂRSTA APTĂ DE MUNCĂ

THE USAGE OF FENSPIRID IN THE TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF AGGRAVATION OF CHRONIC PULMONARY OBSTRUCTIVE DISEASE IN THE ABLE-BODIED PATIENTS

Rezumat

Rezultatele studiului efectuat au demonstrat eficacitatea clinică înaltă a Fenspidului în calitate de remediu pentru tratamentul și profilaxia bronhopneumopatiei cronice obstructive (BPCO). În calitate de criterii ale eficacității administrării de lungă durată a Fenspidului serveau diminuarea dispneei, majorarea VEMS, diminuarea frecvenței exacerbărilor, ameliorarea calității vieții în comparație cu datele inițiale și indicii lotului martor. **Cuvinte-cheie:** bronhopneumopatie cronică obstructivă, Fenspirid, calitatea vieții.

Serghei BUTOROV

*Catedra Medicina Internă nr. 6, USMF "N. Testemițanu"***Summary**

The results of performed study revealed high effectiveness of Fenspirid as a medicine for the treatment and prophylaxis of chronic pulmonary obstructive disease. The criteria of long term Fenspirid usage constituted of reduction of dyspnea intensity, reduction of forced expiratory volume decline, reduction of aggravations amount, improvement of life quality in comparison with basic and following group data. **Key words:** chronic pulmonary obstructive disease, Fenspirid, life quality.

Introducere

Bronhopneumopatia cronică obstructivă constituie o cauză majoră a morbidității și a mortalității în societatea contemporană și este o problemă importantă socială și economică, neînregistrând până în prezent o tendință spre ameliorare [1,6,7]. Conform unui șir de studii recent efectuate, morbiditatea prin BPCO la bărbații din țările europene cu vârsta mai mare de 45 ani constă de la 8,4% până la 13,1% [4,5]. Letalitatea prin BPCO ocupă al 4-lea loc în cauzele de deces, prezentând aproximativ 4% din structura letalității generale [9,10]. Cauza de bază a adresărilor la medic de către pacienții cu BPCO este exacerbarea maladiei, care frecvent necesită nu numai indicarea unui tratament medicamentos, dar și spitalizare. Exacerbările frecvente conduc la scăderea calității vieții și la progresarea rapidă a maladiei [2,3,8]. În legătură cu aceasta, un aspect important în perfecționarea tratamentului și în profilaxia exacerbărilor BPCO îl prezintă extinderea arsenalului remediilor existente și alegerea a celor mai eficace dintre ele.

O atenție deosebită se acordă generației noi de inhibitori ai mediatorilor inflamației sau ai receptorilor față de acestea, care ar putea fi aplicați ca remedii antiinflamatorii în tratamentul de durată al bolnavilor cu BPCO. Un reprezentat al acestei grupe este remediu Fenspirid, care, după structura lui chimică, diferă de preparatele hormonale și de antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) cunoscute și nu aparține acestor grupe farmacologice. Mecanismul de acțiune al celor din urmă constă în inhibarea activității fermentului ciclooxigenaza în metabolismul acidului arahidonic și ca, urmare, în micșorarea sintezei prostoglandinelor, care, la rândul lor, sporesc sensibilitatea neuroreceptorilor față de substanțele biologice active din focarul inflamației. În cazul antiinflamatoarelor de generație nouă calea de lipooxigenare în metabolizarea acidului arahidonic rămâne

intactă. Fenspiridul influențează metabolismul acidului arahidonic la un nivel mai superior prin inhibarea activității fosfolipazei A2, ceea ce, la rândul său, inhibă eliberarea acidului arahidonic din stratul fosfolipidic al membranelor celulare și scade concentrația acestuia din urmă în sânge. Inhibând activitatea fosfolipazei A2, Fenspiridul împiedică nu numai sinteza prostoglandinelor și a tromboxanei A2, dar și a leucotrienelor de generația a 4-a, ce posedă efect antiinflamator. Fenspiridul inhibă migrarea celulelor inflamatorii în focar, în special a unuia dintre cele mai agresive citochine proinflamatorii – a factorului de necroză tumorală (TNF). Fenspiridul nu provoacă efecte adverse caracteristice glucocorticosteroizilor și remediilor AINS, dar, spre deosebire de ultimii, nu posedă efect analgic și antipiretic. Cu toate acestea, nu sunt elaborate definitiv niște recomandări certe de utilizare a Fenspiridului. Aceasta a și determinat scopul studiului nostru - de a evalua eficacitatea tratamentului în cure și de durată cu Fenspirid, administrat pacienților cu BPCO.

Scopul studiului

Examinarea influenței Fenspiridului asupra evoluției și profilaxiei exacerbărilor, precum și timpurile de progresare a BPCO la pacienții cu vârsta aptă de muncă.

Material și metode

AU fost examinați 105 pacienți cu BPCO (91 bărbați, 14 femei cu vârsta cuprinsă între 35 și 60 ani, vârsta medie a constituit 43,0±1,5 ani), care s-au adresat în secțiile de profil terapeutic ale Spitalului Clinic al Ministerului Sănătății al RM. La 48 (45,7%) pacienți a fost stabilit diagnosticul de BPCO stadiul I, la 57 (54,3%)

-stadiul II. Durata maladiei de bază a variat între 10 și 20 ani. La majoritatea pacienților (53,3%) anamneza de BPCO a depășit 10 ani (durata medie a maladiei a constituit $15,0 \pm 1,6$ ani). Au fost calificați ca fumători de durată îndelungată 75 (71,4%) dintre bolnavii examinați (durata medie de fumat a constituit $15,5 \pm 2,0$ ani). Prezența noxelor profesionale (praf, variații mari de temperatură, vapori de substanțe chimice etc.) au fost depistate în anamneză la 46 (43,8%) pacienți. Examinarea subiecților incluși în studiu s-a efectuat în 2 etape: la prima etapă pacienții erau supravegheați în staționar pe perioada exacerbării BPCO; la etapa a 2-a pacienții erau investigați în condiții de ambulator (pe o durată de 6 luni) în perioada de remisiune clinică a maladiei. În funcție de tratamentul administrat, pacienții au fost randomizați în 2 loturi. Lotul I a fost constituit din 60 (57,2%) pacienți cu BPCO, care au administrat tratament tradițional (bronholitice, mucoregulatori, glucocorticosteroizi în caz de necesitate). Lotul II a fost format din 45 (42,8) pacienți cu BPCO, care, concomitent cu tratamentul tradițional, au administrat Fenspirid în doze de 160mg/zi în 2 prize. Toți bolnavii cu BPCO au fost examinați complex la momentul internării în staționar și în dinamică cu aprecierea a 6 simptome clinice, cuantificate în puncte; a parametrilor funcției respirației externe; cu determinarea antioxidanților totali ai serului sanguin (ATT) și ai concentrației dialdehidei malonice; 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. Funcția respirației externe (FRE) a fost stabilită conform următorilor parametri: capacitate vitală pulmonară (CVP), volum expirator maxim în 1 secundă (VEMS1), indicele Tiffno (VEMS1/CVP).

Cantitatea proteinei C reactive s-a determinat prin metoda de latex aglutinare, cu aplicarea reactivelor produse de firma „Daac”.

Cu scopul de a monitoriza inofensivitatea administrării Fenspiridului, au fost efectuate investigații uzuale de laborator clinice și biochimice, electrocardiografia la începutul și la finele studiului. La examinarea exacerbărilor s-a ținut cont de următorii indici: cantitatea pacienților cu una sau mai multe exacerbări, numărul exacerbărilor și durata medie de exacerbare a maladiei la un pacient pe parcursul studiului.

Prelucrarea statistică a rezultatelor obținute a fost efectuată cu ajutorul programei „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 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 al exacerbării, semnele subiective ale maladiei (tuse, expectorați sputei, dispnee) au regresat semnificativ în ambele loturi, dar în lotul bolnavilor ce au administrat Fenspirid parametri examinați au regresat mai accelerat versus bolnavii din lotul I. Administrarea programului de tratament complex cu antiinflamator Fenspirid 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 2,8 ori, dispneea a diminuat de 1,5 ori. La bolnavii din lotul I, tratați tradițional, parametri examinați s-au modificat practic similar, dar au fost mai puțin exprimați. Astfel, către ziua a 21-a de tratament tusea s-a micșorat de 1,3 ori, cantitatea de spută expectorată s-a redus de 1,8 ori, dispneea a diminuat de 0,8 ori. Scăderea intensității simptomelor clinice și ameliorarea subiectivă a pacienților a fost însoțită de o dinamică pozitivă a tabloului auscultativ pulmonar. La bolnavii tratați cu Fenspirid s-a înregistrat diminuarea cantității de raluri pulmonare uscate de la $2,42 \pm 0,24$ până la $0,93 \pm 0,21$ puncte ($p < 0,001$), pe când la pacienții din lotul I acest indice a fost de la $2,39 \pm 0,31$ până la $1,64 \pm 0,38$ puncte ($p > 0,1$). Evaluarea sumară a intensității simptomelor clinice a demonstrat reducerea indicelui cumulativ total la pacienții din lotul II de la $8,46 \pm 0,25$ până la $2,75 \pm 0,23$ puncte, sau de 3,1 ori ($p < 0,001$), la pacienții din lotul I

variația acestui parametru a fost de la $8,39 \pm 0,49$ până la $4,51 \pm 0,28$ puncte, sau de 1,8 ori în comparație cu valorile inițiale. Citoza în sputa indusă (provocată), către finele săptămânii a 3 de tratament la pacienții din lotul I s-a micșorat de 1,5 ori, iar concentrația relativă a neutrofilelor în spută nu s-a modificat statistic concludent, a constituit $76,5 \pm 4,5$ și $61,8 \pm 4,6$; $p > 0,1$. La pacienții ce au administrat Fenspirid, citoza în sputa indusă către finele săptămânii a 3-a de tratament s-a micșorat de 3,4 ori, valoarea procentuală a neutrofilelor s-a redus de la $78,7 \pm 2,1$ până la $58,4 \pm 2,3$ ($p < 0,001$). Dinamica concentrației proteinei C reactive (PCR) în serul sanguin la pacienții din lotul I după 3 săptămâni de tratament s-a modificat neesențial, la pacienții tratați cu Fenspirid s-a constatat scăderea statistic autentică ($p < 0,01$) a acestui indice, PCR s-a micșorat către ziua a 21-a de tratament la 38,3 % pacienți ai lotului I și la 68,8% pacienți ai lotului II. Utilizarea Fenspiridului în tratamentul complex al pacienților cu BPCO a accelerat normalizarea indicilor biochimici ai inflamației în lotul I versus lotul II de pacienți. Către finele lunii a 3-a de tratament la pacienții tratați cu Fenspirid nivelul acizilor sialici s-a micșorat de la $218,0 \pm 2,1$ până la $186,5 \pm 2,5$ Un. ($p < 0,05$), nivelul seromucoizilor - de la $0,310 \pm 0,05$ până la $0,218 \pm 0,03$ Un. ($p < 0,05$), a fibrinogenului - de la $4,2 \pm 0,24$ până la $3,4 \pm 0,30$ g/l ($p < 0,05$). În lotul I, de asemenea, s-a remarcat regresivitatea indicilor de fază acută a inflamației, dar mai puțin exprimat. Astfel, nivelul acizilor sialici s-a redus de la $219,8 \pm 3,8$ până la $201,4 \pm 3,7$ Un. ($p > 0,1$), nivelul seromucoizilor - de la $0,312 \pm 0,09$ până la $0,301 \pm 0,07$ Un. ($p > 0,1$), a fibrinogenului - de la $4,5 \pm 0,3$ până la $4,0 \pm 0,5$ g/l ($p > 0,1$). Determinarea nivelului PCR, în opinia noastră, constituie cel mai informativ indice ce reflectă activitatea inflamației la bolnavii cu BPCO și care corelează cu diminuarea semnelor clinice ale maladiei și cu dinamica transformărilor simptomelor clinice.

Dezechilibrul dintre procesele de peroxidare lipidică (POL) și ale sistemului de protecție antioxidantă (SAO) constituie un factor major în dezvoltarea și în menținerea inflamației în patogenia BPCO, de aceea este importantă aprecierea dinamicii modificărilor acestor parametri sub influența tratamentului. La pacienții din lotul II, către finele perioadei de spitalizare s-a înregistrat creșterea statutului antioxidant total. Dinamică pozitivă a parametrilor statutului antioxidant a fost remarcată la 75,5% pacienți tratați cu Fenspirid, versus 45,0% bolnavii tratați tradițional. Nivelul malaldehidrogenazei (MDL) la pacienții cu BPCO în exacerbare de asemenea a regresat mai pronunțat la pacienții din lotul II. Asocierea remediului Fenspirid în tratamentul complex standard al bolnavilor cu BPCO stadiul I și II a determinat diminuarea simptomelor clinice ale maladiei, mai pronunțat la pacienții cu stadiul I al maladiei, mai relevant aceasta a fost pentru indicii de expectorație a sputei, ce au scăzut de 7,2 ori (de la $2,21 \pm 0,21$ până la $0,31 \pm 0,20$; $p < 0,001$) și pentru cantitatea de raluri pulmonare uscate, ce s-au micșorat de 6,4 ori (de la $2,12 \pm 0,25$ până la $0,33 \pm 0,16$; $p < 0,001$), pe când dispneea s-a redus de 2,5 ori (de la $2,16 \pm 0,18$ până la $0,85 \pm 0,8$; $p < 0,001$), iar tusea de 4,0 ori (de la $2,32 \pm 0,34$ până la $0,58 \pm 0,18$; $p < 0,001$). La pacienții cu BPCO stadiul II, ce au administrat tratament asociat cu Fenspirid s-a remarcat o tendință similară, dar gradul regresivității indicilor studiați a fost mai scăzut comparativ cu stadiul I al maladiei, însă mai mare comparativ cu pacienții cu BPCO stadiul II, tratați tradițional, în special după următorii indici: tuse, ce a diminuat de 2,5 ori (de la $2,31 \pm 0,17$ până la $0,92 \pm 0,16$; $p < 0,001$), cantitatea de spută expectorată, ce s-a micșorat de 2,7 ori (de la $2,31 \pm 0,17$ până la $0,85 \pm 0,25$; $p < 0,001$) și cantitatea de raluri uscate pulmonare, care au scăzut de 2,8 ori (de la $1,77 \pm 0,21$ până la $0,62 \pm 0,17$; $p < 0,01$), dispneea, care s-a micșorat de 1,7 ori (de la $2,0 \pm 0,17$ până la $1,15 \pm 0,16$; $p < 0,01$).

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

Rezultatele studiului efectuat au demonstrat diminuarea intensității tusei (unui simptom dominant în tabloul clinic al BPCO)

sub influența remediului Fenspirid și după 3, 6 luni de supraveghere. Paralel cu diminuarea tusei la acești bolnavi s-a micșorat considerabil cantitatea de spută expectorată, dispneea și ralurile pulmonare. Către finele lunii a 3-a de tratament cu Fenspirid, indicele cumulativ total s-a micșorat de la 2,12 ± 0,12 până la 0,98 ± 0,15 (p < 0,001), către finele lunii a 6-a de tratament - până la 0,27 ± 0,09 puncte (p < 0,001). În lotul I dinamica pozitivă a principalelor semne ale maladiei s-a obținut numai la finele primei luni de tratament, iar la finele lunii a 6-a - indicii examinați s-au agravat insignifiant.

BPCO se caracterizează prin limitarea fluxului aerian, cauzată de obstrucția parțial reversibilă a căilor respiratorii, care progresează odată cu timpul. Eficacitatea influenței schemelor examinate de tratament asupra dereglărilor morfopatologice respective a fost apreciată prin dinamica indicilor FRE (VEMS, CVP). Către finele lunii a 3-a de tratament indicele mediu al VEMS a crescut în comparație cu cel inițial cu 128, 2 ± 10,5 ml la pacienții lotului II, la pacienții lotului I creșterea acestui indice a constituit numai 88,5 ± 10,3 ml (đ < 0,001). Modificarea CVP a corelat cu dinamica VEMS (r = 0,65), către finele lunii a 6-a de tratament ea s-a majorat cu 2,97 ± 0,03 lt. în lotul pacienților ce administrau Fenspiridul și numai cu 1,12 ± 0,08 lt. la pacienții lotului I (p < 0,001).

Evaluarea testului de mers de 6 minute după 6 luni de tratament cu Fenspirid a demonstrat mărirea indicelui de distanță medie parcursă de pacient timp de 6 minute de la 451,8 ± 14,2 până la 612,7 ± 15,2 m (p < 0,001), precum și valoarea distanței parcurse raportată la distanța prezisă - de la 85,6 ± 1,23 până la 108,4 ± 1,38% (p < 0,001). În lotul de bolnavi tratați cu Fenspirid creșterea toleranței la efortul fizic s-a menținut pe toată perioada de supraveghere. Ca rezultat al tratamentului de 6 luni cu Fenspirid la bolnavii cu BPCO stadiul I s-a înregistrat creșterea esențială a valorii VEMS₁ (de la 65,82 ± 3,82 până la 83,00 ± 2,89%; p < 0,05), confirmat de creșterea toleranței la efort fizic, la pacienții cu stadiul II al BPCO s-a observat numai o tendință de majorare a acestui indice, dar devierile statistice au fost neconcludente.

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 70% dintre pacienții lotului 2 nu au avut exacerbări ale maladiei, iar 30% au avut exacerbări ușoare, fără necesitate de spitalizare. Toate exacerbările se caracterizau prin intensificarea tusei, majorarea neînsemnată a cantității sputei eliminate, dispneea a fost apreciată la 0,7 puncte. Numărul zilelor cu incapacitate de muncă a constituit 7,2 ± 0,7 (đ < 0,001) la un muncitor pentru întreaga perioadă de evidență. În lotul 1 numai 45% dintre pacienți nu au avut exacerbări, indice de 2,8 mai mic decât în lotul 2. Restul pacienților au suportat câte 1-2 exacerbări de gravitate medie-gravă, însoțite de hipertermie, de intensificarea tusei, majorarea cantității de spută expectorată, dispneea fiind de 2,5 puncte. Numărul zilelor cu incapacitate de muncă a constituit 14,5 ± 0,9 pentru un muncitor, indice de 2 ori mai mare decât în lotul de pacienți ce au administrat Fenspirid.

Frecvența exacerbărilor maladiei la pacienții cu BPCO, stadiul I, care a administrat Fenspirid s-a micșorat de la 1,90 ± 0,25 până la 0,50 ± 0,8; p < 0,01 sau de 3,8 ori; la pacienții cu BPCO, stadiul II - de la 2,12 ± 0,28 până la 1,14 ± 0,15; p < 0,001 sau de 1,8 ori. La pacienții lotului I cu BPCO, stadiul I frecvența exacerbărilor maladiei s-a redus de 1,5 ori (de la 1,96 ± 0,28 până la 1,29 ± 0,24), în BPCO, stadiul II - de 0,4 ori (de la 2,31 ± 0,26 până la 1,96 ± 0,24).

Diminuarea semnelor clinice ale maladiei, stabilizarea parametrilor respirației externe a influențat favorabil indicii calității vieții. Tratamentul complex cu Fenspirid a ameliorat calitatea vieții pacienților conform indicilor ce caracterizează sănătatea fizică și psihică. După 6 luni de tratament complex cu Fenspirid s-a constatat majorarea statistic concludentă a indicelui somn/repas de la 47,8 ± 3,4 până la 56,1 ± 3,8 (p < 0,01), majorarea statistic concludentă a activității spirituale de la 52,3 ± 2,1 până la 58,7 ± 2,3 (p < 0,01) a parametrilor de efectuare a activităților cotidiene de la 56,0 ± 2,1 până la 59,6 ± 2,9 (p < 0,01), a activității din sfera fizică - de la 44,0 ± 2,5 până la 46,9 ± 2,7 (p < 0,01), a activității din sfera psihologică - de la 50,9 ± 2,0 până la 52,5 ± 2,1 (p < 0,01) și scăderea

indicelui de dependență de medicamente și servicii medicale - de la 43,9 ± 0,9 până la 40,8 ± 0,8 (p < 0,001). Toleranța către efortul fizic (PF) s-a majorat de la 37,3 ± 2,50 până la 45,33 ± 2,80, Å % + 21,52; activitatea fizică (VT) a avut o tendință certă de majorare de la 33,10 ± 2,65 până la 43,60 ± 3,21, Å % + 31,72; starea generală a sănătății (GF) s-a modificat de la 31,10 ± 3,70 până la 35,90 ± 4,30, Å % + 15,43. Evaluarea calității vieții la pacienții care ce au administrat tratament tradițional nu a demonstrat dinamică pozitivă, statistic concludentă între valorile inițiale și valorile postcurative după 6 luni de la tratamentul aplicat.

Toleranța tratamentului de 6 luni cu Fenspirid a fost bună, 2 (4,4 %) pacienți din 45 au acuzat în primele zile de tratament asemenea fenomene ca senzație de amărăciune în gură, cefalee, senzație de greutate în hipocondriul drept. Nici un pacient ce a administrat Fenspirid nu a avut creșteri de aminotransferaze, de creatinină sau modificări patologice ale hemogramei. Toate reacțiile adverse au fost minime și nu au necesitat tratament de corecție suplimentară.

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

Concluzii

1. Administrarea Fenspiridului în tratamentul exacerbărilor BPCO contribuie la micșorarea statistic autentică a dispneei, la diminuarea marcherilor inflamatorii, la ameliorarea VEMS, la micșorarea frecvenței exacerbărilor și a numărului de zile cu incapacitate de muncă pentru un muncitor într-un an, realizării ce ne se înregistrează atât de evident la pacienții care au administrat un tratament tradițional.

2. Includerea remediului Fenspirid în programul de tratament standard al pacienților cu BPCO potențează eficacitatea curativă în special la pacienții cu BPCO aflați în stadiul I și, într-o măsură mai mică, în stadiul II al maladiei.

3. Eficacitatea clinică înaltă și obținerea în 82,4% cazuri a unui efect clinic susținut durabil permite a recomanda includerea remediului Fenspirid în programele contemporane de tratament al pacienților cu BPCO.

Bibliografie

1. ANZUETO A.R., SCHABERG T. Clinician's manual on acute exacerbations of chronic bronchitis. - Science Press Ltd, 2003. P.-64.
2. BAITER M.S., LAFORGE J., LOW D.E., et al. Canadian guidelines for management of acute exacerbations of chronic bronchitis. // Can Respir J. -2003.- Vol 10, suppl B.-P.3B-22B.
3. CELLI B.R., MAC NEE W., AGUSTY A. G. et al Standarts 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., NOUVET G., STACH B., VOISIN C. 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 Л.И. и соав. Опыт применения фенспирида (эрсспала) при обострении хронического бронхита. // Клиническая фармакология и терапия. 2000. - №5. - с 65-68
7. ЕМЕЛЬЯНОВ А.В. Диагностика и лечение обострений хронической обструктивной болезни легких. // Русский медицинский журнал. 2005; N4(228) С-183-189.
8. КУНИЦЫНА Ю.Л., ШМЕЛЕВ Е.И. Противовоспалительная терапия больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология 2003. - №2. - с 111-116.
9. ПАВЛИЩУК С.А., ЛУКОШНИКОВА Т.В., ТУНИК Е.Н. и др. Медико-социальное значение хронической обструктивной болезни легких на Кубани. // Пульмонология. 2003; 1: 71-75.
10. РАЧНСКИЙ СВ., ВОЛКОВ И.К., СИМОНОВА О.И. Принципы и стратегия терапии хронических воспалительных бронхолегочных заболеваний. // Русский медицинский журнал. 2004; С- 663-667.