

Хроническая обструктивная болезнь легких – особенности применения муколитиков

Л.А.Горячкина, О.С.Дробик

РМАПО, Кафедра клинической аллергологии,
Москва

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является серьезной проблемой для здравоохранения из-за широкой распространенности заболевания, сокращения продолжительности жизни, значительного экономического ущерба, связанного с временной и стойкой утратой трудоспособности самой активной части населения [6]. По оценкам ВОЗ 2007 г., в настоящее время от этой болезни страдает 210 млн человек, и к 2020 г. число больных удвоится. Также отмечено, что если за последние десятилетия общая смертность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний снижается, то смертность от ХОБЛ выросла на 28%, и, по прогнозам к 2030 г., ХОБЛ станет третьей по значимости причиной смерти во всем мире [7]. Развитие ХОБЛ может быть наследственно детерминированным при врожденном дефиците α_1 -антитрипсина, но чаще оно обусловлено активным или пассивным курением, загрязнением воздушной среды, длительным воздействием профессиональных факторов, неблагоприятной окружающей средой жилища. Печально, что в первую очередь высокая заболеваемость ХОБЛ, обусловлена широкой распространенностью курения (80–90% случаев). Доказано, что максимальные показатели смертности от ХОБЛ наблюдаются именно у курильщиков [7]. В настоящее время болезнь поражает мужчин и женщин почти равномерно, отчасти, в связи с возросшим потреблением табака среди женщин в странах с высоким уровнем дохода и повышением риска воздействия загрязненного воздуха внутри помещений в странах с низким уровнем дохода (в результате использования твердого топлива для приготовления пищи и обогрева). ХОБЛ – заболевание, характеризующееся ограничением воздушного потока, которое необратимо полностью. Ограничение воздушного потока, как правило, имеет неуклонно прогрессирующий характер и вызвано патологической реакцией легких на воздействие различных вредоносных частиц и газов. Необратимые вентиляционные нарушения обусловлены развитием и прогрессированием эмфиземы легких [6]. Заболевание чаще развивается к 40–50 годам. Основные клинические проявления ХОБЛ: выраженные в различной степени кашель и одышка, продукция и выделение мокроты. Степень их выраженности зависит от стадии заболевания, скорости прогрессирования болезни и преимущественного уровня поражения бронхиального дерева. Первыми признаками, с которыми пациенты обычно обращаются к врачу, являются кашель и одышка, иногда

сопровождающиеся свистящим дыханием с выделением мокроты. Эти симптомы более выражены по утрам. Степень данных симптомов варьирует от одышки при интенсивной физической нагрузке и эпизодического кашля до одышки в покое с признаками правожелудочковой недостаточности и постоянного кашля. Одышка, ощущаемая при физической нагрузке, возникает в среднем на 10 лет позже появления кашля. Однако в ряде случаев возможен дебют заболевания с одышки. Мокрота выделяется в небольшом количестве (редко более 60 мл/сут) утром, имеет слизистый характер. Хронический кашель и продукция мокроты часто на много лет предшествует развитию ограничения воздушного потока, хотя не у всех пациентов с продуктивным кашлем развивается ХОБЛ. Заболевание может быть заподозрено у всех пациентов с наличием кашля, продукции мокроты, одышки, воздействием факторов риска в анамнезе [1]. Диагноз подтверждается с помощью спирометрических методов. В соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества ХОБЛ классифицируется по степени тяжести, причем главный ориентир – показатели, полученные при функции внешнего дыхания (ФВД). При ХОБЛ легкой степени тяжести – $ОФВ_1 > 70\%$ от должных величин, объемные показатели нормальные; при средней степени тяжести – $ОФВ_1 = 50–69\%$ от должных величин, происходит увеличение остаточной емкости легких; при тяжелой степени – $ОФВ_1$ менее 50% от должных величин. Данная классификация признана рабочей и в России [6, 7]. Специалисты GOLD [7] также выделяют нулевую стадию ХОБЛ – стадию группы риска, в которую входят больные с такими хроническими симптомами, как кашель и мокрота, но с нормальными результатами спирометрии.

Задачами терапии ХОБЛ являются: предупреждение прогрессирования болезни, уменьшение выраженности клинических симптомов, достижение лучшей переносимости физической нагрузки и повышение качества жизни больных, предупреждение осложнений и обострений, а также снижение смертности [6, 7]. Основными направлениями лечения ХОБЛ являются: уменьшение воздействия неблагоприятных факторов внешней среды (в том числе отказ от курения), обучение больных, использование лекарственных средств и немедикаментозная терапия (оксигенотерапия, реабилитация и др.). Установлено, что отказ от курения позволяет замедлить нарастание бронхиальной обструкции. Поэтому лечение табачной зависимости актуально для всех пациентов, страдающих ХОБЛ.

Основой лечения уже сформировавшейся ХОБЛ является фармакотерапия. При современном уровне развития медицины лекарственные препараты могут только предотвратить усугубление тяжести состояния и повысить качество жизни пациентов, но при этом не способны полностью устранить морфологические изменения, возникшие в ходе развития болезни. Поэтому, при ведении больных с данной нозологией, следует иметь в виду, что ни одно из имеющихся лекарственных средств не влияет на темпы снижения бронхиальной проходимости, что является отличительной чертой ХОБЛ. В лечении ХОБЛ центральное место в качестве базисной терапии занимают бронхолитические препараты, поскольку именно бронхиальная обструкция играет первостепенную роль в патогенезе ХОБЛ [1]. Хотя при ХОБЛ имеет место необратимая бронхообструкция, применение бронхолитиков позволяет уменьшить выраженность одышки и других симп-

томов ХОБЛ приблизительно у 40% больных и увеличить толерантность к физической нагрузке [1]. Сейчас наиболее предпочтительно назначение ингаляционных форм бронхолитиков, обладающих рядом преимуществ и минимальным риском развития побочных системных эффектов. Бронхолитические препараты могут назначаться как по потребности, для уменьшения выраженности симптоматики в стабильном состоянии и при ухудшении, так и регулярно, в превентивных целях и для уменьшения выраженности симптомов. Надо отметить, что вопросы выбора бронхолитических препаратов до конца не определены и противоречивы. В первую очередь это связано с тем, что и β_2 -агонисты, и антихолинергические препараты практически одинаково эффективны при ХОБЛ: они уменьшают одышку и улучшают качество жизни пациентов. Для терапии «по требованию» более всего подходят β_2 -агонисты короткого действия, характеризующиеся быстрым воздействием на бронхиальную обструкцию (при сохранившемся обратимом ее компоненте), улучшая самочувствие больных в короткие сроки. Тем не менее, основными бронходилататорами для лечения ХОБЛ считаются холинолитики. Это объясняется, прежде всего, тем, что обратимый компонент бронхиальной обструкции контролируется парасимпатическим отделом вегетативной нервной системы. Кроме того, больные ХОБЛ – это, как правило, люди пожилого и старческого возраста, у которых β_2 -агонисты могут закономерно вызывать нежелательные явления, да и чувствительность мускариновых рецепторов сохраняется до самого преклонного возраста. Также возможный вариант применения бронхолитической терапии при плохой

переносимости β_2 -агонистов или с целью увеличения мощности бронхолитического действия для купирования приступов – применение комбинированных препаратов (комбинация ипратропиума бромида и фенотерола). Доза β_2 -агониста в этом препарате вдвое меньше, чем в стандартных ингаляторах; при этом сочетание двух лекарственных средств потенцирует действие друг друга. Комбинация ингаляционного β_2 -агониста (короткодействующего) и холиноблокатора сопровождается улучшением бронхиальной проходимости в большей степени, с меньшим количеством побочных эффектов, чем при назначении любого из этих препаратов в рамках монотерапии. Наибольший эффект комбинированная терапия может иметь у больных с тяжелым обострением ХОБЛ и очень выраженной бронхиальной обструкцией ($ОФВ_1 < 1л$). Они уменьшают выраженность обратимого компонента обструкции бронхов. Эти средства используются в режиме «по требованию» или регулярно. В настоящее время теофиллины (ТФ) принято относить к препаратам второй очереди (т.е. после холиноблокаторов и β_2 -агонистов), они назначаются пациентам, у которых другие направления бронхолитической терапии недостаточно адекватно контролируют симптомы заболевания [1]. Возможно также назначение ТФ и тем больным, которые не могут пользоваться ингаляционными средствами доставки [8]. Основным эффектом ТФ является релаксация гладкой мускулатуры дыхательных путей. Пролонгированные теофиллины при учете известных побочных эффектов имеют ограниченное применение во всех возрастных группах, особенно у пожилых. ТФ имеют небольшую терапевтическую широту (близость тера-

АМБРОБЕНЕ. ПОБЕДИТЕ КАШЕЛЬ!

Избавляет от кашля

Очищает бронхи и легкие от мокроты

Действует на всем протяжении дыхательных путей



119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, стр. 2, бизнес-центр «Конкорд»
Тел.: +7 (495) 644-22-34 Факс: +7 (495) 644-22-35/36 E-mail: info@teva.ru Интернет: www.teva.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

ratiopharm

пептической и токсической концентраций), что требует по возможности мониторировать содержание теофиллинов в плазме крови. Установлено, что оптимальная концентрация ТФ в плазме крови составляет 8–15 мг/л, при этом противовоспалительный эффект ТФ оказывается более выраженным при достижениях невысоких концентраций препарата (5–10 мг/л). Возрастание концентрации до 16–20 мг/л опасно большим количеством нежелательных явлений (аритмии, судороги, снижение мозгового кровообращения), особенно у больных старших возрастных групп [1]. Те же побочные эффекты развиваются при длительном применении короткодействующих ТФ. Таким образом, в соответствии с рекомендациями GOLD [9] выбор той или иной группы бронхолитиков (М-холинолитики, β_2 -агонисты и метилксантинны) и их комбинаций производится для каждого конкретного пациента индивидуально, в зависимости от тяжести заболевания и особенностей его прогрессирования, характера ответа на лечение и риска побочных эффектов, а также доступности лекарственных средств. При тяжелом течении ХОБЛ показана комбинированная терапия ингаляционными глюкокортикоидами и β_2 -адреномиметиками длительного действия. Данное лечение оказывает существенный дополнительный эффект на функцию легких и клинические симптомы ХОБЛ по сравнению с монотерапией каждым из препаратов [5]. Наибольшее влияние на частоту обострений и качество жизни наблюдается у больных ХОБЛ с $ОФВ_1 < 50\%$ от должного. Эти препараты предпочтительно назначать в ингаляционной форме, содержащей их фиксированные комбинации (салметерол/флутиказон пропионат, формотерол/будесонид).

Одним из звеньев патогенеза ХОБЛ является нарушение дренажной функции легких, что связано с избыточным образованием и повышением вязкости бронхиального секрета, а также ухудшением его эвакуации. При этом перистальтические движения мелких бронхов и «мерцание» реснитчатого эпителия крупных бронхов и трахеи не в состоянии обеспечить адекватный дренаж бронхиального дерева. В норме процесс образования бронхиального секрета и его продвижение в проксимальном направлении является одной из защитных функций дыхания. Слой бронхиальной слизи увлажняет вдыхаемый воздух, нормализует его температуру, осаждает и

эвакуирует пыль, фиксирует микробы и их токсины [3]. Бронхиальный секрет не только механически защищает эпителий от микроорганизмов, но и оказывает бактериостатическое действие. Существует физиологический механизм выведения слизи из трахеобронхиального дерева – мукоцилиарный клиренс (МЦК) [4]. МЦК является важнейшим механизмом, обеспечивающим санацию дыхательных путей, одним из основных механизмов системы местной защиты органов дыхания и обеспечивает необходимый потенциал барьерной, иммунной и очистительной функций респираторного тракта. У здорового человека мукоцилиарный клиренс обеспечивается работой реснитчатого эпителия при нормальной реологии бронхиальной слизи. Сигаретный дым, дефицит α_1 -антитрипсина, токсины микроорганизмов вызывают разрушение и уменьшение количества реснитчатых клеток, снижение активности ресничек. В ответ на это происходит гиперпродукция слизи бокаловидными клетками и железами подслизистого слоя, что становится не защитным, а патогенным фактором. Меняется реология бронхиальной слизи: увеличиваются ее вязкость и адгезивность, снижается эластичность, что также способствует ухудшению мукоцилиарного клиренса, мукостазу, а значит, развитию микробной колонизации, нарушению бронхиальной проходимости, нарастанию дыхательной недостаточности и т.д. [2]. Отмечено, что чем выше вязкость слизи, тем ниже скорость ее продвижения по респираторному тракту. Ухудшение реологических свойств бронхиального секрета приводит также к нарушению подвижности ресничек мерцательного эпителия, что блокирует их очистительную функцию. С повышением вязкости скорость движения мокроты замедляется или вовсе прекращается. Повышение вязкости, замедление скорости продвижения бронхиального секрета способствует фиксации, колонизации и более глубокому проникновению микроорганизмов в толщу слизистой оболочки бронхов, что приводит к усугублению воспалительного процесса, нарастанию бронхиальной обструкции, формированию оксидативного стресса. Все это способствует развитию центрилобулярной эмфиземы, дыхательной недостаточности. Формирование эмфиземы приводит к постепенной утрате обратимого компонента бронхиальной обструкции и нарастанию ее необратимого компонента [2, 3]. Таким образом, гиперпродук-

Информация о препарате

Амбробене® («ратиофарм ГмбХ», Германия)®

амброксол

таблетки 30 мг, раствор для приема внутрь и ингаляций 7,5 мг/мл 40 мл, 100 мл, раствор для внутривенного введения 7,5 мг/мл, сироп 15 мг/5 мл, капсулы ретард 75 мг

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Амброксол (активный метаболит бромгексина) является муколитическим препаратом, который улучшает реологические свойства мокроты, уменьшает ее вязкость и адгезивные свойства, что способствует ее выведению из дыхательных путей. Амброксол стимулирует активность серозных клеток желез оболочки бронхов, выработку ферментов, расщепляющих связи между полисахаридами мокроты, образование сурфактанта и непосредственно активность ресничек бронхов, препятствуя их слипанию. После приема внутрь терапевтический эффект наступает через 30 мин и сохраняется в течение 6–12 ч (в зависимости от принятой дозы).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Абсорбция – высокая (при любых путях введения), время достижения максимальной концентрации составляет 2 ч, связь с белками плазмы – 80%. Проникает через ГЭБ, плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком.

Метаболизм: в печени образует дибромантраниловую кислоту и глюкуроновые конъюгаты. $T_{1/2}$ – 7–12 ч. Выводится почками: 90% в виде водора-

створимых метаболитов, в неизменном виде – 5%. $T_{1/2}$ увеличивается при тяжелой ХПН, не изменяется при нарушении функции печени.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Заболевания дыхательных путей с образованием вязкой мокроты: острый и хронический бронхит, пневмония, ХОБЛ, бронхиальная астма с затруднением отхождения мокроты, бронхоэктатическая болезнь. Стимуляция пренатального созревания легких, лечение и профилактика (при угрозе преждевременных родов и при показанных искусственных преждевременных родах в период между 28 и 34 нед беременности, если клиническая картина позволяет предполагать продление срока беременности на 3 дня) респираторного дистресс-синдрома у недоношенных детей и новорожденных.

Разделы: Противопоказания, С осторожностью, Способ применения и дозы, Побочное действие, Передозировка, Взаимодействие, Особые указания – см. в инструкции по применению.

ция слизи при развитии ХОБЛ способствует ее накоплению в дыхательных путях, в результате чего формируется благоприятная среда для развития бактериальной инфекции, что в конечном итоге приводит к очередному обострению заболевания.

Учитывая, данный патогенетический механизм, при лечении больных ХОБЛ необходимо использовать препараты, улучшающие или облегчающие отделение измененного бронхиального секрета, предотвращающие мукостаз и улучшающие МЦК [4]. Это достигается в значительной степени благодаря применению муколитических (мукорегуляторных) препаратов [3]. Цель муколитической терапии – уменьшение кашля и облегчение отхождения мокроты. Основной терапевтический эффект муколитиков заключается в непосредственном разжижении патологически вязкого секрета посредством изменения состава и количества гликопротеина слизи, который секретируют клетки эпителиальной выстилки дыхательных путей. Однако следует помнить о том, что по механизму действия муколитики не являются средствами воздействия на основное звено ХОБЛ – воспалительную реакцию, также муколитики не находят точки приложения там, где бронхиальная обструкция связана с бронхоспазмом или необратимыми явлениями. Муколитики используются в ходе симптоматической терапии, так как оказывают влияние на клинические симптомы заболевания [8]. В последнее время в терапии ХОБЛ активно обсуждается целесообразность длительного использования мукорегуляторных препаратов. Полученные результаты их применения противоречивы [3, 4]. В связи с тем, что до последнего времени практически не проводились рандомизированные мультицентровые контролируемые исследования, доказывающие эффективность применения муколитических препаратов при ХОБЛ, отношение к этим средствам в национальных и международных руководствах по диагностике и лечению ХОБЛ неоднозначно. Федеральная программа [6] рекомендует применение муколитических препаратов по необходимости и в периоды обострений, а также ремиссий. В то же время в GOLD [7] отмечается, что, несмотря на улучшение состояния у некоторых пациентов с вязкой мокротой, в целом эффективность муколитиков невелика, и, следовательно, широкое использование этих препаратов не может быть рекомендовано на основе существующих доказательств (уровень доказательности Д). Эффективность муколитиков доказана только у больных с легким течением ХОБЛ ($ОФВ_1 > 50\%$ от должного) в ряде коротких (2–6 мес) исследований [9]. Результаты систематического Кохрановского обзора показывают, что применение муколитиков ассоциировано с меньшей частотой внезапных обострений ХОБЛ (на 29% реже) [8]. Согласно рекомендациям NICE, муколитическую терапию следует проводить пациентам с хроническим продуктивным кашлем и продолжать ее при ослаблении симптоматики [3, 4]. При постоянном характере продуктивного кашля (например, преимущественно в зимние месяцы) продолжительность приема муколитиков составляет 3–6 мес. Целесообразно проведение начального пробного лечения, когда муколитики назначают на 4–6 нед в начальной установленной дозе, и осуществляется наблюдение за пациентом на протяжении 4–6 нед. При этом критерии наблюдения достаточно субъективны и базируются на собственной оценке пациентом изменений характера кашля с мокротой [3]. Обычно пролонгированное лечение муколитическими препаратами клинически эффективно в слу-

чае неоднократных, затяжных или тяжелых обострений ХОБЛ [8]. Основанием для продолжительного применения муколитических препаратов при ХОБЛ является снижение частоты и сокращение сроков обострений заболевания, однако муколитическая терапия не оказывает влияния на самый существенный прогностический показатель при ХОБЛ – величину $ОФВ_1$. При лечении больных ХОБЛ хорошего результата можно добиться, назначая сочетания муколитических препаратов и бронхолитиков. Наличие вязкой мокроты препятствует доступу ингаляционных препаратов к слизистой бронхов. Поэтому обеспечение экспекторации и освобождение слизистой бронхов от слизи способствует усилению эффективности препаратов и уменьшению их дозы [3, 4]. С другой стороны, бронхолитическая терапия потенцирует действие муколитиков и усиливает их активность. Известно, что β_2 -агонисты (формотерол, сальбутамол, тербуталин) и теофиллин потенцируют мукоцилиарный клиренс; М-холинолитики (ипратропиум бромид) и теофиллин, уменьшая воспаление и отек слизистой, облегчают отхождение мокроты [1]. Другой точкой приложения муколитической терапии являются обострения ХОБЛ при воздействии инфекционных факторов, что требует назначения антибактериальных средств [2]. При проведении антибактериальной терапии заметно повышается вязкость мокроты вследствие высвобождения ДНК из-за лизиса микробных тел и лейкоцитов. Кроме того, густая вязкая мокрота является существенным препятствием для проникновения антибиотиков в слизистую бронхов и бронхиальный секрет. В связи с этим требуется проведение мероприятий, направленных на улучшение реологических свойств мокроты и способствующих ее лучшему отхождению. Одним из таких методов является назначение муколитиков в сочетании с антибиотиками. Их совместное применение вдвое сокращает период непродуктивного изнуряющего больного кашля в 2 раза [8]. При одновременном назначении муколитиков и антибиотиков следует учитывать сведения об их совместимости. Амброксол, бромгексин и карбоцистеин при сочетанном применении с антибиотиками усиливают проникновение последних в бронхиальный секрет и слизистую оболочку бронхов, повышая их эффективность. Особенно это касается амоксициллина, цефуроксима, эритромицина, доксициклина, рифампицина и сульфаниламидных препаратов.

Одним из широко используемых в клинической практике муколитиков является амброксол. Амброксол – активный метаболит бромгексина. Наряду с мукорегулирующим действием амброксол также обладает антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. Установлено, что амброксол стимулирует местный иммунитет (способствует увеличению активности макрофагов и повышению концентрации s-IgA), а при длительном его приеме (3–6 мес) отмечается уменьшение количества обострений ХОБЛ, их продолжительности и тяжести [5]. Кроме того, амброксол стимулирует продукцию сурфактанта – поверхностно-активного вещества, покрывающего альвеолы изнутри и улучшающего эластические свойства легких. Являясь одним из компонентов системы местной защиты легких, сурфактант препятствует проникновению в клетки эпителия патогенных микроорганизмов, обволакивая их и помогая альвеолярным макрофагам уничтожать микроб. Сурфактант также усиливает цiliaрную активность мерцательного эпителия, что в сочетании с улучшением реологических свойств

бронхиального секрета приводит к улучшению мукоцилиарного транспорта. Практически важно, что при одновременном назначении амброксола и некоторых антимикробных препаратов (амоксциллин, цефуроксим, доксицилин, эритромицин) отмечено повышение концентрации указанных антибиотиков в легочной ткани. Перспективным препаратом мукорегуляторного аспекта при заболеваниях легких является Амбробене (Ratiopharm, Германия), обладающий широким спектром фармакологических свойств: улучшение реологических свойств мокроты и мукоцилиарного клиренса, стимулирование выработки сурфактанта и улучшение местного иммунитета, повышение концентрации антибиотиков в очаге воспаления, повышение антиоксидантной защиты. Амбробене обладает выраженным мукорегулирующим и отхаркивающим действием, что связано с деполимеризацией мукопротеиновых и мукополисахаридных молекул мокроты, нормализацией функции секреторных клеток и мерцательного эпителия слизистой бронхов. Наличие различных лекарственных форм Амбробене (таблетки, капсулы ретард, сироп, растворы для приема внутрь, ингаляций и инъекций) позволяет использовать разные, в том числе и комбинированные, способы доставки препарата, что является его несомненным преимуществом.

Таким образом, назначение муколитических средств показано при проведении комплексной терапии больных ХОБЛ, так как эти препараты изменяют реологические свойства бронхиального секрета, влияют на процесс слизиобразования, оказывают нормализующее действие на биохимический состав слизи, облегчают отделение мокроты, предотвра-

щают мукостаз и улучшают мукоцилиарный клиренс. Однако терапия муколитиками является симптоматической, ее назначение оправдано при совместном применении базисной терапии.

Литература

1. Горячкина Л.А., Дробик О.С. Фармакотерапия обструктивных заболеваний лёгких: комбинированный бронхолитик Беродуал Н. Consilium Medicum. Справочник поликлинического врача. 2006; 8.
2. Л.И.Дворецкий. Инфекция и хроническая обструктивная болезнь легких. Consilium Medicum. 2001; 3: 12.
3. Дворецкий Л.И., Муколитические и мукорегулирующие препараты в лечении хронического бронхита, РМЖ.
4. Клячкина И.Л., Муколитические препараты при продуктивном кашле у больных хронической обструктивной болезнью легких, Consilium Medicum. 2007; 9: 3.
5. Овчаренко С.И., Капустина В.А. Бронхолитическая терапия в лечении обострений хронической обструктивной болезни легких. Consilium Medicum. 2006; 8: 10.
6. Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральная программа (издание второе, переработанное и дополненное) / Под ред. акад. РАМН, проф. А.Г.Чучалина М.: 2004.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. (Based on the April 1998 NHLBI/WHO Workshop). National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. April 2001 (Updated 2003).
8. Leeper K.V., Jones A.M., Tillotson G. The changing bacterial etiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Chest. 1997; 112: 21S.
9. Poole P.J., Black P.N. Oral mucolitic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. BMJ. 2001; 322: 1271-4.