

# MEDICAȚIA ADMINISTRATĂ INHALATOR ÎN TRATAMENTUL BRONHOPNEUMOPATIEI OBSTRUCTIVE CRONICE - ACTUALITĂȚI

Florica POPESCU\*, F. D. POPESCU\*\*, L. Ghilencea\*\*\*

## REZUMAT

În clasificarea sindromului de bronhopneumopatie cronică obstructivă (BPOC) sunt incluse subclase de pacienți cu bronșită cronică, astm bronșic și emfizem pulmonar.

Tabloul clinic al afecțiunii este caracterizat prin obstrucția căilor aeriene, în general progresivă, care poate fi însoțită de hiperreactivitate traheo-bronșică, și care poate fi parțial reversibilă.

În acest context, administrarea  $\beta$ -2 agonștilor inhalatori cu durată de acțiune scurtă (salbutamol\*) sau lungă (salmeterol\*\*) precum și a corticosteroizilor inhalatori (beclometazona dipropionat\*\*\*, fluticazona propionat\*\*\*\*), reprezintă un progres terapeutic în tratamentul BPOC.

\*VENTOLIN, \*\*SEREVENT, \*\*\*BECOTIDE/ BECLOFORTE, \*\*\*\*FLIXOTIDE - produse ale firmei GLAXO-WELLCOME

**Cuvinte cheie:** Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC), obstrucția căilor aeriene, hiperreactivitate traheobronșică, salbutamol, salmeterol, beclometazona dipropionat, fluticazona propionat, cale inhalatorie, terapia în trepte.

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este definită ca o entitate complexă, caracterizată prin prezența obstrucției căilor aeriene datorită bronșitei cronice sau emfizemului, obstrucție care este în general progresivă; poate fi însoțită de hiperreactivitate bronșică și poate fi parțial reversibilă (*American Thoracic Society - ATS Statement, Standards for the Diagnosis and Care of patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 1995*).

Relația dintre bronșita cronică, emfizem, astm și obstrucția căilor aeriene este reprezentată printr-o diagramă neproporțională Venn în figură. Subgrupurile 3, 4, 5, 6, 7 și 8 constituie BPOC.

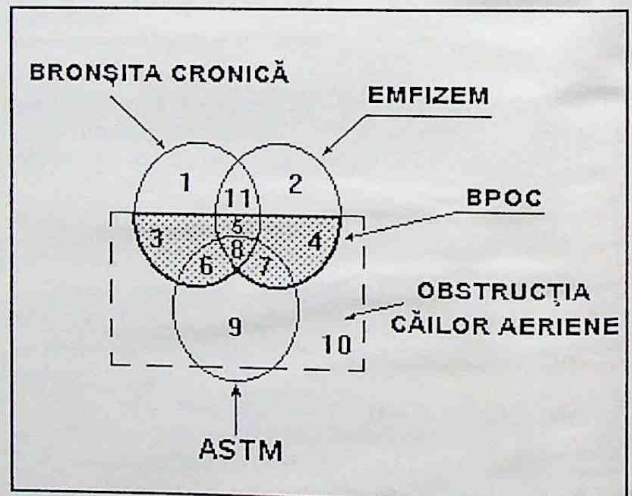
## ABSTRACT

### Inhaled Medication in Chronic Obstructive Pulmonary Disease - update

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) classification includes subsets of patients with chronic bronchitis, emphysema and asthma. The disease state is characterised by the presence airflow obstruction, generally progressive, that may be accompanied by airway hyperreactivity, and may be partially reversible. This suggests that inhaled short-acting beta-2 agonists (salbutamol\*), long-acting beta-2 agonists (salmeterol\*\*) and corticosteroids (beclomethasone dipropionate\*\*\*, fluticasone propionate\*\*\*\*) play important increasing roles in the pharmacologic therapy for COPD.

\*VENTOLIN, \*\*SEREVENT, \*\*\*BECOTIDE/ BECLOFORTE, \*\*\*\*FLIXOTIDE are trademarks of GlaxoWellcome

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease (COPD), airflow obstruction, airway hyperreactivity, salbutamol, salmeterol, beclomethasone dipropionate, fluticasone propionate, inhaled route, step-by-step pharmacologic therapy.



Schema bronhopneumopatiei obstructive cronice (după American Thoracic Society Statement, 1995)

● Subgrup 1 și 2 = bolnavi cu caracteristici clinice și radiologice de bronșită cronică (1) și emfizem (2) fără obstrucție a căilor aeriene.

● Subgrup 3 = bolnavi cu bronșită cronică și obstrucție a căilor aeriene, fără emfizem (difícil de apreciat)

\*Conf. dr. Florica POPESCU - Farmacologie

\*\*Asist. univ. Florin-Dan POPESCU - Medicină Internă

\*\*\*Doctorand Liviu Ghilencea - Farmacologie, Facultatea de Medicină, Universitatea din Craiova; GlaxoWellcome Romania

epidemiologic).

● **Subgrup 4** = bolnavi cu emfizem (diagnosticat radiologic), cu obstrucție a căilor aeriene, dar fără bronșită cronică.

● **Subgrup 5** = bolnavi cu bronșită cronică, emfizem și obstrucție a căilor aeriene (cel mai numeros subgrup al BPOC).

● **Subgrupurile 6, 7 și 8** = bolnavi cu astm și obstrucție parțial reversibilă, în principiu imposibil de diferențiat de bolnavii cu bronșită cronică și emfizem, cu obstrucție parțial reversibilă a căilor aeriene și hiperreactivitate bronșică; astmaticii expuși la iritație cronică, ca fumul de țigară, pot prezenta tuse cronică productivă caracteristică bronșitei cronice (bronșita astmatiformă).

● **Subgrup 9** = bolnavi cu astm bronșic cu obstrucție complet reversibilă a căilor aeriene, fără caracteristici de bronșită cronică, emfizem (neincluși în BPOC).

● **Subgrup 10** = bolnavi cu obstrucție a căilor aeriene, care nu sunt încadrați în BPOC (bolnavi cu bronșiectazii, bronșita obliterantă, fibroza chistică).

● **Subgrup 11** = bolnavi cu bronșită cronică și emfizem, fără obstrucția căilor aeriene.

**Obiectivele farmacoterapiei inhalatorii** la bolnavii cu BPOC sunt: obținerea unei bronhodilatații cât mai optime, reducerea reacției inflamatorii, facilitarea expectorației. Aceste scopuri pot fi atinse prin utilizarea agenților bronhodilatatori, corticosteroizi și muco-kinetici. Terapia inhalatorie în BPOC este asemănătoare cu cea din astm, dar există și diferențe semnificative ce trebuie cunoscute.

● **Bronhodilatatoarele** administrate inhalator reprezintă medicația de primă alegere a tratamentului simptomatic al BPOC.

● **Beta-2 agonisții selectivi cu durată scurtă de acțiune** de tipul **salbutamolului (VENTOLIN)** sunt preferați altor beta-adrenomimetice mai puțin selective sau neselective.

La bolnavii cu simptome respiratorii ușoare, intermitente este indicat să se înceapă tratamentul bronhodilatator cu beta-2 agonisți cu durată scurtă de acțiune, administrați cu MDI, numai la nevoie (ATS Statement, 1995). Ei se administrează și pentru ameliorarea simptomelor mai severe în asociere cu alte bronhodilatatoare, fiind deseori necesară utilizarea unui spacer. Beta-2 agonisții produc la bolnavii cu BPOC o bronhodilatație mai puțin puternică decât la cei cu astm. Se preferă administrarea inhalatorie, rolul formelor orale diminuând în ultima perioadă deoarece s-a dovedit că nu sunt mai eficiente decât cele sub formă de aerosoli și că produc mai frecvent efecte adverse. La administrarea inhalatorie acești agenți pot da tremor și palpitații mai ales la bolnavii vârstnici, uneori la doze mai mici decât cele necesare obținerii gradului optim de bronhodilatație. Relația dintre creșterea dozelor de beta-2 agonisți cu durată scurtă de acțiune și creșterea beneficiului terapeutic, exprimat ca ameliorare a volumului expirator maxim pe secundă (VEMS), este relativ plată în BPOC, deși efectele adverse sunt legate de doză.

Instalarea rapidă a efectului bronhodilatator la administrarea sub formă de aerosoli a beta-2 agonisților poate determina la bolnavii dispneici o atitudine terapeutică bazată pe utilizarea lor regulată. Unele studii sugerează că acest tip de administrare poate determina un ușor declin al volumului expirator maxim pe secundă, dar nu există dovezi care să susțină că ar scurta supraviețuirea bolnavilor cu BPOC. În plus, la bolnavii cu forme avansate de boală, modificările mici ale calibrului căilor aeriene produc scăderi relativ mari ale

rezistenței acestora și pot facilita o umplere mai completă a plămânului la sfârșitul inspirului.

Referitor la utilizarea beta-2 adrenomimeticele în BPOC sunt necesare o serie de **precauții**: atenție deosebită în cazul lipsei de răspuns sau deteriorării simptomatologiei, control periodic al tehnicii corecte de utilizare, evitarea supradozajului prin instruirea bolnavului asupra numărului maxim de doze zilnice (de obicei 8 - 12) și a numărului de pufuri permise în exacerbare (12 - 24 în 3 - 4 ore) înainte unei intervenții farmacologice adiționale.

Dozele în administrarea inhalatorie a **salbutamolului (VENTOLIN)** sunt de 100 - 200 mcg la fiecare 4 - 6 ore, la nevoie, pentru simptomele ușoare, variabile. Pentru simptomele continue ușoare sau moderate se utilizează în funcție de necesități 100 - 400 mcg de 4 ori pe zi, cu scopul ameliorării rapide.

În cazul exacerbărilor severe **salbutamolul** se poate administra inhalator fie **cu ajutorul MDI (VENTOLIN INHALER)** cu spacer 600-800 mcg la 30 min. - 2 ore sau **prin nebulizare** 0,5 ml soluție (**VENTOLIN soluție respiratorie**) cu 2,5 mg, diluată la un volum de 2 - 2,5 ml cu ser fiziologic (ședință de 10 minute) la 30 min - 2 ore. O alternativă pentru tratamentul bronhospasmului sever o constituie administrarea subcutanată a salbutamolului (**VENTOLIN soluție injectabilă**) 500 mcg (8 mcg/kg) repetat la nevoie la 4 ore.

Salbutamolul administrat **prin nebulizare** poate fi eficient și în cazul BPOC stabil moderat sau sever (Levin D.C., 1996).

O alternativă la terapia simptomelor continue în BPOC, necontrolate optim cu beta-2 agonisți inhalatori, o constituie **salbutamolul cu eliberare susținută (VENTOLIN SPANDETS, VOLMAX)** administrat oral în doză de 4 - 8 mg de 2 ori pe zi.

**Salmeterolul xinafoat (SEREVENT), beta-2 adrenomimetic cu durată lungă de acțiune** ocupă un loc aparte în tratamentul BPOC. El este eficient și bine tolerat. Administrarea sa inhalatorie în doze de 50 mcg de două ori pe zi produce o îmbunătățire a scorului simptomatic zilnic, controlează bronhospasmul nocturn, realizează o ameliorare statistic semnificativă a funcției pulmonare comparativ cu placebo și produce un beneficiu simptomatic, întrucât bolnavii sunt capabili să parcurgă aceeași distanță într-un interval de timp scurt cu un grad mai redus de percepție a efortului (Grove A., 1996). Salmeterolul ameliorează calitatea vieții la bolnavii cu BPOC, fapt dovedit cu ajutorul unor chestionare speciale (Jones P.W., 1995).

● **Anticolinergicele** (muscarincolinoliticele) inhalatorii au locul lor în tratamentul BPOC cu simptomatologie continuă. Gradul maxim de anticolinergice și beta-2 agonisți similar la doze maxime de anticolinergice și beta-2 agonisți (Ferguson G.T., 1993), diferențele dintre acești agenți datorându-se probabil duratei de acțiune. Efectul bronhodilatator al anticolinergicelor se instalează mai lent, de aceea nu sunt indicate pentru administrare p.r.n. (la nevoie), ci pentru administrare regulată. Din același motiv beta-2 adrenomimeticele cu durată scurtă de acțiune sunt preferate pentru tratamentul inițial al episoadelor acute de bronhospasm din exacerbările BPOC. Durata de acțiune a bromurii de ipratropium este de 4 - 6 ore, a bromurii de oxitropium de 6 - 8 ore, mai scurte decât cea a salmeterolului. Deși unele studii susțin că bromura de ipratropium ar produce o bronhodilatație mai importantă decât dozele convenționale de beta-2 agonisți (Ferguson G.T., 1993), administrarea sa cronică nu pare să influențeze pe perioade lungi de timp declinul volumului expirator maxim pe secundă (ATS Statement, 1995).

Deși efectele anticolinergice sistemice și asupra transportului mucociliar sau vâscozității sputei sunt practic absente (Chapman K.R., 1996), uscăciunea gurii și gustul amar, metallic pot însă diminua complianța bolnavului la tratament.

Anticolinergicul se asociază salbutamolului administrat inhalator pentru controlul simptomelor continue în BPOC. Dozele de bromură de ipratropium la utilizarea MDI cu spacer sunt de 40 - 120 mcg la 6 - 8 ore, nu mai frecvent, doza maximă zilnică fiind de 240 mcg. În cazul exacerbărilor severe dozele pot fi crescute la 120 - 160 mcg la fiecare 3 - 4 ore când se administrează cu MDI + spacer sau la 500 mcg la 4 - 8 ore în cazul administrării prin nebulizare. Nebulizarea cu dispozitive de volum mic poate fi utilizată și în cazul bolnavilor cu BPOC stabil moderat sau sever pentru a face bronhodilatația produsă de salbutamol mai eficientă (Levin D.C., 1996).

Administrarea inhalatorie a bromurii de ipratropium necesită și ea precauții în sensul că dozele sunt crescute de la 40 - 60 mcg de 3 - 4 ori pe zi la 120 - 160 mcg de 3 - 4 ori pe zi în funcție de toleranță și că instalarea efectului este lentă. Pentru ameliorarea rapidă a simptomelor nu se administrează doze suplimentare. În plus este necesară monitorizarea unor efecte adverse ce pot apărea: tahicardie, uscăciunea gurii, glaucom, retenție urinară (ATS Statement, 1995).

● **Bronhodilatatoarele de tip metilxantinic** au un rol controversat în BPOC, datorită efectului bronhodilatator minimal, mult mai redus decât cel al beta-2 agoniștilor sau anticolinergicilor. Se pare însă că, cel puțin experimental, teofilina are și alte efecte cum ar fi stimularea centrului respirator și diminuarea oboselii musculaturii respiratorii, efecte a căror semnificație clinică nu este totuși certă (Chapman K.R., 1996).

Popularitatea derivaților xantiniici administrați oral s-a redus semnificativ atât datorită eficienței lor modeste ca agenți bronhodilatatori, cât mai ales datorită efectelor adverse și a faptului că profilul lor farmacocinetic este influențat de numeroși factori nemedicamentoși și medicamentoși. Acest fapt impune deseori monitorizarea nivelurilor serice ale teofilinei, ceea ce complică regimul terapeutic.

Teofilina retard poate fi administrată la bolnavii cu obstrucție severă a căilor aeriene pentru combaterea bronhospasmului nocturn. Introducerea în practică a salmeterolului (SEREVENT) va determina probabil revizuirea acestei indicații.

● **Corticosteroidii inhalatori** pot fi administrați la bolnavii cu BPOC atât timp cât există dovezi că inflamația căilor aeriene joacă un rol aparte în fiziopatologia acestei afecțiuni. Administrarea orală a corticosteroidilor se poate face sub forma unei cure scurte de prednisolon (PREDNESOL) 20 - 40 mg pe zi timp de 14 zile. Se evită astfel instalarea efectelor adverse ale corticoterapiei sistemice de lungă durată.

Această atitudine terapeutică poate fi aplicată bolnavilor la care deficitul funcțional de natură obstructivă sau mixtă este persistent și la care ameliorarea funcțională este suboptimală sub tratament bronhodilatator. Rolul corticoterapiei sistemice în tratamentul exacerbărilor din BPOC nu este foarte clar datorită informațiilor limitate din acest domeniu.

Corticoterapia inhalatorie poate fi utilizată în locul corticosteroidilor administrați oral în doze mici (ATS Statement, 1995), dozele inhalatorii mari putând substitui terapia orală. Tratamentul trebuie însă continuat minim

șase săptămâni (Lamb D., 1995). Se poate utiliza beclometazonă dipropionat (BECOTIDE) sau fluticazonă propionat (FLIXOTIDE).

O parte din bolnavii cu BPOC beneficiază de corticoterapie inhalatorie, dar nu există la momentul actual criterii clinice sau funcționale pulmonare care să îi identifice (Chapman K.R., 1996); de aceea există sugestii ca toți bolnavii cu BPOC să fie tratați cu corticosteroidii inhalatori (Sher Wood B.P., 1994), atât timp cât există deja dovezi în acest sens (studiul ISOLDE - Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe) și cu atât mai mult cu cât pot exista cazuri de astm bronșic nedagnosticat.

Pentru anumite grupuri de bolnavi cu BPOC, corticosteroidii administrați inhalator în scheme de tratament periodice reprezintă o tactică terapeutică logică și de perspectivă (Van Schayck C.K., 1995).

● **Agenții mucokineticici** au și ei un rol controversat în tratamentul BPOC. Dintre cei cu administrare orală se utilizează, în special în Europa, acetilcisteina și mesna ca mucosecretolitice și carbocisteina, bromhexina și ambroxolul ca mucoreglatoare.

Administrarea inhalatorie a agenților mucokineticici este posibilă, dar trebuie monitorizate o serie de efecte adverse ca senzația de arsură traheală, tusea, bronho-spasmul și mai ales inundația traheobronșică la bolnavii incapabili de a expectora eficient, datorită fluidificării brutale a secrețiilor. Dintre mucosecretolitice se pot administra inhalator derivați de cisteină cu radical tiol liber de tipul N-acetilcisteină prin nebulizare (soluție 20% sau diluată 10%), mesna (2-mercaptoetansulfonat de sodiu) tot prin nebulizare (soluție pentru aerosoli 20%) sau metilcisteină.

Tot ca mucolitice se pot utiliza inhalator și enzime proteolitice ca sfericaza și dezoxiribonucleaza umană recombinată. Eficiența acestora din urmă în tratamentul BPOC este în curs de investigare (ATS Statement, 1995). Dintre mucoreglatoare se pot administra sub formă de aerosoli derivați alcaloizi ca bromhexina (soluție 0,2%) sau ambroxolul.

Agenții hidratantți, care acționează pe faza sol a secreției bronșice (spre deosebire de toți agenții mucokineticici menționați anterior care acționează pe faza gel), nu au un rol clar demonstrat. Apa și soluțiile saline administrate sub formă de aerosoli cu ajutorul unei măști faciale nu prezintă un beneficiu confirmat prin dovezi obiective clare (ATS Statement, 1995). Apa nebulizată, fiind hipotonă, poate determina bronhoconstricție. Soluțiile saline (7,1%) pot facilita expectorația (Clarke S., 1995).

● **Antibioticele** administrate inhalator nu au valoare terapeutică în prevenirea sau tratamentul exacerbărilor din BPOC. În schimb cele administrate oral pot fi utilizate dacă există dovada infecției (febră, leucocitoză sau modificări radiologice). În cazul infecțiilor recurente, mai ales iarna, pot fi utile cure mai prelungite de antibiotice, continuu sau intermitent (ATS Statement, 1995).

Antibioterapia este justificată când se bănuiește o infecție acută bacteriană și deoarece germenii implicați în exacerbările acute din BPOC sunt *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* și *Branhamella Catarrhalis* de primă alegere este amoxicilina, doxicilina sau o cefalosporină. Datorită efectului bactericid, a spectrului antibacterian larg, a absorbției bune și a unei excelente penetrări în mucoase, precum și datorită efectelor adverse rare și a unei tolerabilități, se alege cefuroxima axetil (ZINNAT) comprimate de 125, 250 sau 500 mg, de obicei în doză de 250 mg la 12 ore oral timp de 5 - 10 zile (în medie 7 zile).

● **Oxigenoterapia** merită menționată, deși nu aparține farmacoterapiei inhalatorii, calea pulmonară fiind de fapt o cale de administrare a unui gaz terapeutic.

La bolnavii cu BPOC hipoxemici, administrarea oxigenului la debit mic (1 - 3 l/minut) cel puțin 15 - 19 ore pe zi, inclusiv noaptea, crește șansa de supraviețuire (British Medical Research Oxygen Study, American Nocturnal Oxygen Therapy Trial).

Farmacoterapia inhalatorie pentru tratamentul obstrucției bronșice, așa cum a fost prezentată mai sus, trebuie să fie precedată de includerea bolnavului într-un program susținut de *abandonare a fumatului*. Periodic trebuie controlată corectitudinea utilizării diferitelor dispozitive inhalatorii, în special MDI (flacoane presurizate dozatoare), pentru ca bolnavul să beneficieze optim de medicația administrată sub formă de aerosoli.

Bolnavii cu BPOC la care s-a depistat  $PaO_2 \leq 55$  mmHg sau  $SaO_2 \leq 88$  mmHg au indicație absolută pentru oxigenoterapie ambulatorie prelungită, la debite mici (ATS Statement, 1995).

## Tratamentul farmacologic în trepte al bronhopneumopatiei obstructive cronice (BPOC)

(adaptat după American Thoracic Society Statement, 1995)

### Treapta 1

Pentru simptome intermitente ușoare:

- **Beta-2 agonist selectiv cu durată scurtă de acțiune**, administrat inhalator cu MDI. ex. **salbutamol** 100-200 mcg la 4-6 ore la nevoie, dar nu mai mult de 800-1200 mcg în 24 de ore.

### Treapta 2

Pentru simptome continue, ușoare sau moderate:

- **Beta-2 agonist selectiv cu durată scurtă de acțiune** administrat inhalator cu MDI ± spacer.

ex. **salbutamol** 100 - 400 mcg de 4 ori pe zi pentru ameliorare rapidă p.r.n. sau ca suplimentare regulată

plus ● **Anticolinergic** administrat inhalator cu MDI cu spacer.

ex. bromură de ipratropium 40 - 120 mcg la 6 - 8 ore

alternativă ● **salmeterol** administrat inhalator 50 mcg la 12 ore.

### Treapta 3

Dacă răspunsul la treapta 2 este suboptimal sau dacă există o creștere ușoară-moderată a simptomelor:

- **Beta-2 agonist cu eliberare susținută** administrat oral ex. **salbutamol** 4-8 mg la 12 ore sau doar seara la culcare.

și/sau

- **Derivat xantinic** cu eliberare susținută administrat oral

ex. teofilină retard 200-400 mg la 12 ore sau 400-800 mg seara.

sau

- **Beta-2 agonist înalt selectiv cu durată lungă de acțiune**,

ex. **salmeterol** administrat inhalator 50 mcg la 12 ore.

și

- **Agent mucokinet** (acetilcisteină, bromhexin etc.).

### Treapta 4

Dacă controlul simptomelor este suboptimal

- **Corticosteroid** administrat oral

ex. prednisolon până la 40 mg pe zi timp de 10 - 14 zile.

- dacă nu apare ameliorare administrarea se întrerupe brusc

- dacă apare ameliorare se scad dozele și se trece pe

- **Corticoterapie inhalatorie**

ex. **beclometazonă dipropionat**, **fluticazonă propionat**

### Treapta 5

Pentru exacerbările severe ale BPOC:

- **Beta-2 agonist cu durată scurtă de acțiune** ex. **salbutamol** administrat inhalator în doze crescute:

- MDI cu spacer: 600 - 800 mcg la 30 min.- 2 ore.

sau

- soluție pentru nebulizare: 2,5 mg (0,5 ml) la 30 min. - 2 ore.

sau

- soluție injectabilă: subcutanat 500 mcg (8 mcg/kg) repetat la nevoie la 4 ore pentru bronhospasmul sever

și/sau

- **Anticolinergic** administrat inhalator în doze crescute:

ex. bromură de ipratropium

- MDI cu spacer: 120 - 160 mcg la 3 - 4 ore

- soluție pentru nebulizare: 500 mcg la 4 - 8 ore

și

- **Derivat xantinic** (aminofilina)

administrat intravenos:

- doza inițială: 2,5 - 5 mg/kg i.v. foarte lent (20 - 30 minute)

- după 30 minute: 3 mg/kg foarte lent (doar la nevoie)

- doza de întreținere: 0,5 mg/kg/oră perfuzie i.v. lentă astfel încât teofilinemia să fie 8 - 12 mcg/ml.

și

- **Corticosteroid** administrat intravenos o perioadă minimă de timp

ex. metilprednisolon 50 - 100 mg imediat, apoi la 6 - 8 ore.

și

- **Antibiotic** administrat oral

ex. **cefuroxime axetil** 250 mg la 12 ore.

și

- **Agent mucokinet**

dacă sputa este foarte vâscoasă

ex. acetilcisteină oral 200 mg de 3 ori pe zi.

## BIBLIOGRAFIE

1. CHAPMAN K.R.: Therapeutic Approaches to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Emerging Consensus, *Am. J. Med.*, 1996, vol. 100 (1A): 5S-10S.
2. CLARKE S.: Principles of Inhaled Therapy (Chapter 15) in *Respiratory Medicine*, Second Edition, W.B. Saunders Ltd., 1995, 485-492.
3. FERGUSON G.T., CHERNIACK R.N.: Management of chronic obstructive pulmonary disease, *N. Engl. J. Med.*, 1993, vol. 328, 14: 1021.
4. GROVE A. et al.: Effects of regular salmeterol on lung function and exercise capacity in patients with partially reversible COPD. *Eur. Res. J.*, 1995, 8, 19: 945.
5. GROVE A., LIPWORTH B.J., REID P.: Effects of regular salmeterol on lung function and exercise capacity in patients with chronic obstructive airways disease, *Thorax*, 1996, 51: 689-693.
6. JONES P.W., BOSH T.K.: Improvement in quality of life in COPD patients treated with salmeterol, *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 1995, 15: A464.
7. LAMB D.: Chronic obstructive pulmonary disease, *Pathology*, Calverley P.M.A., Pride N.B., London, Chapman & Hall, 1995, 9-34.
8. LAMB D., WALLACE W.A.H.: Pathology of Chronic obstructive pulmonary disease; Pride NB Natural history and risk factors; Calverley P.M.A. Management of COPD, *Medicine*, 1995, 23: 302-312.
9. LEVIN D.C., LITTLE K.S. et al.: Addition of anticholinergic solution prolongs bronchodilator effect of beta-2 agonists in patient with chronic obstructive pulmonary disease, *Am. J. Med.*, 1996, 100 (Suppl 1A): 40 S-48 S.
10. MIHĂLȚAN F., ULMEANU R.: O nouă indicație a Sereventului - bronhopneumopatia cronică obstructivă ?, *Viața Medicală*, 1996, 22: 8.
11. POPESCU F., NEGULESCU M., POPESCU F.D.: Farmacologie clinică - Aparat respirator, *Ed. Sitech, Craiova*, 1995, 5-139, 180-239, 254-274.
12. POPESCU F.D., POPESCU F., VOICU V.: Farmacoterapie inhalatorie, *Ed. Sitech, Craiova*, 1996, 71-79.
13. VAN SCHAYCK C.P., DOMPELING E., et al.: Bronchodilator treatment in moderate asthma or chronic bronchitis: continuous or on demand?, A randomised controlled study, *Br. Med. J.*, 1991, 303: 1426-1431.
14. VAN SCHAYCK C.P., VAN DEN BROEK P.J.J.A., et al.: Periodic treatment regimens with inhaled steroids in asthma or chronic obstructive pulmonary disease, is it possible?, *JAMA*, 1995, vol. 274, 2: 161-164.
15. \*\*AMERICAN THORACIC SOCIETY: Statement, Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Am. J. Resp. and Crit. Care Med.*, 1995, vol.152, 5: S78-S121.