

ترشيد استخدام السالبوتامول الاستنشاق في أمراض الطرق التنفسية الإنسدادية خبرة مشفى الأسد الجامعي

الدكتور حسين ميهوب سلمان*

الدكتور مالك حجازية**

غصوب مصطفى حليس***

(تاريخ الإيداع 6 / 6 / 2009. قُبل للنشر في 18 / 10 / 2009)

□ ملخص □

أجريت دراسة على 300 مريض ممن راجعوا العيادة الصدرية الخارجية في مشفى الأسد الجامعي بين عامي 2008-2009 ، وهم مرضى ربو قصبي أو COPD ومرضى نفاخ رئوي مشخص سابقاً. أظهرت هذه الدراسة المبالغة الكبيرة وغير المبررة في استخدام السالبوتامول الاستنشاق على المدى الطويل. 100مريض (33,12%) استخدموا أكثر من 50 بخة في الأسبوع و28 مريض (8,5%) أكثر من 110بخات في الأسبوع. 139 مريض (46%) لم يحصل لديهم أي تحسن بقيم PEF بعد الاستنشاق، من هؤلاء 97 مريض (32, 33 %) لم يشعروا بتحسن سريري ولم تتحسن قيم PEF لديهم، و 42 من المرضى (14 %) أصابهم تحسن سريري لكن دون تحسن بقيم PEF ، غالبية هؤلاء المرضى كانوا ممن يستخدمون جرعات عالية تزيد عن الخمسين بخة في الأسبوع. مشاركة الكورتيزونات الاستنشاقية زاد من فعالية السالبوتامول أما الاستخدام الخاطئ للمستنشق فزاد من عدد البخات المستخدمة أسبوعياً . الأعراض الجانبية للعلاج بالسالبوتامول الاستنشاق كانت قليلة وأهمها الرجفان وتسرع القلب. إن تحليل هذه النتائج يدفع إلى التوصية بعدم استخدام أكثر من عشر بخات سالبوتامول أسبوعياً على المدى الطويل، وتستدعي الحاجة إلى أكثر من هذه الجرعات إعادة التقييم من قبل الأخصائي بالأمراض التنفسية والمشاركة مع أدوية أخرى وبصفة خاصة الكورتيزونات (الستيرويدات القشرية) الاستنشاقية.

الكلمات المفتاحية: مرض تنفسي إنسدادى- سالبوتامول إستنشاقى-بيك فلو- إعادة التقييم لضبط العلاج

* أستاذ - قسم الأمراض الباطنية -كلية الطب -جامعة تشرين -اللاذقية - سورية.

**أستاذ مساعد - قسم الأمراض الباطنية - كلية الطب -جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

***طالب دراسات عليا (ماجستير) - قسم الباطنية - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

Rationing of Salbutamol Inhaler Use in Patients with Congested Respiratory Tract Diseases: Experience of Al-Assad University Hospital in Lattakia

Dr. Husain Maihoub Salman*

Dr. Malek Hejazie**

Ghassoub Mustafa Hles***

(Received 6 / 6 / 2009. Accepted 18 / 10 / 2009)

□ ABSTRACT □

This study included 300 asthma and COPD patients admitted to the pulmonary clinics at Al- Assad University Hospital in Lattakia during 2008 – 2009. This study showed the increasing and unjustified use of salbutamol inhaler in long- term treatment. 100 patients (33%) used more than 100 puffs per week and 28 patients (8.5%) used more than 110 puffs per week. 139 (46%) patients did not show any improvement (PEF) after inhalation. Of these patients, 97 (32.33%) improved neither clinically nor functionally, and 42 patients (14%) improved clinically, but without functional improvement (PEF). The majority of these patients used high doses (more than 50 puffs per week). Additional steroid inhaler increased the effectiveness of Salbutamol, while misusing the inhaler increased the number of puffs used weekly; the side-effects of Salbutamol inhaler were low, and the most important were tremors and tachycardia. The analysis of these results led to the recommendation not to use more than 10 puffs of Salbutamol inhaler a week; patients should be reevaluated by a pulmonary specialist for adding other medications, especially steroid inhalers.

Key Words: Chronic, Obstructive, Diseases, Inhaler, Salbutamol-Peak, Flow,Reevaluation

* Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

**Associate Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

***Postgraduate Student, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

مقدمة:

تعرف الآفات الانسدادية القصبية الرئوية المزمنة على أنها انسداد قصبي تدريجي غير متراجع بصورة كاملة، وهذا يعني وظيفياً أن حجم الزفير الأقصى في الثانية / السعة الحيوية القسرية هو أقل من 70 % من القيمة النظرية. من أهم الأمراض الرئيسية المسببة للانسداد: الربو المزمن المهمل - النفاخ - التهاب القصبات الانسدادي المزمن {1} .

الربو: هو مرض التهابي يصيب الطرق الهوائية و يتميز بتضيق عارض و زيادة ارتكاس الطرق الهوائية تجاه مجموعة متنوعة من المثبرات عند أشخاص مؤهين و بالعكسية الدوائية أو التلقائية {2}. النفاخ: هو تخرب يؤدي إلى زيادة حجم غير قابلة للتراجع فيما بعد القصبيات الانتهائية (قصبيات تنفسية - أقبية وأسناخ {3}.

التهاب القصبات المزمن يعرف على أنه سعال وقشع متكرر لمدة ثلاثة أشهر متتالية أو غير متتالية ولعامين متتاليين، والتدخين هو السبب الرئيسي المسبب {4}.

يساعد جهاز Peak-Flow نسبياً في قياس سرعة الجريان الزفيري الأعظمي، وهو يستخدم من أجل مراقبة وضبط التغيرات الحاصلة على التشنج القسبي وبالتالي التحكم بالمعالجة حسب نتائج القياسات المتكررة بهذا الجهاز {1} .

من أهم العلاجات لمرضى الطرق التنفسية الانسدادية منبهات B2 الانتقائية قصيرة التأثير وهي الموسعات الأكثر فعالية والتي يبدأ تأثيرها بسرعة خلال 15 دقيقة ويدوم من 4-6 ساعات (السابوتامول - التريوتالين)، حيث يسبب تحريض المستقبلات B2 الموجودة في الجدار القسبي بواسطة السابوتامول زيادة تركيز AMPK، وذلك بسبب تنشيط خميرة adenylyl cyclase مما يؤدي إلى تدفق شوارد الكالسيوم إلى خارج الخلية وهذا يؤدي بالنتيجة إلى توسع قسبي {1-5} .

أهمية البحث وأهدافه:

إن الاستخدام العشوائي (الزائد وغير المبرر) لمستنشق السابوتامول (البخاخ) في السنوات الأخيرة دفعنا لإجراء هذه الدراسة في محاولة منا للوقوف عند هذه المشكلة ووضع أسس وضوابط وتوصيات من أجل الاستخدام الصحيح لمستنشق السابوتامول من خلال أخذ أكبر عينة ممكنة من المرضى الذين يستخدمون هذا النمط من العلاج (بغض النظر عن التشخيص) وذلك من خلال الإجابة عن الأسئلة الآتية:

١- هل جميع المرضى الذين يستخدمون السابوتامول الاستشاقى يحصلوا على نتيجة علاجية، إذ سيتم فرزهم في أربع مجموعات:

- أ- مرضى يحصل لديهم تحسن في وظيفة الرئة (بيك فلو) ويشعرون بتحسن سريري بعد استخدام المستنشق.
 - ب- مرضى يحصل لديهم تحسن في وظيفة (بيك فلو) بعد استخدام المستنشق لكن لا يشعرون بتحسن سريري.
 - ج- مرضى لا يحصل لديهم تحسن ببيك-فلو بعد استخدام المستنشق لكن يشعرون بتحسن سريري.
 - د- مرضى لا يحصل لديهم تحسن في وظيفة الرئة (بيك فلو) بعد استخدام المستنشق ولا يشعرون بتحسن سريري.
- B - هل استجابة المرضى الذين يستخدمون مستنشق السابوتامول منذ فترات قصيرة تعادل استجابة المرضى الذين يستخدمونه منذ فترات طويلة (أي هل فترة استخدام السابوتامول تؤدي إلى تراجع في استجابة مستقبلات B2

على هذا العلاج).

C- ماهى نسبة المرضى الذين يستخدمون البخاخ بشكل خاطئ.

D- ماهى نسبة المرضى الذين ظهرت لديهم أعراض جانبية وما هى هذه الأعراض.

طرائق البحث ومواده:

شملت الدراسة 300 من المرضى البالغين المصابين بالأمراض التنفسية الانسدادية المراجعين للعيادة الخارجية فى مشفى الأسد الجامعى خلال العام 2008 - 2009 تراوحت أعمارهم بين 16 و 72 عاماً، منهم 172 (57,33 %) من الذكور و 122 (40,66) من الإناث. تمحورت الدراسة حول النقاط الآتية:

1- استجواب المريض عن عدد مرات الاستخدام الأسبوعى لبخاخ السالبوتامول .

2- التأكد من الاستخدام الصحيح من قبل المريض للبخاخ .

3- قياس قيم البيك فلو قبل وبعد 15 دقيقة من إعطاء 4 بخات سالبوتامول (400 ميكروغرام) وبعد ذلك حساب النسبة المؤية للتحسن طلب من المريض فى كل مرة إجراء ثلاث محاولات لقياس PEF وتم اعتماد القيمة الأفضل.

4- الاستجابة السريرية حسب رأى المريض بعد 10 - 15 دقيقة من استخدام المستنشق .

5 - الأعراض الجانبية التى ظهرت لدى المرضى نتيجة هذا العلاج.

النتائج والمناقشة:

راجع قسم العيادات الخارجية 300 مريض من مرضى الانسداد القصى المزمن وقد تم تصنيف المرضى

حسب عدد مرات الاستخدام الأسبوعى لمستنشق السالبوتامول (البخاخ) من قبلهم.

1 - لا يستعمل البخاخ، 2- أقل من 10 بخات، 3 - من 10- 20 بخة، 4 - من 20 - 50 بخة،

5 - من 50 - 80 بخة، 6 - من 80 - 110 بخة، 7 - فوق 110 بخة.

الجدول رقم (1) علاقة تحسن قيم PEF بعدد البخات المستخدمة أسبوعياً

عدد البخات المستخدمة أسبوعياً	النسبة المؤية للتحسن	قيم PEF	لا يستعمل البخاخ					أقل من 10	من 20-10	من 50-20	من 80-50	من 110-80	أكثر من 110
			لا يستعمل البخاخ	أقل من 10	من 20-10	من 50-20	من 80-50						
10 %			2	6	10	21	13	4					
15-10 %			8	4	5	4	2	8					
20-15 %				4	4	18	25	15	6				
25-20 %					14	24	5						
30-25 %			7	15	18	6							
35-30 %			15	16									
فوق 35 %			2	1									
عدد المرضى			34	42	51	73	45	27	28				

استخدم بين 20 - 50 بخة أسبوعياً وهي أكبر نسبة مسجلة. (24,33%) نجد أن 73 مريضاً من الجدول من خلال مقارنة نتائج هذا الجدول نلاحظ أنه كلما زادت الجرعات الأسبوعية كلما خفّت النسبة المئوية لتحسن قيم بيك فلو.

بناءً على معطيات الجدول رقم (1) قمنا بفرز المرضى حسب التحسن في قيم بيك فلو؛ إذ إن مشعر التحسن عند استعمال السالبيتامول هي زيادة النسبة المئوية في قيمة بيك فلو إلى أكبر من 15% (3).

الجدول (2) علاقة تحسن أو عدم تحسن قيم بيك فلو بعدد البخات المستخدمة أسبوعياً

	تحسن بيك فلو		عدم تحسن بيك فلو	
	عدد	%	عدد	%
لا يستعمل بخاخ السالبيتامول	24	70,6	10	29,4%
أقل من 10 بخات أسبوعياً	32	71,1%	10	28,9%
من 10-20 بخة أسبوعياً	34	75,6%	15	24,4%
من 20-50 بخة أسبوعياً	41	56,2%	32	43,8%
من 50-80 بخة أسبوعياً	20	44,5%	25	55,5%
من 80-110 بخة أسبوعياً	10	37%	17	63%
<110 بخة أسبوعياً	3	25%	25	89,3%
المجموع	164	54,44%	134	44,66%

نلاحظ من الجدول رقم (2) ان قيم تحسن البيك فلو تتناسب عكسا مع قيم زيادة عدد البخات وبالتالي كلما ازداد عدد الاستخدام الأسبوعي للبخاخ كلما قل التحسن في قيم البيك فلو.

حول إمكانية وجود علاقة بين نقصان تحسن قيم PEF وزيادة عدد مرات الاستنشاق درسنا إمكانية وجود علاقة وارتباط بين متغيرين مستقلين واستخدمنا اختبار X^2 فكانت قيمة كاي مربع $chi-square = 42$ ، ودراجات الحرية $df = 36$ وبالتالي يجب أن نقبل بوجود علاقة بين تحسن قيم البيك فلو وزيادة عدد البخات ضمن مجال معين.

بناءً على استجواب المرضى عن وجود تحسن سريري ام لا قمنا بفرز المرضى الى مجموعتين جدول (3).

الجدول (3) وجود أو عدم وجود تحسن سريري وعلاقة ذلك بعدد مرات البخات الأسبوعية

	عدم التحسن السريري		التحسن السريري	
	عدد	%	عدد	%
لا يستعمل السالبيتامول	6	17,65%	28	82,3%
اقل من 10 بخات في الأسبوع	11	26,2%	31	73,8%
من 10 - 20 بخة أسبوعياً	21	41,2%	30	58,8%
من 20-50 بخة أسبوعياً	41	56,2%	32	43,3%
من 50-80 بخة أسبوعياً	30	66,7%	15	33,3%
من 80-110 بخة أسبوعياً	21	81,18%	6	22,2%
أكثر من 110 بخة أسبوعياً	26	92,8%	2	7,15%
المجموع	156	52%	144	48%

من الجدول رقم (3) نلاحظ انه كلما ازداد عدد البخات الاسبوعية كلما خفَّ الشعور بالتحسن السريري لدى المرضى وبشكل خاص الجرعات العالية جداً. ولمعرفة إمكانية وجود علاقة بين عدم التحسن السريري وازدياد عدد مرات البخاخ استخدمنا اختبار X^2 الذي يدرس إمكانية وجود علاقة ارتباط بين متغيرين مستقلين. حيث $\chi^2 = 35$, $df=30$ وبالتالي نقبل بوجود علاقة بين عدم التحسن و إزدياد عدد مرات الاستخدام للمستشفى.

ومن خلال دمج الجدولين (2-3) واعتمادا على الجدول رقم (1) حصلنا على الجدول الآتي الذي يبين التحسن في قيم بيك فلو وعدم التحسن في قيم بيك فلو والتحسن السريري وعدم التحسن السريري والربط بينها:

الجدول رقم (4) علاقة التحسن السريري وتحسن قيم بيك فلو بعدد البخات المستخدمة أسبوعيا

المجموع	عدم تحسن سريري وعدم تحسن قيم بيك فلو	تحسن سريري مع عدم تحسن قيم بيك فلو	عدم تحسن سريري مع تحسن قيم بيك فلو	تحسن سريري مع تحسن قيم بيك فلو	
34	5 %14,7	5 %14,7		24 %76,6	لا يستعمل البخاخ
42	6 %14,3	4 %9,52	8 %19,05	24 %57,4	اقل من 10 بخات
51	7 %13,72	8 %15,7	18 %35,3	18 %35,3	من 10-20 بخة
73	24 %32,9	13 %17,8	7 %9,6	29 %39,72	من 20-50 بخة
45	16	9	6 %22,2	14 %31,11	من 50-80 بخة
27	14	3	5	5	من 80-110 بخة
28	25		2	1	اكثر من 110 بخة
300	97 %32,33	42 %14	46 %15,33	115 %38,34	المجموع

قمنا بإجراء الدراسة الاحصائية لهذه النتائج وفق برنامج spss الإحصائي، وطرحنا إمكانية وجود علاقة إحصائية بين التحسن السريري وتحسن قيم بيك فلو، وقد وضعنا اختيار الفرضيات وتبين باستخدام توزيع ستودينت أن متوسط تحسن بيك فلو أكبر من التحسن السريري عند قيمة $\alpha = 0,01$ وبذلك نقبل بأنه توجد علاقة بين تحسن قيم بيك والتحسن السريري.

وقد تم استجواب المرضى عن استخدام الكورتيكوستيرويدات الاستنشاقية وذلك دون السؤال عن نوع الكورتيكوستيرون أو جرسته وبناءً على ذلك تم فرز المرضى إلى مجموعتين:

1- مجموعة أولى: تستخدم السالبوتامول الاستنشاقى مع الكورتيكوستيرون.

2- مجموعة ثانية: تستخدم فقط السالبوتامول.

وقد تم تنظيم الجدولين الآتيين بناءً على هذا التقسيم

الجدول (5) : علاقة تحسن PEF بعدد البخات المستخدمة أسبوعيا عند المرضى المعالجين بالستيرويدات الاستنشاقية بالمشاركة مع السالبوتامول الاستنشاقى (104 مرضى)

المجموع	30-25%	25-20%	20-15%	15-10%	10%	قيم تحسن PEF
						عدد %
36	18	8	2		7	البخات الأسبوعية
46	6	21	9	4	6	20-10 بخة
16		2	7	2	5	50-20 بخة
5			3	2		80-50 بخة
2				2		110-80 بخة
104	24	31	21	10	18	أكثر من 110
						المجموع

الجدول (6) : علاقة تحسن PEF بعدد البخات المستخدمة أسبوعياً عند المرضى المعالجين بالسلبوتامول الاستنشاقى دون مشاركة مع الكورتيكوستيرويدات الانشاقية

المجموع	30-25%	25-20%	20-15%	15-10%	10%	قيم تحسن PEF%
						عدد البخات الأسبوعية
16		6	2	5	3	20-10 بخة
27		5	9		13	50-20 بخة
29		3	18		8	80-50 بخة
22			12	6	4	110-80 بخة
26			6	20		أكبر من 110 بخة
120		14	47	31	28	المجموع

ومن خلال المقارنة بين الجدولين 5 و 6 نجد أنه في الجدول (5) تتناسب عكسي بين عدد مرات الاستخدام الأسبوعي للبخاخ وتحسن قيم بيك فلو، بينما في الجدول رقم (6) فنجد تناسب طردي بين عدد مرات الاستخدام الأسبوعية للبخاخ وتحسن قيم بيك فلو.

الجدول (7) : علاقة تحسن قيم PEF باستخدام القصير للسالبوتامول الاستنشاقى

	أقل من 10 بخات/الأسبوع	لا يأخذون السالبوتامول	استخدام مستنشاق السالبوتامول
			قيم تحسن PEF
8	6	2	10%
12	4	8	15-10%
			20-15%
			20-25%
20	13	7	30-25%
33	18	15	35-30%
2		2	35% <

الجدول رقم (8) : علاقة تحسن قيم PEF باستخدام الطويل للسالبوتامول الاستنشاقى

عدد البخات الأسبوعية	110-80 بخة	< 110 بخة
----------------------	------------	-----------

			قيم تحسن PEF
4		4	10%
30	22	8	15-10%
21	6	15	20-15%
			25-20%

من خلال المقارنة نجد أن نسبة التحسن في قيم PEF في الجدول (7) أفضل من نسبة التحسن في قيم PEF في الجدول رقم (8) أي أن الاستخدام الطويل للسالبوتامول الاستنشاقى يؤدي إلى تراجع إستجابة مستقبلات B2 لهذا العلاج.

إن نسبة المرضى الذين يستخدمون البخاخ بشكل خاطئ تعادل 16% من عدد المرضى (الجدول 9).

الجدول (9) : الاستخدام الخاطئ للبخاخ وعلاقة ذلك بقيم تحسن PEF

الجموع	35-30%	30-25%	25-20%	20-15%	15-10%	10%	قيم % pef
							عدد مرات الاستخدام الأسبوعي للبخاخ
3	2				1		> 10 بخة
5		1	2			2	20-10 بخة
10		2	6			2	50-20 بخة
6			5			1	80-50 بخة
7					5	2	110-80 بخة
9				1	8		< 110 بخة
40	2	3	13	1	14	7	المجموع

نتائج هذا الجدول تشير إلى أنه كلما ازداد معدل الاستخدام غير الصحيح للمستنشق كلما ازداد عدد البخات المستخدمة أسبوعياً ودون تحسن جيد في قيم البيك فلو.

باستخدام اختبار X^2 للاستقلال نقبل بأنه توجد علاقة إحصائية بين الاستخدام الخاطئ وزيادة

عدد البخات عند $\alpha = 0,01$ و ذلك لأن t المحسوبة $t = 3,59$ وهي أكبر من القيمة الجدولية $= 1,77$.

التأثيرات الجانبية للعلاج بالسالبوتامول الاستنشاقى كانت بشكل عام طفيفة واقتصرت على الرجفان وتسرع القلب

(الجدول 10 ، 11).

الجدول (10) : علاقة التأثيرات الجانبية للسالبوتامول الاستنشاقى بعدد البخات المستخدمة أسبوعياً

المرضى الذين يعانون من أعراض جانبية	المرضى الذين لا يشكون من أعراض جانبية	
5 %18,7	22 %37,7	80-110 بخة إسبوعياً (27 مريضاً)
13 %47,3	15 %52,7	< 110 بخة إسبوعياً (28 مريضاً)
18 %32,8	37 %67,2	المجموع

الجدول (11) : الأعراض الجانبية للعلاج بالسالبوتامول الاستنشاقى

تسرع قلب مع رجفان	تسرع القلب	الرجفان	عدد التأثيرات الجانبية البخات الإسبوعية
1	2	2	110-80
4	4	5	110 <
5 2%	6 2,2%	7 2,3%	المجموع

من خلال تحليل نتائج هذين الجدولين نجد أن التأثيرات الجانبية تزداد كلما ازداد عدد مرات الاستخدام الأسبوعي للبخاخ، لتزداد بصورة ملحوظة عند المرضى الذين يستخدمون أكثر من 110 بخة أسبوعياً.

الاستنتاجات والتوصيات:

- * يجب تثقيف مرضى الآفات التنفسية الإنسدادية ومراقبتهم دورياً بغية وضعهم على أفضل خطة علاجية
- * التأكد من الاستخدام الصحيح للبخاخ من قبل المرضى، إذ أثبتت الدراسة أن الاستخدام الخاطئ للمستنشق (عند 16 % من مرضى الدراسة) يدفع المريض إلى أخذ عدد أكبر من البخات بغية الاستفادة.
- * إمكانية استخدام البيك- فلو في مراقبة الاستجابة العلاجية لدى المرضى ونصح هؤلاء المرضى بالإقلاع عن الاستخدام الزائد وغير المبرر للمستنشق عند عدم وجود تحسن بقيم PEF على الرغم من شعور بعضهم بتحسن سريري؛ إذ إن مجموعتي المرضى (تحسن سريري مع عدم تحسن PEF، عدم تحسن سريري مع عدم تحسن PEF) بلغ تعدادهما 139 مريضاً (46%) ، 97 مريضاً (31%) من هؤلاء لم يشعروا بتحسن سريري ولم يحصل لديهم تحسن بقيم PEF ، وعلى الرغم من ذلك يستخدم 25 مريضاً منهم ما يزيد عن 110 بخة أسبوعياً .
- * عند عدم وجود استجابة سريرية أو وظيفية أو كليهما ينصح المرضى بمراجعة الاختصاصي في الأمراض التنفسية لإعادة تقييمها بالتصور الصحيح ووضع الخطة العلاجية المناسبة (إضافة الستيروئيدات الاستنشاقية ± الموسعات المديدة).
- * من خلال تحليل هذه النتائج الدراسة يمكن اقتراح عدم السماح باستخدام أكثر من 10 بخات سالبوتامول أسبوعياً على المدى الطويل عند مرضى انسداد الطرق التنفسية وعند الحاجة إلى أكثر من هذه الجرعات ينصح بالاستشارة الاختصاصية كما ذكرنا آنفاً.
- * أكثر الأعراض الجانبية للعلاج بالسالبوتامول الاستنشاقى كانت الرجفان- تسرع القلب -الرجفان مع تسرع القلب، وقد لوحظت عند مجموعات المرضى التي تستخدم جرعات زائدة من المستنشق تزيد عن 80 بخة بالأسبوع .

المراجع:

1. محمد يسر، سلمان حسين، حجازية مالك، ياسين قصاب فاطمة. أمراض الصدر. منشورات جامعة تشرين

.2007-2006

2. LAWRENCE, M.; TIERNEY, J.R.; STEPHEN, J.; CPHEE, M.; MAXINE, A.; PAPADAKIS *CURRENT Medical Dignosis and Treatment* 9, 2004, 248.
3. Global initative for asthma (GINA) Global Strategy for *asthma management* and prevention NHLBI / WHO workeshop report, 95, 2006,6395.
4. MARKH, B.; M.D. ; ROPET BERKOW, M. D-19 the merk manuel 08-2009, 92-200 .
5. PETER, J. BARNES. *Emerging pharmacotherapies for COPD*. Chest 1 /2 / March – April - 08-2009