

# Akutne egzacerbacije kronične opstruktivne plućne bolesti (AE KOPB) – smjernice i racionalno liječenje antibioticima

## *Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease - Guidelines and Rationale Antibiotic Treatment*

### NEVEN RAKUŠIĆ

Zavod za respiracijske infekcije i tuberkulozu

Klinika za plućne bolesti Jordanovac, Klinički bolnički centar Zagreb, 10000 Zagreb, Jordanovac 104

**SAŽETAK** Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) jedna je od najčešćih bolesti i vodećih uzroka smrtnosti u svijetu. Karakterizirana je progresivnom opstrukcijom dišnih putova i pogoršanjima epizoda akutne egzacerbacije. Egzacerbacija podrazumijeva pogoršanje bolesnikovih simptoma i ukupnoga kliničkoga stanja, varijabilne učestalosti i stupnja težine, a povezana je s razvojem komplikacija, smanjenjem fizičke aktivnosti, tjelesne kondicije i povećanim rizikom od smrtnog ishoda. Zbog ovih negativnih posljedica prevencija egzacerbacija glavni je cilj zbrinjavanja KOPB-a, a kada egzacerbacija nastane, primjena ispravne i učinkovite terapije. Do 75% epizoda akutne egzacerbacije obično je uzrokovano infektivnim agensom i povezano s povećanom upalom gornjih i donjih dišnih putova, a i sistemskom upalom; većinom su bakterijske etiologije, katkad s miješanom virusnom infekcijom. Egzacerbacije mogu biti umjerenе ili teške, koje zahtijevaju hospitalizaciju, s potrebom primjene terapije antibioticima; i kategorija blagih egzacerbacija koje zbrinjavaju sami bolesnici, a bez potrebe za primjenom antibiotika. Za kliničku praksu raspravljene su i predložene smjernice antibiotske terapije umjerenih i teških egzacerbacija KOPB-a.

**KLJUČNE RIJEČI:** kronična opstruktivna plućna bolest, egzacerbacija, infekcije, antibiotska terapija, smjernice

**SUMMARY** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most prevalent diseases and the leading cause of disability and death worldwide. It is characterised by progressive airflow obstruction and punctuated by episodes of acute exacerbations. Exacerbations indicate instability or worsening of patient's symptoms and clinical status of variable frequency and severity, and have been associated with the development of complications, reduced physical activity and health status, and an increased risk of death. Because of these negative consequences, prevention of exacerbations remains as a key goal of COPD management; proper and aggressive treatment is needed when exacerbations occur. Up to 75% of episodes of acute exacerbations usually have an infectious origin and are associated with increased inflammation of the upper and lower airways, and with systemic inflammation; most of them have a bacterial etiology, being of mixed viral infection in some cases. Exacerbations are classified as moderate, or severe if hospitalization ensues, with need for antibiotic treatment; and of the mild category with those episodes managed by patients themselves and no need for antibiotic. The guidelines for rationale antibiotic treatment of moderate and severe category of exacerbations are discussed and proposed to clinical practice.

**KEY WORDS:** chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, infection, antibiotic treatment, guidelines



Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) karakterizirana je nepotpuno reverzibilnom i progresivnom opstrukcijom dišnih putova, čiji je tijekom remećen epizodama akutnog pogoršanja simptoma kašlja, iskašljavanja sputuma i dispneje (egzacerbacije), varijabilne učestalosti i težine. Akutne egzacerbacije KOPB-a povezane su s pogoršanjem stabilnoga kliničkog stanja i progresijom bolesti, rizikom od ponavljanih egzacerbacija, razvojem komplikacija, reduciranom fizičkom aktivnošću, smanjenjem plućne funkcije i pogoršanjem sveukupnoga zdravstvenog stanja te povećanjem rizika od smrtnog ishoda. Stoga je prevencija egzacerbacija glavni cilj zbrinjavanja KOPB-a (1).

Egzacerbacija KOPB-a definirana je kao „dogadaj u prirodnom tijeku bolesti karakteriziran promjenom u bazičnom stupnju dispneje, kašlja i/ili sputuma preko normalnih dnevnih varijacija, koji su akutnog nastanka i mogu prouzrokovati promjenu u stalnoj medikaciji pacijenata s KOPB-om“ (1). To općenito podrazumijeva akutno povećanje jednog ili više glavnih simptoma:

- pogoršanje dispneje
- pojačan i učestaliji kašalj
- povećana produkcija sputuma i/ili promjena karaktera sputuma, dok je radiogram pluća nepromijenjen. Poremećeni su konstitucionalni simptomi, uz tahipneju i varijabilno smanjenje plućne funkcije kao tipične znakove akutne egzacerbacije.

Stoga se potvrda nastale akutne egzacerbacije temelji na pogoršanju bolesnikovih respiratornih simptoma, ali i na potrebi liječnikova propisivanja dodatne terapije.

## Rizični čimbenici

Rizik od nastanka egzacerbacija KOPB-a korelira s brojnim čimbenicima kao što su poodmakla životna dob, sveukupno trajanje KOPB-a, s produktivnim kašljem i purulentnim iskašljajem, prethodnom primjenom antibiotske terapije, hospitalizacijama zbog KOPB-a u prethodnoj godini te jednom ili više popratnih bolesti (dijabetes, kongestivno popuštanje srca ili ishemijska bolest srca) (2-4). Također je pogoršanje protoka zraka u dišnim putovima (mjereno forsiranim ekspiracijskim volumenom u prvoj sekundi - FEV1) povezano s povećanim rizikom od nastanka egzacerbacija, premda pojedinačne vrijednosti opstrukcije protoka zraka u dišnim putovima ne mogu predvidjeti mogući rizik od egzacerbacije KOPB-a (1). U studiji ECLIPSA 2180 bolesnika s umjerenim do teškim KOPB-om koji su praćeni tijekom 3 godine najbolji pojedinačni prediktor egzacerbacija bio je broj prethodno preboljelih egzacerbacija, bez obzira na stupanj težine KOPB-a (5).

Procjena rizika od egzacerbacija po smjernicama GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) uzima kombinaciju individualnih vrijednosti FEV1 i broja egzacerbacija u proteklih 12 mjeseci:

- Nizak rizik: Tipični stadij GOLD 1 ili 2 (blaga do umjerena opstrukcija dišnih putova) i/ili 0 do 1 egzacerbacija na godinu
- Visok rizik: Tipični stadij GOLD 3 ili 4 (teška ili vrlo teška opstrukcija dišnih putova) i/ili  $\geq 2$  egzacerbacije na godinu

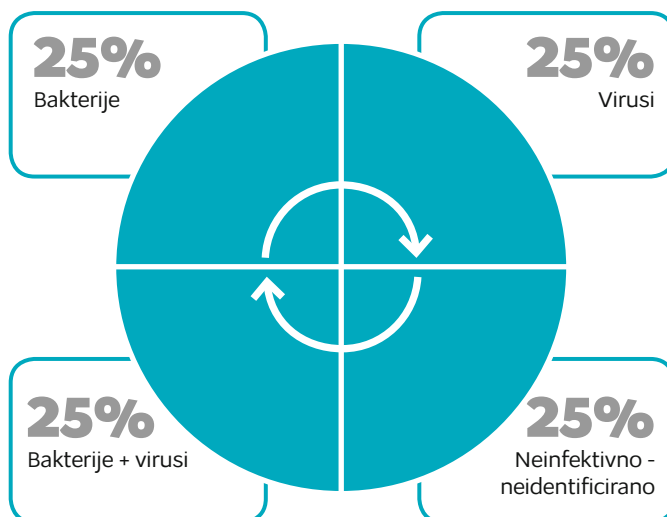
Dodatni čimbenici rizika od egzacerbacija mogu biti gastroezofagealna refluksna bolest (GERB), kao i stupanj plućne hipertenzije (5).

Budući da česte egzacerbacije ubrzavaju progresivnu dinamiku bolesti, uobičajeno definiranu padom FEV1 ovisnim o dobi (6, 7), predložen je poseban termin učestalih egzacerbacija kao jedna od nekoliko klinički različitih fenotipskih karakteristika ove heterogene bolesti, koji ima prognostičke i terapijske implikacije na dugotrajni tijek bolesti (8). Identificiranje bolesnika koji imaju učestale egzacerbacije klinički je važno, jer su sada dostupne efikasne terapijske mjere koje reduciraju učestalost egzacerbacija i modificiraju tijek bolesti.

## Etiologija

Respiracijske infekcije glavni su rizični čimbenik egzacerbacija KOPB-a, premda i brojna druga stanja i okolnosti, uključujući industrijska onečišćenja zraka, alergene, kongestivno popuštanje srca, plućni embolizam i pretjerano uzimanje sedativa također utječu. Ipak, infektivne je etiologije oko  $\frac{3}{4}$  egzacerbacija, dok je preostala četvrtina neinfektivna (neidentificirana) (slika 1) (9). Virusne su i bakterijske infekcije najčešće. Od bakterija najčešće se izolira *H. influenzae*, nakon kojega slijede *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* i *P. aeruginosa*, dok su atipične bakterije relativno rijetki uzročnici (10, 11).

SLIKA 1. ETIOLOGIJA AKUTNIH EGZACERBACIJA KOPB-a



## Virusna infekcija

Detekcija virusa bazirana na serologiji i PCR-metodama upućuje na to da su rinovirusi najčešće povezani s egzacerbacijama KOPB-a (12). Česti su uzročnici egzacerbacija i druge grupe virusa kao što su influenza, parainfluenza, korona i adenovirusi (13-15). U novije doba važnu povezanost s egzacerbacijama KOPB-a pokazuju respiratorni sincicijski virus i humani metapneumovirus (16, 17). Identifikacija virusa ne mora nužno značiti da je taj virus uzročnik egzacerbacije, jer se u oko 15% asimptomatskih bolesnika sa stabilnim KOPB-om nalaze virusi (12, 14, 15, 18). Izuzetak je virus influenzae koji u zaražene osobe nije nikad asimptomatski. Virusna infekcija epitelnih stanica dišnih putova potiče inflamatorni proces koji oštećuje epitel, stimulira muskarinske receptore i potiče oslobađanje inflamatornih medijatora kao što su citokini i kemokini (19, 20).

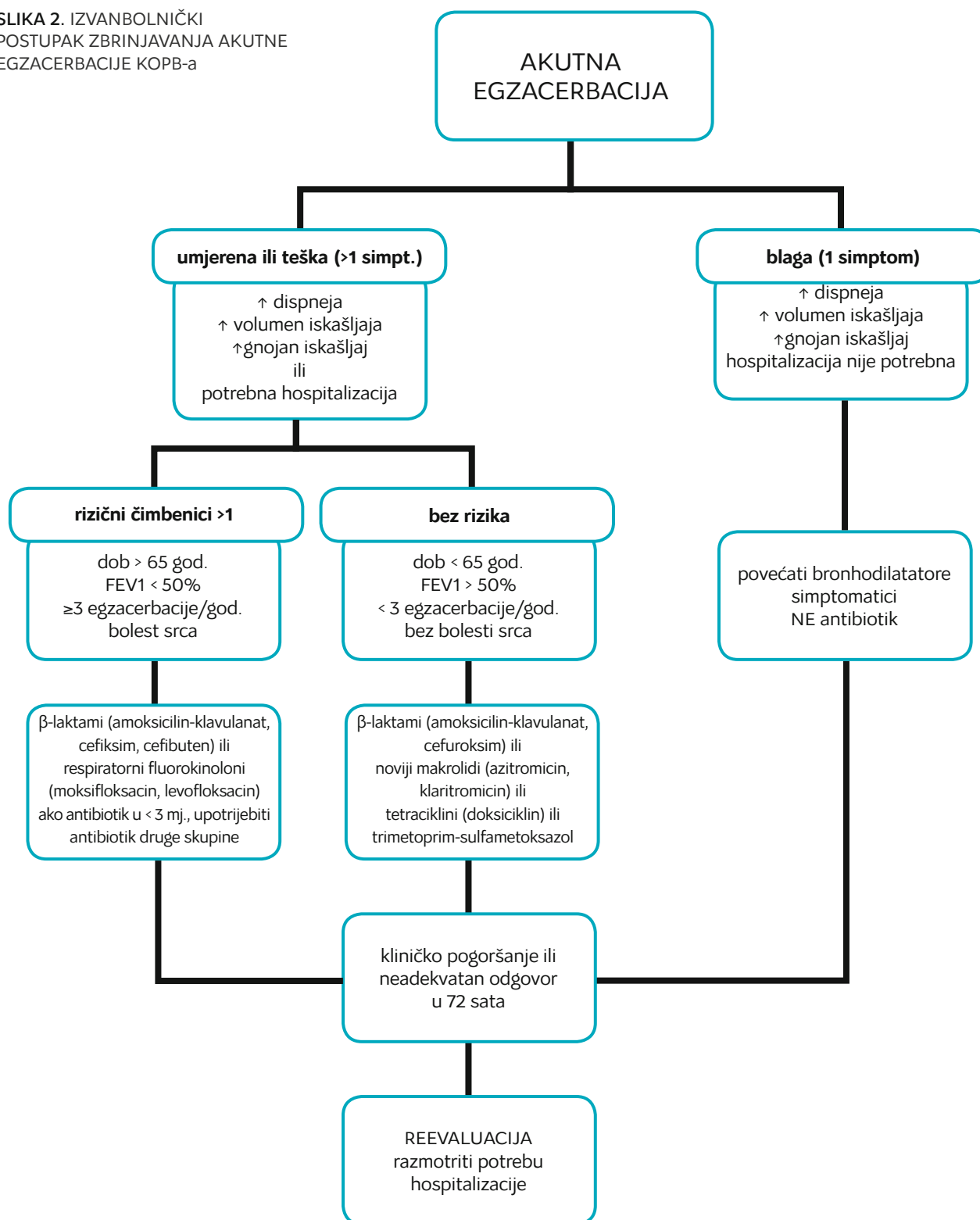
## Bakterijska infekcija

Bakterijske infekcije potiču 1/4 do 1/2 egzacerbacija KOPB-a. Uz najčešće izolirane bakterije *H. influenzae*, *M. catarrhalis* i *S. pneumoniae*, u pacijenata s teškim stupnjem KOPB-a još se učestalo nalaze *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterobacteriaceae*. Atipične bakterije *Chlamydomphila pn.*, *Mycoplasma pn.* i *Legionella sp.* rijetko su uzročnici egzacerbacija (do 5%). Koinfekcija virusom i bakterijom pojačava težinu egzacerbacije i povezana je s većim stupnjem oštećenja plućne funkcije i duljom hospitalizacijom (21, 22).

## Patogeneza

U KOPB-u su znatno oštećeni mehanizmi obrane djelovanjem cigaretnog dima na trepetljike bronhalnog epitela i na pojačano stvaranje i drenažu sluzi. Uz to je oštećena funkcija makrofaga i neutrofila, čime se otežava eliminacija mikroorganizama pristiglih u donje dišne putove (23). Stoga se i u bolesnika sa stabilnim KOPB-om mogu nakupiti patogeni mikroorganizmi u značajnim

SLIKA 2. IZVANBOLNIČKI  
POSTUPAK ZBRINJAVANJA AKUTNE  
EGZACERBACIJE KOPB-a



koncentracijama (kolonizacija). Najčešće se nalazi *H. influenzae* difuzno u bronhalnom epitelu, ali također u submukozi, bronhiolima, intersticiju i alveolarnom epitelu. Stanice bronhalnog epitela izložene mikroorganizmima započinju inflamatorne procese otpuštanjem proinflamatornog interleukina IL-8, koji ima potentni kemotaktični efekt na inluks neutrofila, a i otpuštanjem faktora tumorske nekroze (TNF- $\alpha$ ) koji se nalazi u povišenim koncentracijama u sputumu pacijenata s kolonizacijom *H. influenzae*

(24, 25). Bakterijska kolonizacija dišnih putova u KOPB-u utječe na razvoj bolesti u dva moguća puta: kolonizacija po sebi potiče bronhalne inflamatorne procese koji su odgovorni za oštećenje pluća i ubrzano smanjenje plućne funkcije; uz to, kolonizacija je predisponirajući čimbenik za učestale egzacerbacije, koje opet vode ubrzanom padu plućne funkcije. Tako se stvara *circulus vitiosus* s kroničnom bronhalnom inflamacijom koja slabi obranu dišnih putova i čini je osjetljivijom na bakterijsku infekciju, a in-

flamatorna reakcija održava se prisutnošću bakterija tvoreći tako slijed događaja koji se sam perpetuira. Stoga uzajamni odnos kolonizacije i egzacerbacije pokazuje kontinuitet događaja, a kliničke studije dokazuju da je produžen interval do sljedeće egzacerbacije u bolesnika u kojih je eradican patogen nakon egzacerbacije (26).

## Antibiotici

Uzročnik bakterijske infekcije u egzacerbaciji KOPB-a rijetko se može dokazati rutinskim kultivacijama iskašljaja, a molekularne metode identifikacije uzročnika nisu široko zastupljene (27). Bojenje po Gramu i kultivacija iskašljaja daju slične rezultate u stabilnom KOPB-u, kao i u egzacerbaciji bolesti pa se tim pretragama ne može razlikovati prisutnost pravog patogena od kolonizirane flore (13). S obzirom na ova ograničenja, kultivaciju sputuma tijekom egzacerbacije bolesti ne treba rutinski provoditi. Zbog navedenih teškoća u analizi i dokazu uzročnika u respiratornim uzorcima odluka je o propisivanju antibiotika empirijska pa su stoga za tretiranje egzacerbacija KOPB-a antibioticima presudni klinički kriteriji. Tako je pojava purulentnog iskašljaja jedna od najjednostavnijih metoda procjene velikog broja bakterija u respiratornim sekretima i potrebe za antibiotskom terapijom.

Antibiotska terapija zasniva se na empirijskom pristupu vodeći računa o:

- 1) vjerojatnosti bakterijske etiologije egzacerbacije koja se prepoznaje kliničkom prezentacijom i simptomima;
- 2) prisutnosti rizičnih čimbenika relapsa koji navode na potrebu agresivnije terapije;
- 3) ozbiljnosti popratne bolesti pluća u koje je izgledna bakterijska infekcija i prisutnost agresivnijih mikroorganizama za vrijeme egzacerbacije; i
- 4) mogućoj rezistenciji mikroorganizama na antibiotike (26).

Idealni antibiotik u akutnoj egzacerbaciji KOPB-a trebao bi imati aktivnost protiv najčešćih pretpostavljenih uzročnika (gram + i gram -); biti otporan na bakterijske beta-laktamaze; postizati visoke koncentracije protiv mikroorganizama u respiratornim sekretima; imati baktericidni efekt koji ne povećava inflamatorne procese u dišnim putovima, prihvatljiv profil toksičnosti i jednostavnost primjene.

Za primjenu antibiotika u egzacerbaciji KOPB-a preporučuje se sljedeći princip u kliničkoj praksi:

- **primijeniti** antibiotik u pacijenata s umjerenom do teškom egzacerbacijom koja je definirana s najmanje dva od tri ova simptoma - pojačana dispneja, povećan volumen iskašljaja ili purulencija iskašljaja - ili je potrebna hospitalizacija
- **ne primijeniti** antibiotik u pacijenata s blagom egzacerbacijom, koja je definirana samo jednim od navedenih simptoma i ne zahtijeva hospitalizaciju.

Umjerene do teške forme egzacerbacija bez rizičnih čimbenika mogu se liječiti ambulantno (izvanbolnički), a izbor antibiotika usmjeren je na najčešće patogene (*H. influenzae*, *M. catarrhalis* i *S. pneumoniae*). Obično su to peroralni beta-laktami (amoksisicilin-klavulanat, cefuroksim), ili makrolidi novije

generacije (azitromicin, klaritromicin), ili tetraciklini (doksiciklin), ili trimetoprim-sulfametoksazol. Za umjerene i teške egzacerbacije s prisutnim rizičnim čimbenicima u izvanbolničkim uvjetima primjenjuju se beta-laktami (amoksisicilin-klavulanat, cefalosporini 3. generacije - cefiksime, ceftibuten), te respiratorni fluorokinoloni (moksifloksacin, levofloksacin) za bolesnike koji su alergični na prvi izbor ili se terapija prvog izbora pokazala neuspješnom. Iz kinolonske skupine ciprofloksacin ima nešto manju aktivnost prema pneumokoknim infekcijama od moksifloksacina i levofloksacina (slika 2).

Teške egzacerbacije koje zahtijevaju hospitalizaciju ili mehaničku ventilaciju (invazivnu ili neinvazivnu), a uz to su prisutna neka od obilježja kao što su visoka životna dob (>65 godina), izrazito snižen FEV1 (<50%), komorbiditet (kardijalna bolest, dijabetes, bubrežna insuficijencija), >3 egzacerbacije na godinu, antibiotsku terapiju dobivaju parenteralno: beta-laktami (amoksisicilin-klavulanat, ceftriakson, cefotaksim) + makrolidi (azitromicin) ili beta-laktami + kinoloni (moksifloksacin, ciprofloksacin). Ondje gdje postoji rizik od infekcije *Pseudomonasom* terapiju treba provoditi s dva antipseudomonasna antibiotika (cefepim, ceftazidim, ciprofloksacin, piperacilin-tazobaktam, imipenem, meropenem), a kolistin u dokazanoj infekciji multirezistentnim sojevima *P. aeruginosa*. Uobičajeno trajanje antibiotske terapije je 7-10 dana, ovisno o odgovoru na provedenu terapiju (slika 3) (10, 28).

## Ostali terapijski postupci

Oksigenoterapija je od kritične važnosti u teškoj egzacerbaciji KOPB-a i ima za cilj saturaciju oksihemoglobina 90-94% (1, 29), s vrijednostima parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi od 60 do 70 mmHg. Primjenjuje se na više načina: nosni kateteri, Venturi maska, maske s rezervoarom i jednosmjernim ventilom. Potrebno je postići adekvatnu oksigenaciju čak ako to vodi i akutnoj hiperkapniji.

Inhalirajući kratkodjelujući bronhodilatatori (betaadrenergični agonisti i antikolinergici) i kortikosteroidi uz antibiotike su glavne komponente tretmana akutne egzacerbacije KOPB-a (30). Metilksantini se tradicionalno daju i premda u literaturi ne postoje čvrsti dokazi o njihovoj učinkovitosti kada bolesnici već dobivaju bronhodilatatore i kortikosteroide, međutim subjektivni doživljaji bolesnika su pozitivni na primijenjenu intravensku terapiju aminofilinom.

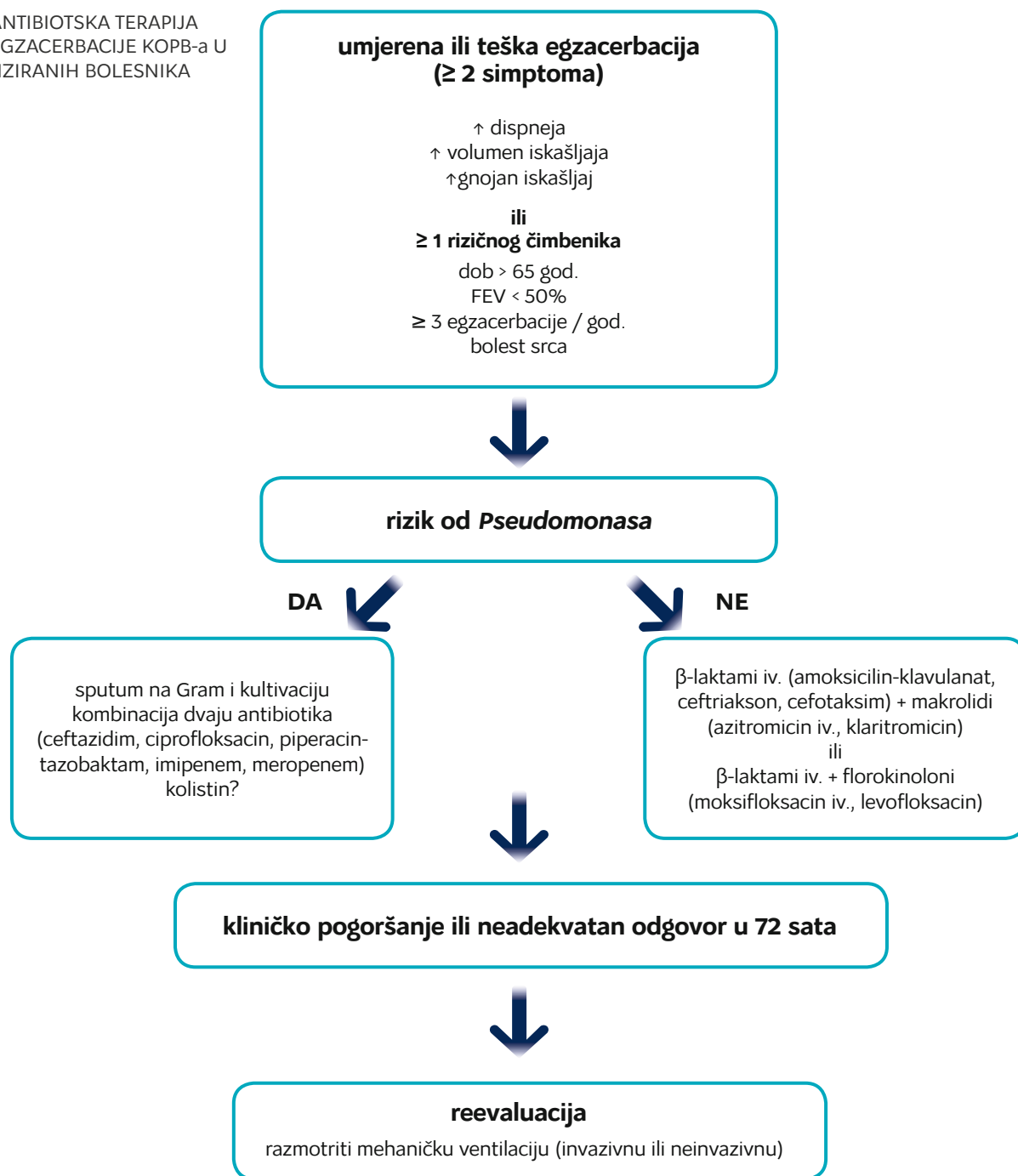
Za mukolitike nema dokaza o njihovoj učinkovitosti, ali su moguće neželjene reakcije poput bronhospazma (31, 32).

Tehnike prsne fizioterapije s idejom olakšavanja iskašljavanja sputuma, kao što su perkusija i vibracija prsnog koša i posturalna drenaža mogu provocirati bronhokonstrikciju, pa stoga nisu indicirane u akutnoj egzacerbaciji KOPB-a (1, 31).

## Prevenција

Vakcinacija protiv influence provodi se jedanput na godinu, a pneumokoknom vakcinom nakon inicijalne doze pet godina kasnije (33). Profilaktička primjena antibiotika je kontro-

SLIKA 3. ANTIBIOTSKA TERAPIJA  
AKUTNE EGZACERBACIJE KOPB-a U  
HOSPITALIZIRANIH BOLESNIKA



verzna, premda studije s moksifloksacinom i azitromicinom pokazuju da su bolesnici s KOPB-om imali manje egzacerbacija i dulji period do pojave sljedeće egzacerbacije (34, 35). Korisnost profilakse treba odvagati prema mogućoj pojavi rezistencije. Samo se u selektivno odabranih bolesnika koji imaju učestale egzacerbacije unatoč optimalnoj terapiji KOPB-a bronhodilatatorima i antinflatatornim agensima, treba razmotriti primjena profilakse antibioticima. Ako se provodi profilaksa antibiotikom, pacijenti se trebaju stalno kontrolirati, a moguće egzacerbacije pod profilaksom trebaju se tretirati antibioticima različite skupine od profilaktičkog agensa.

## ZAKLJUČAK

Cilj je adekvatne terapije KOPB-a bolest držati u stabilnoj fazi redovitim primjenom dugodjelujućih bronhodilatatora i inhalirajućih kortikosteroida, kada su indicirani, i tako spriječiti/smanjiti mogućnost egzacerbacije, a egzacerbaciju učinkovito tretirati. Infekcija je ključni faktor u egzacerbaciji i progresiji KOPB-a, a antibiotici nužni za tretman egzacerbacija. Inicijalni antibiotski režim temelji se na ciljanom djelovanju protiv vjerojatnog patogena i uzimanju u obzir značajaka lokalne rezistencije na antibiotike; ipak, optimalni antibiotski režim tretmana akutnih egzacerbacija KOPB-a još nije utvrđen.

## LITERATURA

1. Global strategy for diagnosis, management and prevention of COPD: Revised 2011. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD) 2007 Dostupno na: <http://www.goldcopd.org> Datum pristupa: 18. 4. 2012.
2. NIEWOEHNER DE, LOKHNYGINA Y, RICE K i sur. Risk indexes for exacerbations and hospitalizations due to COPD. *Chest* 2007;131:20-28.
3. BURGEL PR, NESME-MEYER P, CHANEZ P i sur. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest* 2009;135:975-82.
4. MIRAVITLLES M, GUERRERO T, MAYORDOMO C i sur. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. The EOLO Study Group. *Respiration* 2000;67:495-501.
5. HURST JR, VESTBO J, ANZUETO A i sur. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38.
6. KANNER RE, ANTHONISEN NR, CONNETT JE. Lower respiratory illness promote FEV1 decline in current smokers but not ex-smokers with mild COPD. Results from the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:358-64.
7. DONALDSON GC, SEEMUNGAL TAR, BHOWMIK A, WEDZICHA JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847-52.
8. HAN MK, AUGUSTI A, CALVERLY PM i sur. COPD phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:598-604.
9. SAPEY E, STOCKLEY RA. COPD exacerbations. 2: aetiology. *Thorax* 2006;250-8.
10. SETHI S, MURPHY TF. Acute exacerbations of chronic bronchitis: new developments concerning microbiology and pathophysiology - impact on approaches to risk stratification and therapy. *Infect Dis Clin North Am* 2004;18:861-82.
11. SETHI S, MURPHY TF. Infection in the pathogenesis and course of COPD. *N Engl J Med* 2008;359:2355-65.
12. SEEMUNGAL T, HARPER-OWEN R, BHOWMIK A i sur. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbation of stable COPD. *Am J Crit Care Med* 2001;18:1618-23.
13. GUMP DW, PHILIPS CA, FORSYTH BR i sur. Role of infection in chronic bronchitis. *Am Rev Resp Dis* 1976;113:465-74.
14. ROHDE G, WIETHEGE A, BORG I i sur. Respiratory viruses in exacerbations of COPD requiring hospitalization: a case-control study. *Thorax* 2003;58:37-42.
15. PAPI A, BELLETTATO CM, BRACCIONI F i sur. Infection and inflammation in COPD severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1114-21.
16. FALSEY AR, HENNESSEY PA, FORMICA MA i sur. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med* 2005;352:1749-59.
17. HAMELIN ME, COTE S, LAFORGE J i sur. Human metapneumovirus infection in adults with community-acquired pneumonia and exacerbation of COPD. *Clin Infect Dis* 2005;41:498-502.
18. GREENBERG SB, ALLEN M, WILSON J, ATMAR RL. Respiratory viral infections in adults with and without COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:167-73.
19. PAPADOPOULOS NG, BATES PJ, BARDIN PG i sur. Rhinoviruses infect the lower airways. *J Infect Dis* 2000;181:1875-84.
20. MALLIA P, JOHNSTON SL. How viral infection cause exacerbation of airway diseases. *Chest* 2006;130:1203-10.
21. ROSELL A, MONSO E, SOLER N i sur. Microbiologic determinants of exacerbation in COPD. *Arch Intern Med* 2005;165:891-7.
22. NSEIR S, CAVESTRI B, Di POMPEO C i sur. Factors predicting bacterial involvement in severe acute exacerbations of COPD. *Respiration* 2008;76:253-60.
23. PRIETO A, REYES E, BERNSTEIN ED i sur. Defective natural killer and phagocytic activities in COPD are restored by gly-cophosphopeptical (Immunoferon). *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1578-83.
24. MIO T, ROMBERGER DJ, THOMPSON AB i sur. Cigarette smoke induces interleukin-8 release from human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1770-6.
25. BRESSER P, OUT TA, JANSEN H, LUTTER R. Airway inflammation in nonobstructive and obstructive chronic bronchitis with chronic H. influenzae airway infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:947-52.
26. MIRAVITLLES M. Do we need new antibiotics for treating exacerbations of COPD? *Therap Advances in Respir Dis* 2007;61-76.
27. SETHI S. Molecular diagnosis of respiratory tract infection in acute exacerbation of COPD. *Clin Infect Dis* 2011;52:S290-5.
28. WILSON R, JONES P, SCHALBERG T i sur. Antibiotic treatment and factors influencing short and long term outcomes of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax* 2006;61:337-42.
29. TARPY SP, CELLI BR. Long-term oxygen therapy. *N Engl J Med* 1995;333:710-4.
30. STOLLER JK. Clinical practice. Acute exacerbation of COPD. *N Engl J Med* 2002;346:988-94.
31. BACH PB, BROWN C, GELFAND SE i sur. Management of acute exacerbations of COPD: a summary and appraisal of published evidence. *Ann Intern Med* 2001;134:600-20.
32. BLACK PN, MORGAN-DAY A, McMILLAN TE i sur. Randomised, controlled trial of N-acetylcysteine for treatment of acute exacerbations of COPD. *BMC Pulm Med* 2004;4:13.
33. Advisory Committee on Immunisation Practices. Recommended adult immunisation schedule: United States, 2012. *Ann Intern med* 2012;156:211.
34. ALBERT RK, CONNETT J, BAILEY WC i sur. Azitromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2001;365:689-98.
35. SETHI S, JONES PW, THERON MS i sur. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Respir Res* 2010;11:10.



### ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Prim. dr. sc. Neven Rakušić, v. znan. sur.  
Zavod za respiracijske infekcije i tuberkulozu  
Klinika za plućne bolesti Jordanovac  
Klinički bolnički centar Zagreb  
10000 Zagreb, Jordanovac 104  
e-mail: [neven.rakusic@zg.t-com.hr](mailto:neven.rakusic@zg.t-com.hr)  
[nrakusic@mef.hr](mailto:nrakusic@mef.hr)

### PRIMLJENO/RECEIVED:

7. 3. 2013.  
March 7, 2013

### PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

18. 4. 2013.  
April 18, 2013

