

## Antibiotici u liječenju akutnih egzacerbacija kronične opstruktivne plućne bolesti

### *Antibiotics in the Treatment of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*

**Neven Tudorić**

Interna klinika Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Odjel za pulmologiju

KB "Dubrava"

10000 Zagreb, Av. Gojka Šuška 6

**Sažetak** Kakvoća života, radna produktivnost i smrtnost bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB) ovise o težini i učestalosti njezinih akutnih egzacerbacija (AE). Godišnje, bolesnik s KOPB-om ima u prosjeku 2-4 AE koje su najčešće uzrokovane respiratornom infekcijom, pušenjem ili pogoršanjem pridruženih bolesti. Uspjeh zbrinjavanja KOPB-a uvelike ovisi o brzini i kakvoći zbrinjavanja AE. Antibiotici primijenjeni u AE-KOPB-u olakšavaju simptome bolesti, odgađaju pojavu nove AE te usporavaju progresiju bolesti. Na temelju novijih saznanja savjetuje se primjena antibiotika u srednje teškim i teškim AE koje su karakterizirane novonastalim povećanjem količine i gnojnosti iskašljaja te u bolesnika s teškim KOPB-om. Antibiotička terapija AE-KOPB-a najčešće je empirijska, a rukovodi se poznavanjem najčešćih bakterijskih uzročnika, (H. influenzae, M. catarrhalis i S. pneumoniae, P. aeruginosa) te podatkom o rezistenciji ovih uzročnika na standardne antibiotike. U izvanbolničkom liječenju AE-KOPB-a mogu se rabiti doksiciklin, aminopenicilini, makrolidi (azitromicin i klaritromicin), cefalosporini 2. generacije i kinoloni. Doksiciklin i amoksicilin preporučuju se samo u blagim AE, dok se u težima prednost daje makrolidima, cefalosporinima, amoksicilin/klavulanatu i fluorokinolonima. U slučaju infekcije s P. aeruginosa nužno je standardno antipseudomonasno liječenje. Suvremena klinička ispitivanja pokazuju da antibiotici u liječenju AE-KOPB-a nisu ekvipotentni. U bolničkim uvjetima, u liječenju najtežih oblika AE-KOPB-a racionalan odabir antibiotika temelji se, uz navedeno, na rezultatima različitih dijagnostičkih procedura, a liječenje se obično započinje parenteralnim putem.

**Ključne riječi:** akutna egzacerbacija kronične opstruktivne plućne bolesti, liječenje, antibiotici

**Summary** The quality of life, work productivity and mortality rate in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) depend on the severity and incidence of its acute exacerbations (AE). On an average, a COPD patient has 2-4 acute exacerbations annually and they are most often caused by respiratory infections, smoking or aggravation of associated clinical conditions. The success of COPD management largely depends on the management of AE. The antibiotics administered for AE-COPD attenuate the symptoms of the disease, postpone new episodes and slow down the progress of the disease. Based on the latest knowledge, the administration of antibiotics is recommended in moderate and severe acute exacerbations characterized by increased sputum volume and purulence, and in patients with severe COPD. The antibiotic therapy of AE-COPD is most frequently empirical and based on the knowledge of most frequent pathogens (H. influenzae, M. catarrhalis and S. pneumoniae, P. aeruginosa) as well as of the resistance of these pathogens to standard antibiotics. In outpatient treatment of AE-COPD, doxycycline, aminopenicillins, macrolides (azithromycin and clarithromycin), 2<sup>nd</sup> generation cephalosporins and quinolones may be used. Doxycycline and amoxicillin are recommended only in mild AE, while macrolides, cephalosporines amoxicillin/clavulanic acid and fluoroquinolones are preferred in severe AE. In the case of infection with P. aeruginosa, standard antipseudomonas treatment is essential. Contemporary clinical trials have shown that antibiotics are not equipotent in the treatment of AE-COPD. The rational choice of antibiotics in the hospital treatment of most severe AE-COPD cases is additionally based on the results of various diagnostic procedures, and the treatment usually starts with parenteral administration.

**Key words:** acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, treatment, antibiotics

Danas općenito prihvaćen naziv *kronična opstruktivna plućna bolest* (KOPB) nastao je u ranim 60-im godinama prošlog stoljeća s ciljem lakšeg snalaženja u raznolikom nazivlju kojim su opisivana, osobito u anglo-saksonskoj medicini, slična klinička stanja. Naziv se čini prikladnim jer označava činjenicu da su bolešću zahvaćeni ne samo dišni putovi nego i plućni parenhim i krvožilje. Iz našeg aspekta važno je istaknuti da ovaj naziv sjedinjuje ranije dobro udomaćene termine kroničnog bronhitisa i emfizema. Iako su ove bolesti detaljno klinički opisane već početkom 19. stoljeća, širi su medicinski interes pobudile tek sredinom prošlog stoljeća kada su u vrijeme tzv. londonskog smoga uzrokovale značajan pobol i smrtnost (1). Istodobno je širom dostupnošću spirometrije ustanovljeno da je u ovih bolesnika opstrukcija dišnih putova najvažnija odrednica invaliditeta i smrtnosti te su etablirani termini varijabilne i fiksne bronhoopstrukcije (2). Suvremeni znanstveni i stručni interes za KOPB potaknut je golemom socioekonomskom važnošću ove bolesti koja se temelji na visokoj prevalenciji, morbiditetu i mortalitetu. Ovakvo stanje rezultiralo je tiskanjem kliničkih smjernica za zbrinjavanje KOPB-a, a GOLD smjernice (*od engl. naziva: Global Initiative for Obstructive Lung Disease*) odnedavno se primjenjuju i u Hrvatskoj (3).

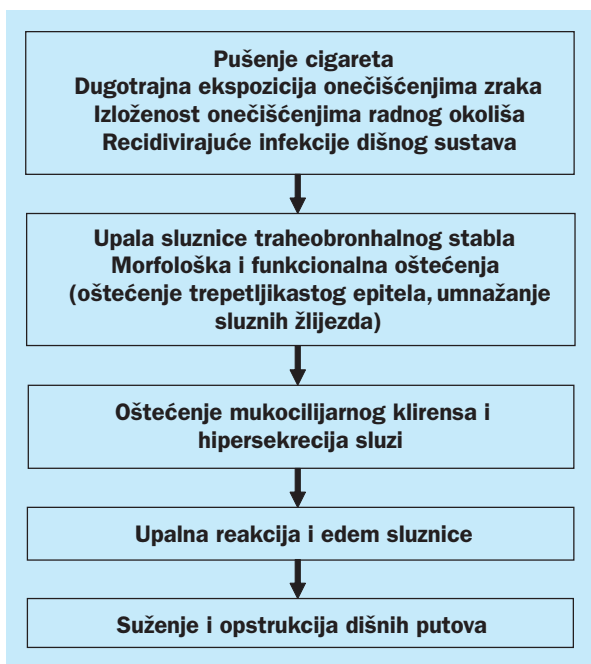
Prema GOLD-u, KOPB je klinički entitet karakteriziran progresivnom opstrukcijom dišnih putova koja nije potpuno reverzibilna, a uzrokovan je neprimjerenim upalnim odgovorom na dugotrajnu izloženost štetnim tvarima i plinovima (3). Ta se izloženost poglavito odnosi na pušenje duhana koje je glavni čimbenik rizika od nastanka KOPB-a, a dugotrajna izloženost dišnog sustava produktima izgaranja duhana inicijalni

je pokretač kompliciranih patofizioloških mehanizama nastanka ove bolesti (slika 1). Smatra se da više od polovice pušača dobiva kronični bronhitis karakteriziran bakterijskom kolonizacijom dišnih putova i ponavljanim respiratornim infekcijama (4). S obzirom na široko rasprostranjenu naviku pušenja i značajan porast onečišćenosti zraka posljednjih su desetljeća prevalencija i mortalitet od KOPB-a diljem svijeta u značajnom porastu. U nerazvijenim dijelovima svijeta ta je tendencija i dalje prisutna. Smatra se da je prevalencija KOPB-a u razvijenim zemljama 3-17%, a u nerazvijenima čak 13-27% (4). Danas je KOPB četvrti najčešći uzrok smrti odraslih, a SZO predviđa da će do 2020. godine KOPB postati trećim najčešćim uzrokom smrtnosti (5).

Tijek ove primarno kronične i progresivne bolesti, kakvoća života, radna produktivnost i smrtnost ovise u velikoj mjeri o težini i učestalosti akutnih pogoršanja, tj. akutnih egzacerbacija (AE-KOPB). Uz akutno pogoršanje simptoma, AE-KOPB karakterizira i intenzivnija upalna reakcija u dišnim putovima, tj. ubrzana deterioracija općeg stanja (6, 7). Bolesnike s KOPB-om možemo podijeliti na one s rijetkim (manje od dvije na godinu) i čestim AE (tri i više). Plućna funkcija bolesnika s češćim AE u pravilu se, do pojave nove AE, ne vraća na inicijalnu razinu što uzrokuje njezino progresivno slabljenje (8). S praktičnog aspekta, osobito radi jednostavnijeg odabira terapije, AE-KOPB se na temelju prisutnosti osnovnih kliničkih pokazatelja (**novonastalo pojačanje zaduha, povećanje voluminoznosti i gnojnosti iskašljaja**) mogu svrstati u tri stupnja težine (9). Teški AE-KOPB karakterizira prisutnost svih spomenutih simptoma (tip 1). Ako su prisutna samo 2 od ovih znakova, radi se o srednje teškom AE-KOPB-u (tip 2), dok blagi karakterizira samo jedan od spomenutih znakova (tip 3).

S obzirom na nedostatak standardiziranog laboratorijskog ili radiološkog nalaza sve je prisutnija tendencija kliničke dijagnoze AE na temelju glavnih i sporednih simptoma (tablica 1).

Tako bi kliničku dijagnozu AE-KOPB-a određivala prisutnost dvaju glavnih ili jednoga glavnog i jednoga sporednog kriterija. Ovaj jednostavni dijagnostički postupak omogućuje dijagnosticiranje AE-KOPB-a i u



Tablica 1. Glavni i sporedni kriteriji kliničke dijagnoze AE-KOPB-a (8, 9)

Glavni kriteriji (usporedba s inicijalnim stanjem)
Pojačan kašalj i iskašljavanje
Povećana gnojnost iskašljaja
Pojačana zaduha
Sporedni kriteriji
Piskanje
Grlobolja
Kašalj i simptomi prehlade (neprohodnost nosa, nosna sekrecija)

ambulantnim uvjetima, a pomaže i pri odluci o potrebi primjene različitih dijagnostičkih postupaka. Pri tome valja voditi računa o kriterijima teškog KOPB-a: više od četiri AE tijekom posljednjih 12 mjeseci, potreba bolničkog liječenja bilo koje AE tijekom istog perioda te značajno reducirana plućna funkcija ( $FEV_1$  manji od 50%). Bolesnici s teškim KOPB-om imaju značajno veći rizik od zatajenja disanja i drugih komplikacija tijekom AE te zahtijevaju značajno širi dijagnostički postupak i kompleksnije liječenje. Stopa smrtnosti bolesnika koji su zbog teškog AE-KOPB-a hospitalizirani u JIL-u iznosi 24-46%, ovisno o težini inicijalnog stanja (10, 11). Potrebno je istaknuti da se u bolničkim uvjetima, u bolesnika s teškim KOPB-om, težim oblicima AE-KOPB-a ili značajnim komorbiditetom, uz spomenute kliničke kriterije, rabe i različiti drugi dijagnostički postupci (ispitivanje plućne funkcije, mikrobiološka i citološka analiza iskašljaja ili bronhoskopskih uzoraka, radiološka obrada uključujući kompjutoriziranu tomografiju, analiza plinova u arterijskoj krvi).

Akutne egzacerbacije KOPB-a najčešće su uzrokovane infekcijom dišnog sustava (12, 13), a kao dodatne čimbenike valja istaknuti izloženost alergenima, onečišćenju zraka i iritansima (pušenje) ili pogoršanje pridruženih bolesti, osobito popuštanje srca. Smatra se da su AE-KOPB u 80% slučajeva uzrokovane infektivnim agensom te da se u 60% tih slučajeva radi o bakterijskoj infekciji. Bakterijsku infekciju u AE-KOPB-u valja shvatiti kao poremećenu ravnotežu između bakterijske kolonizacije donjih dišnih putova i obrambenih mehanizama. To znači da AE može uzrokovati infekcija novim bakterijskim sojem ili oštećenje obrambenih mehanizama (virusna infekcija, onečišćenja zraka, iritansi i sl.). Najčešći bakterijski etiološki čimbenici su *Haemophilus influenzae* (HI), *Moraxella catarrhalis* (MC) i *Streptococcus pneumoniae* (SP), a u bolesnika s teškim KOPB-om i *Pseudomonas aeruginosa*. Atipični mikroorganizmi (*Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydia pneumoniae*) uzrokuju do 10% AE-KOPB-a, dok među virusnim uzročnicima valja spomenuti virus influence i parainfluence, rinoviruse te koronavirus.

Tablica 2. Uloga *H. influenzae* u KOPB-u

<b><i>Haemophilus influenzae</i></b>
Najčešće izolirani mikroorganizam u bolesnika s KOPB-om
Etiološki čimbenik u nastanku KOPB-a i AE-KOPB-a
Izravno povećava stvaranje sluzi
Uzrokuje stvaranje upalnih medijatora (histamin, TNF, IL-8) i kemotaksiju neutrofila
Izravno smanjuje motilitet cilija i mukocilijarni klirens
Pogoršava respiratorne simptome i plućnu funkciju

HI je najčešće izolirani mikroorganizam, a s obzirom na neke specifičnosti vjeruje se da ova bakterija ima važnu ulogu ne samo u nastanku AE-KOPB-a nego i u ranoj kolonizaciji dišnog sustava i inicijaciji različitih patofizioloških zbivanja koja karakteriziraju nastanak i razvoj KOPB-a (tablica 2).

Bakterijska infekcija tijekom AE-KOPB-a pojačava upalnu reakciju u respiratornoj sluznici i ugrožava opće stanje bolesnika. S obzirom na činjenicu da pravodobno liječenje bakterijske infekcije može zaustaviti mehanizme pogoršanja KOPB-a, čini se važnim razlikovati purulentni (vjerojatno bakterijski) od mukoidnog (vjerojatno nebakterijskog) AE-KOPB-a (tablica 3) (14).

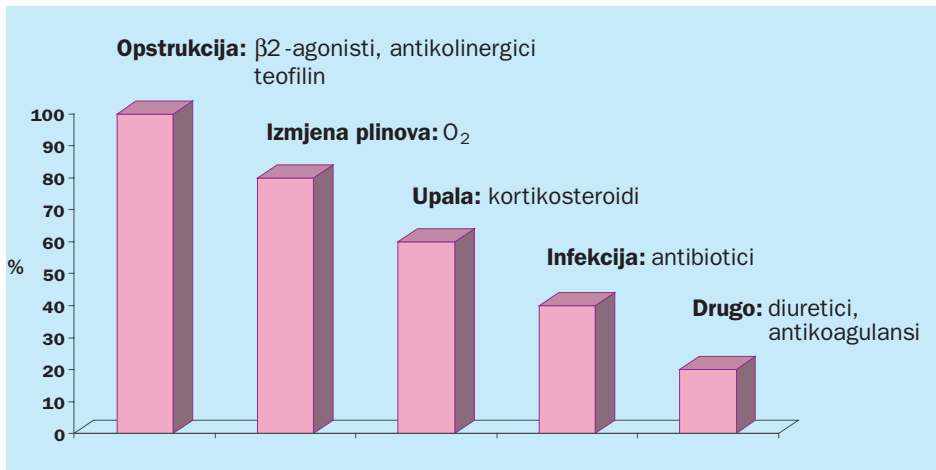
Liječenje AE-KOPB-a osobito je važan segment ukupnog zbrinjavanja ove bolesti. Smatra se da uspjeh liječenja KOPB-a, poglavito očuvanje plućne funkcije bolesnika i njegove opće dobrobiti u velikoj mjeri ovisi upravo o brzini i kakvoći zbrinjavanja AE. Sukladno etiološkim čimbenicima i patofiziološkim promjenama te stupnju težine AE, u liječenju se rabe različiti terapijski postupci. Slika 2. pokazuje terapijske postupke koji se primjenjuju u liječenju teške, ali ne i za život opasne AE u hitnoj službi bolnice. Iako se u daljnjem tekstu detaljnije analizira samo primjena i racionalni odabir antibiotika, valja istaknuti da su za uspješno liječenje AE-KOPB-a jednako važni i drugi terapijski postupci.

Tablica 3. Kliničke, biokemijske i bakteriološke značajke bakterijske i nebakterijske akutne egzacerbacije KOPB-a (14)

	<b>Gnojna egzacerbacija (vjerojatno bakterijska)</b>	<b>Mukoidna egzacerbacija (vjerojatno nebakterijska)</b>
$FEV_1$ (% srednja vrijednost $\pm$ SD)	55,9 $\pm$ 22	66,8 $\pm$ 23
Boja iskašljaja	Žuta/zelena	Bijela
Pozitivna kultura (%)	90	33
>10 <sup>7</sup> cfu/mL bakterija u iskašljaju (%)	83	17
<b>Upalni markeri u iskašljaju</b>		
MPO	++	+
LTB <sub>4</sub>	++	+
IL-8	++	+
Neutrofilna elastaza	+++	-
<b>Oporavak bez antibiotika</b>	Nije dokazan	Da

## Legenda:

$FEV_1$  = forsirani ekspiratorni volumen u 1. sekundi  
 cfu = broj kolonija na mikrobiološkoj podlozi  
 MPO = mijeloperoksidaza  
 LTB<sub>4</sub> = leukotrien B<sub>4</sub>  
 IL-8 = interleukin 8  
 - = bez porasta  
 + = blagi porast  
 ++ = umjeren porast  
 +++ = veliki porast



Slika 2. Liječenje teške, ali ne i za život opasne egzacerbacije KOPB-a u hitnoj službi bolnice

Sukladno etiološkim čimbenicima i utvrđenim patofiziološkim poremećajima u liječenju AE-KOPB-a rabe se različiti terapijski postupci. Visina stupića pokazuje postotak bolesnika u kojih je indiciran određeni terapijski postupak.

## Antibiotici u liječenju AE-KOPB-a

Cilj primjene antibiotika u liječenju AE-KOPB-a je olakšanje simptoma i eradikacija uzročnog patogena te produljenje perioda do pojave sljedeće AE. Naime, opravdano je vjerovati da će se smanjenjem ukupnog broja bakterija u dišnim putovima, tj. nižim stupnjem bakterijske kolonizacije donjih dišnih putova smanjiti vjerojatnost ponovne AE, kao i mogućnost razvoja ozbiljnije infekcije (pneumonija). Manji broj mikroorganizama znači i nižu razinu upalne reakcije u dišnim putovima, odatle i manje kliničkih simptoma i sporiju progresiju bolesti. Idealan antibiotik indiciran u liječenju AE-KOPB-a trebao bi biti učinkovit protiv najčešćih etioloških uzročnika, otporan na beta-laktamaze, postizati visoku koncentraciju u sluznici dišnog sustava i sekretima sluznice, posjedovati mehanizam ubijanja bakterija koji ne pojačava upalnu reakciju u dišnim putovima, imati prihvatljive nuspojave i jednostavan način primjene te odgovarajuću cijenu.

Prije odluke o uvođenju antibiotika u liječenje AE potrebno je procijeniti jesu li indicirani. Metaanalize ranijih kliničkih ispitivanja sugerirale su malu, vjerojatno neznačajnu korist antibiotika (15). Na temelju sve većeg broja kliničkih pokusa kontroliranih placebom te ispitivanja u kojima su korišteni noviji i potentniji antibiotici, ovo je mišljenje značajno izmijenjeno. Očito je da je korist od antibiotika to veća što je AE-KOPB teži. Sukladno ovoj činjenici općenito je prihvaćeno da je bolesniku potrebno propisati antibiotik ako zadovoljava ranije komentirane kriterije teške egzacerbacije (tip I), a vjerojatno i onima sa srednje teškom egzacerbacijom (tip II). Učinak antibiotika je dvojen u bolesnika s blagom egzacerbacijom, osobito ako nije prisutna značajnija gnojnost iskašljaja. U tim slučajevima valja razmotriti mogućnost neinfektivne ili virusne etiologije AE-KOPB-a.

S obzirom na korelaciju između težine KOPB-a i učestalog nalaza pojedinih etioloških uzročnika nedavno

je predložena nadopuna navedenog postupnika koja sugerira potrebu primjene antibiotika i u blažim AE (tip II i III) u bolesnika s težim oblicima KOPB-a. Ova podjela razlikuje AE u bolesnika s blagim KOPB-om (stupanj I prema GOLD smjernicama); umjereno teškim ili teškim KOPB-om (GOLD II i III) bez rizika od infekcije s *P. aeruginosa* (PA) i AE u bolesnika s KOPB-om II. i III. stupnja uz realan rizik od infekcije s PA. Čimbenici rizika od infekcije s PA su nedavna hospitalizacija zbog AE-KOPB-a, nedavna primjena antibiotika, ranije verificirana kolonizacija donjih dišnih putova s PA te FEV<sub>1</sub> manji od 50%. U bolesnika prve skupine može se očekivati infekcija navedenim najčešćim uzročnicima AE-KOPB-a. U drugoj skupini uz ove valja misliti na gram-negativne aerobne crijevne bakterije, a u trećoj skupini uz navedeno i na PA. Očito je da u bolesnika druge i treće skupine valja uložiti maksimalan napor u cilju detekcije etiološkog agensa, odnosno da empirijski odabir antibiotika treba akceptirati komentirane činjenice. Predloženi postupnik olakšava činjenica da se AE-KOPB-a u ovih bolesnika obično liječe u bolnici.

Uz navedeno, odabir antibiotika temelji se i na poznavanju lokalnih podataka o najčešćim etiološkim uzročnicima AE-KOPB-a i njihovoj rezistenciji na antibiotike, osobito betalaktame i makrolide (vidi odgovarajući tekst ovog časopisa). Valja istaknuti da je antibiotska terapija AE-KOPB-a najčešće ipak empirijska i da se općenito rukovodi podatkom da su najčešći bakterijski uzročnici, osobito u blažem i srednje teškom AE-KOPB-u, *HI*, *MC* i *SP*. Diljem svijeta se u izvanbolničkom liječenju AE-KOPB-a najčešće rabe doksiciklin, amoksicilin, makrolidi (azitromicin i klaritromicin), cefalosporini 2. generacije i kinoloni. Valja istaknuti da se propisivanje doksiciklina (Hiramycin®, PLIVA) i amoksicilina (Amoxil®, PLIVA) preporučuje samo u blažim AE, ako su uopće potrebni. U AE-KOPB-u tip I i II, odnosno u AE u bolesnika s težim oblicima bolesti prednost se daje makrolidima (azitromicin – Sumamed®, PLIVA; klaritromicin), amoksicilinu s klavulanskom kiselinom

(Klavocin® bid, PLIVA) i fluorokinolonima, dok sumnja ili dokaz *PA* zahtijevaju primjenu ciprofloksacina i drugih (iv.) antipseudomonasnih antibiotika. U nastavku su navedene neke osnovne karakteristike spomenutih skupina antibiotika, kao i pojedinih pripravaka, koje mogu biti važne pri donošenju odluke o antibiotskom liječenju AE-KOPB-a.

## Makrolidi

Eritromicin je značajno slabije učinkovit protiv *HI* nego noviji makrolidi. Zbog toga te čestih gastrointestinalnih nuspojava eritromicin nije prikladan za rutinsku primjenu u liječenju AE-KOPB-a. Klaritromicin i azitromicin u uvjetima *in vitro* aktivniji su protiv *HI*, postižu značajno više tkivne koncentracije, imaju prikladan način doziranja i značajno se bolje podnose. Klaritromicin je učinkovit protiv *SP* i *MC*, ali njegov učinak protiv *HI* ovisi o sinergiji s vlastitim 14-OH metabolitom. Valja istaknuti križnu rezistenciju novijih makrolida s eritromicinom, kao i sve češću pojavu rezistencije *SP* na makrolide, vjerojatno zbog njihove široke primjene. Makrolidi se općenito ne smatraju optimalnim odabirom u teškom AE-KOPB-u. Valja podsjetiti da makrolidi imaju dodatno korisno protuupalno i mukolitičko djelovanje.

## Cefalosporini

Većina cefalosporina prve generacije nije prikladna za rutinsku upotrebu u liječenju AE-KOPB-a, dok su noviji cefalosporini vrlo učinkoviti protiv najčešćih etioloških patogena KOPB-a. Međutim, čest je slab terapijski učinak cefaklora (niska koncentracija na mjestu infekcije). Ceftriakson ne postoji u peroralnom obliku, a o primjeni cefuroksim-aksetila nedostaju relevantniji klinički pokusi. Konačno, cefalosporini su neučinkoviti protiv atipičnih patogena poput *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* i *Legionella spp.*

## Penicilini širokog spektra

U vezi s primjenom penicilina važno je poznavati lokalne podatke o penicilinskoj rezistenciji. Ovi podaci značajno variraju čak i u geografski vrlo blizim područjima, a često su posljedica lokalnih navika u propisivanju antibiotika. Općenito vrijedi činjenica da je ona diljem svijeta u porastu, a neki autori navode do 35% penicilin-rezistentnih izolata *SP* (16). Domaći podaci iz 2002. godine navode podatak o intermedijarnoj rezistenciji *SP* u 30% izolata, uz 2% visokorezistentnih sojeva pneumokoka. Podatak o rezistenciji na penicilin može poslužiti kao marker rezistencije i na druge klase antibiotika, uključujući cefalosporine, makrolide, kombinacije beta-laktama i inhibitora beta-laktamaze te tetraciklina (17). U liječenju AE-KOPB-a kombinacija amoksicilina i klavulanske kiseline znatno je primjereniji odabir nego amoksicilin, osobito u bolesnika koji su liječeni amoksicilinom tijekom posljednjih mjeseci. Rezistencija *HI* na amoksicilin u Hrvatskoj je iznosila 9% 2002. godine. Više od 90% sojeva *MC* izlučuje beta-laktamaze.

## Fluorokinoloni

Fluorokinoloni se sve češće rabe kao preparati prvog odabira, osobito u bolesnika s težim AE-KOPB-om. U odnosu na ciprofloksacin i levofloksacin, noviji fluorokinoloni poput moksifloksacina i gatifloksacina (nije registriran u Hrvatskoj) značajno su učinkovitiji protiv pneumokoka, a cijelu klasu odlikuje učinkovitost protiv gram-negativnih uzročnika, osobito sojeva *HI* i *MC* koji izlučuju beta-laktamaze. S obzirom na širok spektar i brzu baktericidnu aktivnost protiv respiratornih patogena, uključujući sojeve *SP* rezistentne na makrolide i peniciline moksifloksacin je etabliran kao respiratorni kinolon. Uz navedeno moksifloksacin karakterizira dobra penetracija u plućna tkiva te dobra učinkovitost protiv atipičnih respiratornih patogena. U recentnome kliničkom ispitivanju na 1935 bolesnika s infektivnim AE-KOPB-om utvrđena je

Tablica 4. Preporuka za racionalnu primjenu antibiotika u infektivnim akutnim egzacerbacijama KOPB-a

Izvanbolničko liječenje		Bolničko liječenje
Akutna egzacerbacija KOPB-a (tip I)	Akutna egzacerbacija KOPB-a (tip II)	Akutna egzacerbacija KOPB-a (tip III)
<b>Oralni β-laktam</b> amoksicilin amoksicilin + klav. kis. cefuroksim aksetil	<b>Amoksicilin + klav. kis.</b> <b>Cefalosporin</b> cefuroksim aksetil ceftibuten ceftriakson	<b>Iv. ili oralni β-laktam ± makrolid</b> amoksicilin + klav. kis. ceftriakson            azitromicin +            ili cefuroksim               klaritromicin
<b>Doksiciklin</b>		<b>Kinolon ± β-laktam (cefalosporin 3. generacije)</b>
<b>Makrolid novije generacije</b> azitromicin klaritromicin	<b>Makrolid novije generacije</b> azitromicin klaritromicin	ciprofloksacin moksifloksacin
<b>Ko-trimoksazol</b>	<b>Respiratorni kinolon</b>	

značajno veća stopa kliničkog uspjeha, mikrobiološke eradikacije i produženja perioda do nove AE u bolesnika liječenih moksifloksacinom u odnosu na standardnu terapiju (klaritromicin, cefuroksim, amoksicilin) (18). Usporedba ambulantne primjene moksifloksacina, klaritromicina i amoksicilina s klavulanskom kiselinom u 252 bolesnika s AE-KOPB-om utvrdila je sličnu razinu terapijskog uspjeha ovih antibiotika uz značajno brži učinak moksifloksacina (19).

S obzirom na navedene značajke pojedinih skupina antibiotika te temeljem dijagnostičkih kriterija tablica 4. prikazuje jednostavan naputak o racionalnom odabiru antibiotika u izvanbolničkom i bolničkom liječenju AE-KOPB-a. Konačno, treba istaknuti da su, sukladno rastućem medicinskom interesu za KOPB, u tijeku brojna ispitivanja učinkovitosti antibiotika u liječenju AE-KOPB-a te da će dobiveni rezultati vjerojatno utjecati i na sadašnje postavke.

## Literatura

1. CIBA Foundation Geust Symposium. Terminology, definitions, and classification of chronic obstructive pulmonary emphysema and related conditions. *Thorax* 1959;14:286-99.
2. MURPHY TF, SETHI S. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1067-83.
3. PAUWELS RA, BUIST S, CALVERLEY PMA, JENKINS CR, HURD SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-76.
4. BALL P, MAKE B. Acute exacerbations of chronic bronchitis: an international comparison. *Chest* 1998;113(Suppl 3):199S-204S.
5. MANNINO DM. COPD: epidemiology, prevalence, morbidity and mortality, and disease heterogeneity. *Chest* 2002;121(Suppl 5):121S-126S.
6. BHOWMIK A, SEEMUNGAL TA, SAPSFORD RJ, WEDZICHA JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000; 55:114-20.
7. VESTBO J, PRESCOTT E, LANGE P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV<sub>1</sub> decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1530-5.
8. SEEMUNGAL TA, DONALDSON GC, BHOWMIK A, JEFFRIES DJ, WEDZICHA JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1608-13.
9. ANTHONISEN NR, MENFREDA J, WARREN C, HERSHFELD ES, HARDING GK, NELSON NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106:196-204.
10. DONALDSON GC, SEEMUNGAL TA, BHOWMIK A, WEDZICHA JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847-52.
11. KANNER RE, ANTHONISEN NR, CONNETT JE. Lower respiratory illnesses promote FEV<sub>1</sub> decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:358-64.
12. ADAMS SG, MELO J, LUTHER M, ANZUETO A. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117:1345-52.
13. SETHI S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000;17(Suppl 2):380S-5S.
14. MIRAVITLLES M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are bacteria important? *Eur Respir J* 2002;36(Suppl):9S-19S.
15. SAINT S, BENT S, VITTINGHOFF E, GRADY D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *J Am Med Assoc* 1995;273:957-60.
16. DOERN GV, PFALLER MA, KUGLER K. Prevalence of antimicrobial resistance among respiratory tract isolates of *Streptococcus pneumoniae* in North America: 1997 results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Clin Infect Dis* 1998;27:764-70.
17. THORNSBERRY C, OGILVIE P, KAHN J. Surveillance of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the United States in 1996-1997 respiratory season. The Laboratory Investigator Group. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997;29:249-57.
18. WILSON R, ALLEGRA L, HUCHON G. Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2004;125:953-64.
19. MIRAVITLLES M, LLOR C, NABERAN K, COTS JM, MOLINA J. Effects of various antimicrobial regimens on the clinical cure of exacerbations in chronic bronchial obstructive pulmonary disease in primary care. *Clin Drug Invest* 2004;24:63-72.