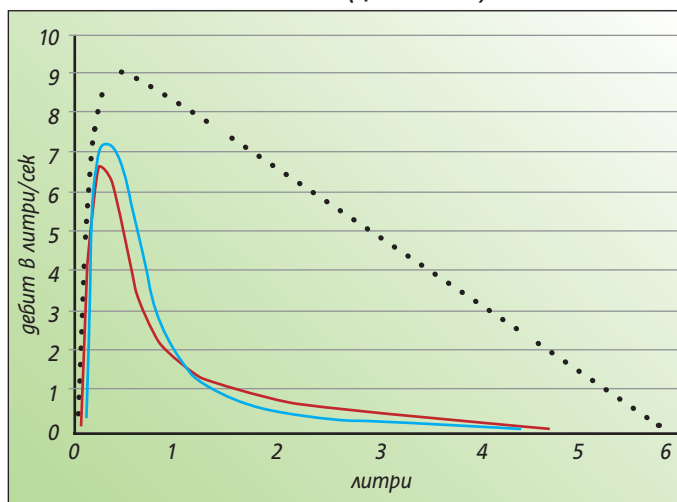


# Още малко за антибактериалното лечение на ХОББ в екзацербация

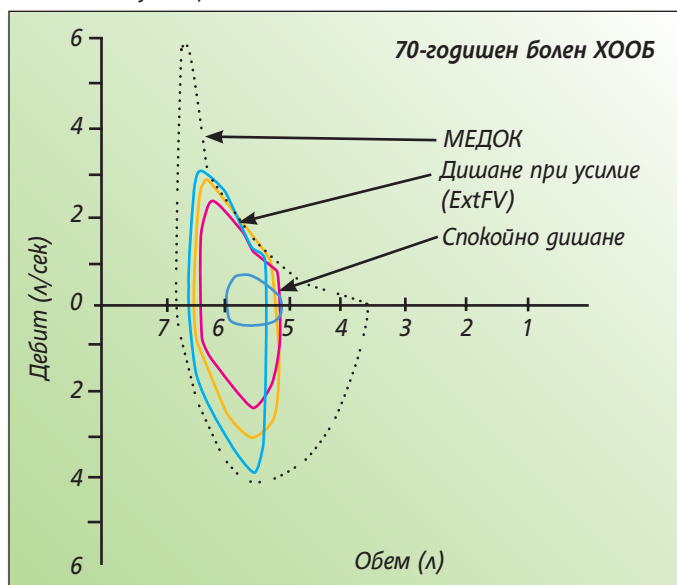
Доц. Коста Костов, г.м.

Военномедицинска Академия, Клиника по белодробни болести

Липсва общоприета дефиниция за понятието *екзацербация на ХОББ* и ако се опитаме да обобщим литературата по въпроса, бихме определили най-точно екзацербацията като *остро (за дни или седмици) влошаване и нарастване над изходното ниво на симптомите на една стабилна ХОББ (симптомите са дадени по-долу) с относително бърз спад в белодробните функционални показатели и газовата обмяна (Фиг. 1 и 2).*



Фигура 1. Функционална характеристика при 50-годишен мъж с ХОББ и изразена обструкция (червена крива), отразена в бримките дебит-обем, без подобрение след бронходилатация (лилава крива). Нормата е показана с пунктир.



Фигура 2. Дебитно-обемна крива при 70-годишен болен с ХОББ.

## Постепенно влошаване

- Прогресиране на белодробното увреждане
- Развитие на белодробно сърце
- Придружаващи сърдечносъдови болести
- Развитие на белодробен злокачествен процес
- Асоциирана с болестта загуба на тегло
- Психична депресия

## Остро влошаване

- Пневмония или трахеобронхиална инфекция от вирусен или бактериален произход
- Белодробен тромбоемболизъм
- Пневмоторакс
- Злокачествен тумор

Таблица 1. Най-чести причини за влошаване на състоянието на пациенти с ХОББ.

Пациентите с екзацербация на ХОББ най-често се представят с: (а) повишено отделяне на гноен храчки; (б) засилен задух; (в) свиркащо дишане; (г) засилване на кашлицата; (д) стягане и напрегнатост в гръдния кош; (е) променливо по характер задържане на течности.

Повишената телесна температура не е задължителен симптом за екзацербацията на ХОББ и може да е проява на друга патология (Табл. 1). Могат да се проявят и други неспецифични симптоми като сънливост, отпадналост, безсъние, безапетитие и обърканост.

Пациентите трябва да бъдат адекватно хигиенирани и да избягват употребата на седативни и хипнотични медикаменти. Влошаването на общото състояние на болния или неповлияването от приложената терапия налага хоспитализация.

## Общи принципи на лечение на ХОББ в екзацербация

Лечението на пациенти с екзацербация на ХОББ започва с повторна задълбочена оценка на тежестта на състоянието, която има следните компоненти: (а) обща клинична оценка, (б) измерване на кръвните газове, (в) рентгенография на гръдния кош (за изключване на друга патология), (г) хемокултура и посевка на храчка (само при септични пациенти).

Лечебните мероприятия при болните съдържат: (а) контролирана кислородотерапия, (б) инхалаторни бронходилататори (с небулизатор или дозиращи аерозоли), (в) антимикробни медикаменти (при показания), (г) орални или интравенозни гликокортикостероиди, (д) интравенозен *aminophyllin*

Лекарство	Тип на прилагане	Доза	Честота/ 24 ч
<b>β<sub>2</sub>-агонисти</b>			
<i>fenoterol</i>	аерозол-инхалатор	12-24 μg	два пъти
<i>salbutamol</i>	аерозол-инхалатор	100-200 μg	четири пъти
<i>terbutaline</i>	аерозол-инхалатор	400 μg	четири пъти
<i>albuterol</i>	аерозол-инхалатор	100-200 μg	четири пъти
<i>formoterol</i>	прахов-инхалатор	4.5-9-18 μg	два пъти
<b>Антихолинергетици</b>			
<i>ipratropium bromide</i>	аерозол-инхалатор	40-80 μg	три-четири пъти
<b>Метилксантини</b>			
<i>aminophyllin*</i>	интравенозно (мониториране)	0.9 mg/kg/h	инфузия
<i>theophyllin (SR)</i>	таблетки	150-450 mg	два пъти
<b>Кортикостероиди</b>			
<i>methylprednisolone</i> (хоспитализирани)	инфузия	40-125 mg	На всеки 6 часа за 3 дни
<i>prednisolone</i>	таблетки		после: 60 mg за 3 дни 40 mg за 3 дни 20 mg за 3 дни
<i>prednisolone</i> (амбулаторно)	таблетки	30-60 mg 20-40 mg 10-30 mg 0-20 mg 0-10 mg	за 5 дни за 2 дни за 2 дни за 2 дни за 2 дни
<b>Антибиотици</b>			
<i>amoxicillin</i>	таблетки	250 mg	четири пъти/5-10 дни
<i>doxycycline</i>	таблетки	100 mg	две табл./1-ви ден после 1 табл. 5-10 дни
<i>co-trimoxazole</i>	таблетки	160/800 mg	два пъти/5-10 дни
<i>moxifloxacin</i>	таблетки	400 mg	5 дни
<i>levofloxacin</i>	таблетки	500 mg	5 дни
<i>ciprofloxacin</i>	таблетки	250-500 mg	5-10 дни
<i>azithromycin</i>	таблетки	500 mg	4 дни
<i>clarithromycin</i>	таблетки	250 mg	5 дни
<i>clarithromycin SR**</i>	таблетки	500 mg	5 дни

\* *aminophyllin* често се прилага след първа натоварваща доза;

\*\* SR – препарат с бавно освобождаване.

Таблица 2. Най-често използвани медикаменти при екзацербация на ХОББ (модификация и адаптация по R.S. Irwin, M. Madison и J.K. Stoller).

при пациенти с недостатъчен терапевтичен отговор на инхалаторни бронходилататори, (е) лечение на дихателната недостатъчност и (ж) физиотерапия.

Оптималното лечение на болни с екзацербации при ХОББ изисква точна диагностична и функционална преценка, последвана от комбинирано приложение на бронходилататори, системни глюкокортикостероиди и антимикробни медикаменти (Табл. 2), а при хоспитализираните пациенти – кислород и механична вентилация при нужда.

#### Антимикробна химиотерапия при инфекциозни тласъци на ХОББ

Антимикробната химиотерапия (АМХТ), както е модерно да се обозначава в последно време *антибиотичната терапия*, има своето място в екзацербацията на ХОББ само в случаите с отделяне на гнойни храчки, с предхождащи симптоми от горните дихателни пътища или с доказана бактериална инфекция. Ефективността на АМХТ нараства с тежестта на екзацербациите и е най-голяма при пациенти с тежки екзацербации. Въпреки че някои препоръчват начално използване на модерни широкоспектърни антибиотици, няма окончателно решение на този въпрос и липсват достатъчно доказателствени проучвания.

Опити с използване на антибиотици при ХОББ в екзацербация показваха съвсем незначителен (но сигнификантен), а някои и липсващ ефект в сравнение с плацебо. Тази липса на ефект не бива непременно да се свързва с неучастие на бактериите в екзацербациите на ХОББ. Това може да се обясни по няколко начина:

- Една екзацербация може да се дължи на лигавична (мукозна) инфекция и, както е известно и при други лигавични (мукозни) инфекции като среден отит и синусит, антибиотиците не са показали особен ефект пред плацебо. Това не означава обаче, че това не са бактериални инфекции.
- Очакваният ефект от антибиотичната терапия при една лигавична инфекция е по-бързо овладяване на симптомите и превенция на компликациите.
- Екзацербациите на ХОББ в 50% от случаите са от небактериален произход.
- Наличие на антибиотична резистентност за някои патогени и липса на пенетрация в белодробната тъкан и бронхиалния секрет на някои недобре подбрани антибиотици.

Една оптимална АМХТ трябва да се съобрази с всички особености на болестта и с целия вероятен патогенен спектър. Въпреки минималния ефект на АМХТ върху курса на екзацербациите, тя не трябва да бъде пренебрегвана, защото използването на оптимално подбран антибиотик (*макролид, респираторен хинолон* или *amoxicillin/clavulanate*) води до достоверна редукция на броя и тежестта на екзацербациите и разширява интервала между тях. Парентералната терапия в болнични условия трябва

да бъде проведена при неефективност на обичайната перорална АМХТ, тъй като бионаличността на съвременните орални антибиотици е много добра. Изключение от това правило са пациентите с бронхиектазии, при които парентералната терапия е правило.

За екзацербации на ХОББ са отговорни множество микроорганизми, като най-честите от тях са Грам-негативни патогени. По данни на *P. Ball* и *N. Mogulkoc et al.* процентът на участие на различните патогени в остриите инфекциозни тласъци при ХОББ е следният: (а) *Haemophilus influenzae* – 30-70%; (б) *Moraxella catarrhalis* – 20%; (в) *Streptococcus pneumoniae* – 20%; (г) *Chlamidia pneumoniae* – рядко; (д) *Mycoplasma pneumoniae* – рядко.

Ролята на *Haemophilus parainfluenzae* в инфекциозните тласъци на ХОББ не е изяснена, защото няма корелация между изразеността на симптомите, снижението на белодробната функция и количеството на изолирания причинител. По данни на *A. Hoerelman* в 4% от случаите с екзацербации на ХОББ серологично се установяват високи титри за *Legionella pneumophila*. При по-възрастни болни с лоши функционални параметри (ФЕО<sub>1</sub> < 50%) или придружаващи болести вероятността за персистираща полибактериална флора, рецидивиращи инфекции и по-чести антибиотични курсове е по-голяма, а с това е по-голяма и възможността за развитие на резистентни бактериални щамове.

Уместна е началната емпирична антибиотична терапия, насочена към най-често изолираните патогени – *Sterptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* и *Haemophilus influenzae*. При по-напреднал стадий на болестта се намесват и Грам-негативни патогени, което изисква повишено внимание при терапевтичния избор. При по-възрастни и увредени болни с коморбидност също е необходим по-прецизен подбор на антимикуробни медикаменти като *amoxicillin/clavulanate*, цефалоспоринови от III или IV генерация, модерни макролиди (*clarithromycin*) или тези от групата на азалидите (*azithromycin*), флуорохинолоните (*ciprofloxacin*) или новите т.нар. „респираторни“ хинолони като *levofloxacin* (*Tavanic*) или *roxifloxacin* (*Avelox*).

Въпреки че обикновено АМХТ се прилага при екзацербации на ХОББ, както се спомена по-горе, ефектът от приложението ѝ не е напълно уточнен. Един мета-анализ от 1995 г. (*Saint S., et al.*), направен върху девет плацебо-контролирани проучвания, стига до заключението, че АМХТ има сигнификантно по-добър ефект от плацебо, но разликата, макар и сигнификантна, е съвсем малка (малко по-къс симптоматичен период, малко по-бързо покачване на ВЕД). Този анализ потвърждава необходимостта от приложение на АМХТ при ХОББ, особено при тежки екзацербации, но очакваното подобрение не е драматично и болните с леки екзацербации могат да се възстановят и без нея. При остри бронхити без подлежащ ХОББ антимикуробните медикаменти са излишни. Не се препоръчва рутинната профилак-

тична употреба на АМХТ. В редки случаи може да бъде прилагана само при пациенти с много чести екзацербации през зимните месеци (при над четири екзацербации годишно). При профилактична употреба тя трябва да се прилага гостатъчно дълго – до 2-3 месеца (*Rees P.J., Calverley P.M.A.*). Употребата ѝ се налага в случаите на инфекциозни тласъци с предположаема или доказана бактериална инфекция (изолиран щам от диагностичен материал), която в зависимост от тежестта си, може да протече с различна степен на изостряне на задуха, увеличение на обема на хрчките и поява на гнойна експекторация. Според някои автори усилването на задуха при увеличена продукция на хрчки (дори и не гнойни) е също индикация за АМХТ. Според тежестта на екзацербацията може да бъде налице само един или няколко от изброените по-горе симптоми. Най-добър резултат от АМХТ се постига при по-тежките екзацербации, при които има по-изразено подобрение в симптоматиката и качеството на живот. *Adams S.G., et al.* установяват при пациенти с екзацербации на ХОББ добър ефект от АМХТ, корелация с редуция на честотата на последващи екзацербации, изискващи приложение на антибиотици.

Идеалната АМХТ при ХОББ трябва да увеличи интервала между отделните екзацербации, което резултира в по-малко лекарски визити, съкратен брой на терапевтични курсове, редуцирана необходимост от лабораторни изследвания и хоспитализации, съкращаване на общите финансови разходи. За пациента са удобни антимикуробни медикаменти с малко странични ефекти, удобно дозиране (по възможност веднъж дневно за къс период от време), което носи висок комплайънс и малко терапевтични неуспехи. Такава може да бъде терапията с новите макролиди (*clarithromycin* и *azithromycin*) и т.нар. „респираторни“ хинолони като *roxifloxacin* и *levofloxacin*.

Новите „респираторни“ хинолони, както всички останали представители на групата на хинолоните, инхибират бактериалните ензими ДНК-топоизомераза IV (*DNA-topoisomerase IV*) и ДНК-гираза (*DNA-gyrase*), известна още като топоизомераза II. Техни отличителни характеристики са широк антибактериален спектър, покриващ пеницилин-резистентните и макролид-резистентните пневмококи, както и анаеробите, запазвайки добрата си активност към Грам-отрицателните микроорганизми, характерна за предишните поколения хинолони. Това ги прави особено подходящи в терапията на екзацербациите на ХОББ с оглед високата вероятност за участие на *Haemophilus influenzae*. Имат висока тъканна и клетъчна пенетрация, относително дълъг полуживот, повишена бактерицидна активност и по-добри фармакокинетични характеристики от предшествениците си. Тези характеристики правят респираторните хинолони особено подходящ първи избор в лечението на екзацербациите на ХОББ, особено в случаите с по-чести епизоди на изостряне и налична коморбидност (бронхиектазии, диабет и др.).

Новите „респираторни“ хинолони обаче имат по-слаба антипсевдомонасна активност в сравнение с *ciprofloxacin*! Имат еднократна дневна дозировка, добра белодробна пенетрация, широк спектър (типични и атипични патогени), възможност за секвенциална терапия и добра поносимост. Оптималната продължителност на лечението при екзацербации на ХОББ е 5 до 10 дни, което осигурява оптимален ефект.

**Макролидите** са бактериостатични агенти, които се свързват обратимо към 23S рибозомалната РНК в 50S субединицата на прокариотичните рибозоми, като по този начин блокират протеинния синтез. Тяхното действие обаче може да има и бактерициден характер, когато бактериите са изложени на действието на много високи тъканни концентрации в зоната на инфекцията. Концентрациите на макролидите в тъканите, включително в течността на покривния епител (ELF), многократно превишават концентрациите им в плазмата. Тази особеност във фармакодинамиката на макролидите се дължи на добрата им пенетрация в липидите и контрастира с цефалоспорините и някои други антибиотици, които не се натрупват в тъканите и концентрациите им в плазмата и ELF са приблизително еднакви. Концентрациите на *clarithromycin* и *azithromycin* в ELF са около 10 пъти по-високи от плазмените им концентрации. Всички макролидни антибиотици са устойчиви на ниското рН в инфекциозното огнище. Предимство на макролидите е свойството им да се концентрират в големи количества в алвеоларните макрофаги и гранулоцитите (АМА/ГРН). След мигрирането им в инфекциозното огнище тези клетки освобождават складирания макролид, повишавайки по този начин допълнително нивото му там. Макролидните антибиотици имат и противовъзпалително действие, което вероятно е свързано с потискане продукцията на проинфламаторни цитокини, един ефект независим от тяхната антибактериална активност. Такива ефекти са повишаване активността на IL12, имащ протективна роля срещу грипна инфекция, повишаване продукцията на IL 8 от човешки макрофаги, което повишава ефектив-

ността на антибиотика, намаляване нивата на провъзпалителните IL1b и TNF $\alpha$  при инфектирани с *Ps. aeruginosa* мишки.

**Clarithromycin** (оригинални препарати *Klacid*, табл. 250 и 500 mg, и *Klacid SR*, табл. 500 mg с бавно освобождаване), както и някои от неговите генерични продукти (да се има предвид, че резултатите от клинични проучвания се базират на оригиналния продукт) е възможен алтернативен избор в лечението на острите екзацербации на хроничен бронхит и ХОББ (особено при по-млади пациенти) на респираторни хинолони и *amoxicillin/clavulanate*, които са основните медикаменти от арментаариума в подобни случаи. Аргументите за това са широката спектрална активност, включваща и „атипични“ патогени, както и добрата резорбция, високите нива в белия дроб и бронхиалния секрет, и оскъдните странични реакции. Пиковите вътреклетъчни моноцитни концентрации на *clarithromycin* при стандартно дозиране два пъти по 500 mg/24 h достигат 20-25 mg/l, кореспондирайки на пиковите серумни концентрации. Предимството му пред *azithromycin* е именно в по-балансираното съотношение тъканна/плазмена концентрация и по-малкия потенциал за индуциране на резистентност. Причината за това предимство е в по-късия „прозорец на резистентност“, характерен за *clarithromycin*, което го прави по-малко рисков в индуцирането на резистентност. При избор на лечение с макролид в хода на една екзацербация на ХОББ трябва да се избягва приложението им при пациенти с висока вероятност за инфектиране с *Haemophilus influenzae*, а това са пациенти с коморбидност и по-чести екзацербации (3-4 годишно). Макролидите са особено подходящи при пациенти с т.нар. „атипичен синдром“, при който се наслагват и оплаквания извън дихателната система (болки по мускулатурата и ставите, главоболие и др.). Антимикробната активност на *clarithromycin* (*Klacid*) е дадена на Табл. 2. Удобна за терапия е и модифицираната форма на *clarithromycin* със забавено освобождаване - *Klacid SR*.

<b><i>Klacid</i><sup>®</sup> обикновено притежава активност срещу следните организми in vitro</b>			
<b>Грам (+) бактерии</b>	<b>Грам (-) бактерии</b>	<b>Атипични и други микроорганизми</b>	<b>Анаероби</b>
<i>Staphylococcus aur.</i> (мет. положителни)	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Clostr. perfringers</i>
<i>Strep. pyodenes</i> (група А – хем. стрепт.)	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	<i>Pertococcus spesies</i>
$\alpha$ -хем. стреп (гр. на <i>Vnigans</i> )	<i>Moraxella</i> (Br.) <i>catarrhalis</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Pertostrept. spesies</i>
<i>Streptagalact.</i>	<i>Neisseria gonorr</i>	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Strept. pneumoniae</i>	<i>Legionella pneumophila</i>	<b>МИКРОБАКТЕРИИ</b>	
<i>Listeria monocytodene</i>	<i>Bordetela pertussis</i>	<i>M. avium</i>	
	<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>M. leprae</i>	
		<i>M. kansasii</i>	
		<i>M. chelonae</i>	
		<i>M. foituitum</i>	
		<i>M. intracellularis</i>	

Таблица 2. Антибактериална активност на *clarithromycin* (*Klacid*)

Антибиотичната резистентност става все по-актуален въпрос при лечение на екзацербациите при ХОББ. Докато през 80-те години на миналия век най-често употребяваните антимиотични медикаменти при ХОББ бяха *ampicilline*, *tetracycline*, *erythromycine* и *co-trimoxazole*, то от началото на 90-те рутинната им употреба стана проблемна поради нарастващата бактериална резистентност към повечето от тях. Различни студии показват, че 35-40% от щамове на *Haemophilus influenzae* продуцират бета-лактамаза, която индуцира бактериална резистентност чрез деструкция на пеницилините и цефалоспориините. Някои от позитивните на бета-лактамаза щамове на *Haemophilus influenzae* показват и резистентност дори към препаратите на *amoxicillin/clavulanate* (Табл. 3). Бета-лактамазна продукция е регистрирана при 95% от изолираните щамове на *Moraxella catarrhalis*. Половината от тези изолати са резистентни на тетрациклини и *co-trimoxazole*.

Линсва резистентност	< 1 %	1-5 %	
<i>Ciprofloxacin</i>	<i>Levofloxacin</i>	<i>Moxifloxacin</i>	<i>Cefuroxime</i>
	<i>Cefixime</i>	<i>Azithromycin</i>	<i>Cefaclor</i>
	<i>Amoxicillin/clavulanate</i>		

Таблица 3. Резистентност на *Haemophilus influenzae* към някои антимиотични медикаменти.

В последно време се увеличи рязко честотата на резистентните щамове на *Streptococcus pneumoniae*. Докато до 1992 г. честотата на високорезистентните пневмококи в САЩ е била под 1%, то събраните данни от 1994-1995 г. показват нарастване до 24%, като 10% от тях са високорезистентни, а 14% са умерено резистентни щамове. През периода 1996-1997 г. пеницилиновата резистентност при пневмококите е вече 33.5%, а в някои последни публикувани данни в САЩ тя достига и до 50%. Тези данни се свързват с успоредна резистентност и към други антибиотици като цефалоспориини, макролиди, тетрациклини и *co-trimoxazole*. Широко използване на *azithromycin* в страните на интензивно лечение с макролиди доведе до нарастване на резистентността към макролиди, което в някои проучвания от последните години достигна до 20%. Подобна тенденция грози в бъдеще и новите хинолони, ако не се ограничи и прецизира тяхното нарастващо и повсеместно използване.

В заключение бих могъл да кажа, че най-подходящият избор при амбулаторно лечение на екзацербациите на ХОББ трябва да се опре върху три възможности: новите респираторни хинолони, *amoxicillin/clavulanate* и новите макролиди (моят избор е *clarithromycin*, преди всичко оригиналната му форма - *Klacid*, *Klacid SR*), с което си осигуряваме широк спектър на действие, добра поносимост от страна на пациентите и очакван добър терапевтичен ефект.

## Литература

1. Глобална стратегия за диагностика, лечение и профилактика на хроничната обструктивна белодробна болест. *Джобен наръчник за диагностика, лечение и профилактика на хроничната обструктивна белодробна болест*. Април 2001
2. Adams SG, Melo M, Luther, et al. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbation of COPD. *Chest* 2000; 117:1345-1352
3. Ball P. Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations. *Chest* 1995; 108:43-52
4. Balter MS, Hyland RH, Low DE, et al. Recommendations on the management of chronic bronchitis: a practical guide for Canadian physicians. *Can Med Assoc J* 1994; 151:5-23
5. Barnes P, Godfrey S. Chronic obstructive pulmonary disease. Second edition. Martin Dunitz Ltd 2000
6. Barnes PJ. Pharmacology of airway smooth muscle. In: Crystal RG, West JB, eds. The Lung: scientific foundations. New York, Raven Press 1991; 977-985
7. Barnes PJ, Godfrey S. Chronic obstructive pulmonary disease. Martin Dunitz Ltd 1997
8. Baum G, Crapo J, Celli B, Karlinky J. Textbook of pulmonary diseases. Sixth edition. Lippincott-Raven Publishers 1998: 561-575; 843-863; 1007-1014
9. Bourbeau J, Nault D, Borycki E. Comprehensive management of chronic obstructive pulmonary disease. BC Decker Inc 2002
10. British Thoracic Society. Guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52:1-28
11. Celli B, Benditt J and Albert RK. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A chapter taken from: Comprehensive Respiratory Medicine. R Albert, S Spiro and J Jett (eds). Harcourt Health Communications 2001: 37.1-37.24
12. Celli B, Sneider GL, Heffner J, et al. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Amer J Respir Crit Care Med* 1995; 152:77-120
13. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (COLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute, April 2001; NIH Publication № 2701:1-100
14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (COLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute, April 2001; Update of the Management Sections, URL: www.goldcopd.com. Date updated: July 2003
15. Godden DJ, Douglas A. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Science Press Ltd, 2000
16. Irwin RS, Madison M. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 26:2679-2680
17. Irwin R. S., J. K. Zawacki, F. J. Curley et al. Chronic cough as the sole presenting feature of gastroesophageal reflux. *Am Rev respire Dis*, 1989; 140: 1294-1300
18. Jeffery PK. COPD: Diagnosis and treatment. *Excerpta Medica* 1996: 25-32
19. Murray JF, Petty TL (Co-eds). Frontline Treatment of COPD. The Snowdrift Pulmonary Foundation, Inc. 1996
20. Niewoehner DE. Clinical aspects of chronic obstructive pulmonary disease. In: Baum GL, Wolinsky E, eds. Textbook of pulmonary disease (Vol 2). Boston, Little Brown 1993; 995-1027
21. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1256-1276
22. Postma DS, Siafakas NM (eds). Management of chronic obstructive pulmonary disease. European respiratory monograph. Monograph 7, 1998; Vol 3: 265
23. Read CR, Pennington JE. Respiratory tract infection, Health Press, Oxford 1998: 27-35
24. Rees PJ, Calverley PMA. Handbook of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Martin Dunitz Ltd 2002
25. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *J Am Med Assoc* 1995; 273:957-960
26. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995; 8:1398-1420
27. Stoller JK. Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2002; 346; 13:988-994
28. Tonnesen P. Smoking cessation and prevention. In: Postma DS, Siafakas NM (eds). Management of chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Monograph* 1998; Vol 3; 7:127-134
29. Barnes P. J. Review series. Chronic obstructive pulmonary disease. 12: New treatments for COPD. Available at: www.thoraxjnl.com
30. Barnes P. J. Managing Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Second edition, 2002, Science Press.
31. Sanjay Sethi. Bacteria in Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Phenomenon or Epiphenomenon? *Proc Am Thorac Soc* 2004; Vol.1: 109-114
32. Calverley P.M. Reducing the Frequency and Severity of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2004; Vol.1: 121-124
33. Buhl Roland and Stephen G. Farmer. Current and Future Pharmacologic Therapy of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2004; Vol.1: 136-142
34. Mogulko N, Karakurt S, Isalska B et al. Acute purulent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and Chlamidia pneumoniae infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 349-353