

Rozpoznawanie i leczenie zaostrzeń przewlekłej obturacyjnej choroby płuc i przewlekłego zapalenia oskrzeli u chorych w podeszłym wieku

Timothy E. Albertson^{1, 2}, Samuel Louie^{1, 2}, Andrew L. Chan^{1, 2}

¹Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, School of Medicine University of California at Davis, Sacramento, Kalifornia

²Veterans Affairs Northern California Health Care System, Mather, Kalifornia

Przedrukowano za zgodą z: Journal of the American Geriatrics Society 2010; 58: 570–579

Tłumaczenie: dr n. med. Amelia Szymanowska-Narloch

Na zespół przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) składają się przewlekłe zapalenie oskrzeli (PZO), rozstrzenie oskrzeli, rozedma i odwracalne zmiany w drogach oddechowych, które tworzą swoiste połączenia u poszczególnych chorych. Chorzy w podeszłym wieku są narażeni na ryzyko zachorowania na POChP i jej składowe — rozedmę, PZO i rozstrzenie oskrzeli. Zakażenia bakteryjne i wirusowe odgrywają rolę w zaostrzeniach POChP i w zaostrzeniach PZO bez cech POChP. Chorzy w podeszłym wieku podczas epizodów zaostrzeń POChP i PZO są narażeni na ryzyko działania opornych bakterii, do których należą często stwierdzane w zaostrzeniach POChP i PZO między innymi *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* i *Streptococcus pneumoniae*. Rzadziej spotykane niejelitowe bakterie Gram-ujemne, w tym *Pseudomonas aeruginosa*, bakterie Gram-dodatnie, w tym *Staphylococcus aureus*, i szczepy niegruźliczych mykobakterii są częściej stwierdzane w zaostrzeniach POChP/PZO u chorych w podeszłym wieku z częstymi epizodami PZO lub u pacjentów z rozstrzeniami oskrzeli. Wytyczne dotyczące leczenia antybiotykami w zależności od stopnia ryzyka wydają się użyteczne w przypadku ropnych zaostrzeń POChP i w zaostrzeniach PZO. Wytyczne te nie zostały prospektywnie potwierdzone dla ogólnej populacji ani w odniesieniu do

grupy osób w podeszłym wieku. Posługując się stratyfikacją ryzyka dla chorych w podeszłym wieku, antybiotyki pierwszego rzutu (np. amoksycylina, ampicylina, piwampicylina, trimetoprim/sulfametoksazol i doksycyklina) z bardziej ograniczonym spektrum antybakteryjnym stosuje się u chorych, u których prawdopodobieństwo stwierdzenia w czasie zaostrzeń POChP/PZO opornych bakterii jest mniejsze. Antybiotyki drugiego rzutu (np. amoksycylina/kwas klawulanowy, cefalosporyny II lub III generacji i fluorochinolony stosowane w zakażeniach układu oddechowego) o szerszym spektrum działania są zarezerwowane dla chorych z istotnymi czynnikami ryzyka zakażenia opornymi drobnoustrojami i tych pacjentów, u których początkowe leczenie antybiotykami się nie powiodło.

Medycyna Wieku Podeszłego 2011, 1 (1), 1–14

Słowa kluczowe: antybiotyki, chorzy w podeszłym wieku, POChP, zaostrzenie PZO, zapalenie oskrzeli, rozstrzenie oskrzeli

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), zespół łączący aspekty przewlekłego zapalenia oskrzeli (PZO), w tym rozstrzenie oskrzeli, odwracalnych zmian w drogach oddechowych z obturacją drobnych oskrzeli i rozedmy wtórnej do zniszczenia miąższu płuc oraz utraty skoku sprężystego płuc, jest częstym schorzeniem u osób w podeszłym wieku [1, 2]. U poszczególnych chorych składowe, które tworzą POChP, w swoisty sposób przyczyniają się do powstania przewlekłych patologicznych zmian w płucach. Zróżnicowany wpływ na objawy kli-

Adres do korespondencji:

Timothy E. Albertson, MD, MPH, PhD,
Division of Pulmonary,
Critical Care and Sleep Medicine,
UC Davis School of Medicine and VA,
Northern California Health Care System, CA
e-mail: tealbertson@ucdavis.edu

niczne u poszczególnych chorych jest szczególnie widoczny w interakcji zespołów zapalnych w PZO i POChP. Przewlekłe zapalenie oskrzeli stwierdza się u około 85% chorych na ciężką POChP [3]. Zespół PZO może również występować bez obturacji dróg oddechowych. Przeciwnie, tylko niewielki odsetek chorych na PZO ma POChP, ale gdy te choroby współlistnieją, obecne są cechy obturacji drobnych dróg oddechowych [2, 3]. Wiek jest czynnikiem ryzyka zachorowania na POChP i PZO. Złożony proces starzenia się zwiększa ryzyko zakażeń dróg oddechowych u osób w podeszłym wieku [4, 5]. Do zmian związanych z wiekiem należą ryzyko aspiracji, zwykle wtórne do zaburzeń połykania lub utraty funkcji obronnych dróg oddechowych, niedożywienie, procesy prowadzące do obturacji oskrzeli, takie jak zacopowanie śluzem i dynamiczne zapadanie się dróg oddechowych, osłabienie czynności mięśni oddechowych, spadek wrodzonej i nabytej odporności humoralnej oraz komórkowej, a także słaba lokalna odporność płuc. Uogólniając, zakażenia dróg oddechowych są główną przyczyną zachorowalności i umieralności u chorych w podeszłym wieku [6]. Uważa się, że zaostrzenia POChP mają etiologię bakteryjną, wirusową lub mieszaną wirusowo-bakteryjną w nie mniej niż 70% przypadków [7].

W niniejszym artykule zostaną omówione epidemiologia, patofizjologia, etiologia i obraz kliniczny zaostrzeń PZO i POChP ze szczególnym uwzględnieniem roli antybiotyków w leczeniu chorych w podeszłym wieku.

DEFINICJA ZAOSTRZENIA POChP I PZO

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest istotną i narastającą przyczyną umieralności i zachorowalności na całym świecie. Szacowano, że POChP była 5. pod względem częstości przyczyną zgonów na świecie w 2001 roku i stanie się 3. wiodącą przyczyną do 2020 roku [8]. Uważa się, że starzenie się populacji świata i ciągle używanie tytoniu są odpowiedzialne za wzrastającą liczbę przypadków zachorowań na POChP [8]. W międzynarodowym badaniu, stosując kryteria Światowej Inicjatywy dla Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (GOLD, *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) [natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV_1 , *forced expiratory volume in 1 second*)/natężona pojemność życiowa (FVC , *forced vital capacity*) < 70% oraz kaszel i odkrztuszenie płwociny], wykazano, że iloraz szans (OR, *odds ratio*) dla rozpoznania POChP w stadium II lub wyższym wynosił 1,94 [95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) = 1,80–2,10] na każde 10 lat życia [9]. Jest to

porównywalne z OR 1,2 dla rozwoju POChP w stadium II lub wyższym (95% CI = 1,14–1,25) dla każdego 10 lat palenia tytoniu [9]. W tym dużym ogólnosięciowym badaniu częstość występowania POChP w stadium II lub wyższym wynosiła wśród dorosłych 10,1%, w tym 11,8% wśród mężczyzn i 8,5% wśród kobiet [9]. W związku z tym, że normalne starzenie się płuc powoduje zmiany obturacyjne, wymagana jest szczególna ostrożność w interpretacji spirometrii u osób w podeszłym wieku. Dostosowano do tego kryteria GOLD i sugeruje się, że dla chorych w wieku 70 lat i starszych prawidłowy stosunek FEV_1/FVC powinno się zmniejszyć z 70% do 65%, uwzględniając normalne procesy starzenia się [10].

U podłoża aktualnych teorii na temat patogenezy POChP leżą zapalne i immunologiczne odpowiedzi na zainhalowane toksyczne cząstki i gazy z dymu tytoniowego, ale na ryzyko rozwoju POChP wpływ wywierają także inne środowiskowe rodzaje uszkodzenia inhalacyjnego, zakażenia dróg oddechowych i czynniki genetyczne, takie jak niedobór alfa-1 antytrypsyny [2]. Chociaż zmiany zapalne stwierdza się w drogach oddechowych u wszystkich osób palących, tylko u podanej mniejszości tych palaczy rozwija się POChP ze zwiększoną odpowiedzią zapalną i immunologiczną. Odpowiedź ta trwa przez wiele lat i jest powiązana z przebudową w mięszu płuc. Przebudowa wiąże się również z PZO z zapaleniem drobnych oskrzelików [2]. Wynikające z tego ograniczenia przepływu powietrza prowadzą do hiperinflacji płuc i pułapki powietrza w POChP. Pojawia się coraz więcej dowodów wspierających koncepcję POChP jako choroby przyspieszonego starzenia się płuc i przewlekłego zapalenia, które mogą wskazywać metody leczenia w przyszłości [11].

Standardowa definicja zaostrzenia POChP obejmuje ostre i utrzymujące się pogorszenie przewlekłego stabilnego stanu płuc chorego, które wykracza poza normalną zmienność okołodobową [9, 12, 13]. Głównym czynnikiem ryzyka zaostrzenia POChP jest zakażenie w płucach, ale do wtórnych czynników ryzyka należą narażenie na zanieczyszczenia, alergeny i środki uspokajające, zastoinowa niewydolność serca (CHF, *congestive heart failure*) i zatorowość płucna [14]. Zaostrzenia POChP wiążą się z bakteryjnymi zmianami w drogach oddechowych (w około połowie przypadków) [15] oraz wirusowymi, bakteryjnymi i mieszanymi wirusowo-bakteryjnymi zmianami (nawet do 70% przypadków) [7]. Bakterie w drogach oddechowych chorych z zaostrzeniami POChP mogą spowodować uwolnienie antygenów, w tym endotoksyn, fragmentów peptydoglikanów, lipoprotein i innych mo-

leku, w celu wzmocnienia skuteczności działań przeciwwzapalnych, ogólnoustrojowych i lokalnych w drogach oddechowych [16]. Zmniejszenie lub modyfikacja zapalenia indukowanego przez wirusy lub bakterie ma moc zmniejszania lub zapobiegania objawom klinicznym zaostrzenia POChP. Wieloczynnikowe przyczyny mogą również doprowadzać do zaostrzenia POChP, chociaż w niektórych przypadkach nie można jednoznacznie określić przyczyny zaostrzenia [2, 14].

Z zaostrzeniami POChP wiążą się poważne ograniczenia jakości życia (QoL, *quality of life*), koszty ochrony zdrowia, zgony i hospitalizacje. Wysokie koszty ochrony zdrowia można dostrzec nawet przed postawieniem diagnozy POChP. Przeprowadzono analizy retrospektywne kosztów ochrony zdrowia poniesione w czasie 2 lat przed wstępnym rozpoznaniem POChP. Stwierdzono, że koszty poniesione przed diagnozą wynosiły w 1. roku o 2489 \$, a w 2. roku o 1182 \$ więcej niż w dobranej grupie kontrolnej [17]. Na podstawie danych z lat 2000–2001 szacowano, że około 110 tys. zgonów, ponad 500 tys. hospitalizacji i ponad 18 mld \$ bezpośrednich kosztów medycznych rocznie są spowodowane w Stanach Zjednoczonych zaostrzeniami POChP [14]. Każde zaostrzenie POChP powoduje narastającą utratę czynności płuc. Roczny stopień spadku FEV₁ był o około 20% większy u chorych na POChP z częstymi (> 2/rok) zaostrzeniami niż u chorych z rzadszymi zaostrzeniami [14]. Większa częstość zaostrzeń POChP wiąże się ze zwiększonym zużyciem środków ochrony zdrowia i niższą jakością życia w porównaniu z chorymi na POChP bez częstych zaostrzeń. Do czynników ryzyka częstych zaostrzeń POChP należą: podeszły wiek, znaczne obniżenie FEV₁, przewlekłe nadmierne wydzielanie śluzu w oskrzelach, częste epizody zaostrzeń POChP w przeszłości, kaszel w ciągu dnia lub świsty oraz uporczywe objawy PZO [14].

Początkowo w prowadzonych badaniach patogenne bakterie z taką samą częstością izolowano z płwociny zarówno podczas zaostrzeń, jak i w stabilnym okresie choroby, co powodowało kwestionowanie roli bakterii [18]. Ostatnio przy użyciu molekularnego typowania izolatów nieotoczkowych *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Pseudomonas aeruginosa* częściej izolowano z płwociny nowe szczepy podczas zaostrzeń POChP niż podczas wizyt klinicznych niespowodowanych zaostrzeniami; względne ryzyko zaostrzenia wynosiło 2,15 (95% CI = 1,83–2,53) [18]. W ostatnim kohortowym badaniu 433 chorych na POChP (wiek 65 ± 11 lat) stwierdzono, że u pacjentów z przewlekłym kaszlem i od-

krztuszeniem płwociny odpowiadającym PZO istotnie częściej występowały epizody zaostrzeń POChP wymagające hospitalizacji w porównaniu z chorymi bez PZO [19].

Przewlekłe zapalenie oskrzeli jest postępującą chorobą, która charakteryzuje się przewlekłym wytwarzaniem płwociny i jest definiowana jako kaszel z odkrztuszeniem płwociny trwający co najmniej przez 3 miesiące w roku w czasie 2 następujących po sobie lat, po wykluczeniu gruźlicy, raka płuca i innych przyczyn kaszlu [3, 20]. Przewlekłe zapalenie oskrzeli stwierdza się u większości chorych na POChP [3]. Zaostrzenie PZO powoduje u tych osób nawracające napady związane z nasilającym się zapaleniem w oskrzelach. Pojawiają się one średnio 1,5–3 razy w roku i nakładają się na istniejący kaszel i wytwarzanie płwociny. Zaostrzenie jest definiowane przez 3 główne objawy: zwiększona ilość płwociny odkrztuszonej w ciągu dnia, zmiana zabarwienia płwociny (np. ciemniejsza — bardziej szara, żółta lub zielona) i nasilająca się duszność [20]. W 1987 roku stwierdzono, że u pacjentów z POChP i częstymi zaostrzeniami PZO, u których występują 2 lub 3 spośród wcześniej wymienionych objawów, w grupie leczonej antybiotykami (np. amoksycyliną, trimetoprimem/sulfametoksazolem lub doksycyliną) wyniki leczenia są lepsze i dają mniej niepowodzeń klinicznych w porównaniu z grupą leczoną placebo [21]. Metaanaliza badań klinicznych kontrolowanych placebo dotyczących zaostrzeń PZO i POChP, przeprowadzonych w latach 1957–1992, wykazała istotną korzyść kliniczną odnoszoną u chorych leczonych antybiotykami [22].

Ostatnie obliczenia przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych sugerują, że 4–6% dorosłej populacji choruje na PZO [23]. Na podstawie danych dotyczących roszczeń w 1995 roku w Stanach Zjednoczonych stwierdzono, że ponad 90% chorych na PZO wymagało leczenia przy szacowanym rocznym koszcie 1,6 mld \$ dla chorych w wieku 65 lat i starszych oraz 419 mln \$ dla chorych poniżej 65. roku życia [24]. W badaniach międzynarodowych stwierdzono, że zaostrzenia PZO były powodem ponad 1,5 mln wizyt u kanadyjskich lekarzy rocznie [3]. Po zaostrzeniu PZO stwierdza się spadek czynności płuc i pogorszenie jakości życia, równocześnie ze wzrostem liczby chorych niezdolnych do wyjścia z domu i zgłaszających pogorszenie się stanu zdrowia oraz wynikającą z tego zwiększoną umieralnością [6, 7].

Jak wcześniej zauważono, podeszły wiek jest czynnikiem ryzyka większej częstości zaostrzeń POChP i może wyjaśniać ogólnoswiatowy wzrost liczby hospitalizacji związanych z POChP [25]. Ryzyko zgonu w ciągu 90 dni

jest 3-krotnie większe u chorych w podeszłym wieku przyjętych do szpitala z powodu zaostrzenia POChP w porównaniu z chorymi w młodszym wieku [26]. Względne ryzyko zgonu w czasie hospitalizacji lub wkrótce po wypisie u chorych w wieku 80 lat i starszych hospitalizowanych z powodu zaostrzenia POChP w porównaniu z chorymi poniżej 65. roku życia wynosi 3,0 [27]. Ryzyko wystąpienia zaostrzenia PZO wzrasta z wiekiem, zwłaszcza przy współwystępowaniu chorób towarzyszących, takich jak: zaawansowana POChP, niedożywienie, nawracające aspiracje, choroba serca, czynne palenie tytoniu, zakażenia wirusowe w ostatnim czasie, alkoholizm, zaburzenia immunologiczne, inne przewlekłe choroby płuc i przebywanie w ośrodku opieki długoterminowej [5, 6, 28]. Częstość występowania PZO w Wielkiej Brytanii również wzrasta z wiekiem. U osób w wieku 25–44 lat częstość ta wynosi 7,5 na 10 tys. Wzrasta do 65 na 10 tys. wśród osób w wieku 44–64 lat i do ponad 200 na 10 tys. w wieku 75–84 lat [28].

Klinicznie rozstrzenie oskrzeli są związane z przewlekłym produktywnym kaszlem i nawracającymi lub uporczywymi zakażeniami. Przebudowa i zniekształcenie przewodzących dróg oddechowych poprzez powtarzające się zakażenia lub głęboko sięgające reakcje zapalne powodują poszerzenie i bliznowacenie oskrzeli i oskrzelików oraz powstanie rozstrzeni [29]. Stany poinfekcyjne (np. gruźlica, martwicze zapalenia płuc i zakażenia grzybicze), idiopatyczne zaburzenia genetyczne (np. pierwotna dysfunkcja rzęsek, mukowiscydoza i niedobór alfa-1 antytrypsyny), nawracające aspiracje, niedobory odporności, reumatoidalne zapalenie stawów, wrzodziejące zapalenie jelita grubego i alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna są znanymi przyczynami rozstrzeni oskrzeli [30]. Istnieje również związek pomiędzy rozstrzeniami oskrzeli a POChP; w jednym z badań wykazano, że rozstrzenie stwierdzono w tomografii komputerowej klatki piersiowej o wysokiej rozdzielczości (TKWR) u 50% chorych na POChP z FEV_1 poniżej 1,0 l [31]. U chorych tych (POChP z obecnością rozstrzeni w obrazie TK) stwierdzono w obrazie klinicznym cięższe epizody zaostrzeń POChP [31]. Częstość występowania w Stanach Zjednoczonych rozstrzeni niezwiązanych z mukowiscydozą oceniano w latach 1999–2001 i szacowano na ponad 110 tys. przypadków; zakres od 4,2 przypadku na 100 tys. osób w wieku 18–34 lat do 272 przypadków na 100 tys. w wieku 75 lat i starszych [32]. Częstość ta była wyższa u kobiet niż u mężczyzn we wszystkich grupach wiekowych. Chorzy z rozstrzeniami oskrzeli wymagali zwykle większej liczby

dni hospitalizacji, dłuższej antybiotykoterapii i wyższych wydatków na opiekę medyczną w porównaniu z pacjentami bez rozstrzeni [32]. Obciążenie z powodu rozstrzeni jest znaczne w krajach uprzemysłowionych, ale uważa się, że częstość występowania i obciążenie z powodu rozstrzeni w państwach słabo rozwiniętych są nawet wyższe [30].

ROLA BAKTERII

Zachorowalność na POChP i umieralność z jej powodu jest w dużym stopniu spowodowana zaostrzeniami. Uważa się, że bakterie są przyczyną połowy epizodów, a najczęstsze patogeny reprezentują nietoczkowe *H. influenzae*, *M. catarrhalis* i *S. pneumoniae* [16, 33]. Często okazuje się, że bakterie są w centrum skomplikowanego procesu, którego następstwem jest narastanie zapalenia częściowo poprzez antygeny bakteryjne pobudzające jego mediatory [16]. Jak wcześniej zauważono, nawet u chorych na POChP z wyjściowymi posiewami płwociny dodatkimi dla *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* lub *Pseudomonas* przy zastosowaniu technik molekularnego typowania wykrywano zwykle nowe szczepy w płwocinie izolowanej podczas zaostrzeń POChP [18].

Podobnie jak w zaostrzeniach POChP, zidentyfikowano liczne potencjalne czynniki wyzwalające zaostrzenia PZO. Należą do nich warunki środowiskowe, takie jak palenie tytoniu, nieprzestrzeganie zaleceń w leczeniu POChP i pogarszająca się zastoinowa niewydolność krążenia (CHF, *congestive heart failure*), chociaż zakażenia, w tym bakteryjne, wirusowe i atypowe, prawdopodobnie powodują 80% zaostrzeń PZO. Większość drobnoustrojów wywołujących zaostrzenia stanowią bakterie. Liczne wirusy powodujące zakażenia układu oddechowego są związane z około 30% zaostrzeń, a bakterie atypowe (głównie *Chlamydia pneumoniae*) występują w mniej niż 10% przypadków [34]. Do patogenów wirusowych stwierdzanych w zaostrzeniach PZO należą wirusy grypy, paragrypy, rinowirusy, koronawirusy, adenowirusy i syncytialny wirus oddechowy [34]. Cztery główne bakteryjne przyczyny zaostrzeń PZO, także u chorych w podeszłym wieku, to: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae* i *M. catarrhalis* [3, 6]. Rzadziej w czasie zaostrzeń PZO izoluje się *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas* i bakterie z rodziny *Enterobacteriaceae* [3]. W badaniu, którym objęto chorych wymagających wentylacji mechanicznej w przebiegu zaostrzenia PZO lub POChP, częściej izolowano Gram-ujemne pałeczki jelitowe, *Pseudomonas* i *Stenotrophomonas spp.* [6, 35]. Stopień zmierzonej wyjściowej obturacji w drogach oddechowych pozwalał przewi-

dzieć, jakie bakterie zostaną wyizolowane z płwociny w czasie zaostrzenia PZO [6]. Gdy chorych klasyfikowano w zależności od wyjściowej FEV₁, u pacjentów z mniej istotną wyjściową obturacją oskrzeli częściej wykrywano *S. pneumoniae* i inne ziarniaki Gram-dodatnie, natomiast cięższa wyjściowo obturacja była związana z występowaniem *H. influenzae* i *M. catarrhalis*. U chorych z najsłabszymi wyjściowymi wartościami FEV₁ prawdopodobieństwo stwierdzenia zakażenia *Pseudomonas* i *Enterobacteriaceae* spp., izolowanymi z ich płwociny podczas epizodów zaostrzeń PZO/POChP, było największe. U tych pacjentów zwykle były obecne inne czynniki ryzyka występowania Gram-ujemnych drobnoustrojów w ich płwocinie, w tym częste hospitalizacje i stosowanie wentylacji mechanicznej [36].

Często w płwocinie chorych z rozstrzeniami w czasie zaostrzeń PZO stwierdzano w hodowli niejelitowe bakterie Gram-ujemne. W przeglądach piśmiennictwa stwierdzono, że z płwociny izolowano: *H. influenzae* u 30–47%, *Pseudomonas aeruginosa* (w tym szczepy śluzowe) u 12–31%, *M. catarrhalis* u 2,4–20%, *S. pneumoniae* u 7–10%, *S. aureus* u 4–14%, *Mycobacterium* (głównie *Mycobacterium avium-intracellulare* complex) u 2–17%, a u 21–23% chorych z rozstrzeniami oskrzeli nie wykryto patogenów podczas zaostrzeń [29].

Patogeny izolowane podczas zaostrzeń PZO, zwłaszcza od chorych z rozstrzeniami, niestety często wykazywały istotną oporność na antybiotyki — penicylinę, beta-laktamy, makrolidy i trimetoprim/sulfametoksazol [37, 38]. Izolaty z płwociny chorych w podeszłym wieku częściej niż osób młodszych zawierały lekooporne patogeny, takie jak wielolekooporny *S. pneumoniae* [39]. Ponadto podczas zaostrzeń PZO/POChP u chorych w podeszłym wieku częściej niż u młodszych pacjentów hodowano z płwociny *H. influenzae* i *P. aeruginosa* [37]. Ponad 50% opornych na fluorochinolony szczepów *S. pneumoniae* wyizolowano u pacjentów w wieku 65 lat i starszych [40]. Pojawianie się oporności bakterii Gram-ujemnych na fluorochinolony, w której pośredniczą plazmidy, jest ogólnowiatowym problemem [41].

KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE I CIĘŻKOŚĆ ZAOSTRZEŃ PZO I POChP

Główne lub najważniejsze objawy — zwiększenie objętości płwociny, ropna płwocina i narastająca duszność — można zastosować w klasyfikacji klinicznej ciężkości zaostrzeń PZO. Podeszły wiek i ciężkość leżącej u podłoża choroby płuc wiążą się z większą częstością zaostrzeń PZO [6]. Najcięższe zaostrzenia PZO, w których są obec-

ne wszystkie 3 główne objawy, określa się jako typ I [21]. W typie II zaostrzeń PZO są obecne 2 spośród 3 głównych objawów. W typie III występuje tylko 1 z tych objawów i co najmniej 1 z mniejszych objawów zakażenia dróg oddechowych pojawiający się w ciągu 5 dni (np. nasilone świsły, nasilony kaszel, gorączka lub zwiększenie liczby oddechów lub uderzeń serca o 20%) [21]. Utrzymywano, że ten system opiera się na klasyfikacji pod względem prawdopodobieństwa zakażenia bakteryjnego jako przyczyny zaostrzenia i nie jest rzeczywistą skalą ciężkości [42].

Wytyczne GOLD podają spirometryczną klasyfikację ciężkości POChP [43]. W wytycznych tych stopień I to łagodna POChP, z FEV₁ powyżej 80% wartości należnych. Stopień II to umiarkowana POChP, z FEV₁ pomiędzy 50 a 80% wartości należnych. Stopień III to ciężka POChP, z FEV₁ w zakresie 30–50% wartości należnych. Stopień IV to bardzo ciężka POChP, z FEV₁ poniżej 30% wartości należnych lub obecnością przewlekłej niewydolności oddechowej przy FEV₁ poniżej 50% wartości należnych. Zaostrzenia POChP definiuje się jako zmianę wyjściowego poziomu duszności, kaszlu lub odkrztuszania płwociny, które pojawiają się nagle i wykraczają poza okołodobową zmienność choroby [43]. Wytyczne GOLD dokonują następnie podziału chorych z zaostrzeniami POChP i ropną płwociną na podstawie tych samych 3 głównych objawów: nasilenia duszności, zwiększenia objętości płwociny i pojawienia się ropnej płwociny, użytych w definicji zaostrzenia POChP. Ten dalszy podział, razem z potrzebą nieinwazyjnej lub inwazyjnej wentylacji, stosuje się do określenia potrzeby zastosowania i wyboru antybiotyku opartego na potencjalnych patogenach związanych z zaostrzeniami POChP. Uwzględnienie prawdopodobnych patogenów, ich wzorów lekooporności i strategii zmniejszenia dalszego rozwoju lekooporności w przyszłości są kluczowymi elementami w rozważaniu, czy i jaki antybiotyk należy zastosować u chorych w podeszłym wieku z zaostrzeniem PZO lub POChP.

Istnieją dane popierające zastosowanie antybiotyków u chorych z zaostrzeniami PZO typu I lub II [3]. Opracowano wiele wytycznych dla zaostrzeń PZO, które stosują stratyfikację ryzyka do zalecania antybiotyków. Propagowano zastosowanie niektórych z tych wytycznych u chorych w podeszłym wieku, nie dysponując danymi specyficznymi dla tej populacji [3, 44]. W ostatnim przeglądzie międzynarodowych wytycznych dotyczących leczenia przeciwbakteryjnego w zaostrzeniach PZO opartych na stratyfikacji ryzyka stwierdzono, że większość zaleceń jest podobna [45]. Kanadyjskie Towarzystwo Chorób Klatki

Piersiowej (CTS, *Canadian Thoracic Society*) opracowało wytyczne oparte na systemie stratyfikacji ryzyka, który ma 3 kategorie oceny i leczenia chorych z zaostrzeniami PZO [3]. Do grupy I lub „prostego PZO” kwalifikuje się chorych w każdym wieku, u których są obecne 3 główne objawy ciężkości zapalenia oskrzeli i mniej niż 4 zaostrzenia w ciągu roku, z FEV_1 większą niż 50% wartości należnej, oraz nie chorują na choroby serca (tab. 1). Grupa II lub „powikłane PZO” to chorzy, którzy spełniają kryteria prostego PZO (grupa I) i dodatkowo cechują się ≥ 1 spośród następujących czynników ryzyka: FEV_1 poniżej 50% wartości należnej, więcej niż 4 zaostrzenia w ciągu roku, choroba serca w wywiadzie, stosowanie suplementacji tlenu, długookresowe stosowanie doustnych glikokortykosteroidów lub antybiotyków w ciągu ostatnich 3 miesięcy [3]. Grupa III lub kategoria „przewlekłe ropne” opisuje chorych, którzy spełniają kryteria grupy II i odkrztuszają ropną plwocinę lub mają więcej niż 4 zaostrzenia w roku, wymagają stosowania antybiotyków częściej niż 4 razy na rok (często w czasie ostatnich 3 miesięcy), ich wyjściowa FEV_1 wynosi mniej niż 35% wartości należnej i mogą u nich występować liczne czynniki ryzyka (tab. 1). W prospektywnym badaniu zastosowano stratyfikację chorych, aby określić leczenie antybiotykami w zaostrzeniach PZO, i wykazano, że u chorych z powikłanymi zaostrzeniami PZO rzadziej niż u pacjentów z prostymi lub niepowikłanymi zaostrzeniami PZO odnosi się sukces kliniczny i mikrobiologiczny [46].

Poza klasyfikowaniem zaostrzeń PZO CTS klasyfikuje również zaostrzenia POChP jako zdarzenia ropne lub nieropne [47]. Ropne epizody zaostrzeń POChP są dalej definiowane jako zaostrzenia proste lub powikłane. Proste zaostrzenie POChP charakteryzuje się nasileniem ropnego charakteru plwociny i zwiększeniem duszności, natomiast powikłane zaostrzenie POChP ma cechy pro-

stego zaostrzenia i dodatkowo ≥ 1 z następujących czynników ryzyka pogarszających wyniki leczenia: FEV_1 poniżej 50% wartości należnej, więcej niż 4 zaostrzenia w roku, choroba niedokrwienności serca, stosowanie domowego leczenia tlenem i przewlekłe stosowanie doustnych glikokortykosteroidów.

W tabeli 2 podsumowano zalecenia GOLD dotyczące drobnoustrojów powodujących zaostrzenia POChP. Epizody w grupie A są łagodne, rzadko wymagają hospitalizacji; występuje tylko 1 główny objaw PZO i nie ma czynników ryzyka niekorzystnego wyniku leczenia [43]. Grupy B i C zaostrzeń POChP zwykle wymagają hospitalizacji, są epizodami cechującymi się wzrastającą ciężkością; czynniki ryzyka gorszych wyników leczenia narastają, a w przypadku grupy C istnieje ryzyko zakażenia *P. aeruginosa*.

LECZENIE ZAOSTRZEŃ PZO/POCHP U CHORYCH W PODESZŁYM WIEKU BEZ ZASTOSOWANIA ANTYBIOTYKÓW

Ze względu na istotne nakładanie się cech POChP i PZO leczenie obu zespołów bez zastosowania antybiotyków zostanie w niniejszym artykule omówione łącznie. Doraźne zastosowanie wziewnych leków rozszerzających oskrzela reprezentuje główny nurt leczenia u chorych z objawami obturacji dróg oddechowych. Krótko działające wziewne beta2-mimetyki wydają się preferowanym wstępnym leczeniem rozszerzającym oskrzela w zaostrzeniach POChP, chociaż nie przeprowadzono prospektywnych badań klinicznych kontrolowanych placebo [48]. Do schematu leczenia można dodać krótko działający lek antycholinergiczny, bromek ipratropium. W metaanalizie wykazano, że w zaostrzeniach POChP nie ma istotnej różnicy dotyczącej wyników stosowania krótko działających beta2-mimetyków lub krótko działających

Tabela 1. System stratyfikacji PZO Kanadyjskiego Towarzystwa Chorób Klatki Piersiowej i Kanadyjskiego Towarzystwa Chorób Zakaźnych [3]

Kategoria PZO	Charakterystyka kliniczna
Grupa 0 (ostre zapalenie tchawicy i oskrzeli)	Kaszel i plwocina, bez wcześniejszej choroby płuc (chorzy nie spełniają definicji PZO)
Grupa I (proste PZO)	< 4 zaostrzenia/rok (spełnia definicję PZO) $FEV_1 > 50\%$ wartości należnej
Grupa II (powikłane PZO)	$FEV_1 < 50\%$ wartości należnej $FEV_1 50\text{--}65\%$ wartości należnej i istotne choroby współistniejące: zastoinowa niewydolność serca, choroba wieńcowa lub > 4 zaostrzenia/rok
Grupa III (ropne PZO)	Jak w grupie II, ale z ropną plwociną przez cały czas Częste zaostrzenia (> 4/rok), mogą być rozstrzenie $FEV_1 < 50\%$ wartości należnej (zwykle < 35% wartości należnej)

FEV_1 (forced expiratory volume in 1 second) — natężona objętość wydechu pierwszosekundowa

Tabela 2. Wytyczne Światowej Inicjatywy dla Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc dotyczące ciężkości zaostrzeń POChP i potrzeby antybiotykoterapii

Kategoria zaostrzenia POChP	Hospitalizacja	Zaostrzenie	Klinicznie	Patogeny	Antybiotyki
A	Nie	Łagodne	Bez czynników ryzyka złych wyników leczenia Nie ma chorób współistniejących Nie ma częstych zaostrzeń Nie występuje stadium IV POChP Nie stosowano antybiotyku w ostatnim czasie Tylko 1 główny objaw przewlekłego zapalenia oskrzeli	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>C. pneumoniae</i> Wirusy	Nie
B	Tak	Umiarkowane	Czynnik(i) ryzyka złych wyników leczenia Nie ma czynnika (ów) ryzyka zakażenia <i>P. aeruginosa</i>	Grupa A i oporny na penicyliny <i>S. pneumoniae</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Proteus</i> <i>Enterobacter</i>	Tak
C	Tak	Ciężkie	Czynnik(i) ryzyka złych wyników leczenia i zakażenia <i>P. aeruginosa</i> Hospitalizacja w ostatnim czasie Częste stosowanie antybiotyków (≥ 4 kursy w poprzedzającym roku) Stadium IV POChP Wyizolowanie <i>P. aeruginosa</i> w czasie poprzednich zaostrzeń lub w okresie stabilnym	Grupa B i <i>P. aeruginosa</i>	Tak

Zaadaptowano z wytycznych GOLD [43]

leków antycholinergicznymi [49]. Choć stosuje się je często, nie wykazano jednoznacznie, że łączne podawanie krótko działającego beta2-mimetyku i krótko działającego leku antycholinergicznego poprawia wyniki leczenia zaostrzeń POChP [48, 49]. U chorych z zaostrzeniem POChP zastosowanie tych leków w nebulizacji okazuje się tak samo skuteczne jak zastosowanie inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem przez komorę objętościową [48]. Użycie dożylnego aminofiliny, metyloksantyny, w leczeniu zaostrzeń POChP jest kontrowersyjne i nie wykazano jednoznacznie korzyści z niego wynikających [48]. Zanim u chorych z zaostrzeniami POChP w podeszłym wieku zastosuje się duże dawki wziewnych beta2-mimetyków lub dożylnych metyloksantyn, należy uwzględnić częstą obecność chorób współistniejących, szczególnie schorzeń układu sercowo-naczyniowego [50, 51]. Zapewnienie właściwego, ale nie nadmiernego nawodnienia u chorych w podeszłym wieku z zaostrzeniami POChP lub PZO może zmniejszyć gęstość płwociny i zwiększyć oczyszczenie dróg oddechowych. Podkreślano znaczenie uzupeł-

niającego leczenia tlenem w celu zapewnienia ciśnienia parcjalnego tlenu w krwi tętniczej powyżej 60 mm Hg [48]. Ostatnio przeprowadzona metaanaliza dotycząca leczenia zaostrzeń POChP wykazała, że leczenie systemowymi glikokortykosteroidami jest skuteczne w zmniejszeniu niepowodzeń leczenia, a zastosowanie nieinwazyjnej wentylacji dodatnim ciśnieniem może zmniejszyć potrzebę intubacji i obniżyć śmiertelność [52].

Wykazano, że domowe leczenie tlenem stosowane dodatkowo w przewlekłym stosowaniu leków rozszerzających oskrzela i wziewnych glikokortykosteroidów poprawia przeżycie w POChP. Rehabilitacja oddechowa może polepszyć stan zdrowia pacjentów w podeszłym wieku z POChP, PZO lub oboma tymi chorobami [53]. Zaprzestanie palenia oraz szczepienia przeciw pneumokokom i grypie są również istotnymi środkami prewencyjnymi u pacjentów w podeszłym wieku z POChP, PZO lub oboma tymi chorobami [43, 53]. Dożylne leczenie zastępcze (np. podawanie immunoglobuliny G lub alfa-1 antytrypsyny) stosowano u chorych z rozstrzeniami oskrzeli

spowodowanymi niedoborem odpowiednich białek, ale dane dla pacjentów w podeszłym wieku są skąpe. Mechaniczne i farmakologiczne techniki wzmożenia wydzielania u tych chorych wydają się istotnymi uzupełniającymi metodami leczenia [29, 30].

LECZENIE ANTYBIOTYKAMI U CHORYCH W PODESZŁYM WIEKU Z ZAOSTRZENIAMI POChP I PZO

Stosując stratyfikację ryzyka, która obejmuje ocenę chorób współistniejących i określenie, czy w ostatnim czasie stosowano antybiotyki, ma prawdopodobnie kluczowe znaczenie w różnych wytycznych w celu wyselekcjonowania antybiotyków do leczenia epizodów zaostrzeń POChP i PZO. Niestety, nie przeprowadzono dotąd perspektywnych badań klinicznych z oceną wyników leczenia w celu potwierdzenia wytycznych konsensusu ekspertów i ogólnie nie ma danych na temat analiz podgrup chorych w podeszłym wieku w wielu ostatnio opublikowanych badaniach klinicznych dotyczących równoważności terapii, sponsorowanych przez przemysł farmaceutyczny.

Ze względu na to, że bakterie powodują 50–70% epizodów zaostrzeń POChP [7, 15], podkreślano, że w postępowaniu w zaostrzeniach POChP u chorych w podeszłym wieku istotne jest określenie stopnia ciężkości zaostrzenia, posługując się 3 głównymi objawami PZO — zwiększoną objętością płwociny, nasileniem jej ropnego charakteru i nasileniem duszności w stosunku do duszności wyjściowej [15]. Ponadto uwzględnienie chorób

współistniejących, stopnia ciężkości choroby płuc i częstości zaostrzeń pomaga określić, czy jest to „proste” czy „powikłane” zaostrzenie POChP. W tabeli 3 przedstawiono w zarysach wytyczne CTS dotyczące antybiotykoterapii w zaostrzeniach POChP związanych z obecnością ropnej płwociny, oparte na stratyfikacji ryzyka [54]. Zaleca się, aby przypadki prostego zaostrzenia POChP z ropną płwociną leczyć amoksycyliną, cefalosporynami II lub III generacji, doksykycyliną, makrolidami o poszerzonym spektrum działania lub trimetoprimem/sulfametoksazolem [15, 47]. Leczenie antybiotykami rekomendowane dla ropnych zaostrzeń POChP klasyfikowanych jako „powikłane” obejmuje fluorochinolony stosowane w zakażeniach układu oddechowego (gemifloksacyna, lewofloksacyna i moksyfloksacyna) oraz betalaktamy z inhibitorami betalaktamaz, takie jak amoksycyлина z klawulanianem. Przydatne w tej grupie może być leczenie oparte na wyniku posiewu płwociny.

Z metaanalizy randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych nad zastosowaniem antybiotyków w zaostrzeniach POChP (n = 1020, średni wiek 67 lat) wynika, że leczenie antybiotykami istotnie zmniejszało liczbę niepowodzeń terapii i śmiertelność wewnątrzszpitalną [52]. Krótkotrwałe zastosowanie antybiotyków (< 5 dni) oceniano w metaanalizie 21 badań nad zaostrzeniami w POChP i PZO. Krótkotrwałe leczenie antybiotykami było tak samo skuteczne jak tradycyjne dłuższe kursy antybiotykoterapii u chorych z łagodnymi lub umiarkowanymi zaostrzeniami POChP i PZO [55]. Poza doraźnym zasto-

Tabela 3. Kanadyjskie rekomendacje dotyczące stosowania antybiotyków w ropnych zaostrzeniach POChP [54]

Kategoria	Stan kliniczny	Objawy i czynniki ryzyka	Patogeny	Antybiotyki*
Proste zaostrzenie	POChP bez czynników ryzyka	Zwiększona ilość śluzowo-ropnej płwociny i duszność	<i>H. influenzae</i> <i>H. species</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i>	Amoksycyлина Cefalosporyny (II i III generacji) Doksykycyлина Makrolidy (poszerzone spektrum) Trimetoprim/sulfametoksazol (w porządku alfabetycznym)
Powikłane zaostrzenia	POChP z czynnikami ryzyka	Jak w prostym i ≥ 1 spośród poniższych — natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa < 50% wartości należnej — choroba niedokrwienna serca — domowe leczenie tlenem — długotrwałe stosowanie doustnych kortykosteroidów	Jak w prostym i: — <i>Klebsiella species</i> i Gram-ujemne — zwiększone prawdopodobieństwo oporności na betalaktamy — <i>Pseudomonas species</i>	Fluorochinolony stosowane w zakażeniach układu oddechowego (gemifloksacyna, lewofloksacyna lub moksyfloksacyna) Betalaktam z inhibitorem betalaktamaz (w porządku preferencji)

*Należy unikać powtarzania leczenia antybiotykami z tej samej klasy w odstępie krótszym niż 3 miesiące

sowaniem antybiotyków makrolidowych w leczeniu „prostego” zaostrzenia POChP związanego z obecnością ropnej płwociny oceniano przewlekle stosowanie makrolidów ze względu na ich właściwości immunomodulujące i potencjalne zapobieganie zaostrzeniom POChP. Istnieją dane popierające przedłużone stosowanie antybiotyków makrolidowych w wielu przewlekłych stanach zapalnych w płucach (rozlane zapalenie oskrzelików, astma, rozstrzenie oskrzeli niezwiązane z mukowiscydozą, mukowiscydoza). Dane pochodzące od chorych na POChP są ograniczone i w pewnym stopniu potwierdzają skuteczność antybiotykoterapii [56, 57].

Oceniając ostre zapalenie oskrzeli i zaostrzenia POChP u chorych w podeszłym wieku (średni wiek ≥ 75 lat), duńscy badacze stwierdzili, że lekarze rodzinni przepisywali antybiotyki w większości przypadków ostrego zapalenia oskrzeli (84%) i zaostrzenia POChP (53%). Nie stwierdzono związku pomiędzy współistniejącymi chorobami a przepisywaniem antybiotyków chorym w podeszłym wieku z ostrym zapaleniem oskrzeli [58]. W przypadku zaostrzenia POChP antybiotyki przepisywano częściej chorym z cukrzycą i niewydolnością serca. Autorzy zaapelowali do lekarzy rodzinnych, aby lepiej śledzili opublikowane wytyczne dotyczące stratyfikacji ryzyka w odniesieniu do chorób współistniejących, co znacznie ograniczyłoby antybiotykoterapię w ostrym zapaleniu oskrzeli [58].

W leczeniu zaostrzeń PZO u chorych w podeszłym wieku zaleca się wybieranie antybiotyków przy użyciu stratyfikacji ryzyka obejmującej analizę chorób współistniejących [6]. Podobnie jak w zaostrzeniach POChP wytyczne leczenia zaostrzeń PZO oparte na stratyfikacji ryzyka zalecają leczenie chorych grupami antybiotyków o wąskim spektrum antybakteryjnym (pierwszy rzut). Opublikowano wiele wytycznych dotyczących antybiotykoterapii w zaostrzeniach PZO [3, 6, 45]. Wytyczne te, oparte na konsensusie, nie zostały prospektywnie potwierdzone i nie ma dla chorych w podeszłym wieku specyficznych danych opartych na wynikach leczenia.

W metaanalizie porównano leczenie zaostrzeń PZO antybiotykami pierwszego i drugiego rzutu [59]. Średnia wieku chorych w analizowanych 12 randomizowanych kontrolowanych badaniach klinicznych wynosiła 49–71 lat. Antybiotyki drugiego rzutu (np. amoksycylina/kwas klawulanowy, cefalosporyny II i III generacji oraz fluorochinolony) były bardziej skuteczne i tak samo bezpieczne jak antybiotyki pierwszego rzutu (np. amok-

sycylina, piwampicylina, trimetoprim/sulfametoksazol i doksycyklina) [59]. Bardziej szczegółowej analizy skuteczności antybiotyków opartej na stratyfikacji ryzyka gorszych wyników leczenia, w tym zaawansowanego wieku, nie można było przeprowadzić ze względu na brak danych. W innej metaanalizie 19 badań klinicznych porównujących leczenie antybiotykami w zaostrzeniach PZO wykazano, że makrolidy, fluorochinolony i amoksycylina z klawulanianem były równoważne w ich krótkoterminowej skuteczności [60], ale zastosowanie fluorochinolonów dawało większą skuteczność mikrobiologiczną z mniejszą liczbą nawrotów zaostrzeń PZO niż podawanie makrolidów. Stwierdzono, że zastosowanie amoksycyliny z klawulanianem wiąże się z większą liczbą działań niepożądanych niż zastosowanie fluorochinolonów lub antybiotyków makrolidowych [60]. Ponownie nie można było przeprowadzić dalszej stratyfikacji ryzyka z uwzględnieniem wieku. Trzecia metaanaliza 5 randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania półsyntetycznych penicylin (np. amoksycyliny, ampicyliny i piwampicyliny) oraz schematów z użyciem trimetoprimu/sulfametoksazolu (np. trimetoprim, trimetoprim–sulfametoksazol i trimetoprim–sulfadiazyna) wykazała, że wymienione antybiotyki cechowały się porównywalną skutecznością i toksycznością w leczeniu zaostrzeń PZO [61]. Rekomendacje w różnych wytycznych leczenia zaostrzeń PZO są podobne [45]. Aktualne wytyczne CTS dotyczące stosowania antybiotyków w leczeniu zaostrzeń PZO podsumowane w tabeli 4 są zbliżone do wytycznych antybiotykoterapii zaostrzeń POChP z obecnością ropnej płwociny (tab. 3).

Specyficzna metaanaliza randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych dotyczących zaostrzeń PZO wykazała, że krótkie okresy leczenia antybiotykami (< 5 dni) są tak samo skuteczne i bezpieczniejsze niż długotrwałe leczenie przeciwdrobnoustrojowe [62]. Krótkie 3-dniowe kursy antybiotykoterapii okazały się tak samo skuteczne jak długie kursy leczenia porównywalnymi antybiotykami w 12 randomizowanych kontrolowanych badaniach klinicznych [63]. Wczesne włączenie antybiotyku wydaje się istotne u chorych wymagających hospitalizacji. Gdy zastosowano antybiotyk, zanim pacjent w podeszłym wieku (średni wiek 75 lat) trafił do szpitala, krótkoterminowa śmiertelność u chorych hospitalizowanych z powodu zaostrzenia PZO lub POChP była mniejsza [64].

Tabela 4. Rekomendacje antybiotykoterapii w zaostrzeniach PZO na podstawie Kanadyjskiego Systemu Stratyfikacji Ryzyka [3]

Kategoria	Rekomendacja antybiotyku
Grupa 0 (ostre zapalenie tchawicy i oskrzeli — pacjenci nie spełniają kryteriów definicji PZO)	Nie podawać doustnych antybiotyków pierwszego rzutu, o ile objawy nie utrzymują się > 10–14 dni Alternatywnie w niepowodzeniu leczenia: makrolid lub tetracyklina
Grupa I (proste PZO)	Doustna antybiotykoterapia pierwszego rzutu: makrolidy 2. generacji, cefalosporyny 2. lub 3. generacji, amoksycylina i doksycyklina Alternatywnie w niepowodzeniu leczenia: fluorochinolony stosowane w zakażeniach układu oddechowego (gemifloksacyna, lewofloksacyna lub moksyfloksacyna) lub betalaktam z inhibitorem betalaktamaz
Grupa II (powikłane PZO)	Doustna antybiotykoterapia pierwszego rzutu: fluorochinolony stosowane w zakażeniach układu oddechowego (gemifloksacyna, lewofloksacyna lub moksyfloksacyna) lub betalaktam z inhibitorem betalaktamaz- Alternatywnie w niepowodzeniu leczenia: Leczenie parenteralne (w domu lub w szpitalu) Leczenie oparte na wynikach posiewu lub dostosowywane Rozważyć skierowanie do specjalisty
Grupa III (ropne PZO)	Doustna antybiotykoterapia pierwszego rzutu: Skorygować leczenie ambulatoryjne stosownie do wyniku posiewu płwociny, leczyc <i>P. aeruginosa</i> — cyprofloksacyna doustnie, o ile szczerp jest wrażliwy Leczenie parenteralne (w szpitalu lub w domu) dostosowane do wyników posiewów

Wytyczne CTS dla grupy III lub ropnego PZO z dostosowaniem wybranych doustnych lub pozajelitowych antybiotyków na podstawie wcześniejszych lub obecnych wyników posiewów są prawdopodobnie odpowiednie dla większości chorych w podeszłym wieku z rozstrzeniami oskrzeli [3]. Z powodu częstych zakażeń *P. aeruginosa* u tych pacjentów często przepisuje się, wspólnie z innymi działającymi przeciw temu drobnoustrojowi antybiotykami, cyprofloksacynę (doustnie lub dożylnie), fluorochinolon nieprzeznaczony do leczenia zakażeń układu oddechowego, próbując zmniejszyć występowanie bakterii *P. aeruginosa* opornych na fluorochinolony. Tobramycyna w inhalacji nie została zaakceptowana przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków i nie potwierdzono jej skuteczności u chorych z rozstrzeniami niezwiązanymi z mukowiscydozą [29–31]. W leczeniu chorych w podeszłym wieku z rozstrzeniami w przypadku wyizolowania prątków niegruźliczych często wymagana jest specjalistyczna konsultacja [29].

W tabeli 5 podsumowano wyniki ostatnich randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych porównujących antybiotyki stosowane w leczeniu zaostrzeń PZO [67–76]. Wszystkie te badania zaprojektowano jako badania równoważności terapii i są one w większości sponsorowane przez przemysł farmaceutyczny. Tylko do 3 spośród 13 badań klinicznych włączono chorych ze średnią wieku 65 lat lub więcej. Zaledwie w 2 z 13 badań wykazano statystycznie istotną różnicę w wynikach leczenia [65, 66]. W przeglądzie tych ostat-

nich badań klinicznych wykazano, że moksyfloksacyna powodowała niewiele większą, ale znamienne lepszą częstość „klinicznego wyleczenia” zaostrzenia PZO niż porównywane antybiotyki [65]. W tym samym badaniu wykazano, że moksyfloksacyna wydłużała o 14 dni czas do kolejnego zaostrzenia [65]. W drugim badaniu klinicznym gemifloksacyna powodowała również małą, ale statystycznie znamienne wyższą częstość klinicznego wyleczenia niż porównywane antybiotyki u pacjentów hospitalizowanych z powodu zaostrzenia PZO [66]. Leczenie gemifloksacyną wiązało się z 2-dniowym skróceniem czasu hospitalizacji [66]. Ograniczona wielkość badań przedstawionych w tabeli 5, brak szczegółowej stratyfikacji ryzyka i ograniczona liczba chorych w podeszłym wieku powodują, że bezpośrednie zastosowanie ich wyników w grupach chorych w podeszłym wieku jest trudne.

Wybierając antybiotyki do leczenia zaostrzeń PZO u chorych w podeszłym wieku, należy, poza zastosowaniem wytycznych ze stratyfikacją ryzyka, uwzględnić wiele okoliczności. Konieczne jest oszacowanie potencjalnych zmian w farmakokinetyce i farmakodynamice substancji w wyniku obniżenia nerkowego i metabolicznego klirensu leku związanego z chorobami lub wiekiem oraz możliwych interakcji lekowych. Należy ostrożnie rozważyć ostateczny wybór antybiotyku, jak również specjalne monitorowanie i wymagania związane z dawkowaniem ze względu na potencjalną złożoność problemu u chorych w starszym wieku.

Tabela 5. Ostatnie badania kliniczne dotyczące stosowania antybiotyków w zaostrzeniach PZO i zaostrzeniach POChP

Badanie	Średni wiek	Antybiotyk*†	Lek porównawczy*†	Wynik leczenia
Anzueto i wsp. [67]	58,3; 57,2	CL-przedłużone działanie (1000 4 × dz., 7 dni)	A/C (875 2 × dz., 10 dni)	CC — 85% v. 87% (NS) AE — 20% v. 24% (NS) Ciężkość działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego > dla A/C niż CL-przedłużonej (p = 0,016)
Llor i wsp. [68]	71,9; 70,8	A (500 3 × dz., 10 dni)	A/C (500/125 3 × dz., 10 dni)	CC — 90,9% v. 92,8% (NS) AE — 4,4% v. 11,6% (NS)
Petitpretz i wsp. [69]	64,3; 64,2	L (500 4 × dz., 10 dni)	Cef (250 2 × dz., 10 dni)	CC — 94,6% v. 93,3% (NS) Nie ma różnic RRR
Amsden i wsp. [70]	58,3–59,0; 59,1–54,0	L (500 4 × dz., 7 dni)	Az (500 4 × dz., 1 dzień; 250 4 × dz., 4 dni)	CC — 70,3% v. 67,6% (NS)
Grossman i wsp. [71]	58,7 (37% ≥ 65)	L (750 4 × dz., 5 dni)	A/C (875/125 2 × dz., 10 dni)	Wcześniejsze kliniczne ustąpienie zmian L v. A/C CC — nie stwierdzono różnic AE — nie stwierdzono różnic
Martinez i wsp. [46]	UC 50,7; 51,0 CB 59,0; 59,3	UC L (750 4 × dz., 3 dni) CB L (750 4 × dz., 5 dni)	AZ (500 4 × dz., 1 dzień; 250 4 × dz., 4 dni) A/C (875/125 2 × dz., 10 dni)	UC–CC — 93,0% v. 90,1% (NS) CB–CC — 79,2% v. 81,7% (NS) Przewaga L nad AZ w eradykacji mikrobiologicznej
Urueta-Robledo i wsp. [72]	59; 61	M (400 4 × dz., 5 dni)	L (500 4 × dz., 7 dni)	CC — 91,0% v. 94,0% (NS) Jednakowe zdolności eradykacji mikrobiologicznej
Starakis i wsp. [73]	54; 49	M (400 4 × dz., 5 dni)	A/C (625 3 × dz., 7 dni)	CC — 90,0% v. 89,4% (NS) Jednakowe zdolności eradykacji mikrobiologicznej
Wilson i wsp. [65]	63,8; 62,6	M (400 4 × dz., 5 dni)	A (500 3 × dz., 7 dni) lub CL (500 2 × dz., 7 dni) Cef (750 2 × dz., 7 dni)	CC — 70,9 v. 62,8 (p < 0,05) Rzadziej wymagane antybiotyki w <i>follow-up</i> w przypadku M Średni czas do kolejnego zaostrzenia dłuższy w przypadku M (132,8 dnia v. 118,0 dni, p = 0,03)
Zervos i wsp. [74]	55,5; 56,4	M (400 4 × dz., 5 dni)	Az (500 4 × dz., 3 dni)	CC — 82% v. 81% (NS) Jednakowe zdolności eradykacji mikrobiologicznej
Grassi i wsp. [75]	69,6; 69,1	M (400 4 × dz., 5 dni)	Ceft (1000 4 × dz., 7 dni)	CC — 90,6% v. 89,0% (NS) Jednakowe zdolności eradykacji mikrobiologicznej Niższe koszty przy M v. Ceft
Schaberg i wsp. [76]	61,3; 59,3	M (400 4 × dz., 5 dni)	A/C (625 3 × dz., 7 dni)	CC — 96,2% v. 91,6% (NS) Jednakowe zdolności eradykacji mikrobiologicznej
Wilson i wsp. [66]	68,1; 67,1	G (320 4 × dz., 5 dni)	Ceft (1000 4 × dz., 1–3 dni), następnie Cef (500 2 × dz., 4–6 dni) całkowity czas leczenia maksymalnie 7 dni	CC — 82,6% v. 72,1% (p < 0,05) G 9 dni v. Ceft/Cef przez 11 dni do wypisu ze szpitala (p = 0,04) Jednakowe zdolności eradykacji mikrobiologicznej

*Wszystkie dawki w mg

†Nie zawsze określano dawkę klawulanianu

Az — azytromycyna; M — moksyflokscyna; A — amoksylicyna; CL — klatyromycyna; Ceft — ceftriakson; L — lewofloksacyna; A/C — amoksylicyna/klawulanian; Cef — cefuroksym; G — gemifloksacyna; dz. — dziennie; UC (*uncomplicated chronic bronchitis*) — niepowikłane przewlekłe zapalenie oskrzeli; CB (*complicated chronic bronchitis*) — powikłane przewlekłe zapalenie oskrzeli; CC (*clinical cure*) — wyleczenie kliniczne — według protokołu; RRR (*relapse response rate*) — współczynnik niepowodzeń; NS (*not significant*) — brak istotności; AE (*adverse events*) — działania niepożądane

WNIOSKI

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest niepowtarzalnym zespołem u każdego chorego i składa się z elementów PZO, rozstrzeni oskrzeli, rozedmy i odwracalnej choroby dróg oddechowych. Chorzy w podeszłym wieku (≥ 65 . rż.) są zagrożeni wysokim ryzykiem POChP z PZO i rozstrzeniami oskrzeli. Epizody zaostrzeń POChP i PZO wiążą się z wirusowymi, bakteryjnymi i atypowymi patogenami, a równocześnie z czynnikami środowiskowymi działającymi jak czynniki wyzwalające. Chorzy w podeszłym wieku cechują się również wyższym ryzykiem zakażenia lekoopornymi bakteriami, takimi jak wielolekooporny *S. pneumoniae* i niejelitowe bakterie Gram-ujemne, takie jak *H. influenzae*, *Stenotrophomonas spp.* i *P. aeruginosa*. Chociaż nie potwierdzono tego perspektywnie, wytyczne dotyczące stosowania antybiotyków przy uwzględnieniu stratyfikacji ryzyka wydają się pomocne w ukierunkowywaniu leczenia zaostrzeń POChP i PZO, ale nie zostały one zaprojektowane specyficznie dla starszej się populacji. Wytyczne dotyczące stosowania antybiotyków z uwzględnieniem stratyfikacji ryzyka powstały jako konsensus i nie zaprojektowano ich dla osób w podeszłym wieku. Ostatnie badania dotyczące stosowania antybiotyków nie wykazały specyficznych wyników leczenia u chorych w podeszłym wieku i są często planowane jako analizy równoważności terapii z małą liczbą pacjentów. Ogólnie antybiotykoterapia w zaostrzeniach POChP i PZO wydaje się przynosić korzyści i jest uzasadniona u niektórych chorych, którzy mogą potrzebować bardziej intensywnej terapii i wszechstronnej opieki. Potrzebne są dalsze prace ukierunkowane zwłaszcza na antybiotykoterapię u chorych w podeszłym wieku z zaostrzeniami POChP i PZO, aby ustalić potwierdzone, oparte na wynikach leczenia i stratyfikacji ryzyka wytyczne dotyczące stosowania antybiotykoterapii w tej grupie. Optymalna strategia postępowania w zaostrzeniach POChP i PZO wymaga długookresowych badań interwencyjnych w celu zapobiegania częstym zaostrzeniom i hospitalizacjom.

PODZIĘKOWANIA

Autorzy kierują podziękowania do Lisy Pastore za jej ponadprzeciętny edytorski wkład w opracowanie rękopisu niniejszego artykułu.

Konflikt interesów: autorzy wskazali następujące powiązania:

Timothy Albertson — honorarium prelegenta: Boehringer Ingelheim i GlaxoSmithKline — na temat POChP,

Schering Plough — na temat zaostrzeń PZO; grant badawczy: Pfizer — zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną.

Samuel Louie — honorarium prelegenta: Boehringer Ingelheim i Astra Zeneca — na temat POChP.

Andrew Chan — honorarium prelegenta: France Foundation i Intermune — na temat idiopatycznego włókienienia płuc.

Wkład autorów: Timothy Albertson: pomysł, przegląd piśmiennictwa i pisanie; Samuel Louie: pisanie; Andrew Chan: pomysł i pisanie.

Rola sponsora: nie było sponsora.

Piśmiennictwo

1. Celli B.R., Snider G.L., Heffner J. i wsp. ATS guidelines. Diagnosis and care of patients with COPD: I. definitions epidemiology; pathophysiology; diagnosis and prognosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: S77–S120.
2. Hogg J.C., Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu. Rev. Pathol.* 2009; 4: 435–459.
3. Balter M.S., La Forge J., Low D.E. i wsp. Canadian guidelines for the management of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Can. Respir. J.* 2003; 10 (supl. B): 3B–32B.
4. Meyer K.C. Lung infections and aging. *Ageing Res. Rev.* 2004; 3: 55–67.
5. Meyer K.C. Aging. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: 433–439.
6. Hayes D. Jr., Meyer K.C. Acute exacerbations of chronic bronchitis in elderly patients: pathogenesis, diagnosis and management. *Drugs Aging* 2007; 24: 555–572.
7. Miravittles M. Do we need new antibiotics for treating exacerbations of COPD? *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2007; 1: 61–76.
8. Lopez A.D., Shibuya K., Rao C. i wsp. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 397–412.
9. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. i wsp. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741–750.
10. Medbo A., Melbye H. Lung function testing in the elderly — can we still use FEV1/FVC < 70% as a criterion of COPD? *Respir. Med.* 2007; 101: 1097–1105.
11. Ito K., Barnes P.J. COPD as a disease of accelerated lung aging. *Chest* 2009; 135: 173–180.
12. Pauwels R., Calverley P., Buist A.S. i wsp. COPD exacerbations: the importance of a standard definition. *Respir. Med.* 2004; 98: 99–107.
13. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000; 117: 398S–401S.
14. Anzueto A., Sethi S., Martinez F.J. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2007; 4: 554–564.
15. Murphy T.F., Sethi S. Chronic obstructive pulmonary disease: role of bacteria and guide to antibacterial selection in the older patient. *Drugs Aging* 2002; 19: 761–775.
16. Murphy T.F. The role of bacteria in airway inflammation in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2006; 19: 225–230.
17. Mapel D.W., Robinson S.B., Dastani H.B. i wsp. The direct medical costs of undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease. *Value Health* 2008; 11: 628–636.
18. Sethi S., Evans N., Grant B.J. i wsp. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 465–471.
19. Burgel P.R., Nesme-Meyer P., Chanez P. i wsp. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest* 2009; 135: 975–982.
20. Brunton S., Carmichael B.P., Colgan R. i wsp. Acute exacerbation of chronic bronchitis: a primary care consensus guideline. *Am. J. Manage. Care* 2004; 10: 689–696.
21. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. i wsp. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 196–204.

22. Saint S., Bent S., Vittinghoff E., Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 273: 957–960.
23. Halbert R.J., Isonaka S., George D. i wsp. Interpreting COPD prevalence estimates: what is the true burden of disease? *Chest* 2003; 123: 1684–1692.
24. Niederman M.S., McCombs J.S., Unger A.N., Kumar A., Popovian R. Treatment cost of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Clin. Ther.* 1999; 21: 576–591.
25. Hurd S. The impact of COPD on lung health worldwide: epidemiology and incidence. *Chest* 2000; 117: 1S–4S.
26. Connolly M.J., Lowe D., Anstey K. i wsp. Admissions to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: effect of age related factors and service organisation. *Thorax* 2006; 61: 843–848.
27. Roberts C.M., Lowe D., Bucknall C.E. i wsp. Clinical audit indicators of outcome following admission to hospital with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 137–141.
28. McGuire A., Irwin D.E., Fenn P. i wsp. The excess cost of acute exacerbations of chronic bronchitis in patients aged 45 and older in England and Wales. *Value Health* 2001; 4: 370–375.
29. O'Donnell A.E. Bronchiectasis. *Chest* 2008; 134: 815–823.
30. Bilton D. Update on non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Curr. Opin. Pulmon. Med.* 2008; 14: 595–599.
31. Patel I.S., Vlahos I., Wilkinson T.M. i wsp. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 400–407.
32. Weycker D., Edelsberg J., Oster G. i wsp. Prevalence and economic burden of bronchiectasis. *Clin. Pulmon. Med.* 2005; 12: 205.
33. Sethi S., Murphy T.F. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 2000: a state-of-the-art review. *Clin. Microbiol. Rev.* 2001; 14: 336–363.
34. Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000; 117: 380S–385S.
35. Soler N., Torres A., Ewig S. i wsp. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1498–1505.
36. Eller J., Ede A., Schaberg T. i wsp. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998; 113: 1542–1548.
37. Rennie R.P., Ibrahim K.H. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*: how can we prevent the inevitable? Commentary on antimicrobial resistance in *H. influenzae* based on data from the TARGETed surveillance program. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 41 (supl. 4): S234–S238.
38. Hoban D.J., Doern G.V., Fluit A.C. i wsp. Worldwide prevalence of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997–1999. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 32 (supl. 2): S81–S93.
39. Neralla S., Meyer K.C. Drug treatment of pneumococcal pneumonia in the elderly. *Drugs Aging* 2004; 21: 851–864.
40. Fuller J.D., Low D.E. A review of *Streptococcus pneumoniae* infection treatment failures associated with fluoroquinolone resistance. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 41: 118–121.
41. Robicsek A., Jacoby G.A., Hooper D.C. The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance. *Lancet Infect. Dis.* 2006; 6: 629–640.
42. Caramori G., Adcock I.M., Papi A. Clinical definition of COPD exacerbations and classification of their severity. *South Med. J.* 2009; 102: 277.
43. From the Global Strategy for the Diagnosis MaPoC, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (*on-line*). Dostępne na: www.goldcopd.org, 2007 (1 listopada 2009).
44. Hayes D. Jr., Meyer K.C. Acute exacerbations of chronic bronchitis in elderly patients: pathogenesis, diagnosis and management. *Drugs Aging* 2007; 24: 555–572.
45. Blasi F., Ewig S., Torres A. i wsp. A review of guidelines for antibacterial use in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2006; 19: 361–369.
46. Martinez F.J., Grossman R.F., Zadeikis N. i wsp. Patient stratification in the management of acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis: the role of levofloxacin 750 mg. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 1001–1010.
47. Bourbeau J., Marciniuk D., Balter M. i wsp. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease — 2008 update — highlights for primary care. *Can. Respir. J.* 2008; 15: 1A.
48. MacNee W. Acute exacerbations of COPD. *Swiss. Med. Wkly.* 2003; 133: 247–257.
49. McCrory D.C., Brown C.D. Anti-cholinergic bronchodilators versus beta2-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; CD003900.
50. Dzierba A.L., Jelic S. Chronic obstructive pulmonary disease in the elderly: an update on pharmacological management. *Drugs Aging* 2009; 26: 447–456.
51. Bellia V., Battaglia S., Matera M.G. i wsp. The use of bronchodilators in the treatment of airway obstruction in elderly patients. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2006; 19: 311–319.
52. Quon B.S., Gan W.Q., Sin D.D. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2008; 133: 756–766.
53. Sin D.D., McAlister F.A., Man S.F. i wsp. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. *JAMA* 2003; 290: 2301–2312.
54. O'Donnell D.E., Hernandez P., Kaplan A. i wsp. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease — 2008 update — highlights for primary care. *Can. Respir. J.* 2008; 15 (supl. A): 1A–8A.
55. El Moussaoui R., Roede B.M., Speelman P. i wsp. Short-course antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis of double-blind studies. *Thorax* 2008; 63: 415–422.
56. Martinez F.J., Curtis J.L., Albert R. Role of macrolide therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2008; 3: 331–350.
57. Ram F.S., Rodriguez-Roisin R., Granados-Navarrete A. i wsp. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; CD004403.
58. Bont J., Hak E., Birkhoff C.E. i wsp. Is co-morbidity taken into account in the antibiotic management of elderly patients with acute bronchitis and COPD exacerbations? *Fam. Pract.* 2007; 24: 317–322.
59. Dimopoulos G., Siempos I.I., Korbila I.P. i wsp. Comparison of first-line with second-line antibiotics for acute exacerbations of chronic bronchitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2007; 132: 447–455.
60. Siempos I.I., Dimopoulos G., Korbila I.P. i wsp. Macrolides, quinolones and amoxicillin/clavulanate for chronic bronchitis: a meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 1127–1137.
61. Korbila I.P., Manta K.G., Siempos I.I. i wsp. Penicillins vs trimethoprim-based regimens for acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Can. Fam. Phys.* 2009; 55: 60.
62. Falagas M.E., Avgeri S.G., Matthaiou D.K. i wsp. Short- versus long-duration antimicrobial treatment for exacerbations of chronic bronchitis: a meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2008; 62: 442–450.
63. Milstone A.P. Use of azithromycin in the treatment of acute exacerbations of COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2008; 3: 515.
64. Sin D.D., Tu J.V. Outpatient antibiotic therapy and short term mortality in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Can. Resp. J.* 2000; 7: 466–475.
65. Wilson R., Allegra L., Huchon G. i wsp. Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2004; 125: 953–964.
66. Wilson R., Langan C., Ball P. i wsp. Oral gemifloxacin once daily for 5 days compared with sequential therapy with i.v. ceftriaxone/oral cefuroxime (maximum of 10 days) in the treatment of hospitalized patients with acute exacerbations of chronic bronchitis. *Respir. Med.* 2003; 97: 242–249.
67. Anzueto A., Fisher C.L. Jr., Busman T. i wsp. Comparison of the efficacy of extended-release clarithromycin tablets and amoxicillin/clavulanate tablets in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Clin. Ther.* 2001; 23: 72–86.
68. Llor C., Hernandez S., Ribas A. i wsp. Efficacy of amoxicillin versus amoxicillin/clavulanate in acute exacerbations of chronic pulmonary obstructive disease in primary care. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2009; 4: 45–53.
69. Petitpretz P., Chone C., Tremolieres F. Levofloxacin 500 mg once daily versus cefuroxime 250 mg twice daily in patients with acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis: clinical efficacy and exacerbation-free interval. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2007; 30: 52–59.
70. Amsden G.W., Baird I.M., Simon S. i wsp. Efficacy and safety of azithromycin vs levofloxacin in the outpatient treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2003; 123: 772–777.

71. Grossman R.F., Ambrusz M.E., Fisher A.C. i wsp. Levofloxacin 750 mg QD for five days versus amoxicillin/clavulanate 875 mg/125 mg BID for ten days for treatment of acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis: a post hoc analysis of data from severely ill patients. *Clin. Ther.* 2006; 28: 1175–1180.
72. Urueta-Robledo J., Ariza H., Jardim J.R. i wsp. Moxifloxacin versus levofloxacin against acute exacerbations of chronic bronchitis: the Latin American Cohort. *Respir. Med.* 2006; 100: 1504–1511.
73. Starakis I., Gogos C.A., Bassaris H. Five-day moxifloxacin therapy compared with 7-day co-amoxiclav therapy for the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2004; 23: 129–137.
74. Zervos M., Martinez F.J., Amsden G.W. i wsp. Efficacy and safety of 3-day azithromycin versus 5-day moxifloxacin for the treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2007; 29: 56–61.
75. Grassi C., Casali L., Curti E. i wsp. Efficacy and safety of short course (5-day) moxifloxacin vs 7-day ceftriaxone in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB). *J. Chemother.* 2002; 14: 597–608.
76. Schaberg T., Ballin I., Huchon G. i wsp. A multinational, multicentre, non-blinded, randomized study of moxifloxacin oral tablets compared with co-amoxiclav oral tablets in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. *J. Int. Med. Res.* 2001; 29: 314–328.