

Le riacutizzazioni di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

Gestione clinica

Domenico Lorenzo Urso¹

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the third leading cause of death worldwide. Acute exacerbations of COPD (AECOPD) are important events in the natural history of this condition because they negatively impact health status, rate of hospitalization, disease progression, and mortality.

Viral and/or bacterial infections are the main cause of exacerbations. The treatments include systemic corticosteroids, bronchodilators, anticholinergics and/or short- or long-acting β 2-agonists, and antibiotics in case of bacterial infections. In some cases, oxygen-therapy is indicated. This article focuses on several aspects of AECOPD, including epidemiology, diagnostic approach, i.e. investigations and management of AECOPD.

Keywords: Pulmonary Disease, Chronic Obstructive; Exacerbations; Bronchitis; Bronchodilator Agents

Acute exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

CMI 2017; 11(2): 63-70

<https://doi.org/10.7175/cmi.v11i2.1308>

INTRODUZIONE

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) costituisce una delle principali cause di malattia, la cui prevalenza, sebbene variabile nelle diverse aree geografiche a seconda dell'esposizione ai diversi fattori di rischio [1] e dell'invecchiamento della popolazione [2], è stimata, nei soggetti ultratrentenni, pari a 11,7% [3].

La BPCO è definita dalle linee guida (LG) della *Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) come una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree e/o del parenchima polmonare conseguente all'esposizione a particelle nocive e gas. La limitazione al flusso aereo, scarsamente reversibile, è secondaria alla presenza di bronchiolite ostruttiva e di enfisema, variamente associati nel singolo soggetto ed è responsabile della sintomatologia respira-

toria persistente, caratterizzata da tosse con espettorazione e dispnea [4].

La diagnosi di BPCO, sospettata sulla base dell'anamnesi positiva per l'esposizione a fattori di rischio (quali fumo di sigaretta e/o esposizione a inquinanti indoor e/o outdoor) e dei sintomi clinici (quali tosse con espettorazione e/o difficoltà respiratoria da sforzo e successivamente anche a riposo), è posta con l'esame spirometrico post-broncodilatazione che dimostri una limitazione al flusso aereo scarsamente reversibile (indice di Tiffenau: volume espiratorio forzato al primo secondo [FEV1]/capacità vitale [CV] < 70%) [5].

La gravità della limitazione al flusso aereo (grado GOLD, Tabella I), l'intensità dei segni clinici, misurata con la scala *Medical Research Council* modificata (mMRC) o con il *COPD Assessment Test* (CAT), e la frequenza delle riacutizzazioni nei precedenti 12

¹ U.O. Pronto Soccorso-
OBI Ospedale
"N. Giannettasio",
Rossano (CS)

Corresponding author

Dott. Domenico
Lorenzo Urso
U.O. Pronto Soccorso-OBI
Ospedale "N. Giannettasio"
Rossano (CS)
Tel. e fax 0983968330
Cell. 3479953941
mimmourso71@yahoo.com

Disclosure

L'autore dichiara di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria in merito ai temi trattati nel presente articolo

| Grado GOLD | Rilevazione FEV1 |
|--------------------|-------------------------------------|
| GOLD 1 lieve | FEV1 > 80% del valore teorico |
| GOLD 2 moderato | 50% < FEV1 < 80% del valore teorico |
| GOLD 3 grave | 30% < FEV1 < 50% del valore teorico |
| GOLD 4 molto grave | FEV1 < 30% del valore teorico |

Tabella I.
Classificazione della ostruzione bronchiale post-broncodilatatore [1]

FEV1 = volume espiratorio forzato al primo secondo; GOLD = Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease

mesi (gruppo GOLD) (Tabella II) costituiscono i criteri stabiliti dalle linee guida GOLD per definire la gravità della malattia nel singolo paziente [4].

Le riacutizzazioni rappresentano un evento comune nella storia naturale della BPCO e sono responsabili di un aumento dei costi di malattia (diretti e indiretti), di un progressivo peggioramento della funzione respiratoria e di un aumento della mortalità [4,6].

| Riacutizzazioni negli ultimi 12 mesi | Sintomi clinici | |
|--------------------------------------|---------------------|---------------------|
| | mMRC 0-1 o CAT < 10 | mMRC ≥ 2 o CAT ≥ 10 |
| ≥ 2 | C | D |
| ≤ 1 | A | B |

Tabella II. Gruppo GOLD

CAT = COPD Assessment Test; mMRC = scala Medical Research Council modificata

EPIDEMIOLOGIA

La frequenza [7], la gravità [8] e il rischio di mortalità [9] correlati alle riacutizzazioni della BPCO aumentano nelle forme più gravi di malattia [10]. Nei pazienti con FEV1 > 60% (BPCO lieve-moderata) la frequenza di riacutizzazioni/anno è 1,6 rispetto a 2,6 nei pazienti con FEV1 < 40% (BPCO grave) [11], e la mortalità intraospedaliera è il 4% nei pazienti con BPCO lieve-moderata rispetto a frequenze fino al 29% nei pazienti gravi ricoverati in Unità di Terapia Intensiva (UTI) [12].

DEFINIZIONE

Non esiste, nelle diverse LG internazionali, una definizione condivisa di riacutizzazione di BPCO. Le LG GOLD definiscono le riacutizzazioni di BPCO come «un acuto peggioramento dei sintomi respiratori che necessita di terapia aggiuntiva» [4]. Le LG del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) definiscono la riacutiz-

zazione di BPCO come «un netto peggioramento, a esordio acuto, dei sintomi del paziente rispetto alla fase di stabilità clinica che va oltre la variabilità giornaliera. I sintomi sono rappresentati da peggioramento della dispnea, tosse, aumento della quantità di muco e cambiamento del suo colore. La modificazione dei sintomi spesso necessita di un adeguamento terapeutico» [13]. Contrariamente alle LG GOLD e alle LG NICE, le LG della Canadian Thoracic Society (CTS), introducendo un criterio temporale, definiscono la riacutizzazione di BPCO come «un peggioramento della dispnea, della tosse o dell'espettorazione, presente da almeno 48 ore, che determina la necessità di aumentare le dosi della terapia farmacologica in atto e/o di aggiungere ulteriori farmaci» [14].

CLASSIFICAZIONE DI GRAVITÀ

Non c'è accordo nemmeno sulla valutazione di gravità delle esacerbazioni. Le LG GOLD distinguono, sulla base delle necessità terapeutico-assistenziali, tre diversi livelli di gravità di riacutizzazione distinte in:

- lievi, se trattabili con broncodilatatori a breve durata d'azione;
- moderate, se trattabili con broncodilatatori a breve durata d'azione, antibiotici e/o corticosteroidi orali;
- gravi, se richiedono una visita urgente al Pronto Soccorso e/o l'ospedalizzazione [4].

Le LG NICE individuano la necessità di ospedalizzazione nei casi in cui la riacutizzazione sia accompagnata da comorbilità cardiovascolari e/o metaboliche, alterazioni dello stato di coscienza e/o peggioramento dello stato di ossigenazione [13]. Le LG CTS non distinguono le riacutizzazioni per gravità, ma sulla base della presenza di fattori di rischio quali:

- FEV1 < 50%;
- > 4 esacerbazioni per anno;
- presenza di ossigenoterapia a lungo termine (OTLT), uso di steroidi e impiego di antibioticoterapia nei tre mesi precedenti [14].

Anche se datata, per semplicità di approccio, merita di essere considerata la classificazione di gravità proposta da Anthonisen e colleghi [15] secondo la quale i pazienti con riacutizzazioni di BPCO sono distinti in tre diversi gruppi di gravità a seconda dei sintomi clinici.

Classificazione di gravità delle riacutizzazioni di BPCO secondo Anthonisen e colleghi [15]

- *Tipo 1: comparsa o peggioramento della dispnea o aumento di volume dell'espettorazione o comparsa di espettorato purulento*
- *Tipo 2: almeno due sintomi tra comparsa o peggioramento della dispnea o aumento di volume dell'espettorazione o comparsa di espettorato purulento*
- *Tipo 3: almeno un sintomo tra comparsa o peggioramento della dispnea o aumento di volume dell'espettorazione o comparsa di espettorato purulento; in aggiunta ad almeno uno dei seguenti sintomi: infezioni delle alte vie respiratorie nei 5 giorni precedenti, febbre senza altra causa, incremento del wheezing o tosse, o un aumento del 20% della frequenza cardiaca o respiratoria*

EZIOLOGIA

Le infezioni respiratorie, virali e/o batteriche, rappresentano il principale fattore di rischio per la riacutizzazione di BPCO.

Le infezioni virali sono responsabili di circa un terzo degli episodi di riacutizzazione [16]. Tra i virus i più importanti, vi sono i Rhinovirus, l'Influenza-virus, il Parainfluenza-virus, il Coronavirus, l'Adenovirus e il Virus Respiratorio Sinciziale [17]. Sebbene il ruolo delle infezioni batteriche sia in fase stabile nei pazienti con BPCO, esse sono presenti in oltre il 50% dei soggetti con riacutizzazione di malattia. *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae* sono i germi più frequentemente isolati, mentre i batteri atipici sono presenti nel 5-10% dei casi [18]. Le infezioni da *Pseudomonas aeruginosa* e da germi Gram negativi enterici di solito si associano alle forme molto gravi di BPCO, alle bronchiectasie, a condizioni di defedamento, all'uso prolungato di corticosteroidi per via sistemica, e all'uso di antibiotici nei 3 mesi precedenti [19]. Tra le cause non infettive di riacutizzazione di BPCO, l'esposizione agli inquinanti atmosferici è la più importante.

LA GESTIONE DELLA RIACUTIZZAZIONE DI BPCO

La gestione di una riacutizzazione di BPCO varia a seconda della gravità della stessa, valutata sulla base dell'anamnesi, della sintomatologia clinica all'esame obiettivo e di alcuni esami strumentali e di laboratorio utili ai fini della diagnosi differenziale con altre malattie respiratorie e cardiache che ne possono simulare il quadro clinico.

La gestione delle forme moderato-gravi di riacutizzazione necessita di una valutazione

Cause di riacutizzazione della BPCO

- *Infezioni delle vie respiratorie*
- *Inquinamento atmosferico*
- *O₂-terapia inappropriata*
- *Farmaci (ipnoinducenti, benzodiazepine, neurolettici, ecc.)*
- *Malnutrizione calorico-proteica*
- *Disidratazione*
- *Miopatia e/o fatica dei muscoli respiratori*
- *Fumo di sigaretta*

Sintomi associati a riacutizzazione di BPCO

Polmonari

- *Dispnea*
- *Tosse*
- *Aumento del catarro*
- *Presenza di espettorato purulento*
- *Costrizione toracica*
- *Wheezing*

Extrapolmonari

- *Febbre*
- *Astenia*
- *Malessere generale*
- *Sonnolenza*
- *Confusione*
- *Torpore e coma*

Patologie in diagnosi differenziale con la riacutizzazione di BPCO

- *Asma*
- *Scompenso cardiaco*
- *Embolia polmonare*
- *Bronchiectasie*
- *Polmonite*
- *Pneumotorace*
- *Tubercolosi*

intraospedaliera poiché, solitamente, queste si manifestano in pazienti con BPCO grave o molto grave [4,13,14].

Trattamento farmacologico

Il trattamento farmacologico di una riacutizzazione di BPCO prevede il cosiddetto *ABC approach*, acronimo derivato dalle iniziali delle classi di farmaci utilizzati (antibiotici, broncodilatatori e corticosteroidi), sebbene l'impiego degli antibiotici debba essere riservato alle riacutizzazioni a patogenesi batterica, riconoscibili di solito dalla presenza di espettorato purulento [20].

I farmaci broncodilatatori

I farmaci broncodilatatori per via inalatoria *short-acting* (SABD), rappresentati dai farmaci β_2 -agonisti *short-acting* (SABA) e dai farmaci antimuscarinici *short-acting* (SAMA), costituiscono la principale classe di farmaci utilizzati nel corso di una riacutizzazione di BPCO.

Non c'è sostanziale differenza in termini di broncodilatazione (range di incremento di FEV1: 150-250 ml) a 90 minuti tra le due classi di SABD. Tuttavia, i SABA hanno un

inizio di azione rapido (entro 5 minuti dalla somministrazione), con un picco di azione a 30 minuti, mentre i SAMA hanno un inizio di azione più lento (dopo 10-15 minuti dalla somministrazione, con un picco di azione a 30-60 minuti): per entrambe le classi di farmaci gli effetti tendono a ridursi entro 3 ore, fino a esaurirsi entro 4-6 ore [21-23].

Una revisione *Cochrane* ha dimostrato che la somministrazione di SABA erogati mediante *Metered-Dose Inhaler* (MDI) con distanziatore è efficace quanto la somministrazione con nebulizzatore, ma ha il vantaggio di un minor tempo di somministrazione (da 4 a 8 puff in 2 minuti *vs* 10-20 minuti di ogni singola nebulizzazione) [24]. La contemporanea somministrazione di un SAMA e un SABA determina un effetto dilatatore aggiuntivo [25].

I farmaci broncodilatatori per via inalatoria *long-acting* (LABD), sia β_2 -agonisti (LABA) sia antimuscarinici (LAMA), da soli o in associazione, non sono indicati nella fase acuta di malattia [4,13], sebbene costituiscano il cardine della gestione finalizzata al mantenimento del controllo e alla stabilizzazione della BPCO, in quanto comunque determinano sia un miglioramento dei sintomi clinici, sia una riduzione della frequenza e della gravità delle riacutizzazioni.

Farmaci broncodilatatori short-acting per via inalatoria (SABD)

Farmaci broncodilatatori β_2 -agonisti short-acting (SABA)

- Salbutamolo
- Fenoterolo
- Terbutalina

Farmaci broncodilatatori antimuscarinici short-acting (SAMA)

- Ipratropio bromuro
- Ossitropio bromuro

Farmaci broncodilatatori long-acting per via inalatoria (LABD)

Farmaci broncodilatatori β_2 -agonisti long-acting (LABA)

- Salmeterolo
- Formoterolo
- Indacaterolo
- Villanterolo

Farmaci broncodilatatori antimuscarinici long-acting (LAMA)

- Tiotropio
- Aclidinio
- Glicopirronio
- Umeclidinio

I corticosteroidi

Il trattamento con corticosteroidi, per via orale o parenterale, è, unitamente ai broncodilatatori, la terapia di scelta nelle riacutizzazioni moderate-gravi di BPCO. È documentata la sua efficacia in termini di miglioramento dei sintomi, incremento di FEV1 e della PaO₂. L'impiego di corticosteroidi, inoltre, riduce la comparsa di insufficienza respiratoria e la durata della degenza ospedaliera [26]. Le LG GOLD suggeriscono il trattamento con prednisone 40 mg per 5 giorni [4,27].

Antibioticoterapia

Il trattamento antibiotico è indicato nei pazienti con riacutizzazione di BPCO il cui quadro sintomatologico è compatibile con la presenza di un'infezione batterica (aumento della tosse, con presenza di espettorazione purulenta). Una metanalisi di 11 studi controllati ha valutato l'impatto dell'antibioticoterapia sulla riacutizzazione di BPCO trattata in diversi setting assistenziali (ambulatorio, ricovero ospedaliero, ricovero in UTI), dimostrando che questa riduce del 46% il

fallimento terapeutico rispetto al placebo, ma i benefici sono più evidenti nei pazienti ricoverati rispetto a quelli ambulatoriali [28].

Un'ulteriore revisione *Cochrane* sull'uso degli antibiotici in corso di BPCO ha dimostrato una riduzione della mortalità a breve termine nei pazienti in cui l'esacerbazione è caratterizzata da tosse con espettorazione purulenta [29].

La scelta dell'antibiotico deve tenere conto di alcuni criteri decisionali, fra i quali:

- la distribuzione delle resistenze batteriche agli antibiotici nelle diverse aree geografiche;
- la gravità della BPCO;
- l'età;
- le eventuali comorbidità;
- l'anamnesi farmacologica (frequenza di cicli di antibioticoterapia, eventuale presenza di germi multiresistenti in precedenti esami batteriologici dell'escreato, tendenza all'autoprescrizione).

Una metanalisi di 12 diversi trial clinici randomizzati che ha confrontato l'efficacia di antibiotici di prima linea (amoxicillina, doxiciclina, trimetoprim/cotrimossazolo) con quella di antibiotici di seconda linea (cefalosporine di II e III generazione e chinolonici) ha dimostrato, a parità di sicurezza, una minore frequenza di insuccesso terapeutico nei pazienti trattati con antibiotici di seconda linea [30].

Trattamento non farmacologico

L'O₂-terapia con occhiali nasali (*prongs*), o con maschera facciale con effetto Venturi, rappresenta un presidio terapeutico fondamentale in corso di riacutizzazione di BPCO complicata da insufficienza re-

spiratoria (PaO₂ < 60 mmHg con o senza PaCO₂ > 45 mmHg). La somministrazione di O₂ riduce la vasocostrizione ipossica e la *Positive Airway Pressure* (PAP) polmonare, previene l'insorgenza di ischemia miocardica e di acidosi metabolica, ma può favorire l'insorgenza di ipercapnia (PaCO₂ > 45 mmHg) per soppressione del drive respiratorio. La frazione inspirata di O₂ (FiO₂) deve essere tale da garantire una saturazione ossiemoglobinica (SaHbO₂) > 90% (PaO₂ > 60 mmHg). La presenza di ipercapnia non costituisce controindicazione alla O₂-terapia, ma rappresenta un'indicazione all'integrazione della O₂-terapia con la ventilazione meccanica [31,32].

Ventilazione meccanica

Numerosi studi hanno dimostrato che la ventilazione non invasiva a pressione positiva (NPPV) riduce la necessità di intubazione oro-tracheale (IOT), la durata della degenza ospedaliera e la mortalità nei pazienti con riacutizzazione di BPCO [33]. Una revisione sistematica di Keenan e collaboratori ha suggerito che i pazienti che traggono maggiori benefici dalla NPPV sono quelli con riacutizzazioni gravi, associate a una riduzione del pH < 7,3 [34].

Questa osservazione non è stata confermata in successive revisioni. In particolare, la revisione sistematica di Ram e colleghi [35], confermando le osservazioni di Conti e collaboratori [36], ha concluso che la NPPV deve essere iniziata precocemente nella riacutizzazione di BPCO complicata da insufficienza respiratoria, poiché un ritardo nell'inizio del trattamento ventilatorio ne annulla i benefici in termini di mortalità, durata della ventilazione, degenza

Punti chiave

- Le riacutizzazioni sono un evento comune nella storia naturale della BPCO, e nelle forme più gravi di malattia aumentano a livello di frequenza, gravità e rischio di mortalità
- Sebbene non esista una definizione condivisa di riacutizzazione della BPCO, essa è caratterizzata da un peggioramento dei sintomi respiratori di entità tale da determinare una modificazione del trattamento terapeutico
- Le infezioni virali e/o batteriche rappresentano la principale causa di riacutizzazione
- Il trattamento farmacologico è basato sulla somministrazione di corticosteroidi per via sistemica, broncodilatatori, anticolinergici e/o β₂-agonisti, a breve o lunga durata d'azione per via inalatoria e, nel caso di espettorazione giallo-verdastra, di antibiotici per via sistemica
- Nelle forme di riacutizzazione complicate da insufficienza respiratoria è indicata la somministrazione di O₂-terapia, con FiO₂ tale da garantire una SaHbO₂ > 90%, associata a ventiloterapia nella forme complicate da acidosi respiratoria

in UTI e complicanze. Merlani e colleghi, in uno studio retrospettivo che ha analizzato 104 pazienti con BPCO trattati nel dipartimento di emergenza e accettazione, hanno dimostrato che i fattori associati al fallimento della NPPV includono la *Glasgow Coma Scale* < 13, la frequenza respiratoria ≥ 20 atti/min e il $\text{pH} \leq 7,35$ dopo un'ora dall'inizio della NPPV [37]. La *Biphasic Positive Airway Pressure* (BiPAP) è una modalità di NPPV indicata nelle riacutizzazioni di BPCO, che fornisce una pressione inspiratoria (IPAP o *Inspiratory Positive Airway Pressure*) in aggiunta a una pressione di fine espirazione (EPAP o *Ex-*

piratory Positive Airway Pressure) in respiro spontaneo.

I valori di pressione impostati possono prevedere due diversi approcci definiti *high or low approach*. I valori di IPAP sono rispettivamente di 20-25 cmH_2O e 8-10 cmH_2O . I valori di EPAP sono pari a 3-4 cmH_2O . I valori di IPAP impostati dipendono dall'adattamento del paziente al ventilatore, che si traduce in una riduzione della dispnea, della frequenza respiratoria, in un aumento del volume corrente e dello stato di ossigenazione. Il fallimento della NPPV costituisce indicazione alla ventilazione invasiva a pressione positiva (IPPV).

BIBLIOGRAFIA

1. Buist AS, McBurnei MA, Vollmer VM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741-50; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61377-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61377-4)
2. Hagstad S, Ekerljung L, Lindberg A, et al. COPD among non smokers-Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden (OLIN) studies. *Respiratory Medicine* 2012; 106: 980-8; <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.03.010>
3. Adeloye D, Chua S, Lee C, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2015; 5: 020415; <https://doi.org/10.7189/jogh.05.020415>
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD, 2017. Disponibile all'indirizzo <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/> (ultimo accesso giugno 2017)
5. Pellegrino R, Brusasco V, Viegi G, et al. Definition of COPD based on evidence or opinion? *Eur Resp J* 2008; 31: 681-2; <https://doi.org/10.1183/09031936.00154307>
6. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; 370: 786-96; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61382-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61382-8)
7. Hoogendoorn M, Feenstra TL, Hoogenveen RT, et al. Association between lung function and exacerbation frequency in patients with COPD. *COPD* 2010; 5: 435-44; <https://doi.org/10.2147/COPD.S13826>
8. Cao Z, Ong KC, Eng P, et al. Frequent hospital readmissions for acute exacerbation of COPD and their associated factors. *Respirology* 2006; 11: 188-95; <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2006.00819.x>
9. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *NEngl J Med* 2010; 363: 1128-38; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909883>
10. Anzueto A, Sethi S, Martinez FJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 554-64
11. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhomik A, et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847-52; <https://doi.org/10.1136/thorax.57.10.847>
12. Singanayagam A, Schembri S, Chalmers JD. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease a systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10: 81-9; <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201208-043OC>
13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2010. Disponibile all'indirizzo <https://www.nice.org.uk/guidance/qs10> (ultimo accesso giugno 2017)

14. O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease – 2007 update. *Can Respir J* 2007; 14(Suppl B): 5B-32B; <https://doi.org/10.1155/2007/830570>; <https://doi.org/10.1155/2007/926421>
15. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204; <https://doi.org/10.7326/0003-4819-106-2-196>
16. Bandi V, Jakubowycs M, Kynion C, et al. Infectious exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease associated with respiratory viruses and non-typeable *Haemophilus influenzae*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003; 37: 69-75; [https://doi.org/10.1016/S0928-8244\(03\)00100-7](https://doi.org/10.1016/S0928-8244(03)00100-7)
17. Wedzicha JA. Role of viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 115-20; <https://doi.org/10.1513/pats.2306030>
18. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 2355-65; <https://doi.org/10.1056/NEJMra0800353>
19. Lode H, Allewelt M, Balk S, et al. A prediction model for bacterial etiology in acute exacerbations of COPD. *Infection* 2007; 35: 143-9; <https://doi.org/10.1007/s15010-007-6078-z>
20. Rodriguez-Roisin R. COPD exacerbations. *Thorax* 2006; 61: 535-44; <https://doi.org/10.1136/thx.2005.041863>
21. Rennard SI. Treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364: 791-802; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16941-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16941-9)
22. Roy SR, Milgron H. Management of the acute exacerbation of asthma. *J Asthma* 2003; 40: 593-604; <https://doi.org/10.1081/JAS-120018776>
23. Aaron SD. The use of ipratropium bromide for the management of acute asthma exacerbation in adults and children: A systematic review. *J Asthma* 2001; 38: 521-30; <https://doi.org/10.1081/JAS-100107116>
24. Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD000052; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000052.pub2>
25. Bach PB, Brown C, Gelfand SE, et al. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a summary and appraisal of published evidence. *Ann Intern Med* 2001; 134: 600-20; <https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-7-200104030-00016>
26. Wood-Baker RR, Gison PG, Hannay M, et al. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1): CD001288
27. Leuppi JD, Schuelz P, Bingisser R, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309: 2223-31; <https://doi.org/10.1001/jama.2013.5023>
28. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2008; 133: 756-66; <http://doi.org/10.1378/chest.07-1207>
29. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD004403; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004403.pub2>
30. Dimopoulos G, Siempos II, Korbila IP, et al. Comparison of first-line antibiotics with second-line antibiotics for acute exacerbations of chronic bronchitis: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Chest* 2007; 132: 447-55; <https://doi.org/10.1378/chest.07-0149>
31. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Int Med* 1980; 91: 391-8
32. Medical Research Council. Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema: report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981; 1: 681-6
33. Yeow M, Santanilla JL. Non invasive positive pressure ventilation in the emergency department. *Emerg Med Clin N Am* 2008; 26: 835-47; <https://doi.org/10.1016/j.emc.2008.04.005>
34. Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, et al. Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from noninvasive positive-pressure ventilation? A systematic review of the literature. *Ann Intern Med* 2003; 138: 861-70; <https://doi.org/10.7326/0003-4819-138-11-200306030-00007>
35. Ram FS, Picot J, Lightowler J, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD004104; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004104.pub3>

36. Conti G, Antonelli M, Navalesi P, et al. Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1701-7; <https://doi.org/10.1007/s00134-002-1478-0>
37. Merlani PG, Pasquina P, Granier JM, et al. Factors associated with failure of noninvasive positive pressure ventilation in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2005; 12: 1206-15; <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2005.tb01499.x>