

Тонзилгон Н. IX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство».

8. Дрынов Г.И., Иванюшина О.К., Дьякова Ф.Н. Результаты лечения детей с хроническим тонзиллитом препаратом Тонзилгон Н. *Детский доктор*. 2001; 1: 67–9.

9. Евстропов А.Н. Возбудители острых респираторных вирусных инфекций человека. *Клин. антимикробная химиотерапия*. 2001; 3 (1–20).

10. Ершов Ф.И., Касьянова Н.В., Полонский В.О. Возможна ли рациональная фармакотерапия гриппа и других ОРВИ? *Cons. Med. Инфекция и антимикробная терапия*. 2003; 6 (50): 56–9.

11. Климова И.И., Баженов Д.В. Эффективность препарата Тонзилгон Н в лечении детей с хроническим аденоидитом. *Вестн. оториноларингологии*. 2014; 2: 75–8.

12. Кривоносов С.П. Оптимизация лечения респираторных инфекций у детей. Современные возможности фитотерапии на основе концепции фитониринга. *Здоровье Украины*. 2007; 18: 73.

13. Лучихин Л.А., Полякова Т.С. Возможности снижения антибиотического прессинга в ЛОР-практике с использованием иммуномодуляторов. *Вестн. оториноларингологии*. 2004; 5: 49–51.

14. Овчинников Ю.М., Левин А.М., Фитилев С.Б. Местная антибактериальная терапия в лечении острых респираторных заболеваний. *Лечащий врач*. 2000; 4: 74–5.

15. Ратникова Л.И., Стенько Е.А. Новый подход в терапии острых респираторных вирусных инфекций и гриппа. *Поликлиника*. 2009; 2: 70–2.

16. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Овчинников А.Ю. Тонзиллофарингит как одно из клинических проявлений острых респираторных вирусных инфекций. *Cons. Med.* 2005; 10: 824–7.

17. Свистушкин В.М., Мустафаев Д.М. Оториноларингология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей. Под ред. В.Т.Пальчуна, А.И.Крюкова. М.: Е-нот, 2013.

18. Сидоренко С.В., Гучев И.А. Тонзиллофарингит: вопросы диагностики и антибактериальной терапии. *Cons. Med.* 2004; 6 (4): 120–6.

19. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Место муколитических препаратов в комплексной терапии болезней органов дыхания. *Рос. мед. вестн.* 2001; 2 (4): 9–18.

20. Смирнова Г.И. Опыт применения Синупрета и Тонзилгона Н для профилактики и лечения острых респираторных заболеваний у часто болеющих детей. *Детский доктор*. 2001; 1: 25–9.

21. Туровский А.Б. Роль симптоматической терапии при заболеваниях носа и околоносовых пазух. *Вестн. оториноларингологии*. 2006; 3: 49–52.

22. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. U.S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention; p. 44.

Антибактериальная терапия и профилактика обострений хронической обструктивной болезни легких

А.А.Зайцев¹, А.И.Синопальников²

¹ФГКУ Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н.Бурденко Минобороны России;

²ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва

Резюме

В публикации рассматриваются современные подходы к антибактериальной терапии и профилактике обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Представлены эпидемиология заболевания, этиология обострений, показания к антибактериальной терапии и тактика назначения антибиотиков с учетом современных клинических рекомендаций. Особое внимание уделено вопросам профилактики инфекционных обострений ХОБЛ, в том числе представлены исследования, посвященные анализу профилактической эффективности бактериальных лизатов у больных ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, антибактериальная терапия, профилактика.

Antibacterial therapy and prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease

AAZaytsev, AISinopalnikov

Summary

The article reviews current approaches to antibiotic therapy and prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and presents the epidemiology of the disease, the etiology of exacerbations, indications for antibiotic therapy and tactics antibiotics with current clinical guidelines. Particular attention is paid to the prevention of infectious exacerbations of COPD, including the presented research on the analysis of the prophylactic efficacy of bacterial lysates in patients with COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, antibiotic therapy, prevention.

Сведения об авторах

Зайцев Андрей Алексеевич – д-р мед. наук, гл. пульмонолог Минобороны России, нач. пульмонологического отд-ния ФГКУ ГВКГ им. Н.Н.Бурденко Минобороны России. E-mail: a-zaitsev@yandex.ru

Синопальников Александр Игоревич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения ввиду широкой распространенности с отчетливой тенденцией к увеличению числа больных и роста смертности. Так, по данным эпидемиологических исследований, ХОБЛ страдают 4–15% взрослого населения развитых стран [1–4], а ежегодное число умерших достигает 3 млн человек [5]. Кроме всего прочего, ХОБЛ является лидером по величине расходов на ведение больных среди всех заболеваний органов дыхания. Так, в США ежегодные расходы здравоохранения на лечение больных ХОБЛ в 2002 г. составили 18 млрд дол. США, а общий экономический ущерб от заболевания превысил 32 млрд дол. США [6].

Обострения болезни

Важнейшим фактором, определяющим темпы прогрессирования бронхиальной обструкции, а также качество жизни пациентов с ХОБЛ и величину экономических затрат, является частота обострений заболевания [7–9]. Лица с ХОБЛ переносят от 1 до 4 обострений и более в течение года, при этом в более чем 1/2 случаев требуется лечение в условиях стационара. Стоит отметить, что риск смертности среди пациентов с обострением ХОБЛ, требующих госпитализации, выше по сравнению с амбулаторными больными и увеличивается в случае частых повторных обострений [10–11]. Так, в исследовании J.Soler-Cataluña и соавт. (2005 г.) отмечено, что частые обострения заболевания являются

важным прогностическим показателем неблагоприятного прогноза. Наибольший риск летального исхода наблюдается у пациентов, переносящих 3 обострения ХОБЛ и более в течение года [11]. Частые обострения сопровождаются длительным ухудшением вентиляционной и газообменной функции легких [12]. Говоря об экономической составляющей, необходимо отметить, что именно обострение «забирает» порядка 60% затрат на ведение пациентов с ХОБЛ [13]. Таким образом, предотвращение/снижение частоты обострений является одним из основных направлений в программе ведения лиц с ХОБЛ и позволяет влиять на качество жизни пациентов и их долгосрочный прогноз [1–2].

Под обострением ХОБЛ понимают ухудшение в состоянии пациента, возникающее остро, сопровождающееся усилением кашля, увеличением объема отделяемой мокроты и/или изменением ее цвета, появлением/нарастанием одышки, которое выходит за рамки ежедневных колебаний и является основанием для модификации терапии [1–2, 14].

Причины

В патогенезе обострений ХОБЛ выделяют инфекционные и неинфекционные факторы. К числу неинфекционных причин (~20%) обострения ХОБЛ относят:

- невыполнение врачебных предписаний (низкая комплаентность пациентов);
- воздействие аэрополлютантов (нахождение в районах с загрязнением воздуха);
- декомпенсация сопутствующих заболеваний внутренних органов;
- ятрогении (неадекватное использование седативных препаратов, β -адреноблокаторов);
- травмы грудной клетки;
- тромбозы ветвей легочной артерии.

Однако подавляющее число обострений ХОБЛ (75–80%) имеет инфекционную природу, из них порядка 50% вызывают бактериальные патогены и 30% – вирусы. Доминирующими микроорганизмами при бактериологическом исследовании образцов мокроты (бронхиального секрета) у больных, переносящих обострение ХОБЛ, являются *Haemophilus influenzae*, а также *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* [15–17]. Реже выделяются *Haemophilus parainfluenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и представители семейства *Enterobacteriaceae*. Удельный вес *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* в развитии обострений составляет порядка 5% [18], однако точная распространенность данных инфекций неизвестна ввиду трудностей диагностики. До 30% случаев обострений ХОБЛ имеют вирусную природу (табл. 1) [16, 19].

Результаты исследований свидетельствуют, что степень тяжести ХОБЛ коррелирует с типом возбудителя [20–21]. Так, у пациентов с ХОБЛ легкого, среднетяжелого течения обострение чаще всего обусловлено *S. pneumoniae*, по мере прогрессирования болезни (снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ₁, частые обострения) выявляют *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *Enterobacteriaceae*. В случае тяжелого обострения нередко обнаруживают *P. aeruginosa*. Факторами риска синегнойной инфекции являются: выраженная бронхиальная обструкция (ОФВ₁<30%); бронхоэктатическая болезнь; хроническое гнойное отделяемое; предшествующее выделение *P. aeruginosa* из мокроты; частое применение антибиотиков (4 курса в течение года) [2, 14].

Критерии

Классическими признаками, характеризующими обострение заболевания, являются критерии, предложенные N.Anthonisen и соавт. [22]: появление или усиление

Таблица 1. Значение микроорганизмов в обострении ХОБЛ [16]

Микроорганизм	Частота обнаружения, %
<i>H. influenzae</i>	20–30
<i>S. pneumoniae</i>	10–15
<i>M. catarrhalis</i>	10–15
<i>P. aeruginosa</i>	5–10
<i>Enterobacteriaceae</i>	Редко
<i>H. parainfluenzae</i>	Редко
<i>S. aureus</i>	Редко
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	3–5
<i>M. pneumoniae</i>	1–2
Вирусы	
Риновирусы	20–25
Вирусы парагриппа	5–10
Вирусы гриппа	5–10
Респираторно-синцитиальный вирус	5–10
Коронавирусы	5–10
Аденовирусная инфекция	3–5
Человеческий метапневмовирус	3–5

одышки; увеличение объема отделяемой мокроты и усиление гнойности мокроты. Наличие всех трех указанных критериев описывается как 1-й тип, двух из них – как 2-й тип, одного – как 3-й тип обострения заболевания.

Терапевтические возможности

Назначение антибактериальных препаратов оправдано у пациентов с 1-м типом обострения ХОБЛ, так как в данном случае наиболее вероятно инфекционная природа обострения [1–2, 14]. Кроме того, показателями к назначению антимикробной терапии являются 2-й тип обострения ХОБЛ (при наличии гнойной мокроты), а также тяжелое обострение (т.е. сопровождаемое признаками острой дыхательной недостаточности). В последние годы появляются свидетельства того, что использование биологических маркеров воспалительного ответа может с успехом применяться для решения о назначении антибиотиков при обострении ХОБЛ. Так, повышение уровня С-реактивного белка более 10–15 мг/л при обострении ХОБЛ является чувствительным признаком бактериальной инфекции [2].

В настоящее время предлагается следующий подход [2, 14, 23] к назначению антибиотиков у больных, переносящих инфекционное обострение ХОБЛ. Антибиотиками выбора у пациентов с легким и среднетяжелым обострением ХОБЛ без факторов риска (менее 2 обострений заболевания в течение года, возраст до 65 лет, отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний, умеренные нарушения бронхиальной проходимости – ОФВ₁≥50% от должных значений) являются амоксициллин, «современные» макролиды (азитромицин, кларитромицин), цефуроксима аксетил, цефиксим.

У больных с тяжелой ХОБЛ и/или при наличии факторов риска (возраст 65 лет и старше, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения – 2 раз в год и более) рекомендуется применение респираторных фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) или ингибиторозащитных пенициллинов (амоксициллин/клавуланат).

Присутствие же факторов риска синегнойной инфекции (ОФВ₁<30% от должных значений, хроническое отделение гнойной мокроты, наличие бронхоэктазов, предшествующее выделение *P. aeruginosa* из мокроты) определяет выбор в пользу левофлоксацина в дозе 750 мг/сут или ципрофлоксацина.

Одним из важных факторов развития обострений ХОБЛ является вирусная инфекция. Доказано, что вакцинация противогриппозными вакцинами способна

снизить частоту тяжелых обострений ХОБЛ [24]. Таким образом, ежегодная вакцинация противогриппозными вакцинами должна проводиться всем пациентам, страдающим ХОБЛ.

Использование 23-валентной пневмококковой вакцины позволяет снизить частоту обострений ХОБЛ и развитие внебольничной пневмонии [25], в этой связи вакцинация рекомендована пациентам старших возрастных групп (>65 лет) и больным с тяжелой ХОБЛ (ОФВ₁<40%) вне зависимости от возраста. В исследовании *A Furumoto* и соавт. (2008 г.) было показано, что применение комбинированной вакцинации с использованием 23-валентной пневмококковой вакцины и вакцины против гриппа достоверно снижает частоту обострений ($p=0,022$) у пациентов с ХОБЛ по сравнению с моновакцинацией против гриппа [26].

В отношении профилактического применения антибиотикотерапии с целью уменьшения частоты и выраженности обострений ХОБЛ до настоящего времени не утихают дискуссии. В ряде исследований была доказана эффективность химиопрофилактики, показаны целевые группы (пациенты с частыми обострениями более 4 раз в год) [27–28], однако в других действенность данного метода подвергается серьезному сомнению [29–30]. Стоит заметить, что указанные исследования проводились достаточно давно, и, возможно, дальнейшие исследования позволят определить целевые группы и показания для химиопрофилактики обострений ХОБЛ. Так, в недавно проведенном исследовании, включившем 1142 пациента с ХОБЛ при ежедневном приеме азитромицина 250 мг/сут в течение 1 года отмечалось снижение частоты обострений [31]. Однако пока эксперты программы GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) не рекомендуют широкое профилактическое использование антибиотиков при ХОБЛ [1].

В настоящее время пристальное внимание в программах ведения больных с частыми инфекционными обострениями ХОБЛ уделяется бактериальным лизатам. Интерес к данным препаратам связан в том числе с новыми формами, получаемыми с помощью механического лизиса. При механическом лизисе происходит разрушение бактериальной клеточной стенки путем воздействия высокого давления, без присутствия химических веществ, растворяющих антигенные структуры.

В бактериальном лизате, полученном механическим лизисом, сохраняются поверхностные антигены фрагментов клеточной стенки, сти-

мулирующие как неспецифический, так и специфический иммунитет; крупнодисперсные антигены сохранены и лучше распознаются иммунной системой. Таким образом, бактериальные лизаты, полученные при помощи механического лизиса, имеют высокий иммуногенный потенциал, подтвержденный клиническими исследованиями.

В настоящее время опубликован целый ряд исследований, показавших профилактическую эффективность бактериальных лизатов при ХОБЛ. Так, в рамках открытого наблюдательного исследования [32] оценивалась эффективность препарата Исмиген® (в состав которого входят бактериальные лизаты 13 штаммов микроорганизмов – 6 серотипов *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaena*, *Streptococcus pyogenes*,

Streptococcus viridians, *S. aureus*, *Neisseria catarrhalis*) у пациентов, страдающих ХОБЛ. Период наблюдения за больными составил 2 года. В исследовании были включены 57 пациентов старше 75 лет, которые не получали профилактической терапии в 1-й год наблюдения, напротив, на следующий год те же самые пациенты получали Исмиген® в соответствии со стандартным режимом лечения.

Было установлено, что профилактический прием препарата сопровождался снижением частоты обострений на 60% по сравнению с контрольным периодом. Кроме того, абсолютное количество дней антибиотикотерапии по поводу обострений ХОБЛ снизилось с 496 во время контрольного периода до 247 во время лечения [32]. Клинико-экономический анализ показал, что

Таблица 2. Наиболее вероятные возбудители обострения с учетом тяжести течения ХОБЛ и направления антибактериальной терапии [2]

Тяжесть течения ХОБЛ	ОФВ ₁ , %	Наиболее частые микроорганизмы	Выбор антибактериальных препаратов
ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения, без факторов риска	>50	<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i>	Амоксициллин, макролиды (азитромицин, кларитромицин), цефуроксима аксетил, цефиксим
ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения, с факторами риска*	>50	<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> Пенициллинрезистентные <i>S. pneumoniae</i>	Амоксициллин/клавуланат, респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, гемифлоксацин, моксифлоксацин)
ХОБЛ тяжелого течения	30–50	<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> Пенициллинрезистентные <i>S. pneumoniae</i> Энтеробактерии, грамотрицательные	Левофлоксацин, ципрофлоксацин и другие препараты с антисинегнойной активностью
ХОБЛ крайне тяжелого течения	<30	<i>H. influenzae</i> Пенициллинрезистентные <i>S. pneumoniae</i> Энтеробактерии, грамотрицательные <i>P. aeruginosa</i> **	Левофлоксацин, ципрофлоксацин и другие препараты с антисинегнойной активностью

*Факторы риска: возраст 65 лет и старше, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения (2 и более в год).

**Предикторы инфекции *P. aeruginosa*: частые курсы антибиотиков (>4 за последний год), ОФВ₁<30%, выделение *P. aeruginosa* в предыдущие обострения, частые курсы системных глюкокортикостероидов (>10 мг преднизолона в последние 2 нед), бронхоэктазы.

добавление к фармакотерапии больного ХОБЛ препарата Исмиген® сопровождается и экономическими преимуществами за счет снижения частоты обострений и уменьшения времени приема антибиотика.

В исследовании Cazzola и соавт. (2006 г.) была проведена оценка продолжительности и степени тяжести обострений ХОБЛ. В группе, получавшей Исмиген®, средняя продолжительность обострения составила 10,6 дня, в группе, получавшей плацебо, – 15,8 дня ($p < 0,05$). Таким образом, было показано, что применение Исмигена характеризуется снижением длительности обострений ХОБЛ на 34% по сравнению с плацебо [33]. Также было установлено, что общее число дней госпитализации было на 50% ниже в группе больных, получающих Исмиген®, что обеспечивает очевидные экономические преимущества его профилактического применения. В настоящее время опубликованы результаты метаанализа [34], которые указывают на существование положительной тенденции, связанной со снижением частоты обострений, при применении бактериального лизата (Исмиген®) у пациентов с ХОБЛ.

Литература

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. <http://www.goldcopd.org/>
2. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. М., 2014. http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php?clear_cache=Y
3. Roche N, Huchon G. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Prat* 2004; 54 (13): 1408–13.
4. Fuhrman C, Delmas M. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease in France. *Rev Mal Respir* 2010; 27 (2): 160–8.
5. World Health Report 2000. Health systems: improving performance. Annex table 3. 2000 World Health Organization. Geneva, Switzerland.
6. Mapel D, Chen J, George D et al. The cost of chronic obstructive pulmonary disease and its effects on managed care. *Manag Care Interface* 2004; 17 (4): 61–6.
7. Fein A, Fein AM. Management of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6 (2): 122–26.
8. Donaldson GC, Seemungal T, Bhowmik A et al. The relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847–52.
9. Nieuwoebner D. Relation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations to FEV(1) – An Intricate Tango. *Respiration* 2009; 77 (2): 229–35.
10. Soler-Cataluña J, Martinez-Garcia M, Sanches L et al. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med* 2009; 103 (5): 692–9.
11. Soler-Cataluña J, Martinez-Garcia M, Roman Sanches P et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; p. 925–31.
12. O'Donnell D, Parker C. COPD exacerbations: Pathophysiology. *Thorax* 2002; 57: 847–52.

13. Dusser D. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations and their impact on the long-term natural history of the disease. *Presse Med* 2008; 37 (11): 1599–603.
14. Синопальников А.И., Козлов П.С., Романовских А.Г., Рачина С.А. Инфекционное обострение ХОБЛ: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. *Рос. мед. вестн.* 2006; 11 (1): 4–18.
15. Selbi S. Bacteria in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *The Proceedings of the American Thoracic Society* 2004; 1: 109–14.
16. Selbi S, Murphy T. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 2355.
17. Murphy T, Parameswaran G. *Moraxella catarrhalis*, a human respiratory tract pathogen. *Clin Infect Dis* 2009; 49 (1): 124–31.
18. Diederer B, Van der Valk P, Khytmans J et al. The role of atypical respiratory pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 30: 240–4.
19. Kherad O, Rutschmann O. Viral Infections as a Cause of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Exacerbation. *Praxis* 2010; 99 (4): 235–40.
20. Lode H, Allewelt M, Balk S et al. A prediction model for bacterial etiology in acute exacerbations of COPD. *Infection* 2007; 35: 143–9.
21. Eller J, Ede A, Schaberg T et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998; 113 (6): 1542–8.
22. Antonissen NR, Manfreda J, Warren CP et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196–204.
23. Зайцев А.А. Обострение ХОБЛ. Практические рекомендации. Фарматека. 2014; 15: 51–7.
24. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C et al. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 2004; 125 (6): 2011–20.
25. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2003; 348 (18): 1747–55.
26. Furumoto A, Okbea Y, Chen M et al. Additive effect of pneumococcal vaccine and influenza vaccine on acute exacerbation in patients with chronic lung disease. *Vaccine* 2008; 26 (33): 4284–9.
27. Black P, Staykova T, Chacko E et al. Prophylactic antibiotic therapy for chronic bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 1: CD004105.
28. Murphy T, Selbi S. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Respir Dis* 1992; 146: 1067–83.
29. Fletcher C, Ball J, Carstairs L et al. Value of chemoprophylaxis and chemotherapy in early chronic bronchitis. A report to the Medical Research Council by their working party on trials of chemotherapy in early chronic bronchitis. *BMJ* 1966; 1 (5499): 1317–22.
30. Johnston R, McNeill R, Smith D et al. Five-year winter chemoprophylaxis for chronic bronchitis. *Br Med J* 1969; 4 (678): 265–9.
31. Albert R, Connett J, Bailey W et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 365: 689–98.
32. Cogo R, Rampoini A, Scivoletto G, Rippoli R. Prophylaxis for acute exacerbations of chronic bronchitis using an antibacterial sublingual vaccine obtained through mechanical lysis: a clinical and pharmacoeconomic study. *Acta Biomed* 2003; 2 (74): 81–7.
33. Cazzola M. A new bacterial lysate protects by reducing infectious exacerbations in moderate to very severe COPD. *Trends in medicine* 2006; 6 (3): 199–207.
34. Cazzola M, Anapurapu S, Page C. Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther* 2012; 25 (1): 62–8.