

Lindsay Lief and Jakob McSparron

Ban Dịch Của Bác Sĩ Trần Minh Thành- Khoa HSTC-CD

Page | 1

Bác Sĩ Hà Thị Phương Thao- Khoa Nội THTK

Bệnh Viện Đa Khoa Tỉnh Khánh Hòa

Một bệnh nhân nam 73 tuổi, hút thuốc 50 gói/ năm, tiền sử bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD) được thở oxy tại nhà và bệnh cơ tim thiếu máu cục bộ, bệnh nhân được đưa đến khoa cấp cứu (ED) trong tình trạng khó thở. BS ghi nhận 1 tuần khó thở tiến triển khi gắng sức và ho ngày càng nhiều kèm theo đờm mù. Anh ta phủ nhận tình trạng sốt, ớn lạnh, ho ra máu, khó thở kịch phát về đêm và phù 2 chi dưới. Anh ấy đã sử dụng thuốc giãn phế quản dạng hít vài lần mỗi ngày và đã tăng tốc độ dòng oxy bổ sung lên 4 lít/phút mà không có cải thiện đáng kể. Vào buổi sáng nhập viện, anh ấy khó thở, khó thở khi nghỉ ngơi. Thăm khám ghi nhận: không sốt, nhịp tim nhanh 110 nhịp/phút và tăng huyết áp lên đến 178/90 mmHg; Anh ta có tần số thở là 36 lần / phút và độ bão hòa oxy 85% với oxy canula 4 lít / phút. Một KMDM được thực hiện trong khi thở oxy cho thấy: pH 7,24, pCO₂ 60 mmHg, PO₂ 55 mmHg. Trong thăm khám ghi nhận: anh ấy tỉnh táo, trong tình trạng đau nhẹ, sử dụng các cơ hô hấp phụ để hít vào và thở ra. Ngoài ra ghi nhận khác đáng chú ý là nhịp tim nhanh, thở khô khè lan toa cuối kỳ thở ra hai bên và không có ran. X quang ngực cho thấy căng phồng phổi mà không có hình mờ khu trú.

CÂU HỎI

Phương pháp tiếp cận ngay lập tức với bệnh nhân suy hô hấp cấp tăng CO₂ máu là gì?

Bác Sĩ Trần Minh Thành- Khoa HSTC-CD
Bác Sĩ Hà Thị Phương Thao- Khoa Nội THTK
Bệnh Viện Đa Khoa Tỉnh Khánh Hòa

TRẢ LỜI

Thông khí áp lực dương không xâm lấn.

Thông khí áp lực dương không xâm nhập (NIPPV) là phương pháp hỗ trợ thông khí được ưa chuộng ở bệnh nhân suy hô hấp cấp thứ phát sau đợt cấp COPD (AECOPD). Bệnh nhân này được điều trị với bilevel NIPPV với áp lực hít vào là 12 cmH₂O và áp lực thở ra là 5 cmH₂O với nồng độ oxy là 50% qua mặt nạ mũi miệng. Độ bão hòa oxy của anh ấy được duy trì từ 88 đến 92%. Anh ta được cho 500 mg azithromycin tiêm tĩnh mạch và 60 mg methylprednisolone tiêm tĩnh mạch. Trong vòng vài giờ, nhịp hô hấp của anh ấy đã giảm xuống còn 22 lần/phút và anh ấy có vẻ thoải mái với việc cải thiện trong khí máu động mạch của mình.

NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ

CHẨN ĐOÁN VÀ TÁC ĐỘNG CỦA ĐỢT CẤP COPD

Lịch sử tự nhiên của COPD được nhân mạnh bởi các giai đoạn đợt cấp, trong đó bệnh nhân có các triệu chứng gia tăng và sử dụng nhiều nguồn lực chăm sóc sức khỏe hơn. Các triệu chứng phổ biến của AECOPD bao gồm tăng sản xuất đờm, ho và khó thở do tăng viêm đường thở, nút nhầy và bầy khí [1, 2]. Các đợt cấp của COPD có liên quan đến tỷ lệ tử vong là 10% trong bệnh viện, 43% sau 1 năm và 50% trong 5 năm tiếp theo [3–5]. Bản thân các đợt cấp có liên quan đến sự suy giảm từng bước chức năng phổi và chất lượng cuộc sống giảm sút [6]. Các tác nhân thường được xác định nhất đối với AECOPD là vi rút đường hô hấp, đặc biệt là vi rút Rhinovirus, cũng như vi khuẩn gây bệnh và tiếp xúc với môi trường.

NIPPV

NIPPV được chỉ định trong trường hợp suy hô hấp cấp thứ phát sau đợt cấp COPD [7, 8]. Mục tiêu của NIPPV trong bối cảnh này là giảm công thở, cải thiện thông khí, điều chỉnh tình trạng tăng CO₂ máu và ngăn ngừa việc đặt nội khí quản. NIPPV tránh được nhiều nguy cơ của thông khí xâm nhập (qua ống nội khí quản), bao gồm nguy cơ hít sặc, tụt huyết áp hoặc chấn thương khi soi thanh quản và đặt

ồng nội khí quản. Ngoài ra, NIPPV bảo vệ đường thở, có thể làm giảm nguy cơ viêm phổi liên quan đến máy thở và thường không cần dùng thuốc an thần. Độ bão hòa oxy mục tiêu trong đợt cấp COPD là 88–92%, có liên quan đến tỷ lệ tử vong thấp hơn so với hỗ trợ oxy không chuẩn độ [9].

NIPPV làm giảm tỷ lệ tử vong khi nhập viện trong đợt cấp COPD, thêm vào đó nó cũng giảm nhu cầu đặt nội khí quản và thời gian nằm viện [8, 10]. NIPPV cũng đã được chứng minh là làm giảm tần số hô hấp và cải thiện tình trạng nhiễm toan hô hấp [11].

Các cài đặt điển hình cho NIPPV trong đợt cấp COPD là bilevel positive pressure support, với áp lực hít vào được đặt ở 8–12 cm H₂O và áp lực thở ra được đặt ở 3–5 cm H₂O. Giao diện mặt nạ Oronasal (che miệng và mũi) thường được sử dụng do những lợi ích đã biết về thông số sinh lý và tính khả dụng rộng rãi. Nếu không được dung nạp, mặt nạ mũi hoặc đệm mũi có thể thoải mái hơn, với lưu ý rằng chúng thường có rò rỉ khí lớn hơn [12, 13]. Các giao diện mới hơn bao gồm các thiết bị Helmet có thể có thêm lợi ích, bao gồm sự thoải mái của bệnh nhân và khả năng uống trong khi được thông khí áp lực dương, nhưng không được sử dụng rộng rãi vào thời điểm này [14].

Các chỉ định và chống chỉ định tuyệt đối với NIPPV được liệt kê dưới đây. Bệnh nào do suy hô hấp tăng CO₂ không phải là chống chỉ định, nhưng cần theo dõi bệnh nhân thường xuyên để đảm bảo cải thiện tình trạng tri giác và tình trạng toan hô hấp trong những giờ đầu [15].

“Thất bại NIPPV” được mô tả tốt hơn với sự tiến triển hoặc thiếu cải thiện của suy hô hấp mặc dù đang NIPPV, thường dẫn đến thở máy xâm nhập (IMV) [16]. Khoảng 30% bệnh nhân AECOPD được điều trị bằng NIPPV thuộc loại này [17]. NIPPV thất bại có liên quan đến tỷ lệ tử vong cao. Tỷ lệ tử vong được báo cáo dao động từ 13,5% trong ICU đến 60,2% và cao hơn tỷ lệ tử vong của những người ban đầu được đưa vào IMV [17, 18].

THUỐC GIẢN PHẾ QUẢN

Thuốc giãn phế quản dạng hít là phương pháp điều trị chính trong đợt cấp COPD. Thuốc chủ vận beta tác dụng ngắn (ví dụ, albuterol) đã được chứng minh là thuốc giãn phế quản tác dụng nhanh và đáng tin cậy. Không có sự khác biệt nào về hiệu quả giữa thuốc chủ vận beta tác dụng ngắn và thuốc kháng cholinergic được cung cấp qua máy khi dung hoặc bình xịt định liều (MDI) [19], mặc dù máy phun khí dung có thể được ưu tiên sử dụng nếu bệnh nhân suy hô hấp và không thể tạo ra áp lực hít vào âm cần thiết để phân phối thuốc MDI tối ưu. Nair và cộng sự không tìm thấy sự khác biệt về đáp ứng giãn phế quản tối đa giữa liều 2,5 mg / 3 mL và 5 mg / 3 mL albuterol khi dung trong đợt cấp COPD [20].

Thuốc kháng cholinergic dạng hít tác dụng ngắn (ví dụ: ipratropium bromide) thường được sử dụng cùng với liệu pháp chủ vận beta dạng hít [7]. Dữ liệu được trộn lẫn xem liệu sự kết hợp của thuốc kháng cholinergic và chất chủ vận beta có tạo ra giãn phế quản vượt quá mức đơn độc hay không [21, 22].

Không khuyến cáo sử dụng tiêm tĩnh mạch methylxanthin hoặc thuốc chủ vận beta để điều trị đợt cấp COPD.

GLUCOCORTICOID

Tất cả bệnh nhân nhập viện điều trị AECOPD nên dùng glucocorticoid toàn thân. Liệu pháp này cải thiện chức năng phổi, giảm tỷ lệ thất bại trong điều trị, cải thiện các triệu chứng và giảm thời gian lưu trú [23, 24]. Một đánh giá có hệ thống đã thiết lập rằng mười bệnh nhân sẽ cần được điều trị bằng corticosteroid toàn thân để ngăn ngừa một lần điều trị thất bại [25]. Corticosteroid tiêm tĩnh mạch không có lợi thế hơn liệu pháp uống, trừ khi bệnh nhân không thể dung nạp thuốc uống [26, 27]. Nên ngừng uống steroid sau 5 ngày nếu bệnh nhân đã cải thiện về mặt lâm sàng. Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng duy nhất, liệu trình prednisone đường uống kéo dài 5 ngày trong AECOPD cho thấy hiệu quả không thua kém so với liệu trình 14 ngày [28].

Liều lượng lý tưởng của corticosteroid trong đợt cấp COPD vẫn chưa được biết rõ. Các hướng dẫn GOLD khuyến cáo liều tương đương 40 mg prednisone một lần mỗi ngày [7]. Các chiến lược liều dùng đã được công bố từ 40 mg prednisone một lần mỗi ngày đến 125 mg methylprednisolone đến bốn lần một ngày [7, 27, 29]. Steroid toàn thân, đặc biệt ở liều cao hơn, có liên quan đến tăng đường huyết [30].

KHÁNG SINH

Mặc dù không phải tất cả các đợt cấp COPD đều do vi khuẩn gây bệnh, nhưng kháng sinh được khuyến cáo cho tất cả các bệnh nhân có đợt cấp từ trung bình đến nặng, bao gồm tất cả các bệnh nhân cần nhập viện [7]. Thuốc kháng sinh đã được chứng minh là làm giảm thất bại điều trị trong các đợt cấp nặng [31].

Một số nỗ lực đã được thực hiện để xác định các nhóm phụ có thể được hưởng lợi từ kháng sinh: ví dụ, những bệnh nhân có đờm mủ, tăng protein phản ứng C (CRP) hoặc procalcitonin. Đờm mủ có thể liên quan đến nhiễm vi khuẩn, nhưng lợi ích lâm sàng của kháng sinh chưa được xác định một cách khách quan ở nhóm này [32, 33]. Clark và cộng sự. cho thấy CRP tăng cao không phân biệt một cách đáng tin cậy giữa các bệnh nhiễm trùng do vi rút và vi khuẩn nên không có ích trong việc hướng dẫn quyết định sử dụng kháng sinh [34]. Procalcitonin là một dấu ấn sinh học đầy hứa hẹn, có thể giúp phân biệt nhiễm trùng do vi khuẩn và vi rút [35]. Sử dụng kháng sinh có hướng dẫn của procalcitonin có kết quả tương tự nhưng ít sử dụng kháng sinh hơn trong AECOPD [35]. Tuy nhiên, dữ liệu gần đây bao gồm bệnh nhân bị viêm phổi hoặc AECOPD đã không thể lặp lại phát hiện này [36].

Sự lựa chọn kháng sinh cho đợt cấp COPD phải phản ánh kháng sinh đồ tại chỗ và mô hình kháng thuốc. Thời gian diễn hình là 5 ngày [7], có hiệu quả điều trị tương tự với liệu trình 7 và 10 ngày [37].

CAI THUỐC LÁ

Mặc dù không phải là phương pháp điều trị đợt cấp, việc cai thuốc lá cần được chú ý ở những bệnh nhân hút thuốc lá và đến cơ sở chăm sóc sức khỏe có các triệu chứng cấp tính. Cai thuốc lá có thể làm giảm 1/3 tần suất đợt cấp COPD [5].

Một số liệu pháp hiệu quả có sẵn có thể thúc đẩy việc kiêng hút thuốc kéo dài, mặc dù vậy sự kết hợp giữa được trị liệu với điều chỉnh hành vi là có bằng chứng mạnh mẽ nhất [38].

ĐƯỜNG VIÊN BÀNG CHỨNG

LOẠI BỎ CARBON DIOXIDE NGOÀI CƠ THỂ

Loại bỏ carbon dioxide ngoài cơ thể (ECCO2R) đề cập đến việc loại bỏ carbon dioxide (CO₂) khỏi máu thông qua thiết bị trao đổi khí ngoài cơ thể. Quá trình này, được khám phá ban đầu cho hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS), có thể là một phần của quá trình oxy hóa màng ngoài cơ thể qua tĩnh mạch (VV) thông thường (ECMO) hoặc ECMO qua động mạch (AV) [39]. Tuy nhiên, gần đây, các vòng mạch lưu lượng thấp hơn chỉ 0,3–1 L/phút đã được đề xuất cho mục đích loại bỏ CO₂, đặc biệt trong AECOPD để bổ sung NIPPV và ngăn ngừa nhu cầu đặt nội khí quản [39, 40]. Một phân tích hồi cứu so sánh 21 bệnh nhân AECOPD không cải thiện với NIPPV và sau đó được đặt nội khí quản với 21 bệnh nhân được điều trị bằng thiết bị hỗ trợ phổi ngoài cơ thể (PECLA). Không có sự khác biệt nào được ghi nhận trong ICU hoặc thời gian nằm viện, mặc dù những người được điều trị bằng PECLA đã giảm PCO₂, cải thiện pH và không cần dùng thuốc an thần, cho phép họ ăn, tập thể dục và giao tiếp [41].

Những tác giả khác đã đánh giá ECCO2R như một công cụ để tạo điều kiện rút nội khí quản ở bệnh nhân AECOPD với một số thành công, mặc dù với số lượng rất nhỏ: n = 5 và n = 20, tương ứng [42, 43]. Các nghiên cứu nhỏ khác đã được công bố với những lợi ích tương tự, nhưng đã báo cáo các biến chứng chảy máu đáng kể [44, 45]. Một nghiên cứu tổng hợp gần đây kết luận rằng ECCO2R đối với AECOPD vẫn còn đang thử nghiệm, ghi nhận cả lợi ích tiềm năng nhưng cũng có nguy cơ biến chứng nghiêm trọng [46]. Không có thử nghiệm ngẫu nhiên tiềm năng nào về chủ đề này đã được công bố, mặc dù một số thử nghiệm đang được tiến hành [40].

AECOPD VÀ HUYẾT KHỐI TẮC MẠCH

Tỷ lệ thuyên tắc phổi (PE) cao trong bối cảnh AECOPD không rõ, dao động từ 16–25% [47–49]. Một đánh giá hệ thống gần đây bao gồm 880 bệnh nhân cho thấy tỷ lệ hiện mắc là 16,1%, với phần lớn các cục máu đông nằm ở các động mạch gần chứ không phải ở các động mạch nhánh hạ phân thùy [49]. Trong phân tích này, bệnh nhân PE và AECOPD có thời gian nằm viện lâu hơn và tỷ lệ tử vong cao hơn. Mối liên hệ cơ học giữa AECOPD và bệnh huyết khối tắc mạch vẫn chưa rõ ràng tại thời điểm này, và không có mối liên hệ nhân quả nào được thiết lập giữa PE và AECOPD. Các bác sĩ lâm sàng nên duy trì mức độ cảnh giác cao đối với bệnh huyết khối tắc mạch khi chăm sóc bệnh nhân AECOPD vì mối liên quan đã biết và ý nghĩa đối với việc xử trí, đặc biệt là nhu cầu kháng đông.

Indications for NIPPV

Respiratory acidosis	pH < 7.35 with elevated PCO ₂
Respiratory distress	Noted accessory muscle use or signs of muscle fatigue
Severe dyspnea	Subjective report or validated scale (NRS, VAS)

Absolute contraindications for NIPPV

Patient is unable to tolerate
Respiratory or cardiac arrest
Diminished level of consciousness not explained by hypercapnia
Inability to handle respiratory secretions
High risk for aspiration (e.g., SBO)
Facial deformity preventing adequate seal

NGUỒN THAM KHẢO

1. Wedzicha JA, Seemungal TAR. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet*. 2007;370(9589):786–96.
 2. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1987;106(2):196–204.
 3. Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van Molken MP.
- Bác Sĩ Trần Minh Thành- Khoa HSTC-CD
Bác Sĩ Hà Thị Phương Thảo- Khoa Nội THTK
Bệnh Viện Đa Khoa Tỉnh Khánh Hòa

Vestbo J, Feenstra TL. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *Eur Respir J*. 2011;37(3):508–15.

4. Müllerova H, Maselli DJ, Locantore N, Vestbo J, Hurst JR, Wedzicha JA, et al. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest*. 2015;147(4):999–1007.

5. Stoller JK. Clinical practice. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2002;346(13):988–94.

6. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients

with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(5 Pt 1):1418–22.

7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Global Strategy for the Diagnosis Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2018;2018 Report.

8. Wedzicha JA, Calverley PMA, Albert RK, et al. Prevention of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. 2017;50:1–12.1602265

<https://doi.org/10.1183/13993003.02265-2016>.

9. Austin MA, Wills KE, Blizzard L,

Bác Sĩ Trần Minh Thành- Khoa HSTC-CD
Bác Sĩ Hà Thị Phương Thảo- Khoa Nội THTK
Bệnh Viện Đa Khoa Tỉnh Khánh Hòa

Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;341:c5462.

10. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 1995;333(13):817–22.

11. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FSF. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326(7382):185.

12. Navalesi P, Fanfulla F, Frigerio P, Gregoretti C, Nava S. Physiologic evaluation of noninvasive mechanical ventilation delivered with three types of masks in patients with chronic hypercapnic respiratory failure. *Crit Care Med*. 2000;28(6):1785–90.

13. Girault C, Briel A, Benichou J, Hellot MF, Dachmoui F, Tamion F, et al. Interface strategy during noninvasive positive pressure ventilation for hypercapnic acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2009;37(1):124–31.

14. Nava S, Navalesi P, Gregoretti C. Interfaces and humidification for noninvasive mechanical ventilation.

Respir Care. 2009;54(1):71–84.

15. Anton A, Guell R, Gomez J, Serrano J, Castellano A, Carrasco JL, et al. Predicting the result of noninvasive ventilation in severe acute exacerbations of patients with chronic airflow limitation. *Chest*. 2000;117(3):828–33.

16. Conti G, Antonelli M, Navalesi P, Rocco M, Buñi M, Spadetta G, 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(12):1701–7.

17. Confalonieri M, Garuti G, Cattaruzza MS, Osborn JF, Antonelli M, Conti G, et al. A chart of failure risk for noninvasive ventilation in patients with COPD exacerbation. *Eur Respir J*. 2005;25(2):348–55.

18. Stefan MS, Nathanson BH, Higgins TL, Steingrub JS, Lagu T, Rothberg MB, et al. Comparative effectiveness of noninvasive and invasive ventilation in critically ill patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med*. 2015;43(7):1386–94.

19. van Geffen WH, Douma WR, Stebos DJ, Kerstjens HA. Bronchodilators delivered by nebuliser versus pMDI with spacer or DPI for exacerbations of

COPD. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(8):CD011826.

20. Nair S, Thomas E, Pearson SB, Henry MT. A randomized controlled trial to assess the optimal dose and effect of nebulized albuterol in acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2005;128(1):48–54.

21. Cydulka RK, Emerman CL. Effects of combined treatment with glycopyrrolate and albuterol in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med*. 1995;25(4):470–3.

22. O'Driscoll BR, Taylor RJ, Horsley MG, Chambers DK, Bernstein A. Nebulised salbutamol with and without ipratropium bromide in acute airflow obstruction. *Lancet (London, England)*. 1989;1(8652):1418–20.

23. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1999;340(25):1941–7.

24. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, Dales R, Stiell IG, Ahuja J, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2003;348(26):2618–25.

25. Walters JAE, Gibson PG, Wood-Baker R, Hannay M, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;1
26. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HA, van den Berg JW. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. *Chest*. 2007;132(6):1741–7.
27. Lindenauer PK, Pekow PS, Lahti MC, Lee Y, Benjamin EM, Rothberg MB. Association of corticosteroid dose and route of administration with risk of treatment failure in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 2010;303(23):2359–67.
28. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(21):2223–31.
29. Bonilla Arcos D, Krishnan JA, Vandivier RW, Sevransky JE, Checkley W, Kiser TH, et al. High-dose versus low-dose systemic steroids in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review.

- Chronic Obstr Pulm Dis. 2016;3(2):580–8.
30. Woods JA, Wheeler JS, Finch CK, Pinner NA. Corticosteroids in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:421–30.
31. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD010257.
32. Miravittles M, Kruesmann F, Haverstock D, Perronneel R, Choudhri SH, Arvis P. Sputum colour and bacteria in chronic bronchitis exacerbations: a pooled analysis. *Eur Respir J*. 2012;39(6):1354–60.
33. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2000;117(6):1638–45.
34. Clark TW, Medina MJ, Batham S, Curran MD, Parmar S, Nicholson KG. C-reactive protein level and microbial aetiology in patients hospitalised with acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J*. 2015;45(1):76–86.
35. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Muller C, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD:

- a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest*. 2007;131(1):9-19.
36. Huang DT, Yealy DM, Filbin MR, Brown AM, Chang CH, Doi Y, et al. Procalcitonin-guided use of antibiotics for lower respiratory tract infection. *N Engl J Med*. 2018;379(3):236-49.
37. Falagas ME, Avgeri SG, Matthaiou DK, Dimopoulos G, Siempos II. Short- versus long-duration antimicrobial treatment for exacerbations of chronic bronchitis: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62(3):442-50.
38. van Eerd EA, van der Meer RM, van Schayck OC, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(8):CD010744.
39. Morelli A, Del Sorbo L, Pesenti A, Ranieri VM, Fan E. Extracorporeal carbon dioxide removal (ECCO2R) in patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2017;43(4):519-30.
40. Peltenuzzo T, Fan E, Del Sorbo L. Extracorporeal carbon dioxide removal in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Transl Med*. 2018;6(2):31.