



Применение ингаляционных антибиотиков как одна из мер борьбы с резистентностью бактерий (на примере кистозного фиброза)

А.В. ТАХТАМЫШЕВА

ГБУ «Центр первичной медико-санитарной помощи № 9 г. Донецка», г. Донецк, ДНР

РЕЗЮМЕ

В представленном обзоре анализируется 33 источника литературы по эффективности ингаляционных антибиотиков у пациентов с кистозным фиброзом и определению их влияния на резистентность бактерий.

Ключевые слова: ингаляционные антибиотики, муковисцидоз, кистозный фиброз, резистентность бактерий.

Для цитирования: Тахтамышева А.В. Применение ингаляционных антибиотиков как одна из мер борьбы с резистентностью бактерий (на примере кистозного фиброза) // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 1. – С. 82–86. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-1-82-86>

Treatment with Inhaled Antibiotics as One of the Measures to Combat Bacterial Resistance (Cystic Fibrosis is Used as an Example)

A.V. TAKHTAMYSHEVA

Donetsk Center for Primary Medical Sanitary Care no. 9, Donetsk, DPR

ABSTRACT

This review analyzes 33 publications on the effectiveness of inhaled antibiotics in patients with cystic fibrosis and evaluates their effect on bacterial resistance.

Key words: inhaled antibiotics, cystic fibrosis, bacterial resistance.

For citation: Takhtamysheva A.V. Treatment with inhaled antibiotics as one of the measures to combat bacterial resistance (cystic fibrosis is used as an example). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 1, pp. 82–86. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-1-82-86>

Для корреспонденции:

Тахтамышева Анна Валентиновна
E-mail: a.takhtamysheva@mail.ru

Correspondence:

Anna V. Takhtamysheva
Email: a.takhtamysheva@mail.ru

Для пациентов с кистозным фиброзом (КФ) эффективное воздействие на бактериальную флору является одним из важнейших факторов, влияющим на прогрессирование заболевания, чему препятствует развивающаяся резистентность к лекарственным препаратам. Одним из перспективных методов решения данной проблемы является изменение способа доставки лекарственных средств, а именно внедрение в практику ингаляционных антибиотиков. Воздействие непосредственно на очаг инфекции может снижать риск развития резистентности, а также частоту возникновения системных побочных реакций.

Поиск публикаций проведен в базах данных elibrary.ru, PubMed, Lancet за период 2012–2022 гг. Использовались следующие поисковые запросы: «ингаляционные антибиотики», «ингаляционный тобрамицин», «ингаляционный колистин», «муковисцидоз», «inhaled antibiotics», «inhaled colistin», «inhaled tobramycin», «cystosis fibrosis». В анализ включены обзоры литературы, клинические иссле-

дования, клинические испытания, мета-анализы, всего – 33 публикации за период 2012– 2022 гг.

Применение ингаляционных антибиотиков

Ингаляционная антибактериальная терапия (ИАТ) является оптимальным выбором при некоторых легочных инфекциях. На сегодняшний день в РФ зарегистрированы два ингаляционных антибиотика: тобрамицин (Тоби® Подхалер®, Тобрамицин ПСК, Тобрамицин-Гобби, Брамитоб) и колиместат натрия (Колиметат, Колимистин, Колистимет АФ). У обоих, согласно аннотации, одно показание – длительное лечение хронической легочной инфекции, вызванной *Pseudomonas aureginosa* у пациентов с муковисцидозом в возрасте от 6 лет и старше. Однако практика успешного применения данных препаратов у пациентов с бронхоэктазами, микобактериозами, нозокомиальной пневмонией, находящихся на ИВЛ, позволяет расширить спектр применения данных лекарственных препаратов

[25, 2]. Описаны случаи успешного применения препаратов, не предназначенных для ингаляционного использования, через небулайзер при лечении нозокомиальных пневмоний, микобактериозов [3, 14]. Применение ИАТ может снижать риск развития резистентности бактерий за счет достижения более высоких концентраций лекарственного вещества непосредственно в очаге инфекции благодаря быстрому достижению максимальной ингибирующей концентрации (МИК) [31]. За последние годы возрос интерес к еще одному показателю, влияющему на эффективность антибиотиков – их способности проникать в эпителиальную выстилку легких, при этом ингаляционные антибиотики имеют ряд преимуществ перед пероральными и парентеральными [32]. Проникая в эпителиальную выстилку, препарат останавливает рост биопленок бактерий, что крайне важно в борьбе с резистентностью [23, 22]. Также за счет целенаправленного воздействия на легкие снижается вероятность токсических реакций, возникающих при системном воздействии [18].

Трудности при использовании ингаляционных антибиотиков

Применение ингаляционных антибиотиков сопряжено с рядом затруднений.

Во-первых, не существует единого мнения о способах доставки лекарственного вещества. Ингаляции могут осуществляться при помощи небулайзера или через дозирующий порошковый ингалятор (ДПИ). Каждый из способов имеет свои преимущества и недостатки. Небулайзер не требует совершения особого ингаляционного маневра, то есть пациент дышит спокойно, в привычном темпе, без дополнительных усилий, что важно при лечении детей и людей с выраженной дыхательной недостаточностью [7]. Однако ингаляции с помощью небулайзера более длительны, могут занимать от 10 до 20 минут, требуется время на подготовку и очистку устройства. Неправильная очистка небулайзера сопряжена с риском загрязнения и дополнительного инфицирования. К тому же, для разных ингаляционных антибиотиков требуются разные типы небулайзеров, некоторые требуют регулярного технического обслуживания или замены. ДПИ не громоздки, ингаляции не требуют длительного времени и специального обслуживания, но необходим особый ингаляционный маневр, что подразумевает обучение пациента и контроль техники ингаляций. Из-за этого ДПИ не подходит для пациентов с выраженной легочной недостаточностью [28].

Во-вторых, точный расчет дозы препарата, достигающей дистальных отделов дыхательных путей, невозможен, что значительно снижает контроль эффективности лечения [4]. В настоящее время отсутствуют тесты *in vitro* для оценки реакции па-

циента на ингаляционную антибактериальную терапию. Имеются указания на то, что определение чувствительности к противомикробным препаратам может играть роль в руководстве терапией, но какие именно тесты лучше всего коррелируют друг с другом, еще предстоит изучить в клинических исследованиях или на животных моделях [10].

Ингаляционные антибиотики при муковисцидозе

Муковисцидоз (кистозный фиброз) – заболевание, характеризующееся хронической инфекцией дыхательных путей с прогрессирующим снижением функции легких [12]. На протяжении жизни больные муковисцидозом сталкиваются с различной патогенной флорой, но наиболее распространены и опасными являются *Staphylococcus aureus*, *P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *MRSA*. Было доказано, что данные инфекции связаны со значительным снижением функции легких и высокой летальностью. Связано это в основном с формированием резистентных штаммов бактерий, плохо поддающихся стандартной этиотропной терапии [13]. В большинстве исследований, посвященных длительному применению ингаляционных антибиотиков, не удалось доказать возникновение приобретенной резистентности у пациентов с муковисцидозом, что дает большие надежды в борьбе с устойчивостью. Кроме тобрамицина и колиместат натрия, зарегистрированных в РФ, в Европе зарегистрированы ингаляционные формы азтреонам-лизина и левофлоксацина. Последний вызывает особый интерес, так как в настоящее время продолжаются исследования фазы III для оценки безопасности и эффективности ингаляционного левофлоксацина по сравнению с более изученным тобрамицином [11, 6]. Данные, полученные в ходе этих испытаний, вероятнее всего, будут иметь решающее значение для внедрения ингаляционного левофлоксацина в рутинную практику разных стран [27].

Хроническое инфицирование *P. aeruginosa* является основным показанием к применению ингаляционных антибиотиков. При КФ наблюдается активная выработка мукоидных агентов с последующим образованием альгината и биопленки, что приводит к снижению функции легких и формированию резистентных штаммов [29]. Ингаляции тобрамицина в растворе для ингаляций 300 мг или в капсулах с порошком для ингаляций – 112 мг (4 капсулы) дважды в сутки интермиттирующими курсами («включение/выключение»: 28 дней приема, 28 дней перерыв) неоднократно показали свою эффективность в лечении хронического воспаления, вызванного *Pseudomonas aeruginosa*, как клинически (уменьшение симптомов, повышение ОФВ1), так и лабораторно (снижение содержания либо отсутствие возбудителя в мокроте) [5, 21, 1].

Недостатком данной схемы является возобновление или ухудшение клинической симптоматики в период «выключения» у некоторых пациентов [8]. При применении данной схемы лечения повышения частоты резистентности возбудителя не отмечено [21, 29]. Распространенным приемом является дополнение приема пероральных или парентеральных антибиотиков ингаляционными [16, 25].

Нередко при лечении муковисцидоза приходится прибегать к применению препаратов *off-label*, то есть вне инструкции. Антибиотики, предназначенные для инъекционного введения, применяя ингаляционно, чаще с помощью *mesh*-небулайзеров [33, 19, 16]. В мировой практике таким образом применяют амикацин, ванкомицин, цефтазидим, меропенем, имипенем [26, 9, 15, 24, 17]. Данные препараты оказались клинически эффективными и снижали концентрацию возбудителя в мокроте. Однако инъекционные формы препаратов часто содержат фенол и не подходят по физико-хими-

ческим свойствам для создания аэрозоля, также при их применении у пациентов может возникнуть бронхоспазм [20].

Заключение

Хотя в настоящее время точно не известно, получают ли пациенты с муковисцидозом больше пользы от аэрозольной терапии, чем от пероральной или парентеральной, тем не менее, очевидно, что системное воздействие на пациентов сведено к минимуму, а следовательно, и снижен риск системных побочных реакций. Аэрозольная терапия является перспективным методом и может уменьшить бремя лечения пациентов с муковисцидозом. Существуют данные о клинической эффективности ингаляционных антибиотиков, при этом вопрос формирования резистентности бактерий остается открытым ввиду отсутствия точных методов определения чувствительности к препаратам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации по ведению пациентов с кистозным фиброзом (муковисцидозом). Москва; 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/372_2 [Дата обращения 10 декабря 2023г.]
2. Кузовлев А. Н., Мороз В. В., Голубев А. М., Половников С. Г. Ингаляционные антибиотики в лечении тяжелой нозокомиальной пневмонии // Общая реаниматология. – 2013. – Т. 9. – № 6. – С. 61-70. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-61>
3. Чукина М. А., Лукина М. В., Андрущишина Т. Б., и др. Ингаляционное применение амикацина у пациентов с нозокомиальной пневмонией в отделении интенсивной терапии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т. 18. – № 1. – С. 137-144.
4. Bassetti M., Luyt C.E., Nicolau D.P., Pugin J. Characteristics of an ideal nebulized antibiotic for the treatment of pneumonia in the intubated patient // *Ann Intensive Care*. – 2016. – Vol.6, № 1. – P.35. <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0140-x> PMID: 27090532
5. Choi J., Novak K., Thompson R. Evaluation of Inhaled Tobramycin in Early Eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in Infants With Cystic Fibrosis // *J Pediatr Pharmacol Ther*. – 2020. – Vol.25, №8. – P.709-716. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-25.8.709> PMID: 33214782
6. ClinicalTrials.gov: NCT01270347 Trial of Aeroquin Versus Tobramycin Inhalation Solution (TIS) in Cystic Fibrosis (CF) Patients (TIS) Available at: <https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT01270347> [Accessed 15 Dec 2022].
7. Daniels T., Mills N., Whitaker P. Nebuliser systems for drug delivery in cystic fibrosis // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2013. – Vol.30, № 4. – P.CD007639. <https://doi.org/10.1002/14651858> PMID:23633344
8. Dasenbrook E.C., Konstan M.W., VanDevanter D.R. Association between the introduction of a new cystic fibrosis inhaled antibiotic class and change in prevalence of patients receiving multiple inhaled antibiotic classes // *J Cyst Fibros*. – 2015. – Vol.14, №3. – P.370-5. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.11.005> PMID: 25496726
9. Dezube R., Jennings M.T., Rykiel M., Diener-West M., Boyle M.P., Chmiel J.F., Dasenbrook E.C. Eradication of persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis // *J Cyst Fibros*. – 2019. – Vol.18, №3. – P.357-363. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.07.005> PMID: 30131297
10. Ekkelenkamp M.B., Díez-Aguilar M., Tunney M.M., Elborn J.S., Fluit A.C., Cantón R. Establishing Antimicrobial Susceptibility Testing Methods and Clinical Breakpoints for Inhaled Antibiotic Therapy // *Open Forum Infect Dis*. // 2022. – Vol.9, №4. – P.ofac082. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac082> PMID: 35265731

REFERENCES

1. *Klinicheskiye rekomendatsii po vedeniyu patsiyentov s kistoznym fibrozom (mukovistsidozom)*. [Guidelines on management of cystic fibrosis patients]. Moscow, 2021. Available: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/372_2 Accessed December 10, 2023.
2. Kuzovlev A.N., Moroz V.V., Golubev A.M., Polovnikov S.G. Inhaled antibiotics in the treatment of nosocomial pneumonia. *Obschaya Reanimatologiya*, 2013, vol. 9, no. 6, pp. 61-70. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-61>
3. Chukina M.A., Lukina M.V., Andruschishina T.B. et al. Inhaled amikacin in patients with nosocomial pneumonia in the intensive care unit. *Vestnik Smolenskoy Gosudarstvennoy Meditsinskoy Akademii*, 2019, vol. 18, no. 1, pp. 137-144. (In Russ.)
4. Bassetti M., Luyt C.E., Nicolau D.P., Pugin J. Characteristics of an ideal nebulized antibiotic for the treatment of pneumonia in the intubated patient. *Ann. Intensive Care*, 2016, vol. 6, no. 1, pp. 35. <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0140-x> PMID: 27090532
5. Choi J., Novak K., Thompson R. Evaluation of inhaled tobramycin in early eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in infants with cystic fibrosis. *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.*, 2020, vol. 25, no. 8, pp. 709-716. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-25.8.709> PMID: 33214782
6. ClinicalTrials.gov: NCT01270347 Trial of aeroquin versus tobramycin inhalation solution (TIS) in cystic fibrosis (CF) patients (TIS). Available: <https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT01270347> Accessed December 15, 2022
7. Daniels T., Mills N., Whitaker P. Nebuliser systems for drug delivery in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2013, vol. 30, no. 4, pp. CD007639. <https://doi.org/10.1002/14651858> PMID:23633344
8. Dasenbrook E.C., Konstan M.W., VanDevanter D.R. Association between the introduction of a new cystic fibrosis inhaled antibiotic class and change in prevalence of patients receiving multiple inhaled antibiotic classes. *J. Cyst. Fibros.*, 2015, vol. 14, no. 3, pp. 370-5. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.11.005> PMID: 25496726
9. Dezube R., Jennings M.T., Rykiel M., Diener-West M., Boyle M.P., Chmiel J.F., Dasenbrook E.C. Eradication of persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.*, 2019, vol. 18, no. 3, pp. 357-363. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.07.005> PMID: 30131297
10. Ekkelenkamp M.B., Díez-Aguilar M., Tunney M.M., Elborn J.S., Fluit A.C., Cantón R. Establishing antimicrobial susceptibility testing methods and clinical breakpoints for inhaled antibiotic therapy. *Open Forum Infect. Dis.*, 2022, vol. 9, no. 4, pp. ofac082. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac082> PMID: 35265731

11. Elborn J.S., Flume P.A., Cohen F., Loutit J., VanDevanter D.R. Safety and efficacy of prolonged levofloxacin inhalation solution (APT-1026) treatment for cystic fibrosis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* airway infection // *J Cyst Fibros.* – 2016. – Vol.15, №5. – P.634-40. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.01.005> PMID: 26935334
12. Goetz D., Ren C.L. Review of Cystic Fibrosis // *Pediatr Ann.* – 2019. – Vol.48, №4. – P.e154-e161. <https://doi.org/10.3928/19382359-20190327-01> PMID: 30986316
13. Hatziagorou E., Orenti A., Drevinek P., Kashirskaya N., Mei-Zahav M., De Boeck K; ECFSPR. Electronic address: ECFSPR-Patient.Registry@uz.kuleuven.ac.be; ECFSPR. Changing epidemiology of the respiratory bacteriology of patients with cystic fibrosis-data from the European cystic fibrosis society patient registry // *J Cyst Fibros.* – 2020. – Vol.19, № 3. – P.376-383. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.08.006> PMID: 31492646
14. Henriette Zweijpenning S.M., Chiron R., Essink S., Schildkraut J., Akkerman O.W., Aliberti S., Altenburg J., Arets B., van Braeckel E., Delaere B., Gohy S., Haarman E., Lorent N., McKew G., Morgan L., Wagner D., van Ingen J., Hoefsloot W. Safety and Outcomes of Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Mycobacterium abscessus Pulmonary Disease: A NTM-NET study // *Chest.* – 2022. – Vol.162, №1. – P.76-81. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.01.015> PMID: 35063454
15. Hoo Z.H., Curley R., Campbell M.J., Walters S.J., Hind D., Wildman M.J. Accurate reporting of adherence to inhaled therapies in adults with cystic fibrosis: methods to calculate "normative adherence" // *Patient Prefer Adherence.* – 2016. – Vol. 23, №10. – P.887-900. <https://doi.org/10.2147/PPA.S105530> PMID: 27284242
16. Jennings M.T., Boyle M.P., Weaver D., Callahan K.A., Dasenbrook E.C. Eradication strategy for persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in individuals with cystic fibrosis-the PMEP trial: study protocol for a randomized controlled trial // *Trials.* – 2014. – № 15. – P.223. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-15-223> PMID: 24925006
17. Jones L.A., Doucette L., Dellon E.P., Esther C.R., McKinzie C.J. Use of inhaled imipenem/cilastatin in pediatric patients with cystic fibrosis: A case series // *J Cyst Fibros.* – 2019. – Vol.18, №4. – P.e42-e44. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.04.017> PMID: 31060800
18. Karampitsakos T., Papaioannou O., Kaponi M., Kozanidou A., Hillas G., Stavropoulou E., Bours D., Dimakou K. Low penetrance of antibiotics in the epithelial lining fluid. The role of inhaled antibiotics in patients with bronchiectasis // *Pulm Pharmacol Ther.* – 2020. – №60. – P.101885. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2019.101885> PMID: 31891761
19. Kiefer A., Bogdan C., Melichar V.O. Successful eradication of newly acquired MRSA in six of seven patients with cystic fibrosis applying a short-term local and systemic antibiotic scheme // *BMC Pulm Med.* – 2018. – Vol.18, №1. – P.20. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0588-6> PMID: 29370836
20. Kuzovlev, A. N. Inhaled Antibiotics in Reanimatology: Problem State and Development Prospects (Review) / A. N. Kuzovlev, A. V. Grechko // *General Reanimatology.* – 2017. – Vol. 13. – № 5. – P. 69-84. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2017-5-69-84>
21. Langton Hewer S.C., Smyth A.R. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – Vol. 4, №4. – P.CD004197. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004197.pub5> PMID: 28440853
22. Lebeaux D., Chauhan A., Rendueles O., Beloin C. From in vitro to in vivo Models of Bacterial Biofilm-Related Infections // *Pathogens.* – 2013. – Vol 2, № 2. – P.288-356. <https://doi.org/10.3390/pathogens2020288> PMID: 25437038
23. Lebeaux D., Ghigo J.M., Beloin C. Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics // *Microbiol Mol Biol Rev.* – 2014. – Vol.78, 3. – P. 510-43. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00013-14> PMID: 25184564
24. Møller R., Nielsen B.U., Faurholt-Jepsen D., Katzenstein T.L., Skov M., Philipsen L.K.D., Pressler T., Johansen H.K., Qvist T. Use of inhaled antibiotics among Danish patients with cystic fibrosis // *Pediatr Pulmonol.* – 2022. – Vol.57, №7. – P.1726-1734. <https://doi.org/10.1002/ppul.25942> PMID: 35478387
25. Quon B.S., Goss C.H., Ramsey B.W. Inhaled antibiotics for lower airway infections // *Ann Am Thorac Soc.* – 2014. – Vol.11, № 3. – P.425-34. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201311-395FR> PMID: 24673698
26. Riveiro V., Casal A., Álvarez-Dobaño J.M., Lourido T., Suárez-Artme P., Rodríguez-García C., Ferreiro L., Toubes M.E., Valdés L. Response to inhaled ceftazidime in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis and chronic bronchial infection unrelated to *Pseudomonas aeruginosa*. – *Clin Respir J.* – 2022. – Vol. 16, №11. – P. 768-773. <https://doi.org/10.1111/crj.13534> PMID: 36017771
11. Elborn J.S., Flume P.A., Cohen F., Loutit J., VanDevanter D.R. Safety and efficacy of prolonged levofloxacin inhalation solution (APT-1026) treatment for cystic fibrosis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* airway infection. *J. Cyst. Fibros.*, 2016, vol. 15, no. 5, pp. 634-40. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.01.005> PMID: 26935334
12. Goetz D., Ren C.L. Review of cystic fibrosis. *Pediatr. Ann.*, 2019, vol. 48, no. 4, pp. e154-e161. <https://doi.org/10.3928/19382359-20190327-01> PMID: 30986316
13. Hatziagorou E., Orenti A., Drevinek P., Kashirskaya N., Mei-Zahav M., De Boeck K; ECFSPR. Changing epidemiology of the respiratory bacteriology of patients with cystic fibrosis-data from the European cystic fibrosis society patient registry. *J. Cyst. Fibros.*, 2020, vol. 19, no. 3, pp. 376-383. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.08.006> PMID: 31492646
14. Henriette Zweijpenning S.M., Chiron R., Essink S., Schildkraut J., Akkerman O.W., Aliberti S., Altenburg J., Arets B., van Braeckel E., Delaere B., Gohy S., Haarman E., Lorent N., McKew G., Morgan L., Wagner D., van Ingen J., Hoefsloot W. Safety and outcomes of amikacin liposome inhalation suspension for Mycobacterium abscessus pulmonary disease: A NTM-NET study. *Chest*, 2022, vol. 162, no. 1, pp. 76-81. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.01.015> PMID: 35063454
15. Hoo Z.H., Curley R., Campbell M.J., Walters S.J., Hind D., Wildman M.J. Accurate reporting of adherence to inhaled therapies in adults with cystic fibrosis: methods to calculate "normative adherence". *Patient Prefer Adherence*, 2016, vol. 23, no. 10, pp. 887-900. <https://doi.org/10.2147/PPA.S105530> PMID: 27284242
16. Jennings M.T., Boyle M.P., Weaver D., Callahan K.A., Dasenbrook E.C. Eradication strategy for persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in individuals with cystic fibrosis – the PMEP trial: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2014, no. 15, pp. 223. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-15-223> PMID: 24925006
17. Jones L.A., Doucette L., Dellon E.P., Esther C.R., McKinzie C.J. Use of inhaled imipenem/cilastatin in pediatric patients with cystic fibrosis: A case series. *J. Cyst. Fibros.*, 2019, vol. 18, no. 4, pp. e42-e44. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.04.017> PMID: 31060800
18. Karampitsakos T., Papaioannou O., Kaponi M., Kozanidou A., Hillas G., Stavropoulou E., Bours D., Dimakou K. Low penetrance of antibiotics in the epithelial lining fluid. The role of inhaled antibiotics in patients with bronchiectasis. *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 2020, no. 60, pp. 101885. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2019.101885> PMID: 31891761
19. Kiefer A., Bogdan C., Melichar V.O. Successful eradication of newly acquired MRSA in six of seven patients with cystic fibrosis applying a short-term local and systemic antibiotic scheme. *BMC Pulm. Med.*, 2018, vol. 18, no. 1, pp. 20. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0588-6> PMID: 29370836
20. Kuzovlev A.N. Inhaled Antibiotics in Reanimatology: Problem State and Development Prospects (Review). A.N. Kuzovlev, A.V. Grechko. *General Reanimatology*, 2017, vol. 13, no. 5, pp. 69-84. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2017-5-69-84>
21. Langton Hewer S.C., Smyth A.R. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2017, vol. 4, no. 4, pp. CD004197. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004197.pub5> PMID: 28440853
22. Lebeaux D., Chauhan A., Rendueles O., Beloin C. From in vitro to in vivo Models of Bacterial Biofilm-Related Infections. *Pathogens*, 2013, vol. 2, no. 2, pp. 288-356. <https://doi.org/10.3390/pathogens2020288> PMID: 25437038
23. Lebeaux D., Ghigo J.M., Beloin C. Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 2014, vol. 78, 3, pp. 510-43. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00013-14> PMID: 25184564
24. Møller R., Nielsen B.U., Faurholt-Jepsen D., Katzenstein T.L., Skov M., Philipsen L.K.D., Pressler T., Johansen H.K., Qvist T. Use of inhaled antibiotics among Danish patients with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.*, 2022, vol. 57, no. 7, pp. 1726-1734. <https://doi.org/10.1002/ppul.25942> PMID: 35478387
25. Quon B.S., Goss C.H., Ramsey B.W. Inhaled antibiotics for lower airway infections. *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 2014, vol. 11, no. 3, pp. 425-34. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201311-395FR> PMID: 24673698
26. Riveiro V., Casal A., Álvarez-Dobaño J.M., Lourido T., Suárez-Artme P., Rodríguez-García C., Ferreiro L., Toubes M.E., Valdés L. Response to inhaled ceftazidime in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis and chronic bronchial infection unrelated to *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin. Respir. J.*, 2022, vol. 16, no. 11, pp. 768-773. <https://doi.org/10.1111/crj.13534> PMID: 36017771

27. Stockmann C., Sherwin C.M., Ampofo K., Spigarelli M.G. Development of levofloxacin inhalation solution to treat *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis // *Ther Adv Respir Dis.* – 2014. – Vol.8, № 1. – P. 13-21. <https://doi.org/10.1177/1753465813508445> PMID: 24334337
28. Tiddens H.A., Bos A.C., Mouton J.W., Devadason S., Janssens H.M. Inhaled antibiotics: dry or wet? // *Eur Respir J.* – 2014. – Vol.44, № 5. – P.1308-18. <https://doi.org/10.1183/09031936.00090314> PMID: 25323242.
29. Vázquez-Espinosa E., Girón R.M., Gómez-Punter R.M., García-Castillo E., Valenzuela C., Cisneros C., Zamora E., García-Pérez F.J., Ancochea J. Long-term safety and efficacy of tobramycin in the management of cystic fibrosis // *Ther Clin Risk Manag.* – 2015. – № 11. – P.407-15. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S75208> PMID: 25792839
30. Wang M., Ridderberg W., Hansen C.R., Høiby N., Jensen-Fangel S., Olesen H.V., Skov M., Lemming L.E., Pressler T., Johansen H.K., Nørskov-Lauritsen N. Early treatment with inhaled antibiotics postpones next occurrence of *Achromobacter* in cystic fibrosis // *J Cyst Fibros.* – 2013. – Vol.12, № 6. – P. 638-43. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.04.013> PMID: 23727271
31. Weldrick P.J., Hardman M.J., Paunov V.N. Enhanced Clearing of Wound-Related Pathogenic Bacterial Biofilms Using Protease-Functionalized Antibiotic Nanocarriers // *ACS Appl Mater Interfaces.* – 2019. – Vol.11, 47. – P.43902-43919. <https://doi.org/10.1021/acsami.9b16119> PMID: 31718141
32. White L., Mirrani G., Grover M., Rollason J., Malin A., Suntharalingam J. Outcomes of *Pseudomonas* eradication therapy in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis // *Respir Med.* – 2012. – Vol. 106, № 3. – P.356-60. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.11.018> PMID: 22204744.
33. Zobell J.T., Epps K.L., Young D.C., Montague M., Olson J., Ampofo K., Chin M.J., Marshall B.C., Dasenbrook E. Utilization of antibiotics for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis // *Pediatr Pulmonol.* – 2015. – Vol. 50, №6. – P. 552-9. <https://doi.org/10.1002/ppul.23132> PMID: 25559432
27. Stockmann C., Sherwin C.M., Ampofo K., Spigarelli M.G. Development of levofloxacin inhalation solution to treat *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis. *Ther. Adv. Respir. Dis.*, 2014, vol. 8, no. 1, pp. 13-21. <https://doi.org/10.1177/1753465813508445> PMID: 24334337
28. Tiddens H.A., Bos A.C., Mouton J.W., Devadason S., Janssens H.M. Inhaled antibiotics: dry or wet? *Eur. Respir. J.*, 2014, vol. 44, no. 5, pp. 1308-18. <https://doi.org/10.1183/09031936.00090314> PMID: 25323242
29. Vázquez-Espinosa E., Girón R.M., Gómez-Punter R.M., García-Castillo E., Valenzuela C., Cisneros C., Zamora E., García-Pérez F.J., Ancochea J. Long-term safety and efficacy of tobramycin in the management of cystic fibrosis. *Ther. Clin. Risk Manag.*, 2015, no. 11, pp. 407-15. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S75208> PMID: 25792839
30. Wang M., Ridderberg W., Hansen C.R., Høiby N., Jensen-Fangel S., Olesen H.V., Skov M., Lemming L.E., Pressler T., Johansen H.K., Nørskov-Lauritsen N. Early treatment with inhaled antibiotics postpones next occurrence of *Achromobacter* in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.*, 2013, vol. 12, no. 6, pp. 638-43. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.04.013> PMID: 23727271
31. Weldrick P.J., Hardman M.J., Paunov V.N. Enhanced Clearing of Wound-Related Pathogenic Bacterial Biofilms Using Protease-Functionalized Antibiotic Nanocarriers. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2019, vol. 11, 47, pp. 43902-43919. <https://doi.org/10.1021/acsami.9b16119> PMID: 31718141
32. White L., Mirrani G., Grover M., Rollason J., Malin A., Suntharalingam J. Outcomes of *Pseudomonas* eradication therapy in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir. Med.*, 2012, vol. 106, no. 3, pp. 356-60. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.11.018> PMID: 22204744
33. Zobell J.T., Epps K.L., Young D.C., Montague M., Olson J., Ampofo K., Chin M.J., Marshall B.C., Dasenbrook E. Utilization of antibiotics for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.*, 2015, vol. 50, no. 6, pp. 552-9. <https://doi.org/10.1002/ppul.23132> PMID: 25559432

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Центр первичной медико-санитарной помощи № 9»
283005, ДНР, г. Донецк, ул. Диккенса, 1

Тахтамышева Анна Валентиновна

Врач-терапевт

Тел. +7 (925) 600-13-08

+7 (949) 376-72-53

E-mail: a.takhtamysheva@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Donetsk Center for Primary Medical Sanitary Care no. 9,
1 Dikkens St., Donetsk, 283005, DPR

Anna V. Takhtamysheva

General Practitioner

Phone: +7 (925) 600-13-08

+7 (949) 376-72-53

Email: a.takhtamysheva@mail.ru

Поступила 03.02.2023

Submitted as of 03.02.2023