
АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ: ЕВРОПЕЙСКИЙ КОНСЕНСУС

***Antibiotic therapy against Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis:
a European consensus***

*G. Döring**, *S.P. Conway***, *H.G.M. Heijerman#*, *M.E. Hodson##*,
N. Hoiby###, *A. Smyth+*, *D.J. Touw++*, для Консенсусного комитета

* Hygiene-Institut, University of Tübingen, Tübingen, Germany,

** St James' & Seacroft Hospital, Regional Adult Cystic Fibrosis Unit, Leeds, UK,

Ziekenhuis Leyenburg, Den Haag, the Netherlands,

Royal Brompton Hospital, The Cardiothoracic Institute, London, UK,

Laboratory Centre, Klinisk Mikrobiologisk afdeling, Copenhagen, Denmark,

+ Dept of Paediatrics, Nottingham City Hospital, Nottingham, UK,

++ Academic Hospital Vrije Universiteit, Dept of Pharmacy, Amsterdam, the Netherlands.

Eur Respir J 2000; 16: 749–767

РЕЗЮМЕ

Муковисцидоз (МВ) является наиболее распространенным летальным наследственным заболеванием с аутосомно-рецессивным наследованием у лиц европеоидной расы. Большинство больных МВ страдает хроническими респираторными инфекциями, связанными с оппортунистическим бактериальным патогеном *Pseudomonas aeruginosa*. До сих пор у клиницистов нет единого мнения по поводу антибиотикотерапии *P. aeruginosa* у больных МВ. Данный консенсус, разработанный на совещании 34 европейских экспертов, содержит ответы на 24 важных вопроса по этой проблеме. Эти вопросы касаются следующих аспектов: диагностика колонизации *P. aeruginosa* в легких при МВ; влияние *P. aeruginosa* на клинический статус больных МВ; оценка чувствительности *P. aeruginosa* к антибиотикам и важность этой оценки для клиницистов; выбор между монотерапией и комбинированной терапией; развитие микробной резистентности; достижение оптимальной концентрации антибиотиков в дыхательных путях; влияние субтерапевтической концентрации антибиотиков на *P. aeruginosa*; заключение по фармакокинетике антибиотиков у больных МВ; рекомендации по дозам, интервалам между дозами и длительности терапии; токсические побочные эффекты, связанные с повторной антибиотикотерапией. Экспертный совет сформулировал заключение по применению фторхинолонов у детей с МВ, по применению небулизированных антибиотиков и возможности профилактики легочной колонизации *P. aeruginosa* при МВ с помощью антибиотикотерапии. Рассмотрены проблемы антибиотикотерапии на дому и в стационаре, сформулировано заключение по регулярной поддерживающей терапии и терапии по необходимости, составлены рекомендации по выбору разных путей введения антибиотиков при разных клинических ситуациях. Наконец, рассмотрены факторы, определяющие выбор антибиотика, дозы и длительности антибиотикотерапии при муковисцидозе, а также разработаны рекомендации по дизайну будущих исследований антибиотиков в терапии легочной инфекции *P. aeruginosa* у больных муковисцидозом.

Ключевые слова: антибактериальная терапия, консенсус, муковисцидоз, *Pseudomonas aeruginosa*

Данный документ отражает результаты Европейской консенсусной конференции, которая проходила в Ар-тимино (Тоскана, Италия) в ноябре 1999 г. с участием 34 экспертов по антибиотикотерапии *Pseudomonas aeruginosa* у пациентов с муковисцидозом, организованной Европейским обществом муковисцидоза. Целью конференции была разработка консенсусного документа по антибиотикотерапии *P. aeruginosa* у пациентов с муковисцидозом на основании современных данных.

Муковисцидоз (МВ) распространен во всем мире и встречается практически во всех этнических группах. У европейцев МВ является наиболее распространенным летальным заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования [1]. Примерно 1 из каждых 25 европейцев является гетерозиготным носителем гена заболевания, частота клинически выраженного заболевания составляет примерно 1 случай на 2500 живых новорожденных [1], а распространенность оценивается примерно в 50 000 диагностированных пациентов во всем мире. Причиной МВ являются мутации в одном гене 7-й хромосомы, который кодирует МВ-трансмембранный регулятор проводимости (МВТР) [2]. Белок МВТР представляет собой связанный с мембраной циклический аденозинмонофосфат(цАМФ)-регулируемый хлорный канал, который, как предполагается, регулирует другие ионные каналы в клеточной мембране [3]. На сегодня идентифицировано более 800 различных мутаций, однако наиболее распространенной является мутация с исчезновением фенилаланина в позиции 508 в аминокислотной последовательности, которая встречается у ~66% всех пациентов с МВ в мире. Мутации МВТР влияют на эпителиальный транспорт ионов и воды, преимущественно в клетках респираторного, желудочно-кишечного, гепатобилиарного и репродуктивного трактов. В дыхательных путях больных МВ снижение уровня секреции воды и ионов хлора приводит к образованию вязкого секрета и нарушению мукоцилиарного клиренса [3].

Ключевым клиническим признаком МВ является хроническая респираторная инфекция, которая может начинаться в первые годы жизни [4–6]. Начиная с первых клинических описаний МВ легочная инфекция рассматривается как ведущий фактор заболеваемости и смертности, связанный с преждевременной смертью 90% пациентов [5]. Легочные инфекции при МВ уникальны – развиваются на основе специфического для МВ базисного дефекта, ограничиваются дыхательными путями и протекают хронически с прогрессирующим поражением тканей вследствие хронического воспаления.

Pseudomonas aeruginosa – грамотрицательная бактерия, которая также вызывает инфекции при тяжелых ожогах, раке и параплегии [7] и является наиболее часто описываемым оппортунистическим патогеном

у пациентов с МВ. Эта бактерия встречается повсеместно и выявляется во многих естественных и искусственных водных резервуарах [8]. Водные резервуары, загрязненные людьми или животными, например сточными водами, являются наиболее типичными средовыми источниками *P. aeruginosa*. У здоровых людей *P. aeruginosa* обнаруживается редко и в ограниченные периоды времени.

P. aeruginosa чаще других патогенов выделяются из образцов мокроты или бронхоальвеолярного лаважа больных МВ всех возрастных групп [5, 9, 10]. У многих детей с МВ инфекции дыхательных путей развиваются на самых ранних этапах жизни. По эпидемиологическим данным Организации муковисцидоза США (Cystic Fibrosis Foundation), основанным на обследовании около 20 000 больных МВ, 29,8% пациентов в возрастной группе 2–5 лет и 81,3% пациентов в возрастной группе 26–30 лет инфицированы *P. aeruginosa* [5]. Сходные показатели получены в европейских странах [10]. Суммарная распространенность инфекции *P. aeruginosa* при МВ оценивается в 8%.

На основании эпидемиологических исследований с применением разных методов типирования *P. aeruginosa* предполагается, что инфекция может передаваться пациентам с МВ при непосредственном контакте с другими пациентами. Дополнительный возможный путь передачи *P. aeruginosa* пациентам с МВ – через зараженные средовые резервуары [8].

В центрах МВ пациенты с МВ, инфицированные *P. aeruginosa*, изолируются от других пациентов для ограничения распространения перекрестной инфекции [11]. Дополнительно рекомендуется предпринимать меры по обеззараживанию резервуаров *P. aeruginosa*, включая небулайзеры [12] и другое медицинское оборудование, раковины, унитазы и стоматологические инструменты. Подчеркивается необходимость дезинфекции рук пациентов с МВ и персонала стационара [8]. Проведены исследования по вакцинации против *P. aeruginosa* у пациентов с МВ [13]. Хотя в большинстве исследований вакцины оказались неэффективными в профилактике легочной инфекции у пациентов с МВ [14, 15], назначение конъюгированной вакцины полисахаридного экзотоксина А может иметь определенную клиническую пользу [16]. В настоящее время в Европе продолжается мультицентровое исследование бивалентной вакцины *P. aeruginosa* с участием более 500 пациентов с МВ [17].

ПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ИНФЕКЦИИ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* У ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Пути внедрения бактерий в нижние дыхательные пути пациентов с МВ точно не установлены. Предполагается, что патоген попадает в нижние дыхательные пути с пассажем из ротовой или носовой полости. Причина специфического взаимодействия *P. aeruginosa* с эпителием легких при МВ пока неизвестна, хотя предложено несколько гипотез для объяснения этого феномена. Возможно, это обусловлено связыванием *P. aeruginosa* с компонентами слизистого слоя на верхушке ресничек и невозможностью удаления густого слизистого секрета из дыхательных путей [18]. Колонизация *P. aeruginosa* в дыхательных путях пациентов с МВ запускает воспалительную реакцию с высвобождением большого числа цитокинов, таких как интерлейкин-8, которые обладают хемотаксисом к полиморфно-ядерным лейкоцитам (нейтрофилам).

Если немукцидная *P. aeruginosa* высевается преимущественно в культурах *in vitro* из орофарингеальных образцов больных МВ, взятых вскоре после начала инфекции, то мукоидная *P. aeruginosa*, характеризующаяся формированием покрытых экзополисахаридами (альгинат) микроколоний (рост по типу биофильма), выявляется практически во всех случаях хронической инфекции [9]. Мукоидная *P. aeruginosa* более устойчива к фагоцитозу [19] и может ограничивать пенетрацию антибиотиков. Мукоидная *P. aeruginosa* часто неподвижна – такой фенотип стойко сохраняется в богатой питательными веществами, преимущественно анаэробной среде.

Патогенез хронической легочной инфекции *P. aeruginosa* при МВ классифицируется как реакция гиперчувствительности III типа, характеризующаяся выработкой специфических антител к множеству бактериальных антигенов, иммунных комплексов и нейтрофилов [9, 20]. Разрушающиеся нейтрофилы образуют большие области гноя вокруг стойко сохраняющихся бактерий, что может приводить к полной обструкции дыхательных путей. Объемы высвобождающихся в больших количествах внеклеточных лизосомальных сериновых протеиназ значительно превосходят эндогенные антипротеиназные возможности. Считается, что прогрессирующее протеолитическое нарушение различных защитных механизмов в совокупности с деструкцией эндобронхиальной ткани является основной причиной значительного снижения показателей прогнозируемой продолжительности жизни пациентов с МВ [20].

ДИАГНОЗ ЛЕГОЧНОЙ ИНФЕКЦИИ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* И ЕЕ КЛИНИЧЕСКАЯ ДИНАМИКА У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Для диагностики легочной инфекции *P. aeruginosa* у пациентов с МВ обычно используются образцы мокроты, гипофарингеального или эндоларингеального отсоса либо культуры из глубоких отделов глотки, предпочтительно после физиотерапии легких или – как альтернативный метод – после ингаляции гипертонического (3%) солевого раствора. *P. aeruginosa* хорошо растет в стандартных лабораторных средах, таких как 5% агар из овечьей крови или шоколадный агар [21, 22]. Селективные среды, такие как цетримидный агар, стимулируют изоляцию *P. aeruginosa* от других видов бактерий. Лабораторные чашки инкубируют при температуре 35 °С в 5% CO₂-атмосфере в течение 24 часов. *P. aeruginosa* легко идентифицируется на основании характерной морфологии колоний и стандартных микробиологических методов [21, 22]. Изоляты *P. aeruginosa* могут различаться по морфотипам, включая мукоидный, гладкий, шероховатый, карликовый и мелкий варианты колоний, причем разные морфологические типы у одного пациента могут различаться по чувствительности к антибиотикам [22, 23]. Однако разные морфотипы, как правило, принадлежат одному генотипу. Время, необходимое для идентификации *P. aeruginosa* и оценки ее чувствительности к антибиотикам при использовании образцов мокроты, составляет 3–4 дня. Однако мелкие варианты колоний могут вырастать лишь через 48 часов после культивации в агаре, в связи с чем могут оставаться невыявленными при рутинной диагностике [24]. Окрашенные по Граму мазки материала от пациентов используются не только для идентификации бактерий, но и для выявления нейтрофилов и сквамозных эпителиальных клеток, а также для оценки адекватности образцов мокроты.

У пациентов без отхождения мокроты высокоинформативны орофарингеальные культуры *P. aeruginosa* [25]. Однако при посевах образцов из горла возможны ложноотрицательные результаты, поэтому необходимы дополнительные диагностические инструменты. В этом контексте особенно показаны чувствительные серологические тесты на антигены *P. aeruginosa*, такие как перекрестный иммуноэлектрофорез, радиоиммунный анализ (RIA) и иммуноферментный анализ (ELISA) [26]. Выявление *P. aeruginosa* в культурах из горла и негативные титры антител *P. aeruginosa* помогают дифференцировать раннюю колонизацию и хроническую инфекцию. У пациентов с МВ колонизация/инфекция *P. aeruginosa* может начинаться уже на первом году жизни [3, 4, 6, 10, 27]. Считается, что раннее терапевтическое вмешательство может замедлить связанное с *P. aeruginosa* прогрессирующее повреждение легких либо даже предотвратить или отсрочить развитие хронической инфекции.

Показано, что клиническое прогрессирование заболевания легких с ухудшением показателей объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) продолжается даже после исчезновения *P. aeruginosa* из образцов мокроты, что указывает на возможную связь заболевания легких в том числе и с другими бактериями [28]. Более того, эпидемиологические данные свидетельствуют, что развитие инфекции *P. aeruginosa* ограничивается по мере увеличения степени предшествующего поражения легких [29], а также указывают на то, что *P. aeruginosa*, хотя и приводит к определенному снижению ОФВ₁, не вызывает внезапного ухудшения функции легких у пациентов с МВ [30]. Очевидно, что некоторые пациенты устойчивы к последствиям колонизации *P. aeruginosa* и не обнаруживают снижения функции легких в течение многих лет. Такие пациенты часто, хотя и не всегда, являются носителями немуконидных штаммов *P. aeruginosa*, у них отсутствуют или выявляются лишь низкие титры антител к бактериям, а мокрота выделяется в малых количествах или вовсе не продуцируется.

Однако у большинства пациентов с МВ, продуцирующих мокроту и пораженных мукоидной *P. aeruginosa*, инфекция вызывает немедленное и более быстрое снижение функции легких в сравнении с больными МВ без инфекции *P. aeruginosa* [9]. В связи с этим была сформулирована гипотеза о том, что неконтролируемое развитие инфекции приводит к прогрессирующему тяжелому поражению легких, дыхательной недостаточности и смерти. Косвенным доказательством этой гипотезы служит факт значительного увеличения объемов мокроты после начала инфекции *P. aeruginosa*. Увеличение объема мокроты коррелирует с повышением степени воспаления, увеличением числа нейтрофилов и повышением высвобождения сериновых протеиназ, а следовательно, с нарастанием тяжести обструкции легких и поражения легочной ткани. Однако не все клиницисты согласны с таким описанием патофизиологии легочной инфекции *P. aeruginosa*, потому что обострения легочного процесса по другим причинам могут сопровождаться сходными клиническими изменениями.

Целесообразность применения антибиотиков для терапии легочной инфекции *P. aeruginosa* у пациентов с МВ вызывает сомнения лишь у отдельных исследователей. При терапии антибиотиками обострений инфекции *P. aeruginosa* у пациентов с МВ краткосрочный клинический эффект лечения был сравним с группой плацебо [31]. Отсутствие изменений в количестве колоний из образцов мокроты во время и

после внутривенной антибиотикотерапии послужило основанием для следующего заключения: у пациентов с МВ антипсевдомонадная терапия требует более критической бактериологической и клинической оценки [32].

Однако в ряде других исследований различных антибиотиков в отношении инфекции *P. aeruginosa* у пациентов с МВ получены положительные результаты в отношении клинического статуса, функции легких, количества колоний *P. aeruginosa* в мокроте, показателей воспаления, качества жизни и нутритивного статуса больных МВ. Эпидемиологические данные свидетельствуют, что функция легких является наиболее информативным маркером выживаемости [29], а положительное влияние антибиотиков на функцию легких показано во многих исследованиях [33, 34]. На основании установленных корреляций между степенью улучшения функции легких и степенью снижения плотности *P. aeruginosa* в образцах мокроты [34] можно предположить, что улучшение функции легких является прямым эффектом антибиотикотерапии. Однако в аспекте отдаленного эффекта лечения оценка влияния антибиотикотерапии инфекции *P. aeruginosa* более затруднительна, так как до сих пор не было выполнено ни одного длительного контролируемого исследования. Более того, проведение таких исследований представляется проблематичным без четко определенных терапевтических стратегий, а также в связи со сложностью терапии и ограниченностью популяции пациентов.

МВ характеризуется полиморфными клиническими проявлениями, и за последние 40 лет разработано множество разных стратегий терапии. Следовательно, трудно доказать, что именно антибиотикотерапия обеспечивает значительное улучшение показателей выживаемости у пациентов с МВ в некоторых странах. Помимо антибиотиков увеличению ожидаемой продолжительности жизни больных МВ способствует прогресс в области муколитической терапии, физиотерапии дыхательных путей, оптимизация нутритивных стратегий, включая применение препаратов панкреатических ферментов. Медиана выживаемости пациентов с МВ в США увеличилась с 14 лет в 1969 г. до 31,3 года в 1996 г. [5]. В 1995 г. в Дании вероятность выживания до 40-летнего возраста у больных МВ была 83,3% [35]. Такое улучшение показателей выживаемости коррелирует с внедрением в Дании метода ранней антибактериальной терапии *P. aeruginosa* [35].

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* К АНТИБИОТИКАМ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

Традиционно в большинстве случаев решение о терапии легочной инфекции *P. aeruginosa* у пациентов с МВ является эмпирическим и базируется отчасти на возрасте больного, тяжести заболевания и прошлом опыте, без учета профиля чувствительности *P. aeruginosa* к антибиотикам. Профиль бактериальной чувствительности (или резистентности) к антибиотикам определяется *in vitro* с помощью относительно простого диско-диффузного метода, который позволяет получить качественные результаты в соответствии с установленными контрольными точками, или с применением количественных методов разведения (разведение в агаре, микроразведение в бульоне, макроразведение в бульоне). С помощью автоматизированного метода микроразведения в бульоне можно оценить синергические эффекты комбинаций разных антибиотиков, что позволяет оптимизировать выбор режимов антибиотикотерапии у пациентов с МВ [36].

Тестирование смешанной культуры на материале мокроты, содержащей чувствительные изоляты, позволяет получить надежные данные по чувствительности к антибиотикам при значительной экономии времени и стоимости лабораторных исследований [23]. Если мокрота содержит резистентные штаммы, то более подходящим считается метод тестирования изолированных морфотипов [23].

Использование данных о чувствительности *P. aeruginosa* к антибиотикам в клинической терапии пациентов с МВ сопряжено с рядом проблем:

- 1) из одного образца мокроты часто выделяются множественные морфотипы с разной чувствительностью к антибиотикам [22, 23];
- 2) традиционное определение резистентности к антибиотикам, основанное на сравнении сывороточных концентраций препаратов и минимальных ингибирующих концентраций (МИК) *in vitro*, неприемлемо для ингаляционной антибиотикотерапии легочных инфекций при МВ [37];
- 3) при росте *P. aeruginosa* по типу биофильма требуются в 100–1000 раз более высокие концентрации определенного антибиотика в сравнении с тестированием антибиотика при немукцидном варианте этого патогена [38].

Тем не менее при тестировании некоторых антибиотиков установлена более высокая резистентность немуккоидных изолятов в сравнении с мукоидными [39].

Остается неясным, следует ли назначать пациентам с МВ длительные курсы терапии антибиотиками, по отношению к которым выявляется резистентность *P. aeruginosa* в соответствии с критериями, принятыми в Европе или Северной Америке. Фактические данные по профилям чувствительности *P. aeruginosa* к антибиотикам отсутствуют в Европе, но могут быть получены из баз данных по больным МВ.

Если антибиотикотерапия начинается до установления профиля чувствительности к антибиотикам, то после уточнения профиля показана соответствующая коррекция терапии.

Хронические инфекции *P. aeruginosa* при МВ требуют многократных курсов антибиотикотерапии, что сопряжено с возрастающим риском формирования резистентности к используемым препаратам. Соответственно, *P. aeruginosa* часто демонстрирует резистентность к более старым препаратам, которые используются чаще, чем недавно разработанные антибиотики [40–42].

В исследованиях небулизированных антибиотиков у пациентов с МВ также установлено развитие варьирующей в широких пределах резистентности изолятов *P. aeruginosa* в мокроте во время и после лечения [33, 43–47]. Например, в исследовании ингаляционного тобрамицина выявлено, что через 3 месяца приема препарата в дозе 600 мг 3 раза в сутки число пациентов со штаммами *P. aeruginosa* с показателями МИК > 8 мкг/мл тобрамицина увеличилось с 29 до 73% [47]. Поэтому были проведены исследования интермиттирующего режима ингаляций тобрамицина [33, 45, 46]. При использовании такого метода процент пациентов с *P. aeruginosa* с показателями МИК > 16 мкг/мл тобрамицина увеличился только с 13 до 25%. В следующем открытом исследовании терапии тобрамицином в суточной дозе 600 мг длительностью более 18 месяцев увеличение МИК тобрамицина не сопровождалось ухудшением функции легких [48].

Сообщается, что резистентность микроорганизмов обратима и со временем чувствительность к антибиотикам восстанавливается, если прекращается селективное действие препарата, – этот феномен был обозначен как «адаптивная резистентность» [49]. Механизмы адаптивной резистентности предположительно связаны с более медленным ростом резистентных колоний *P. aeruginosa* в сравнении с чувствительными колониями. В целом немуккоидная *P. aeruginosa* более резистентна к антибиотикам, чем мукоидная [39]. Соответственно, после завершения курса антибиотикотерапии чувствительные организмы будут превышать резистентные формы. Одним из методов профилактики резистентности *P. aeruginosa* к антибиотикам может быть частая смена одних антипсевдомонадных антибиотиков на другие.

Развитие резистентных микроорганизмов не обязательно приводит к неудовлетворительному эффекту повторных курсов терапии [41, 44, 47, 50, 51]. Тем не менее хорошо известен факт образования мультирезистентных штаммов *P. aeruginosa* у пациентов с МВ. Современные эпидемиологические данные по распространенности резистентной *P. aeruginosa* у пациентов с МВ в странах Европы отсутствуют, за исключением Италии [52] и Дании [53].

Скорость развития резистентности зависит от механизма действия антибиотика [54], особенно при длительных курсах монотерапии. В частности, отмечаются высокая распространенность резистентных к цефтазидиму штаммов *P. aeruginosa* в небольшой популяции пациентов с МВ, получавших монотерапию этим антибиотиком в течение 5 лет [55, 56]. Это значит, что монотерапия антибиотиками менее предпочтительна, чем комбинированная терапия специфичными в отношении *P. aeruginosa* антибиотиками с разными механизмами действия. Например, β-лактамы антибиотиков, такие как пенициллины и цефалоспорины, нарушают биосинтез в клеточной стенке бактерий; новобиоцин и хинолоны подавляют синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), воздействуя на топоизомеразы; рифампицин подавляет контролируемый ДНК синтез рибонуклеиновых кислот (РНК); аминогликозиды, а также хлорамфеникол, эритромицин, клиндамицин и тетрациклины подавляют синтез белка, связываясь с рибосомальными участками бактерий или подавляя активность рибосомальных ферментов [57].

Однако при сравнении внутривенной терапии тикарциллином и тобрамицином с цефтазидимом вероятность развития резистентности к группе антибиотиков тикарциллин/тобрамицин значительно ниже, чем при монотерапии цефтазидимом [58]. В других исследованиях показано, что комбинированное применение тобрамицина и β-лактамы антибиотиков не позволяет предотвратить образование резистентных штаммов [59, 60]. Предполагается низкий риск развития резистентности во время аэрозольной терапии колистином, однако опубликованных доказательств пока недостаточно. Тем не менее у пациентов с МВ широко используется комбинированная терапия антибиотиками.

В сущности, после антибиотикотерапии у пациентов с МВ может происходить естественный отбор резистентных патогенов. Однако пока не получено никаких доказательств повышенного уровня селекции резистентных к тобрамицину бактериальных патогенов, включая *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas* и *Alcaligenes xylosoxidans*, при интермиттирующей ингаляционной терапии тобрамицином в сравнении со стандартной антибактериальной терапией [37]. В то же время наблюдалось повышение частоты изоляции *Candida albicans* и *Aspergillus* spp. в терапевтической группе в сравнении с группой плацебо [37]. В предыдущем исследовании аэрозольного колистина в терапии больных МВ таких изменений не наблюдалось [43]. Клиническая значимость этих данных остается неясной, так как сведений по отдаленным исходам у пациентов с МВ, получавших ингаляционный тобрамицин в течение нескольких лет, пока не получено.

ПРОНИКНОВЕНИЕ АНТИБИОТИКОВ В СЕКРЕТЫ БРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА И ФАРМАКОКИНЕТИКА АНТИБИОТИКОВ У ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Считается, что антибиотики проникают в бронхиальные секреты из крови путем пассивной диффузии в соответствии с градиентом концентрации [61]. Аминогликозиды плохо проникают через липидные мембраны и в бронхиальные секреты, а их распределение преимущественно ограничивается внеклеточной жидкостью. Хотя тобрамицин обладает наиболее выраженной из всех изученных аминогликозидов проникающей способностью в бронхиальные секреты [62, 63], при парентеральном введении тобрамицина требуются сравнительно высокие дозы. В связи с этим в целях поддерживающей терапии обычно рекомендуется назначать ингаляционные формы аминогликозидов. При внутривенной терапии дозы аминогликозидов требуют коррекции в соответствии с сывороточными концентрациями вследствие их токсичности и эффективности, поэтому дозы этих препаратов могут варьировать у разных пациентов. Для коррекции доз можно использовать математическую модель [64], которая, однако, недоступна во многих центрах. Практический метод предусматривает оценку минимальной и пиковой концентрации аминогликозидов в сыворотке.

Таблица 1. Рекомендуемые дозы антибиотиков для терапии легочной инфекции *P. aeruginosa* у пациентов с муковисцидозом

Антибиотики	Способ введения	Доза мг/кг/сут	Назначений в день, n	Максимальная суточная доза, г
Амикацин*	в/в	30	2	–
Азтреонам	в/в	150	4	8
	в/в	100	непрерывно	8
Цефепим	в/в	100–150	2–3	6
Цефтазидим	в/в	150–250	3–4	12
Цефтазидим	в/в	100–150	непрерывно	12
Ципрофлоксацин	перорально	30	2–3	1,5–2,25
Колистин	ингаляционно	80–160**	1–2	0,320**
Сульфометат	в/в	160**	3	0,48
Имипенем/циластатин	в/в	50–100	3–4	4
Меропенем	в/в	60–120	3	6
	в/в	60	непрерывно	3
Нетилмицин*	в/в	10	2	–
Тикарциллин	в/в	500–750	4	30
Тобрамицин*	в/в	10	2	–
	ингаляционно	150–300**	1–2	0,6

* доза основана на измерениях сывороточных концентраций;

** абсолютная доза (в зависимости от возраста и ситуации).

Эти рекомендации могут не входить в число официально одобренных дозовых рекомендаций в разных странах.

Данные по концентрациям в дыхательных путях аминогликозидов [47, 65] и других антибиотиков [66, 67] ограничены и зависят от способа введения препаратов [67]. При однократном суточном приеме амикацин

и тобрамицин достигают более высоких концентраций в дыхательных путях в сравнении с многократным суточным введением [68]. Однако вопрос о широком применении однократного суточного дозирования остается нерешенным. В соответствии с клиническим опытом ингаляционное применение препаратов при обострениях оказывается малоэффективным, поэтому предпочтение отдается внутривенной терапии [69]. Необходимы дальнейшие исследования для сравнения эффективности внутривенной и ингаляционной антибиотикотерапии при обострениях.

Пенициллин и цефалоспорины плохо проникают в бронхиальные секреты, их концентрации в мокроте обычно составляют от 3 до 15% от концентраций в плазме [70]. Исходя из минимальной ингибирующей концентрации цефтазидима, подавляющей 90% тестируемых штаммов (МИК_{90}) *P. aeruginosa*, равной 8 мкг/мл, количество препарата, необходимое для парентерального введения каждые 6 часов, будет равно 300 мг/кг [70]. Однако при непрерывном введении можно ограничиться значительно более низкими дозами. Пенициллины и цефалоспорины обычно назначаются внутривенно. При внутривенном введении разных классов антибиотиков, кроме аминогликозидов, не требуется мониторинга сывороточных концентраций в связи с широкими терапевтическими индексами. Рекомендуемые дозы антибиотиков представлены в таблице 1.

При пероральном приеме ципрофлоксацина концентрации препарата в мокроте составляют 46–90% от концентраций в плазме [64, 71]. Фторхинолоны назначаются внутривенно или перорально. Предпочтение обычно отдается пероральному способу приема в связи с хорошим всасыванием этих антибиотиков. Внутривенное применение обходится значительно дороже и менее удобно для пациентов. Колистин в ингаляциях широко используется для поддерживающей терапии и эрадикации ранней колонизации/инфекции *P. aeruginosa*. Вследствие химических особенностей препарата, который в процессе гидролиза высвобождает активное вещество, циклический полипептид, анализ концентраций колистина в дыхательных путях невозможен, поэтому оптимальные терапевтические уровни колистина неизвестны. Препарат эффективен в интервале доз от 1 миллиона единиц 2 раза в сутки [43] до 2 миллионов единиц 3 раза в сутки [72]. Колистин был эффективным при парентеральном введении пациентам с мультирезистентной инфекцией *P. aeruginosa* [73, 74].

Наряду с проблемой пенетрации в бронхиальные секреты затруднения при терапии антибиотиками могут также возникать в связи с образованием пробок. При МВ пробки обычно образуются отрицательно заряженными гликопротеинами и ДНК. С этими образованиями могут связываться другие макромолекулы и положительно заряженные аминогликозиды, такие как тобрамицин [75–78]. В связи с этим ингаляциям аминогликозидов или колистина должно предшествовать адекватное очищение дыхательных путей. Данных о связывании фторхинолонов с электрически заряженными макромолекулами пока не получено. Цефтазидим связывается с мокротой лишь в незначительной степени [78]. Еще одно препятствие на пути антибиотиков к внешней клеточной мембране *P. aeruginosa* при МВ – мукоидная экзополисахаридная (альгинатная) матрица [79]. Для оценки степени пенетрации цефтазидима в слизистые пробки разработаны специальные модели *in vitro* [64]. В целом очень трудно добиться бактерицидных концентраций антибиотиков в МВ-пробках. Предполагается, что в большинстве случаев удастся достичь лишь субингибирующих концентраций. Такие же проблемы связаны с доставкой антибиотиков в плохо вентилируемые области легких.

Субингибирующие концентрации антибиотиков могут положительно влиять на клинический статус и функцию легких пациентов с МВ [80–84]. Например, ципрофлоксацин [81] и гентамицин [83] подавляют продукцию экзотоксина *P. aeruginosa*, что может способствовать уменьшению воспаления при МВ вследствие подавления процесса формирования иммунных комплексов. Тобрамицин и гентамицин инактивируют кислородные радикалы, связываясь с аминными группами [80], а тикарциллин и цефтазидим способны защитить α_1 -антитрипсин от повреждения кислородными радикалами [80]. Приводят ли подобные модификации к инаktivации антибиотиков, мы не знаем. Однако субингибирующие концентрации антибиотиков могут влиять на уровень мутаций *P. aeruginosa*, стимулируя образование резистентных штаммов бактерии (адаптивная мутация), а также провоцировать развитие адаптивной резистентности [49].

Фармакокинетика антибиотиков у пациентов с МВ широко исследована [64, 76, 85–93]. Пациенты с МВ часто отличаются по фармакокинетическим показателям антибиотиков, особенно аминогликозидов и β -лактамовых антибиотиков, от здоровых лиц. Объем распределения на 1 кг массы тела часто увеличивается, а период полувыведения сокращается [90]. Увеличение клиренса вследствие повышения уровня почечной и другой элиминации [76, 88] требует назначения более высоких доз антибиотиков и более частого их введения [87, 93]. Однако различия между пациентами с МВ и лицами без МВ не столь значительны, как принято считать; вероятно, причина такого преувеличения кроется в недостатке адекватных контрольных групп в клинических исследованиях [69]. Фармакокинетика ципрофлоксацина у пациентов с

МВ не меняется в сравнении с пациентами без МВ [94–96]. Однако сообщается о замедлении всасывания пероральных антибиотиков, включая ципрофлоксацин, вследствие основного транспортного дефекта при МВ [91].

ВНУТРИВЕННАЯ АНТИСИНЕГНОИНАЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

Пациентам с МВ рекомендуются более высокие дозы антибиотиков, что обусловлено преимущественно эндобронхиальной локализацией инфекции *P. aeruginosa* при МВ и недоступностью мукоидной *P. aeruginosa* в пробках (см. табл. 1). Тем не менее оптимальные дозы внутривенной антибиотикотерапии при МВ остаются предметом дискуссии. Первоначальные дозы аминогликозидов можно рассчитать на основании площади поверхности тела [76] или массы тела [64, 90, 93]. Результаты теоретических расчетов дозы цефтазида свидетельствуют, что рекомендовавшиеся ранее дозы < 200 мг/кг [97] могут быть слишком низкими для терапии пациентов с МВ [70] при интермиттирующих курсах терапии. Меропенем назначался в дозе 40 мг/кг [98] три раза в сутки.

При внутривенной терапии аминогликозидами обычно рекомендуется трехкратное суточное введение препаратов. Рекомендуемые первоначальные дозы тобрамицина составляют 10 мг/кг/сут и больше [22, 64, 99, 100]. Коррекция дозовых интервалов на основании сывороточных концентраций тобрамицина значительно улучшает функцию легких [93]. Вследствие эффекта субингибирующих МИК [101], зависящего от концентрации бактерицидного действия и адаптивной резистентности, аминогликозиды могут назначаться реже, в более высоких дозах [102]. Показано, что при 12-часовых интервалах между пиками дозы аминогликозиды менее токсичны, но эквивалентны по эффективности в сравнении с 8-часовым режимом дозирования [103]. Сходным образом в исследовании со сравнением однократного и трехкратного суточного внутривенного введения тобрамицина показана эффективность и безопасность однократного суточного введения тобрамицина в комбинации с тремя инъекциями цефтазида при терапии больных МВ [68]. В настоящее время для окончательного решения вопроса о токсичности и эффективности в этом контексте проводится мультицентровое исследование в Великобритании (A. Smyth, Dept of Paediatrics, Nottingham City Hospital, Nottingham, UK, персональное сообщение). В связи с повторными сообщениями о развитии симптомов, напоминающих сывороточную болезнь, при терапии пиперациллином [104–106] необходимо соблюдать осторожность при использовании этого препарата в высоких концентрациях. Внутривенная антибиотикотерапия обычно проводится курсами длительностью примерно 2 недели, но возможно увеличение продолжительности еще на одну неделю [99].

Клиническая эффективность внутривенной терапии антибиотиками подтверждена большинством исследователей. Разные пенициллины примерно равны по эффективности [42]. Из цефалоспоринов третьего поколения высокой эффективностью в отношении *P. aeruginosa* отличается цефтазидим [85, 97]. Сходным образом при сравнении разных аминогликозидов, например тобрамицина с гентамицином или нетилмицином, не выявлено различий в эффективности по показателям клинического статуса, функции легких или количеству *P. aeruginosa* в мокроте [42]. На основании клинического опыта и локальных профилей резистентности к антибиотикам наименее предпочтительным считается гентамицин.

Ряд исследователей указывает на целесообразность комбинированной терапии антибиотиками, поскольку это позволяет замедлить развитие резистентности и получить синергический антибактериальный эффект. Часто назначается комбинация пенициллина и аминогликозида. Также широко используются следующие комбинации: гентамицин/карбенициллин, тобрамицин/тикарциллин или амикацин/цефтазидим. Пробеницид может назначаться перорально для повышения концентраций в крови некоторых пенициллинов. Цефзулодин, пиперациллин, имипенем, фосфомицин или азтреонам изучались в комбинации с тобрамицином или амикацином [42]. Комбинации аминогликозидов с цефалоспоринами, такими как цефтазидим или цефзулодин, превосходят комбинации с пенициллинами по эффективности улучшения функции легких, клинического статуса и показателям лекарственной резистентности.

Клинически полезной может рассматриваться комбинация антисинегновых антибиотиков с антибиотиками, менее эффективными в отношении рассматриваемого патогена. Например, *in vitro* комбинация высоких концентраций цефтазида и гентамицина с рифампицином, который слабоактивен в отношении штаммов *P. aeruginosa*, обеспечивает элиминацию *P. aeruginosa* из биопленок [107]. Эффективность макролидов, таких как азитромицин [108], должна быть исследована в будущих мультицентровых исследованиях. В исследованиях *in vitro* показана ингибирующая активность макролидов в отношении продукции альгината и других вирулентных факторов *P. aeruginosa* [109].

Тем не менее в некоторых исследованиях монотерапия была более эффективной, чем комбинированная терапия. Например, тикарциллин и тобрамицин в сравнении с цефтазидимом были сопоставимы по эф-

фективности, хотя цефтазидим был более эффективным в снижении числа колоний *P. aeruginosa* в образцах мокроты [58]. Сходным образом монотерапия цефтазидимом превосходила по эффективности тобрамицин и карбенициллин, а также обеспечивала более благоприятные отдаленные результаты функции легких после лечения [110, 111]. При сравнении монотерапии азлоциллином с комбинацией азлоциллина и тобрамицина [60] на момент окончания лечения не обнаружено достоверных различий между группами по клиническим показателям, концентрации ДНК в мокроте, форсированной жизненной емкости легких, ОФВ₁ и пиковой скорости выдоха. Однако в группе комбинированной терапии отмечались более выраженное снижение плотности *P. aeruginosa* в мокроте и более длительные периоды времени до повторных госпитализаций вследствие обострений заболевания легких [60]. Таким образом, выявлены лишь небольшие различия между монотерапией антибиотиками и их комбинациями в отношении клинического статуса, количества бактерий в мокроте, лейкоцитов и данных рентгеноскопии грудной клетки [42]. Данные клинических исследований, оценивающие рациональное использование комбинации внутривенных и аэрозольных антибиотиков для купирования обострений, ограничены и свидетельствуют, что такой метод комбинированной терапии не имеет явного преимущества перед внутривенной терапией [69, 112–115].

Пациенты с МВ получают антибиотики большую часть жизни. Поэтому к любым новым или необычным симптомам необходимо относиться с особой настороженностью, как к вероятным побочным эффектам препарата. Потенциальные токсические эффекты аминогликозидов одинаковы и преимущественно ограничиваются вестибулярно-слуховой и почечной системами [116] вследствие накопления препаратов в клетках, где они связываются с рибосомами. К типичным проявлениям ототоксичности у пациентов с МВ относятся гибель волосковых клеток и дегенерация ганглионарных клеток [117, 118]. Эти изменения могут приводить к глухоте в отношении высоких тонов, гипокалиемии и гипомагниемии [119]. При быстром введении препарата могут развиваться острые явления вестибулярной токсичности [102], поэтому предпочтительнее назначать длительные инфузии. Результаты некоторых исследований позволяют предположить, что тобрамицин обладает менее выраженными нефротоксическими свойствами, чем гентамицин [119]. Назначение тобрамицина [102] и нетилмицина [120] в дозе 15 мг/кг/сут связано с развитием симптомов головокружения после инфузии. Однако при использовании высоких доз аминогликозидов регистрируется на удивление мало побочных эффектов [89, 121, 122]. Тем не менее уже на первых этапах терапии необходимо тщательно мониторировать признаки ототоксичности и нарушения функции почек и проводить соответствующую корректировку интервалов дозирования [64]. При использовании меропенема у пациентов с МВ наблюдалось лишь транзиторное повышение сывороточных уровней трансаминаз и не зафиксировано ни одного случая тошноты и рвоты, даже после введения меропенема в болюсных инъекциях [123].

Определенные опасения связаны с потенциальной токсичностью внутривенного применения колистина. Однако в двух исследованиях получены низкие показатели частоты нефротоксичности [73, 74]. Среди стран Европы только в Великобритании используется метод внутривенной терапии колистином у пациентов с МВ. Насколько токсичны другие вещества, входящие в состав антибактериальных препаратов, например фенол в составе тобрамицина, пока неизвестно. В процессе сбора литературных данных, выполненного одним из производителей тобрамицина (J. Bichler, Lilly Germany, Bad Hamburg, Germany, персональное сообщение), не было найдено ни одной публикации по этой теме. Пенициллины содержат большие количества натрия, что требует особой осторожности при их применении у пациентов с риском развития легочного сердца. Пациентам с МВ, получающим ежедневные или высокие дозы антибиотикотерапии, рекомендуется дополнительное назначение витамина К [22]. Аллергические реакции наиболее часто развиваются при лечении β-лактамами антибиотиками [124–126]. Группа пенициллинов характеризуется более высокой частотой развития аллергических реакций в сравнении с цефалоспоридами. Максимальная частота аллергических реакций зафиксирована при использовании ациламинопенициллинов (азлоциллин и пиперациллин) и комбинации имипенем/циластатин [127]. Эта комбинация не рекомендуется для рутинной терапии у больных МВ с инфекцией *P. aeruginosa* [128]. Для пациентов с МВ с нежелательными реакциями на цефтазидим или другие β-лактамы антибиотиков предлагается режим десенсибилизации – низкие стартовые дозы с постепенным их повышением [129].

ПЕРОРАЛЬНАЯ АНТИСИНЕГНОЙНАЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

По очевидным причинам пациенты с МВ предпочитают пероральную, а не внутривенную терапию. В результате поиска оптимального средства пероральной терапии инфекции *P. aeruginosa* появился фторхинолон ципрофлоксацин, внедренный в практику в 1985 г. Первый опыт применения этого препарата был многообещающим [71, 130–132]. Ципрофлоксацин был сопоставим по эффективности

улучшения функции легких с азлоциллином и гентамицином, причем достоверное улучшение стойко сохранялось в течение 6 недель после терапии цiproфлоксацином, чего не наблюдалось в контрольной группе [130]. Отмечались статистически достоверные, ступенчатые изменения в клинических параметрах, показателях функции легких и концентрации *P. aeruginosa* в мокроте, однако, уже через 1 неделю после лечения значения возвращались к исходным [132]. В проспективном, рандомизированном, двойном слепом исследовании эффективности и безопасности цiproфлоксацина в сравнении с комбинацией цефтазидим/тобрамицин при терапии инфекции *P. aeruginosa* у пациентов с МВ установлено, что последовательная внутривенная/пероральная монотерапия цiproфлоксацином является безопасной и эффективной альтернативой стандартной парентеральной терапии обострений заболевания легких при МВ [133]. Пероральная терапия цiproфлоксацином в течение 4-х недель также способствует более продолжительному эффекту внутривенной антибиотикотерапии [134]. Однако, у больных МВ с тяжелой патологией стандартная терапия значительно превосходит по эффективности лечение хинолонами [135].

Опыт применения фторхинолонов у детей и данные фармакодинамики этих препаратов [66] ограничены и отсрочены в связи с опасностью побочных эффектов, хотя при терапии этими антибиотиками нежелательные реакции встречаются редко [132], а серьезных побочных эффектов не отмечалось [130]. В исследованиях на животных показано, что хинолоны могут негативно влиять на хрящевую ткань [136], поэтому их применение было ограничено пациентами после периода полового созревания. Однако в исследованиях с ультразвуковым обследованием и применением метода ядерно-магнитного резонанса не выявлено никаких признаков хрящевой токсичности у пациентов с МВ, получавших терапию цiproфлоксацином [133, 137]. Результаты детального анализа данных исследований на животных в сопоставлении с опубликованными данными по применению этих препаратов у детей и подростков позволяют сделать вывод, что подобные опасения в отношении хинолонов не обоснованы [138]. Эта тема обсуждалась на консенсусном совещании [139, 140]. У детей с МВ, страдающих синегнойной инфекцией дыхательных путей, наибольший объем данных накоплен по цiproфлоксацину, другие фторхинолоны изучены в меньшей степени. В более старшей возрастной группе больных МВ с хроническими инфекциями *P. aeruginosa* возможны гастроинтестинальные побочные эффекты, артралгии, расстройства сна и психотические эпизоды, а также фотосенсибилизация.

Быстрое развитие резистентности представляется намного более важной проблемой, чем побочные эффекты, связанные с разрушением хрящей [132]. После терапии цiproфлоксацином резистентные бактерии изолируются не чаще, чем после внутривенной терапии азлоциллином и гентамицином. Как и при использовании других препаратов, достигается улучшение клинического статуса пациентов с МВ, независимо от образования резистентных к антибиотикам штаммов *P. aeruginosa* [130, 132]. Однако опыт применения цiproфлоксацина и других хинолонов у пациентов моложе 5 лет крайне ограничен.

НЕБУЛИЗИРОВАННАЯ АНТИСИНЕГНОЙНАЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

С целью преодоления проблем внутривенной терапии антибиотиками, связанных с доставкой препаратов в паренхиму легких и бронхиальные секреты, а также их потенциальными токсическими эффектами при длительных курсах лечения, был предложен метод ингаляции антибиотиков. Действительно, такой подход обеспечивает высокие концентрации антибиотиков в легких при низких концентрациях препаратов в сыворотке крови [47, 141]. Однако в целом ингаляция оказалась крайне неэффективным методом доставки антибиотиков. Даже при использовании наиболее эффективного небулайзера лишь небольшая доля антибиотика (15–20%) попадает в легкие; оставшееся количество препарата оседает в глотке и проглатывается либо выводится наружу во время выдоха [142].

Проведено несколько исследований аэрозольных антибиотиков у пациентов с МВ, в которых были получены неоднозначные результаты [33, 45, 50, 51, 141, 143, 144]. Наряду с аминогликозидами (гентамицин [144], тобрамицин [33, 44, 45, 47, 51]) и β -лактамами антибиотиками (цефтазидим [50], карбенициллин [143]) изучались комбинации препаратов этих двух классов [50, 60]. Также проводились исследования колистина [43, 145, 146]. Пенициллины, как правило, не использовались в связи с опасностью развития гиперчувствительности, запахом, негативным влиянием на зубы и более выраженными затруднениями при небулизации.

Таблица 2. Определения, используемые в контексте терапии больных муковисцидозом

Колонизация легких <i>P. aeruginosa</i>	Наличие <i>P. aeruginosa</i> в бронхиальном дереве без прямых (воспаление, температура и т.д.) или непрямых (специфическая реакция антител) признаков инфекции и повреждения тканей.
Хроническая колонизация легких <i>P. aeruginosa</i>	Наличие <i>P. aeruginosa</i> в бронхиальном дереве в течение минимум 6 мес, подтвержденное минимум тремя позитивными культурами, с интервалами между ними минимум 1 мес, без прямых (воспаление, температура и т.д.) или непрямых (специфическая реакция антител) признаков инфекции и повреждения тканей.
Инфекция легких <i>P. aeruginosa</i>	Наличие бактерий в бронхиальном дереве с прямыми (воспаление, температура и т.д.) или непрямыми (специфическая реакция антител) признаками инфекции и повреждения тканей. Инфекция также может диагностироваться на основании позитивной реакции антител по данным минимум двух исследований у пациентов, которые не выделяют мокроту и у которых не обнаруживаются бактериальные культуры.
Хроническая инфекция легких <i>P. aeruginosa</i>	Наличие <i>P. aeruginosa</i> в бронхиальном дереве в течение минимум 6 мес, подтвержденное минимум тремя позитивными культурами, с интервалом между ними минимум 1 мес, с прямыми (воспаление, температура и т.д.) или непрямыми (специфическая реакция антител) признаками инфекции и повреждения тканей. Хроническая инфекция также может диагностироваться на основании позитивной реакции антител по данным минимум двух исследований у пациентов, которые не выделяют мокроту и у которых не обнаруживаются бактериальные культуры.
Поддерживающая антибиотикотерапия	Длительная непрерывная или периодическая антибиотикотерапия, назначаемая даже при единичных клинических симптомах и при отсутствии признаков обострения заболевания легких.
Профилактическая антибиотикотерапия	Применение антибиотика до выявления <i>P. aeruginosa</i> с целью предупреждения колонизации и инфекции.
Антибиотикотерапия по необходимости	Применение антибиотиков только при наличии симптомов и признаков обострения заболевания легких.

Интерпретация и сравнение данных множества исследований затруднены в связи с различиями в дизайне, шириной спектра изучаемых антибиотиков и вероятностью феномена переноса эффекта в перекрестных исследованиях. Несмотря на эти методологические проблемы, в большинстве исследований подтверждено улучшение функции легких [33, 45, 47, 50, 143, 144] или замедление снижения функции легких [33, 44, 51] в группах активной терапии в сравнении с плацебо. Более того, в большинстве исследований показано уменьшение числа госпитализаций [50, 51, 143, 144], а в некоторых из них – снижение числа *P. aeruginosa* [47, 145]. Только в одном исследовании показано снижение воспаления при терапии аэрозольными антибиотиками [51]. В результате анализа пяти рандомизированных контролируемых исследований [33, 43, 50, 143] подтверждена эффективность небулизированной антисинегнойной антибиотикотерапии при отсутствии явных нежелательных эффектов [147]. В мультицентровом исследовании с участием 520 пациентов с МВ, выполненном в США, убедительно показано, что регулярная периодическая терапия тобрамицином обеспечивает улучшение функции легких, а также снижение частоты госпитализаций и сопутствующей внутривенной терапии [33]. Аэрозольный колистин в комбинации с пероральным ципрофлоксацином достоверно замедлял развитие хронической инфекции *P. aeruginosa* у пациентов с МВ [72, 146] и обеспечивал стабильность функции легких в течение 1 года после включения в исследование в сравнении с контрольной группой, в которой отмечалось снижение функции легких [72]. Сходным образом ингаляционный тобрамицин способен предотвращать легочную инфекцию *P. aeruginosa* при МВ [148]. Ранее уже были опубликованы результаты предыдущей консенсусной конференции по применению аэрозольных антибиотиков у пациентов с МВ [149] и анализы публикаций по этой проблеме [142, 147, 150].

Благодаря низким сывороточным концентрациям аэрозольных антибиотиков удается избежать системных токсических эффектов препаратов. Тем не менее это зависит от режима дозирования. Аэрозольное введение

400 мг [151] или 600 мг [47] тобрамицина не сопровождалось нарушениями аудиометрических показателей и признаками почечной токсичности у пациентов с МВ [47, 152]. Также не наблюдалось никаких признаков почечной или ототоксичности после длительной аэрозольной терапии тобрамицином [44, 47, 51]. Тем не менее по-прежнему требуются длительные исследования по безопасности высоких суточных доз аминогликозидов и других методик ингаляции с применением более чувствительных методов оценки функции почек.

В связи с выраженной вариабельностью концентраций тобрамицина в образцах сыворотки пациентов с МВ после аэрозольной терапии [152], следует отказаться от общих рекомендаций по дозированию и проводить мониторинг сывороточных концентраций аминогликозидов у пациентов, получающих высокие дозы препаратов [64]. Поэтому оптимальные дозы разных аэрозольных антибиотиков могут варьировать у разных пациентов. При терапии колистином рекомендуется назначать дозу 2 млн Ед 2 раза в сутки [12]. Мониторинг сывороточных концентраций пока недоступен. Дозы аэрозольных антибиотиков также зависят от клинической эффективности и бактериальной чувствительности.

В нескольких исследованиях выявлено развитие лекарственной резистентности после аэрозольной терапии [33, 45, 47, 143], хотя чувствительность *P. aeruginosa* к антибиотикам полностью восстанавливалась после перерывов в терапии [47]. На основании этих данных была разработана концепция интермиттирующих доз [33, 45]. Влияние резистентности на эффективность более длительной аэрозольной антибиотикотерапии пока неизвестно. Также существует вероятность проглатывания больших количеств аэрозольных антибиотиков, в связи с чем необходимы исследования влияния длительного применения аэрозольных антибиотиков на желудочно-кишечную флору [64]. Улучшение методов доставки препаратов в легкие позволит решить эту проблему.

Необходимо соблюдать осторожность при разведении препаратов в солевом растворе или воде, поскольку и гипотонические, и гипертонические солевые растворы могут нарушать функцию легких, приводя к бронхоспазму и воспалению [153–155]. Более того, сами препараты также могут вызывать бронхоспазм. Поэтому рекомендуется использовать изотонические растворы и контролировать функцию легких до и непосредственно после небулизации антибиотика, а также применять в терапевтических целях бронходилататоры [12, 64, 155, 156]. Например, для приготовления изотонического раствора колистина следует развести 2 млн Ед препарата в 3 мл воды и 3 мл физиологического раствора [12].

Аэрозольная антибиотикотерапия обычно проводится методом небулизации раствора препарата, хотя сообщается и о применении ингаляций порошка [157, 158]. Для получения небулизированного аэрозоля могут использоваться струя сжатого воздуха или ультразвуковые волны. При использовании ультразвуковых небулайзеров для небулизации требуется меньше времени, чем при небулизации с помощью компрессорных небулайзеров [64, 115, 159]. Тем не менее аэрозольные препараты по-прежнему чаще назначаются в небулайзерах. При МВ небулайзер должен создавать частицы размером от 2 до 5 мкм, чтобы препарат мог проникнуть в мелкие бронхиолы. Слишком большие частицы, размером > 5 мкм, не достигают нижних отделов дыхательных путей, тогда как слишком мелкие частицы, < 1 мкм, испаряются [160]. Важные характеристики небулайзеров, которые определяют эффективность терапии, включают выход препарата, размер частиц аэрозоля, время небулизации, количество доставляемого препарата, объем наполнения, поток, температуру и влажность газовой смеси. Для оценки этих показателей было выполнено множество исследований [115, 159, 161–171], в результате которых установлены значительные различия [162, 166, 167, 171–173]. Например, распределение аэрозолей в дыхательных путях может различаться в зависимости от используемых небулайзеров, о чем свидетельствуют радиоаэрозольные исследования [163, 167, 169]. В одном из исследований показано, что в среднем 7% ингаляционного тобрамицина достигает легких, а из них лишь 16% распространяется на периферию. Чем тяжелее поражение легких в соответствии с показателями ОФВ₁ и балла Криспина-Нормана, тем меньше доля легочного тобрамицина, достигающего периферических отделов [165]. Адекватными устройствами для небулизации антибиотиков являются активный небулайзер Venturi (Hudson Respiratory Care, Temecula, CA, США) со слабopotочным компрессором, Pari LC plus (Pari, Starnberg, Германия) и компрессор Pulmo Aide (DeVilbiss, Somerset, PA, США), или Ventstream (Inspired Medical Products, Pagham, Великобритания), CR50 (Medic-Aid, Pagham, Великобритания), или Porta-Neb (Medic Aid, Romedic, Meerssen, Нидерланды). Проведение небулизации только во время вдоха с регуляцией нажатием ключа блокировки (например, при использовании Pari LC plus) позволяет экономить препарат.

Мокрота может препятствовать равномерному распределению антибиотиков и снижать терапевтический эффект препаратов [163]. В целом распределение антибиотика в легких больного МВ неоднородно: большая часть препарата аккумулируется в центральных отделах легких [164, 174, 175]. Поэтому очевидно, что у больных МВ с нетяжелым течением заболевания легких и малой продукцией мокроты наблюдается наиболее выраженное улучшение на фоне аэрозольной антибиотикотерапии [51], в связи с чем ранняя ан-

тисинежнойная терапия аэрозольными антибиотиками наиболее эффективна. Также предполагается, что ингаляции антибиотика должны предшествовать физиотерапия, назначение бронходилататоров [176], муколитических препаратов [177, 178], 1% N-ацетилцистеина [179] или рекомбинантной человеческой дезоксирибонуклеазы (рчДНКазы, Пульмозим) [180]. Адекватной альтернативой является смесь тобрамицина и салбутамола, которая позволяет сократить время небулизации [44]. Однако некоторые муколитические средства могут негативно влиять на активность антибиотиков [75, 181]. Например, уровень связывания тобрамицина с компонентами мокроты при МВ повышался после терапии рчДНКазой [75].

В связи с тем, что многие пациенты с МВ повторно используют многоразовые компрессорные небулайзеры [166], возникают серьезные гигиенические проблемы, связанные с микробным заражением устройств. Следовательно, необходимо объяснять пациентам важность очищения и просушивания их небулайзеров. Более того, выдыхаемые антибиотики должны выводиться из помещения через вентиляцию или осажаться на фильтре, чтобы не загрязнять окружающую пациента среду. В некоторых стационарах рекомендуется выполнять ингаляции в отдельных помещениях [182]. При использовании новых небулайзеров, которые высвобождают препарат только на первом этапе вдоха (адаптивная доставка аэрозоля, например Halolite), фильтрации или вентиляции антибиотика не требуется, так как препарат не высвобождается из устройства во время выдоха. Также рекомендуется предварительный посев культур из мокроты с целью определения резистентности и выбора антибиотика для ингаляционной терапии.

СТРАТЕГИИ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

Предлагается профилактическое назначение антибиотиков, так как инфицирование легких другими микроорганизмами, включая вирусы, может облегчать инфекцию и колонизацию *P. aeruginosa*. С другой стороны, предполагается, что повышение частоты инфекций *P. aeruginosa* связано с частым использованием антибиотиков, поскольку многие антибиотики могут подавлять нормальную флору глотки и, следовательно, снижать устойчивость к колонизации патогенов. Непрерывная профилактическая терапия флуоксациллином у пациентов с рано диагностированным МВ обеспечивает улучшение клинических показателей в первые 2 года жизни [183]. Пока неизвестно, связана ли антистафилококковая терапия с повышением частоты инфекций *P. aeruginosa*. Пока не опубликовано данных ни одного исследования эффективности антибиотиков с антисинежной активностью в профилактике колонизации *P. aeruginosa* при МВ. Такие исследования необходимы, особенно для изучения эффективности антисинежных антибиотиков в терапии и профилактике колонизации и инфекции *P. aeruginosa* во время сопутствующих вирусных инфекций.

Показано, что эрадикация мукоидной *P. aeruginosa* из дыхательных путей больных МВ с хронической инфекцией теоретически невозможна. Главным фактором, определяющим столь пессимистичный вывод, является неспособность достичь при МВ достаточно высокой концентрации антибиотика в дыхательных путях, которая может уничтожить *P. aeruginosa*. Отчасти это связано с густой гнойной матрицей и бактериальной полисахаридной (альгинатной) матрицей, окружающей многие бактерии *P. aeruginosa*. Обе матрицы препятствуют проникновению антибиотиков. Поэтому при МВ антибиотикотерапия может обеспечить лишь снижение количества колоний *P. aeruginosa* в дыхательных путях. В результате возможны периоды, когда *P. aeruginosa* не обнаруживается в образцах мокроты после курсов антибиотикотерапии, что может интерпретироваться как временная эрадикация. Однако когда *P. aeruginosa* рекультивируется, генотипирование может подтверждать идентичность штаммов *P. aeruginosa* до и после терапии. Таким образом, можно предположить, что терапия не приводит к эрадикации, а скорее способствует уменьшению количества *P. aeruginosa* в дыхательных путях больных МВ до столь низкого уровня, что бактерии не обнаруживаются при исследовании *in vitro*.

В связи с этим были проведены исследования на малых группах пациентов с МВ, которым антибиотикотерапия назначалась вскоре после оценки колонизации *P. aeruginosa* в легких [146, 148]. В этот период обычно обнаруживаются немуюкоидный фенотип бактерий и небольшие объемы мокроты. В открытом исследовании комбинированная терапия аэрозольным колистином и пероральным ципрофлоксацином способствовала значительной редукции развития хронической инфекции *P. aeruginosa* у больных МВ в сравнении с контрольной группой, не получавшей терапии [146]. Сходным образом в плацебо-контролируемом, двойном слепом, рандомизированном исследовании показано, что терапия ингаляционным тобрамицином достоверно сокращает интервал времени между начальным этапом колонизации *P. aeruginosa* и конверсией в негативную респираторную культуру *P. aeruginosa*, в связи с чем можно предположить, что раннее назначение ингаляционного тобрамицина может предотвращать развитие инфекции *P. aeruginosa*

в легких при МВ [148]. В исследовании, по изучению отдаленных результатов лечения [72] установлено, что агрессивная терапия предотвращает или замедляет развитие хронической инфекции *P. aeruginosa* у 78% пациентов с МВ в течение 3,5 года. После внедрения метода ранней интенсивной антибиотикотерапии вероятность того, что в течение 7 лет после первой изоляции патогена хроническая инфекция *P. aeruginosa* не разовьется, достигает > 80% [184]. Более того, агрессивная терапия сохраняет или улучшает функцию легких в течение 1 года после ее начала в сравнении с контрольной группой, в которой функция легких снижается [72].

Домашняя терапия обеспечивает пациентам с МВ возможность нормальной активности, включая посещение школы или продолжение работы [185]. После домашней терапии в течение 3-х недель взрослых пациентов с МВ внутривенным введением цефтазидима с помощью инфузионной помпы было отмечено длительное клиническое улучшение у 70% больных, а также значительное уменьшение числа позитивных культур *P. aeruginosa* [186]. В другом исследовании [187] установлено, что домашняя внутривенная антибиотикотерапия у пациентов с МВ является доступной и экономичной альтернативой терапии в стационаре. Однако в аспекте домашней антибиотикотерапии, как небулизированной, так и внутривенной, необходимо разработать рекомендации для пациентов, касающиеся гигиены и физиотерапии [188]. Также требуется тщательный контроль и оценка эффективности. При обострении заболевания или отсутствии положительной клинической динамики на фоне амбулаторной терапии обычно рекомендуется госпитализация для проведения внутривенной антибиотикотерапии, интенсивной ингаляционной терапии и постурального дренажа. Разница в стоимости между домашней и госпитальной терапией может варьировать в зависимости от страны.

Домашняя терапия дает больше независимости пациентам, меньше мешает учебе в школе, работе и семейной жизни, а также сокращает расходы, связанные с лечением в стационаре. Пациенты охотнее соглашаются на раннюю антибиотикотерапию и испытывают меньше опасений относительно перекрестной инфекции. Для проведения домашней терапии врач должен достаточно хорошо знать домашние условия пациента и обязательно посещать больного на дому. Также требуется наблюдение за специальным оборудованием. Пациенту или опекуну необходимо дать подробные инструкции. Первый курс антибиотикотерапии обязательно нужно проводить в стационаре, где пациент должен оставаться под медицинским наблюдением в течение 1 часа после инъекции. Пациента необходимо обеспечить письменными инструкциями о том, что ему нужно делать и как справляться с любыми побочными эффектами. Также необходимо обеспечить круглосуточную помощь по телефону. Следует использовать инфузионные канюли венфлон, периферические венозные катетеры или имплантируемые инфузионные устройства. Домашняя терапия противопоказана пациентам с анафилактическими реакциями в анамнезе. В некоторых центрах разработаны домашние наборы для борьбы с анафилаксией, однако, насколько были осведомлены врачи, участвовавшие в консенсусной конференции, подобных осложнений пока не наблюдалось.

Предполагается, что у пациентов с МВ, страдающих хронической инфекцией *P. aeruginosa*, повреждение ткани легких связано с непрерывным воспалительным процессом. В периоды обострений возможно дальнейшее снижение функции легких. По данным оценки функции легких в исследованиях, выполненных в Дании [11, 189] и США, внутривенная антибиотикотерапия больных МВ с регулярным, по 3–4 раза в год, назначением препаратов со специфической активностью в отношении *P. aeruginosa* в качестве поддерживающей терапии обеспечивает более выраженный положительный эффект в сравнении с эпизодическим применением антибиотиков при обострениях в рамках терапии по необходимости. В интервалах между курсами внутривенной антибиотикотерапии у пациентов наблюдается медленное снижение функции легких, обусловленное непрерывным воспалением. Для редукции воспалительного процесса может использоваться ежедневная терапия аэрозольными антибиотиками, такими как колистин и тобрамицин. Альтернативный новый подход предусматривает назначение свободного от консерванта тобрамицина курсами по 1 месяцу с интервалами в 1 месяц, который, как было показано в США, превосходит по эффективности улучшения функции легких стандартную терапию (включает внутривенную терапию по необходимости во время обострений) [33]. В рамках основных исследований в группах плацебо отмечалось стойкое снижение прогнозируемых значений ОФВ₁, независимо от наличия или отсутствия обострений в анамнезе, по поводу которых назначалась внутривенная терапия антисинегнойными антибиотиками [25]. Улучшение функции легких после назначения свободного от консерванта тобрамицина было одинаковым у пациентов с и без симптомов, требующих внутривенной терапии антисинегнойными антибиотиками.

По мнению участников консенсусного совещания, опасения относительно того, что интенсивная и агрессивная антибиотикотерапия неотвратимо приводит к образованию мультирезистентных штаммов *P. aeruginosa* [53, 190], повышению уровня токсичности антибиотиков и большим финансовым затратам, что требует ограничивать ее применение лишь отдельными больными МВ [191], являются необоснованными.

Получено множество доказательств того, что если для терапии *P. aeruginosa* используются антибиотики, к которым чувствительна эта бактерия, то в целом антибиотикотерапия, как внутривенная, так и пероральная или с применением небулайзеров, является эффективной у пациентов с МВ. В лучшем случае эти методы терапии способны снизить частоту обострений, госпитализаций и количество колоний *P. aeruginosa* в дыхательных путях при МВ. Более того, ранняя терапия интермиттирующей колонизации *P. aeruginosa* с применением комбинации системного антибиотика и ингаляционного антибиотика позволяет отсрочить развитие хронической инфекции *P. aeruginosa*.

Однако прямое сравнение разных методов терапии сопряжено со значительными затруднениями. К тому же некоторые препараты с высокой активностью в отношении *P. aeruginosa*, например колистин, считаются более предпочтительными, но не исключительными средствами для ингаляционной аэрозольной терапии [73], тогда как другие, например цефтазидим, более показаны для внутривенного введения. Поэтому для адекватного выбора способа введения антибиотика показателей эффективности недостаточно и следует опираться на другие критерии выбора оптимальной стратегии лечения. К другим критериям относятся:

- 1) развитие бактериальной резистентности к препарату (препаратам);
- 2) токсичность препарата;
- 3) качество жизни;
- 4) возможность осуществления для пациента.

Предлагается использовать аэрозольное введение антибиотиков больным МВ с инфекцией *P. aeruginosa* в качестве поддерживающей терапии.

Настоятельно рекомендуется выбирать антибиотик на основании профиля резистентности микроорганизмов. Использование препаратов с активностью в отношении *P. aeruginosa* может различаться в разных странах. Так, колистин применяется для ингаляционной терапии в Великобритании, Италии, Франции, Нидерландах и Дании, тогда как в Германии чаще назначается тобрамицин. По данным эпидемиологического исследования частоты применения антибиотиков, во Франции наиболее широко назначаются колистин (от 500 000 на 3 млн МЕ на 1 аэрозоль), тобрамицин (25–600 мг на аэрозоль) и амикацин (150 мг – 1,5 г на аэрозоль), что отражает более частое использование небулайзеров [192]. В Великобритании и Ирландии для терапии обострений *P. aeruginosa* 76,9% врачей назначают комбинацию пенициллинов с аминогликозидами, тогда как 19,2% регулярно используют внутривенную монотерапию цефтазидимом. В качестве альтернативы, когда нет возможности для внутривенной терапии, все клиницисты иногда используют пероральную терапию ципрофлоксацином. Для сохранения функции легких у больных МВ с инфекцией *P. aeruginosa* все врачи назначают небулизированные антибиотики, показания к применению которых варьируют в разных МВ-центрах [193].

В целом, нет единого мнения о дозах разных антибиотиков. Однако следует использовать высокие дозы для максимального снижения числа колоний *P. aeruginosa* и улучшения функции легких.

Длительность терапии варьирует в широких пределах. В большинстве случаев решения принимаются эмпирически и отчасти основаны на возрасте, тяжести заболевания и предыдущем опыте. У большинства пациентов выраженное улучшение наблюдается на второй неделе терапии. Определение сроков выписки из стационара основано на еженедельной оценке функции легких и клиническом статусе пациента. Если есть вероятность дальнейшего улучшения, длительность лечения увеличивается до трех недель.

БУДУЩИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* У ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Несмотря на большие достижения, сохраняется дефицит знаний об антибиотикотерапии легочной инфекции *P. aeruginosa* у пациентов, больных МВ. Это касается показаний к антибиотикотерапии, выбора препаратов и схем дозирования. Следовательно, необходимо планировать дальнейшие исследования. Однако дизайн таких исследований является серьезной проблемой. Четкое определение показаний и целей наряду с надежными результирующими показателями позволит разработать адекватный дизайн (рандомизированное, двойное слепое или простое слепое) и определить длительность исследования. Например, представленный ниже список вопросов, которые требуют изучения. Показатели функции легких и местного воспаления успешно используются для оценки эффективности антибиотиков в клинических исследованиях [194]. Особое внимание следует уделить сопоставимости пациентов по тяжести состояния. Необхо-

димы исследования возможности определения дозы антибиотиков на основании их активности в мокроте. Также требуют изучения показатели распределения и периодов полувыведения антибиотиков в секретах легких. Прогрессирующий характер заболевания, значительная гетерогенность клинического статуса, вариабельность режимов терапии в пределах одного МВ-центра и другие затруднения легче преодолевать в рамках масштабных рандомизированных клинических исследований. В разных странах могут использоваться разные подходы к назначению антибиотиков, поэтому более предпочтительны мультицентровые исследования, охватывающие все страны Европы [195, 196]. Такие исследования потребуют хорошо организованной научной сети, которая позволит преодолеть препятствия, связанные с границами между странами; ограниченное число пациентов, которые могут быть включены в исследования, является серьезным стимулом к максимально эффективной организации таких исследований. Исследования, предусматривающие регистрацию показаний и режимов дозирования в рамках регистрации препаратов, должны учитывать действующие официальные рекомендации. Хорошо структурированные научные исследования у пациентов с МВ также потребуют финансовой поддержки со стороны администрации здравоохранения и фармакологической индустрии.

ПРИЛОЖЕНИЕ: ОТВЕТЫ НА ВАЖНЫЕ ВОПРОСЫ

(Определения терминов представлены в таблице 2)

1. Как, когда и насколько часто следует оценивать колонизацию или инфекцию *P. aeruginosa* в легких у пациентов с МВ?

Консенсус: Легочную инфекцию *P. aeruginosa* у пациентов с МВ следует оценивать на материале мокроты с минимальным загрязнением образцов слюной. У пациентов, не выделяющих мокроту, рекомендуется отсасывание гипофарингеальных или эндоларингеальных образцов после физиотерапии легких либо, в качестве альтернативы, – после ингаляции гипертонического раствора. При обследовании пациентов, не выделяющих мокроту, показаны периодические серологические тесты для определения антигенов *P. aeruginosa* для избежания ложнонегативных результатов высевания бактериальных культур. Рекомендуется микроскопическая оценка мазков, окрашенных по Граму, для выявления нейтрофилов и микроорганизмов, а также исключения образцов с преобладанием сквамозных эпителиальных клеток. Колонизацию/инфекцию *P. aeruginosa* следует оценивать как можно раньше, на каждом рутинном визите пациента в центр МВ, предпочтительно не реже одного раза в три месяца.

2. Ускоряет ли легочная инфекция *P. aeruginosa* снижение функции легких у пациентов с МВ?

Консенсус: Некоторые пациенты, являющиеся носителями немуккоидных штаммов *P. aeruginosa* и характеризующиеся отсутствием или низкими титрами антител, а также отсутствием или низкой продукцией мокроты, могут оставаться устойчивыми к колонизации *P. aeruginosa* в течение многих лет, не обнаруживая снижения функции легких. Однако у большинства пациентов с МВ и мукоидной *P. aeruginosa* инфекция вызывает незамедлительное и более быстрое снижение функции легких в сравнении с больными МВ без инфекции *P. aeruginosa*.

3. Насколько необходима антибиотикотерапия легочной инфекции *P. aeruginosa* и может ли такая терапия влиять на выживаемость пациентов с МВ?

Консенсус: В целом, антисинебройная терапия показана пациентам с МВ. Пока неизвестно, в какой степени такая терапия влияет на выживаемость пациентов, так как больные МВ также получают другие препараты, кроме антибиотиков.

4. Как следует оценивать чувствительность *P. aeruginosa* к антибиотикам и как использовать результаты этой оценки?

Консенсус: В качестве стандартного метода определения чувствительности к антибиотикам в рутинной практике следует использовать диско-диффузный метод. Методы микроразведения следует использовать только по специальным запросам врачей, например в клинических исследованиях, или один раз в год для регистрации уровня бактериальной резистентности к антибиотикам, используемым в центре МВ. Количественная оценка *P. aeruginosa* в культурах мокроты не требуется для рутинной диагностики. Для роста некоторых субпопуляций *P. aeruginosa* может потребоваться более 48 часов. Врач должен учитывать результаты оценки чувствительности к антибиотикам для выбора препарата, к которому *P. aeruginosa* наиболее чувствительна. Штаммы *P. aeruginosa* из образца одного пациента, обнаруживающие разные профили чувствительности к антибиотикам, требуют назначения комбинации антибиотиков, которые действуют синергически. Сходным образом в случаях выявления организмов с тотальной резистентностью следует назначать комбинации антибиотиков, которые были эффективны при предыдущей терапии данного пациента.

5. Влияет ли лекарственная резистентность на режим антибиотикотерапии?

Консенсус: Хотя антибиотикотерапия может привести к росту резистентных штаммов, эти резистентные штаммы могут быть менее патогенными в сравнении с доминирующими чувствительными штаммами. Результаты оценки бактериальной чувствительности к антибиотикам следует использовать для выбора оптимальных препаратов. В целом, рекомендуется использовать высокие дозы антибиотиков для достижения

максимальных концентраций препаратов в легких и минимизации риска развития бактериальной резистентности.

6. Способна ли комбинированная терапия двумя разными препаратами отсрочить развитие резистентности к антибиотикам в сравнении с монотерапией?

Консенсус: Комбинированная терапия двумя разными препаратами позволяет замедлить развитие резистентности к антибиотикам в сравнении с монотерапией.

7. Приводит ли антибиотикотерапия к формированию резистентных штаммов?

Консенсус: Клинические данные по формированию резистентных штаммов во время антибиотикотерапии варьируют в широких пределах, поэтому необходимы более длительные и детальные исследования всех признаков такого отбора при ингаляционной и внутривенной антибиотикотерапии.

8. Как достичь оптимальной концентрации антибиотиков в дыхательных путях?

Консенсус: Оптимальной концентрации антибиотиков можно достичь на основании индивидуального подбора дозы у каждого пациента, которая может назначаться внутривенно, перорально или в виде ингаляции. Учитывая недостаток данных, оптимальный путь введения препаратов для достижения достаточной концентрации антибиотиков в дыхательных путях пока не установлен, поэтому путь введения препаратов определяется на основании клинических показаний:

- 1) эрадикация ранней колонизации/инфекции *P. aeruginosa* (ингаляционная антибиотикотерапия с или без пероральной антибиотикотерапии);
- 2) поддерживающая терапия (ингаляционная антибиотикотерапия с или без внутривенной антибиотикотерапии);
- 3) обострения с выявлением мультирезистентной *P. aeruginosa* (внутривенная антибиотикотерапия).

9. Способны ли субингибирующие концентрации антибиотиков обеспечить положительный эффект в дыхательных путях больных МВ?

Консенсус: Субингибирующие концентрации антибиотиков могут оказывать положительный эффект на патогенность *P. aeruginosa*. Однако при этом могут развиваться нежелательные эффекты, включая увеличение количества мутаций и развитие адаптивной резистентности *P. aeruginosa* к аминогликозидам. Окончательный эффект неизвестен.

10. Различается ли фармакокинетика антибиотиков у пациентов с МВ и у лиц без МВ?

Консенсус: Пациенты с МВ могут отличаться от здоровых лиц по показателям фармакокинетики определенных антибиотиков. Однако это может быть обусловлено скорее различиями в составе тканей тела, чем основным транспортным дефектом при МВ.

11. Какие дозы, интервалы дозирования и длительность терапии рекомендуются при внутривенном назначении антибиотиков больным МВ?

Консенсус: Рекомендуемые антибиотики, дозы, интервалы дозирования и длительность терапии приведены в *таблице 1*. Минимальная продолжительность внутривенной антибиотикотерапии составляет примерно 2 недели; однако данных для окончательного подтверждения таких рекомендаций пока недостаточно.

12. Превосходит ли комбинированная терапия двумя разными препаратами монотерапию?

Консенсус: В случаях чувствительных бактериальных штаммов монотерапия не уступает по эффективности комбинированной терапии. Однако при выявлении резистентных штаммов *P. aeruginosa* комбинированная

терапия является более эффективной. Комбинированная терапия считается более предпочтительной в связи с повышением риска развития бактериальной резистентности после нескольких курсов монотерапии.

13. Связана ли повторная внутривенная антибиотикотерапия с развитием токсических побочных эффектов у пациентов с МВ?

Консенсус: Аминогликозиды могут вызывать ототоксические и нефротоксические побочные эффекты, однако при терапии высокими дозами аминогликозидов выявляется удивительно мало побочных эффектов. Сообщается, что внутривенное назначение колистина характеризуется низкой частотой нефротоксических эффектов. β -лактамы антибиотики могут вызывать лекарственную гиперчувствительность.

14. Следует ли использовать фторхинолоны у детей с МВ и в каких дозах?

Консенсус: Отдельные фторхинолоны, такие как цiproфлоксацин, могут использоваться в лечении пациентов с МВ, включая детей, однако опыт их применения у пациентов моложе 5 лет недостаточен для разработки общих рекомендаций. Тяжелые реакции кожной фоточувствительности можно предотвратить с помощью солнцезащитных лосьонов. Побочные эффекты полностью исчезают после завершения терапии, стойких поражений не наблюдалось. Резистентность к хинолонам развивается так же, как и к другим антибиотикам.

15. Являются ли небулизированные антибиотики клинически эффективными?

Консенсус: Небулизированные антибиотики являются клинически эффективными. Их применение у пациентов с хронической инфекцией *P. aeruginosa* может способствовать улучшению функции легких и снижению частоты обострений. Этот метод терапии показан всем пациентам с хронической инфекцией мукоидной *P. aeruginosa*, независимо от состояния функции легких. Небулизированные антибиотики эффективны при первом выделении *P. aeruginosa* для замедления развития хронической инфекции. Доказательств их эффективности в терапии обострений не получено.

16. Каковы побочные эффекты небулизированной антибиотикотерапии, какие дозы следует использовать и возможно ли развитие резистентности *P. aeruginosa* к высоким дозам небулизированных антибиотиков после курсов терапии?

Консенсус: Основным побочным эффектом небулизированной антибиотикотерапии является бронхоспазм. При использовании только ингаляционных антибиотиков признаков нефро- или ототоксичности не выявлено. Однако требуется соблюдать осторожность при комбинированном применении высоких доз аэрозольных антибиотиков с внутривенной терапией аминогликозидами. Сравнительных исследований пока не проводилось. Показана безопасность 2-летней терапии тобрамицином в дозе 300 мг 2 раза в сутки месячными курсами с месячными интервалами. Также безопасным является ежедневное применение колистина в дозе 1 млн Ед 2 раза в сутки либо тобрамицина в дозе 80 мг 2 раза в сутки или 160 мг 2 раза в сутки. Развитие резистентности *P. aeruginosa* к высоким дозам небулизированного тобрамицина возможно, но не достигает клинически значимого уровня. Получены лишь ограниченные доказательства развития резистентности к колистину. Сохраняется потребность в дополнительных длительных исследованиях по изучению отдаленных результатов токсичности ингаляционной антибиотикотерапии.

17. Как следует ингалировать антибиотики?

Консенсус: Пациентов необходимо обучать технике очистки и просушивания их небулайзеров. Препараты следует ингалировать с помощью небулайзера или воздушного компрессора, которые образуют аэрозоли, состоящие преимущественно из частиц с диаметром 2–5 мкм. Время небулизации должно быть коротким – для обеспечения достаточного уровня комплаентности. Рекомендуется использовать фильтры или вентиляцию для выведения остатков антибиотика из помещения. В начале терапии новым ингаляционным антибиотиком пациентов следует обследовать на предмет бронхоспазма. У некоторых пациентов эффективность терапии повышается при регулярном приеме бронходилататора перед ингаляциями небулизированного антибиотика.

18. Можно ли предотвратить колонизацию легких *P. aeruginosa* при МВ с помощью профилактической антибиотикотерапии?

Консенсус: В связи с недостатком исследований профилактического применения антибиотиков с анти-синегнойной активностью превентивная терапия антибиотиками не рекомендуется.

19. Может ли антибиотикотерапия предотвратить раннюю колонизацию или замедлить развитие хронической инфекции *P. aeruginosa* при МВ?

Консенсус: Ранняя антисинегнойная терапия первичной колонизации *P. aeruginosa* может отсрочить развитие хронической инфекции *P. aeruginosa*. Многим пациентам требуется проводить неоднократно курсы терапии в связи с повторными колонизациями. Отдаленные клинические исходы ранней терапии изучены недостаточно.

20. Антибиотикотерапия на дому или в стационаре: что рекомендуется?

Консенсус: При наличии соответствующих показаний рекомендуется и антибиотикотерапия на дому, и антибиотикотерапия в стационаре, так как каждый из этих подходов имеет свои преимущества и недостатки. Условия стационара обеспечивают более эффективную физиотерапию, лечение осложнений и диетологическую помощь. Терапия в стационаре дает возможность отдыха пациенту и/или его родственникам, а также крайне важна для пациентов с тяжелым заболеванием, анафилактическими реакциями или неблагоприятными социальными/экономическими обстоятельствами.

21. Регулярная поддерживающая терапия или терапия по необходимости: что рекомендуется?

Консенсус: Пациентам с МВ, страдающим хронической инфекцией *P. aeruginosa*, показана терапия антибиотиками, обладающими специфической активностью в отношении *P. aeruginosa*. Это либо 3–4 курса внутривенной терапии в год, либо лечение адекватными дозами аэрозольного колистина или тобрамицина в течение всего года. Для купирования обострений следует назначать адекватную антибиотикотерапию.

22. Какой путь введения антибиотиков рекомендуется?

Консенсус: Ответ на этот вопрос зависит от конкретной клинической ситуации. Для поддерживающей терапии настоятельно рекомендуется ингаляционная терапия. Для купирования умеренных и тяжелых обострений показана внутривенная терапия двумя разными классами антибиотиков. Доказательств целесообразности добавления аэрозольной терапии к стандартной терапии обострений не получено. В случаях обострений адекватным также считается пероральное применение ципрофлоксацина. Стратегии эрадикационной терапии первой или интермиттирующей колонизации *P. aeruginosa* включают безотлагательное назначение ингаляций колистина или тобрамицина в сочетании с пероральным ципрофлоксацином. При недостаточной эффективности ингаляционной и пероральной терапии показана незамедлительная внутривенная антибиотикотерапия.

23. Какие факторы определяют выбор антибиотика, дозы и длительности терапии у пациентов с МВ?

Консенсус: Выбор антибиотиков основан на определении чувствительности микроорганизмов и спектре побочных эффектов при предыдущей антибиотикотерапии. Рекомендуемые дозы приводятся в *таблице 1*. Рекомендуется выбор наиболее экономичного метода. Следует использовать высокие дозы антибиотиков; применение аминогликозидов требует еженедельного мониторинга концентрации препаратов. Стандартная продолжительность внутривенной терапии составляет 14 дней; в отдельных случаях возможно увеличение длительности терапии, например при тяжелых обострениях или неполной ремиссии. Рекомендуемые показатели для определения сроков завершения терапии включают функцию легких, вес, общий клинический статус больного и маркеры воспаления.

24. Каким будет дизайн следующих исследований антибиотиков в терапии легочной инфекции *P. aeruginosa* у пациентов с МВ?

Консенсус: Будущие исследования должны быть направлены на разработку следующих аспектов проблемы: дозы разных антибиотиков для внутривенной и ингаляционной терапии; ежедневная терапия ингаля-

ционными антибиотиками в сравнении с курсами по 1 месяцу с интервалами в 1 месяц; ингаляционная антибиотикотерапия в сравнении с комбинацией ингаляционных антибиотиков и пероральных хинолонов; разная частота дозирования (1, 2 или 3 раза в сутки) при внутривенной антибиотикотерапии; применение антибиотиков при обострениях. Необходимо исследовать: один антибиотик плюс два внутривенных антибиотика, а также один внутривенный антибиотик с другим ингаляционным антибиотиком; эффективность колистина в сравнении с эффективностью тобрамицина в ингаляциях; эффекты ранней терапии, отдаленный результат терапии высокими дозами (300 мг) тобрамицина 2 раза в сутки и ротацию ингаляционных антибиотиков. Необходимо разработать улучшенные небулайзеры для сокращения времени терапии, включая порошковые ингаляторы. Требуются длительные исследования антибиотикотерапии, а также сравнительные исследования терапии по необходимости и поддерживающей терапии при хронической инфекции.

F. Baquero, Servicio de Microbiología, Hospital Ramon y Cajal, Madrid, Spain; A. Bauernfeind, MICOER, München, Germany; E. Bergogne-Bérézin, Service de Microbiologie, CHU Bichat Claude-Bernard, Paris, France; R. Bertele-Harms, Dr. von Haunersches Kinderspital der Universität München, München, Germany; D. Bilton, Adult Cystic Fibrosis Centre, Papworth Hospital NHS Trust, Cambridge, UK; D. Costantini, Clinica Pediatrica II della Università di Milano, Milano, Italia; F. J. Dapena, Unidad de Fibrosis Quística, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla, Spain; S. Elborn, Belfast City Hospital, Adult Cystic Fibrosis Centre, Belfast, Northern Ireland, UK; M. Götz, Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde mit Infektionskrankheiten, Wilhelmsklinik, Wien, Austria; H.K. Harms, Dr. von Haunersches Kinderspital der Universität München, München, Germany; C. Koch, Dept of Pediatrics, Danish Cystic Fibrosis Centre, National University Hospital, Copenhagen, Denmark; P. A. Lambert, Aston University, Birmingham, UK; H. Lindemann, Zentrum für Kinderheilkunde, Universität Gießen, Germany; G. Mastella, Ospedale di Borgo Trento, Verona, Italia; S. Mukhopadhyay, Ninewells Hospital, Dept of Child Health, University of Dundee, Dundee, Scotland, UK; J. Navarro, Service de Gastroenterologie et Nutrition Pédiatriques, Hôpital Robert Debré, Paris, France; W. Nikolaizik, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Essen, Essen, Germany; H.-G. Posselt, Abt. Allgemeine Pädiatrie I, Zentrum für Kinderheilkunde, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt, Germany; L. Romano, Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia; H.C. Ryley, Dept of Medical Microbiology, University of Wales, Cardiff, Wales, UK; U.B. Schaad, Universitäts-Kinderspital beider Basel, Basel, Switzerland; S. Simonian, Medicine Evaluation Board, The Hague, the Netherlands; A.L. Smith, Molecular Microbiology and Immunology, University of Missouri-Columbia, Columbia, USA; G. Steinkamp, Hannover, Germany; G. Taccetti, Dipartimento di Pediatria, «Cesare Cocchi» Ospedale Meyer, Firenze, Italia; D. Turck, Clinique de Pédiatrie, Hôpital Jeanne de Flandre, Lille, France; P.H. Weller, Dept of Respiratory Medicine, and Cystic Fibrosis, Birmingham Children's Hospital, Birmingham, UK.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lewis PA. The epidemiology of cystic fibrosis. *In: Hodson ME, Geddes D, eds. Cystic Fibrosis. London, Chapman and Hall, 1995; pp. 1–13.*
2. Santis G. Basic molecular biology. *In: Hodson ME, Geddes D, eds. Cystic Fibrosis. London, Chapman and Hall, 1995; pp. 15–39.*
3. Sheppard MN. The pathology of cystic fibrosis. *In: Hodson ME, Geddes D, eds. Cystic Fibrosis. London, Chapman and Hall, 1995; pp. 131–149.*
4. Armstrong DS, Grimwood K, Carlin JB, *et al.* Lower airway inflammation in infants and young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1197–1204.
5. Anonymous. Cystic fibrosis foundation patient registry 1997 annual data report. Bethesda, MD, USA. Cystic Fibrosis Foundation 1998.
6. Khan TZ, Wagener JS, Bost T, Martinez J, Accurso FJ, Riches DWH. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1075–1082.
7. Sabath LD, ed. *Pseudomonas aeruginosa*, the organism, diseases it causes, and their treatment. Bern, Hans Huber Publishers, 1980.
8. Botzenhart K, Doring G. Epidemiology and ecology of *Pseudomonas aeruginosa*. *In: Campa M, Bendinelli M, Friedman H, eds. Pseudomonas aeruginosa as an opportunistic pathogen. New York, Plenum Press, 1993; pp. 1–18.*
9. Hoiby N. Microbiology of lung infections in cystic fibrosis patients. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1982; 301: 33–54.
10. Stern M, Döring G, Eißing G, *et al.* Qualitätssicherung Mukoviszidose. Zentrum für Qualitätsmanagement im Gesundheitswesen. Ärztekammer Niedersachsen, Post-fach 4749, 30047 Hannover, 1997.
11. Hoiby N, Koch C. *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis and its management. *Thorax* 1990; 45: 881–884.
12. Webb AK, Dodd ME. Nebulised antibiotics for adults with cystic fibrosis. *Thorax* 1997; 52: S69–S71.
13. Cryz SJ Jr. *Pseudomonas aeruginosa* vaccines. *In: Cryz SJ Jr, ed. Vaccines and Immunotherapy. New York, Pergamon Press, 1991; pp. 156–165.*
14. Langford DT, Hiller J. Prospective, controlled study of a polyvalent pseudomonas vaccine in cystic fibrosis – three year results. *Arch Dis Child* 1984; 59: 1131–1133.
15. Pennington JE, Reynolds HY, Wood RE, Robinson RA, Levine AS. Use of *Pseudomonas aeruginosa* vaccine in patients with acute leukemia and cystic fibrosis. *Am J Med* 1975; 58: 629–636.
16. Lang AB, Schaad UB, Rudeberg A, *et al.* Effect of high-affinity *anti-Pseudomonas aeruginosa* lipopolysaccharide antibodies induced by immunization on the rate of *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1995; 127: 711–717.
17. Doring G, Dorner F. A multicenter vaccine trial using the *Pseudomonas aeruginosa* flagella vaccine IMMUNO in patients with cystic fibrosis. *Behring Inst Mitt* 1997; 98: 338–344.
18. Matsui H, Grubb BR, Tarran R, *et al.* Evidence for peri-ciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airways disease. *Cell* 1998; 5: 1005–1015.
19. Cabral DA, Loh BA, Speert DP. Mucoid *Pseudomonas aeruginosa* resists nonopsonic phagocytosis by human neutrophils and macrophages. *Pediatr Res* 1987; 22: 429–431.
20. Doring G, Knight R, Bellon G. Immunology of cystic fibrosis. *In: Morlin ME, Hedges GL, Smith AL, Burns JL, eds. Cystic Fibrosis. Accuracy and cost of antibiotic susceptibility testing of mixed morphotypes of Pseudomonas aeruginosa. J Clin Microbiol* 1994; 32: 1027–1030.
21. Hoiby N. Microbiology of cystic fibrosis. *In: Hodson M, Geddes D, eds. Cystic Fibrosis. London, Chapman and Hall, 1995; pp. 76–98.*
22. Gilligan PH. *Pseudomonas and Burkholderia*. *In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, eds. Manual of Clinical Microbiology. 6th ed. Washington, DC, ASM Press, 1995; pp. 509–519.*

-
23. Thomassen MJ, Demko CA, Doershuk CF. Cystic fibrosis: a review of pulmonary infections and interventions. *Pediatr Pulmonol* 1987; 3: 334–351.
 24. HauBler S, Tummler B, WeiBbrodt H, Rohde M, Steinmetz I. Small-colony variants of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 621–625.
 25. Ramsey BW, Wentz KR, Smith AL, *et al.* Predictive value of oropharyngeal cultures for identifying lower airway bacteria in cystic fibrosis patients. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 331–337.
 26. Doring G, Hoiby N. Longitudinal study of immune response to *Pseudomonas aeruginosa* antigens in cystic fibrosis. *Infect Immun* 1983; 42: 197–201.
 27. Kerem E, Corey M, Stein R, Gold R, Levison H. Risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis patients. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 494–498.
 28. Sharma GD, Tosi MF, Stern RC, Davis PB. Progression of pulmonary disease after disappearance of *Pseudomonas* in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 169–173.
 29. Corey M, Farewell V. Determinants of mortality from cystic fibrosis in Canada, 1970–1989. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 1007–1017.
 30. Kerem E, Corey M, Gold R, Levison H. Pulmonary function and clinical course in patients with cystic fibrosis after pulmonary colonization with *Pseudomonas aeruginosa*. *J Pediatr* 1990; 116: 714–719.
 31. Gold R, Carpenter S, Heurter H, Corey M, Levison H. Randomized trial of ceftazidime *versus* placebo in the management of acute respiratory exacerbations in patients with cystic fibrosis. *JPediatr* 1987; 111: 907–913.
 32. Wolter JM, Bowler SD, McCormack JG. Are antipseu-domonal antibiotics really beneficial in acute respiratory exacerbations of cystic fibrosis? *AustNZJ Med* 1999; 29: 15–21.
 33. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, *et al.* Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *NEnglJMed* 1999; 340: 23–30.
 34. Regelman WE, Elliott GR, Warwick WJ, Clawson CC. Reduction of sputum *Pseudomonas aeruginosa* density by antibiotics improves lung function in cystic fibrosis more than do bronchodilators and chest physiotherapy alone. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 914–921.
 35. Frederiksen B, Lanng S, Koch C, Hoiby N. Improved survival in the Danish center-treated cystic fibrosis patients: results of aggressive treatment. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21: 153–158.
 36. Weiss K, Lapointe JR. Routine susceptibility testing of four antibiotic combinations for improvement of laboratory guide to therapy of cystic fibrosis infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 2411–2414.
 37. Burns JL, Van-Dalfsen JM, Shawar RM, *et al.* Effect of chronic intermittent administration of inhaled tobramycin on respiratory microbial flora in patients with cystic fibrosis. *J Infect Dis* 1999; 179: 1190–1196.
 38. Ceri H, Olson ME, Stremick C, Read RR, Morck D, Buret A. The Calgary Biofilm Device: new technology for rapid determination of antibiotic susceptibilities of bacterial biofilms. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 1771–1776.
 39. Shawar RM, MacLeod DL, Garber RL, *et al.* Activities of tobramycin and six other antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 2877–2880.
 40. Giwercman B, Meyer C, Lambert PA, Reinert C, Hoiby N. High-level betalactamase activity in sputum samples from cystic fibrosis patients during antipseudomonal treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 71–76.
 41. Krilov LR, Blumer JL, Stern RC, Hartstein AI, Iglewski BN, Goldmann DA. Imipenem/cilastatin in acute pulmonary exacerbations of cystic fibrosis. *Rev Infect Dis* 1985; 7: S482–S489.
 42. Michel BC. Antibacterial therapy in cystic fibrosis. A review of the literature published between 1980 and February 1987. *Chest* 1988; 94: 129S–140S.
 43. Jensen T, Pedersen SS, Game S, Heilmann C, Hoiby N, Koch C. Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *J Antimicrob Chemother* 1987; 19: 831–838.
-

-
44. MacLusky I, Gold R, Corey M, Levison H. Long-term effects of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis colonized with *Pseudomonas aeruginosa*. *Pediatr Pulmonol* 1989; 7: 42–48.
 45. Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD, *et al.* Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. *NEnglJMed* 1993; 328: 1740–1746.
 46. Ashby BL, Stern DH. Aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. *NEnglJMed* 1993; 329: 1659–1660.
 47. Smith AL, Ramsey BW, Hedges DL, *et al.* Safety of aerosol tobramycin administration for 3 months to patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1989; 7: 265–271.
 48. Van Dal'sen JM, Lin L. Microbiology effect at 18 months of intermittent inhaled tobramycin in patients with CF. *Netherlands J Med* 1999; 54: S39.
 49. Barclay ML, Begg EJ, Chambers ST, Thornley PE, Pattemore PK, Grimwood K. Adaptive resistance to tobramycin in *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37: 1155–1164.
 50. Stead RJ, Hodson ME, Batten JC. Inhaled ceftazidime compared with gentamicin and carbenicillin in older patients with cystic fibrosis infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Br J Dis Chest* 1987; 81: 272–279.
 51. Steinkamp G, Tummler B, Gappa M *et al.* Long-term tobramycin therapy in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1989; 6: 91–98.
 52. Taccetti G, Campana S, Marianelli L. Multiresistant non-fermentative gram-negative bacteria in cystic fibrosis patients: the results of an Italian multicenter study. Italian Group for Cystic Fibrosis microbiology. *Eur J Epidemiol* 1999; 15: 85–88.
 53. Ciofu O, Giwercman B, Pedersen SS, Hoiby N. Development of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* during two decades of antipseudomonal treatment at the Danish CF Center. *APMIS* 1994; 102: 674–680.
 54. Prince A. Antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Pediatr* 1986; 108: 830–834.
 55. Cheng K, Smyth RL, Govan JR, *et al.* Spread of beta-lactam-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a cystic fibrosis clinic. *Lancet* 1996; 348: 639–642.
 56. Watkins J, Francis J, Kuzemko JA. Does monotherapy of pulmonary infections in cystic fibrosis lead to early development of resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*? *Scand J Gastroenterol Suppl* 1988; 143: 81–85.
 57. Lietman PS. What is an antibiotic? *J Pediatr* 1986; 108: 824–829.
 58. Gold R, Overmeyer A, Rnie B, Fleming PC, Levison H. Controlled trial of ceftazidime vs. ticarcillin and tobramycin in the treatment of acute respiratory exacerbations in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Infect Dis* 1985; 4: 172–177.
 59. Hoiby N, Heilesen A, Moller NE. Development of *Pseudomonas aeruginosa* strains resistant to carbenicillin, azlocillin, piperacillin and tobramycin during chemotherapy in cystic fibrosis patients. In: Schoni M, Krachner R, ed. Current problems and trends in Cystic Fibrosis. Immunology and Antibiotic Treatment. Monogr Paediatr. Vol 14. Basel, Karger, 1981; pp. 103–107.
 60. Smith AL, Doershuk C, Goldmann D, *et al.* Comparison of a beta-lactam alone versus beta-lactam and an aminoglycoside for pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1999; 134: 413–421.
 61. Pennington JE. Penetration of antibiotics into respiratory secretions. *Rev Infect Dis* 1981; 3: 67–73.
 62. Bergogne-Berezin E. Pharmacokinetics of antibiotics in cystic fibrosis patients with particular reference to the bronchopulmonary tree. *Infection* 1987; 15: 288–294.
 63. Prandota J. Clinical pharmacology of antibiotics and other drugs in cystic fibrosis. *Drugs* 1988; 35: 542–578.
 64. Touw DJ, Vinks AA, Mouton JW, Horrevorts AM. Pharmacokinetic optimisation of antibacterial treatment in patients with cystic fibrosis. Current practice and suggestions for future directions. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35: 437–459.
 65. Baran D, de Vuyst P, Ooms HA. Concentration of tobramycin given by aerosol in the fluid obtained by bronchoalveolar lavage. *Respir Med* 1990; 84: 203–204.
-

-
66. Deere D, Bergogne-Berezin E. Pharmacokinetics of quinolones with special reference to the respiratory tree. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31: 331–343.
 67. Valcke Y, Pauwels R, Van der Straeten M. Pharmacokinetics of antibiotics in the lungs. *Eur Respir J* 1990; 3: 715–722.
 68. Vic P, Ategbo S, Turck D, *et al.* Efficacy, tolerance, and pharmacokinetics of once daily tobramycin for *Pseudomonas* exacerbations in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1998; 78: 536–539.
 69. Toso C, Williams DM, Noone PG. Inhaled antibiotics in cystic fibrosis: a review. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 840–850.
 70. Lietman PS. Pharmacokinetics of antimicrobial drugs in cystic fibrosis; β -lactam antibiotics. *Chest* 1988; 94: S115–S118.
 71. Smith MJ, White LO, Bowyer H, Willis J, Hodson ME, Batten JC. Pharmacokinetics and sputum penetration of ciprofloxacin in patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 30: 614–616.
 72. Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 330–335.
 73. Conway SP, Pond MN, Watson A, Etherington C, Robey HL, Goldman MH. Intravenous colistin sulphomethate in acute respiratory exacerbations in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1997; 52: 987–993.
 74. Ledson MJ, Gallagher MJ, Cowperthwaite C, Convery RP, Walshaw MJ. Four years' experience of intravenous colomycin in an adult cystic fibrosis unit. *Eur Respir J* 1998; 12: 592–594.
 75. Hunt BE, Weber A, Berger A, Ramsey B, Smith AL. Macromolecular mechanisms of sputum inhibition of tobramycin activity. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 34–39.
 76. Levy J, Smith AL, Koup JR, Williams-Warren J, Ramsey B. Disposition of tobramycin in patients with cystic fibrosis: a prospective controlled study. *J Pediatr* 1984; 105: 117–124.
 77. Levy J. Antibiotic activity in sputum. *J Pediatr* 1986; 108: 841–846.
 78. Ramphal R, Lhermitte M, Filliat M, Roussel P. The binding of anti-pseudomonal antibiotics to macromolecules from cystic fibrosis sputum. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22: 483–490.
 79. Nickel JC, Ruseska I, Wright JB, Costerton JW. Tobramycin resistance of *Pseudomonas aeruginosa* cells growing as a biofilm on urinary catheter material. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 27: 619–624.
 80. Cantin AM, Woods DE. Protection by antibiotics against myeloperoxidase-dependent cytotoxicity to lung epithelial cells *in vitro*. *J Clin Invest* 1993; 91: 38–45.
 81. Dalhoff A, Doring G. Interference of ciprofloxacin with the expression of pathogenicity factors of *Pseudomonas aeruginosa*. In: Adam D, Hahn H, Opferkuch W, eds. *The Influence of Antibiotics on the Host-parasite Relationship II*. Berlin, Springer, 1985; pp. 246–255.
 82. Grimwood K, To M, Rabin HR, Woods DE. Inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* exoenzyme expression by subinhibitory antibiotic concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 41–17.
 83. Øgaard AR, Bjørø K, Bukholm G, Berdal BP. *Pseudomonas aeruginosa* virulence factors: modifications by sub-inhibitory concentrations of carbenicillin or gentamycin. *Acta Path Microbiol Immunol Scand [B]* 1986; 94: 63–68.
 84. Shibl A. Effect of antibiotics on production of enzymes and toxins by microorganisms. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 865–875.
 85. Blumer JL, Stern RC, Klinger JD, *et al.* Ceftazidime therapy in patients with cystic fibrosis and multiply-drug-resistant *Pseudomonas*. *Am J Med* 1985; 79: 37–46.
 86. Christensson BA, Ljungberg B, Eriksson L, Nilsson-Ehle I. Pharmacokinetics of meropenem in patients with cystic fibrosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 873–876.
 87. de Groot R, Smith AL. Antibiotic pharmacokinetics in cystic fibrosis. Differences and clinical significance. *Clin Pharmacokinet* 1987; 13: 228–253.
 88. de Groot R, Hack BD, Weber A, Chaffm D, Ramsey B, Smith AL. Pharmacokinetics of ticarcillin in patients with cystic fibrosis: a controlled prospective study. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 47: 73–78.
-

-
89. Bragonier R, Brown NM. The pharmacokinetics and toxicity of once-daily tobramycin therapy in children with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42:103–106.
 90. Mann HJ, Canafax DM, Cipolle RJ, Daniels CE, Zaske DE, Warwick WJ. Increased dosage requirements of tobramycin and gentamicin for treating *Pseudomonas pneumonia* in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1985; 1: 238–243.
 91. Prandota J. Drug disposition in cystic fibrosis: progress in understanding pathophysiology and pharmacokinetics. *Pediatr Infect Dis* 1987; 6: 1111–1126.
 92. Spino M. Pharmacokinetics of drugs in cystic fibrosis. *Clin Rev Allergy* 1991; 9: 169–210.
 93. Horrevorts AM, de Witte J, Degener JE, *et al.* Tobramycin in patients with cystic fibrosis. Adjustment in dosing interval for effective treatment. *Chest* 1987; 92: 844–848.
 94. Davis RL, Koup JR, Williams-Warren J, *et al.* Pharmacokinetics of ciprofloxacin in cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 915–919.
 95. Reed MD, Stern RC, Myers CM, Yamashita TS, Blumer JL. Lack of unique ciprofloxacin pharmacokinetic characteristics in patients with cystic fibrosis. *J Clin Pharmacol* 1988; 28: 691–699.
 96. Stutman HR, Shalit I, Marks MI, Greenwood R, Chartrand SA, Hilman BC. Pharmacokinetics of two dosage regimens of ciprofloxacin during a two-week therapeutic trial in patients with cystic fibrosis. *Am J Med* 1987; 82: 142–145.
 97. Reed MD, Stern RC, O'Brien CA, Crenshaw DA, Blumer JL. Randomized doubleblind evaluation of ceftazidime dose ranging in hospitalized patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 698–702.
 98. Ciofu O, Jensen T, Pressler T, Krogh Johansen H, Koch C, Hoiby N. Meropenem in cystic fibrosis patients infected with resistant *Pseudomonas aeruginosa* or *Burkholderia cepacia* with hypersensitivity to β -lactam antibiotics. *Clin Microbiol Infect* 1996; 2: 91–98.
 99. Mendelman PM, Smith AL, Levy J, Weber A, Ramsey B, Davis RL. Aminoglycoside penetration, inactivation, and efficacy in cystic fibrosis sputum. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 761–765.
 100. Product information: tobramycin. Indianapolis, Eli Lilly and Company, 1992.
 101. den Hollander JG, Mouton JW, van Goor MP, Vleggaar FP, Verbrugh HA. Alteration of postantibiotic effect during one dosing interval of tobramycin, simulated in an *in vitro* pharmacokinetic model. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 4: 784–786.
 102. Powell SH, Thompson WL, Luthe MA, Stern RC, Grossinklaus DA, Blockshaw DD. Once-daily vs. continuous aminoglycoside dosing: efficacy and toxicity in animal and clinical studies of gentamicin, netilmicin, and tobramycin. *J Infect Dis* 1983; 147: 918–932.
 103. Wood PJ, Ioannides-Demos LL, Li SC, *et al.* Minimisation of aminoglycoside toxicity in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1996; 51: 369–373.
 104. Reed MD, Stern RC, Myers CM, Klinger JD, Yamashita TS, Blumer JL. Therapeutic evaluation of piperacillin for acute pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1987; 3: 101–109.
 105. Stead RJ, Kennedy HG, Hodson ME, Batten JC. Adverse reactions to piperacillin in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 1985; 40: 184–186.
 106. Stern RC. Denmark to the rescue. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21: 151–152.
 107. Ghani M, Soothill JS. Ceftazidime, gentamicin, and rifampicin, in combination, kill biofilms of mucoid *Pseudomonas aeruginosa*. *Can J Microbiol* 1997; 43: 999–1004.
 108. Jaffe A, Francis J, Rosenthal M, Bush A. Long-term azithromycin may improve lung function in children with cystic fibrosis. *Lancet* 1998; 351: 420.
 109. Kobayashi H. Biofilm disease: its clinical manifestation and therapeutic possibilities of macrolides. *Am J Med* 1995; 99: 26S–30S.
 110. British Thoracic Society Research Committee. Ceftazidime compared with gentamicin and carbenicillin in patients with cystic fibrosis, pulmonary *Pseudomonas* infection, and an exacerbation of respiratory symptoms. *Thorax* 1985; 40: 358–363.
-

-
111. Permin H, Koch C, Hoiby N, Christensen HO, Moller AF, Moller S. Ceftazidime treatment of chronic *Pseudomonas aeruginosa* respiratory tract infection in cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 1983; 12: 313–323.
 112. Huang NN, Hiller EJ, Macri CM, Capitanio M, Cundy KR. Carbenicillin in patients with cystic fibrosis: clinical pharmacology and therapeutic evaluation. *J Pediatr* 1971; 78: 338–345.
 113. Schaad UB, Wedgewod-Rrucko J, Suter S, Kraemer R. Efficacy of inhaled amikacin as adjunct to intravenous combination therapy (ceftazidime and amikacin) in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1987; 111: 599–605.
 114. Stephens D, Garey N, Isles A, Levison H, Gold R. Efficacy of inhaled tobramycin in the treatment of pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis. *Pediatr Infect Dis* 1983; 2: 209–211.
 115. Weber A, Morlin G, Cohen M, Williams-Warren J, Ramsey B, Smith AL. Effect of nebulizer type and antibiotic concentration on device performance. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 249–260.
 116. Abramowsky CR, Swinehart GL. The nephropathy of cystic fibrosis: a human model of chronic nephrotoxicity. *Hum Pathol* 1982; 3: 934–939.
 117. Katbamna B, Homnick DN, Marks JH. Contralateral suppression of distortion product otoacoustic emissions in children with cystic fibrosis: effects of tobramycin. *J Am Acad Audiol* 1998; 9: 172–178.
 118. Sone M, Schachern PA, Paparella MM. Loss of spiral ganglion cells as primary manifestation of aminoglycoside ototoxicity. *Hear Res* 1998; 115: 217–223.
 119. Green CG, Doershuk CF, Stern RC. Symptomatic hypo-magnesaemia in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1985; 107: 425–428.
 120. Smith DL, Stableforth DL, Geddes AM. Evaluation of a once-daily netilmicin regimen in the treatment of cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33: 191–193.
 121. Mulheran M, Degg C, Burr SA, *et al.* The occurrence and risk estimate of ototoxicity in CF patients receiving frequent aminoglycoside therapy. *Pediatr Pulmonol* 1999; (Suppl. 19): 263.
 122. Pedersen SS, Jensen T, Osterhammel D, Osterhammel P. Cumulative and acute toxicity of repeated high-dose tobramycin treatment in cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 594–599.
 123. Byrne S, Maddison J, Connor P, *et al.* Clinical evaluation of meropenem *versus* ceftazidime for the treatment of *Pseudomonas* spp. infections in cystic fibrosis patients. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36: 135–143.
 124. Jensen T, Pedersen SS, Hoiby N, Koch C. Safety of aztreonam in patients with cystic fibrosis and allergy to β -lactam antibiotics. *Rev Infect Dis* 1991; 13: S594–S597.
 125. Koch C, Hjelt K, Pedersen SS, *et al.* Retrospective clinical study of hypersensitivity reactions to aztreonam and six other β -lactam antibiotics in cystic fibrosis patients receiving multiple treatment courses. *Rev Infect Dis* 1991; 13: S608–S611.
 126. Moss RB. Drug allergy in cystic fibrosis. *Clin Rev Allergy* 1991; 9: 211–229.
 127. Pleasants RA, Walker TR, Samuelson WM. Allergic reactions to parenteral beta-lactam antibiotics in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1994; 106: 1124–1128.
 128. Pedersen SS, Pressler T, Jensen T, *et al.* Combined imipenem/cilastatin and tobramycin therapy of multi-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 1987; 19: 101–107.
 129. Battersby NC, Patel L, David TJ. Increasing dose regimen in children with reactions to ceftazidime. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 1211–1217.
 130. Hodson ME, Roberts CM, Butland RJ, Smith MJ, Batten JC. Oral ciprofloxacin compared with conventional intravenous treatment for *Pseudomonas aeruginosa* infection in adults with cystic fibrosis. *Lancet* 1987; 1: 235–237.
 131. Klinger JD, Aronoff SC. *In vitro* activity of ciprofloxacin and other antibacterial agents against *Pseudomonas aeruginosa* and *Pseudomonas cepacia* from cystic fibrosis patients. *J Antimicrob Chemother* 1985; 15: 679–684.
 132. Shalit I, Stutman HR, Marks MI, Chartrand SA, Hilman BC. Randomized study of two dosage regimens of ciprofloxacin for treating chronic bronchopulmonary infection in patients with cystic fibrosis. *Am J Med* 1987; 82: 189–195.
-

-
133. Church DA, Kanga JF, Kuhn RJ, *et al.* Sequential ciprofloxacin therapy in pediatric cystic fibrosis: comparative study vs. ceftazidime/tobramycin in the treatment of acute pulmonary exacerbations. The Cystic Fibrosis Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 97–105.
 134. Schaad UB, Wedgwood-Rrucko J, Guenin K, Buehlmann U, Kraemer R. Antipseudomonal therapy in cystic fibrosis: aztreonam and amikacin *versus* ceftazidime and amikacin administered intravenously followed by oral ciprofloxacin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8: 858–865.
 135. Jensen T, Pedersen SS, Hoiby N, Koch C. Efficacy of oral fluoroquinolones *versus* conventional intravenous antipseudomonal chemotherapy in treatment of cystic fibrosis. *Eur J Clin Microbiol* 1987; 6: 618–622.
 136. Adam D. Use of quinolones in pediatric patients. *Rev Infect Dis* 1989; 11: S1113–S1116.
 137. Richard DA, Nousia-Arvanitakis S, Sollich V, Hampel BJ, Sommerauer B, Schaad UB. Oral ciprofloxacin vs. intravenous ceftazidime plus tobramycin in pediatric cystic fibrosis patients: comparison of antipseudomonas efficacy and assessment of safety with ultrasonography and magnetic resonance imaging. Cystic Fibrosis Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 572–578.
 138. Burkhardt JE, Walterspiel JN, Schaad UB. Quinolone arthropathy in animals *versus* children. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1196–1204.
 139. Schaad UB, Abdus Salam M, Aujard Y, *et al.* Use of fluoroquinolones in pediatrics: consensus report of an International Society of Chemotherapy commission. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 1–9.
 140. Schaad UB. Pediatric use of quinolones. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 469–170.
 141. Le Conte P, Potel G, Peltier P, *et al.* Lung distribution and pharmacokinetics of aerosolized tobramycin. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1279–1282.
 142. Touw DJ, Brimicombe RW, Hodson ME, Heijerman HG, Bakker W. Inhalation of antibiotics in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1995; 8: 1594–1604.
 143. Hodson ME, Penketh ARL, Batten JC. Aerosol carbenicillin and gentamicin treatment of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: current status of the host-bacterium interaction. *Lancet* 1981; 2: 1137–1139.
 144. Kun P, Landau LI, Phelan PD. Nebulized gentamicin in children and adolescents with cystic fibrosis. *Aust Paediatr J* 1984; 20: 43–45.
 145. Littlewood JM, Miller MG, Ghoneim AT, Ramsden CH. Nebulised colomycin for early *Pseudomonas* colonisation in cystic fibrosis. *Lancet* 1985; 1: 865.
 146. Valerius NH, Koch C, Hoiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet* 1991; 338: 725–672.
 147. Mukhopadhyay S, Singh M, Cater JI, Ogston S, Franklin M, Olver RE. Nebulised antipseudomonal antibiotic therapy in cystic fibrosis: a meta-analysis of benefits and risks. *Thorax* 1996; 51: 364–368.
 148. Wiesemann HG, Steinkamp G, Ratjen F, *et al.* Placebo controlled, double blind, randomized study of aerosolized tobramycin for early treatment of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25: 88–92.
 149. Campbell PW III, Saiman L. Use of aerosolized antibiotics in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1999; 116: 775–788.
 150. Conway SP. Evidence for using nebulised antibiotics in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1999; 80: 307–309.
 151. Mukhopadhyay S, Baer S, Blanshard J, Coleman M, Carswell F. Assessment of potential ototoxicity following high-dose nebulized tobramycin in patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31: 429–436.
 152. Touw DJ, Jacobs FA, Brimicombe RW, Heijerman HG, Bakker W, Briemer DD. Pharmacokinetics of aerosolized tobramycin in adult patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 184–187.
 153. Chua HL, Collis GG, Le Souef PN. Bronchial response to nebulized antibiotics in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1990; 3: 1114–1116.
 154. Maddison J, Dodd M, Webb AK. Nebulized colistin causes chest tightness in adults with cystic fibrosis. *Respir Med* 1994; 88: 145–147.
-

-
155. Nikolaizik WH, Jenni-Galovic V, Schoni MH. Bronchial constriction after nebulized tobramycin preparations and saline in patients with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 608–611.
 156. Dodd ME, Abbott J, Maddison J, Moorcroft AJ, Webb AK. Effect of tonicity of nebulised colistin on chest tightness and pulmonary function in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 1997; 52: 656–658.
 157. Eisenberg J, Pepe M, Williams-Warren J, *et al.* A comparison of peak sputum tobramycin concentration in patients with cystic fibrosis using jet and ultrasonic nebulizer systems. *Chest* 1997; 111: 955–962.
 158. Goldman JM, Bayston SM, O'Connor S, Meigh RE. Inhaled micronised gentamicin powder: a new delivery system. *Thorax* 1990; 45: 939–940.
 159. Faurisson F, Dessanges JF, Grimfeld A, *et al.* Nebulizer performance: AFLM study. Association Francaise de Lutte contre la Mucoviscidose. *Respir* 1995; 62: 13–18.
 160. Newman SP, Clarke SW Therapeutic aerosols 1. Physical and practical considerations. *Thorax* 1983; 38: 881–886.
 161. Coates AL, MacNeish CF, Meisner D, *et al.* The choice of jet nebulizer, nebulizing flow, and addition of albuterol affects the output of tobramycin aerosols. *Chest* 1997; 111: 1206–1212.
 162. Hess D, Fisher D, Williams P, Pooler S, Kacmarek RM. Medication nebulizer performance. Effects of diluent volume, nebulizer flow, and nebulizer brand. *Chest* 1996; 110: 498–505.
 163. Ilowite JS, Gorvoy JD, Smaldone GC. Quantitative deposition of aerosolized gentamicin in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1445–1449.
 164. Ilowite JS, Smaldone GC, Perry RN, Bennett WD, Foster WM. Relationship between tracheobronchial particle clearance rates and sites of initial deposition in man. *Arch Environ Health* 1989; 44: 267–273.
 165. Mukhopadhyay S, Staddon GE, Eastman C, Palmer M, Davies ER, Carswell F. The quantitative distribution of nebulised antibiotic in the lung in cystic fibrosis. *Respir Med* 1994; 88: 203–211.
 166. Newman SP, Pellow PG, Clay MM, Clarke SW. Evaluation of jet nebulisers for use with gentamicin solution. *Thorax* 1985; 40: 671–676.
 167. Newman SP, Pellow PGD, Clarke SW. Droplet size distribution of nebulised aerosols for inhalation therapy. *Clin Phys Physiol Meas* 1986; 7: 139–146.
 168. Newman SP, Pellow PG, Clarke SW. Choice of nebulisers and compressors for delivery of carbenicillin aerosol. *Eur J Respir Dis* 1986; 69: 160–168.
 169. Newman SP, Woodman G, Clarke SW. Deposition of carbenicillin aerosols in cystic fibrosis: effects of nebuliser system and breathing pattern. *Thorax* 1988; 43: 318–322.
 170. Terzano C, Mannino F. Tobramycin aerosol: could the delivery system influence the particle size and deposition in the lower airways? *Recenti Prog Med* 1998; 89: 245–249.
 171. Weber A, Smith A, Williams-Warren J, Ramsey B, Covert DS. Nebulizer delivery of tobramycin to the lower respiratory tract. *Pediatr Pulmonol* 1994; 17: 331–339.
 172. Alvine GF, Rodgers P, Fitzsimmons KM, Ahrens RC. Disposable jet nebulizers: how reliable are they? *Chest* 1992; 101: 316–319.
 173. MacLusky I, Levison H, Gold R, McLaughlin FJ. Inhaled antibiotics in cystic fibrosis: Is there a therapeutic effect? *J Pediatr* 1986; 108: 861–865.
 174. Laube BL, Links JM, LaFrance ND, Wagner HN Jr, Rosenstein BJ. Homogeneity of bronchopulmonary distribution of ⁹⁹Tc aerosol in normal subjects and in cystic fibrosis patients. *Chest* 1989; 95: 822–830.
 175. Laube BL, Chang DY, Blask AN, Rosenstein BJ. Radio-aerosol assessment of lung improvement in cystic fibrosis patients treated for acute pulmonary exacerbations. *Chest* 1992; 101: 1302–1308.
 176. Kuni CC, Regelman WE, duCret RP, Boudreau RJ, Budd JR. Aerosol scintigraphy in the assessment of therapy for cystic fibrosis. *Clin Nucl Med* 1992; 17: 90–93.
 177. Heaf DP, Webb GJ, Matthew DJ. *In vitro* assessment of combined antibiotic and mucolytic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1983; 58: 824–826.
-

-
178. Wanner A, Rao A. Clinical indications for and effects of blind, mucolytic and antimicrobial aerosols. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 79–103.
 179. Roberts DE, Cole P. The carbenicillin potentiating effect of N-acetylcysteine *in vitro*. *Eur J Pediatr* 1981; 137: 78.
 180. Shak S, Capon DJ, Helfniss R, Masters SA, Baker CL. Recombinant human DNAse I reduces the viscosity of cystic fibrosis sputum. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 188–192.
 181. Alfredsson H, Malmberg AS, Strandvik B. JV-acetylcysteine and 2-mercaptoethane sulphonate inhibit anti-pseudomonas activity of antibiotics *in vitro*. *Eur J Respir Dis* 1987; 70: 213–217.
 182. Standaert TA, Morlin GL, Williams-Warren J, *et al*. Effects of repetitive use and cleaning techniques of disposable jet nebulizers on aerosol generation. *Chest* 1998; 114: 577–586.
 183. Weaver LT, Green MR, Nicholson K, *et al*. Prognosis in cystic fibrosis treated with continuous flucloxacillin from the neonatal period. *Arch Dis Child* 1994; 70: 84–89.
 184. Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Changing epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* infection in Danish cystic fibrosis patients (1974-1995). *Pediatr Pulmonol* 1999; 8: 59–66.
 185. Kuzemko JA. Home treatment of pulmonary infection in cystic fibrosis. *Chest* 1988; 94: 162S–165S.
 186. Vinks AA, Brimicombe RW, Heijerman HG, Bakker W. Continuous infusion of ceftazidime in cystic fibrosis patients during home treatment: clinical outcome, microbiology and pharmacokinetics. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 125–133.
 187. Wolter JM, Bowler SD, Nolan PJ, McCormack JG. Home intravenous therapy in cystic fibrosis: a prospective randomized trial examining clinical, quality of life and cost aspects. *Eur Respir J* 1997; 10: 896–900.
 188. Rosenfeld M, Emerson J, Astley S, *et al*. Home nebulizer use among patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1998; 132: 125–131.
 189. Szaff M, Hoiby N, Flensburg EW. Frequent antibiotic therapy improves survival of cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72: 651–657.
 190. Zach MS. Lung disease in cystic fibrosis-an updated concept. *Pediatr Pulmonol* 1990; 8: 188–202.
 191. Stern RC. Denmark to the rescue. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21: 151–152.
 192. Huet F, Nivelon JL. Aerosoltherapie et mucoviscidose: enquete nationale. *Rev Pneumol Clin* 1997; 53: 91–97.
 193. Taylor RF, Hodson ME. Cystic fibrosis: antibiotic preserving practices in the United Kingdom and Eire. *Respir Med* 1993; 87: 535–539.
 194. Smith AL. Antibiotic therapy in cystic fibrosis: evaluation of clinical trials. *J Pediatr* 1986; 108: 866–870.
 195. Pattishall EN. Negative clinical trials in cystic fibrosis research. *Pediatrics* 1990; 85: 277–281.
 196. Ramsey BW, Boat TF. Outcome measures for clinical trials in cystic fibrosis. Summary of a cystic fibrosis foundation consensus conference. *J Pediatr* 1994; 124: 177–192.

