

Ингаляционные антибактериальные препараты: современные возможности применения при инфекциях дыхательных путей

С.К.Зырянов^{1,2}, О.И.Бутранова¹

1 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Медицинский институт): 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

2 – Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»: 127015, Москва, Писцовая, 10

Информация об авторах

Зырянов Сергей Кенсаринович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», заместитель главного врача Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 787-38-03; e-mail: zyryanov_sk@rudn.university (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>)

Бутранова Ольга Игоревна — к. м. н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»; тел.: (903) 376-71-40; e-mail: butranova-oi@rudn.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7729-2169>)

Резюме

Необходимость поиска путей повышения эффективности антибактериальной терапии обусловлена драматической эскалацией резистентности к антибактериальным препаратам (АБП), при этом темпы роста сопротивляемости микроорганизмов АБП опережают динамику разработки новых лекарственных средств. Согласно имеющимся данным, путь введения АБП может коррелировать с явлением развития резистентности к АБП. В статье рассмотрены актуальные данные о существующих ингаляционных АБП, позволяющие оценить их эффективность и безопасность. При терапии пациентов с инфекционными заболеваниями дыхательных путей альтернативой системному применению АБП может послужить ингаляционное введение ряда АБП, активность которых зависит от концентрации.

Ключевые слова: резистентность к антибактериальным препаратам, ингаляционные антибактериальные препараты, тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат, инфекции нижних дыхательных путей, инфекции верхних дыхательных путей, синегнойная инфекция.

Для цитирования: Зырянов С.К., Бутранова О.И. Ингаляционные антибактериальные препараты: современные возможности применения при инфекциях дыхательных путей. *Пульмонология*. 2020; 30 (3): 320–328. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-320-328

Inhalation antibacterial drugs: current opportunities for use in respiratory infections

Sergey K. Zyryanov^{1,2}, Olga I. Butranova¹

1 – The Peoples' Friendship University of Russia (Institute of Medicine): ul. Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198, Russia;

2 – Moscow State City Clinical Hospital No.24, Moscow City Department of Health Care: ul. Pistsova 10, Moscow, 127015, Russia

Author information

Sergey K. Zyryanov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, The Peoples' Friendship University of Russia (Institute of Medicine), Deputy Chief Physician, Moscow State City Clinical Hospital No.24, Moscow City Department of Health Care; tel.: (495) 787-38-03; e-mail: zyryanov_sk@rudn.university (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>)

Olga I. Butranova, Candidate of Medicine, Assistant Professor, Chair of General and Clinical Pharmacology, The Peoples' Friendship University of Russia (Institute of Medicine); tel.: (903) 376-71-40; e-mail: butranova-oi@rudn.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7729-2169>)

Abstract

The need to find ways to improve the effectiveness of antibacterial therapy is due to the dramatic escalation of resistance to antibacterial drugs (ABD), with the growth rate of resistance of ABD microorganisms ahead of the new drugs development. According to available data, the pathway of ABD administration may correlate with the phenomenon of resistance development to ABD. Actual data on existing inhalation ABDs, allowing to estimate their efficiency and safety, are considered in the article. In the treatment of patients with infectious respiratory diseases, an alternative to the systemic use of ABD may be inhalation administration of a number of ABDs, whose activity depends on concentration.

Key words: antibacterial drug resistance, inhalation antibacterial drugs, thiamphenicol glycinate acetylcysteinate, lower respiratory tract infections, upper respiratory tract infections, pyocyanic infection.

For citation: Zyryanov S.K., Butranova O.I. Inhalation antibacterial drugs: current opportunities for use in respiratory infections. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (3): 320–328 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-320-328

«Золотой век» антибактериальной терапии (АБТ) насчитывает менее 100 лет (1930–1980-е гг.), однако современный этап терапии инфекционных заболеваний характеризуется драматической резистентностью к антибактериальным препаратам (АБП), при

этом рост сопротивляемости микроорганизмов воздействию антибактериальных препаратов (АБП) превышает темпы разработки новых лекарственных средств. При помощи предложенного *G.D.Wright* термина «резистом» описывается совокупность генов

резистентности к АБП микроорганизмов, известное число которых достигает 20 000. При развитии резистентности к АБП отмечаются колоссальные социально-экономические последствия — например, в США, на долю которых приходится около 46 % мирового рынка АБП, общие затраты на лечение нозокомиальных инфекций наиболее значимых категорий составили в 2013 г. 9,8 млрд долларов США (95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 8,3–11,5 млрд долларов США) [1], из них затраты на респираторную патологию составили 31,6 %. Данные Американского общества инфекционных болезней (*Infectious Diseases Society of America* — IDSA) [2] свидетельствуют о том, что в США внутрибольничные инфекции, вызванные резистентной микрофлорой, ежегодно становятся причиной 99 000 летальных исходов. Усугубление проблемы резистентности к АБП может спровоцировать развитие драматического сценария, указанного в работе *B.Aslam et al.* (2018) [3], согласно которому, к 2050-му году в общемировой популяции страдать от инфекций будут до 444 млн человек. С современной точки зрения, возможности сопротивления масштабной резистентности к АБП включают как обязательное следование принципам рациональной АБТ, так и переосмысление значения системной АБТ с поис-

ком альтернативных путей таргетной доставки АБП в очаг инфекционного поражения.

Системное применение антибактериальных препаратов: скрытые угрозы

Широкоизвестные факторы резистентности к АБП включают чрезмерное их использование в сельском хозяйстве, неконтролируемое потребление населением, высокий уровень циркуляции неметаболизируемых АБП в окружающей среде [4–8]. Простальное внимание к проблеме неконтролируемого потребления АБП с позиций клинической медицины позволило выявить дополнительные отрицательные факторы их системного применения. В работе *A.Langdon et al.* (2016) [9] продемонстрировано, что системное применение АБП может способствовать не только формированию резистентности, но также повреждать микробиом человека, при этом повышается риск развития инфекционных заболеваний (табл. 1). Продемонстрировано, что дисбактериоз микробиома связан с метаболическими, иммунологическими нарушениями и нарушениями развития, при этом снижается устойчивость организма к воздействию возбудителей инфекционных заболеваний, в частности респираторных [10–12].

Таблица

Антибактериальные препараты, оказывающие влияние на микробиом человека (A.Langdon et al., с изм.) [9]

Table

Antibacterial drugs affecting the human microbiome (A. Langdon et al., with changes) [9]

АБП	Механизм АР	Эффект на микробиоту кишечника	Эффект на транскриптом ЖКТ
β-лактамы			
Амоксициллин (аминопенициллин)	Изменение мишени, β-лактамазы	Снижение числа энтеробактерий	–
Ампициллин (аминопенициллин)	То же	Снижение бактериального разнообразия, повышение распространенности <i>Enterobacter spp.</i>	Повышенная экспрессия генов, участвующих в биосинтезе тРНК, трансляции, биосинтезе витаминов, транспорте фосфатов, стрессовой реакции, устойчивости к АБТ; снижение экспрессии иммунных клеток и митохондриальных генов
Тикарциллин (карбоксипенициллин)	– “ –	Снижение численности энтерококков	–
Цефотаксим (цефалоспорины III поколения)	Изменение мишени	Снижение количества бактериальных клеток; уменьшенное содержание анаэробов и энтеробактерий	–
Меропенем (карбапенем)	Изменение мишени, β-лактамазы	Снижение популяции энтеробактерий, стрептококков, клостридий, <i>Bacteroides spp.</i> и грамотрицательных кокков	–
Макролиды			
Кларитромицин (макролид) + метронидазол (нитроимидазол)	Изменение мишени / инактивация АБП (кларитромицин); эффлокс (метронидазол)	Снижение популяции актинобактерий, частичное восстановление состояния до лечения	–
Эритромицин (макролид)	Эффлокс	Снижение популяции стрептококков энтерококков и энтеробактерий; увеличение популяции стафилококков; изменение численности анаэробов	Повышенная экспрессия генов, участвующих в биосинтезе тРНК, трансляции, биосинтезе витаминов, транспорте фосфатов, стрессовой реакции, протонной движущей силе, устойчивости к АБТ и фагам
Клиндамицин (линкозамид)	Изменение мишени	Первоначальное снижение численности энтерококков, стрептококков и анаэробных бактерий с последующим восстановлением численности стрептококков и анаэробных бактерий; уменьшение разнообразия <i>Bacteroides spp.</i> ; уменьшение популяции бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты	–

Продолжение таблицы см. на стр. 322

Аминогликозиды			
Гентамицин	Снижение поглощения, модификация АБП	Снижение бактериального разнообразия, большая распространенность <i>Enterobacter spp.</i>	–
Стрептомицин	Снижение поглощения, модификация АБП	Снижение бактериального разнообразия, увеличение численности <i>Ruminococcaceae</i> и <i>Bacteroidaceae</i>	–
Прочие группы АБП			
Ципрофлоксацин (фторхинолон)	Изменение мишени, эффлюкс	Снижение популяции энтеробактерий, снижение бактериального разнообразия, уменьшение продуцентов короткоцепочечных жирных кислот	Повышенная экспрессия генов, участвующих в биосинтезе тРНК, трансляции, биосинтезе витаминов, транспорте фосфатов, стрессовой реакции, устойчивости к АБТ
Тигециклин (тетрациклин)	Изменение мишени, эффлюкс	Сокращение численности энтерококков, кишечной палочки, лактобацилл и бифидобактерий и увеличение числа других энтеробактерий и дрожжей; уменьшение численности <i>Bacteroidetes</i> и увеличение протеобактерий	–
Ванкомицин (гликопептид)	Изменение мишени	Снижение бактериального разнообразия	Повышенная экспрессия генов, участвующих в биосинтезе тРНК, трансляции, биосинтезе витаминов, транспорте фосфатов, стрессовой реакции, протонной движущей силе, устойчивости к АБТ и фагам; снижение экспрессии иммунных клеток и митохондриальных генов

Примечание: АБТ – антибактериальные препараты.

Способность нормальной микробиоты противодействовать системным и респираторным инфекциям отмечена в случае *Escherichia coli* [13], вирусам гриппа [14], *Klebsiella pneumoniae* [15], *Listeria monocytogenes* [16], *Staphylococcus aureus* [17] и *Streptococcus pneumoniae* [18].

R.L.Brown et al. (2017) [19] обнаружены основные механизмы, реализуемые микробиотой для защиты от респираторных инфекции (*S. pneumoniae* и *K. pneumoniae*): передача сигналов гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), стимулирующего уничтожение и выведение патогенных микроорганизмов альвеолярными макрофагами с участием киназы, регулируемой внеклеточным сигналом и повышенная продукция GM-CSF в легких в ответ на инфекцию через интерлейкин-17A.

Наиболее выраженные изменения микробиома организма человека наблюдаются в случае системного применения АБП, при этом существуют данные, указывающие на максимальное повреждающее действие АБП при приеме *per os* [20].

Системное введение антибактериальных препаратов: эффективность vs безопасность

Одним из основных критериев эффективности АБТ является способность препарата создавать эффективную подавляющую / бактерицидную концентрацию в очаге инфекции. При системных путях введения АБП, таких как *per os*, внутривенный и внутримышечный, обеспечивается распределение АБП по различным органам и тканям организма, включая очаг инфекции. Важным фактором, при котором затрудняется эффективное лечение инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей, является внедрение микроорганизмов в глубокие отделы стенки респираторного тракта, где сложно создать необходимую концентрацию АБП при использовании традиционной системной терапии [21].

Критерием эффективности АБП в терапии инфекций дыхательных путей, вызванных внеклеточными возбудителями, можно считать высокую концентрацию АБП в жидкости, выстилающей эпителий. Величина отношения концентрации АБП в жидкости, выстилающей эпителий, к концентрации АБП в плазме крови, превосходящая единицу, свидетельствует о более высокой эффективности препарата. К АБП со значением указанного отношения > 1 относятся макролиды, кетолиды, новые фторхинолоны и оксазолидиноны. В свою очередь, отношение таких широкоприменяемых при респираторных инфекциях препаратов, как β -лактамы, аминогликозиды и гликопептиды, составляет ≤ 1 [22]. На способность АБП создавать эффективные концентрации в паренхиме при системном введении может оказать отрицательное влияние изменение гемодинамики в легких на фоне воспаления (снижение кровотока в зоне поражения инфекционным процессом и повышение в зоне сохранившегося адекватного газообмена) [23]. Условием эффективного действия системно вводимого АБП в дыхательных путях является его способность преодолевать альвеолярный барьер и создавать высокие концентрации в паренхиме легкого. Функция альвеолярного барьера состоит в подключении механизмов эффлюкса лекарственных средств (белок-1 множественной лекарственной устойчивости), что дополнительно снижает концентрацию АБП в паренхиме легких.

Таким образом, для повышения концентрации системно вводимых АБП в очаге инфекции необходимо использовать высокие дозы. В свою очередь, высокие концентрации АБП являются причиной развития дозозависимых токсических реакций. Одной из наиболее токсичных групп АБП для системного применения являются аминогликозиды. Среди негативных реакций следует выделить ототоксичность, вестибулотоксичность, нервно-мышечный блок и чаще всего — нефротоксичность. Экс-

креция аминогликозидов осуществляется практически исключительно путем клубочковой фильтрации, при этом препараты избирательно действуют на клетки эпителия проксимальных канальцев в корковом веществе почки, накапливаясь в этой зоне (до 5 % введенной дозы). В основе этого избирательного накопления лежит эндоцитоз с участием мегалина — лиганда для многих низкомолекулярных белков (включая альбумин, витамин D-связывающий белок, ретинол-связывающий белок, α_1 -микроглобулин и β_2 -микроглобулин), экспрессируемого эпителиоцитами проксимальных канальцев, чем объясняется клеточная и тканевая специфичность нефротоксичности аминогликозидов. Во внутриклеточном пространстве аминогликозиды накапливаются в ряде клеточных органелл — лизосомах, аппарате Гольджи и эндоплазматическом ретикулуле, а также при определенной концентрации попадают в цитоплазму, где воздействуют на митохондрии, активируя внутренний путь апоптоза через цитохром С. Основным эффектом является апоптоз, который опосредуется действием аминогликозидов на лизосомы (выброс катепсинов) и эндоплазматический ретикулум (действие кальпаина и каспазы) [24].

При воздействии системных β -лактамов отмечаются следующие нежелательные реакции: амоксициллин (аминопенициллин) способен вызывать нефрит, эозинофилию, гемолитическую анемию, а также поражения слизистой оболочки ротовой полости и урогенитального тракта (кандидоз); частыми реакциями при пероральном введении являются тошнота, рвота, диарея и желудочно-кишечные проблемы; цефалоспорины могут вызывать побочные эффекты (морбиллиформные высыпания на коже, эозинофилия, желудочно-кишечные проблемы, гематологические реакции, непереносимость алкоголя, нефротоксичность, интерстициальный нефрит) в среднем в 1–10 % случаев; карбапенемы могут вызывать желудочно-кишечные расстройства (рвота, тошнота (4 %), диарея (3 %), псевдомембранозный колит (0,16 %), нейротоксические реакции (до 3 %), гематотоксические реакции (0,3 %) [25].

Также желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, диарея), связанные с подавлением нормальной кишечной флоры и ростом популяций *Pseudomonas*, *Proteus* и *Clostridium*, могут возникнуть при применении тетрациклина; при этом отмечают такие нежелательные реакции, как вагинальный кандидоз, повреждение эмали зубов у плода, гепатотоксичность (при внутривенном введении), нефротоксичность (при приеме вместе с диуретическими препаратами), фотосенсибилизация [25].

В группе макролидов нейротоксичность характерна при приеме кларитромицина, в меньшей степени — для эритромицина. Кардиотоксичность (увеличение интервала QT) характерна для трех основных препаратов — азитромицина, кларитромицина, эритромицина. Эритромицин и кларитромицин могут оказывать опосредованное влияние на функцию почек, чаще при лекарственном взаимодействии с субстратами CYP3A4, т. к. являются его

ингибиторами (статины и блокаторы кальциевых каналов) [26]. Выступая ингибиторами гликопротеина Р, макролиды могут вызывать токсические реакции вследствие межлекарственного взаимодействия, например, с дигоксином и колхицином.

Фторхинолоны известны прежде всего своей способностью провоцировать развитие тендинита и разрывов сухожилий (0,08–0,2 % случаев). Нейротоксические реакции включают бессонницу, беспокойство, реже — судороги и психоз; возможно развитие хронической персистирующей периферической нейропатии [27]. Описаны случаи гепато-, нефро- и кардиотоксичности (продолгация интервала QT) [28]. В работе S.J. Telfer (2014) описана возможность развития инсулинорезистентности [29].

Амфениколы (хлорамфеникол и тиамфеникол) при системном введении вызывают дозозависимое подавление костного мозга, реализующееся за счет митохондриальных эффектов. Минимальная подавляющая концентрация (МПК) для большинства микроорганизмов, чувствительных к хлорамфениколу, составляет от < 4,0 до 12,5 мг / л. Риск токсических реакций возникает при уровне > 25 мг / л, при этом предполагается относительно узкий терапевтический коридор и требуется частый мониторинг концентрации хлорамфеникола в сыворотке крови [30].

По результатам ряда исследований показано, что для некоторых АБП системное введение даже в высоких дозах не позволяет достичь МПК в очаге инфекции. Так, при приеме максимальных пероральных доз ципрофлоксацина (750 мг 2 раза в день) у пациентов с муковисцидозом концентрация АБП в мокроте была ниже МПК для *P. aeruginosa* [31]. При внутривенной инфузии тобрамицина (7–10 мг / кг) его концентрация в жидкостях эпителиальной выстилки легких оставалась минимальной; целевые значения не были достигнуты даже при увеличении дозы до 25–30 мг / кг [32]. При анализе концентрации колистина в паренхиме легких при внутривенном введении обнаружены сравнительно низкие показатели [33].

Токсические эффекты АБП при системном применении, неспособность ряда препаратов формировать эффективные величины МПК в отношении значимых возбудителей инфекций дыхательных путей и риски межлекарственных взаимодействий, проявляющихся в дополнительном бремени токсичности для пациента, явились предпосылками для внедрения такого способа целевой доставки АБП в дыхательные пути, как ингаляционный.

Ингаляционный путь введения антибактериальных препаратов: современные данные

Ингаляционный путь введения АБП подразумевает непосредственную доставку препарата в очаг инфекции и способствует достижению высоких локальных концентраций без риска системных токсических реакций.

Первые попытки применения АБП в форме аэрозоля для терапии инфекционных заболеваний дыхательных путей производились с 1940-х годов; до 1990-х годов значительных успехов не отмечено, что связано с несовершенством использовавшихся растворов

(гиперосмолярность, наличие консервантов фенольной природы, раздражавших слизистую бронхов). Осмолярность разработанного в 1990-е годы раствора тобрамицина для ингаляций составляла значения, близкие к таковым физиологических жидкостей, выстилающих эпителий легких, в указанном растворе практически не содержались консерванты. Начиная с 2000-х годов, число АБП, предназначенных для ингаляционного введения, возросло, увеличился и объем достоверных данных об эффективности их применения (см. рисунок).

Первым ингаляционным фторхинолоном, лицензированным для лечения и поддерживающей терапии у пациентов с муковисцидозом и хроническими синегнойными инфекциями легких, стал левофлоксацин [34]. В открытом рандомизированном контролируемом исследовании III фазы безопасность и эффективность ингаляционного левофлоксацина при назначении 240 мг 2 раза в день сравнивались с таковыми для ингаляционного тобрамицина (300 мг 2 раза в день) в течение 3 последовательных 28-дневных циклов включения / исключения препарата при терапии пациентов старше 12 лет с муковисцидозом и хронической инфекцией *P. aeruginosa*. Продemonстрировано, что левофлоксацин не уступал тобрамицину в относительном изменении прогнозируемого объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) (1,86 % в отличие от изменения прогнозируемого $ОФВ_1$; 95%-ный ДИ – 0,66–4,39 %), профиль безопасности левофлоксацина был сопоставим с таковым тобрамицина, из побочных эффектов наиболее часто отмечалась дисгевзия [35].

Значительное число исследований посвящено оценке эффективности ингаляционных форм ципрофлоксацина. При применении ингаляционного ципрофлоксацина его концентрация в мокроте ≥ 50 раз превышала значение МПК для *P. aeruginosa*, а концентрация в сыворотке крови была значительно ниже величин, наблюдаемых при пероральном введении, минимизируя возможность системной токсичности и побочных эффектов [36]. В рамках рандомизированного двойного слепого многоцентрового исследования II фазы отмечено статистиче-

ски значимое снижение общей бактериальной нагрузки на фоне применения ингаляционного ципрофлоксацина у пациентов с бронхоэктатической болезнью на 28-й день ($p < 0,001$) [37]. В рамках исследования RESPIRE-1 при лечении ингаляционным ципрофлоксацином значительно увеличивался период до 1-го обострения по сравнению с плацебо у пациентов с бронхоэктатической болезнью (> 336 дней vs 186 дней; скорректированное отношение шансов (ОШ) – 0,53; 97,5%-ный ДИ – 0,36–0,80; $p = 0,0005$) и снижалась частота обострений по сравнению с плацебо (средняя частота возникновения за период 48 нед. – 0,78 vs 1,42; скорректированное ОШ – 0,61; 97,5%-ный ДИ – 0,40–0,91; $p = 0,0061$) [38]. В исследовании RESPIRE-2 отмечена тенденция к увеличению периода до 1-го обострения и снижению частоты обострений, но без статистически значимых значений [31]. Отмечены улучшенная эффективность липосомальной формы ингаляционного ципрофлоксацина (повышение проницаемости через биопленки при лечении внутриклеточных инфекций), переносимость и повышенный комплаенс за счет снижения частоты приема [39]. По данным объединенного анализа исследований III фазы ORBIT-3 и ORBIT-4 обнаружено, что при приеме формы с включением липосомального ципрофлоксацина значительно увеличивалось среднее время до 1-го обострения с потребностью в АБП по сравнению с плацебо, снижалась частота обострений, а также плотность *P. aeruginosa* в мокроте в течение каждого периода лечения [39].

Создание ингаляционной формы монобактама азтреонама основано на замещении в составе аргинина на лизин (соль аргинина – субстрат для производства оксида азота в легких – способствует усилению воспаления в дыхательных путях) [40]. A.F.Barker et al. (2014) проанализированы данные 2 исследований III фазы (AIR-BX1 и AIR-BX2) по оценке влияния ингаляционного азтреонама на качество жизни пациентов с бронхоэктатической болезнью. В AIR-BX1 достоверных отличий по сравнению с плацебо не отмечено; по данным иссле-

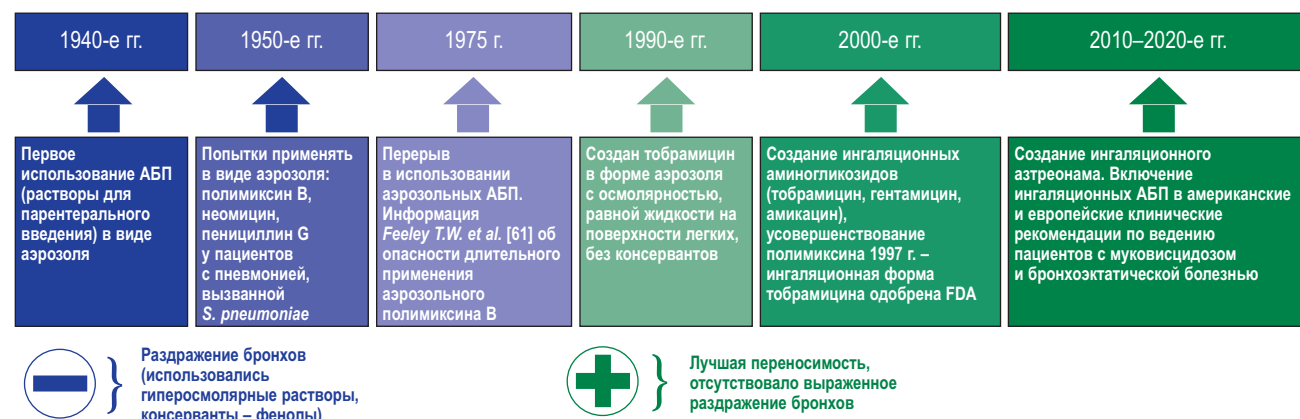


Рисунок. Этапы создания и применения ингаляционных антибактериальных препаратов

Примечание: АБП – антибактериальные препараты; FDA (Food and Drug Administration) – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов.

Figure. The stages of creation and use of inhalation antibacterial drugs

дования AIR-BX2 зарегистрировано улучшение (4,6 (1,1–8,2); $p = 0,011$), хотя разница в 4,6 балла по шкале QOL-B-RSS после 4 нед. использования ингаляционного азтреонама не являлась клинически значимой [41].

Ингаляционный путь введения позволил более активно использовать АБП, обладающие высокой токсичностью, такие как аминогликозиды. При использовании ингаляционной формы гентамицина эрадикация в мокроте *P. aeruginosa* составила 30,8 %, а при инфицировании другими патогенами – 92,8 %; отмечено также снижение пулентности мокроты (8,7 % vs 38,5 %; $p < 0,0001$) и числа обострений (0 [0–1] vs 1,5 [1–2]; $p < 0,0001$) с увеличением периода до 1-го обострения (120 [87–161,5] дней vs 61,5 [20,7–122,7] дня; $p = 0,02$) [42].

Эффективность ингаляционного амикацина продемонстрирована в работе *M.S.Niederman et al.* (2012) при его применении у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), с пневмонией, вызванной грамотрицательной микрофлорой. Отмечена высокая концентрация амикацина в аспирате трахеи после ингаляции (400 мг за 12 ч), частота клинического излечения у пациентов за ≥ 7 дней терапии составила 15 (93,8 %), 12 (75,0 %) и 14 (87,5 %) из 16 больных в группах ингаляции 1 раз в 12, 24 ч и в группе плацебо соответственно ($p = 0,467$) [43]. По результатам исследований эффективности ингаляционного тобрамицина обнаружено, что при его применении значительно снижалась плотность *P. aeruginosa* на 4,54 log₁₀ КОЕ / г мокроты по сравнению со средним увеличением на 0,02 log₁₀ КОЕ / г мокроты у пациентов, получавших плацебо ($p < 0,01$), клиническое улучшение самочувствия наблюдалось на 6-й неделе без увеличения резистентности [44].

В работе *M.E.Drobnic et al.* (2005) показана эффективность ингаляционного тобрамицина – при приеме указанного препарата отмечен более низкий показатель случаев госпитализации и их продолжительности ($0,15 \pm 0,37$ и $2,05 \pm 5,03$ соответственно) по сравнению с аналогичными показателями в группе плацебо ($0,75 \pm 1,16$ и $12,65 \pm 21,8$ соответственно; $p < 0,047$). Также отмечалось снижение популяции *P. aeruginosa* через 6 мес. ($p = 0,038$). Не выявлено существенных различий в количестве обострений, частоте применения АБП, функции легких и качестве жизни, так же, как и явлений ототоксичности и нефротоксичности [45]. В обзоре *M.Vendrell et al.* (2015) представлены результаты анализа публикаций, посвященных применению ингаляционного тобрамицина у пациентов с бронхоэктатической болезнью, свидетельствующие об эффективности препарата в терапии хронической синегнойной инфекции бронхов [46].

Ингаляционная форма доступна также для АБП группы полимиксинов – колистина, обладающего выраженным бактерицидным действием в отношении грамотрицательной микрофлоры, включая *P. aeruginosa*. Эффективность ингаляционного колистина подтверждена по данным ряда исследований,

начиная с 1990-х годов. На сегодняшний день для ингаляций используется новая инкапсулированная сухая порошкообразная композиция микронизированного колестиметата натрия [47], при применении которой в течение 24 нед. у пациентов с муковисцидозом и хроническим инфицированием *P. aeruginosa* отмечена эффективность и безопасность на уровне, сопоставимом с таковыми ингаляционного тобрамицина.

S.Abdellatif et al. (2016) продемонстрирована потенциальная польза применения ингаляционного колистина в терапии вентилятор-ассоциированной пневмонии, вызванной мультирезистентной микрофлорой. Терапевтическая эффективность ингаляционного колистина сравнима с таковой парентерального колистина, однако характеризовалась более высоким профилем безопасности, прежде всего по таким параметрам, как нефротоксичность и ототоксичность. Отмечено сокращение времени эрадикации бактерий и более ранний переход на самостоятельное дыхание у пациентов в отделении интенсивной терапии [48]. Эффективность применения ингаляционного колистина в терапии пациентов с вентилятор-ассоциированной пневмонией, вызванной карбапенем-резистентным *Acinetobacter baumannii*, подтверждена в работе *Y.K.Kim et al.* (2017) [49].

В целом клиническая эффективность ингаляционной АБТ инфекционных заболеваний дыхательных путей подтверждена по результатам достаточного числа опубликованных исследований, включавших пациентов с тяжелой хронической патологией (муковисцидоз, бронхоэктатическая болезнь). *J.W.Yang et al.* (2016) опубликованы результаты метаанализа 8 рандомизированных контролируемых исследований ($n = 539$). При длительном применении ингаляционных АБП показано очевидное снижение плотности бактерий в мокроте (средневзвешенная разница – 2,85; 95%-ный ДИ – 1,6–4,09; $p < 0,00001$) и увеличение эрадикации *P. aeruginosa* из мокроты (ОШ – 6,6; 95%-ный ДИ – 2,93–14,86; $p < 0,00001$), отмечено уменьшение числа обострений (ОШ – 0,46; 95%-ный ДИ – 0,21–1,00; $p = 0,05$). Пациенты, получавшие ингаляционные АБП, чаще страдали от одышки (ОШ – 6,74; 95%-ный ДИ – 2,22–20,52; $p = 0,0008$) и бронхоспазма (ОШ – 2,84; 95%-ный ДИ – 1,11–7,25; $p = 0,03$) [50]. По данным метаанализа *I.F.Laska et al.* (2019) 6 исследований ($n = 2\,597$) [51], обнаружено увеличение бактериальной эрадикации на фоне ингаляционного введения АБП (ОШ – 3,36; 95%-ный ДИ – 1,63–6,91; $p = 0,0010$) и значительное снижение частоты обострений (ОШ – 0,81; 95%-ный ДИ – 0,67–0,97; $p = 0,020$).

Тиамфеникол: клиническая эффективность ингаляционной формы

Рассмотренные ингаляционные АБП назначаются преимущественно при нозокомиальных инфекциях, вызванных мультирезистентной грамотрицательной микрофлорой. В настоящее время предлагается ингаляционный АБП тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат (Флуимуцил-антибиотик ИТ), актив-

ность которого нацелена на внебольничную микрофлору, вызывающую инфекции дыхательных путей, включая такие типичные возбудители, как *S. pneumoniae*, *Staphylococcus spp.*, *Klebsiella spp.* и *Haemophilus influenzae*.

Тиамфеникол является производным хлорамфеникола, активным в отношении мультирезистентной микрофлоры (грамположительной и грамотрицательной). Профиль безопасности и переносимости данного АБП в сравнении с хлорамфениколом значительно выше, прежде всего за счет отсутствия гематотоксического действия. *A. Marchese et al.* (2002) [52] *in vitro* исследована активность тиамфеникола и 11 других АБП сравнения в отношении 397 резистентных к АБП и / или инвазивных пневмококков и 52 мультирезистентных MRSA; также оценивалась бактерицидная активность в отношении *H. influenzae* и последствие указанного АБП на *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* и *E. coli*. Среди небеталактамов АБП отмечен максимальный эффект тиамфеникола и хлорамфеникола в отношении инвазивных пневмококков наряду с ванкомицином и рифампином. По отношению к высокоустойчивым к пенициллину штаммам активность фениколов превосходила таковую цефотаксима, цефтриаксона и имипенема. По величине эффекта в отношении MRSA тиамфеникол и хлорамфеникол уступали только гликопептидам. Обнаружены значительный эффект последствие тиамфеникола (от 0,33 до 2,9 ч) для всех изученных патогенов и мощный бактерицидный эффект в отношении *H. influenzae*.

Возможность ингаляционного применения тиамфеникола основана на способности препарата создавать высокие концентрации в тканях дыхательных путей. По данным исследования *S.N. Nurbaeti et al.* (2018) [53] оценена диффузия хлорамфеникола и тиамфеникола в легких. Кажущаяся проницаемость оценивалась с помощью модели клеток Calu-3, влияние переносчиков лекарств — с помощью ингибиторов PSC-833, MK-571 и KO-143. Подтвердилась наиболее высокая концентрация в тканях легких тиамфеникола по сравнению с плазмой, что предполагает биофармацевтические преимущества ингаляционного пути введения данного АБП.

Дополнительным преимуществом рассматриваемого ингаляционного препарата является наличие муколитического компонента — ацетилцистеина. Ацетилцистеин способен разрывать дисульфидные связи в мукополисахаридах мокроты, снижая вязкость и облегчая ее выведение из дыхательных путей; также ацетилцистеин обладает антиоксидантным эффектом, что улучшает состояние эпителия дыхательных путей. Преимущества ацетилцистеина при инфекциях дыхательных путей подтверждены данными, свидетельствующими о его способности *in vitro* эффективно подавлять образование новых биопленок, разрушать уже сформированные биопленки разной степени зрелости и уменьшать жизнеспособность бактерий [54]. Формирование биопленок является отличительной чертой возбудителей вентилятор-ассоциированных пневмоний,

муковисцидоза, хронической обструктивной болезни легких, бронхоэктатической болезни, бронхитов. По данным ряда исследований продемонстрировано наличие биопленок при инфекциях верхних дыхательных путей у 72 % пациентов с хроническим риносинуситом [55]. *F. Blasi et al.* (2016) продемонстрирована способность N-ацетилцистеина *in vitro* ингибировать биопленки *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *Proteus spp.*, *P. aeruginosa*, *P. mendocina*, *A. baumannii*, *Prevotella intermedia* [54].

Таким образом, длительная история применения тиамфеникола глицината ацетилцистеината, включая педиатрическую практику, свидетельствует об эффективности препарата и высоком уровне безопасности [56, 57]. В работе *A. Macchi et al.* (2009) продемонстрирована способность ингаляций тиамфеникола глицината ацетилцистеината снижать потребность пациентов детского возраста с хроническими инфекциями верхних дыхательных путей в оперативных вмешательствах, таких как тонзиллэктомия и аденэктомия (29 % пациентов с потребностью в операции в группе тиамфеникола глицината ацетилцистеината vs 97 % пациентов группы контроля; $p < 0,0001$) [58].

Заключение

Использование ингаляционного пути введения АБП является рациональным выбором в терапии пациентов с муковисцидозом и бронхоэктатической болезнью. Рассмотренные в данной статье ингаляционные АБП оказывают преимущественно концентрационно-зависимый эффект (большая величина отношения площади под фармакокинетической кривой / МПК способствует более выраженному антибактериальному эффекту); их способность создавать при ингаляционном введении высокие концентрации в дыхательных путях, значительно превышающие МПК, является действенным фактором преодоления бактериальной резистентности. В настоящее время существующие рекомендации по терапии пациентов с хронической синегнойной инфекцией включают назначение АБП именно в ингаляционной форме [59, 60].

Продemonстрирован длительный положительный опыт применения тиамфеникола глицината ацетилцистеината при терапии инфекций верхних дыхательных путей, вызванных преимущественно внебольничной микрофлорой. При воздействии ацетилцистеина в составе данного препарата не только достигается существенный муколитический эффект, но также усиливается антибактериальное действие данного АБП в целом, что подтверждается способностью ацетилцистеина нарушать формирование биопленок в дыхательных путях.

Таким образом, имеющийся арсенал ингаляционных АБП наряду с поиском новых средств может стать одним из путей борьбы с глобальной резистентностью к АБП, характеризующихся достаточно высоким профилем безопасности и переносимости со стороны пациентов.

Благодарности

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО Замбон Фарма. ООО Замбон Фарма не несет ответственности за содержание статьи. Мнение ООО Замбон Фарма может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

Acknowledgements

The publication is supported by Zambon Pharma LLC. Zambon Pharma LLC is not responsible to the content of this article. The author's and the editorial's opinions could differ from the official position of the company.

Литература / References

1. Zimlichman E., Henderson D., Tamir O. et al. Health care-associated infections: a meta-analysis of costs and financial impact on the US health care system. *JAMA Intern. Med.* 2013; 173 (22): 2039–2046. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.9763.
2. Spellberg B., Blaser M., Guidos R.J. et al. Combating antimicrobial resistance: policy recommendations to save lives. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 52 (Suppl. 5): S397–428. DOI: 10.1093/cid/cir153.
3. Aslam B., Wang W., Arshad M.I. et al. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infect. Drug Resist.* 2018; 11: 1645–1658. DOI: 10.2147/IDR.S173867.
4. Singer A.C., Shaw H., Rhodes V., Hart A. Review of antimicrobial resistance in the environment and its relevance to environmental regulators. *Front. Microbiol.* 2016; 7: 1728. DOI: 10.3389/fmicb.2016.01728.
5. Castro-Sánchez E., Moore L.S.P., Husson F., Holmes A.H. What are the factors driving antimicrobial resistance? Perspectives from a public event in London, England. *BMC Infect. Dis.* 2016; 16: 465. DOI: 10.1186/s12879-016-1810-x.
6. Chokshi A., Sifri Z., Cennimo D., Horng H. Global contributors to antibiotic resistance. *J. Glob. Infect. Dis.* 2019; 11 (1): 36–42. DOI: 10.4103/jgid.jgid_110_18.
7. Li J., Xie S., Ahmed S. et al. Antimicrobial activity and resistance: influencing factors. *Front. Pharmacol.* 2017; 8: 364. DOI: 10.3389/fphar.2017.00364.
8. Allcock S., Young E.H., Holmes M. et al. Antimicrobial resistance in human populations: challenges and opportunities. *Glob. Health Epidemiol. Genom.* 2017; 2: e4. DOI: 10.1017/gheg.2017.4.
9. Langdon A., Crook N., Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome Med.* 2016; 8: 39. DOI: 10.1186/s13073-016-0294-z.
10. Becattini S., Taur Y., Pamer E.G. Antibiotic-induced changes in the intestinal microbiota and disease. *Trends Mol. Med.* 2016; 22 (6): 458–478. DOI: 10.1016/j.molmed.2016.04.003.
11. Teo S.M., Mok D., Pham K. et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell Host Microbe.* 2015; 17 (5): 704–715. DOI: 10.1016/j.chom.2015.03.008.
12. Cuthbertson L., Rogers G.B., Walker A.W. et al. Respiratory microbiota resistance and resilience to pulmonary exacerbation and subsequent antimicrobial intervention. *ISME J.* 2016; 10: 1081–1091. DOI: 10.1038/ismej.2015.198.
13. Deshmukh H.S., Liu Y., Menkiti O.R. et al. The microbiota regulates neutrophil homeostasis and host resistance to *Escherichia coli* K1 sepsis in neonatal mice. *Nat. Med.* 2014; 20: 524–530. DOI: 10.1038/nm.3542.
14. Ichinohe T., Pang I.K., Kumamoto Y. et al. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011; 108 (13): 5354–5359. DOI: 10.1073/pnas.1019378108.
15. Clarke T.B. Early innate immunity to bacterial infection in the lung is regulated systemically by the commensal microbiota via nod-like receptor ligands. *Infect. Immun.* 2014; 82 (11): 4596–4606. DOI: 10.1128/IAI.02212-14.
16. Khosravi A., Yanez A., Price J. et al. Gut microbiota promote hematopoiesis to control bacterial infection. *Cell Host Microbe.* 2014; 15 (3): 374–381. DOI: 10.1016/j.chom.2014.02.006.
17. Gauguier S., D'Ortona S., Ahnger-Pier K. et al. Intestinal microbiota of mice influences resistance to *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Infect. Immun.* 2015; 83 (10): 4003–4014. DOI: 10.1128/IAI.00037-15.
18. Schuijt T.J., Lankelma J.M., Scicluna B.P. et al. The gut microbiota plays a protective role in the host defense against pneumococcal pneumonia. *Gut.* 2016; 65 (4): 575–583. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309728.
19. Brown R.L., Sequeira R.P., Clarke T.B. The microbiota protects against respiratory infection via GM-CSF signaling. *Nat. Commun.* 2017; 8: 1512. DOI: 10.1038/s41467-017-01803-x.
20. Zhang L., Huang Y., Zhou Y. et al. Antibiotic administration routes significantly influence the levels of antibiotic resistance in gut microbiota. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013; 57 (8): 3659–3666. DOI: 10.1128/AAC.00670-13.
21. Wenzler E., Fraidenburg D.R., Scardina T., Danziger L.H. Inhaled antibiotics for gram-negative respiratory infections. *Clin. Microbiol. Rev.* 2016; 29 (3): 581–632. DOI: 10.1128/CMR.00101-15.
22. Rodvold K.A., George J.M., Yoo L. Penetration of anti-infective agents into pulmonary epithelial lining fluid: focus on antibacterial agents. *Clin. Pharmacokinet.* 2011; 50 (10): 637–664. DOI: 10.2165/11594090-000000000-00000.
23. Sylvester J.T., Shimoda L.A., Aaronson P.I., Ward J.P.T. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Physiol. Rev.* 2012; 92 (1): 367–520. DOI: 10.1152/physrev.00041.2010.
24. McWilliam S.J., Antoine D.J., Smyth R.L., Pirmohamed M. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity in children. *Pediatr. Nephrol.* 2017; 32: 2015–2025. DOI: 10.1007/s00467-016-3533-z.
25. Heta S., Robo I. The side effects of the most commonly used group of antibiotics in periodontal treatments. *Med. Sci. (Basel).* 2018; 6 (1): 6. DOI: 10.3390/medsci6010006.
26. Ma T.K.W., Chow K.M., Choy A.S.M. et al. Clinical manifestation of macrolide antibiotic toxicity in CKD and dialysis patients. *Clin. Kidney J.* 2014; 7 (6): 507–512. DOI: 10.1093/cjk/sfu098.
27. Francis J.K., Higgins E. Permanent peripheral neuropathy: a case report on a rare but serious debilitating side-effect of fluoroquinolone administration. *J. Investig. Med. High Impact Case Rep.* 2014; 2 (3): 2324709614545225. DOI: 10.1177/2324709614545225.
28. Michalak K., Sobolewska-Włodarczyk A., Włodarczyk M. et al. Treatment of the fluoroquinolone-associated disability: the pathobiochemical implications. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017; 2017: 8023935. DOI: 10.1155/2017/8023935.
29. Telfer S.J. Fluoroquinolone antibiotics and type 2 diabetes mellitus. *Med. Hypotheses.* 2014; 83 (3): 263–269. DOI: 10.1016/j.mehy.2014.05.013.
30. Wiest D.B., Cochran J.B., Tecklenburg F.W. Chloramphenicol toxicity revisited: a 12-year-old patient with a brain abscess. *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* 2012; 17 (2): 182–188. DOI: 10.5863/1551-6776-17.2.182.
31. Dhand R. The rationale and evidence for use of inhaled antibiotics to control *Pseudomonas aeruginosa* infection in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2018; 31 (3): 121–138. DOI: 10.1089/jamp.2017.1415.
32. Carcas A.J., Garcia-Satue J.L., Zapater P., Frias-Iniesta J. Tobramycin penetration into epithelial lining fluid of patients with pneumonia. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1999; 65 (3): 245–250. DOI: 10.1016/S0009-9236(99)70103-7.
33. Lu Q., Girardi C., Zhang M. et al. Nebulized and intravenous colistin in experimental pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Intens. Care Med.* 2010; 36: 1147–1155. DOI: 10.1007/s00134-010-1879-4.

34. Elborn J.S., Flume P.A., Cohen F. et al. Safety and efficacy of prolonged levofloxacin inhalation solution (APT-1026) treatment for cystic fibrosis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* airway infection. *J. Cyst. Fibros.* 2016; 15 (5): 634–640. DOI: 10.1016/j.jcf.2016.01.005.
35. Elborn J.S., Geller D.E., Conrad D. et al. A phase 3, open-label, randomized trial to evaluate the safety and efficacy of levofloxacin inhalation solution (APT-1026) versus tobramycin inhalation solution in stable cystic fibrosis patients. *J. Cyst. Fibros.* 2015; 14 (4): 507–514. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.12.013.
36. Cipolla D., Blanchard J., Gonda I. Development of liposomal ciprofloxacin to treat lung infections. *Pharmaceutics*. 2016; 8 (1): 6. DOI: 10.3390/pharmaceutics8010006.
37. Wilson R., Welte T., Polverino E. et al. Ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a phase II randomised study. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (5): 1107–1115. DOI: 10.1183/09031936.00071312.
38. De Soya A., Aksamit T., Bandel T.J. et al. Efficacy and tolerability of ciprofloxacin dry powder for inhalation (ciprofloxacin DPI) in bronchiectasis (non-CF etiology): results from the phase III RESPIRE 1 study. *Chest*. 2016; 150 (4, Suppl.): 1315A. DOI: 10.1016/j.chest.2016.08.1446.
39. Haworth C.S., Bilton D., Chalmers J.D. et al. Inhaled liposomal ciprofloxacin in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis and chronic lung infection with *Pseudomonas aeruginosa* (ORBIT-3 and ORBIT-4): two phase 3, randomised controlled trials. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7 (3): 213–226. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30427-2.
40. Hansen C., Skov M. Evidence for the efficacy of aztreonam for inhalation solution in the management of *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2015; 9 (1): 16–21. DOI: 10.1177/1753465814561624.
41. Barker A.F., O'Donnell A.E., Flume P. et al. Aztreonam for inhalation solution in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (AIR-BX1 and AIR-BX2): two randomised double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (9): 738–749. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70165-1.
42. Murray M.P., Govan J.R.W., Doherty C.J. et al. A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (4): 491–499. DOI: 10.1164/rccm.201005-0756OC.
43. Niederman M.S., Chastre J., Corkery K. et al. BAY41-6551 achieves bactericidal tracheal aspirate amikacin concentrations in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia. *Intensive Care Med.* 2012; 38: 263–271. DOI: 10.1007/s00134-011-2420-0.
44. Barker A.F., Couch L., Fiel S.B. et al. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (2, Pt 1): 481–485. DOI: 10.1164/ajrccm.162.2.9910086.
45. Drobnic M.E., Suñé P., Montoro J.B. et al. Inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Ann. Pharmacother.* 2005; 39 (1): 39–44. DOI: 10.1345/aph.1E099.
46. Vendrell M., Muñoz G., de Gracia J. Evidence of inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Open Respir. Med. J.* 2015; 9: 30–36. DOI: 10.2174/1874306401509010030.
47. Schuster A., Haliburn C., Döring G. et al. Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study. *Thorax*. 2013; 68 (4): 344–350. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-202059.
48. Abdellatif S., Trifi A., Daly F. et al. Efficacy and toxicity of aerosolised colistin in ventilator-associated pneumonia: a prospective, randomised trial. *Ann. Intens. Care.* 2016; 6: 26. DOI: 10.1186/s13613-016-0127-7.
49. Kim Y.K., Lee J.H., Lee H.K. et al. Efficacy of nebulized colistin-based therapy without concurrent intravenous colistin for ventilator-associated pneumonia caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J. Thorac. Dis.* 2017; 9 (3): 555–567. DOI: 10.21037/jtd.2017.02.61.
50. Yang J.W., Fan L.C., Lu H.W. et al. Efficacy and safety of long-term inhaled antibiotic for patients with noncystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis. *Clin. Respir. J.* 2016; 10 (6): 731–739. DOI: 10.1111/crj.12278.
51. Laska I.F., Crichton M.L., Shoemark A., Chalmers J.D. The efficacy and safety of inhaled antibiotics for the treatment of bronchiectasis in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7 (10): 855–869. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30185-7.
52. Marchese A., Debbia E.A., Tonoli E. et al. In vitro activity of thiamphenicol against multiresistant *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Staphylococcus aureus* in Italy. *J. Chemotherapy.* 2002; 14 (6): 554–561. DOI: 10.1179/joc.2002.14.6.554.
53. Nurbaeti S.N., Olivier J.C., Adier C. et al. Active mediated transport of chloramphenicol and thiamphenicol in a Calu-3 lung epithelial cell model. *J. Pharm. Sci.* 2018; 107 (4): 1178–1184. DOI: 10.1016/j.xphs.2017.11.021.
54. Blasi F., Page C., Rossolini G.M. et al. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections. *Respir. Med.* 2016; 117:190–197. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.06.015.
55. Foreman A., Psaltis A.J., Tan L.W. et al. Characterization of bacterial and fungal biofilms in chronic rhinosinusitis. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2009; 23 (6): 556–561. DOI: 10.2500/ajra.2009.23.3413.
56. Serra A., Schito G.C., Nicoletti G. et al. A therapeutic approach in the treatment of infections of the upper airways: thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in sequential treatment (systemic-inhalatory route). *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2007; 20 (3): 607–617. DOI: 10.1177/039463200702000319.
57. Macchi A., Ardito F., Marchese A. Efficacy of N-acetylcysteine in combination with thiamphenicol in sequential (intramuscular/aerosol) therapy of upper respiratory tract infections even when sustained by bacterial biofilms. *J. Chemother.* 2006; 18 (5): 507–513. DOI: 10.1179/joc.2006.18.5.507.
58. Macchi A., Castelnuovo P. Aerosol antibiotic therapy in children with chronic upper airway infections: a potential alternative to surgery. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2009; 22 (2): 303–310. DOI: 10.1177/039463200902200207.
59. Mogayzel P.J. Jr, Naureckas E.T., Robinson K.A. et al. Cystic Fibrosis Foundation pulmonary guideline. Pharmacologic approaches to prevention and eradication of initial *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014; 11 (10): 1640–1650. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201404-166OC.
60. Polverino E., Goeminne P.C., McDonnell M.J. et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (3): 1700629. DOI: 10.1183/13993003.00629-2017.
61. Feeley T.W., Du Moulin G.C., Hedley-Whyte J. et al. Aerosol polymyxin and pneumonia in seriously ill patients. *N. Engl. J. Med.* 1975; 293: 471–475. DOI: 10.1056/NEJM197509042931003.

Поступила 09.06.20
Received: June 09, 2020