

STRATEGIILE TRATAMENTULUI ANTIBACTERIAN LA PACIENȚII ADULȚI CU BRONȘIECTAZII NON FIBROZĂ CHISTICĂ

Victor Botnaru¹ – dr. hab. în șt. med., prof. univ.,

Oxana Munteanu¹ – dr. în șt. med., conf. univ., Doina Rusu^{1,2} – dr. în șt. med., conf. univ.,

¹IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

²IMSP „Chiril Draganiuc”

Rezumat

Antibioticele joacă un rol important în managementul pacienților cu bronșiectazii prin întreruperea cercului vicios al infecției, inflamației și lezinilor la nivelul căilor aeriene. Tratamentul antibacterian la pacienții cu bronșiectazii este divizat în tratamentul exacerbărilor, tratamentul cronic supresiv și tratamentul de eradicare.

Cuvinte-cheie: bronșiectazii, antibiotice, *Pseudomonas aeruginosa*

Summary. Antibiotic treatment strategies in adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis

Antibiotics play a crucial role in the management of patients with bronchiectasis by disrupting the vicious circle of infection, inflammation and airway damage. Antibiotic use in patients with bronchiectasis can be divided into exacerbation treatment, chronic suppressive treatment and eradication treatment.

Key words: bronchiectasis, antibiotics, *Pseudomonas aeruginosa*

Резюме. Стратегии антибактериальной терапии у взрослых пациентов с бронхоэктазами

Антибиотики играют важную роль в лечении пациентов с бронхоэктазами, нарушая порочный круг инфекции, воспаления и повреждения дыхательных путей. Применение антибиотиков у пациентов с бронхоэктазами можно разделить на лечение обострения, хроническое подавляющее лечение и эрадикационную терапию.

Ключевые слова: бронхоэктазы, антибиотики, синегнойная палочка

Secolul XXI ar putea fi descris ca și un veac al bolilor infecțioase, fapt determinat nu doar de apariția unui număr mare de infecții noi, așa ca SARS, pandemia gripei AH1N1, febra dengue, dar și de recunoașterea și înțelegerea rolului infecțiilor în patogenia bolilor cronice.

Bronșiectaziile (BR) se definesc anatomic ca și dilatații anormale și ireversibile ale bronhiilor, având ca și substrat morfologic modificări la nivelul componentelor musculare și elastice ale pereților bronșici, ceea ce predispune la infecții pulmonare recurente cu o diversitate mare de germeni. Episoadele infecțioase repetate sunt asociate cu o colonizare cronică a tractului respirator cu anumite microorganisme patogene și au un rol important în declinul funcției pulmonare și în menținerea sindromului inflamator cronic la nivelul căilor aeriene [1, 17, 20].

În funcție de germenii identificați în sputa pacientului, s-au evidențiat semne particulare și răspunsuri individualizate la terapie. Spre exemplu, infecția cronică cu *Pseudomonas aeruginosa* se asociază cu o agravare a funcției pulmonare și o evoluție severă și nefavorabilă a bolii. Acest patogen este asociat cu o producție crescută de spută, obstrucție bronșică importantă, episoade severe de infecții și o scădere semnificativă a calității vieții. Eradicarea colonizării cu *Ps. Aeruginosa* necesită eforturi sporite medic/pacient și deseori eșuează la pacienții cu bronșiectazii extinse [5, 11, 12].

Describe mai multe studii ce au folosit sputocultura ca un instrument de diagnostic pentru monitorizarea infecției bronșice în timpul exacerbărilor [5, 7], dar foarte puține au evaluat modelul de colonizare bronșică la pacienții cu bronșiectazii în perioada remisiunilor (clinic stabili). Tractul respirator inferior la subiecții sănătoși nefumători este steril, iar la pacienții cu bronșiectazii și boli pulmonare obstructive cronice, este adesea colonizat de microorganisme potențial patogene, cu un potențial risc pentru infecții pulmonare, însoțite de secreția de mediatori ai inflamației și producerea de leziuni tisulare progresive și obstrucție a căilor respiratorii.

Fenomenul colonizării cronice, reacția inflamatorie secundară și leziunea pulmonară progresivă formează un „cerc vicios” și este motivul pentru care este necesară o evaluare adecvată a colonizării căilor aeriene distale. Pentru a rupe acest „cerc vicios” este necesară identificarea bacteriilor colonizatoare și administrarea antibioticoterapiei adecvate [1, 17].

Studiile de specialitate abundă în analiza terapiei cu antibiotice la pacienții ce prezintă colonizare bacteriană, conturând rolul curativ sau chiar profilactic al acestora pentru optimizarea răspunsului la tratament, reducerea exacerbărilor, reducerea duratei spitalizărilor și îmbunătățirea calității vieții bolnavului [5, 15, 20].

Principalul tratament al bronșiectaziilor suprainfectate microbial este cel antibiotic, urmat de tratamentul antiinflamator și de cel adjuvant. Tratamentul antibacterian la pacienții cu bronșiectazii poate fi divizat în tratamentul exacerbărilor, tratamentul cronic supresiv și tratamentul de eradicare [17].

Tratamentul antibacterian al exacerbărilor în bronșiectazii

Pacienții cu bronșiectazii pot prezenta bronhoree importantă chiar și în perioadele de stabilitate clinică, astfel că monitorizarea permanentă a simptomatologiei ar permite identificarea corectă a exacerbărilor.

Exacerbările acute sunt caracterizate de intensificarea tusei, creșterea viscozității, purulenței și volumului de spută. Pacienții mai pot prezenta opresiune toracică, wheezing și dispnee. Manifestări mai rare ar putea fi hemoptiziile mici, disconfortul toracic și febra. Simptomele de obicei progresează în câteva zile, dar pacienții pot prezenta un declin mai insidios în câteva săptămâni sau luni. Nu sunt trialuri randomizate placebo-controlate ce ar fi evaluat efectul tratamentului antibacterian în perioada exacerbărilor. Este cunoscut faptul că antibioticele reduc nivelul seric al proteinei C reactive, volumul și purulența sputei, încărcătura bacteriană și ameliorează simptomatologia [5, 9, 14].

Tratamentul inițial implică de obicei un curs de antibiotice orale, cu excepția cazurilor severe când

pacientul necesită tratament intravenos. Doza optimă și durata tratamentului antibacterian în perioada exacerbărilor, la moment încă nu sunt clar definite, dar se optează pentru doze mai mari și durată nu mai puțin de 14 zile [17, 20]. Experiența clinică demonstrează obținerea unor rezultate mai bune utilizând *regimuri tip doze mari/durată lungă*, ceea ce reflectă probabil dificultatea de a obține concentrații de antibiotice adecvate în lumenul bronhiilor dilatate, mai ales în contextul unei infecții cronice, unde bacteriile sunt adesea rezistente și protejate de biofilme [11, 12, 13, 20]. Sputocultura se va colecta până la începerea tratamentului antibacterian empiric, iar rezultatele ar putea fi utile în modificarea tratamentului în cazul lipsei efectului la tratamentul administrat [17].

Remarcăm caracterul heterogen al datelor publicate în literatura de specialitate referitor la clasa antibioticelor, calea și perioada de administrare precum și variabilitatea germenilor la pacienții studiați [9, 10, 16]. Ca și principii importante de management evidențiate de mai multe studii am putea remarca [17, 19]:

- dozele mai mari de antibiotic sunt preferabile pentru un efect mai bun comparativ cu dozele mai mici ale aceluiași antibiotic;
- în cazul colonizării cronice tratamentul antibacterian va fi ghidat de sputocultura precedentă, în lipsa ei se va da prioritate unui antibiotic de spectru larg, dar se va ține cont de epidemiologia locală;
- la pacienții colonizați cu *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* (meticilinsensibil) și *Streptococcus pneumoniae* este recomandată monoterapia antibacteriană;
- în prezența mai multor agenți patogeni, recomandabilă selectarea unui antibiotic cu o sensibilitate bună pentru toți agenții patogeni identificați, dacă nu este posibil din cauza *pattern*-urilor de rezistență sunt indicate combinații de antibiotice;
- curele scurte de antibiotic administrat per os în perioada exacerbărilor reduce inflamația la nivelul căilor aeriene până la nivelul preexacerbare, dar o inflamație cronică de o intensitate mai mică va persista;
- sensibilitatea obținută la sputocultură nu întotdeauna prezice răspunsul clinic la tratamentul antibacterian;
- ameliorarea clinică nu întotdeauna asociază și o ameliorare funcțională la spirometrie.

Terapia antibacteriană orală a exacerbărilor acute va fi ghidată (unde posibil) de rezultatele anterioare ale sputoculturii (*tabelul 1*), ținând cont de posibilele complicații așa ca infecția cu *Clostridium difficile* [17, 19].

Pacienții cu exacerbări severe sau la care nu s-a reușit ameliorarea prin terapie orală vor administra

antibioticele intravenos (*tabelul 2*). În cazul practicii terapiei antimicrobiene parenterale în ambulator este recomandabilă administrarea primei doze în condiții de staționar pentru asigurarea unei intervenții în cazul dezvoltării reacțiilor adverse. Tratamentul empiric va include cefuroximul sau ceftriaxona, cu excepția cazurilor când se presupune infectarea cu *Ps. aeruginosa*. Deoarece eficacitatea antibioticelor *beta*-lactamice este dependentă de perioada de timp peste concentrația inhibitorie medie, este recomandabilă administrarea în trei prize *versus* una, asigurând menținerea unei concentrații adecvate de antibiotic intraluminal [17, 19].

Tratamentul antibacterian prin nebulizare în exacerbările bronșiectaziilor

Administrarea medicamentelor prin nebulizare asigură concentrații mari de antibiotice la nivelul căilor respiratorii și reduce riscul reacțiilor adverse gastro-intestinale. Dar există riscul unor evenimente de bronhospasm, iar efectul medicamentului ar putea fi micșorat de cantitatea sporită de spută și obturarea căilor aeriene [17]. Sunt necesare studii randomizate pentru clarificarea mai multor aspecte privind eficacitatea tratamentului antibacterian combinat sistemic și prin nebulizare.

Profilaxia antibacteriană la pacienții adulți cu bronșiectazii

Antibioticele pe termen lung sunt frecvent utilizate în practica clinică la pacienții cu BR în scopul ameliorării simptomatologiei, micșorării numărului de exacerbări, optimizarea calității vieții. Cel mai probabil mecanism prin care se reușește atingerea acestor obiective este reducerea încărcăturii bacteriene și a inflamației căilor aeriene. Antibiotice utilizate pe termen lung, de obicei, sunt administrate *per os* sau prin nebulizare [20].

Profilaxia cu antibiotice orale datează încă din anii 1950, fiind publicate mai multe studii cu administrarea pe parcursul unui an a penicilinei, oxitetracilinei, amoxicilinei. Ameliorarea clinică (documentată prin reducerea volumului de spută, micșorarea tusei, reducerea dispneei, hemoptiziei și a dizabilităților) a fost constatată pentru fiecare dintre aceste antibacteriene, cu evidențierea și a unor reacții adverse posibile (intoleranță, simptome gastrointestinale, mai rar cazuri de diaree determinată de *Cl. difficile*).

Global, tratamentul cronic cu antibiotice nu este actualmente recomandat, cu excepția terapiei cu macrolide (datorită efectului antiinflamator demonstrat pentru acest grup), în special, la pacienții cu exacerbări frecvente. A fost demonstrată eficacitatea azitromicinei în doză de 250 mg/zi 3 zile pe săptămână la pacienții cu bronșiectazii [6].

Tabelul 1

Regimurile terapiei antibacteriene orale la pacienții adulți cu bronșiectazii non-fibroză chistică în perioada exacerbarilor acute

Microorganism	Tratament de elecție	Tratament de alternativă
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Amoxicillin 500–1000 mg * 3 ori/zi	Clarithromycin 500 mg 2 ori/zi Doxycycline 100 mg 2 ori/zi Moxifloxacin 400 mg 1 dată/zi Trimethoprim 200 mg 2 ori/zi
<i>Haemophilus influenzae</i>	Amoxicillin 500–1000 mg * 3 ori/zi	Doxycycline 100 mg 2 ori/zi. Co-amoxiclav 625 mg 2 ori/zi Ciprofloxacin 750 mg 2 ori/zi Trimethoprim 200 mg 2 ori/zi
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Co-amoxiclav 625 mg 3 ori/zi	Doxycycline 100 mg 2 ori/zi Ciprofloxacin 750 mg 2 ori/zi Clarithromycin 500 mg 2 ori/zi
<i>Staphylococcus aureus</i>	Flucloxacillin 500–1000 mg * 4 ori/zi	Clarithromycin 500 mg 2 ori/zi Doxycycline 100 mg 2 ori/zi Co-amoxiclav 625 mg 3 ori/zi Trimethoprim 200 mg 2 ori/zi Moxifloxacin 1 dată/zi
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	Rifampicin 400–600 mg # 1 dată/zi și fucidin 500 mg 3 ori/zi	Trimethoprim 200 mg 2 ori/zi Doxycycline 100 mg 2 ori/zi Linezolid 600 mg 2 ori/zi
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ciprofloxacin 750 mg 2 ori/zi	
<i>Coliforms</i> (ex: <i>Klebsiella</i> , <i>enterobacter</i>)	Ciprofloxacin 750 mg 2 ori/zi	Co-amoxiclav 625 mg 3 ori/zi
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Cotrimoxazole 960 mg 2 ori/zi	Minocycline 100 mg 2 ori/zi
* - doza ajustată funcție de severitate # - doza ajustată funcție de masa corpului		

Tabelul 2

Regimurile tratamentului antibacterian intravenos la pacienții adulți cu bronșiectazii non-fibroză chistică în perioada exacerbarilor acute

Microorganism	Tratament de elecție	Tratament de alternativă
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Benzylpenicillin 1.2 g 4 ori/zi	Cefuroxime 1.5 g 3 ori/zi sau Ceftriaxone 2 g 1 dată/zi
<i>Haemophilus influenzae</i>	Cefuroxime 1.5 g 3 ori/zi or ceftriaxone 2 g 1 dată/zi	Piperacillin cu tazobactam 4.5 g 3 ori/zi
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Cefuroxime 1.5 g 3 ori/zi or ceftriaxone 2 g 1 dată/zi	Piperacillin cu tazobactam 4.5 g 3 ori/zi*
MRSA	Vancomycin» Teicoplanin» Linezolid 600 mg 2 ori/zi	Tigecycline 50 mg 2 ori/zi Fosfomycin 5 g 3 ori/zi
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidime 2 g 4 ori/zi *	Aztreonam 2 g 3 ori/zi* Piperacillin cu tazobactam 4.5 g 3 ori/zi* Meropenem 1 g 3 ori/zi *
<i>Coliforms</i>	Cefuroxime 1.5 g 3 ori/zi or ceftriaxone 2 g 1 dată/zi	Piperacillin cu tazobactam 4.5 g 3 ori/zi
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Cotrimoxazole 1.44 g 2 ori/zi	Tigecycline 50 mg 2 ori/zi
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	Piperacillin cu tazobactam 4.5 g 3 ori/zi	Meropenem 1 g 3 ori/zi
* terapie dublă cu gentamicină sau tobramicină ar putea fi necesar		

Tratamentul de eradicare bacteriană la pacienții cu bronșiectazii

Nu există suficiente studii cu evaluarea comparativă a mai multor regimuri terapeutice de eradicare la pacienții cu BR colonizați de diferite tipuri de bacterii. Cu toate acestea, în practica clinică, la identificarea coloniilor de *Ps. aeruginosa* datorită impactului important al acestora asupra frecvenței exacerbărilor și asupra ratei de supraviețuire, sunt prescrise diferite regimuri de eradicare mai mult inspirate din practica pacienților cu fibroză chistică [17].

Monoterapia antibacteriană este indicată la pacienții colonizați cu *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* (meticilinsensibil) și *Streptococcus pneumoniae*. Dacă există mai mult de un agent patogen, se va selecta un antibiotic care va acoperi toți agenții patogeni. Imposibilitatea monoterapiei din cauza *pattern*-urilor de rezistență dictează necesitatea aplicării schemelor combinate de antibiotice. La identificarea în spută a bacteriei *Pseudomonas aeruginosa* sensibil la ciprofloxacina este recomandat tratamentul de prima linie cu ciprofloxacina *per os* (tabelul 1). Lipsa răspunsului la terapia orală cu ciprofloxacina va fi urmată de administrarea monoterapiei cu un antibiotic antipseudomonas intravenos [19].

Terapia antibacteriană combinată se va recomanda la pacienții cu tulpini *Pseudomonas aeruginosa* rezistente la unul sau mai multe antibiotice antipseudomonas (inclusiv ciprofloxacina) sau dacă există probabilitatea înaltă a necesității mai multor cure de antibiotice ulterior (în scopul reducerii dezvoltării rezistenței la antibacteriene).

Stafilococul auriu meticilin rezistent (MRSA) trebuie tratat cu două antibiotice orale sau un singur agent intravenos (vezi tabelul 1).

Aminoglicozide intravenoase trebuie utilizate numai cu sisteme de dozare și de monitorizare adecvate, coordonate cu rezistența microbiană locală.

Tratamentul antibacterian la pacienții infectați sau colonizați cu *Pseudomonas aeruginosa*

Tratamentul empiric la pacienții suspecți pentru infecția prin *Ps. aeruginosa* ar putea include *beta*-lactamice așa ca ceftazidim, monoterapia fiind suficientă în cazurile cu germeni complet sensibili, dar unii clinicieni pledează pentru terapia combinată cu aminoglicozide prin prisma micșorării riscurilor de dezvoltare a rezistenței determinate de necesitatea curelor repetate de antibiotice, precum și valorificarea efectelor sinergice dintre aminoglicozide și antibioticele *beta*-lactamice [1, 2, 17, 19]. Unele studii au demonstrat superioritatea antibioticoterapiei combinate duale pentru infecția cronică cu *Pseudomonas* în cazul absenței comorbidităților importante (așa ca insu-

ficiența renală). Alegerea aminoglicozidului rămâne un subiect pentru discuții, ultimele studii la pacienții cu fibroză chistică sugerează un risc mai mare pentru apariția insuficienței renale, ototoxicității și leziunilor vestibulare la administrarea gentamicinei *versus* tobramicină [3].

Este discutabil rolul testării sensibilității la antibiotice la pacienții cu bronșiectazii și infecție cronică cu *Ps. aeruginosa* din cauza hipermutației și corelației slabe dintre rezultatele testelor de sensibilitate la antibiotice *in vitro* și a rezultatelor clinice [11, 17]. Foweraker și coatorii au studiat probele de spută de la pacienți cu FC și au constatat o medie de patru morfotipuri *P. aeruginosa* per probă de spută și trei profiluri de sensibilitate la antibiotice distincte pentru fiecare morfotip [11, 18]. 48 colonii cu diferite profiluri de sensibilitate la antibiotice au fost cultivate dintr-o probă de spută și s-a observat că profilurile de sensibilitate ale unui singur morfotip de *Ps. aeruginosa* a demonstrat o corelație slabă cu cele din culturile reunite (culturile comasate niveluri de rezistență la antibiotice subestimate). Foweraker și coautorii [18] de asemenea, au arătat lipsa corelației dintre rezultatele pentru sensibilitate la un eșantion de spută testat analizat de opt cercetători, în cadrul unui laborator precum și în comparație cu cercetătorii altor șapte laboratoare. Aceste date sunt susținute de descoperirile lui Smith și coautorii [12], care nu au demonstrat nici o corelație între susceptibilitatea *Ps. aeruginosa* la ceftazidim sau tobramicină și răspunsul clinic la aceste antibiotice la 77 pacienți cu FC și infecție cronică.

În practica clinică cel mai des se utilizează combinația unui *beta*-lactam cu tobramicină.

Opțiunile tratamentului antibacterian la pacienții cu bronșiectazii mai probabil se vor modifica în următoarele decenii, datorate apariției formulelor noi pentru nebulizatoare (combinații ale amicacinei, aztreonamului, colistinei și fosfomicinei cu tobramicină) și perfecționării metodele de administrare (de exemplu, administrarea continuă a infuziilor cu *beta*-lactame a demonstrat un efect net superior administrării intermitente, mai ales în contextul leziunilor pulmonare severe și formării de biofilme) [17].

Concluzie

Ajustarea corectă a tratamentului antibacterian (doză, durată, sensibilitate, mod de administrare) individualizat și adaptat la pacient este desemnată să optimizeze performanța fizică, socială și autonomia pacienților cu bronșiectazii non-fibroza chistică.

Bibliografie

1. Cole P.J.. *Inflammation: a two-edge sword – the model of bronchiectasis*. Eur J Respir Dis., 1986; 69: 6–15.
2. Cheng K., Smyth R.L., Govan J.R., et al. *Spread*

of a *b*-lactam-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a cystic fibrosis clinic. *Lancet*, 1996; 348: 639–642.

3. Elphick H.E., Tan A. *Single versus combination intravenous antibiotic therapy for people with cystic fibrosis*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005; 2:CD002007.

4. Smyth A., Lewis S., Bertenshaw C., et al. *Case-control study of acute renal failure in patients with cystic fibrosis in the UK*. *Thorax*, 2008; 63: 532–535.

5. Courtney J.M., Kelly M.G., Watt A., et al. *Quality of life and inflammation in exacerbations of bronchiectasis*. *Chron Respir Dis.*, 2008; 5: 161–168.

6. Anwar G.A., Bourke S.C., Afolabi G., et al. *Effects of long-term low-dose azithromycin in patients with non-CF bronchiectasis*. *Respir Med.*, 2008; 102: 1494–96.

7. Bilton D., Henig N., Morrissey B., et al. *Addition of inhaled tobramycin to ciprofloxacin for acute exacerbations of Pseudomonas aeruginosa infection in adult bronchiectasis*. *Chest*, 2006; 130: 1503–1510.

8. Hill S.L., Morrison H.M., Burnett D., et al. *Short term response of patients with bronchiectasis to treatment with amoxicillin given in standard or high doses orally or by inhalation*. *Thorax* 1986; 41: 559–565.

9. Murray M.P., Turnball K., MacQuarrie, et al. *Assessing response to treatment of exacerbations of bronchiectasis in adults*. *Eur Respir J.*, 2009; 33: 312–318.

10. Hill S.L., Stockley R.A. *Effect of short and long term antibiotic response on lung function in bronchiectasis*. *Thorax*, 1986; 41: 798–800.

11. Gillham M.I., Sundaram S., Laughton C.R., et al. *Variable antibiotic susceptibility in populations of Pseudomonas aeruginosa infecting patients with bronchiectasis*. *J Antimicrob Chemother*, 2009; 63: 728–732.

12. Smith A.L., Fiel S., Mayer-Hamblett N., et al. *Susceptibility testing of Pseudomonas aeruginosa isolates*

and clinical response to parenteral antibiotic administration. *Lack of association in cystic fibrosis*. *Chest*, 2003; 123: 1495–1502.

13. Dowling H.F., Mellody M., Lepper M.H., et al. *Bacteriologic studies of the sputum in patients with chronic bronchitis and bronchiectasis. Results of continuous therapy with tetracycline, penicillin, or an oleandomycin-penicillin mixture*. *Am Rev Respir Dis.*, 1960; 81: 329–339.

14. Tsang K.W.T., Chan W.M., Ho P.L., et al. *A comparative study on the efficacy of levofloxacin and ceftazidime in acute exacerbation of bronchiectasis*. *Eur Respir J.*, 1999; 14: 1206–1209.

15. Wilson C.B., Jones P.W., O'Leary C.J., et al. *Effect of sputum bacteriology on the quality of life of patients with bronchiectasis*. *Eur Respir J.*, 1997; 10: 1754–1760.

16. Martinez-Garcia M.A., Soler-Cataluna J.J., Perpina-Tordera M, et al. *Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis*. *Chest*, 2007; 132: 1565–1572.

17. Floto R.A., Haworth C.S. *Bronchiectasis*. *Eur Respir Mon*, 2011; 52: 261p.

18. Smith A.L., Fiel S., Mayer-Hamblett N., et al. *Susceptibility testing of Pseudomonas aeruginosa isolates and clinical response to parenteral antibiotic administration. Lack of association in cystic fibrosis*. *Chest* 2003; 123: 1495–1502.

19. Pasteur M.C., Bilton D., Hill A.T., et al. *British Thoracic Society guidelines for non-CF bronchiectasis*. *Thorax*, 2010; 65: i1–58.

20. Chalmers J.D., Smith M.P., et al. *Short- and long-term antibiotic treatment reduces airway and systemic inflammation in non-cystic fibrosis bronchiectasis*. *Am J resp Crit Care Med.*, 2012; 186: 657–665.