

ШКОЛА МУКОВИСЦИДОЗА

Н.И. КАПРАНОВ, д.м.н., профессор, ФБГУ МГНЦ РАМН

ФАРМАКОТЕРАПИЯ МУКОВИСЦИДОЗА В ФОКУСЕ – ИНГАЛЯЦИОННЫЕ АНТИБИОТИКИ

Респираторная инфекция, формирующаяся при муковисцидозе уже в первые годы жизни, является ведущим фактором, определяющим прогноз заболевания. Микробиология инфекций существенно отличается от таковых у пациентов без муковисцидоза. Адекватная антибиотикотерапия с применением ингаляционных форм препаратов позволяет отсрочить, а в некоторых случаях предотвратить развитие хронической синегнойной инфекции, существенно продлить годы качественной жизни пациентов с муковисцидозом.

Ключевые слова: муковисцидоз, неонатальный скрининг, хроническая инфекция, ингаляционная антибиотикотерапия, Брамитоб

Муковисцидоз (МВ), кистозный фиброз – наиболее частое наследственное заболевание. При этом заболевании в большей степени поражаются дыхательная и пищеварительная системы, хотя в патологический процесс вовлекается весь организм. В результате генетического дефекта гена CFTR (CFTR – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator – муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости) секрет большинства желез внешней секреции стужается, затрудняется его эвакуация, в органах возникают вторичные изменения.

У больных МВ слизь, в т. ч. респираторного тракта, существенно меняет свои физические и химические характеристики. Вязкий секрет дыхательных путей содержит повышенное количество муцинов, ДНК и белка, что вызывает закупорку бронхов и нарушает процесс самоочищения легких. Главным источником ДНК являются распадающиеся полиморфно-ядерные нейтрофилы, а также микробные клетки, которые скапливаются в дыхательных путях при хронической бактериальной инфекции.

ЭТИОЛОГИЯ МВ: ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

МВ - это аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутацией гена CFTR

CFTR – цАМФ-активируемый хлоридный канал, отвечающий за транспорт ионов хлора через клетки эпителия

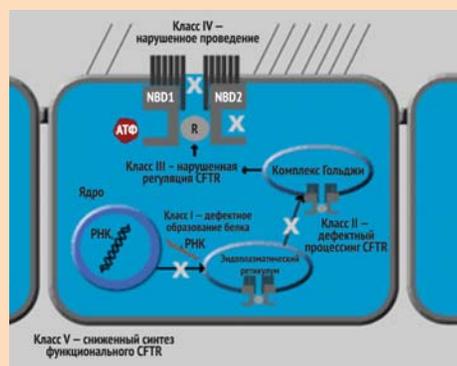
Дисфункция CFTR ведет к образованию вязкого секрета в дыхательных путях, поджелудочной железе, желудочно-кишечном тракте, слюнных железах и других экзокринных тканях

Мутации CFTR делятся на пять классов, которые определяют разные степени тяжести заболевания («корреляция генотипа и фенотипа»):

Класс I–III → полная потеря функции CFTR → более тяжелое течение болезни

Класс IV–V → частичная сохранность функции CFTR → более легкое течение болезни

ТИПЫ МУТАЦИЙ CFTR



Класс I
Образование дефектного белка

Класс II
Нарушения процессинга $\Delta F508$

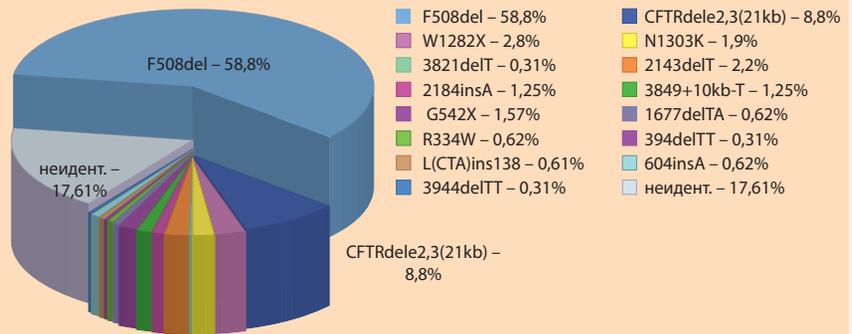
Класс III
CFTR представлен на поверхности клетки в достаточном количестве, но регуляция нарушена (канал не активируется)

Класс IV
CFTR в мембране, но его проводимость нарушена

Класс V
сниженный синтез CFTR

Описано около 2 тыс. мутаций и более 200 полиморфизмов в гене CFTR.

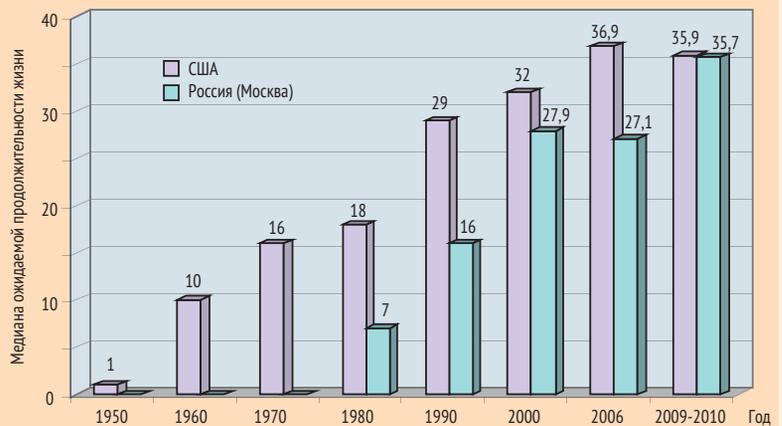
ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ ЧАСТОТЫ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ CFTR У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ МОСКВЫ И МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ



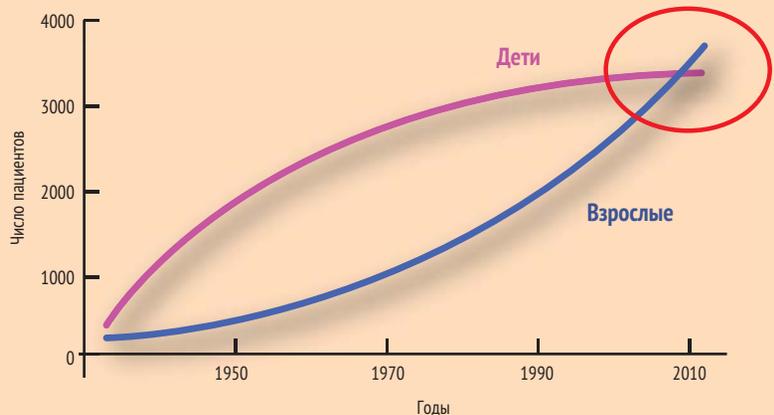
В последние годы в развитых странах достигли существенного прогресса в терапии больных МВ, что позволило перевести это заболевание из патологии детского возраста со 100%-ной летальностью в разряд хронических болезней взрослых. Это стало возможным благодаря ранней диагностике и правильной организации медицинской помощи [1].

Централизованная помощь привела к улучшению показателей выживания и превысила 40-летний возраст в европейских странах. Выживаемость больных, наблюдавшихся в Московском центре МВ с 2000 по 2010 г., составляет 35,7 года [1]. Это объясняется сосредоточением в Москве наиболее квалифицированных кадров, накопленным обширным практическим опытом. Также в столице лучше организовано лекарственное обеспечение. Выживаемость больных МВ в целом по России остается существенно ниже европейских показателей.

ДИНАМИКА СРЕДНЕЙ ОЖИДАЕМОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ В США И РОССИИ (МОСКВА)



МУКОВИСЦИДОЗ – РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ В ПОСЛЕДУЮЩИЕ 10 ЛЕТ



В рамках реализации приоритетного национального проекта «Здоровье» (приказ Минздравсоцразвития России от 22.03.2006 №185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания») с 2006 г. проводится неонатальный скрининг на МВ.

РОСТ ЧИСЛА БОЛЬНЫХ В МОСКВЕ И МО

1992–2001 гг. – 201 (108/93)

2002–2011 гг. – 425 (223/202)

- ✓ Рост выживаемости больных МВ
- ✓ Неонатальный скрининг
- ✓ Диагностика МВ у взрослых пациентов

**ПРИКАЗ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РФ
ОТ 22.03.2006 №185**

О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания

- ✓ Аденогенитальный синдром
- ✓ Галактоземия
- ✓ Врожденный гипотиреоз
- ✓ Муковисцидоз
- ✓ Фенилкетонурия



Алгоритм скрининга включает четыре этапа. В родильном доме у каждого новорожденного на 4–5-й день жизни берется капля крови из пятки на специальный тест-бланк, который направляется в генетический центр для определения уровня содержания в крови ребенка иммунореактивного трипсина (ИРТ). В случае обнаружения в крови повышенной концентрации ИРТ родители с новорожденным ребенком приглашаются в центр муковисцидоза для повторного исследования крови. При сохранении высоких значений ИРТ выполняют потовый тест, если он оказывается положительным или пограничным, назначается ДНК-диагностика. Следует отметить, что отсутствие мутаций не исключает диагноз МВ, т. к. у больного может быть редкая мутация, которую невозможно идентифицировать в условиях данной лаборатории. При отрицательном результате потовой пробы (менее 40 ммоль/л при классическом методе Гибсона – Кука и/или 60 ммоль/л при работе с потовыми анализаторами) ребенок в течение первого года жизни наблюдается по месту жительства с диагнозом ↗

ДИАГНОЗ МУКОВИСЦИДОЗА

- ✓ Средний возраст диагноза: 5,3 мес.
Мекониальный илеус: 0,2 мес.
Скрининг новорожденных: 0,5 мес.
Симптомы: 14,5 мес.
- ✓ Имеется повышенный риск развития осложнений у больных муковисцидозом, выявленных по клиническим симптомам по сравнению с теми, кто выявлен по неонатальному скринингу
- ✓ Увеличивается число диагностированных по неонатальному скринингу и пренатальной диагностике



«неонатальная гипертрипсиногемия» для исключения случаев гиподиагностики.

ЧАСТОТА МВ ПО ДАННЫМ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА В РОССИИ

Регион	2007–2011	2012
Центральный	1 : 8 764	1 : 7 858
Приволжский	1 : 10 265	1 : 11 707
Уральский	1 : 10 561	1 : 9 858
Сибирский	1 : 9 122	1 : 11 749
Д.-Восточный	1 : 8 507	1 : 7 224
Сев.-Западный	1 : 11 148	1 : 17 021
Южный	1 : 12 972	1 : 15 399
Сев.-Кавказский	1 : 14 762	1 : 8 916

По данным Минздравсоцразвития России охват неонатальным скринингом новорожденных составил в 2010 г. 95–96% новорожденных, а частота заболевания по России – 1 : 10 тыс. новорожденных.

ЧАСТОТА МУКОВИСЦИДОЗА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (2007–2012 гг.)

Количество новорожденных: 9 420 657
Установлен диагноз МВ: 956
Частота: 1:10 296

Для контроля состояния больного МВ, в т. ч. за новорожденными без клинических проявлений заболевания, необходимо регулярное наблюдение специалистами центра МВ. Осмотры должны проводиться каждые 2 нед. до 3 мес. жизни ребенка, далее ежемесячно до полугода, каждые 2 мес. с полугода до 1 года и далее ежеквартально. При условии полного комплексного обследования ребенка в специализированном стационаре или региональном центре МВ сразу после подтверждения диагноза в течение последующих месяцев особенно важно динамическое наблюдение за прибавкой массы тела, результатами копрологического исследования (не менее 1 раза в месяц до 1 года), показателями панкреатической эластазы 1 в стуле (каждые полгода при изначальных нормальных значениях), результатами исследования микрофлоры в посевах мазка из ротоглотки и клиническими анализами крови (1 раз в 3 месяца). В случае развития обострения бронхолегоч-

НАБЛЮДЕНИЕ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ, ВЫЯВЛЕННЫХ НЕОНАТАЛЬНЫМ СКРИНИНГОМ





ного процесса или отсутствия желаемого контроля над симптомами заболевания может потребоваться и дополнительное обследование (рентгенографическое исследование легких или компьютерная томография, липидограмма кала, биохимический анализ крови, протеинограмма и др.).

Наибольшее влияние на продолжительность и качество жизни детей, больных муковисцидозом (МВ), оказывает поражение легких. Среди бактериальных патогенов, выделяемых из дыхательных путей, наиболее часто встречаются *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. Как правило, в первую очередь респираторные пути инфицируются *S. aureus*, а затем часто присоединяется *P. aeruginosa*.

Если возбудитель регулярно более 6 мес. высевается из бронхиального секрета, применяется термин «хроническая

инфекция». Развитие хронической синегнойной инфекции нижних дыхательных путей обычно сопровождается нарастанием респираторной симптоматики и прогрессивным ухудшением функции легких. При хронической синегнойной инфекции санация бронхиального дерева от *P. aeruginosa* практически невозможна, что приводит к быстрому регрессу легочной функции и значительно ухудшает прогноз заболевания. В последнее время несравнимо возросла роль таких патогенов, как *Burkholderia cepacia*, грамотрицательной микрофлоры *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii*, *Achromobacter* spp. и др., грибковых инфекций. Большую озабоченность вызывает инфекция, обусловленная *Burkholderia cepacia*, из-за ее мультирезистентности к антибиотикам и трансмиссивности некоторых ее штаммов.

Результаты годового отчета Фонда муковисцидоза за 2008 г. показывают, что >70% пациентов с муковисцидозом инфицированы *P. aeruginosa* к возрасту 25 лет. Нами были проанализированы данные микробиологических высевок из 407 регистрационных карт больных за 2010 г., созданных с учетом рекомендаций Европейского регистра больных МВ (2008, European Cystic Fibrosis Society Patient Registry). Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL). По данным проанализированного регистра, у больных муковисцидозом Московского региона в возрасте до 12 лет в посевах превалирует *Staphylococcus aureus*, с возрастом происходит последовательная колонизация бронхиального дерева *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Flavimonas oryzihabitans*, а также *Alcaligenes xylosoxidans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* sp. [2].

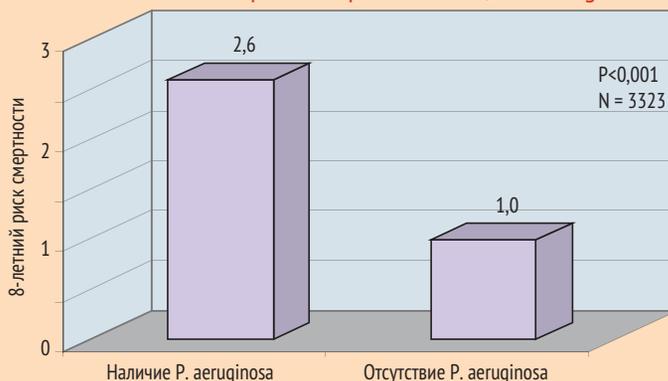
Pseudomonas aeruginosa является наиболее значимым у больных МВ респираторным возбудителем, который обнаруживается приблизительно у 27% пациентов в возрасте 2–5 лет и у 80% пациентов в возрасте 25–34 лет. Инфекции дыхательных путей, вызванные *P. aeruginosa*, тяжело поддаются лечению вследствие роста патогенного микроорганизма в виде биопленочных макроколоний (мукоидный штамм) и сопровождаются прогрессирующим снижением легочной функции, повышением риска госпитализаций и уменьшением выживаемости больных.

ИНФИЦИРОВАНИЕ СИНЕГНОЙНОЙ ПАЛОЧКОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА ПАЦИЕНТОВ



СИНЕГНОЙНАЯ ИНФЕКЦИЯ БОЛЕЕ ЧЕМ УДВАИВАЕТ РИСК СМЕРТИ У ПАЦИЕНТОВ С МВ

Риск смертности при колонизации *P. aeruginosa*



Чтобы избежать развития лекарственной устойчивости и попытаться ликвидировать немуконидные штаммы *P. aeruginosa*, лечение антибиотиками начинают сразу же после первого выявления этого патогенного микроорганизма. У больных МВ, изначально пораженных мукоидными штаммами *P. aeruginosa*, или у пациентов, у которых немуконидные штаммы уже превратились в мукоидные, невозможно достичь их полной эрадикации.

Этим обусловлено разделение курсов антибактериальной терапии на три вида: терапия первого высева – для предотвращения хронической колонизации *P. aeruginosa*; базисная (постоянная) парентеральная терапия – для увеличения интервала между обострениями и замедления прогрессирования поражения легких при хронической инфекции; терапия собственно обострения бронхолегочного процесса.

В последние 20 лет во всем мире с большим успехом применяются ингаляционные антибиотики, которые позволили заменить традиционные курсы парентеральной антибактериальной терапии при первом высеве *P. aeruginosa*, а также стали основными в базисной терапии хронической инфекции.

АНТИСИНЕГНОЙНАЯ А/Б ТЕРАПИЯ

Антибиотик	Суточная доза	Путь введения	Число приемов
амикацин	20–30 мг/кг	в/в	1
тобрамицин	10–12 мг/кг	в/в	1
ципрофлоксацин	30–50 мг/кг	Per os	2
цефтазидим	150–300 мг/кг	в/в	2–3
цефепим	150–200 мг/кг	в/в	2–3
меропенем	100–120 мг/кг	в/в	3
имипенем	75 мг/кг	в/в	3–4
Пиперациллин/			
тазобактам	90–100 мг/кг	в/в	4
Тикарциллин/			
клавуланат	200–400 мг/кг	в/в	4
карбенициллин	500 мг/кг	в/в	4
колимицин	50 тыс. Ед/кг	в/в	3

Ингаляционный путь введения позволяет создать высокие концентрации препарата непосредственно в очаге инфекции и благодаря этому преодолеть резистентность микроорганизмов при низком риске системных побочных эффектов.

К сожалению, сегодня немногие антибиотики могут применяться ингаляционно. Специальные ингаляционные формы (растворы и порошки для ингаляций) существуют для колистиметата натрия, тобрамицина и азтреонама лизина; проходят последние клинические испытания ингаляционные формы левофлоксацина, ципрофлоксацина, амикацина и фосфомицина [3–5].

В двух открытых неконтролируемых исследованиях при аэрозольном применении тобрамицина у большинства пациентов с МВ в сроки до 3 мес. была достигнута эрадикация *P. aeruginosa*, что сопровождалось уменьшением нейтрофильного воспаления в дыхательных путях [6]. Тобрамицин ингибирует синтез белка, необратимо связываясь с субчастицей 30S бактериальной рибосомы. Он эффективен против большинства грамотрицательных палочек, но обычно не проявляет значимого действия против штаммов *Burkholderia ceracia complex* и *S. maltophilia*, хотя воздействует на штаммы *Enterococcus* и *Staphylococcus*.

Регулярная терапия ингаляционным тобрамицином курсами по 4 нед. с

ИНГАЛЯЦИОННОЕ ВВЕДЕНИЕ АНТИБИОТИКОВ СНИЖАЕТ СИСТЕМНУЮ ТОКСИЧНОСТЬ, НО МОЖЕТ ВЫЗЫВАТЬ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ В САМИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЯХ У БОЛЬНЫХ МВ

Системная токсичность

Тобрамицин - снижение нефро-, ото- и вестибулотоксичности
Значимым является – приходящий шум в ушах

Ramsey B.W. et al. // N. Engl. J. Med. 1999. №340 (1). P. 23–30.

Местные реакции

Раздражение слизистой дыхательных путей (осмолярность аэрозолей)
Осиплость голоса (тобрамицин)
Бронхиальная обструкция – гиперреактивность (пиперациллин, тикарциллин)

Ramsey B.W. et al. // N. Engl. J. Med. 1999. №340 (1). P. 23–30.

Дополнительная опасность

Бактериальная трансмиссия через средство доставки препарата

Touw D.J. et al. // Eur. Respir. J. 1995. №8 (9). P. 1594–1604.



4-недельными перерывами рекомендуется больным МВ, у которых имеется среднетяжелое или тяжелое поражение легких и хроническая инфекция дыхательных путей, вызванная *P. aeruginosa*. Результаты рандомизированных контролируемых исследований показали, что у таких пациентов регулярные ингаляции тобрамицина способствуют увеличению объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и массы тела, снижению частоты госпитализаций, парентеральному применению других антисинегной антибиотиков и временной нетрудоспособности, а также улучшению качества жизни. В ретроспективном анализе данных большой группы больных МВ, включенных в американский регистр пациентов Фонда муковисцидоза, было выявлено, что ингаляционная терапия тобрамицином приводит также к снижению смертности больных, это служит дополнительным доводом в пользу более строгого выполнения современных рекомендаций по лечению МВ [7]. Применение ингаляционного тобрамицина у больных МВ оправдано с точки зрения медицины, основанной на доказа-

тельствах (уровень А). Европейским консенсусом по ингаляционной терапии рекомендованы к применению два препарата РТИ – Брамитоб (Chiesi Farmaceutici) и Тоби (Novartis Pharmaceuticals) [8]. Эти препараты не отличаются друг от друга по содержанию действующего вещества, способу ингаляции и схеме назначения. В прямом сравнительном исследовании было установлено, что они не уступают друг другу по клинической эффективности и улучшению микробиологических показателей. Брамитоб, в отличие от Тоби, содержит 300 мг тобрамицина в 4 мл 0,45%-ного раствора хлорида натрия, что позволяет сократить длительность ингаляции на 30% и способствует улучшению приверженности к лечению. В многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании число пациентов, выбывших по причине возникновения нежелательных эффектов со стороны органов дыхания (кашель, бронхоспазм), было меньше при использовании Брамитоба [9, 10]. В России накоплен большой опыт применения как Тоби, так и Брамитоба.

Наш центр участвовал в проведенном 24-недельном мультицентровом международном двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании с параллельными группами для оценки клинической эффективности и безопасности данного препарата. Всего в исследовании приняли участие 245 больных, из них 21 ребенок – пациент нашего центра. Брамитоб (по 300 мг в 4 мл 2 раза в день курсами по 28 дней с 28-дневным перерывом) назначали дополнительно к базовой и другой антисинегной терапии. Результаты проведенного исследования и клинического наблюдения показали достоверное улучшение ФВД, снижение количества госпитализаций больных и обострений хронического бронхолегочного процесса, уменьшение потребности в парентеральных курсах тобрамицина и других противосинегной антибиотиков, улучшение нутритивного статуса. После проведенных курсов появилась возможность добиться эрадикации *Ps. aeruginosa* и существенно снизить ее высеv. Был сделан вывод об эффективности и безопасности препарата Брамитоб у больных муковисцидозом с высеvом *Ps. aeruginosa* [10].

Исследование итальянских авторов продемонстрировало схожесть фармакокинетических параметров препаратов Тоби и Брамитоб. Достаточный для антибактериального эффекта против *Ps. aeruginosa* порог в 400 мкг/г в мокроте был достигнут у 5 из 9 пациентов, получавших Тоби, и у 8 из 9 пациентов, получавших Брамитоб [11].



**ТОБРАМИЦИН ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ (БРАМИТОБ) В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ
С МУКОВИСЦИДОЗОМ И ИНФЕКЦИЕЙ PSEUDOMONAS AERUGINOSA:
ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ
МУЛЬТИЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

ВЫВОДЫ

Брамитоб, новая ингаляционная форма тобрамицина, у больных муковисцидозом обеспечивает более высокую антимикробную активность в отношении *P. aeruginosa* в сочетании с благоприятным профилем переносимости и безопасности

- 1. Быстро и значительно улучшает параметры функции внешнего дыхания**
- 2. Позволяет добиться эрадикации *P. aeruginosa* у большего числа пациентов**
- 3. Уменьшает необходимость пропуска рабочих/учебных дней из-за обострений хронического бронхолегочного процесса**
- 4. Хорошо переносится – при ингаляционном способе введения тобрамицина не отмечено ото- и нефротоксичности**



В настоящее время в Россию не поставляется препарат Тоби. На рынке присутствует порошковая форма ингаляционного тобрамицина Тоби Подхалер. Данный препарат не может быть альтернативой раствору тобрамицина для ингаляций в полной мере. В клинических исследованиях частота связанных с использованием порошковой формы нежелательных явлений, особенно со стороны органов дыхания, превышала 50%. Так, например, частота возникновения кашля в группе пациентов, получавших ТП, была более чем в 5 раз выше, чем в группе РТИ [12, 13]. Известно также, что многие пациенты не смогут в полной мере воспользоваться преимуществами порошкового ингалятора из-за невозможности обеспечить эффективный инспираторный поток (более 30 л/мин).

ДИНАМИКА ФЖЕЛ И ОФВ₁ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ СИНЕГНОЙНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ПРИ МВ, НЕ ПОЛУЧАВШИХ ПРОФИЛАКТИЧЕСКУЮ АТ И АТ ОБОСТРЕНИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОГО ПРОЦЕССА



- 1 – ФЖЕЛ при профилактической АТ
- 2 – ФЖЕЛ при АТ только обострений бронхолегочного процесса
- 3 – ОФВ₁ при профилактической АТ
- 4 – ОФВ₁ при АТ только обострений бронхолегочного процесса



ЛИТЕРАТУРА

1. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Шерман В.Д. и др. Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы: Методические рекомендации. М., 2011.
2. Никонова В.С., Капранов Н.И., Кондратьева Е.И., Шерман В.Д., Каширская Н.Ю. и др.: Сборник тезисов XI Национального конгресса. Микробиологический мониторинг флоры дыхательных путей детей, больных муковисцидозом, наблюдающихся в московском отделении российского центра муковисцидоза.
3. Hofmann T. // Curr. Pharm. Des. 2012. V. 18. №5. P. 683.
4. Чикина С.Ю. // Лечебное дело. 2011. №4. С. 105.
5. Ballman M. et al. // Respir. Med. 2011. V. 105. Suppl. 2. P. S2.
6. Gibson R.L. et al. // Pediatr. Pulmonol. 2007. V. 42. P. 610.
7. Sawicki G.S. et al. // Pediatr. Pulmonol. 2012. V. 47. №1. P. 44.
8. Heijerman H.G. et al. // J. Cyst. Fibros. V. 8. №5. P. 295.
9. Chuchalin A., Amelina E., Bianco F. Tobramycin for inhalation in cystic fibrosis: Beyond respiratory improvements // Pulm. Pharmacol. Ther. 2009. №22(6). P. 526–32. doi: 1016/j.pupt.2009.06.001. Epub. 2009. Jul 16.
10. Chuchalin A., Csiszér E., Gyurkovics K., Bartnicka M.T., Sands D., Kapranov N., Varoli G., Monici Preti P.A., Mazurek H. A formulation of aerosolized tobramycin (Bramitob) in the treatment of patients with cystic fibrosis and Pseudomonas aeruginosa infection: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study // Paediatr. Drugs. 2007. №9. Suppl 1. P. 21–31.
11. Poli G., Acerbi D., Pennini R., Soliani Raschini A., Corrado M.E., Eichler H.G., Eichler I. Clinical pharmacology study of Bramitob, a tobramycin solution for nebulization, in comparison with Tobi // Paediatr. Drugs. 2007. №9. Suppl 1. P. 3–9.
12. Konstan M.W. et al. // J. Cyst. Fibros. 2011. V. 10. №1. P. 54.
13. Konstan M.W. et al. // Pediatr. Pulmonol. 2011. V. 46. №3. P. 230.