

Terapii actualizate în bronșiectazii

Updated therapies in bronchiectasis

Dr. Drd. Gabriela C. OBILIȘTEANU¹, Asist. Univ. Dr. Alexandru MATEI²,
Șef Lucr. Dr. Loredana MANOLESCU², Dr. Viviana DRAGODAN³, Prof. Dr. Ruxandra ULMEANU⁴,
Prof. Dr. Florin D. MIHĂLȚAN⁴

¹Spitalul Clinic „Nicolae Malaxa“, București

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

³UAMF Spital Polizu - INSMC „Alessandrescu-Rusescu“, București

⁴Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta“, București

REZUMAT

Obiectiv. Obiectivul acestui studiu constă în evaluarea unor terapii actualizate constant și integrat în ameliorarea și vindecarea bronșiectaziilor, cu efect benefic asupra calității vieții la persoane diagnosticate cu această afecțiune.

Material și metodă. Studiul, de tip retrospectiv (17.12.2014 – 02.06.2015), a fost realizat pe 89 de pacienți spitalizați în Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta“, București, cu diagnostic clinic confirmat de bronșiectazii non-fibrochistice. Din foile de observație clinică ale pacienților incluși în studiu, au fost evaluate terapiile aplicate per pacient corelate cu diagnosticul clinic confirmat. Terapiile aplicate au inclus tratamente antimicrobiene, mucolitice, bronhodilatatoare, corticosteroizi, imunoterapie, reabilitare pulmonară, tratamente ale afecțiunilor asociate (ORL și al refluxului gastroesofagian), igieno-dietetic și antidepresiv.

Rezultate. Etiologia microbială identificată a sputei (17,97%) a constat în *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Streptococcus pyogenes* și *Candida albicans*, 82,03% dintre cazuri având floră nespecifică. Antibioterapia asociată (cefalosporină + fluorochinolonă) + agent mucolitic (erdosteina) + corticosteroid & agonist β adrenergice + anticolinergic + antiinflamator nesteroidic + vaccinare antigripală + imunoterapie a fost cea mai eficientă și mai utilizată asociere terapeutică de prima intenție (35/39,32%). Toți pacienții s-au externat cu status bronșiectatic ameliorat.

Discuții. Studiul de față, cu date multiple în privința tratamentelor bolii acute, a relevat importanța și beneficiul terapiei multtip, în continuă actualizare, în bronșiectazii cu grade variate de severitate. Tratamentele, în timp, pot avea efecte secundare serioase pentru pacient și pentru comunitate în ceea ce privește rezistența la antibiotice; severitatea și riscul de complicații oferă un cadru util pentru luarea deciziilor clinice în baza cărora pacienții au nevoie de tratamente pe termen lung, cum ar fi macrolide, adjuvanți ai căilor respiratorii, antibiotice inhalatorii și alte măsuri.

Concluzii. Viitoarele studii trebuie să implice un număr mai mare de pacienți cu variate grade de severitate a bolii, cu informații etiologice mai specifice și cu durată mai mare ca timp, pentru a clarifica beneficiile reale ale unor noi terapii promițătoare și pentru a aduce noi perspective asupra abordării medicale a bronșiectaziilor.

Cuvinte cheie: bronșiectazii, terapii, antibioterapie, mucolitice, bronhodilatatoare

Adresă de corespondență:

Dr. Drd. Gabriela Carmen Obilișteanu, Secția de Medicină Internă, Spitalul Clinic „Nicolae Malaxa“, Șoseaua Vergului nr. 12, București
E-mail: dgabrielaobilisteanu@yahoo.com

ABSTRACT

Objective. The aim of this study is to evaluate the constantly updated and integrated treatment strategies for the improvement and the cure of bronchiectasis, with a beneficial effect on the quality of life of patients diagnosed with this disease.

Material and method. The retrospective study (december 17th 2014 – june 2nd 2015), was conducted on 89 patients hospitalised in the Pneumophthysiology Institute "Marius Nasta" in Bucharest, with the confirmed clinical diagnosis of non cystic fibrosis bronchiectasis. From the clinical observation charts of the patients included in the study, we evaluated the treatment strategies applied for each patient in correlation with the confirmed clinical diagnosis. The therapies applied included antimicrobial, mucolytic, bronchodilator, corticosteroid, immunotherapy treatment, pulmonary rehabilitation, treatment of associated disease (ORL and gastro-oesophageal reflux), hygiene diet and antidepressant treatment.

Results. The microbial etiology identified in the sputum (17,97%) consisted of *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Streptococcus pyogenes* and *Candida albicans*, 82,03% of the cases presented non-specific (normal) flora. The associated therapy of antibiotic treatment (cephalosporin + fluoroquinolone) + mucolytic agent (erdosteine) + corticosteroid & β adrenergic agonist + anticholinergic agent + nonsteroid anti-inflammatory + anti-influenza vaccination + immunotherapy was the most efficient and the most used first-intention therapeutic association (35/39,32%). All the patients were discharged with improved bronchiectatic status.

Discussions. The present study, with multiple data regarding the treatment of the acute disease, revealed the importance and the benefit of the multitype therapy, continuously updated, for the treatment of bronchiectasis of various degrees of severity. In time, the treatment can have serious side effects for the patient and the community in regard to antibiotic resistance; the severity and the complications' risk offers an useful background for taking clinical decisions that patients require long term treatment courses, such as macrolides, airway adjuvants, inhalatory antibiotics and other measures.

Conclusions. Future studies should refer to a greater number of patients with varying degrees of severity of this disease, with more specific etiological information and with a longer duration, to clarify the actual benefits of new promising therapies and to offer new perspectives on the medical approach of bronchiectasis.

Keywords: bronchiectasis, therapies, antibiotics, mucolytics, bronchodilators

INTRODUCERE

Bronșiectazia (BE) este o afecțiune definită ca o dilatație anormală, permanentă a uneia sau a mai multor bronhii, care se poate asocia cu tuse cronică productivă, pneumonie recurentă și hemoptizii intermitente, sau poate fi asimptomatică. Boală multicauzală, cu frecvență dependentă de vârsta și sexul pacienților, de condițiile socio-economice și de posibilitățile de investigație aplicate, BE se caracterizează printr-un ciclu vicios ce include infecția, inflamația și hiperproducția de spută. Prevalența acestei boli, subestimată și inexact cunoscută, în creștere în ultimii ani conform variatelor date internaționale, are impact puternic asupra sistemelor de sănătate (1-5). În Europa, un studiu (Ringshausen et al., 2013) a raportat o creștere a spitalizărilor BE în perioada 2005-2011, cu o creștere medie a ratei ajustate la vârstă de 2,9%/an; date similare au fost raportate și în SUA (Seitz et al., 2012). Un studiu european multicentric, efectuat pe 1310 pacienți cu BE (Chalmers et al., 2014), a identificat o frecvență anuală a exacerbărilor de 1,8-3 per pacient/an, cu o rată de spitalizare de 26,6-31,4% în timp de 2 ani. Cauzele apariției BE sunt multiple, de cele mai multe ori fiind ma-

nifestarea comună finală a mai multor boli, dintre care unele necesită tratament specific. Cu toate studiile extinse, în BE, la 35-53% dintre pacienți nu s-a identificat nici un agent cauzal al bolii (Shoemark et al., 2007; Anwar et al., 2013; Pasteur et al., 2000). BE post infecției este diagnosticul stabilit la unii pacienți cu infecții respiratorii infantile severe și recurente, cu infecții cu *Mycobacterium* spp. netuberculoase, cu diagnostic confirmat de aspergiloză pulmonară și, mai mult, cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC); de asemenea, BE este comună la pacienți cu criterii medicale de astm bronșic și de reflux gastroesofagian (3-6).

Dacă până în 1940, BE reprezenta o boală supurativă cronică, debilitantă, cu prognostic rezervat și singura speranță tratamentul chirurgical, în prezent terapia bolii implică un cumul de tratamente particularizate per caz clinic cu prognostic evolutiv ascendent. Boală cu înalt potențial de cronicizare, BE are ca obiective terapeutice: eliminarea cauzei (când este posibil), prevenirea progresiei bolii, controlul și diminuarea frecvenței exacerbărilor, menținerea și îmbunătățirea funcției pulmonare, alături de îmbunătățirea calității vieții pacienților prin ameliorarea simptomatologiei zilnice (4-7). Terapia

bolii implică tratament medicamentos, reabilitare pulmonară și, uneori, tratament chirurgical. Tratamentul medicamentos cuprinde tratamentele: etiologic al BE (asociate unei boli sistemice sau secundare unei alte afecțiuni), antibiotic (frecvent în exacerbări), simptomatic și al afecțiunilor asociate (rinite, sinuzite, deviații de sept, reflux gastroesofagian). Reabilitarea pulmonară cuprinde: educația pacientului (evitarea contactului cu persoane cu infecții respiratorii acute), supravegherea sevrajului după renunțarea la fumat, kineziterapia (favorizarea drenajului secrețiilor bronșice), exerciții fizice (fizioterapie), suport nutrițional (nutriție și hidratarea adecvate) și psiho-social. Tratamentul igieno-dietetic, esențial în vindecarea BE, include evitarea expunerii la factori iritanți bronșici (fumatul activ și pasiv; atmosferă poluată, umedă și rece; variații bruște de temperatură). Aceste obiective, în boala stabilă și în exacerbări, reprezintă baza managementului terapeutic personalizat al bolii (7-11).

Obiectivul acestui studiu constă în evaluarea unor terapii actualizate constant și integrat în ameliorarea și vindecarea BE, cu efect benefic asupra calității vieții la persoane diagnosticate cu această afecțiune.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul, de tip retrospectiv (17.12.2014 – 2.06.2015), a fost realizat pe 89 de pacienți (50 bărbați/B și 39 femei/F), spitalizați în Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta” din București, cu diagnostic clinic confirmat de BE non-fibrochistice. Acordul Comisiei de Etică a Institutului de Pneumoftiziologie „Marius Nasta” din București și declarația de confidențialitate au precedat accesarea arhivei institutului. Din foile de observație clinică ale pacienților incluși în studiu, au fost evaluate terapiile aplicate per pacient corelate cu diagnosticul clinic confirmat, la toți pacienții internați descriindu-se BE în formă acută. Terapiile aplicate au inclus tratamente antimicrobiene, mucolitice, bronhodilatatoare, corticosteroizi, imunoterapie, reabilitare pulmonară, tratamente ale afecțiunilor asociate (ORL, al refluxului gastroesofagian), igieno-dietetic și anxiolitic-antidepresiv.

REZULTATE

Analiza retrospectivă a foilor de observație clinică a pacienților bronșiectatici incluși în acest studiu a generat rezultatele detaliate în Tabelele

1 și 2, în care este redată schematic terapia aplicată, corelată cu nivelul dovezilor medicale din foile de observație clinic analizate. Etiologia microbială identificată a sputei la 16 cazuri (17,97%) a constat în *Haemophilus influenzae* (4F/4,49%), *Staphylococcus aureus* (2F + 2B/4,49%), *Pseudomonas aeruginosa* (2F/2,24%), *Streptococcus pneumoniae* (2F/2,24%), *Klebsiella pneumoniae* (1F/1,12%), *Haemophilus parainfluenzae* (1F/1,12%), *Streptococcus pyogenes* (1F/1,12%) și *Candida albicans* (1B/1,12%), restul de 73 de cazuri (82,03%) având floră nespecifică în urma testării bacteriologice a sputei. Tratamentele antimicrobiene au inclus antibiotice, chimioterapice și antifungice, fie în asociere ca primă intenție terapeutică, fie monoterapie, corelat cu etiologia microbială decelată a BE și cu stadiul episodului bronșiectatic (Tabelul 1).

TABELUL 1. *Tratamentele antimicrobiene în BE*

Tratamente	Nivelul dovezilor
Antibiotice:	
per os, cu administrare prelungită (peniciline semisintetice, fluorochinolone, cefalosporine)	19F + 36B /60,67%
aerosoli (aminoglicozide)	2F + 4B /6,74%
parenteral (peniciline semisintetice, cefalosporine)	25F + 23B /53,93%
macrolide	5F + 3B /8,98%
monoterapie	19F + 17B /40,44%
asociate (cefalosporină + fluorochinolona, penicilină semisintetică + fluorochinolona, fluorochinolona + fluorochinolona, cefalosporină + macrolidă)	13F + 20B /37,07%
Chimioterapice	1F + 3B /4,49%
Antifungice	2F + 5B /7,86%

Alte tratamente au inclus administrarea de mucolitice, bronhodilatatoare, antiinflamatoare, imunomodulatoare și vaccinuri profilactice, corelate cu medicamentele antimicrobienele și cu stadiul BE (Tabelul 2).

TABELUL 2. *Alte tratamente aplicate în BE*

Alte tratamente	Nivelul dovezilor
Alte medicamente:	
Vaccin antigripal	24F + 16B /44,94%
Vaccin antipneumococic	8F + 5B /14,60%
Imunoterapie	9F + 10B /21,34%
Mucolitice:	
expectorante	5F + 14B /21,34%
acetilcisteină, erdoesteină	16F + 26B /47,19%
dezoxiribonuclează umană recombinată	1F/1,12%
Medicamente antiinflamatoare ± imunomodulatoare:	
corticosteroizi per os	4F + 7B /12,36%

Alte tratamente	Nivelul dovezilor
corticosteroizi perenteral	4F + 7B /12,35%
corticosteroizi inhalatori	8F + 6B /15,73%
antagoniști ai receptorilor de leucotriene per os	4F + 1B /5,61%
antiinflamatoare nesteroidiene	15F + 27B /47,19%
Bronhodilatatoare:	
agoniste β – adrenergice	8F + 9B /19,10%
anticolinergice	9F + 8B /19,10%
metilxantine	4F + 5B /10,11%
corticosteroizi & agoniste β – adrenergice	16F + 18B /38,20%
Antihistaminice	5F + 3B /8,98%
Antitusive	3 F + 9B /13,48%
Hemostatice	6F + 12B /20,22%

Fizioterapie, drenajul postural, tratamentul igienico-dietetic și vitaminoterapia au fost aplicate tuturor pacienților incluși în studiu. Pentru unii dintre pacienții incluși în studiu s-au indicat oxigenoterapia (7F + 8B /16,85%), embolizarea percutană a arterei bronșice (2F + 5B/7,86%) pentru cazuri cu hemoptizii recurente, medicație antireflux gastric (8F + 29B/41,57%) și anti-depresiv-anxiolitică (9F + 10B/21,34%). Antibiotice asociate (cefalosporină + fluorochinolonă) + agent mucolitic (erdosteina) + corticosteroid & agonist β – drenergice + anticolinergic + antiinflamator nesteroidic + vaccinare antigripală + imunoterapie a fost cea mai eficientă și utilizată asociere terapeutică de primă intenție (12F + 23B/39,32%); o altă schemă eficientă terapeutică a inclus asociere de antibiotice (penicilină de semisinteză + fluorochinolonă) + agent mucolitic + agonist β – adrenergice/anticolinergic + corticosteroid inhalator + antiinflamator nesteroidic + vaccinare antigripală & antipneumococică (5F + 14B /21,34%). Toți pacienții s-au externat cu status bronșiectatic ameliorat.

DISCUȚII

Studiul de față, cu date multiple în privința tratamentelor bolii acutizate, a relevat importanța și beneficiul terapiei multtip, în continuă actualizare, în BE cu grade variate de severitate. S-a respectat recomandarea conform căreia antibioterapia formelor acute să fie în jur de 14 zile (Moore P., A. White A. Bronchiectasis Pathway Antibiotics – October 2015. Review October 2017.), studiile arătând că inflamația se remite după 7 zile și semnele clinice după 10-14 zile (5,7). Nu există un consens general cu privire la cea mai eficientă schemă terapeutică. Prelevarea și testarea sputei prin teste de microbiologie clasică și specială, cu antibiogramă și antifungi-

gramă, preced instituirea antibioterapiei (Hill A., Hewitt N., Lothian Respiratory (COPD) MCN. Guideline for diagnosis and treatment of adult bronchiectasis, 2011). În exacerbările ușoare sau moderate, tratamentul antibiotic este empiric, cu administrarea a 1-2 antibiotice care să acopere un spectru microbial cât mai larg, dar în formele severe de boală schema terapeutică se modifică conform antibiogramii și antifungi-gramei, dacă tratamentul empiric induce eșec terapeutic (11-14). Antibiototerapia a fost orientată în funcție de gradul de severitate a bolii: per os, cu administrare prelungită (prevalent /↑ la B), aerosoli cu antibiotic (↑ B) și parenteral (↑ F), fie ca monoterapie (↑ F) sau asociate (↑ B). Orientările British Thoracic Society Guideline for non-CF Bronchiectasis recomandă antibiotice per os pe termen lung la pacienți cu ≥ 3 exacerbări/an ale BE sau la cei cu colonizare cronică cu *Pseudomonas aeruginosa*, prezența acestuia fiind asociată cu un prognostic prost al bolii. Cu beneficiu terapeutic de actualitate, macrolidele au fost administrate numai la 8 pacienți, în special în antibioterapia asociată; macrolidele au proprietăți imunomodulatoare și antibacteriene în BE, cu potențiale reacții adverse în cazul administrării pe termen lung. Studii clinice de referință (Alternburg et al. – 2011 BAT, Serisier et al. – 2012 BLESS, Wong et al. – 2012 EMBRACE), alături de experiența clinică a tratamentului pe termen lung cu doze mici de macrolide, în tratamentul cronic al BE, par a promova eficacitatea acestora (7,11,15,16). Chimioterapicele și antifungicele (↑ B) au potențat eradicarea agentului microbial decelat (17).

Dintre mucolitice, cele tip acetilcisteină și erdosteina (↑ B) au fost utilizate în vederea mobilizării secrețiilor bronșice și eliminării eficiente a excesului de mucus din căile aeriene, aspect foarte important în remisia inflamației și a recurenței infecțiilor; dezoxiribonucleaza umană recombinată, de actualitate, este încă în curs de studiu (Torbic et al., 2016), fiind administrată unui singur caz (11,18). Corticosteroizii per os, cei administrați parenteral (↑ B) precum și corticosteroizii inhalatori (↑ F) au avut efecte benefice ca reducerea volumului de spută, fără creșteri semnificative ale funcției pulmonare, dar nu sunt recomandați ca rutină în tratamentul BE, lipsa studiilor randomizate fiind sugestivă în acest sens (11). Antiinflamatoarele nesteroidiene au fost utilizate (↑ B) în vederea ameliorării sindromului inflamator, care este o caracteristică cardinală a BE și face parte dintr-un ciclu vicios ce implică susceptibilitatea gazdei, hipersecreția sputei, obstrucția căilor respiratorii și

infecția; uneori, chiar în absența infecției confirmate, există infiltrație continuă cu neutrofile a căilor respiratorii, ceea ce sugerează o dereglare a răspunsurilor imune. Cu toate că sunt considerate o opțiune de gestiune a inflamației în BE, dovezile ce susțin utilizarea antiinflamatoarelor nesteroidiene sunt încă destul de limitate (11,19). Agonistele β – adrenergice și anticolinergicele (prevalențe relativ egale în utilizare la ambele sexe), metilxantinele (\uparrow B), medicamentele ce includ corticosteroizi & agonistele β – adrenergice (\uparrow B) cu efecte benefice tip ameliorarea bronhoconstricției, a edemului, și diminuarea secreției de mucus nu beneficiază de multe studii care să susțină beneficiile lor în tratamentul BE (7,11). Antihistaminicele (\uparrow F), antitusivele și hemostaticele (\uparrow B) au fost administrate, în special, cazurilor însoțite de hemoptizii, majoritatea de intensitate medie. Vaccinarea antigripală (\uparrow F) și imunoterapia cu lizate bacteriene (\uparrow B) au fost recomandate ca și în cazul altor tulburări respiratorii cronice, deși nu există date specifice cu privire la impactul lor în BE (7,12). De asemenea, schemele terapeutice complexe au prevalat la B, aceștia beneficiind și de oxigenoterapie, medicație antireflux gastric, anxiolitică-antidepresivă, precum și de indicație chirurgicală pentru embolizarea arterelor bronșice.

Dintre toți pacienții incluși în studiu, 18 (4F+14B /20,22%) sunt fumători actuali, ca atare au fost încurajați să renunțe la fumat, unul din factorii potențatori ai exacerbărilor (Maguire G., 2012). Fizioterapia, drenajul postural, tratamentul igienico-dietetic și vitaminoterapia au fost utilizate în ameliorarea bolii, toți pacienții beneficiind de acestea (21,22,23). Un rol esențial în declanșarea episodului acut al bronșiectaziei l-au avut afecțiunile coexistente (boli cardiace, neoplasme cu diverse localizări, hemopatii maligne) a căror supraveghere terapeutică poate ajuta la diminuarea recurențelor BE. Tratamentele, în timp, pot deveni dificile pentru pacienți și pot avea efecte secundare serioase pentru pacient și pentru comunitate în ceea ce privește rezistența la antibiotice; severitatea și riscul de complicații oferă un cadru util pentru luarea deciziilor clinice în baza cărora pacienții au nevoie de tratamente pe termen lung, cum ar fi macrolide, adjuvanți ai căilor respiratorii, antibiotice inhalatorii și alte măsuri (2,3,5,7,8).

O altă clasă de medicamente antiinflamatoare și imunomodulatoare sunt statinele, la care s-a demonstrat inhibarea in vitro a migrării neutrofilelor. În prezent sunt în curs de desfășurare

studii clinice privind efectul atorvastatinei asupra pacienților cu BE, cu sau fără infecție confirmată bacteriologic. Agenții care vizează în mod specific un anumit mediator al răspunsului imun ar putea fi o nouă terapie; Roflumilast (Wedzicha et al., 2016) și anticorpi monoclonali specifici anti IL-8, anti metaloproteaze matriceale (MMP), neutrofil-elastazei (Stockley et al., 2013) și antagoniști ai CXCR2 (De Soyza et al., 2015) sunt în acest grup, dar siguranța și tolerabilitatea acestor medicamente trebuie încă evaluate în studii de fază II sau III (2,11).

CONCLUZII

Evaluarea datelor studiate a dus la următoarele concluzii:

- Sexul masculin este mult mai susceptibil de exacerbări și complicații, fapt sugerat de prevalența dominantă a medicației multtip administrate;
- În acest studiu, asocierea antibiotică (cefalosporină + fluorochinolonă) + agent mucolitic (erdosteina) + corticosteroid & agonist β - adrenergic + anticolinergic + antiinflamator nesteroidic + vaccinare antigripală + imunoterapie, cea mai utilizată asociere terapeutică de prima intenție, a generat cea mai rapidă și mai eficientă ameliorare a episodului bronșiectatic, cu stabilizarea bolii;
- Imunoterapia trebuie să devină rutină în prevenția exacerbărilor, ca și consilierea pacientului în vederea renunțării definitive la fumat;
- Noi medicamente antiinflamatorii și imunomodulatorii (statine, Roflumilast, anticorpi monoclonali specifici anti IL-8, anti metaloproteaze matriceale (MMP) sau neutrofil-elastază, antagoniști ai CXCR2), aflate în trialuri clinice cu pacienți bronșiectatici, promet o remisiune rapidă a inflamației bronșice, chiar și în prezența infecției confirmată bacteriologic;
- Scopurile tratamentului în BE sunt de a facilita clearance-ul căilor respiratorii, de a suprima infecțiile bacteriene și de a preveni exacerbările. Recomandările actuale susțin abordarea stratificată a tratamentului, susceptibil de modificări semnificative în baza studiilor clinice recente la scară largă. Este important ca viitoarele studii să implice un număr mai mare de pacienți cu variate grade de severitate a bolii, cu informații etiologice mai specifice și cu durată mai mare ca timp, pentru a clarifica beneficiile reale ale noilor terapii și pentru a aduce noi perspective asupra abordării medicale a BE.

REFERENCES

1. Chalmers J.D., Aliberti S., Blasi F. Management of bronchiectasis in adults. *Eur Respir J* 2015; 45 (5): 1446-62.
2. Goeminne P., Dupont L. Non-cystic fibrosis bronchiectasis: diagnosis and management in 21st century. *Postgrad Med J*. 2010 Aug; 86(1018): 493-501.
3. Lavery K., O'Neill B., Elborn J.S., Reilly J., Bradley J.M. Self-management in bronchiectasis: the patients' perspective. *Eur Respir J*. 2007; 29: 541-7.
4. McShane J. Pamela, Naureckas T. Edward, Tino Grgory, and Strek E. Mary. Non - Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 188, Iss. 6, pp 647-656, Sep 15, 2013.
5. Pasteur M.C., Bilton D., Hill A.T., British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. British Thoracic Society Guideline for non-CF Bronchiectasis. *Thorax* 2010; 65 Suppl 1:1.
6. Martínez García M.Á., Máiz Carro L., Catalán Serra P. Treatment of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Arch Bronconeumol*. 2011 Dec; 47(12): 599-609.
7. Mihăițan Dumitru Florin, Ulmeanu Ruxandra. Algoritm de terapie în pneumologie. *Editura Medicală*, București, 2016.
8. Organtzis Ioannis, Papakosta Despoina, Foyka Eya, Lampaki Sophie, Lagoudi Kalliopi, Moumtzi Despoina, Kostanta Soutana, Sourla Evdokia and Papadaki Elleni. Bronchiectasis diagnosis and treatment. *J Thorac Dis*. 2015 Feb; 7(Suppl 1): AB035.
9. Balkanli K., Genç O., Dakak M., Gürkök S., Gözübüyük A., Caylak H., et al. Surgical management of bronchiectasis: analysis and shortterm results in 238 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003; 24: 699-702.
10. Chang A.B., Marsh R.L., Smith-Vaughan H.C., Hoffman L.R. Emerging drugs for bronchiectasis. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2012 Sep; 17(3): 361-78.
11. Amorim A., Gamboa F., Azevedo P. New advances in the therapy of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Rev Port Pneumol* 2013; 19: 266-75.
12. Murray M.P., Turnbull K., Macquarrie S., Hill A.T. Assessing response to treatment of exacerbations of bronchiectasis in adults. *Eur Respir J* 2009; 33: 312-318.
13. Rubin B.K., Williams R.W.. Aerosolized antibiotics for non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respiration*. 2014; 88(3): 177-84.
14. White L., Mirrani G., Grover M., Rollason J., Malin A., Suntharalingam J. Outcomes of Pseudomonas eradication therapy in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Med* 2012; 106: 356-360.
15. Burr L.D., Rogers G.B., Chen A.C., Hamilton B.R., Pool G.F., Taylor S.L., Venter D., Bowler S.D., Biga S., McGuckin M.A. Macrolide Treatment Inhibits Pseudomonas aeruginosa Quorum Sensing in Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. An Analysis from the Bronchiectasis and Low-Dose Erythromycin Study Trial. *Ann Am Thorac Soc*. 2016 Oct; 13(10): 1697-1703.
16. Feldman C. The use of antiinflammatory therapy and macrolides in bronchiectasis. *Clin Chest Med* 2012; 33: 371-380.
17. Grimwood K., Bell S.C., Chang A.B. Antimicrobial treatment of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014 Oct;12(10): 1277-96.
18. Wilkinson M., Sugumar K., Milan S.J., Hart A., Crockett A., Crossingham I. Mucolytics for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 2; (5):CD001289. doi: 10.1002/14651858.CD001289.pub2.
19. Pizzutto S.J., Upham J.W., Yerkovich S.T., Chang A.B. Inhaled non-steroid anti-inflammatories for children and adults with bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jan 27; (1):CD007525.
20. Grimwood K., Kyd J.M., Owen S.J., Massa H.M., Cripps A.W. Vaccination against respiratory Pseudomonas aeruginosa infection. *Hum Vaccin Immunother*. 2015; 11(1):14-20.
21. McCool F.D., Rosen M.J. Nonpharmacologic airway clearance therapies: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006; 129 1 Suppl:250S-9S.
22. Lee A.L., Burge A.T., Holland A.E. Airway clearance techniques for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Nov 23; (11): CD008351.
23. Rea H., McAuley S., Jayaram L., Garrett J., Hockey H., Storey L. The clinical utility of long-term humidification therapy in chronic airway disease. *Respir Med*, 104 (2010), pp. 525 - 533.