

EFECTELE ADVERSE ÎN TRATAMENTUL TUBERCULOZEI SENSIBILE

Alexandru Ivanoglo – doctorand,
IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

Rezumat

În lucrare sunt trecute în revistă date cu privire la efectele adverse dezvoltate pe durata tratamentului tuberculozei sensibile. Conform datelor unor autori, frecvența acestora variază de la 8 până la 61%, cu o tendință de creștere în ultimii ani, care sunt condiționate de o diversitate de factori. Intoleranța medicamentoasă este una din cauzele primordiale care se răsfrânge asupra eficacității tratamentului antituberculos. Astfel, prevenirea dezvoltării și tratamentul efectelor adverse rămâne o problema actuală și în prezent.

Cuvinte-cheie: tuberculoză, preparate antituberculoase de linia I, efecte adverse, factori de risc

Summary. Adverse effects in the treatment of sensitive tuberculosis

In the study there are overviewed some data regarding the adverse effects developed during the treatment of the sensitive tuberculosis. According to some authors, their frequency varies from 8 to 61%, with an upward trend in recent years, determined by a variety of factors. The drug intolerance is one of the main causes, which reflects on the effectiveness of the TB treatment. Thus preventing the development and treatment of adverse effects remains a current problem today.

Key words: tuberculosis, anti-tuberculosis drugs line I, adverse effects, risk factors

Резюме. Нежелательные побочные реакции при лечении лекарственно - чувствительного туберкулеза

В статье рассмотрена проблема нежелательных побочных реакции при лечении противотуберкулезными препаратами первого ряда, частота которых, по данным различных авторов, колеблется от 8 до 61%. В последние годы, вследствие ряда причин, отмечена тенденция к нарастанию частоты НПР. Лекарственная непереносимость является одной из основных причин неэффективности противотуберкулезной химиотерапии. Своевременное выявление и знание методов устранения нежелательных побочных реакции и на сегодняшний день остается актуальным вопросом современной клинической медицины.

Ключевые слова: туберкулез, противотуберкулезные препараты первого ряда, нежелательные побочные эффекты, факторы риска

Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) complicațiile chimioterapiei sunt situate pe locul cinci printre decese la nivel mondial (după bolile cardiovasculare, oncologice, traumatism și boli pulmonare). Mortalitatea prin accidente medicamentoase se ridică la 200 000 cazuri pe an (3200 decese la un milion de spitalizări). Frecvența efectelor adverse produse de medicamente variază. Conform datelor obținute de unii cercetători, efectele adverse reprezintă aproximativ 10-20% din totalitatea tuturor bolilor. Incidența efectelor adverse la pacienții spitalizați este de 10-35% și, contribuie la prelungirea duratei de spitalizare în cel puțin 10% dintre pacienți [1].

De remarcat faptul, că toate lucrările științifice, menționează intoleranța medicamentoasă ca o problemă clinică majoră, care în prezent, devine o importanță deosebită în medicina modernă, în special în fiziologie, condiționată de tratament combinat,

durată îndelungată de tratament, doze nictemerale suficiente (mari) a medicamentelor. În condițiile acestor regimuri de chimioterapie dezvoltarea efectelor adverse este inevitabilă. Administrarea concomitent a mai mult de 5 medicamente riscul apariției efectelor adverse se ridică la 50%, iar atunci când se administrează 10 preparate riscul interacțiunii medicamentoase atinge 100% [2, 3].

Vindecarea pacienților cu tuberculoză, prin aplicarea unui tratament eficient, are un impact semnificativ asupra îmbunătățirii situației epidemiologice. În pofida succesului utilizării preparatelor antituberculoase în tratamentul tuberculozei, este necesar de menționat intoleranța la medicamentele antituberculoase dezvoltată pe durata tratamentului, care limitează chimioterapia completă, având o implicare importantă asupra eficienței tratamentului antituberculos [4, 5].

Intoleranța medicamentoasă limitează chimioterapia completă necesitând modificarea regimului de tratament, întreruperea tratamentului, stoparea definitivă a celor mai eficiente medicamente asupra *M. tuberculosis* (MBT). Unii autori menționează modificarea schemei de tratament sau întreruperea tratamentului în legătură cu efectele adverse până în 65% cazuri. Pierderea din supraveghere a pacienților din cauza dezvoltării efectelor adverse pe durata administrării preparatelor antituberculoase de linia I, se menționează, aproximativ 4% cazuri [6].

În rezultat, intoleranța conduce la eficiență scăzută a tratamentului, reducând numărul celor negativiți și închiderii cavernelor, prelungește termenul converșiei sputei, înrăutățind prognosticul.

De asemenea, este important de remarcat, că chimioterapia neadecvată contribuie la dezvoltarea formelor rezistente a MBT, fiind cea mai periculoasă consecință a intoleranței medicamentoase [7].

Clasificarea efectelor adverse la preparatele antituberculoase

În dependență de impactul asupra tratamentului se disting următoarele efecte adverse: *ușoare* – regimul de tratament rămâne nemodificat; *moderate* – stoparea administrării medicamentului cauzal sau a tuturor medicamentelor pentru o perioadă scurtă de timp, iar după dispariția efectelor adverse, reintroducerea medicamentelor anulate se realizează pe rând și efecte adverse *severe* – stoparea definitivă a administrării medicamentului cauzal. Conform acțiunilor întreprinse în cazul declanșării efectelor adverse la preparatele antituberculoase se clasifică în: *grave* (*majore*) și *negrave* (*minore*) [8].

Conform patogeniei, efectele adverse la preparatele antituberculoase, se divizează în: toxice, alergice și mixte [9].

Efectele adverse alergice sunt totdeauna asociate cu utilizarea atât a preparatelor antituberculoase cât și a medicamentelor patogenetice. Alergia apare pe durata primelor 1-3 luni de la începutul tratamentului. În caz de anamneza pozitivă în 45% cazuri se dezvoltă reacția alergică. În cazul anamnezei alergologice la părinți, când suferă ambii, riscul dezvoltării alergiei este de 1:2; în cazul când suferă un părinte riscul este 1:4 și când nu suferă nici un părinte riscul dezvoltării alergiei este 1:8 [10].

Efectele adverse de origine toxică, dezvoltate în rezultatul administrării preparatelor antituberculoase, influențează selectiv asupra funcționării diferitor organe și sisteme ale organismului – pentru reacții toxice este caracteristic organospecificitatea [11]. Spre deosebire de cele alergice, care adesea sunt observate la pacienții cu antecedente de alergie în anamneză, semnele clinice a efectelor adverse toxice în mare

măsură depind de doza de medicament utilizată, administrarea îndelungată și starea funcțională inițială a organelor și a sistemelor responsabile de metabolizarea acestora [12, 13].

Efectele adverse dezvoltate în rezultatul administrării preparatelor antituberculoase, în general, pot fi divizate în: neurotoxice, hepatotoxice, nefrotoxice și hematotoxice.

Hepatotoxicitatea este cel mai frecvent efect advers dezvoltat, luând în considerație că ficatul joacă un rol important în metabolismul preparatelor medicamentoase, în special, când sunt administrate pe cale orală. Hepatita toxică - elevarea nivelului de transaminaze de 3 ori și mai mult asupra limitei maxime (≥ 3 norme), în asociere cu semnele clinice de hepatită sau de 5 ori și mai mult față de normă (≥ 5 normă), cu sau fără simptomatică. Se cunosc două mecanisme de afectare medicamentoasă a ficatului: acțiune directă toxică (toxicitate dependentă de doză) și hepatotoxicitate mediată imun (toxicitate idiosincronică). În primul caz, celulele hepatice distrug produșii toxici de metabolism, în al doilea caz este o reacție autoimună [14, 15].

Conform datelor unor autori, în tratamentul antituberculos hepatita toxică medicamentoasă se dezvoltă mai frecvent în primele 2 luni de tratament, care variază de la 5,4% la 85,7% [16, 17]. Conform altor surse, frecvența hepatotoxicității în tratamentul tuberculozei poate atinge 47% [18] și este frecvent manifestată prin creșterea activității transaminazelor fără simptome clinice evidente - asimptomatică [19]. Elevare tranzitorie a enzimelor hepatice cu evoluție asimptomatică au fost evidențiate în 10 - 20% cazuri la pacienții cărora li se administrează izoniazidă și, în 14% cazuri au fost remarcate în rezultatul administrării rifampicinei, normalizându-se pe parcursul continuării tratamentului [20, 21].

Toate modificările patologice condiționate de efectele toxice ale medicamentelor, ca regulă, în majoritatea cazurilor sunt reversibile. Chiar și dereglările distrofice pronunțate a ficatului pot fi recuperate după suspendarea preparatului cauzal, dar conform unor publicații, afectarea medicamentoasă a ficatului, până la 30% se rezultă cu dezvoltarea cirozei hepatice [22, 23].

Preparatele antituberculoase de linia I. Frecvența și factorii de risc în dezvoltarea efectelor adverse

Efecte adverse în rezultatul administrării preparatelor de linia I (izoniazida, rifampicina, etambutol, pirazinamida) sunt întâlnite frecvent, care poate fi asociată cu utilizarea pe scară largă a acestora în tratamentul tuberculozei.

Efectele adverse la preparate antituberculoase de

linia I se dezvoltă, în special, în primele 2 luni după inițierea tratamentului. Se consideră, că acest fapt este legat de adaptarea organismului la substanțele administrate. Acest punct de vedere este susținut de mai mulți autori, însă unele studii demonstrează că dezvoltarea efectelor adverse pot fi și în perioadele ulterioare de chimioterapie, cu o rată mai scăzută [24].

Frecvența efectelor adverse la preparate antituberculoase de linia I, conform datelor diferitor autori, variază de la 8% până la 61%, și are o tendință spre creștere [46]. În conformitate cu datele Centrului de monitorizare a efectelor adverse OMS (2007), printre monopreparatele antituberculoase, frecvența efectelor adverse este dominată de: izoniazidă – 29,2%; rifampicină – 26,7%; ethambutol – 10,2%, pirazinamidă – 9,8% [1].

În Ucraina, efectele adverse la preparatele antituberculoase de linia I au fost raportate în 2,5% cazuri din toate efectele adverse medicamentoase. Dezvoltarea efectelor adverse este dominată de: pirazinamidă (monopreparat – 33,1%), rifampicină (monopreparat – 24,9%), izoniazidă (monopreparat – 13,5%), etambutol 5,8% [11].

În Rusia, au fost menționate efecte adverse dezvoltate de: rifampicină (monopreparat – 39,7%), pirazinamidă (monopreparat – 22,7%), izoniazidă (monopreparat – 11,5%), etambutol 4,8% [25].

Printre efectele adverse cauzate de izoniazidă cele mai frecvente au fost neuropatia periferică [26]. Pirazinamida, mai frecvent a condus la dezvoltarea hepatotoxicității, artralgie, reacții alergice. Unii autori menționează, că utilizarea pirazinamidei contribuie la creșterea efectelor toxice ale altor preparate antituberculoase [27]. Administrarea rifampicinei adesea este însoțită de dezvoltarea efectelor adverse: 2% - hepatită toxică, 14% - elevarea tranzitorie a transaminazelor [20]. Cele mai frecvente efectele adverse provocate de ethambutol au fost menționate: neurita optică și hepatotoxicitate [28].

Un moment îngrijorat sunt cazurile când se dezvoltă efecte adverse majore, care necesită stoparea medicației. Criteriile de management ale efectelor adverse severe: stoparea obligatorie a tratamentului (≥ 1 PAT), necesitate în spitalizare sau prelungirea termenului în condiții de staționar. Frecvența efectelor adverse severe, conform Ghidului OMS, Tratamentul TB, 2011, este următoarea: erupții cutanate cu prurit sau fără – 4%, hipoacuzie – 7,5%, dereglări vestibulare (vertij, ataxie, nistagm) – 2,5%, icter și hepatită – 22,5% (60% din totalul efectelor adverse severe), confuzia cunoștinței – 0,9%, dreglări vizuale – 1%, șoc – 0,1%, purpură – 0,2%, insuficiența renală, oligurie – 0,5%. 36 [29].

Expresia efectelor adverse în timpul administrării preparatelor antituberculoase și eficacitatea tratamentului depinde de mai mulți factori: vârsta înaintată (pacienții cu vârsta cuprinsă între 50-64 ani au un risc cu 2,0% mai înalt de a dezvolta hepatită toxică), genul feminin, subnutriție, starea generală a bolnavului și co-morbidități, doză - durată - frecvență și calea de administrare a preparatului, predispoziție la reacții alergice, deprinderi vicioase (abuz de alcool) [30, 31, 32, 33].

Un rol important în dezvoltarea efectelor adverse îl joacă particularitățile genetice (ereditare). Aproximativ 50%, însă, potrivit altor surse, și până la 90% din toate răspunsurile nefavorabile la tratament (neeficacitatea și/sau dezvoltarea efectelor adverse) sunt cauzate de factori genetici [34, 35].

Aceste particularități genetice sau factori genetici, reprezintă polimorfismul genelor care codifică enzimele de biotransformare a xenobioticelor [36, 37].

Astfel, problema efectelor adverse la medicamente, inclusiv și la preparate antituberculoase, au atras atenția nu numai a clinicienilor de ramură, dar și a altor specialiști: alergologi, morfopatologi, geneticieni.

Unii autori menționează, că preparatele antituberculoase combinate asigură mai bune condiții pentru chimioterapia asociată a pacienților cu tuberculoză [38].

Este bine cunoscut faptul, că rezultatul tratamentului tuberculozei, în mare măsură depinde de regularitatea și continuitatea administrării medicamentelor. În mod respectiv, administrarea medicamentelor strict supravegheată este unul dintre principiile fundamentale ale tratamentului tuberculozei [39].

Unii autori menționează, că utilizarea preparatelor combinate ușurează controlul administrării medicamentelor și permit tratamentul mai controlat, ce contribuie la obținerea succesului terapiei în tuberculoză [40] și elimină posibilitatea unei monoterapiei, care, menționează că este o chimioterapie neefecace și contribuie la dezvoltarea formelor rezistente a micobacteriilor și dezvoltarea tuberculozei netratabilă. [41].

Însă, alți autori menționează despre importanța majoră a toleranței preparatelor combinate, în vederea, că poate fi posibil sumarea efectelor adverse provocate de preparatele care sunt în componență [42].

Publicații cu privire la utilizarea în practică a preparatelor combinate sunt unice și sunt contradictorii. Un studiu menționează, că două treimi din medici intervievați (61,8%) se expun pozitiv cu privire la utilizarea preparatelor combinate în tratamentul tuberculozei, 13,6% s-au pronunțat negativ și 24,6% au fost nehotărâți. Prioritatea a fost pentru preparatele bicomponente (39,9%) și în combinație de 4 preparate

în 32,9%. Dezvoltarea efectelor adverse au remarcat 17,0% intervievați, 61,2% – au remarcat foarte rare și în 16,7% – frecvent, 5,1% – au fost nehotărâți. Printre neajunsurile care au fost menționate sunt: incomoditatea selectării dozelor și dificultatea de a determina care preparat a provocat efectul advers [43, 44].

Chimioterapia și în prezent rămâne o metodă principală în tratamentul tuberculozei, însă rata succesului terapiei în tuberculoză, rămâne la nivel scăzut. În 35-45% cazuri noi de tuberculoză nu se obține vindecare. Rata de succes la tratamentul antituberculos printre cazurile noi se obține numai în 57,4%, dar în caz de recidivă – în 43,0% [45].

În acest context, este foarte important elaborarea unor metode noi în prevenția și diagnosticarea efectelor adverse care limitează chimioterapia completă, având o implicare importantă asupra eficienței tratamentului antituberculos.

Concluzie

Intoleranța medicamentoasă și la ziua de azi rămâne o problemă actuală. Este important de a cunoaște mecanismele de dezvoltare și manifestările clinice a efectelor adverse, care vor contribui la îmbunătățirea chimioterapiei, prevenției efectelor adverse și întocmirea unei terapii eficiente a acestora, contribuind, astfel, la ameliorarea situației epidemiologice a tuberculozei.

Bibliografie

1. WHO Drug Information, Vol. 30, No. 1, 2016.
2. Колпакова Т.А. Вынужденная полипрагмазия в лечении больных туберкулезом лёгких. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2011, №2.
3. Halpern A.V., Spalatel L., Cionu M. Associates diseases and chronic tuberculosis. Eur. Resp. J, 2003, vol. 22, p. 145-154.
4. Шилова М.В. Взгляд на эпидемическую ситуацию с туберкулезом в российской федерации (в современных социально-экономических условиях). Режр, 2014, том 4, №1, с. 34.
5. Кудряшов А.В., Колпакова Т.А. Полиморфизм ферментов метаболизма ксенобиотиков и антиоксидантной защиты и развитие гепатотоксических реакций у больных туберкулезом легких. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2011, № 6, с. 689-694.
6. Чуканов В.И., Мишин В.Ю., Вылегжанин С.В. Эффективность стандартного режима химиотерапии при лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением Проблемы туберкулеза, 2001, №7, с.13-18.
7. Каминская Г.О., Чуканов В.И., Ливчане Э. Лекарственная непереносимость, методы ее диагностики и коррекции при лечении больных туберкулезом легких противотуберкулезными препаратами резервного ряда. Проблемы туберкулеза и болезней легких, 2004, № 10, с. 6-9.
8. PCN-123. Tuberculoza la adult. Chișinău, 2015, 132 p.
9. Баласанянц Г.С. Принципы формирования и классификация побочных реакций на противотуберкулезную терапию. Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров, 2014.
10. Баласанянц Г.С., Суханов Д.С., Айзиков Д.Л. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения. Учебное пособие. Санкт-Петербург, 2011, 88 с.
11. Ю.И. Фещенко, С.А. Черенько, В.И. Мальцев, А.П. Викторов, Е.В. Матвеева, И.А. Логвина, В.П. Яйченко, Н.П. Красильникова. Оценка значимости побочных реакций противотуберкулезных препаратов при лечении туберкулеза. Укр. мед. часопис, 2008, 3 (65), V/VI.
12. Чуканов В.И., Мишин В.Ю., Вылегжанин С.В. Эффективность стандартного режима химиотерапии при лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением. Проблемы туберкулеза, 2001, № 7, с. 13-18.
13. Kim S.H., Kim S.H., Yoon H.J., Shin D.H., Park S.S., Kim Y.S., Park J.S., Jee Y.K. NAT2, CYP2C9, CYP2C19, and CYP2E1 genetic polymorphisms in anti-TB drug-induced maculopapular eruption. Eur J Clin Pharmacol, 2011, 67(2):121-127.
14. С.В. Зайков, П.В. Гришило, А.П. Гришило. Диагностика и лечение лекарственно- индуцированных поражений печени Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія, 2013, № 6-7 (65-66).
15. Leiro V., Fernández-Villar A., Valverde D., Constenla L., Vázquez R., Piñeiro L., González-Quintela A. Influence of glutathione S-transferase M1 and T1 homozygous null mutations on the risk of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in a Caucasian population. Liver Int, 2008, 28(6):835-839.
16. Yew W.W1., Leung C.C. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity. Respirology. 2006, №11(6):699-707.
17. Колпакова Т.А., Лысов А.В., Филинук О.В. Лекарственно-индуцированные поражения печени у больных туберкулезом органов дыхания и пути их преодоления. Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии, 2009, №4, с. 3-8.
18. Huang Y.S. Drug-Induced Hepatotoxicity. Metabolic, Genetic and Immunological Basis. Int J Mol Sci, 2014, 15(4):6990-7003.
19. Полунина Т. Е. Лекарственные поражения печени. Лечащий врач, 2005, № 3, с. 69-72.
20. Nakajima A., Fukami T., Kobayashi Y., Watanabe A., Nakajima M., Yokoi T., Human arylacetamide deacetylase is responsible for deacetylation of rifamycins: rifampicin, rifabutin, and rifapentine. Biochem Pharmacol, 2011, 82(11):1747-1756.
21. Sotsuka T., Sasaki Y., Hirai S., Yamagishi F., Ueno K. Association of isoniazid-metabolizing enzyme genotypes and isoniazid-induced hepatotoxicity in tuberculosis patients. In Vivo, 2011, 25(5):803-812.
22. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Солуянова И.П., Иванов А.Н., Ковтун А.В., Обуховский Б.И., Краснолобова Л.П. Лекарственно-индуцированные

поражения печени. *Диагностика и лечение*. Лечащий врач, 2011, № 2, с. 16-20.

23. Chatterjee S., Lyle N., Mandal A., Kundu S., *GSTT1 and GSTM1 gene deletions are not associated with hepatotoxicity caused by antitubercular drugs*. J Clin Pharm Ther, 2010, 35(4):465-70.

24. Иванова Д.А., Борисов С.Е., Рыжов А.М., Иванушкина Т.Н. Частота и риск развития тяжёлых нежелательных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулёзом Туберкулез и болезни легких, 2012, № 12, с. 15-22.

25. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. 2015. 312 с.

26. Cho H.J., Koh W.J., Ryu Y.J., Ki C.S., Nam M.H., Kim J.W., Lee S.Y. *Genetic polymorphisms of NAT2 and CYP2E1 associated with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Korean patients with pulmonary tuberculosis*. Tuberculosis (Edinb), 2007, 87(6):551-556.

27. Lin H.S., Cheng C.W., Lin M.S., Chou Y.L., Chang P.J., Lin J.C., Ye J.J. *The clinical outcomes of oldest old patients with tuberculosis treated by regimens containing rifampicin, isoniazid, and pyrazinamide*. Clin Interv Aging, 2016, 11:299-306.

28. Estlin K.A., Sadun A.A. *Risk factors for ethambutol optic toxicity*. Int Ophthalmol, 2010, 30: 63-72.

29. Ghid OMS, *Tratamentul TB*, 2011, 185 с.

30. С.В. Зайков, П.В. Гришило, А.П. Гришило. *Диагностика и лечение лекарственно- индуцированных поражений печени* Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія, 2013, № 6-7, с. 65-66.

31. Мутайхан Ж., Колпакова Т.А., Краснов В.А. *Риск развития побочных реакций у больных туберкулезом легких с хроническими сопутствующими заболеваниями при разных способах препаратов*. Медицина и экология, 2007, с. 84-87.

32. Man M., Pop C., Zanora C. *Adverse reactions of tuberculosis treatment in patients with and without associated digestive disorders*. Eur. Resp. J., 2003, vol. 22, p. 32-54.

33. Merikangas K.R., Swanson S.A. *Comorbidity in anxiety disorders*. Curr. Top. Behav. Neurosci, 2010, № 2, p. 37-59.

34. Н. П. Бочков, В. П. Пузырев, С. А. Смирнихи-

на, Н. П. Бочкова. *Клиническая генетика учебник. 4-е изд.*, 2011, 592 с.

35. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукес В.Г., *Клиническая фармакогенетика*. Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2007, 248 с.

36. An H.R., Wu X.Q., Wang Z.Y., Zhang J.X., Liang Y. *NAT2 and CYP2E1 polymorphisms associated with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Chinese patients*. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2007, 39(6):535-543.

37. Costa G.N., Magno L.A., Santana C.V., Konstantinovas C., Saito S.T., Machado M., Di Pietro G., Bastos-Rodrigues L., Miranda D.M., De Marco L.A., Romano-Silva M.A., Rios-Santos F. *Genetic interaction between NAT2, GSTM1, GSTT1, CYP2E1, and environmental factors is associated with adverse reactions to anti-tuberculosis drugs*. Mol Diagn Ther, 2012, 16(4):241-250.

38. Семенова О.В., Богадельникова И.В. *Оценка применения многокомпонентного препарата в лечении больных впервые выявленным туберкулезом легких*. Лечащий врач, 2002, №10, с. 4-7.

39. Мишин В.Ю., Григорьев Ю.Г., Дитятков А.Е. *Лечение впервые выявленных больных туберкулезом легких комбинированными таблетками с фиксированной дозировкой*. Инфекции и антимикробная терапия, 2001. т.3, №2, с. 58-60.

40. Acocella G. *The use of fixed-dose combination in antituberculosis chemotherapy. Rationale for their application in daily, intermittent and pediatric regimens*. Rev. Int. Union Tuberc. Lung Dis., 1990, 65(2-3): 77-83.

41. Fourie P.B. *Proposed minimum registration requirements for fixed-dose combinations antituberculosis drugs*. Int. J. Tuberc. Lung Dis., 1999, 3(11 Suppl 3): s. 362-7.

42. *Fixed-dose combination tablets for the treatment of tuberculosis*. Report of an informal meeting held in Geneva, 27 April 1999. World Health Organization.

43. Мишин В.Ю. *Оптимизация лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких на основе принципов доказательной медицины*. Consilium medicum, 2008, №3, с. 20-25.

44. В. Ю. Мишин *Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких*, 2007, Москва, 250 с.

45. Иванова Д. А. *Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом*. Проблемы туберкулеза, 2011, 6:60-69.