

М. М. Кужко, Н. М. Гульчук, М. І. Линник
ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ:
ПЕРСПЕКТИВИ ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

ХИМИОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЕЗ: ПЕРСПЕКТИВЫ
ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

М. М. Кужко, Н. М. Гульчук, Н. И. Линник

Резюме

Туберкулез (ТБ) является ведущей, среди всех инфекционных заболеваний, причиной смерти людей во всем мире. В 2012 году, по оценке ВОЗ, туберкулезом заболели 8,6 млн человек, и 1,3 млн из них умерли. Сегодня проблема ТБ повернулась к обществу новым лицом — глобальное распространение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и расширенной лекарственной устойчивостью приобретает масштабы эпидемии у многих странах. В 2012 г. количество официально зарегистрированных больных, у которых был диагностирован мультирезистентный ТБ, достигло 94000, при этом в отчете ВОЗ за 2012 г. отмечается, что зарегистрированные случаи отражают лишь 25,0 % всех больных с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). По результатам метаанализов, показатель «излечения» на момент завершения лечения колеблется от 43,7 до 65,0 %. Это обуславливает необходимость поиска новых путей и стратегий преодоления МЛУ ТБ, при этом инновационные технологии являются главной надеждой современной медицины в борьбе с этим заболеванием. Учитывая, что за последние десятилетия не было создано ни одного нового эффективного противотуберкулезного препарата, основные усилия специалистов должны быть направлены на рациональное использование тех средств, которые есть в наличии.

Внедрение в широкую клиническую практику новых технологий лечения таких как внутривенное, ингаляционное небулайзерное введение противотуберкулезных препаратов, создание комбинированных препаратов для внутривенного введения, которые содержат в своем составе антибиотики и препараты метаболического действия, поиск возможностей повышения эффективности химиотерапии туберкулеза путем применения неспецифических методов лечения с использованием оксида азота, использование противотуберкулезных препаратов в виде наночастиц, борьба с синдромом мальабсорбции и восстановления белкового обмена, использования высокоинформативных методов контроля эффективности лечения (многосрезовой компьютерной томографии) — все это создает предпосылки для повышения эффективности лечения впервые выявленного ТБ и ускорения сроков абациллирования больных и туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью.

Ключевые слова: химиорезистентный туберкулез, перспективы предупреждения и лечения.

Укр. пульмонол. журнал. 2014, № 3, С. 12–16.

Кужко Михаил Михайлович
 ГУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»
 Заведуючий відділенням фізіопульмонології
 Д. мед. н., професор
 10, ул. Н. Амосова, Киев, 03680, Украина
 Тел.: +38 044 2754200, kuzhko@ukr.net

CHEMORESISTANT TUBERCULOSIS:
PROSPECTS OF PREVENTION AND TREATMENT

M. M. Kuzhko, N. M. Gulchuk, N. I. Linnik

Abstract

Tuberculosis (TB) is the leading cause of death in the world among infectious diseases. WHO estimated that in 2012 TB would infect in 8,6 million people and 1,3 million of them would die. Today society faced the new challenge — the global epidemic spread of multidrug-resistant TB (MDR-TB) and extended drug-resistant TB. In 2012, the number of registered patients with MDR-TB reached 94,000. WHO reported in 2012 that registered cases reflected only 25,0 % of all MDR-TB patients. The index of "cured" according to metaanalysis studies ranged from 43,7 to 65,0 % . This makes the necessity to find new ways and strategies to overcome MDR-TB. Innovative technologies are the main hope of modern medicine in the fight against this disease. Major efforts of experts were aimed at the rational use of the available medicines considering that none of the new effective compounds were developed in recent decade.

Introduction in clinical practice of new treatment technologies such as intravenous and inhalation administration of anti-TB drugs, the creation of the combinational products for intravenous administration, combining antibiotics and metabolic drugs, use of nitric oxide, the use of anti-TB drugs in the form of nanoparticles, management of malabsorption syndrome and recovery of protein metabolism, the use of highly informative methods for patient monitoring (multislice computed tomography) would increase the effectiveness of treatment of newly detected patients with TB and reduce the terms of positive-to-negative sputum smears conversion in patients with MDR tuberculosis.

Key words: chemoresistant tuberculosis, prospects for prevention and treatment.

Ukr. Pulmonol. J. 2014; 3: 12–16.

Mykhailo M. Kuzhko
 SI "National institute of phthisiology and pulmonology named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine"
 Chief of phthisiology-pulmonology department
 Doctor of medicine, professor
 10, M. Amosova str., 03680, Kyiv, Ukraine
 Tel.: +380 44 2754200, kuzhko@ukr.net

Туберкульоз (ТБ), як і раніше, є провідною серед всіх інфекційних захворювань причиною смерті людей у всьому світі. У 2012 р. за оцінкою ВООЗ на туберкульоз захворіли 8,6 млн. осіб, і 1,3 млн. з них — померли [1]. Сьогодні проблема ТБ повернулась до суспільства новим обличчям — глобальне розповсюдження туберкульозу з множинною лікарською стійкістю (МЛС ТБ) та розширеною лікарською стійкістю (РЛС ТБ) набуває

масштабів епідемії навіть в тих країнах, що, здавалось, наблизились до подолання тягаря цього страшного захворювання. У 2012 р. кількість офіційно зареєстрованих хворих, у яких було діагностовано мультирезистентний туберкульоз, сягнула 94 000, при цьому у звіті ВООЗ за 2012 р. зазначається, що зареєстровані випадки відображають лише 25,0 % всіх хворих на МЛС ТБ [1]. За результатами мета-аналізів, показник «вилікування» на момент завершення лікування коливається від 43,7 % до 65,0 % [1, 2].

Це обумовлює необхідність пошуку нових шляхів та стратегій подолання МЛС ТБ, при цьому інноваційні технології є головною надією сучасної медицини в боротьбі з цим захворюванням [1]. Враховуючи, що за останні десятиліття не було створено жодного нового ефективного протитуберкульозного препарату, основні зусилля спеціалістів повинні бути спрямовані на раціональне використання тих засобів, що є у наявності.

Відомо, що одним із найефективніших методів боротьби з захворюванням є його профілактика. У випадку з МЛС та РЛС ТБ профілактика полягає в ефективному лікуванні вперше виявленого чутливого туберкульозу, створенні високих концентрацій протитуберкульозних препаратів (ПТП) в сироватці крові та вогнищах ураження, прискоренні строків абацилювання хворих на туберкульоз з МЛС.

В країнах Східної Європи, в тому числі в Україні, а також Азійського та Африканського континентів серед випадків вперше виявленого туберкульозу рівень розповсюдженості резистентних штамів сягає 20,0 %, тоді як у випадку повторного лікування рівень резистентності вже перевищує 50,0 %, при чому такі хворі швидко розповсюджують резистентну мікобактерію, значно підвищуючи ризик зараження первинно резистентною формою туберкульозу. Отже, ефективне лікування вперше виявленого чутливого ТБ і зменшення кількості випадків неефективно пролікованого ТБ є чи не найважливішою задачею фтизіатрії.

Одним із найбільш обговорюваних в Україні (а останнім часом й у світі) методів зниження ризику невдачі лікування туберкульозу є *внутрішньовенне введення* препаратів у схемі стандартної хіміотерапії, що дозволяє створити значно вищі пікові концентрації протитуберкульозних препаратів як у крові, так і вогнищах інфекції, порівняно з їх пероральним прийомом. Так, українські дослідники [3] встановили, що середнє значення максимальної концентрації рифампіцину натрієвої солі після внутрішньовенного введення в дозі 450–600 мг становить $(22,9 \pm 2,3)$ мкг/мл, що вірогідно ($p < 0,05$) перевищує концентрацію рифампіцину в разі прийому в капсулах у дозі 450–600 мг $(8,9 \pm 1,3)$ мкг/мл. Встановлено, що мінімальна інгібуюча концентрація рифампіцину натрієвої солі у 10 разів менша за аналогічний показник рифампіцину — 0,03 та 0,3 мкг/мл відповідно [2]. При внутрішньовенному введенні етамбутолу в дозі 15 мг / кг концентрація препарату в плазмі досягала 15,4 мкг / мл, в той час як при пероральному прийомі етамбутолу в тій же дозі пікова концентрація в плазмі становила лише 3,25–5,62 мкг / мл. Максимальна концентрація ізоніазиду в сироватці крові реєструється після внутрішньовенного введення. Через 1 годину вона становить $(18,5 \pm 2,5)$ мкг / мл, що в 2,8 рази вище, ніж після прийому всередину $(6,8 \pm 0,8)$ мкг / мл і в 8,3 рази вище, ніж після інгаляції аерозолів $(2,2 \pm 0,4)$ мкг / мл. Через 3 години після внутрішньовенного введення ізоніазиду його концентрація в сироватці крові дорівнює $(10,1 \pm 2,4)$ мкг / мл, що в 2,2 рази вище, ніж після прийому всередину $(4,7 \pm 0,3)$ мкг / мл, однак в 5,6 рази нижче, ніж після інгаляції аерозолів $(56,4 \pm 2,2)$ мкг / мл.

Таким чином, попередження розвитку вторинної резистентності МБТ в процесі лікування є можливим за

рахунок *внутрішньовенного введення* стандартних хіміо-препаратів, оскільки це дозволяє створювати значно вищі їх концентрації в плазмі крові.

Дані, що представлені російськими авторами, змусили звернути увагу на ще одну можливість доставки ПТП у високих концентраціях безпосередньо у вогнище інфекції хворого на легеневі форми ТБ — а саме, *інгаляційне введення ПТП*. З метою оцінки ефективності такого способу доставки ліків у хворих на легеневі форми ТБ ми проаналізували дані досліджень, опублікованих за останні роки (використовувались бази Medscape та PubMed). Так, деякі автори зазначають, що перші спроби інгаляційного введення ПТП були здійснені понад 10 років тому, а в 2009 р. експерти з усього світу зустрілися на міжнародному симпозиумі «Оптимізація інгаляційних методів лікування туберкульозу», організованому Центральним науково-дослідним інститутом з вивчення лікарських речовин (CDRI), щоб обговорити можливості науково-технічного прогресу, зокрема інгаляційних методів лікування туберкульозу. Основними тезами, що прозвучали на симпозиумі, були наступні. Легені є основними вхідними воротами мікобактерії туберкульозу і основним місцем реактивації латентного захворювання. Єдина доступна вакцина БЦЖ неефективна для запобігання захворювання на легеневий туберкульоз, а використовувані сьогодні схеми протитуберкульозної терапії вимагають тривалого лікування, що призводить до зниження комплаєнтності хворих. Останнім часом спостерігається підвищення інтересу до можливості інгаляційного застосування антимікобактеріальних ліків, що дозволяє доставляти їх безпосередньо в легені, причому така терапія одночасно дозволяє підвищувати активацію макрофагів і дендритних клітин. Однак розробка ефективних інгаляційних методів лікування вимагає розуміння унікальної функції і імуносупресивного середовища легень, які забезпечуються, зокрема, альвеолярними макрофагами і дендритними клітинами. Інгаляційна терапія окрім функції безпосередньої доставки лікарських засобів до місця ураження може також підвищувати ефективність протитуберкульозної терапії за рахунок активації імунних реакцій, зокрема підвищення антимікробної відповіді фагоцитів [4].

Інші автори зазначають, що збільшення появи лікарсько-стійких штамів мікобактерій туберкульозу і нестача нових протитуберкульозних препаратів загрожує появою форм захворювання, з яким впоратись буде практично неможливо, якщо тільки не здійснювати спроби підвищувати ефективність лікування і стримувати розповсюдження туберкульозу з МЛС за допомогою нових технологій. Однією з причин для виникнення лікарсько-стійких штамів є низька концентрація протитуберкульозних препаратів безпосередньо у вогнищах інфекції. Річ у тім, що уражені туберкульозом легені, що містять велику кількість мікобактерій, характеризуються погіршенням васкуляризації, а мікобактерії зазвичай локалізуються у кавернах, укріплених фіброзною тканиною; звичайна терапія пероральними засобами не може забезпечити їх проникнення у вогнища інфекції та створення там достатніх терапевтичних концентрацій ПТП. Введення ліків інгаляційним шляхом через небулайзер безпосередньо в легені дозволяє створювати більш

високі їх концентрації в безпосередній близькості від зони ураження. Доповнюючи стандартну протитуберкульозну хіміотерапію інгаляційним введенням протитуберкульозних препаратів можна суттєво підвищувати терапевтичні концентрації препарату та ефективно проникати в ураженні мікобактеріями легені.

В 2012 році опубліковані дані експериментального дослідження ефективності застосування сухопорошкових інгаляцій ізоніазиду та рифабутину при легеневому туберкульозі. Інгаляції вказаними препаратами у дозі 0,25, 2,5 або 25 мг застосовували щоденно протягом 90 днів у резус-макак ($n = 4$), в контрольній групі використовували вказані препарати внутрішньовенно або шляхом поодиноких інгаляцій. Після завершення курсу лікування автори оцінювали рівень концентрації препаратів у сироватці, альвеолярних макрофагах та зонах ураження методом рідинної хроматографії високого розрешення. Концентрація ізоніазиду/рифабутину в легенях ($101,10 \pm 12,90/101,07 \pm 8,09$) мкг/г тканини була вдвічі вищою, ніж у печінці ($60,22 \pm 4,97/52,08 \pm 4,62$) мкг/г і в чотири рази вищою, ніж у нирках ($22,89 \pm 05,22/30,25 \pm 3,71$) мкг/г. Час напіввиводу ($t(1/2)$) ізоніазиду та рифабутину складав відповідно ($8,01 \pm 0,5$) і ($2,49 \pm 0,23$) год, при внутрішньовенному застосуванні та ($13,8 \pm 0,8$) і ($10,43 \pm 0,77$) год при поодиноких інгаляціях; в групі постійного інгаляційного застосування препаратів цей показник становив відповідно ($13,36 \pm 3,51$) та ($10,13 \pm 3,01$) год [5].

Важливим моментом, який значно погіршує перебіг туберкульозного процесу, є розвиток синдрому мальабсорбції. Застосування у цієї категорії хворих внутрішньовенного введення хіміопрепаратів є клінічно й фармако-економічно обгрунтованим методом нівелювання наслідків зниженого всмоктування ліків [6].

Значне порушення білкового обміну у хворих туберкульозом має важливе значення в клінічному перебігу захворювання та впливає на гістологічні варіанти перебігу туберкульозного процесу [7].

Шляхи покращання ефективності хіміотерапії

З метою зменшення побічної дії препаратів та відновлення порушеного білкового обміну, перспективним напрямком є створення комбінованих препаратів для внутрішньовенного введення, які поряд з антибіотиком, мають у своєму складі амінокислоти та речовини, які мають активну метаболічну дію (наприклад бітуб, до складу якого входить ізоніазид, метіонін та бурштинова кислота). Подальша розробка та впровадження в клінічну практику лінійки таких препаратів повинно покращити ефективність хіміотерапії.

Оскільки найближчими роками не передбачається поява нових молекул протитуберкульозних препаратів, зусилля спеціалістів сьогодні спрямовані на пошук можливостей підвищення ефективності хіміотерапії туберкульозу шляхом застосування неспецифічних методів лікування. Одним із таких методів є використання оксиду азоту в комплексній терапії хворих на туберкульоз. Відомо, що оксид азоту має бактерицидну дію по відношенню до мікобактерій *in vitro*. Так, деякі автори [5] вважають, що механізм такої дії пов'язаний із активацією відповіді альвеолярних макрофагів. Однак автори стверджують, що інгаляції з NO в складі комплексної терапії

мають лише незначну перевагу у хворих на легеневий ТБ і пропонують застосовувати донатори оксиду азоту, що здійснюватимуть внутрішньоклітинне контрольоване вивільнення NO безпосередньо до макрофагів [7, 8, 9].

Ще однією можливістю збільшити ефективність хіміотерапії є використання протитуберкульозних препаратів у вигляді наночастинок. Завдяки малому розмірові збільшується їх проникна здатність до вогнища інфекції (при застосуванні перорально, інгаляційно, підшкірно та внутрішньовенно), уповільнюється їх руйнування в кишківнику [10, 11], що значно знижує втрати активної протитуберкульозної хімічної речовини перед входом в кровотік і радикально збільшує її біодоступність.

Легеневий туберкульоз є найчастішою формою захворювання. Враховуючи, що альвеолярні макрофаги є середовищем існування мікобактерій туберкульозу, цікавою можливістю є застосування протитуберкульозних препаратів через дихальні шляхи. Наявні в даний час протиту-

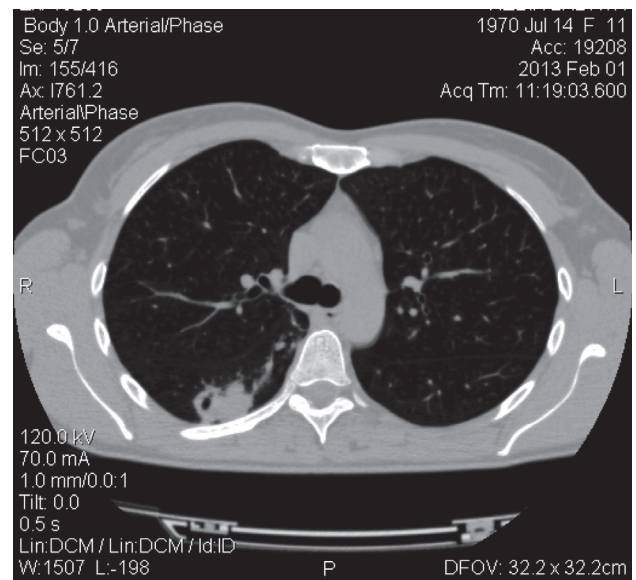


Рис. 1. Аксиальні зрізи БЗКТ хворої Р. до початку лікування.

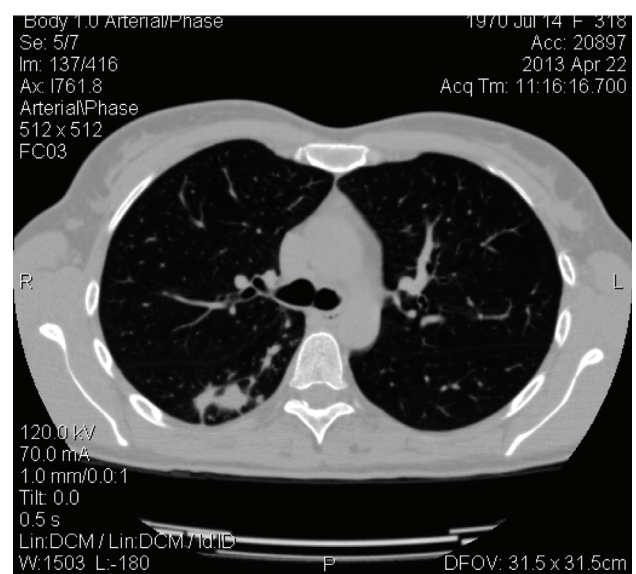


Рис. 2. Аксиальні зрізи БЗКТ хворої Р. після завершення інтенсивної фази лікування.

беркулезні препарати повинні застосовуватись таким чином, щоб максимально зменшити втрати активної речовини у шлунково-кишковому тракті та створити максимальні концентрації у кровотоці та вогнищі інфекції.

Про високу ефективність внутрішньовенного введення антимікобактеріальних препаратів свідчать результати доклінічних досліджень, які слугували підґрунтям для подальшого проведення клінічного дослідження внутрішньовенної хіміотерапії в інтенсивну фазу лікування. Прикладом ефективного використання внутрішньовенного застосування антимікобактеріальних препаратів у комплексному лікуванні хворих на туберкульоз легень може бути хвора Р. 1970 року народження, у якої діагностовано захворювання як вперше діагностований ТБ, нижньої частки правої легені (інфільтративний, фаза розпаду) МБТ+. Аксіальні зрізи багатозрізової комп'ютерної томографії до початку та після завершення інтенсивної фази лікування (через 2 місяці) представлені на рис. 1. та рис. 2

Як видно з рис. 1 в S6 правої легені виявлено інфільтрат та порожнину деструкції. Після завершення інтенсивної фази лікування на рис. 2 спостерігається закриття порожнини розпаду та формування вогнище-

вих змін. Необхідно відзначити особливості аналізу даних багатозрізової компютерної томографії для отримання повної картини специфічних змін легеневої тканини при туберкульозних ураженнях. Аксіальні зрізи дозволяють виявляти структурні зміни всередині уражень, але для повного уявлення про характер ураження необхідно проводити обробку базових аксіальних зрізів, а особливо проводити їх реконструкцію та отримувати сагітальні прямі та бокові проекції. Найбільш повне уявлення про патологічний процес дає мультипланарна (товстими шарами) пряма та бокова реконструкція, можливість проведення якої є в незначній кількості програм-вьюверів. Такі реконструкції дозволяють проводити лише програми Osirix та Efilm. Мультипланарна реконструкція вихідного обстеження хворої Р. представлена на рис. 3

Як видно на рис. 3. за рахунок проведення реконструкції товстими шарами ми отримуємо повну картину патологічного процесу, який локалізується в шостому сегменті.

На рис. 4. представлено мультипланарну пряму та бокову реконструкцію обстеження хворої Р. після завершення інтенсивної фази лікування.

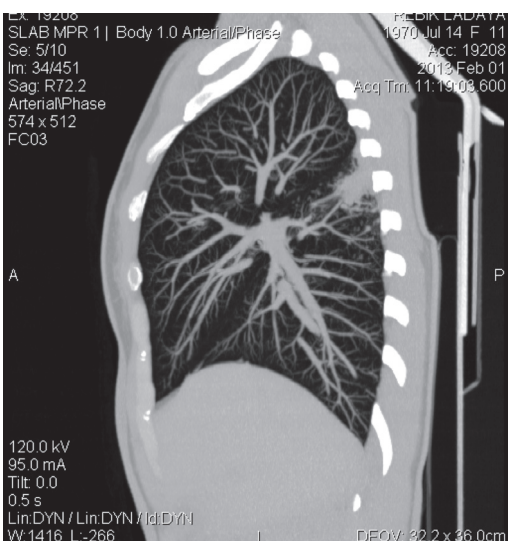
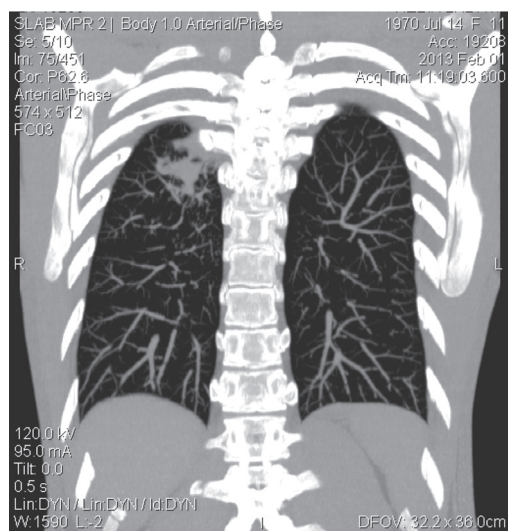


Рис. 3. Мультипланарна пряма та бокова реконструкція вихідного обстеження хворої Р.

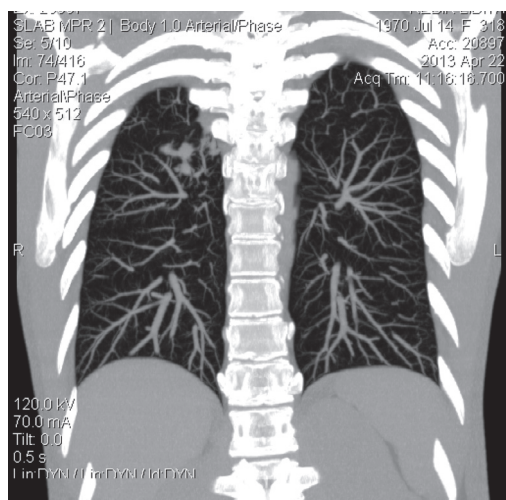
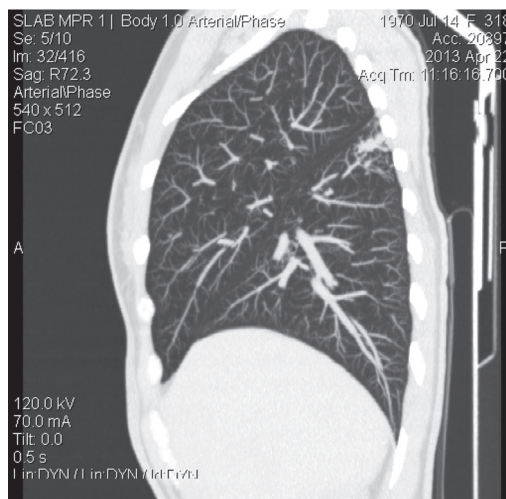


Рис. 4. Мультипланарна пряма та бокова реконструкція обстеження хворої Р. після завершення інтенсивної фази лікування.

Як видно на рис. 4 через 2 місяці інтенсивної фази лікування з використанням внутрішньовенних інфузій протитуберкульозних препаратів в шостому сегменті правої легені зберігаються лише вогнищеві зміни до 1 см в діаметрі, які продовжують ущільнюватись. Цей приклад наглядно ілюструє ефективність внутрішньовенного застосування препаратів в інтенсивну фазу лікування.

Таким чином, впровадження в широку клінічну практику нових технологій лікування, таких як внутрішньовенне, інгаляційне небулайзерне введення протитуберкульозних препаратів, створення комбінованих препаратів для внутрішньовенного введення, які містять у

своєму складі антибіотики та препарати метаболічної дії, пошук можливостей підвищення ефективності хіміотерапії туберкульозу шляхом застосування неспецифічних методів лікування з використанням оксиду азоту, використання протитуберкульозних препаратів у вигляді наночастинок, боротьба з синдромом мальабсорбції та відновлення білкового обміну, використання високоінформативних методів контролю ефективності лікування (багатозрізової комп'ютерної томографії) приведе до підвищення ефективності лікування вперше виявленого та прискорення термінів абацилювання хворих та туберкульоз з множинною лікарською стійкістю.

ЛІТЕРАТУРА

1. WHO: Global tuberculosis report 2013.
2. Treatment Outcomes among Patients with Extensiweli Drug-Resistant Tuberculosis: Systematic Review and Meta-Analysis [Text] / R. Karen [et al.] // *Clinical Infect. Diseases*. — 2010. — Vol. 51, № 1. — P. 6–14.
3. М. М. Кужко, М. Т. Клименко, Н. М. Гульчук, М. І. Линник, О. В. Аврамчук, Л. М. Процик. Можливості фармакотерапії туберкульозу легень [Текст] / М. М. Кужко [та ін.] // *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. — 2012. — № 4. — С. 57–64.
4. González-Juarrero, M. Optimization of inhaled therapies for tuberculosis: the role of macrophages and dendritic cells / M. González-Juarrero, M. P. O'Sullivan // *Tuberculosis*. — 2011. — Vol. 91. — P. 86–92.
5. Inhalable microparticles containing nitric oxide donors: saying NO to intracellular *Mycobacterium tuberculosis* [Text] / R. K. Verma [et al.] // *Mol Pharm*. — 2012. — Vol. 9. — P. 3183–3189.
6. Фещенко, Ю. І. Синдром мальабсорбції у хворих на туберкульоз як причина неефективного лікування та шляхи подолання [Текст] / Ю. І. Фещенко // *Укр. хіміотерапевт. журн.* — 2014. — № 1. — С. 5–8.
7. Линник, М. І. Особливості метаболічних порушень та їх корекція у хворих, оперованих з приводу туберкульозу легень, до та під час епідемії туберкульозу в Україні [Текст] / М. І. Линник // *Сучасні інфекції*. — 2011. — № 1. — С. 40–44.
8. Inhaled drug delivery for tuberculosis therapy [Text] / P. Muttill [et al.] // *Pharm. Res.* — 2009. — Vol. 26. — P. 2401–2416.
9. Partial biodistribution and pharmacokinetics of isoniazid and rifabutin following pulmonary delivery of inhalable microparticles to rhesus macaques [Text] / P. K. Verma [et al.] // *Mol Pharm*. — 2012. — Vol. 9. — P. 1011–1016.
10. Nanoparticle encapsulated antitubercular drugs as a potential oral drug delivery system against murine tuberculosis [Text] / R. Pandey [et al.] // *Tuberculosis*. — 2003. — Vol. 83. — P. 373–378.
11. Chemotherapeutic efficacy of poly (dl-lactide-co-glycolide) nanoparticle encapsulated antitubercular drugs at sub-therapeutic dose against experimental tuberculosis [Text] / A. Sharma [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents*. — 2004. — Vol. 24. — P. 599–604.

REFERENCES

1. WHO: Global tuberculosis report 2013.
2. Karen R, et al. Treatment Outcomes among Patients with Extensiweli Drug-Resistant Tuberculosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Infect. Diseases*. 2010;51(1):6–14.
3. Kuzhko MM, Klymenko MT, Gulchuk NM, Lynnyk MI, Avramchuk OV, Protsik LM. *Mozhlyvosti farmakoterapiyi tuberkulozu legen* (Features pharmacotherapy of pulmonary tuberculosis). *Tuberkuloz, legenevi khvoroby, VIL-infektsiya*. 2012;No 4:57–64.
4. González-Juarrero M, O'Sullivan MP. Optimization of inhaled therapies for tuberculosis: the role of macrophages and dendritic cells. *Tuberculosis*. 2011;91:86–92.
5. Verma RK, et al. Inhalable microparticles containing nitric oxide donors: saying NO to intracellular *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Pharm*. 2012;9:3183–3189.
6. Feshchenko Yul. *Syndrom malabsorbtsiyi u khvorykh na tuberkuloz yak prychyna neefektyvnoho likuvannya ta shlyakhy podolannya* (Malabsorption syndrome in patients with tuberculosis as the cause of ineffective treatment and remedies). *Ukr. khimioterapevt. zhurnal*. 2014;No 1:5–8.
7. Lynnyk MI. *Osoblyvosti metabolichnykh porushen ta yikh korektsiya u khvorykh, operovanykh z pryvodu tuberkulozu legen, do ta pid chas epidemiyi tuberkulozu v Ukraini* (Features of the of metabolic disorders and their correction in patients operated on pulmonary tuberculosis, before and during the epidemic in Ukraine). *Suchasni infektsiyi*. 2011;No 1:40–44.
8. Muttill P, et al. Inhaled drug delivery for tuberculosis therapy. *Pharm. Res*. 2009;26:2401–2416.
9. Verma PK, et al. Partial biodistribution and pharmacokinetics of isoniazid and rifabutin following pulmonary delivery of inhalable microparticles to rhesus macaques. *Mol Pharm*. 2012;9:1011–1016.
10. Pandey R, et al. Nanoparticle encapsulated antitubercular drugs as a potential oral drug delivery system against murine tuberculosis. *Tuberculosis*. 2003;83:373–378.
11. Sharma A, et al. Chemotherapeutic efficacy of poly (dl-lactide-co-glycolide) nanoparticle encapsulated antitubercular drugs at sub-therapeutic dose against experimental tuberculosis. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2004;24:599–604.