

## Н. А. Литвиненко, Г. О. Варицька, М. І. Гуменюк, М. В. Погребна, Ю. О. Сенько ДОЦІЛЬНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ІНФУЗІЙНИХ ФОРМ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ХВОРИХ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ У СКОРОЧЕНОМУ РЕЖИМІ ХІМІОТЕРАПІЇ

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

### ЦЕЛЕСОБРАЗНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИНФУЗИОННЫХ ФОРМ ПРОТИВУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ БОЛЬНЫХ С МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В СОКРАЩЕННОМ РЕЖИМЕ ХИМИОТЕРАПИИ

Н. А. Литвиненко, Г. А. Варицька, Н. И. Гуменюк,  
М. В. Погребна, Ю. О. Сенько

Резюме

**Цель исследования** — установить целесообразность применения инфузионных форм противотуберкулезных препаратов для больных с мультирезистентным туберкулезом (МЛУ-ТБ) в сокращенном режиме химиотерапии путем установления стоимости-эффективности режима с их применением.

**Материалы и методы.** В рандомизированном контролируемом открытом клиническом исследовании случай-контроль изучали эффективность сокращенного режима химиотерапии (ХТ) со ступенчатым применением некоторых противотуберкулезных препаратов (ППП) (внутривенное применение — до конверсии микроскопии мазка, с последующим переходом на пероральный прием). В исследование было включено 60 больных с новыми случаями МЛУ-ТБ, которые получали 7 ППП, 3 из которых имели бактерицидное действие на МБТ (фторхинолон, аминогликозид, линезолид). Больных разделили на 2 группы сравнения: основная (30 больных) — применяли режим ХТ с использованием левофлоксацина, ПАСКа и линезолида внутривенно до прекращения бактериовыделения методом микроскопии мазка, с последующим ступенчатым переходом на их пероральный прием и сокращением за счет этого ИФХТ до 5 месяцев; группа сравнения (30 больных) — применяли режим ХТ с использованием тех же ППП в таких же дозировках, только от начала и до завершения основного курса химиотерапии (ОКХТ) — перорально, со стандартной продолжительностью ИФХТ в течение 8 месяцев.

**Результаты.** У пациентов основной группы, которые получали внутривенные формы ППП, на момент завершения ОКХТ результат «эффективное лечение» (излечение и лечение завершено) достигнут у 76,6 % больных против 60,0 % больных, которые получали только пероральные формы ППП ( $p < 0,05$ ).

Время конверсии мокроты в основной группе составил  $39 \pm 1,8$  дней против  $81 \pm 4,2$  дней ( $p < 0,05$ ). Побочные реакции были зарегистрированы с одинаковой частотой у больных обеих групп: 14 (46,6 %) против 12 (40,0 %).

Общая стоимость режимов химиотерапии для лечения одного больного в случае назначения нескольких ППП внутривенно, по сравнению с их применением внутрь, составляет 159275,7 грн. против 149031,9 грн., а стоимость-эффективность режимов химиотерапии ППП ниже в 1,1 раза.

**Выводы.** Применение инъекционных ППП в короткой схеме химиотерапии по сравнению с их пероральным использованием, позволяет повысить показатель «эффективное лечение» у больных с новыми случаями МРТБ с 60,0 % до 76,7 %.

Возможность наиболее раннего начала ступенчатой химиотерапии (за счет применения молекулярно-генетического метода GeneXpert для всех больных) сокращает срок прекращения бактериовыделения с  $(39 \pm 1,8)$  дней до  $(81 \pm 4,2)$  дней и позволяет в 2 раза сократить стационарный этап лечения и за счет этого снизить общую стоимость лечения.

**Ключевые слова:** мультирезистентный туберкулез, сокращенный режим, эффективное лечение, инъекционные препараты.

Укр. пульмонол. журнал. 2016, № 4, С. 19–23.

Литвиненко Наталія Анатоліївна  
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології  
ім. Ф. Г. Яновського НАМНУ»  
Відділ хіміорезистентних форм туберкульозу  
Старший науковий співробітник, кандидат мед. наук  
вул. М. Амосова, 10, м. Київ, 03038  
Тел.: 38 (044) 275-41-33, dr.n.lytvynenko@gmail.com

### THE APPLICABILITY OF THE INTRAVENOUS ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS IN PATIENTS WITH MULTIDRUG RESISTANT TUBERCULOSIS IN SHORT REGIMEN OF CHEMOTHERAPY

N. A. Lytvynenko, H. O. Varytska, M. I. Gumenyuk,  
M. V. Pogrebna, Yu. O. Senko

Abstract

**Aim** — to evaluate the applicability of the intravenous anti-tuberculosis (anti-TB) drugs in patients with multi-resistant tuberculosis (MDR-TB) in short chemotherapy regimen, determining a cost-effectiveness of the regimen.

**Materials and methods.** In a randomized controlled open case-control clinical trial we studied the effectiveness of short regimen of sequential anti-TD chemotherapy (intravenous use — until sputum smear conversion, after smear conversion — switch to oral drugs). 60 patients with new MDR-TB cases who received chemotherapy regimens with 7 anti-TB drugs (3 — with bactericidal effect: fluoroquinolone, aminoglycoside, linezolid) were enrolled. Patients were divided into 2 groups. Main group — 30 patients on parenteral levofloxacin, PAS and linezolid until sputum smear conversion with further switch on oral forms; reduced to five months intensive phase. The control group — 30 patients on same medications taken orally for 8 month.

**Results.** In main group “effective treatment” (cure and treatment completed) was achieved in 76.6 % patients versus in 60.0 % patients from control group ( $p < 0.05$ ). Time to sputum conversion in main group was  $39 \pm 1,8$  days versus  $81 \pm 4,2$  days in the control group ( $p < 0.05$ ). The frequency of adverse reactions was the same in both groups: 14 (46.6 %) vs 12 (40.0 %). The total cost of chemotherapy regimens per one patient in main and control groups was UAH 159275.7 and 149031.9 UAH., respectively, but the cost-effectiveness of chemotherapy regimen in control group was 1.1 time lower.

**Conclusions.** The use of parenteral drugs in short chemotherapy regimen comparing with conventional oral therapy increased the effectiveness of treatment of patients with new MDR-TB cases from 60.0 % to 76.7 %.

Early start of sequential chemotherapy (due to implementation of GeneXpert diagnostic tool in all patients) shortened the term of sputum conversion from  $(39 \pm 1,8)$  days to  $(81 \pm 4,2)$  days and two-fold reduced the duration of hospital stay and eventually reduced the overall cost of treatment.

**Key words:** multidrug-resistant tuberculosis, short regimen, effective treatment, parenteral anti-tuberculosis drugs.

Ukr. Pulmonol. J. 2016; 4:19–23.

Natalia A. Lytvynenko  
National Institute of phthisiology and pulmonology  
named by F. G. Yanovskii NAMS of Ukraine  
Drug-resistant tuberculosis department  
Senior research assistant, PhD  
10, M. Amosova str., 03680, Kyiv, Ukraine  
Tel.: 38 (044) 275-41-33, dr.n.lytvynenko@gmail.com

У всьому світі, за оцінками ВООЗ, серед хворих на мультирезистентний туберкульоз «ефективного лікування» досягнуто тільки у 48 % пацієнтів, в Україні цей показник складає 34 % [14]. Така низька ефективність обумовлена значною кількістю хворих які перервали лікування або у яких реєстрували невдачу лікування через значну тривалість лікування (20 міс) великою кількістю вартісних та високотоксичних протитуберкульозних препаратів (5–7). На тлі застосування існуючих режимів лікування побічні реакції різного ступеня вираженості виникають у 30–90 % хворих, що в деяких випадках призводить до відміни лікування [4, 6, 15].

В результаті застосування «Бангладешського» режиму та деяких його модифікацій в Нігері та Камеруні тривалістю 9–12 місяців, «успішне лікування» отримано у 84,4–89,2 % хворих. Високих результатів лікування було досягнуто за рахунок використання 7 ефективних ПТП у режимі ХТ, та 3 із них мали бактерицидну дію на МБТ (фторхінолон, аміноглікозид, клофазимін). У той же час у режим хіміотерапії були включені лише ПТП із задовільною переносимістю, та аміноглікозид застосовували протягом 4–6 місяців від загальної тривалості лікування, що загалом вплинуло на добру переносимість лікування, та як наслідок попередило відміну лікування та/або відривки від лікування за причини виникнення побічних реакцій [7, 8, 11, 12]. Висновки за результатами даних досліджень лягли в основу нових рекомендацій ВООЗ щодо стандартного режиму ХТ для хворих на МРТБ. Суттєвим обмеженням щодо застосування даного стандартного режиму ХТ є те, що він рекомендований лише для хворих, котрі раніше не застосовували ПТП та мають збережену чутливість МБТ до тих ПТП, котрі призначені у режимі ХТ [10, 15].

Для України даний стандартний режим ХТ не є прийнятним, оскільки в Україні є досвід тривалого застосування (протягом багатьох років) ПТП I–II ряду у складі неефективних схем ХТ, без достатнього контролю за їх використанням та постійними перебоями у постачанні ПТП. Рівень резистентності серед нових випадків до етамбутолу, піразинаміду та тіоамідів перевищує 30 % і становить 58,8 %, 37,3 % та 39,2 %, відповідно [1, 3].

Тому вибір ефективного, дієвого режиму лікування в умовах нашої країни є складним завданням. Для цього в Україні необхідно проводити наукові дослідження щодо розробки адаптованого до українських умов скороченого емпіричного режиму ХТ для хворих із новими випадками МРТБ, з урахуванням профілю резистентності МБТ в регіоні [2, 9, 13].

Одним із перспективних напрямків поліпшення ефективності лікування є застосування протягом стаціонарного етапу ХТ внутрішньовенних форм ПТП. Застосування протягом ІФХТ левофлоксацину, ПАСКу та етамбутолу у хворих на МРТБ (без РРТБ) дозволило скоротити строк припинення бактеріовиділення на 1 міс та покращити частоту припинення бактеріовиділення на 23,3 % [5]. Таким чином, скорочення загальної тривалості лікування за рахунок ранньої діагностики резистентності до рифампіцину та застосування від початку лікування ін'єкційних форм ПТП є актуальним.

*Мета дослідження* — встановити доцільність застосування інфузійних форм протитуберкульозних препаратів для хворих на МРТБ у скороченому режимі хіміоте-

рапії шляхом встановлення вартості — ефективності режиму з їх застосуванням.

### Матеріали і методи дослідження

У рандомізованому контрольованому відкритому клінічному дослідженні випадок-контроль вивчали ефективність скороченого режиму ХТ із ступінчастим застосуванням деяких ПТП (внутрішньовенне застосування — до припинення бактеріовиділення методом мікроскопії мазка, із наступним переходом на їх пероральне застосування). У дослідження було включено 60 хворих з новими випадками МРТБ, які отримували лікування від початку ІФХТ до припинення бактеріовиділення за мазком на базі стаціонару ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» протягом 2012–2014 років. Після припинення бактеріовиділення, хворі продовжували лікування амбулаторно в протитуберкульозних диспансерах за місцем проживання. Усім хворим протягом ОКХТ призначали 7 ПТП, та 3 із них мали бактерицидну дію на МБТ (фторхінолон, аміноглікозид, лінезолід). Хворих розподілили на 2 групи порівняння: основна (30 хворих) — застосовували режим ХТ, у котрому левофлоксацин, ПАСК та лінезолід призначали внутрішньовенно до припинення бактеріовиділення методом мікроскопії мазка, із наступним переходом на пероральний їх прийом, та скорочення за рахунок цього ІФХТ до 5 міс; група порівняння (30 хворих) — застосовували режим ХТ, у котрому призначались ті ж самі ПТП, тільки від початку та до завершення ОКХТ — перорально, із стандартною тривалістю ІФХТ протягом 8 міс.

Дані про хворих отримували зі стаціонарних історій хвороб та карт ТБ-01-МРТБ, які включали дані: тесту медикаментозної чутливості МБТ, результати моніторингових досліджень у процесі лікування, дані щодо режимів ХТ, результатів лікування на момент завершення ІФХТ та основного курсу хіміотерапії (ОКХТ).

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

- нові випадки МРТБ легень, підтверджені результатами ТМЧ МБТ перед початком лікування;
- наявність бактеріовиділення, підтверджене за мазком та/або методом посіву до початку лікування;
- для хворих основної групи — наявність позитивного результату Gene Xpert із підтвердженою резистентністю до рифампіцину;
- збережена чутливість до фторхінолонів та ін'єкційних ПТП II-го ряду та ПАСКу;
- відсутність досвіду попереднього застосування ПТП II го ряду;
- отримання результату лікування на момент завершення ОКХТ.

Критерії виключення із дослідження:

- відсутність бактеріовиділення методом посіву та ТМЧ МБТ у хворих на початку лікування;
- відсутній результат GeneXpert;
- туберкульоз легень, із збереженою чутливістю до усіх ПТП, моно- або полірезистентний туберкульоз легень, підтверджений ТМЧ МБТ;
- резистентність до фторхінолонів та/або ін'єкційних ПТП IIго ряду, туберкульоз легень із розширеною резис-

тентністю, підтверджений ТМЧ МБТ;

– досвід попереднього лікування ПТП II ряду більше 1 місяця;

– ВІЛ інфіковані пацієнти, у яких рівень CD 4+  $\leq$  200 клітин/мкл;

– неповні дані щодо результату лікування на момент завершення ОКХТ.

Пацієнти були розподілені на 2 групи порівняння. Хворі обох груп не відрізнялись за віком, статтю, рентгенологічними характеристиками, встановленим випадком туберкульозу.

За демографічними характеристиками в основній групі було 21 (70 %) чоловіків та 9 (30 %) жінок, в контрольній — 19 (63 %) та 11 (37 %) відповідно. Середній вік хворих основної групи становив  $(32,2 \pm 1,3)$  року, контрольної —  $(34,7 \pm 1,3)$ .

В кожній групі МРТБ був встановлений з наступних випадків туберкульозу: вперше діагностований туберкульоз в основній групі у — 22 (73 %) хворих та у 23 (77 %) хворих контрольної груп, повторне лікування в основній групі — 8 (27 %) хворих, з яких 5 (17 %) хворих були з невдачею першого курсу хіміотерапії, 3 (10 %) хворих — з рецидивом туберкульозу. В контрольній групі серед повторних випадків були: 4 (13 %) хворих з невдачею першого курсу хіміотерапії, 2 (7 %) хворих з рецидивом туберкульозу та 1 (3 %) хворий — лікування після перерви.

У 25 (83,4 %) хворих основної групи та у 23 (76,7 %) контрольної був поширений двобічний деструктивний туберкульоз ( $p > 0,05$ ), у решти хворих обмежений (1 частка легені) та односторонній без деструкції.

В усіх хворих основної та контрольної групи визначили резистентність МБТ до ізоніазиду та рифампіцину. В основній групі хворих резистентність до стрептоміцину — у 30 (100,0 %), до етамбутолу — у 22 (73,4 %) до етіонаміду — у 11 (36,7 %). В контрольній групі резистентність до стрептоміцину — у 29 (96,6 %) хворих, до етамбутолу — у 23 (76,6 %), до етіонаміду — у 10 (33,4 %).

Виявлення КСБ у мокротинні бактеріоскопічно методом флотації (при фарбуванні за Цилем-Нільсеном); дослідження мокротиння проводили з одного зразка за допомогою GeneXpert і культуральним методом на рідкому живильному середовищі в автоматизованій мікробіологічній системі ВАСТЕК-960. Тест медикаментозної резистентності до протитуберкульозних препаратів I і II ряду проводили також в автоматизованій мікробіологічній системі ВАСТЕК-960. Результати, отримані за допомогою GeneXpert аналізу порівнювалися з результатами культурального дослідження і фенотиповими методами визначення чутливості до протитуберкульозних препаратів. Дослідження проводились на базі Національної референт-лабораторії з мікробіологічної діагностики туберкульозу ДУ «Державна установа “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України”. Моніторинг мокротиння за мазком та культурою на твердому середовищі проводився 1 раз на місяць у період інтенсивної фази та кожні 2 місяці у підтримуючу фазу.

Хворі відповідно до режимів хіміотерапії були розподілені на наступні групи порівняння. Хворі основної групи ( $n = 30$ ) отримували 7 ефективних ПТП: піразина-

мід (Z), канаміцин (Km), циклосерин (Cs), протіонамід (Pt), з яких лінезолід (Lzd) (100–200 мг / кг), левофлоксацин (Lfx) (15 мг / кг) і ПАСК (PAS) (150 мг / кг) застосовувались внутрішньовенно до конверсії мазка мокротиння (стаціонарний етап), після чого продовжували прийом пероральних форм цих препаратів до 5 місяців ІФХТ амбулаторно. Пацієнти контрольної групи ( $n = 30$ ) отримували виключно пероральні форми ПТП в тих самих дозуваннях протягом 8 місяців ІФХТ (стандартна тривалість лікування). Підтримуюча фаза лікування була однаковою в обох групах (12 місяців). У обох режимах хіміотерапії використовували середні терапевтичні дози ПТП щоденно, за виключенням лінезоліду, котрий призначали — 1,2 г на день до конверсії мазка мокротиння з подальшим зменшенням дози до 600 мг на день до закінчення лікування.

Дані результатів обстеження та лікування хворих на туберкульоз зберігались, оброблювалися та обчислювалися за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять в пакет Microsoft Office Professional 2007 (Exel), ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 43437596. Статистична обробка проводилась за параметричними й непараметричними методами статистики. Обраховувалися й визначалися середня арифметична показника, середньоквадратичне відхилення. Порівняння середніх групових значень та оцінка достовірності відмінностей вивчалися за параметричними та непараметричними методами варіаційної та рангової статистики із застосуванням t-критерію Ст'юдента-Фішера, U-критерію Уїлкоксона-Манна-Уїтні. За рівень вірогідності приймалися значення показника вірогідності різниці між групами ( $p$ ) рівні/менші 0,05

Ефективність лікування оцінювалась на момент завершення ОКХТ за стандартними показниками когортного аналізу:

1) вилікування: завершений ОКХТ відповідно до протоколу дослідження і наявність п'яти послідовних негативних культур, з інтервалом не менше 30 днів;

2) лікування завершене: завершений ОКХТ, але випадок не відповідає визначенню вилікування або невдача лікування через відсутність результатів культури;

3) помер: смерть від будь-якої причини протягом лікування МРТБ;

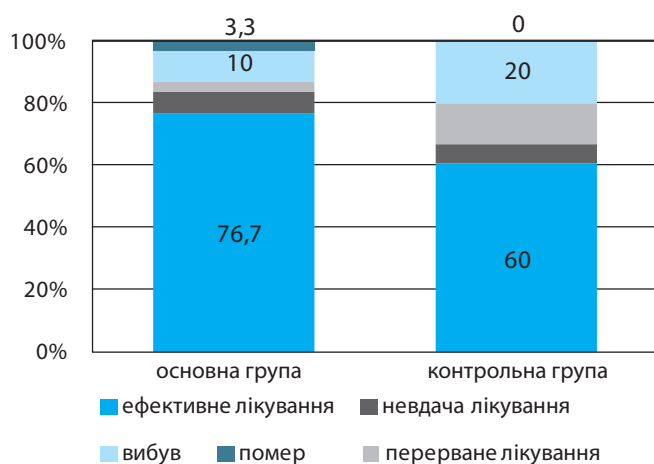
4) невдача лікування: відновлення бактеріовиділення через 5 місяців лікування;

5) перерване лікування: перерва у лікуванні протягом двох або більше місяців поспіль;

б) вибув / результат невідомий: неповні дані щодо результату лікування на момент завершення ОКХТ.

### Результати та їх обговорення

У пацієнтів основної групи конверсія мокротиння за мазком та культурою в кінці ІФХТ тривалістю 5 місяців, досягнуто у 28 хворих (93,3 %), у 2-х пацієнтів зареєстрували невдачу лікування. Один хворий помер до закінчення ІФХТ не від туберкульозу, але був знебацилений по культурі, один пацієнт перервав лікування під час ІФХТ, але також був знебацилений. У період ПФХТ троє хворих вибули з-під нагляду, отримати дані про них не вдалось.



**Рис. Показник ефективності лікування на момент завершення ОКХТ**

Серед хворих групи порівняння конверсія мокротиння за мазком та культурою в кінці ІФХТ тривалістю 8 місяців настала у 24 (80 %) хворих ( $p > 0,05$ ). У 2 пацієнтів зареєстрували невдачу лікування, 4 перервали лікування під час ІФХТ, троє з них залишались бактеріовидільвачами; невідомий результат лікування на момент завершення ОКХТ у 6 хворих.

У пацієнтів основної групи, котрі отримували внутрішньовенні форми ПТП, на момент завершення ОКХТ досягнуто результату «ефективне лікування» (вилікування та лікування завершене) у 76,6 % хворих проти 60,0 %

хворих, котрі отримували тільки пероральні форми ПТП,  $p < 0,05$  (рис.).

Час конверсії мокротиння в основній групі становив  $(39 \pm 1,8)$  днів проти  $(81 \pm 4,2)$  днів ( $p < 0,05$ ). Побічні реакції були зареєстровані з однаковою частотою у хворих груп порівняння: 14 (46,6 %) проти 12 (40,0 %).

Загальна вартість хіміотерапії одного ефективно лікованого хворого, у разі призначення частини ПТП внутрішньовенно, порівняно з їх застосуванням перорально, становить 52240,11 грн проти 31005,99 грн, а загальна вартість лікування (з розрахунком вартості 1 ліжка дня у стаціонарі та амбулаторних візитів) — 159275,7 грн проти 149031,9 грн. Проте вартість-ефективність режимів хіміотерапії ПТП нижча у 1,1 раз та становить 2079,317 грн проти 2483,865 грн відповідно (табл.).

### Висновки

1. Застосування ін'єкційних ПТП в короткій схемі хіміотерапії, порівняно з їх пероральним застосуванням, дозволяє підвищити показник «ефективне лікування» у хворих із новими випадками МРТБ з 60,0 % до 76,7 %.

2. Можливість якомога раннього початку ступінчастої хіміотерапії (за рахунок застосування молекулярно — генетичного методу GeneXpert для усіх хворих) скорочує термін припинення бактеріовиділення з  $(39 \pm 1,8)$  днів до  $(81 \pm 4,2)$  днів та дозволяє у 2 рази скоротити стаціонарний етап лікування та за рахунок цього знизити загальну вартість лікування.

Таблиця

**Вартість — ефективність режимів хіміотерапії для хворих на МРТБ в разі ступінчатого використання інфузійних форм ПТП (грн.)**

Тривалість стаціонарного етапу	Основна група (із ступінчатим використанням інфузійних ПТП до конверсії мазка мокротиння)				Контрольна група (застосування тільки пероральних форм протягом всього ОКХТ)			
	39 днів				81 днів			
режим в ІФ	ПТП	ціна грн	кількість на добу	вартість режиму	ПТП	ціна грн	кількість на добу	вартість режиму
	Z	0,4	4	41452,71	Z	0,4	4	8601,39
	Lfx в/в	54,8	2		Lfx	1,1	2	
	Km в/м	7,9	1		Km в/м	7,9	1	
	Cs	5,1	3		Cs	5,1	3	
	Et	1,73	3		Et	1,73	3	
	Pas в/в	95,3	1		Pas	12,9	4	
	Lzd в/в	414	2		Lzd per os	11,2	2	
вартість проведених ліжок-днів	вартість 1 ліжка-дня - 276,6				вартість 1 ліжка-дня - 276,6			
	10787,4				22404,6			
тривалість амбулаторного етапу	471 днів				519 днів			
режим ПФ	ПТП	ціна грн	кількість на добу	вартість режиму	ПТП	ціна грн	кількість на добу	вартість режиму
	Z	0,3	4	41896,29	Z	0,3	4	46248,21
	Lfx	1,1	2		Lfx	1,1	2	
	Cs	5,1	3		Cs	5,1	3	
	Et	1,73	3		Et	1,73	3	
	Pas	12,9	4		Pas	12,9	4	
	Lzd per os	11,2	1		Lzd per os	11,2	1	
вартість усіх амб. візитів	вартість 1 візиту амбулаторно - 138,3				вартість 1 візиту амбулаторно - 138,3			
	65139,3				71777,7			
вартість ОКХТ	159275,7				149031,9			
вартість/ефективність	2079,317				2483,865			



## ЛІТЕРАТУРА

1. Кібзізова, Н. І. Ефективність і безпечність лінезоліду в комплексному лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз і туберкульоз із розширеною резистентністю [Текст] / Н. І. Кібзізова, С. О. Черенько, Н. А. Литвиненко [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2013. — № 4 (15). — С. 39–45.
2. Частота та профіль медикаментозної резистентності у хворих на мультирезистентний туберкульоз і туберкульоз із розширеною резистентністю залежно від випадку захворювання, характеру та тривалості попереднього лікування [Текст] / С.О. Черенько [та ін.] // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. — 2013. — № 2 (13) — С. 19–25.
3. Фещенко, Ю. І. Фармакотерапія туберкульозу: етапи становлення, сучасна стратегія та перспективи розвитку [Текст] / Ю. І. Фещенко, С. О. Черенько // Здоров'я України. — 2008. — № 9/1. — С. 30–31.
4. Anti-tuberculosis drugs adverse reactions: a review of the Iranian literature [Text] / M. Kargar [et al.] // Expert Opin. Drug. Saf. — 2014. — Vol. 13, № 7. — P. 875–891.
5. Cherenko, S. Efficacy of intravenous administration of anti-tuberculosis drugs in patients with multidrug-resistant tuberculosis [Text] / S. Cherenko, N. Litvinenko // Eur. Respr. J. — 2013. — Vol. 42 (52). — P. 2814.
6. Diel, R. Costs of tuberculosis disease in the European Union: a systematic analysis and cost calculation [Text] / R. Diel, J. Vandeputte, G. de Vries [et al.] // Eur. Respir. J. — 2014. — Vol. 43. — P. 554–565.
7. Piubello, A. High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses [Text] / A. Piubello, S. H. Harouna, M.B. Souleymane [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2014. — Vol. 18. — P. 1188–1194.
8. Kuaban, C. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon [Text] / C. Kuaban, J. Noeske, H. L. Rieder [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2015. — Vol. 19. — P. 517–524.
9. Linezolid use for treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis, New York City, 2000–06 [Text] / H. A. Anger [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. — 2010 — № 65 — С. 775–783.
10. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance [Text] / C. C. Boehem [et al.] // New Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 363–P. 1005–1015.
11. Van Deun, A. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis [Text] / A. Van Deun, A. K. Maug, M. A. Salim [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2010. — Vol. 182 (5). — P. 684–692.
12. Aung, K. J. M. Successful “9-month Bangladesh regimen” for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients [Text] / K. J. M. Aung, A. Van Deun, E. Declercq, [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2014. — Vol. 18. — P. 1180–1187.
13. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of therapy with linezolid containing regimens in the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis [Text] / Xin Zhang [et al.] // J. Thorac. Dis. — 2015. — Vol. 7 (4). — P. 603–615.
14. World Health Organization. Global tuberculosis control [Text] / WHO: Geneva, 2014. — 204 p.
15. World Health Organization. WHO Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis — 2016 update [Text] / — WHO: Geneva, 2016. — 45 p.

## REFERENCES

1. Kibizova NI, Cherenko SO, Lutvunenko NA, et al. *Efektivnist i bezpechnist linezolidu v kompleksnomu likuvanni khvorukh na multyrezystentnyy tuberkuloz i tuberkuloz iz rozshirenyu rezystentnistyu* (Effectiveness and safety of linezolid in the treatment of patients with MDR tuberculosis and tuberculosis with enhanced resistance). *Tuberkuloz. Legenevi khvoroby. VIL-infektsiya*. 2013;No 4(15):39–45.
2. Cherenko SO, et al. *Chastota ta profil medyamentoznoyi rezystentnosti u khvorykh na multyrezystentnyy tuberkuloz i tuberkuloz iz rozshirenyu rezystentnistyu zalezho vid vypadku zakhvoryvannya, kharakteru ta tryvalosti poperednyogo likuvannya* (The incidence and profile of drug resistance in patients with MDR tuberculosis and tuberculosis with enhanced resistance as the case of disease, the nature and duration of prior therapy). *Tuberkuloz. Legenevi khvoroby. VIL-infektsiya*. 2013;No 2(13):19–25.
3. Feshchenko Yul, Cherenko SO. *Farmakoterapiya tuberkulozu: Etapy stanovlennya, suchasna strategiya ta perspektyvy rozvytku* (Pharmacotherapy of tuberculosis: stages of modern strategy and development prospects). *Zdorovya Ukrainy*. 2008;No 9/1:30–31.
4. Kargar M, et al. Anti-tuberculosis drugs adverse reactions: a review of the Iranian literature. *Expert Opin. Drug. Saf*. 2014;13(7):875–891.
5. Cherenko S, Litvinenko N. Efficacy of intravenous administration of anti-tuberculosis drugs in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Eur. Respr. J*. 2013;42(52):2814.
6. Diel R, Vandeputte J, de Vries G, et al. Costs of tuberculosis disease in the European Union: a systematic analysis and cost calculation. *Eur. Respir. J*. 2014;43:554–565.
7. Piubello A, Harouna SH, Souleymane MB, et al. High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. 2014;18:1188–1194.
8. Kuaban C, Noeske J, Rieder HL, et al. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. 2015;19:517–524.
9. Anger HA, et al. Linezolid use for treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis, New York City, 2000–06. *J. Antimicrob. Chemother*. 2010;65:775–783.
10. Boehem CC, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *New Engl. J. Med*. 2010;363:1005–1015.
11. Van Deun A, Maug AK, Salim MA, et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2010;182(5):684–692.
12. Aung KJM, Van Deun A, Declercq E, et al. Successful “9-month Bangladesh regimen” for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. 2014;18:1180–1187.
13. Zhang X, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of therapy with linezolid containing regimens in the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *J. Thorac. Dis*. 2015;7(4):603–615.
14. World Health Organization. Global tuberculosis control. WHO: Geneva. 2014;204 p.
15. World Health Organization. WHO Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis — 2016 update. WHO: Geneva. 2016;45 p.