

ЗАСТОСУВАННЯ МОКСИФЛОКСАЦИНУ В МОДИФІКОВАНОМУ СТАНДАРТНОМУ РЕЖИМІ ХІМІОТЕРАПІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З НОВИМИ ВИПАДКАМИ КО-ІНФЕКЦІЇ ТУБЕРКУЛЬОЗ/ВІЛ ІЗ СУПУТНІМ ВІРУСНИМ ГЕПАТИТОМ В ТА/АБО С

С. О. Черенько, Л. Я. Манів, М. В. Погребна

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

Мета. Вивчення ефективності і переносимості модифікованого стандартного режиму хіміотерапії за I категорією із застосуванням моксифлоксацину замість піразинаміду при лікуванні хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та/або С.

Матеріали та методи. Контрольоване рандомізоване проспективне дослідження включало 60 хворих на легеневу форму ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із позитивним мазком мокротиння з новими випадками туберкульозу із супутнім вірусним гепатитом В та/або С. Рандомізовано методом випадкових чисел хворі були розподілені на групи порівняння по 30 осіб. У хворих основної групи застосовували модифікований режим хіміотерапії, який включав у інтенсивну фазу моксифлоксацин – 2HRMfxE4HR, у хворих групи порівняння – стандартний – 2HREZ4HR.

Хворі в групах порівняння не відрізнялись за формою захворювання і ступенем імунодефіциту – з однаковою частотою визначали деструктивний процес (відповідно у 46,7 % та у 50,0 хворих), однаково переважала інфільтративна форма (відповідно у 60,0 % і 53,3 % хворих), у решти пацієнтів була дисемінована форма туберкульозу, $p > 0,05$. Антиретровірусна терапія (АРТ) в інтенсивну фазу хіміотерапії отримували 17 (56,7 %) і 15 (50 %) хворих, $p > 0,05$.

Результати та їх обговорення. В результаті застосування модифікованого режиму хіміотерапії ефективність лікування після завершення інтенсивної фази хіміотерапії виявилася достовірно вищою за частотою припинення бактеріовиділення – 73,3 % проти 46,7 % ($p < 0,05$), зникненням клінічних симптомів і розсмоктуванням інфільтративних змін в легенях – 80,0 % проти 50,0 % ($p < 0,05$), ніж при стандартному лікуванні за I клінічною категорією. Частота визначення гепатотоксичних побічних реакцій від протитуберкульозних і антиретровірусних препаратів була вірогідно нижчою – 30,0 % проти 56,7 % ($p < 0,05$), у тому числі тяжких, які вимагали відміни протитуберкульозної і антиретровірусної терапії – 3,3 % проти 30,0 %.

Висновки. Включення моксифлоксацину замість піразинаміду в режим хіміотерапії за I категорію у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та/або С дозволяє досягти підвищення частоти припинення бактеріовиділення на момент завершення інтенсивної фази хіміотерапії на 36,3 %, знизити частоту гепатотоксичних побічних реакцій на 47,1 % та зменшити тяжкість їх проявів, що забезпечує безперервне лікування.

Ключові слова. *Нові випадки ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ, вірусні гепатити В і С, протитуберкульозна хіміотерапія, моксифлоксацин, гепатотоксичні побічні реакції.*

**ПРИМЕНЕНИЕ МОКСИФЛОКСАЦИНА В
МОДИФИЦИРОВАННОМ СТАНДАРТНОМ РЕЖИМЕ
ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С
НОВЫМИ СЛУЧАЯМИ КО-ИНФЕКЦИИ ТУБЕРКУЛЕЗ/
ВИЧ С СОПУТСТВУЮЩИМ
ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В И/ИЛИ С**

С. А. Черенько, Л. Я. Манив, М. В. Погребная

Резюме

Цель. Изучение эффективности и переносимости модифицированного стандартного режима химиотерапии по I категории с применением моксифлоксацина вместо пиразинамида при лечении больных с новыми случаями ко-инфекции туберкулез/ВИЧ с сопутствующим вирусным гепатитом В и/или С.

Материалы и методы. Контролируемое рандомизированное проспективное исследование включало 60 больных легочной формой ко-инфекции туберкулез / ВИЧ с положительным мазком мокроты с новыми случаями туберкулеза с сопутствующим вирусным гепатитом В и/или С. Рандомизированно методом

**APPLICATION OF MOXIFLOXACIN IN PATIENTS
WITH NEW CASES
OF CO-INFECTION TUBERCULOSIS /HIV
WITH CONCOMITANT
HEPATITIS B AND / OR C.**

S. A. Cherenko, L. Ya. Maniv, M. V Pogrebnaia

Summary

Objective. The study of the efficacy and tolerability of a modified standard chemotherapy regimen for Category I using moxifloxacin instead of pyrazinamide for treatment of patients with new cases of co-infection of TB / HIV with concomitant hepatitis B and / or C.

Materials and methods. Controlled randomized prospective study included 60 patients with new cases smear positive pulmonary tuberculosis co-infected HIV with concomitant hepatitis B and / or C. Randomized method with random numbers, patients were assigned to the comparison group to 30 people. In the study group used a modified chemotherapy regimen, which included

случайных чисел больные были распределены на группы сравнения по 30 человек. У больных основной группы применяли модифицированный режим химиотерапии, который включал в интенсивную фазу моксифлоксацин - 2HRMfxE4HR, в группе сравнения – стандартный режим – 2HREZ4HR. Больные в группах сравнения не отличались по форме заболевания и степени иммунодефицита – с одинаковой частотой определяли деструктивный процесс (соответственно у 46,7% и у 50,0 больных), равно преобладала инфильтративная форма (соответственно у 60,0% и 53,3% больных), у остальных пациентов была диссеминированная форма туберкулеза, $p > 0,05$. АРТ в интенсивную фазу химиотерапии получали 17 (56,7%) и 15 (50%) больных, $p > 0,05$. Результаты и их обсуждение. В результате применения модифицированного режима химиотерапии эффективность лечения после завершения интенсивной фазы химиотерапии оказалась достоверно выше по частоте прекращения бактериовыделения – 73,3% против 46,7% ($p < 0,05$), исчезновения клинических симптомов и рассасывания инфильтративных изменений в легких – 80,0% против 50,0% ($p < 0,05$), чем при стандартном лечении по I клинической категорией. Частота возникновения гепатотоксических побочных реакций от противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов была достоверно ниже – 30,0% против 56,7% ($p < 0,05$), в том числе тяжелых, которые требовали отмены противотуберкулезной и антиретровирусной терапии – 3,3% против 30,0%. Выводы. Включение моксифлоксацина вместо пиразинамида в режим химиотерапии для I категории больных с ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ с сопутствующим вирусным гепатитом В и / или С позволяет добиться повышения частоты прекращения бактериовыделения на момент завершения интенсивной фазы химиотерапии на 36,3%, снизить частоту гепатотоксических побочных реакций на 47,1% и уменьшить тяжесть их проявлений, что обеспечивает непрерывное лечение.

Ключевые слова. Новые случаи ко-инфекции туберкулез/ВИЧ, вирусные гепатиты В и С, противотуберкулезная химиотерапия, моксифлоксацин, гепатотоксические побочные реакции.

Адреса для листування:

intensive phase of moxifloxacin - 2HRMfxE4HR, in the comparison group - the standard regimen – 2HREZ4HR. The patients in the comparison groups did not differ in form and severity of immunodeficiency – with the same frequency determined the destructive process (respectively in 46,7 and 50,0% of patients), dominated the infiltrative form (respectively in 60,0% and 53,3% of patients), the remaining patients had disseminated form of tuberculosis, $p > 0,05$. ART in the intensive phase of chemotherapy received 17 (56,7%) and 15 (50%) patients, $p > 0,05$.

Results and discussion. As a result of the modified chemotherapy regimen effectiveness of treatment after completion of the intensive phase of chemotherapy was significantly higher – sputum conversion – 73,3% versus 46,7% ($p < 0,05$), the disappearance of clinical symptoms and resorption infiltrative changes in the lungs – 80,0% vs 50,0% ($p < 0,05$), than in the standard treatment for I clinical category. The incidence of adverse hepatotoxic reactions of anti-TB and antiretroviral drugs was significantly lower – 30,0% versus 56,7% ($p < 0,05$), including severe, which demanded the withdrawal the anti-TB and antiretroviral therapy – 3,3% versus 30,0%. Conclusions. The inclusion of moxifloxacin instead of pyrazinamide in the standard chemotherapy regimen in patients with co-infection TB/HIV with concomitant hepatitis B and/or C allows to increase the frequency of smear conversion at the end of intensive phase of chemotherapy on 36,3%, reduce the incidence of hepatotoxic adverse reactions on 47,1% and reduce the severity of their manifestations, which ensures treatment consistency.

Keywords. New cases of co-infection of TB/HIV, viral hepatitis B and C, TB chemotherapy, moxifloxacin, hepatotoxic side effects.

Погребна Марина Віталіївна

ДУ «Національний Інститут фізичної та пульмонології

ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

10, вул. М. Амосова, Київ, Україна, 03680

Поширення епідемії ВІЛ-інфекції вплинуло на хід епідемії туберкульозу. На фоні стабілізації та покращення епідеміологічної ситуації щодо туберкульозу через збільшення кількості людей, що живуть з ВІЛ/СНІДом, відзначається щорічне збільшення захворюваності на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ. З 2000 року показник захворюваності на ко-інфекцію збільшився у 45,9 разів і становив в 2014 році 14,5 випадку на 100 тис. населення. За даними ВОЗ в країнах з високим тягарем туберкульозу та ВІЛ-інфекції, до яких також належить Україна, питома вага ко-інфекції серед нових випадків туберкульозу становить 18% та більше [13]. В Україні туберкульоз

є основною причиною смерті ВІЛ-інфікованих осіб через несвоєчасне діагностування захворювання та низьку ефективність лікування внаслідок імунодефіциту.

Одним із важливих чинників неефективності хіміотерапії є побічні реакції на протитуберкульозні препарати та антиретровірусні препарати, частота яких суттєво збільшується у хворих з вірусними гепатитами В і С [2]. За даними вітчизняної та зарубіжної літератури питання побічних реакцій хіміотерапії та АРТ гостро стоїть в усьому світі через очевидний вагомий негативний вплив на лікування хворих [8]. Більшість протитуберкульозних препаратів I ряду

мають гепатотоксичну дію (ізоніазид, рифампіцин та піразинамід) і водночас вони є найефективнішими протитуберкульозними препаратами, які забезпечують бактерициду дію у відношенні МБТ. Тому виключення цих препаратів, або одного з них, з режиму хіміотерапії через тяжкі гепатотоксичні реакції — це велика втрата для ефективного лікування. Заміна цих препаратів на негепатотоксичний режим (етамбутол + стрептоміцин) призводить до подовження основного курсу хіміотерапії в 3 рази (до 18 місяців), що негативно впливає на прихильність до лікування та в багатьох випадках не забезпечує виліковування [11].

Серед протитуберкульозних препаратів I ряду найбільшу кількість побічних реакцій спостерігали у ВІЛ-інфікованих від піразинаміду та рифампіцину за досвідом проведення хіміопрофілактики туберкульозу у цих осіб [3, 7]. Американським торакальним товариством прийнятий 2-х місячний режим хіміопрофілактики із включенням рифампіцину та піразинаміду для лікування латентної туберкульозної інфекції. Британське торакальне товариство запропонувало інший альтернативний скорочений курс лікування латентної туберкульозної інфекції — застосування комбінації ізоніазиду та рифампіцину протягом 3-х місяців. Досвід проведення профілактичного лікування у ВІЛ-інфікованих з носінням вірусних гепатитів В і С показав велику кількість тяжких побічних гепатотоксичних реакцій навіть з летальними наслідками від піразинаміду, про що свідчили дані досліджень, проведених в Сполучених Штатах Америки та Великої Британії [10, 12].

До гепатотоксичних реакцій схильні хворі на туберкульоз, які мають вірусні гепатити В та С або мали гепатит в анамнезі, зловживають алкоголем та вагітні жінки [7]. В цих пацієнтів згідно з клінічним протоколом надання медичної допомоги хворим на туберкульоз проводиться регулярний моніторинг ферментів печінки (АЛТ, білірубін) з метою своєчасної діагностики гепатотоксичних реакцій та їх своєчасної корекції. В більшості випадків протитуберкульозне лікування відміняється до нормалізації зрушених біохімічних показників, а потім поступово відновлюється. Така тактика виправдовує себе у відношенні запобігання тяжких медикаментозних гепатитів, які можуть мати летальний наслідок, але є хибною у відношенні лікування туберкульозу, коли через перерви лікування розвивається резистентність збудника до основних протитуберкульозних препаратів [1].

У зв'язку з цим профілактика розвитку гепатотоксичних реакцій в осіб з високим ризиком гепатотоксичних реакцій є доцільним. Можна виділити 2 шляхи профілактики тяжких побічних реакцій: виключення з режиму хіміотерапії препаратів, які викликають тяжкі гепатотоксичні реакції (піразинаміду, рифампіцину) та застосування з профілактичною метою гепатотропних препаратів [5]. Перспективним у відношенні підвищення ефективності та переносимості протитуберкульозної хіміотерапії є включення в режими хіміотерапії замість піразинаміду фторхінолонів III-IV генерації, які мають високу

бактерицидну активність у відношенні МБТ і не мають гепатотоксичної дії [6, 9].

Метою даного дослідження було вивчення ефективності і переносимості удосконаленого режиму хіміотерапії із застосуванням моксифлоксацину замість піразинаміду при лікуванні хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та/або С.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Ефективність і переносимість модифікованого режиму хіміотерапії було вивчено у контрольованому рандомізованому проспективному дослідженні, яке включало 60 хворих на легеневу форму ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із позитивним мазком мокротиння з новими випадками туберкульозу із супутнім вірусним гепатитом В та/або С.

Інтенсивну фазу хіміотерапії проводили із застосуванням ізоніазиду (H) 5 мг/кг маси тіла, рифампіцину (R) 10 – мг/кг, моксифлоксацину (Mfx) 7,5 мг/кг або піразинаміду (Z) – 20 мг/кг або, етамбутолу (E) – 15 мг/кг. Рандомізовано методом випадкових чисел хворі були розподілені на групи порівняння по 30 осіб. У хворих основної групи застосовували удосконалений режим хіміотерапії, який включав у інтенсивну фазу моксифлоксацин – 2HREMfx4HR, у хворих групи порівняння – стандартний режим хіміотерапії для 1 категорії, який включав піразинамід, – 2HREZ4HR.

Хворі в групах порівняння не відрізнялись за статтю. В усіх групах значно переважали чоловіки – відповідно 70,0 % і 63,3 % ($p > 0,05$). Середній вік хворих становив відповідно ($32,4 \pm 2,3$) років і ($33,6 \pm 1,5$) років ($p > 0,05$), переважали особи молодого віку від 18 до 40 років. За характером туберкульозного процесу також не було міжгрупової відмінності – з однаковою частотою визначали деструктивний процес (відповідно у 46,7 % та у 50,0 % хворих), однаково переважала інфільтративна форма (відповідно у 60,0 % і 53,3 % хворих), у решти пацієнтів була дисемінована форма туберкульозу, $p > 0,05$. У 25 хворих основної і 28 хворих контрольної груп був виражений імунодефіцит – кількість CD4+ лімфоцитів була < 200 клітин/мкл. АРТ в інтенсивну фазу хіміотерапії отримували 17 (56,7 %) і 15 (50 %) хворих, $p > 0,05$.

Результати лікування оцінювали на момент завершення інтенсивної фази хіміотерапії (через 2 міс) за наступними показниками: частотою припинення бактеріовиділення, розсмоктування інфільтративних змін в легенях, динамікою клініко-лабораторних симптомів, частотою гепатотоксичних побічних реакцій.

Всі пацієнти були обстежені до початку та протягом інтенсивної фази протитуберкульозної хіміотерапії (1 раз в місяць і за показами при виникненні симптомів гепатотоксичних реакцій). Проводилось біохімічне дослідження крові з визначенням наступних показників: аланін амінотрансферази і аспартат амінотрансферази (АЛТ/АСТ), білірубін, γ -глутамілтранспептидази (ГГТ), лужної фосфатази (ЛФ), альбуміну. Ультразвукове дослідження (УЗД)

гепатобіліарної системи проводили за допомогою апарату ультразвукової діагностики TOSHIBA XAR-310.

Гепатотоксичними реакціями вважали такі реакції, коли в процесі лікування рівень АЛТ збільшувався як мінімум вдвічі [4]. Тяжкими побічними реакціями вважали такі, які проявлялись клінічними симптомами (нудота, блювота, втрата апетиту, слабкість, жовтяниця), підвищенням рівня АЛТ понад 5 разів від норми, підвищенням рівня прямого і загального білірубину, що вимагало відміни режиму хіміотерапії [4].

Оцінку достовірності відмінностей середньоарифметичних групових значень показників визначали за параметричними та непараметричними методами варіаційної та рангової статистики із застосуванням t-критерію Стьюдента-Фішера, U-критерію Уїлкоксона-Манна-Уїтні. За рівень достовірності приймали значення показника вірогідності різниці між групами (p) менше 0,05.

Робота виконана за кошти державного бюджету.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На початку лікування функціональні показники гепатобіліарної системи були зміненими майже у

половини хворих як основної, так і контрольної груп, і проявлялись тими чи іншими порушеннями: підвищенням показників ферментів цитолізу (АЛТ/АСТ), загального білірубину (прямого і непрямого), ферментів холестази (ГГТ і ЛФ), зниження рівня альбуміну. Ультразвукові ознаки ураження печінки, проявлялись гепатомегалією, зниженням або підвищенням ехогенності паренхіми та параметрів порталного кровотоку (табл. 1).

На початку лікування найчастіше визначали підвищення рівня γ -ГТП, АЛТ. УЗД ознаки ураження печінки визначали у більшості хворих.

Ефективність та переносимість лікування на кінець інтенсивної фази хіміотерапії наведено у табл. 2.

Як свідчать дані табл. 2, в результаті застосування модифікованого режиму хіміотерапії ефективність лікування виявилася вірогідно вищою за частотою припинення бактеріовиділення, зникнення клініко-лабораторних симптомів захворювання, розсмоктуванням інфільтративних змін в легенях ніж при використанні стандартного режиму хіміотерапії. Частота визначення гепатотоксичних реакцій, у тому числі тяжких, які привели до відміни протитуберкульозних препаратів, достовірно нижча ($p < 0,05$). Гепатотоксичні побічні реакції виникали в

Таблиця 1

Функціональний стан гепатобіліарної системи на початку лікування у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та/або С

Показники функціонального стану печінки	Кількість хворих			
	Основна група		Контрольна група	
	Абс.	%	Абс.	%
Підвищення рівня АЛТ/АСТ понад 40 од.	14	45,7	15	50,0
Підвищення рівня білірубину понад 20 ммоль/л	11	36,7	10	33,3
Підвищення рівня АЛТ/АСТ і білірубину	12	40,0	10	33,3
Підвищення рівня лужної фосфатази (ЛФ) понад 300 од/л	13	43,3	12	40,0
Підвищення рівня γ - ГТП понад 50 од/л	28	93,3	26	86,7
Зниження рівня альбуміну < 3,5 мг/моль	3	10,0	1	3,3
УЗД ознаки ураження печінки	18	60,0	16	53,3

Таблиця 2

Ефективність та переносимість хіміотерапії хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та/або С на кінець інтенсивної фази хіміотерапії (через 2 міс)

Показник ефективності лікування	Групи хворих				
	I група n=30		II група, n=30		
	Абс.	%	Абс.	%	
Частота припинення бактеріовиділення	22	73,3*	14	46,7	
Інфільтративні зміни у легенях	Зникнення	22	73,3*	14	46,7
	Зменшення	5	16,7	6	20,0
	Збільшення	1	3,3*	9	30,0
	Без змін	2	6,7	1	3,3
Клініко-лабораторні симптоми захворювання	Зникнення	24	80,0*	15	50,0
	Зменшення	3	10,0	3	10,0
	Збільшення	1	3,3*	9	30,0
	Без змін	0	0	1	3,3
Гепатотоксичні побічні реакції від протитуберкульозних препаратів	9	30,0*	16	56,7	
Тяжкі гепатотоксичні побічні реакції, які призвели до відміни протитуберкульозної хіміотерапії	1	3,3*	9	30,0	

Примітка. * — міжгрупове значення показника достовірно відрізняється, $p < 0,05$.

будь-який період інтенсивної фази хіміотерапії від 1 до 4 тижня. Негативні результати лікування були у достовірно меншого числа хворих при застосуванні модифікованого режиму хіміотерапії. Так у 30 % хворих контрольної групи відбувалось збільшення інфільтративних змін в легенях протягом інтенсивної фази на відміну від 3,3 % хворих основної групи ($p < 0,05$).

Підвищення ефективності лікування відбулось за рахунок безперервного лікування без відміни протитуберкульозної хіміотерапії внаслідок тяжких гепатотоксичних реакцій. В контрольній групі середній термін перерваного лікування 9 хворих становив ($16 \pm 2,1$) дні, протягом яких лікували токсичний гепатит до зниження рівня АЛТ і білірубину. В основній групі лікування було відмінено лише в одного хворого на 10 днів.

ВИСНОВКИ

Застосування модифікованого режиму хіміотерапії із включенням моксифлоксацину замість піразинаміду для I категорії у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та/або С дозволяє досягти підвищення частоти припинення бактеріовиділення на момент завершення інтенсивної фази хіміотерапії на 36,3 %, знизити частоту гепатотоксичних побічних реакцій на 47,1 % та зменшити тяжкість їх проявів, що забезпечує безперервне лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. 1. Лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией [Текст] / В. Н. Зими́на [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 11. – С. 3–9. 75].
2. 2. Петренко, В. І. Сучасний погляд на проблему поєднаної потрійної інфекції: туберкульозу, ВІЛ/СНІДу, гепатитів В і С [Текст] / В. І. Петренко // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 4 (11). – С. 5–11.].
3. 3. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. The role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus [Text] / J. R. Ungo [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 157. – P. 1871–1876.
4. 4. An official ATS statement : hepatotoxicity antituberculosis therapy [Text] / J. J. Saukkonen [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 174. – P. 935–952.
5. 5. An Updated Systematic Review and Meta-analysis on the Treatment of Active Tuberculosis in Patients With HIV Infection [Text] / F. A. Khan [et al.] // Clin Infect Dis. – 2012. – V. 55, № 8. – P. 45.].
6. 6. Di Perria, G. Moxifloxacin for the treatment of HIV-associated tuberculosis in patients with contraindications or intolerance to rifamycins: case report [Text] / G. Di Perria // J. Infect. – 2008. – V. 57, № 1 – P. 78–81.
7. 7. Hepatotoxicity in an African antiretroviral therapy cohort: the effect of tuberculosis and hepatitis B [Text] / C. J. Hoffmann [et al.] // AIDS. – 2007. – V. 21. – P. 1301–1308. J. V. 38, № 1. – P. 88–97.].
8. 8. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis [Text] / D. Yee [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 167. – P. 1472–1477.
9. 9. In vitro activity of moxifloxacin, gatifloxacin, linezolid against Mycobacterium tuberculosis [Text] / J. C. Rodrigues [et al.] // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2002. – Vol. 20, № 6. – P. 464–467.
10. 10. Lima, M. F. Hepatotoxicity induced by antituberculosis drugs among patients coinfecting with HIV and tuberculosis [Text] / M. F. Lima, H. R. Melo // Cadernos de Saude Publica. – 2012. – Vol. 28, № 4. – P. 698–708.
11. 11. Predictors of tuberculosis treatment outcomes [Text] / R. D. Orofino [et al.] // Bras. Pneumol. – 2012. – Vol. 38, № 1. – P. 88–97.
12. 12. Treatment strategies for HIV-infected patients with tuberculosis: ongoing and planned clinical trials [Text] / F. Blanc, D. V. Havlir [et al.] // J. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 196, suppl. 1. – P. 48.
13. 13. World Health Organization. Global tuberculosis report 2013 [Text]. – WHO: Geneva, 2013. – 216 p.