

УПРАВЛЕНИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ.

Др. Лига Кукша,

Заведующая отделением МЛУ-ТБ, заведующая ВОЗ Центра сотрудничества по обучению и исследованию МЛУ-ТБ, стационара «Центр туберкулеза и заболеваний легких» Рижской Восточной клинической университетской больницы

СОДЕРЖАНИЕ ПРЕЗЕНТАЦИИ

- Объяснение проблемы нежелательных реакций в ведении ЛУ ТБ
- Введение нежелательных реакций
- Медикаменты и дополнительные инструменты для введения нежелательных реакций
- Выводы

КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ГРУППАМ ПРЕПАРАТОВ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В СОСТАВЕ БОЛЕЕ ДЛИТЕЛЬНЫХ РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ МЛУ-ТБ

<p>А. препараты, используемые в первоочередном порядке</p>	<p>Levofloxacin or Moxifloxacin Bedaquiline Linezolid</p>	<p>Lfx Mfx Bdq Lzd</p>
<p>Б. препараты, включаемые в режим во вторую очередь</p>	<p>Cycloserine or Terizidone Clofazimine</p>	<p>Cs/Trd Cfz</p>
<p>Ц. препараты, добавляемые в режимы химиотерапии в случае невозможности использования препаратов из групп А и В:</p>	<p>Ethambutol Delamanid Pyrazinamide Imipenem-cilastatin or Meropenem Amikacin (or Streptomycin) Ethionamide or Prothionamide p-aminosalicylic acid</p>	<p>E Dlm Z Ipm-Cln Mpm Am(S) Eto/Pto PAS</p>

НЕОБХОДИМАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПЕРЕД НАЧАЛОМ ЛЕЧЕНИЯ

- Побочные заболевания или состояния, которые могут повлиять на переносимость лекарств
- Побочные явления до этого (получал ТБ медикаменты?)
- Аллергические реакции
- Клинические анализы крови и мочи
- Биохимический анализ крови: трансаминазы, билирубин, азот, креатинин, электролиты
- Аудиометрия

Таблица 14. Общее определение тяжести состояния

Степень 1 Незначительная	Степень 2 Умеренная	Степень 3 Тяжелая	Степень 4 Опасная для жизни
Транзиторный (временный) или незначительный дискомфорт (<48 часов); медицинского вмешательства/терапии не требуется.	От незначительного до умеренного ограничения деятельности* - может потребоваться определенная помощь; медицинского вмешательства/терапии не требуется или требуется	Выраженное ограничение деятельности*, обычно требуется определенная помощь; требуется медицинское вмешательство/терапия, возможна госпитализация	Предельное ограничение деятельности*, требуется серьезная помощь; требуется серьезное медицинское вмешательство, вероятность госпитализации или оказания помощи в

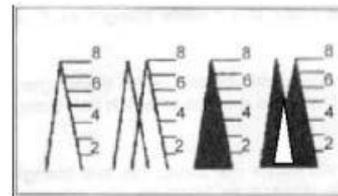
²¹ Шкала включает все термины, представленные в системе тяжести Отделения Микробиологии и Инфекционных Заболеваний (ОМИЗ) Национального Института Аллергии и Инфекционных Заболеваний (НИФИЗ) и избранные термины, представленные в Общих Критериях Терминологии Нежелательных Явлений (ОКТНЯ) Национального Института Рака (НИР) или другие шкалы.

ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ

- Lzd, Cs/Trd, H, S, Km, Cm, H, FQ, Pto/Eto, E
- Периферическая нейропатия — множественное поражение периферических нервов, эти структуры отвечают за передачу импульсов от центральной нервной системы к мышцам, коже и органам, проявляющееся периферическими вялыми параличами, нарушениями чувствительности, трофическими вегетососудистыми расстройствами преимущественно в дистальных отделах конечностей.
- Периферическая нейропатия крайне распространена у пациентов, принимающих линезолид

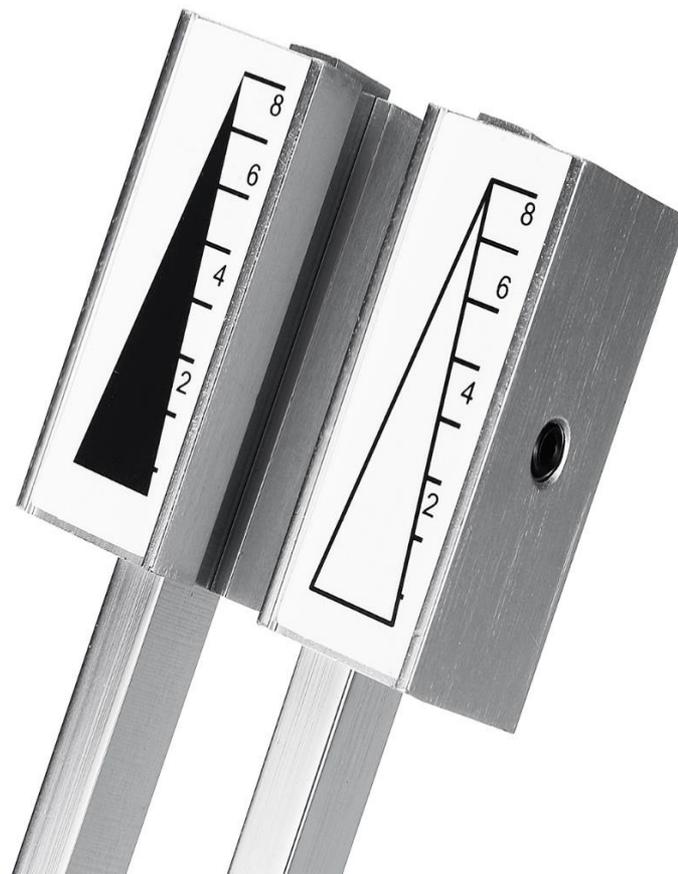


Камертон для невропатологов 128/64 Гц по Рюдель-Сейферу



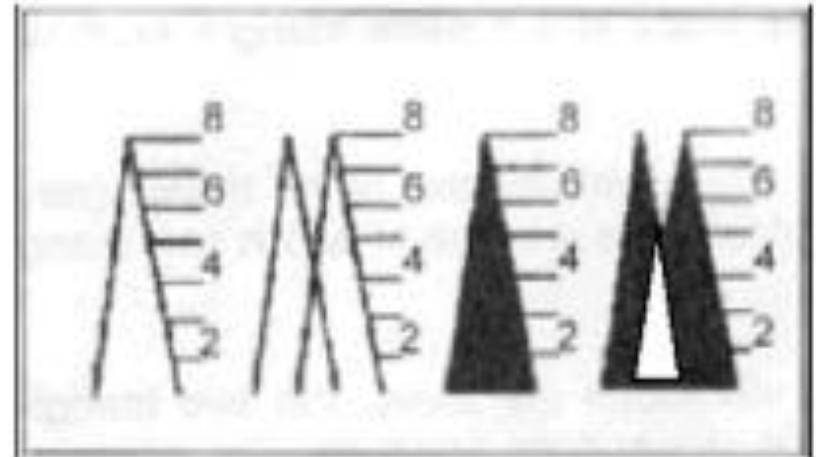
МОЖНО ПРИМЕНЯТЬ КАК В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ ТАК И В СТАЦИОНАРЕ

- Точный
- Занимает около 1 минуты
- Легко сделать
- Относительно дешево
- Легко дезинфицировать
- Можно повторно применять
- Легко передвигать



ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ

- Измерения 7/8 или 8/8 считаются нормальными
- 6 - следует рассмотреть возможную сенсорную невропатию;
- Если измерение ≤ 5 - признак дистальной (перчаточной) поли-невропатии.



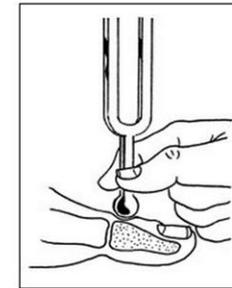
Периферическая нейропатия

Краткий скрининг на периферическую нейропатию

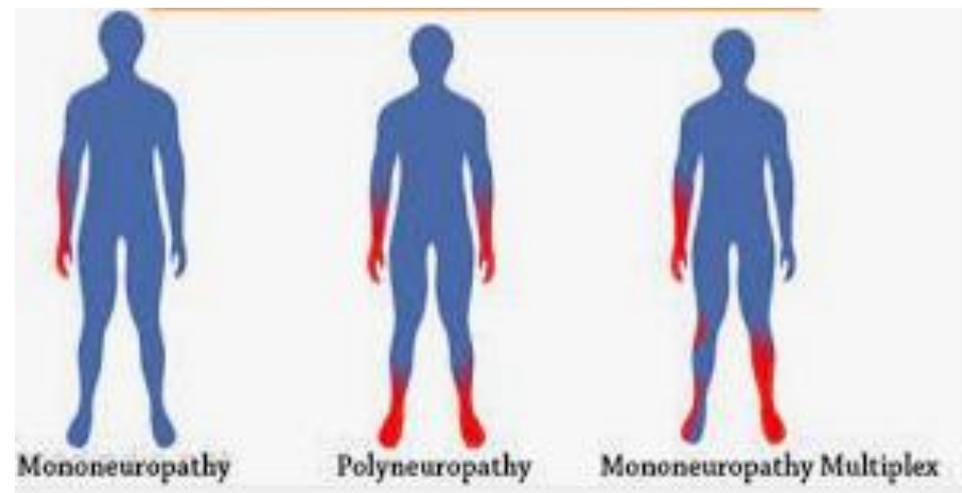
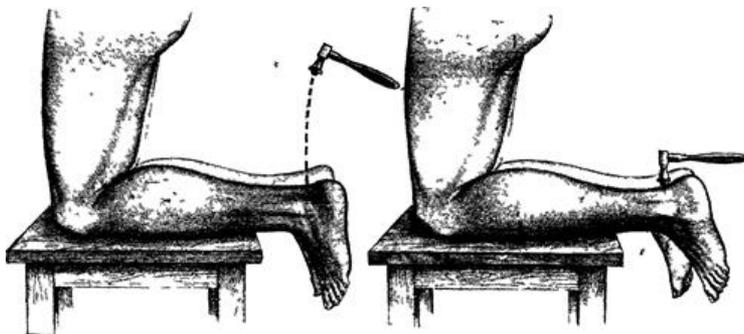
В норме	Легкий ----- Тяжелый									
00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10

Оценка объективных симптомов

Оценка восприятия вибрации



Оценка глубоких сухожильных рефлексов



Миелосупрессия

Lzd, AZT, ко-тримоксазол и/или острая кровопотеря, ТБ, дефицит железа

- определяется как снижение способности костного мозга производить клетки крови.
 - эритроцитов (анемия);
 - лейкоцитов (лейкопения);
 - тромбоцитов (тромбоцитопения).
- возникает, когда стволовые клетки в костном мозге:
 - Повреждены (например, вследствие химиотерапии или приема других препаратов),
 - Когда сам костный мозг перенасыщен (опухолевыми клетками или фиброзом)
 - Из-за недостаточности костного мозга (токсичные химические вещества, аутоиммунные заболевания).

Миелосупрессия, индуцированная линезолидом, у больных туберкулезом: Грузия

INT J TUBERC LUNG DIS 24(4):436–443
© 2020 The Union
<http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.19.0444>

Linezolid use for drug-resistant tuberculosis in Georgia: a retrospective cohort study

L. Mikiashvili,¹ M. Kipiani,¹ M. C. Schechter,² Z. Avaliani,¹ N. Kiria,¹ R. R. Kempker²

¹National Center for Tuberculosis and Lung Diseases, Tbilisi, Georgia; ²Division of Infectious Diseases, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, USA

- N = 100 пациентов с МЛУ/РР-ТБ с положительной культурой, получающих LZD в Грузии; средний возраст - 33 года; мужчины (82%); медиана ИМТ - 19,8 кг/м²;
- В целом у **4 (4%)** пациентов развилась цитопения, связанная с **LZD**:
- Применение LZD было досрочно прекращено у двух пациентов: у одного пациента с анемией (гемоглобин 8,0 г/дл) и у другого с анемией и тромбоцитопенией (гемоглобин 8,6 г/дл, тромбоциты 55х10⁹/л).
- Доза LZD была снижена до 300 мг/сут у двух пациентов из-за тромбоцитопении
- Все случаи анемии и тромбоцитопении разрешились, за исключением одного пациента, у которого тромбоциты не вернулись к нормальному уровню в последующие 5 месяцев (от 55 до 76х10⁹/л).
- Медиана времени до отмены LZD или снижения дозы из-за цитопении составила III дней.

Различные исследования демонстрируют частоту развития миелосупрессии в диапазоне от 4% до 48% среди больных туберкулезом, получавших линезолид.

ACCEPTED MANUSCRIPT

Safety of treatment regimens containing bedaquiline and delamanid in the endTB cohort

Catherine Hewison , Uzma Khan, Mathieu Bastard, Nathalie Lachenal, Sylvine Coutisson, Elna Osso, Saman Ahmed, Palwasha Khan, Molly F Franke, Michael L Rich ... [Show more](#)

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 5, 2020

VOL. 382 NO. 10

Treatment of Highly Drug-Resistant Tuberculosis INT J TUBERC LUNG DIS 24(10):1087-1094

© 2020 The Union
<http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.20.0115>

FOCUS ON BDQ

Francesca Conradie, M.B., B.Ch., Andreas H. Diaconescu, M.B., B.Ch., Daniel Everitt, M.D., An Erica Egizi, M.P.H., Joanna Moreira, B.Sc., Juliano

Genevieve H. Wills, M.Sc., Anna Bateson, Ph.D., Rom Mengchun Li, M.D., Morounfolu Olugbosi, M.D., and Michael

Setting up pharmacovigilance based on available endTB Project data for bedaquiline

N. Lachenal,¹ C. Hewison,² C. Mitnick,^{3,4} N. Lomtadze,⁵ S. Coutisson,¹ E. Osso,^{4,6} S. Ahmed,⁷ G. Leblanc,⁸ S. Islam,⁹ H. Atshemyan,¹⁰ P. Nair,¹¹ B. Kholikulov,¹¹ S. Aiylchiev,¹² K. Zarli,¹³ S. Adnan,¹⁴ A. Krisnanda,¹⁵ S. Padayachee,¹⁶ A. Stambekova,¹⁷ Y. Sahabuddinova,¹⁷ S. de Guadalupe Perea Moreno,¹⁸ A. Kumsa,¹⁹ A. Reshid,¹⁹ J. Makaka,²⁰ S. Abebe,²⁰ N. Melikyan,² K. J. Seung,^{4,21} U. Khan,²² P. Khan,²² H. Huerga,² M. Rich,^{4,21} F. Varaine²

Назначение эритропоэтина

- Лечение эритропоэтином не предназначено для пациентов, которым требуется немедленная коррекция анемии (4-й степени).
- Общий анализ крови следует повторять еженедельно (контроль артериальное давление)
- Прекратить при уровне гемоглобина более 12 г/дл. (не эффективен при дефиците железа)

Лечение эритропоэтином следует назначать с осторожностью при наличии:

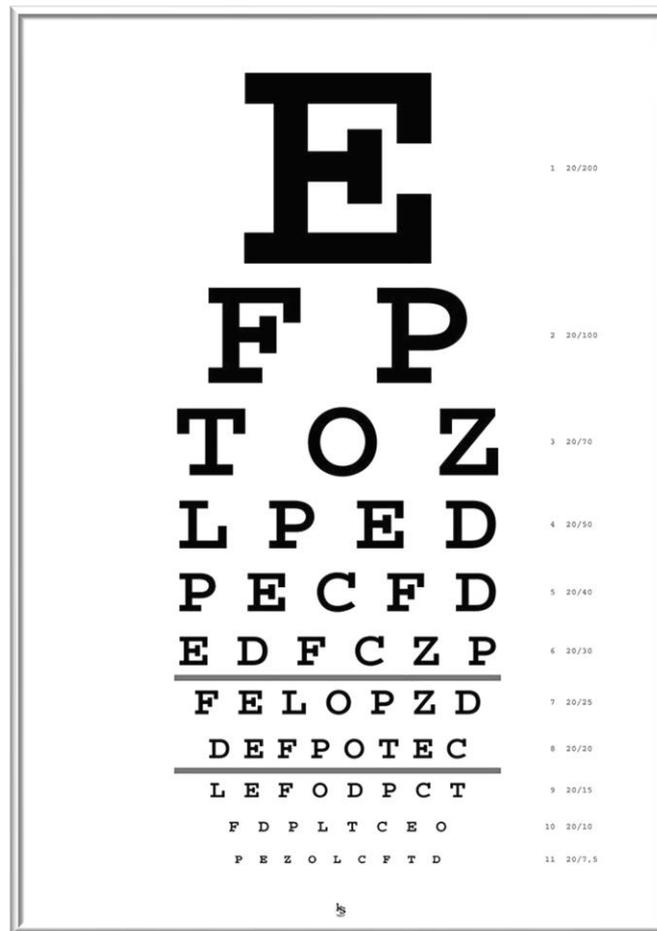
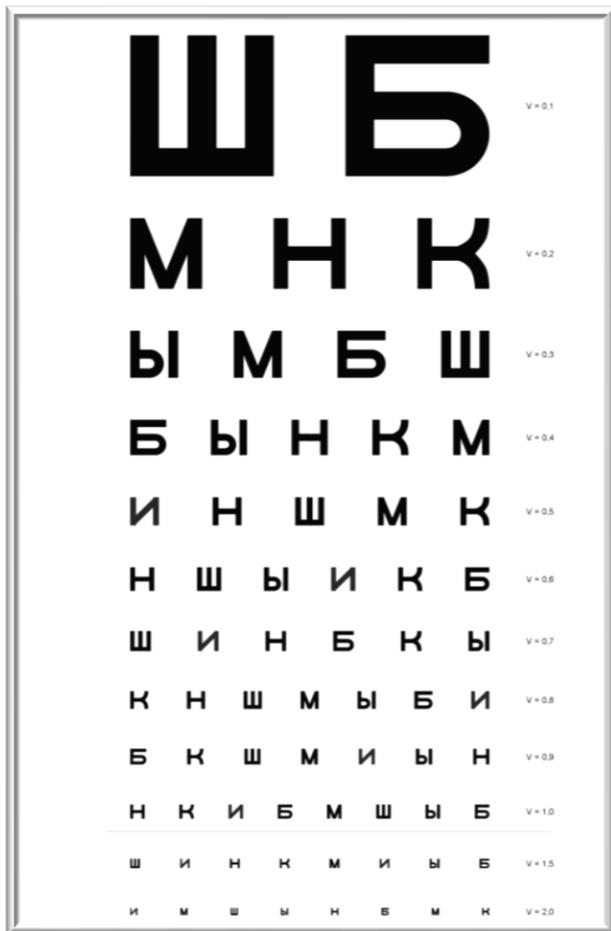
- Не леченной, неверно леченной или плохо контролируемой артериальной гипертензии;
- эпилепсии;
- тромбоцитоза;
- хронической печеночной недостаточности
- Гиперкалиемии.

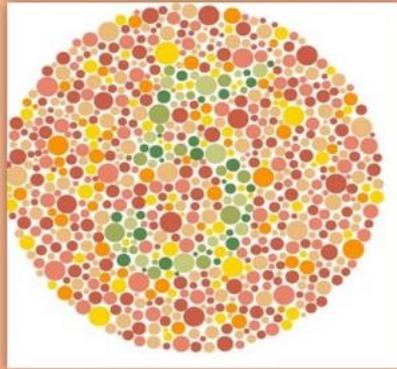
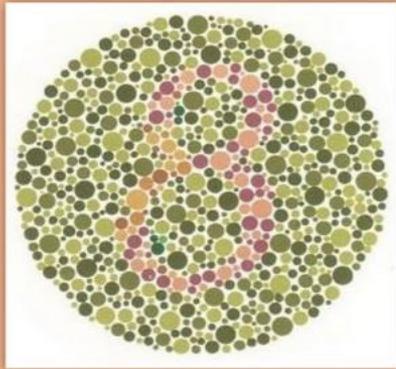
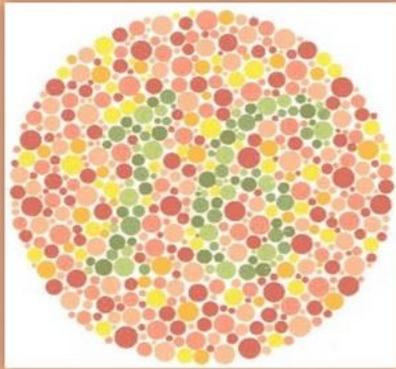
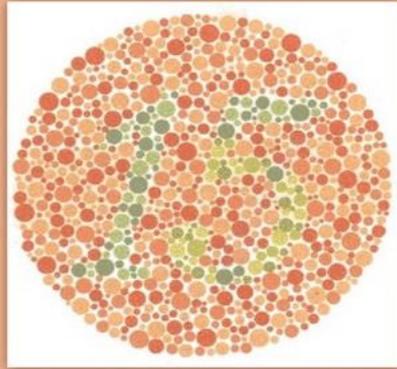
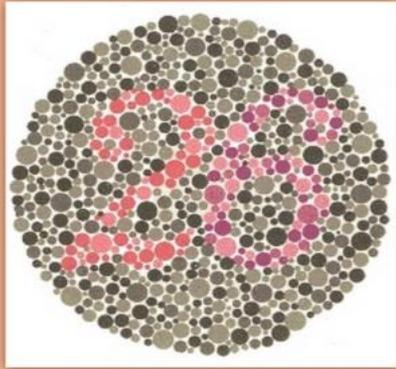
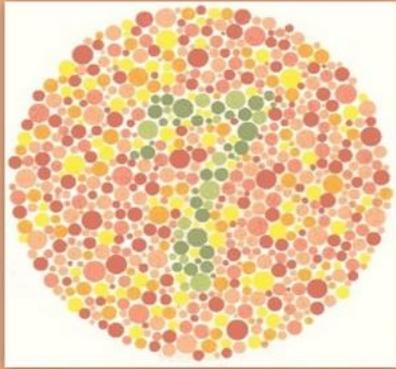
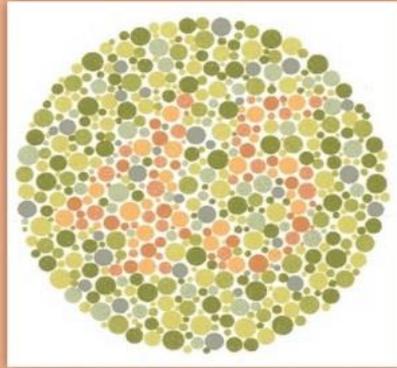
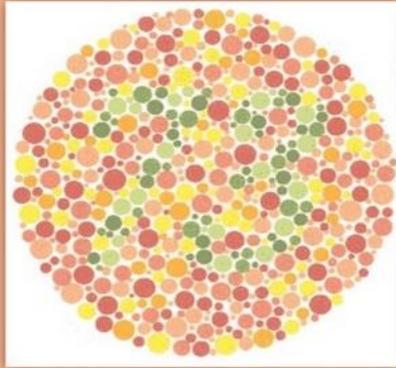
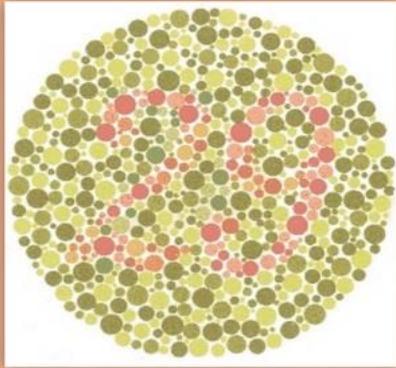
Форма выпуска: Предварительно заполненные шприцы с эпоэтином альфа по 10 000 МЕ или 40 000 МЕ/мл для хранения в условиях холодной цепи (от 2°C до 8°C). 150 МЕ/кг 3 раза в неделю или 450 МЕ/кг 1 раз в неделю подкожно или внутривенно.

НЕВРИТ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА

- Lzd, E, Eto/Pto, Cfz, рифабутин (и H)
- Другие возможные причины: ddl
- Линезолид является наиболее частой причиной.
- Пациенты, страдающие сахарным диабетом и заболеванием почек в прогрессирующей стадии подвержены высокому риску
- Рекомендуемая тактика лечения
 - Не назначайте повторно препарат, вероятно ставшей причиной нежелательной реакции (линезолид или этамбутол)
 - Направьте пациента на прием к офтальмологу
 - обычно проходит после отмены препарата, если препарат возможно отменить на раннем этапе.
 - Рассмотрите назначение дополнительных ПТП для усиления схемы лечения.

Тест на нарушение цветоощущение и проверка остроты зрения





ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ

- **Z, H, Cfz, PAS, Pto/Eto, Bdq, FQ, Amx/Clv**
- Другие причины: вирусные гепатиты (А, В, С), невирапин, многие другие препараты.
- Тошнота, рвота, желтуха и пониженный аппетит
- Незначительное повышение значений ферментов печени, особенно на начальном этапе, может быть связано с наличием ТБ, а не с побочным эффектом лечения.
- Обычно проходит после отмены препарата
- При сочетанной ВИЧ-инфекции, причиной может стать котримоксазол и невирапин

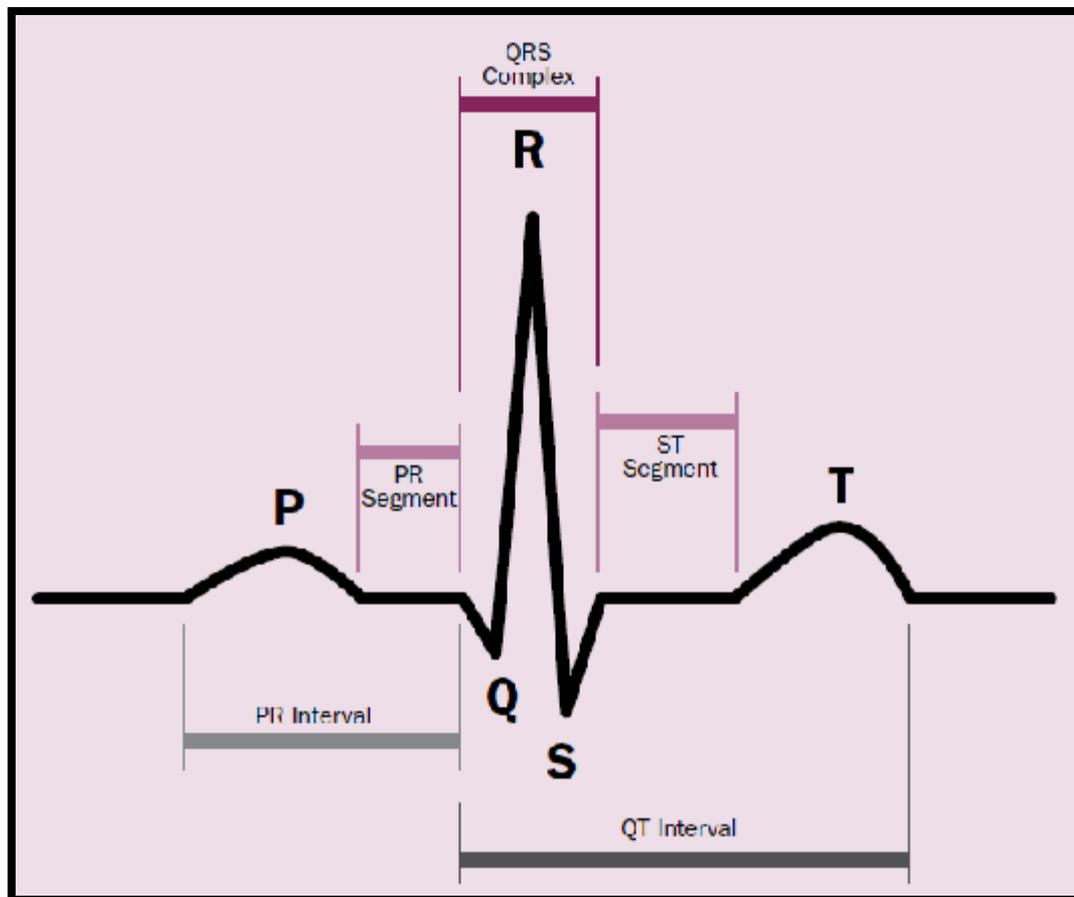
ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТА С УДЛИНЕНИЕМ QTС ИНТЕРВАЛОМ

- Деламамид **не рекомендуется** пациентам с содержанием альбумина в сыворотке крови $< 2,8$ г/дл
 - Деламамид метаболизируется при помощи альбумина и низкое содержание альбумина в крови может служить фактором риска развития побочных реакций
 - Восстановление нормального уровня альбумина проводится путем энтерального введения протеина
 - Если содержание альбумина в пределах 2,9-3,4 г/дл во время назначения Деламаида, контрольная ЭКГ должна проводиться 1х в неделю до нормализации уровня альбумина

ИЗМЕРЕНИЕ ИНТЕРВАЛА QT.

- Удлинение QTc может привести к желудочковой аритмии и внезапной смерти
- Интервал QT должны быть скорректированы на частоту сердечных сокращений и регулировать значение называют "QT-исправлена" (QTc). Предпочтительно, способ коррекции Фредерисии (QTcF).
- QTcF больше, чем 440 мс считается продленным.
- QTcF больше, чем 480 мс (или увеличение больше чем 60 мс по сравнению с исходным) требуется тестирование электролитов и более частый контроль ЭКГ.
- Интервал QTcF более 500 мс считается опасным

ОПРЕДЕЛЕНИЕ QT ИНТЕРВАЛА



- Нормальная величина QT интервала 0,45 с (450 мс) для женщин и 0,47 с (470 мс) для мужчин. Для расчета QT интервала рекомендуют использование формулы Fredericia

[Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. The end TB strategy WHO/HTM/TB/2014.11]

ADVERSE EFFECT	SUSPECTED AGENT(S) ^b	SUGGESTED MANAGEMENT STRATEGIES	COMMENTS
QT prolongation	Bdq, Dlm, fluoroquinolones, clarithromycin, clofazimine	<p>Any patient found to have a QTc value <u>greater than 500ms</u> should be managed carefully.</p> <ul style="list-style-type: none"> Repeat ECG and confirm the prolongation. Bedaquiline and delamanid are drugs that should be stopped for QTc value greater than 500ms. Consider <u>stopping other drugs that prolong the QT interval.</u> Check potassium, calcium and magnesium levels. Electrolyte levels should be maintained in the normal range in any patients with an elevated QT interval. It is suggested to maintain potassium levels of more than 4 mEq/l and magnesium levels of more than 1.8 mg/dl. Avoid other drugs that increase the QT interval. <p>Monitor the patient's renal and hepatic function and adjust the dose of fluoroquinolones if impairment is present.</p> <p>Consider suspension of fluoroquinolone if risk of torsades de pointes outweighs the benefits of the drug.</p> <p>Also see Annexes 4.1 and 4.2 for more information on QT interval monitoring with bedaquiline and delamanid</p>	<ol style="list-style-type: none"> The QT interval is measured from the end of the QRS complex to the beginning of the T wave on a standard ECG. The QT is corrected for heart rate, which is referred to as the QTc and calculated by most ECG machines. A normal QTc is generally <440ms. Values above QTc 440ms are referred to as prolonged. Patients with prolonged QTc are at risk for developing cardiac arrhythmias like torsades de pointes, which can be life threatening. Patients with QTc greater than 500ms are at the greatest risk for developing these arrhythmias. The fluoroquinolones cause prolongation of the QTc. Moxifloxacin and gatifloxacin cause the greatest QTc prolongation, while levofloxacin and ofloxacin have a lower risk. Currently, ECG monitoring prior to initiation and during MDR-TB therapy is only required with the use of bedaquiline, delamanid, or when two drugs known to prolong QT (e.g. moxifloxacin, clofazimine) are combined in the same regimen.
Haematological abnormalities	Lzd	<p>Stop linezolid if myelosuppression (suppression of white blood cells, red blood cells or platelets) occurs.</p> <p>Consider restarting with a lower dose of linezolid (300 mg instead of 600 mg) if myelosuppression resolves and if linezolid is considered essential to the regimen.</p> <p>Consider nondrug related causes of the haematological abnormality.</p> <p>Consider blood transfusion for severe anaemia.</p>	<ol style="list-style-type: none"> Haematological abnormalities (leukopenia, thrombocytopenia, anaemia, red cell aplasia, coagulation abnormalities, and eosinophilia) can rarely occur with a number of other anti-TB drugs. (See individual drug sheets, Part 3.) There is little experience with prolonged use of linezolid.

ЛЕЧЕНИЕ TORSADE DE POINTE (ПЛЯСКА ТОЧЕК)

- Не медицинские способы
 - Приостановить все медикаменты, которые могут удлинить интервал QT
 - Определить и корригировать сопутствующие факторы (гипокалиемия, гипомагнеземия)
- Медикаментозное лечение
 - Ввод магнезия обычно жизненно важна
 - Mg Sulfate в/в : 3г в/в потом 6-12 г/24ч
 - Добавить Калии (даже если уровень в норме, это ускоряет реполяризацию)
 - KCl 3 – 6 г/д

ПРЕДЛОЖЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- Наблюдение за пациентами, которые принимают несколько лекарств, которые продлевают QT.
- Определение уровня калия у пациентов с высоким риском более часто.
- Осторожность в случае поноса, рвоты, использования мочегонных средств, употребления алкоголя.
- Если удлинённый QTc → сульфат магния (п/о или в/в).
- Прекратите прием препарата, если QTc сохраняется более 500 мс, даже если у пациента нет симптомов.
- Сделайте ЕКГ (возможна аритмия), когда у пациента головокружение, обморок, сердцебиение.

ПСИХИАТРИЧЕСКИЕ ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Частые нетяжёлые

- раздражительность
- беспокойство
- изменения поведения

Средние и тяжёлые

- психоз
- суицидные попытки
- депрессия

ПСИХИАТРИЧЕСКИЕ ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

- Ведение случая при лёгких побочных явлениях
 - Наблюдение
 - Лечение (психологическая помощь, увеличение дозы пиридоксина до 300 мг, успокаивающие)
- Ведение случая при средних и тяжёлых побочных явлениях
 - снизить дозу или отменить медикамент
 - Лечение (консультация психиатра, антидепрессанты, антипсихотики, бензодиазепины при тревоге, увеличить дозу пиридоксина, психологическая помощь)

Некоторым больным против психотическое лечение проводится всё время ТБ лечения.

Психоз и суицидные попытки требуют неотложную медицинскую помощь и госпитализацию пациента

ГИПОКАЛИЕМИЯ

- Ведение случая

Может протекать бессимптомно

Причины:

- рвота и понос
- прямое воздействие аминогликозидов и капреомицина

Рекомендаций для скрининга:

- Определить группу пациентов с повышенным риском на гипокалиемию (сахарный диабет, ВИЧ, пониженный вес, возраст >50, и.т.д)
- Определить уровень K

пациентам с удлинённым QTc интервалом

пациентам с повышенным риском каждый месяц пока получают инъекционные или присутствуют другие факторы риска

пациентам без факторов риска каждый месяц первые 3 месяца, потом каждые 3 месяца пока получают инъекционные

TABLE 11.4 Commonly used ancillary medications (5)

INDICATION	DRUG
Nausea, vomiting, upset stomach	Metoclopramide, dimenhydrinate, prochlorperazine, promethazine, ondansetron (and other serotonin 5-HT ₃ receptor antagonist)
Heartburn, acid indigestion, sour stomach, ulcer	H ₂ -blockers (ranitidine, cimetidine, famotidine, etc.), proton pump inhibitors (omeprazole, lansoprazole, etc.). Avoid antacids because they can decrease absorption of fluoroquinolone
Oral candidiasis	Fluconazole, clotrimazole lozenges, nystatin suspension
Diarrhoea	Loperamide
Depression	Selective serotonin reuptake inhibitors (fluoxetine, sertraline), tricyclic antidepressants (amitriptyline)
Severe anxiety	Lorazepam, diazepam
Insomnia	Dimenhydrinate
Psychosis	Haloperidol, thiorazine, risperidone (Also include stocks of benzotropine or biperiden to prevent extrapyramidal effects.)
Seizures	Phenytoin, carbamazepine, valproic acid, phenobarbital
Prophylaxis of neurological complications of cycloserine and isoniazid	Pyridoxine (vitamin B ₆)
Peripheral neuropathy	Amitriptyline, gabapentin
Vestibular symptoms	Meclizine, dimenhydrinate, prochlorperazine, promethazine
Musculoskeletal pain, arthralgia, headaches	Ibuprofen, paracetamol, codeine
Cutaneous reactions, itching	Hydrocortisone cream, calamine, caladryl lotions
Systemic hypersensitivity reactions	Antihistamines (diphenhydramine, chlorpheniramine, dimenhydrinate), corticosteroids (prednisone, prednisolone, dexamethasone)
Bronchospasm	Inhaled beta-agonists (albuterol, etc.), inhaled corticosteroids (beclomethasone, etc.), oral steroids (prednisone, prednisolone), injectable steroids (dexamethasone, methylprednisolone)
Hypothyroidism	Levothyroxine
Electrolyte wasting	Potassium, magnesium and calcium replacement therapy (oral and intravenous formulations)

ПРИ ПОЯВЛЕНИИ ПОБОЧНЫХ ЯВЛЕНИЙ ОЦЕНИВАЕТСЯ :

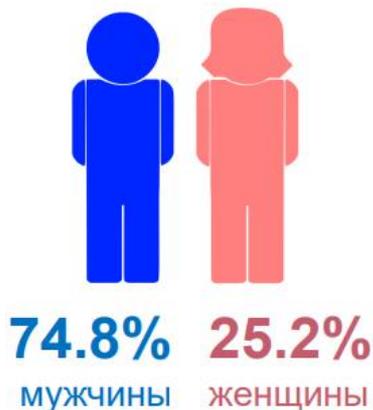
- Возможные другие причины
- Тяжесть и вид побочных явлений
- Время, когда проявляются побочные явления
- Дальнейший режим лечения, чтобы избежать развития лекарственной устойчивости
- Когда симптомы исчезают, своевременно возобновить отменённые медикаменты

ЧТО ДЕЛАТЬ ?

1. Неотложная помощь
2. Снизить дозу или прекратить приём медикаментов, вызывающи нежелательное явление
3. Если нельзя определить - прекратить все против ТБ лекарства
4. Возобновить ТБ лечение как только симптомы стихают.
5. Всё названное

Характеристики популяции исследования

По состоянию на конец декабря 2021 г. в страновых базах данных имелись данные о 2507 пациентах



25.2%
Получали лечение ранее

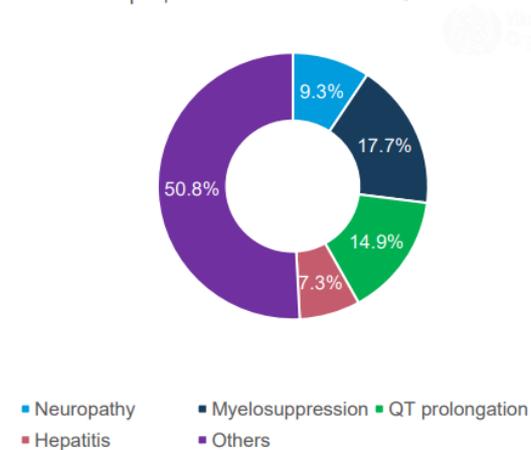
Частота возникновения и тип СНЯ

Частота возникновения варьировалась от 0 СНЯ на человеко-месяц в Азербайджане, Армении, Казахстане и Литве до 4,1 и 6,4 СНЯ на человеко-месяц в Латвии и Туркменистане

N=2507, 0,2% пациентов не имеют данных об анамнез ТБ

Страна	Число СНЯ	% людей со СНЯ	Частота СНЯ на 100 ч/м	Число набранных людей
Армения	0	0%	0.0	30
Азербайджан	0	0%	0.0	103
Беларусь	32	11%	1.5	300
Грузия	1	1%	0.1	92
Казахстан	6	4%	0.5	170
Кыргызстан	4	7%	1.3	57
Латвия	3	30%	4.1	10
Литва	0	0%	0.0	6
Республика Молдова	7	6%	0.9	111
Таджикистан	3	3%	0.5	107
Туркменистан	23	30%	6.4	76
Украина	165	13%	2.1	1252
Узбекистан	4	2%	0.3	193
Итого	248	10%	1.5	2507

Процент наиболее частых СНЯ



AUDIOMETRY IN THE MANAGEMENT OF DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS

Guidance
measures
introduction
regime
Multi/
Tuberculosis



The PIH Guide to the Medical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis

2nd Edition



FIELD GUIDE FOR THE MANAGEMENT OF DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS

2018



Проект endTB

Клиническое и Программное
Руководство по Лечению
Туберкулеза с Применением Новых
Противотуберкулезных Препаратов

Версия 4.0



ВАЖНО ПОМНИТЬ:

- Препараты второго ряда вызывают больше побочных эффектов, чем препараты первого ряда¹
- Направленное обучение персонала и пациентов^{1;2}
- Своевременное и агрессивное лечение НЯ³
- Побочные явления влияют на привлечение к лечению⁴
- Умение и **возможность** наблюдения и лечения НЯ а также неправильное их лечение может привести к развитию дополнительной устойчивости⁴
- И последовательно на эффективность лечения⁴

1. Sia IG et al. Mayo Clin Proc. 2011; 86: 348–361;

2. endTB Clinical and Programmatic Guide for Patient Management with New TB Drugs ;

3. Yang TW et al. Medicine (Baltimore). 2017; 96: e7482;

4. Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of DR-TB. 2014.

https://www.who.int/tb/publications/pmdt_companionhandbook/en/

