

КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ КАК МИРОВАЯ ТЕНДЕНЦИЯ ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ДЕТЕЙ

Н.И. Клевно¹, В.А. Аксенова¹, А.Д. Пахлавонова², А.В. Казаков²

COMBINED ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS AS A WORLD TREND TREATMENT FOR CHILDREN WITH TUBERCULOSIS

N.I. Klevno, V.A. Aksenova, A.D. Pakhlavonova, A.V. Kazakov

В статье представлен обзор литературы по применению комбинированных противотуберкулезных препаратов с фиксированными дозами (КПФД) в лечении больных туберкулезом. Приведены некоторые рекомендательные документы ВОЗ в отношении применения КПФД у детей. Представлен ассортимент разрешенных комбинированных препаратов в Российской Федерации и возможности их применения в режимах химиотерапии для лечения больных туберкулезом детей.

Ключевые слова: лечение туберкулеза, комбинированные противотуберкулезные препараты с фиксированными дозами, туберкулез у детей.

This article is based of literature reviews on the use of combined fixed-dose combinations (FDCs) in the treatment pulmonary tuberculosis. Some of the WHO guidance documents on the use of FDCs in children are provided. The assortment of permitted combined preparations in the Russian Federation and the possibility of their use in the regimens of chemotherapy for the treatment of children with tuberculosis are presented.

Key words: treatment of tuberculosis, antituberculous fixed-dose combinations (FDCs), children

Введение

Туберкулез остается одним из самых распространенных заболеваний в мире, в том числе высока его распространенность среди детского населения, и наша страна не исключение [1]. Возбудитель заболевания – микобактерии туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis*), благодаря наличию кислотоустойчивой оболочки очень устойчивы не только во внешней среде, но и в организме человека. Важным свойством МБТ является их способность к изменчивости морфологических свойств, формированию устойчивости к противотуберкулезным препаратам, которая закрепляется генетически, что создало серьезную проблему общественного здравоохранения во всем мире – распространение туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ.

Эти особенности возбудителя приводят к тому, что лечение больных туберкулезом – процесс очень долгий и требует комплексного подхода, включающего прежде всего этиотропную терапию – химиотерапию.

При этом необходимо соблюдать один из основных принципов химиотерапии – одномоментное назначение не менее четырех-шести противотуберкулезных препаратов в фазу интенсивной терапии.

Учитывая, что препараты должны назначаться с соблюдением необходимых дозировок на длительный промежуток времени, лечение, естественно, сопряжено с приемом пациентами большого количества таблеток, что особенно затруднительно для детей раннего и младшего возраста.

Упрощение процедуры приема лекарственных средств пациентами, соблюдение схемы химиотерапии как больными, так и медицинскими работниками, может быть связано с использованием комбинированных противотуберкулезных препаратов.

Цель исследования

Изучить возможность применения комбинированных противотуберкулезных препаратов в лечении детей на основе анализа литературных источников и нормативно-рекомендательных документов.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский Университет):

¹ НИИ фтизиопульмонологии.

² Кафедра фтизиопульмонологии и торакальной хирургии лечебного факультета.

Материалы и методы исследования

Материалом исследования послужили литературные источники, рекомендации Всемирной организации здравоохранения и нормативные документы, разрешающие применение комбинированных препаратов в лечении больных туберкулезом.

Обсуждение

Комбинированные препараты — это лекарственные формы, содержащие два и более активных фармакологических вещества. Новейшие достижения фармакологии позволяют успешно комбинировать противотуберкулезные препараты: в одной таблетке можно объединять два, три или даже четыре препарата первого ряда с соблюдением соответствующих дозировок.

Можно отметить некоторые преимущества комбинированных препаратов [22]:

- удобство применения для пациента (избавляет его память и внимание от необходимости составлять сложные комбинации из различных таблеток, глотать их «горстями» и т.д.);
- психологический и социальный комфорт (существенно проще проглотить одну таблетку, чем несколько);
- повышается приверженность лечению со стороны родителей и детей.

Кроме того, существуют «объективные» достоинства комбинированных препаратов:

- потенцирование действия (за счет однонаправленного эффекта ингредиентов, уменьшения инактивации лекарственного вещества в организме (подавление биотрансформации));
- снижение риска побочных эффектов препаратов;
- снижение риска формирования лекарственной устойчивости возбудителя к лекарственным препаратам.

В 1977 г. был впервые опубликован ведущий ВОЗ примерный Типовой перечень основных лекарственных средств [11]. Перечень обновляется и пересматривается каждые два года Комитетом экспертов ВОЗ по отбору и использованию основных лекарственных средств. В марте 2017 г. в штаб-квартире ВОЗ состоялось 21-е совещание Комитета экспертов, на котором было рассмотрено 92 заявки и добавлено в примерный перечень 55 лекарственных средств (30 – в основной перечень и 25 – в перечень для детей) [20]. В июне 2017 г. в перечень

внесли несколько новых лекарственных средств, в том числе для лечения туберкулеза у детей:

- деламанид и клофазимин (для лечения детей и подростков с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ);
- удобные для приема детьми комбинированные лекарственные формы с фиксированными дозами изониазида, рифампицина, этамбутола и пипразинамида (<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/essential-medicines-list/ru/>).

Нужно сказать, комбинированные препараты к применению в практическом здравоохранении рекомендованы ВОЗ давно. Начиная с 1984 г., особенно с 1988 г., ВОЗ и МСТБЛ (Международный союз по борьбе с туберкулезом и болезнями легких) рекомендуют в рамках стратегии DOTS (укороченные курсы химиотерапии под непосредственным контролем) переход от первичных режимов лечения туберкулеза, основанных на монокомпонентных препаратах, к режимам с использованием комбинированных препаратов с фиксированными дозами (КПФД) [11].

В 1993 г. были опубликованы Руководящие принципы лечения туберкулеза, разработанные ВОЗ, с рекомендациями применения комбинированных туберкулостатиков [20].

Периодически документы и рекомендации ВОЗ, касающиеся лечения туберкулеза, обновлялись, вносились дополнения по применению комбинированных препаратов. С 1999 г. появились КПФД, включающие в себя четыре компонента – препараты первого ряда [22].

В 2002 г. ВОЗ опубликовала Практические рекомендации для национальных программ по борьбе с туберкулезом по внедрению и использованию в лечении туберкулеза у детей комбинированных противотуберкулезных препаратов с фиксированными дозами [11]. Изданный документ нацелен на то, чтобы способствовать использованию комбинированных препаратов с фиксированными дозами при лечении туберкулеза у детей с сохраненной чувствительностью микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам, формированию режимов химиотерапии на основе двух-, трех- и четырехкомпонентных препаратов. В настоящем документе прописаны рекомендованные ВОЗ дозировки (табл. 1) и лекарственные формы КПФД, включенные в Типовой перечень основных лекарственных препаратов.

Таблица 1. Рекомендуемые дозировки основных противотуберкулезных препаратов

Наименование препарата (обозначение)	Действие препарата	Рекомендуемая доза (диапазон) в мг/кг веса больного	
		применение по ежедневной схеме	применение по прерывистой схеме (3 раза в неделю)
рифампицин (R)	бактерицидное	10 (8-12)	10 (8-12)
изониазид (H)	бактерицидное	5 (4-6)	10 (8-12)
пиразинамид (Z)	бактерицидное	25 (20-30)	35 (30-40)
стрептомицин (S)	бактерицидное	15 (12-18)	15 (12-18)
этамбутол (E)	бактериостатическое	15 (15-20)	30 (25-35)

Таблица 2. Комбинированные препараты с фиксированными дозами, включенные в Типовой перечень основных лекарственных препаратов (ВОЗ, 2002)

Наименование препарата (обозначение)	Форма выпуска	Дозировка при ежедневном приеме (мг)
рифампицин + изониазид (R H)	таблетки	150,0 +75,0 300,0 +150,0
	таблетки или упаковка гранул*	60,0 + 30,0
этамбутол + изониазид (EH)	таблетки	400,0 + 150,0
рифампицин + изониазид + пиразинамид (RHZ)	таблетки или упаковка гранул*	150,0 + 75,0 + 400,0 60,0 + 30,0 +150,0
рифампицин + изониазид + пиразинамид + этамбутол (RHZE)	таблетки	150,0 + 75,0 + 400,0 +275,0

Примечание: * применяются только у детей.

В последующих Практических рекомендациях ВОЗ дозы претерпели некоторые изменения, изониазид рекомендовано назначать в дозе 10 мг/кг массы тела (см. ниже).

Общеизвестно, что наиболее высокой активностью в отношении микобактерии туберкулеза (МБТ) обладают изониазид и рифампицин, поэтому стратегия современной химиотерапии пациентов с лекарственно-чувствительным туберкулезом строится на использовании сочетания именно этих препаратов с другими препаратами первого ряда (табл. 2).

В последующем во всех обновленных руководствах и рекомендациях ВОЗ в разделах лечения туберкулеза и профилактики туберкулеза у детей также указано на применение комбинированных препаратов с фиксированными дозами.

В 2010 г. Департамент «Остановить туберкулез» ВОЗ подготовил 4-е издание «Лечение туберкулеза: рекомендации» в полном соответствии с новой процедурой ВОЗ по подготовке руководства на основе доказательной базы [5]. В издании представлен ряд важных рекомендаций по лечению, в том числе подтверждаются прежние рекомендации по использованию противотуберкулезных комбинированных препаратов с фиксированными дозировками как дополнительные меры по предотвращению приобретения лекарственной устойчивости МБТ.

В декабре 2015 г. ВОЗ и Глобальный альянс по разработке противотуберкулезных лекарственных препаратов (TB Alliance) при поддержке со стороны UNITAID (Международный механизм закупки лекарств) обеспечили доступность удобных в применении КПФД для лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза у детей с массой тела менее 25 кг (взрослые дозировки можно использовать в случае, когда масса тела ребенка приближается к 25 кг):

- для интенсивной фазы лечения: 3 КПФД – комбинация трех препаратов с фиксированными дозами (рифампицин 75 мг + изониазид 50 мг + пиразинамид 150 мг);
- для поддерживающей фазы лечения: 2 КПФД – комбинация двух препаратов с фиксированными дозами (рифампицин 75 мг + изониазид 50 мг).

Разработка КПФД для детей проводилась в соответствии с пересмотренными дозировками, опубликованными во втором издании Руководства ВОЗ по лечению туберкулеза у детей для национальных программ по борьбе с туберкулезом (2014) (*Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children*, <http://www.who.int/tb/>).

Нужно отметить, что зарубежные публикации по применению в клинической практике КПФД для лечения больных туберкулезом отмечают большую приверженность лечению больных за счет уменьшения количества применяемых таблеток, упрощенного контроля со стороны врачей [15, 16, 15]. В то же время эффективность и безопасность применения противотуберкулезных КПФД не уступает разделительному приему этих же препаратов [19, 20].

Обзор статей на английском языке в период с 1987 по 2015 годы, в которых были проанализированы результаты лечения КПФД пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания из стран с высоким уровнем заболевания, показал: комбинированные препараты с фиксированными дозами, в сравнении с классическими монопрепаратами первого ряда в стандартных дозировках, одинаково эффективны при лечении туберкулеза органов дыхания [19].

В отечественной практике опыт применения КПФД невелик. На целесообразность применения комбинированных противотуберкулезных препаратов указывали И.В. Богдельникова и М.И. Перельман (1997 г.) «...Возможности антибактериальной терапии расширяют также разработка и более широкое применение новых форм многокомпонентных противотуберкулезных препаратов. Они высокоэффективны, обычно хорошо переносятся и значительно удобнее в использовании для больных и медицинского персонала. Применение комбинированных многокомпонентных препаратов может стать надежным способом проведения контролируемой терапии туберкулеза» [2].

Многими авторами публикаций в нашей стране по применению комбинированных противотуберкулезных препаратов у впервые выявленных больных туберкулезом [4, 6, 8], больных с рецидивами заболевания [7], как с бактериовыделением, так и без бактериовыделения, отмечено, что КПФД не уступают по

Таблица 3. Комбинированные противотуберкулезные препараты производства АО «АКРИХИН» для лечения детей и подростков

Наименование препарата-МНН (обозначение)	Форма выпуска	Дозировка (мг)
изониазид + пиразинамид (HZ)	таблетки	150,0 + 500,0
изониазид + пиразинамид + пиридоксина гидрохлорид (HZB6)	таблетки	150,0 + 500,0 + 15,0
Изониазид + этамбутол (HE)	таблетки	150,0 + 400,0
Изониазид + этамбутол + пиридоксина гидрохлорид (HEB ₆)	таблетки	150,0 + 400,0 + 15,0
изониазид + рифампицин + пиразинамид + этамбутол + пиридоксина гидрохлорид (HRZE B ₆)	таблетки	60,0 + 120,0 + 300,0 + 400,0 + 20,0

своей активности входящим в их состав компонентам при их раздельном применении. Комбинированные препараты обеспечивают более надежный контроль приема лекарственных средств, снижают риск передозировки отдельных противотуберкулезных препаратов, удобны при использовании в стационаре, особенно в амбулаторных условиях. Риск возникновения нежелательных явлений при приеме комбинированных препаратов ниже, их характер идентичен побочным эффектам отдельных противотуберкулезных препаратов. Авторы многих работ отмечают эффективное использование КПФД при лечении больных туберкулезом в интенсивную фазу химиотерапии, в т.ч. за счет снижения медикаментозной нагрузки и нежелательных явлений на препараты, приверженности лечению пациентов и контролируемому приему препаратов со стороны медицинского персонала [5, 7, 9].

В отдельных публикациях доказаны сопоставимость фармакокинетических показателей и соответствие доз комбинированных препаратов с противотуберкулезными препаратами, назначаемыми раздельно [9, 10].

К сожалению, практически все исследования по эффективности и безопасности применения комбинированных противотуберкулезных препаратов касаются взрослых больных туберкулезом. Во фтизиопедиатрической практике применение КПФД неоправданно ограничено. При этом все возможности назначения комбинированных препаратов в лечении туберкулеза у детей имеются.

Применение комбинированных противотуберкулезных препаратов регламентировано приказом Минздрава России от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания», где в разделе VIII «Общие положения химиотерапии туберкулеза» (п. 6) указано: «...в лечении больных туберкулезом могут использоваться комбинированные противотуберкулезные препараты...» [12].

Ассортимент комбинированных противотуберкулезных препаратов, разрешенных к применению на территории Российской Федерации, достаточно велик.

Комбинированные противотуберкулезные препараты представлены в основном таблетированными формами (92%), оставшиеся 8% составляют препараты для инъекци-

онного введения. Большинство препаратов являются отечественными (54,2% общего числа зарегистрированных комбинированных препаратов с учетом форм выпуска и дозировок). 45,8% препаратов производятся зарубежными фирмами (Индии – 33,3% и Германии – 12,5%). Лидирующая позиция в выпуске КПФД принадлежит АО «ХФК «Акрихин» (Россия) – 37,5% общего числа зарегистрированных комбинированных противотуберкулезных препаратов с учетом форм выпуска и дозировок [18].

АО «Химико-фармацевтический комбинат «Акрихин» является одним из ведущих предприятий фармацевтической отрасли. Около 38% препаратов, в том числе противотуберкулезных, включено в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств Минздрава. 83% выпускаемой продукции входит в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств и изделий медицинского назначения Правительства Российской Федерации [18].

Отечественные комбинированные противотуберкулезные препараты производства АО «АКРИХИН», которые входят в перечень ЖНВЛП и Анатомо-терапевтическую химическую классификацию (АТХ, код АТХ – J04 AM), рекомендованную ВОЗ, успешно можно использовать для лечения туберкулеза у детей, применяя в схеме I и III режимов химиотерапии как в фазу интенсивной терапии, так и в фазу продолжения. Перечень препаратов и дозировки представлены в таблице 3.

При назначении комбинированных препаратов необходимо добиваться соблюдения терапевтических дозировок, корректируя дозу включенных в состав КПФД противотуберкулезных препаратов в зависимости от веса пациента. Дозы препаратов должны соответствовать средним терапевтическим, принятым в нашей стране (таблица 4).

Помимо химиотерапии комбинированные противотуберкулезные препараты удобны для проведения превентивного противотуберкулезного лечения.

Для превентивного лечения детей старшего возраста и подростков можно использовать комбинацию КПФД: изониазид 150 мг + пиразинамид 500 мг (Фтизопирам®), изониазид 150 мг + пиразинамид 500 мг + пиридоксина гидрохлорид 15 мг (Фтизопирам®B₆). Для превентивного лечения детей старше 12 лет в отдельных случаях можно использовать комбинацию

Таблица 4. Дозировки основных противотуберкулезных препаратов

Наименование препарата	Дозировка в мг/кг массы тела (диапазон)	Допустимая доза (мг/сутки)
изониазид (H)	10 (7–15)	не более 600,0
рифампицин (R)	10 (15–20)	не более 600,0
пиразинамид (Z)	30 (30–40)	не более 2000,0
этамбутол (E)	20 (20–25)	не более 2000,0
стрептомицин (S)	15 (15-20)	не более 1000,0

Источник: Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у детей.

изониазид 150 мг + этамбутол 400 мг (Фтизоэтам®) и (или) изониазид 150 мг + этамбутол 400 мг + пиридоксина гидрохлорид 15 мг (Фтизоэтам®В₆).

Выводы

1. Использование двух-, трех- и четырехкомпонентных комбинированных противотуберкулезных препаратов с фиксированными дозировками не отменяет надлежащих процедур ведения каждого больного и лечения под контролем, что является необходимым условием успешного лечения, в конечном итоге – выздоровления пациента.
2. При одинаковой клинической эффективности комбинированные препараты позволяют снизить количество применяемых таблеток и тем самым облегчают соблюдение режима

химиотерапии как для пациентов, так и для врачей, повышают приверженность лечению.

3. Применение комбинированных препаратов снижает риск развития нежелательных явлений на препараты, следовательно, перерывов в лечении и вероятность развития штаммов МБТ с лекарственной устойчивостью.
4. Имеется достаточное количество противотуберкулезных комбинированных препаратов производства АО «АКРИХИН» для проведения химиотерапии и превентивного лечения детей и подростков.
5. Использование комбинированных препаратов с фиксированными дозами в детской фтизиатрической практике недостаточно и требует надлежащего клинического исследования и внедрения.

Литература

1. Аксенова В.А., Барышников Л.А., Севостьянова Т.А., Клевно Н.И. Туберкулез у детей в России и задачи фтизиатрической и общей педиатрической службы по профилактике и раннему выявлению заболевания // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 3 – С. 40-46.
2. Богадельникова И.В., Перельман М.И. Антибактериальная терапия туберкулеза легких: учебное пособие / под ред. И.В. Богадельниковой и М.И. Перельмана – М., 1997. – 80 с.
3. Зуев А.П., Мохирева Л.В., Юрченко Н.И. и др. Фтизоэтам и фтизопирам В₆ при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких с выделением микобактерий // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 5. – С. 44-52.
4. Келасова Н.В., Аксенова В.А. Эффективность лечения препаратом «ЛОМЕКОМБ» молодых больных туберкулезом легких // Врач. – 2007. – № 8. – С. 30-32.
5. Лечение туберкулеза: рекомендации. – 4-е изд. – ВОЗ, 2011. –185 с. – ISBN 978 92 4 454783 0 // www.who.int/.
6. Мишин В.Ю., Григорьев Ю.Г., Дитятков А.Е. Лечение впервые выявленных больных туберкулезом легких комбинированными таблетками с фиксированными дозами // Инфекции и антимикробная терапия. – 2001. – Т. 3. – № 2. – С. 58-60.
7. Мишин В.Ю., Кононец А.С., Голубева Л.И. и др. Эффективность комбинированного препарата протиокомб при лечении больных рецидивами туберкулеза легких // Туберкулез в России. Материалы 8-го Российского съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 441-442.
8. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г. и др. Эффективность и побочное действие комбинированного препарата ломекомб при химиотерапии впервые выявленных больных туберкулезом легких / Туберкулез легких с лекарственной устойчивостью возбудителя: учебное пособие для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
9. Мохирева Л.В., Хосева Е.Н., Каркач О.О. и др. Фармакоэпидемиологическое исследование воспроизведенных комбинированных противотуберкулезных препаратов и приверженности к ним врачей-фтизиатров в широкой клинической практике // Биомедицина. – 2011. – № 3. – С. 141-148.
10. Мохирева Л.В. Эффективность применения комбинированных противотуберкулезных препаратов у больных впервые выявленным туберкулезом легких: автореф. дис. ... док. мед. наук. – М., 2013. – 28 с.
11. Практические рекомендации для национальных программ по борьбе с туберкулезом по внедрению и использованию комбинированных противотуберкулезных препаратов с фиксированными дозами. ВОЗ.– 2002. –89 с.//http:// www.who.int /tb/.
12. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».
13. Парамонова Н.А., Крикова А.В., Мякишева Т.В., Ушивец Ж.В. Анализ ассортимента комбинированных противотуберкулезных препаратов, разрешенных к применению на территории Российской Федерации // Вестник Смоленской медицинской академии. – № 1. – 2010. – С. 163-164.

14. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 30 декабря 2009 № 2135-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств».
15. Al-Shaer M.H., Mansour H., Elewa H. et al. Treatment outcomes of fixed-dose combination versus separate tablet regimens in pulmonary tuberculosis patients with or without diabetes in Qatar // *BMC Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 17. – N. 1 – 118. DOI:10.1186/s12879-017-2231-1.
16. Aseffa A., Chukwu J.N., Vahedi M. et al. 4FDC Study Group. Efficacy and safety of “fixed dose” versus “loose” drug regimens for treatment of pulmonary tuberculosis in two high TB-burden African countries: a randomized controlled trial // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 20 – N. 11 (6). DOI:10.1371/journal.pone.0157434.
17. Connor J., Rafter N., Rodgers A. Do fixed-dose combination pills or unit-of-use packaging improve adherence. A systematic review // *Bulletin of the World Health Organization.* – 2004. – Vol. 12. – N. 82. – P. 935–939.
18. Gallardo C.R., Rigau Comas D., Valderrama Rodríguez A. et al. Fixed-dose combinations of drugs versus single drug formulations for treating pulmonary tuberculosis // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2016. – 7. DOI: 10.1002/14651858.CD009913.
19. Guidelines for the treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. – WHO/HTM/TB/2017.05.74. ISBN 978-92-4-155000-0.
20. Lienhardt C., Cook S.V., Burgos M. et al. Efficacy and safety of a 4-Drug Fixed-dose combination regimen compared with separate drugs for treatment of pulmonary tuberculosis. The Study C randomized controlled trial // *JAMA.* – 2011. – Vol. 305. – N. 14. – P. 1415–1423. DOI:10.1001/jama.2011.436.
21. Mahadeo R., Gounder S., Graham S. M. Changing from single-drug to fixed-dose combinations: experience from Fiji // *Public health action.* – 2014. – Vol. 4. – N. 3. – P. 169-173. DOI: 10.5588/pha.14.0024.
22. World Health Organization. Communicable Diseases Cluster. Fixed-dose combination tablets for the treatment of tuberculosis: report of an informal meeting held in Geneva, Tuesday, 27 April 1999. WHO/CDS/CPC/TB/99.267. – 45 p.

Сведения об авторах

Клевно Надежда Ивановна – ведущий научный сотрудник отдела туберкулеза у детей и подростков НИИ фтизиопульмонологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский Университет), доктор медицинских наук

Адрес: 127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4

Тел. + 7 (495) 681-92-36

e-mail: n.i.klevno@mail.ru

Аксенова Валентина Александровна – заведующая отделом туберкулеза у детей и подростков НИИ фтизиопульмонологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский Университет), доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4

Тел. + 7 (495) 681-92-36

e-mail: v.a.aksenova@mail.ru

Пахлавонova Азиза Дамировна – аспирант кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4

Тел. + 7 (926) 135-75-62

e-mail: azizapakhlavonova@yandex.ru

Казаков Алексей Владимирович – доцент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), кандидат медицинских наук

Адрес: 127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4

Тел. + 7 (495) 681-92-36

e-mail: alexeykazakov1982@yandex.ru