

УДК: 616-002.5-08:614.2

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.16>

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ мКРЛ У БОЛЬНЫХ С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОЙ ТУБЕРКУЛЕЗА И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ, ТЩАТЕЛЬНОГО МОНИТОРИНГА И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ

Ирада АХУНДОВА, канд. мед. наук,

Гюльзар АЛИЕВА, канд. мед. наук,

Айсель АСЛАНОВА, Кенуль КЕРИМОВА, канд. мед. наук,

Хадия ГАДЖИМАМЕДОВА

Министерство Здравоохранения Азербайджанской Республики

Научно-Исследовательский Институт Легочных Заболеваний,

г. Баку, Азербайджан.

*e-mail: akhundova.irada@gmail.com*

### Резюме.

**Цель.** Изучить частоту побочных нежелательных явлений при применении новых препаратов в схеме лечения больных с МЛУ ТБ и оценить эффективность новых укороченных схем лечения.

**Материал и методы исследования.** Новые укороченные схемы начали применять для лечения больных с МЛУ ТБ с сентября (МЮ) и февраля (ГС) 2020 г. в двух учреждениях. Было выявлено 225 МЛУ случаев. В схемах лечения Bdq, Lzd, Lfx, Cfz, Cs были назначены у 106 больным. Гендерный баланс: мужчины 58 (67,4%), женщины 28 (32,56%). Почти у 67 (79,76%) больных наблюдался двусторонний процесс с полостями распада, а у 17 (20,24%) больных процесс без распада. Основным побочным НЯ бедаквилина является кардиотоксичность, которая проявляется в удлинении QT интервала и увеличении QTcF (коэффициент Фридеричи) рассчитываемый при помощи формулы Фридеричи. Кардиотоксичность бедаквилина сохраняется после его приёма еще 6 месяцев, т.е. обладает кумулятивностью. В связи с чем при применении в режимах лечения бедаквилина исходно проводится электрокардиографическое (ЭКГ) исследование. При мониторинге лечения с бедаквилином в первый месяц проводится ЭКГ исследование после 14 дней, до конца курса лечения ежемесячно, после окончания курса в течение 3 месяцев. СНЯ были выявлены у 3 пациентов. Гипокалемия, миелосупрессия и гипергликемия отмечалось соответственно у 1-го больного. Периферическая нейропатия (средней тяжести) отмечалась у 7 больных.

**Результаты.** Конверсия культуры наблюдались у 63 больного (75%), которые принимали в режимах лечения Bdq, Lzd, Lfx, Cfz, Cs 9 месяцев. Время до конверсии посева  $\leq$  среднего (или медианы) составляло 10 (25%),  $\geq$  среднего (или медианы) 97 (75%) случаев. У остальных 16 (18%) больных выделение микобактерий сохранялись и дополнительное выявление резистентности к основным препаратам дали обоснование для удлинение курс лечения. Выбыли 5 (%) больных, эти больные были выписаны за нарушения внутрибольничного режима и принимали препараты лишь от 28 дней до 2 месяцев.

Удлинении QT интервала (0,48-0,51с) не отмечалась. Все продолжали курс с бедаквилином. Периферическая нейропатия (средней тяжести) имела место у 7 (8%) пациентов принимающих линезолид. Все больные (с легкой степенью тяжести нейропатии) продолжали курс с линезолидом. Этим больным до конца режима было назначена пиридоксин. Миелосупрессия отмечалась у 14 больных. У 10 из них была 1-я степень, у 3 больных - 2-я степень, только у 1 - 3-я степень миелосупрессии. Практически у всех получавших препарат клофазимин отмечалась темнокоричневый оттенок кожи. Исходы излечения и завершение курса составляло 63 (75%), неудача 16 (19%).

**Заключение.** Эффективность укороченных схем лечения больных МЛУ/ ТБ при включении в схему терапии новых противотуберкулезных препаратов – (Bdq, Lzd, Lfx, Cfz, Cs) оказалась достаточно высокой, побочные явления вовремя устранялись с помощью тщательного мониторинга. Более раннее сроки отмечались конверсия мокроты и закрытие полостей распада.

**Ключевые слова:** туберкулез, лекарственно-устойчивый туберкулез, укороченные схемы лечения, нежелательные явления, мониторинг.

**Summary. Experience of using mCRL in patients with drug-resistant TB and evaluation of treatment effectiveness and adverse effects**

**Objective.** To study the frequency of adverse events when using new drugs in the treatment regimen for patients with MDR-TB and evaluate the effectiveness of new shorter regimens.

**Material and methods of research.** New shortened regimens have been used for the treatment of patients with MDR-TB since September and February 2020 in two institutions (MJ and GS). 225 MDR cases were identified in the treatment regimens, Bdq, Lzd, Lfx, Cfz, Cs were prescribed to 106 patients. Gender balance: men 58 (67.4%), women 28 (32.56%).

Almost 67 (79.76%) patients had a bilateral process with decay cavities, and 17 (20.24%) patients had a process without decay. The main side effect of bedaquiline is cardiotoxicity, which manifests itself in prolongation of the QT interval and an increase in QTcF (Fridericia coefficient) calculated using the Fridericia formula. The cardiotoxicity of bedaquiline persists after taking it for another 6 months, i.e. has a cumulative effect. In this connection, with the use of bedaquiline in treatment regimens, an electrocardiographic (ECG) study is initially performed. When monitoring treatment with bedaquiline in the first month, an ECG study is performed after 14 days, before the end of the course of treatment is carried out monthly, after the end of the course for 3 months. SAEs were identified in 3 patients. Hypokalemia, myelosuppression and hyperglycemia were noted accordingly in the 1 patient Peripheral neuropathy (moderate) was observed in 7 patients.

**Results.** Culture conversion was observed in 63 patients (75%) who took Bdq, Lzd, Lfx, Cfz, Cs treatment regimens for 9 months. Time to culture conversion was  $\leq$  mean (or median) in 10 (25%) cases,  $\geq$  mean (or median) in 97 (75%) cases. In the remaining 16 (18%) patients, the isolation of mycobacteria persisted, and additional detection of resistance to the main drugs provided a rationale for prolonging the course of treatment. In 5 patients dropped out, these patients were discharged for violations of the nosocomial regimen and took drugs only from 28 days to 2 months. There was no prolongation of the QT interval (0.48-0.51 s). All continued the course with bedaquiline. Peripheral neuropathy (moderate) occurred in 7 (8%) patients taking linezolid. All patients (with mild neuropathy) continued the course with linezolid. These patients were prescribed pyridoxine until the end of the regimen. Myelosuppression was observed in 59 patients. 10 of them had grade 1, 3 had grade 2, and only 1 had grade 3 myelosuppression. Nearly all of those treated with clofazimine had a dark brown skin tone. Treatment outcomes and course completion were 63(75%), failure 16(19%).

**Conclusion.** The effectiveness of shortened treatment regimens for MDR/TB patients with the inclusion of new anti-TB drugs (Bdq, Lzd, Lfx, Cfz, Cs) in the treatment regimen turned out to be quite high, side effects were eliminated in time with the help of careful monitoring. In earlier terms, sputum conversion and closure of decay cavities were noted.

**Keywords:** tuberculosis, drug-resistant tuberculosis, shortened treatment regimens, unusual events, observation.

### **Rezumat. Experiența în utilizarea mCRL la pacienții cu tuberculoză rezistentă la medicamente și evaluarea eficacității monitorizării minunțioase și a evenimentelor adverse.**

**Scop.** Pentru a studia frecvența evenimentelor adverse în rezultatul utilizării a noilor medicamente în regimul de tratament al pacienților cu tuberculoză multidrogrezistentă (TB-MDR) și a evalua eficacitatea schemelor noi, scurte de tratament.

**Material și metode.** Noi regimuri mai scurte au început să fie utilizate pentru tratarea pacienților cu TB-MDR din septembrie (MJ) și februarie (GS) 2020 în două instituții. Au fost identificate 225 de cazuri cu TB-MDR. În schemele de tratament, Bdq, Lzd, Lfx, Cfz, Cs au fost prescrise la 106 pacienți. Echilibrul de gen: bărbați 58 (67,4%), femei 28 (32,56%). Aproape 67 (79,76%) pacienți au avut un proces bilateral cu cavități, iar 17 (20,24%) pacienți au avut un proces fără cavități. Principalul efect advers al bedaquilinei este cardiotoxicitatea, care se manifestă printr-o prelungire a intervalului QT și o creștere a QTcF (coeficientul Fridericia) calculat folosind formula Fridericia. Cardiotoxicitatea bedaquilinei persistă după ce a luat-o încă 6 luni, adică, este cumulativ. Prin urmare, atunci când bedaquilina este utilizată în regimurile de tratament, este efectuat inițial un examen electrocardiografic (ECG). La monitorizarea tratamentului cu bedaquilină în prima lună, se efectuează un examen ECG după 14 zile, până la sfârșitul cursului de tratament, lunar, după terminarea cursului timp de 3 luni. SAE au fost identificate la 3 pacienți. Hipokaliemia, mielosupresia și respectiv hiperglicemia au fost observate la 1 pacient. Neuropatia periferică (moderată) a fost observată la 7 pacienți.

**Rezultate.** Conversia culturii a fost observată la 63 de pacienți (75%) care au primit regimuri de tratament Bdq, Lzd, Lfx, Cfz, Cs timp de 9 luni. Timpul până la conversia culturii  $\leq$  medie (sau mediană) a fost de 10 (25%),  $\geq$  medie (sau mediană) 97 (75%) cazuri. La restul de 16 (18%) pacienți, izolarea micobacteriilor a persistat, și detectarea suplimentară a rezistenței la principalele medicamente a oferit o justificare pentru extinderea cursului de tratament. 5 (%) pacienți au abandonat, acești pacienți au fost externați pentru încălcări ale regimului spitalicesc și au luat medicamente doar de la 28 de zile la 2 luni.

Nu a existat o prelungire a intervalului QT (0,48-0,51s). Toată lumea a continuat cursul cu bedaquilină. Neuropatia periferică (moderată) a apărut la 7 (8%) pacienți care au luat linezolid. Toți pacienții (cu neuropatie ușoară) au continuat cursul cu linezolid. Acestor pacienți li s-a prescris piridoxină până la sfârșitul regimului. Mielosupresia a fost observată la 14 pacienți. 10 dintre ei aveau gradul I, 3 pacienți gradul II, doar 1 mielosupresie gradul III. Aproape toți cei care au primit medicamentul clofazimină aveau o nuanță a pielii maro închis. Rezultatele tratamentului și finalizarea cursului au fost 63 (75%), eșec în 16 (19%).

**Concluzie.** Eficacitatea schemelor scurte de tratament pentru pacienții cu MDR-TB atunci când noi medicamente antituberculoase (Bdq, Lzd, Lfx, Cfz, Cs) au fost incluse în regimul de tratament s-a dovedit a fi destul de mare, efectele secundare au fost eliminate în timp util prin monitorizare atentă. S-a observat conversia sputei și închiderea cavităților mai devreme.

**Cuvinte cheie:** tuberculoza, tuberculoza rezistentă la medicamente, regimuri de tratament scurte, evenimente adverse, monitorizare.

**Введение.**

*M. tuberculosis* приводит к гибели больше числа людей в мире, чем какой-либо другой возбудитель, а на туберкулез с лекарственной устойчивостью (ЛУ-ТБ) приходится одна треть летальных исходов, обусловленных антибиотикорезистентностью. Рифампицин-устойчивый туберкулез (РУ-ТБ) включает любую устойчивость *M. tuberculosis* к рифампицину (Rif), будь то монорезистентность, множественная лекарственная устойчивость (МЛУ), полирезистентность или широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ). Распространение РУ-ТБ представляет собой кризис в сфере здравоохранения и риск для здоровья людей во всем мире, приводит к тяжелым последствиям для заболевших. В 2018 г. в мире зарегистрировано и указано в отчетах 186 772 случая РУ-ТБ, из которых 97% пациентов получали лечение по схеме второй линии. Это составляет лишь треть от 484 тыс. пациентов, у которых, согласно оценкам, в 2018 г. развился РУ-ТБ. Предполагается, что от него умерло 214 тыс. человек.

РУ-ТБ не поддается лечению стандартным 6-месячным курсом препаратов первого ряда, эффективным для большинства пациентов с ТБ. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2011 г., пациенты с РУ-ТБ обычно получали пиразинамид (Z) и, по крайней мере, четыре основных противотуберкулезных препарата второго ряда, два из которых были бактерицидными (фторхинолоны и инъекционные ПТП) и два – бактериостатическими препаратами (циклосерин (CS)/теризидон, парааминосалициловая кислота (ПАСК), этионамид или (Ето)/протионамид (Pto)). Продолжительность такого режима составляет минимум 20 месяцев, поэтому его называют более длительным или обычным режимом ВОЗ 2011 г. Такой подход дает в целом невысокие результаты: в последнем Глобальном докладе ВОЗ по туберкулезу сообщалось, что лишь 56% пациентов с МЛУ/РУ-ТБ успешно прошли курс лечения, в то время как для 8% пациентов с МЛУ/РУ-ТБ лечение было неэффективным, 15% умерли, а 15% были потеряны для последующего наблюдения.

В марте 2019 г. ВОЗ выпустила подробные руководства по лечению РУ-ТБ с представлением приоритетной группировки ПТП на основе мета-анализа данных пациентов, в котором оценивалось влияние отдельных препаратов на результаты лечения РУ-ТБ, так называемой АВС-группировки. Для лечения РУ-ТБ следует отбирать не менее четырех основных ПТП: три из группы А (фторхинолон, бедаквилин (Bdq) и линезолид (Lzd)) и два из группы В (включая клофазимин (Cfz) и Cs). Если не-

возможно соблюсти требование по минимальному набору эффективных препаратов, то в лекарственную схему можно добавить средство из группы С (деламаид (Dlm), имипенем-циластатин, Ето/Pto, амикацин, ПАСК), чтобы довести общее число эффективных препаратов до четырех-пяти. Продолжительность такого лечения составляет примерно 18-20 месяцев.

Попытки сократить продолжительность лечения и использовать легче переносимую, более эффективную и менее дорогую комбинацию лекарственных средств предпринимаются с 1990-х годов. В результате была разработана достаточно стандартизированная схема лечения продолжительностью 9-12 месяцев и изучена на примере использования у выборочных пациентов в разных странах. Этот режим с применением инъекционного препарата второго ряда, фторхинолона, Ето, этамбутола, изониазида (высокодозного), Z и Cfz в течение 4 месяцев (с возможностью продления лечения до 6 месяцев, если у пациента сохранялся положительный мазок мокроты к концу четвертого месяца), с последующим 5-месячным лечением фторхинолоном, Cfz, этамбутолом и Z, приводил к безрецидивному излечению >85% пациентов, несмотря на возникновение побочных реакций, обычно связанных с используемыми лекарственными средствами. В 2016 г. ВОЗ проанализировала фактические данные об эффективности и безопасности укороченного режима лечения МЛУ-ТБ и выпустила условную рекомендацию по его применению. В 2019 г. программные данные об укороченном пероральном режиме с заменой инъекционного препарата второго ряда бедаквилином, как это проходило в плановом порядке в Южной Африке, побудили ВОЗ пересмотреть свои рекомендации по использованию стандартизированного укороченного режима. В общей сложности было изучено 10 152 учетные записи пациентов с РУ-/МЛУ-ТБ, начавших лечение туберкулеза в период с января по июнь 2017 г., чтобы оценить эффективность укороченного полностью перорального режима с применением бедаквилина. Анализ был проведен для сравнения эффективности укороченного полностью перорального режима с применением бедаквилина и укороченного стандартизированного режима химиотерапии с применением инъекционного препарата. На основе проведенного анализа ВОЗ подтвердила свою условную рекомендацию относительно укороченного перорального режима лечения МЛУ-ТБ с применением бедаквилина как варианта лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, отвечающих установленным критериям включения.

Модифицированные полностью пероральные короткие режимы лечения РУ-ТБ (мКРЛ), предложенные в рамках настоящего исследования, построены в соответствии с рекомендациями ВОЗ 2019 г. относительно состава схем и количества эффективных препаратов с использованием всех лекарственных средств из группы А, группы В и деламанида из группы С. Разница заключается в предложенной продолжительности лечения - 39 недель. Продолжительность лечения была выбрана на основании имеющихся данных о том, что стандартизированный укороченный режим лечения РУ-ТБ с применением инъекционного препарата не уступает более продолжительному режиму ВОЗ 2011 г., а полностью пероральный укороченный режим с применением Vdq безопасно улучшает результаты лечения пациентов по сравнению со стандартизированным укороченным режимом.

Приоритетами Национальной программы борьбы с туберкулезом в Азербайджане являются быстрый и адекватный охват нуждающегося населения новыми противотуберкулезными препаратами и применение новых укороченных схем лечения. С февраля 2020 г. в стране начали применять новые укороченные режимы для лечения больных с лекарственно устойчивым туберкулезом (МЛУ ТБ) содержащих противотуберкулезные препараты как бедаквилин, левофлоксацин, клофазимин, линезолид, циклосерин. Эта работа осуществлялась в соответствии с руководством ВОЗ, в том числе содержащимися в нем критериями для назначения бедаквилина, линезолида, левофлоксацина, клофазимина, циклосерина и рекомендациями относительно процедуры информированного согласия и активного фармаконадзора за побочными эффектами. Клинические исследования показали, что бедаквилин при добавлении к оптимизированному режиму МЛУ

ТБ, ускоряет конверсию культуры. При наличии побочных нежелательных явлений, они могут быть купированы посредством стандартного наблюдения, и лишь небольшому количеству пациентов, потребуется необходимость прекращения бедаквилина. Нежелательные явления (НЯ) определяется как любое неблагоприятное медицинское явление, возникшее у пациента, которому назначен фармацевтический препарат, и который необязательно имеет отношение к проводимому лечению. Следовательно, нежелательным явлением может быть любой неблагоприятный или непредусмотренный признак (включая изменение результата лабораторных исследований), симптом или заболевание, временно связанное с использованием медицинского средства, имеющее или не имеющее отношение к данному лекарственному средству.

#### Цель.

Изучить частоту побочных нежелательных явлений при применении новых препаратов в схеме лечения больных с Множественной Лекарственной Устойчивостью Туберкулеза (МЛУ ТБ) и оценить эффективность новых укороченных схем лечения.

#### Материал и методы исследования.

Новые укороченные схемы начали применять для лечения больных с МЛУ ТБ с сентября (Министерство Юстиции) и февраля (Министерство Здравоохранения) 2020 г., в двух учреждениях. Было выявлено 225 МЛУ случаев. Схемы лечения Vdq, Lzd, Lfx, Cfz, Cs были назначены 106 больным. Гендерный баланс: мужчины 58 (67,4%), женщины 28 (32,56%). 16 больных (15%) лечились ранее. Характеристика исследуемой популяции представлена на рисунке 1.

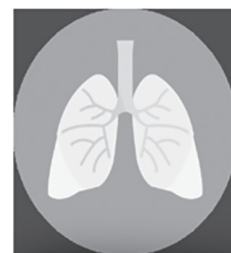
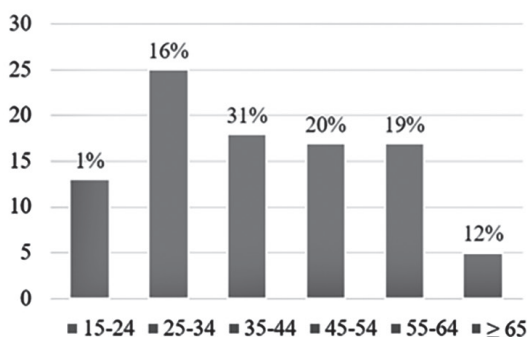
Почти у 67 (79,76%) больных наблюдался двусторонний процесс с полостями распада, а у 17 (20,24%) больных процесс без распада (рисунок 2).



**74,5%**  
мужчин

**25,5%**  
женщин

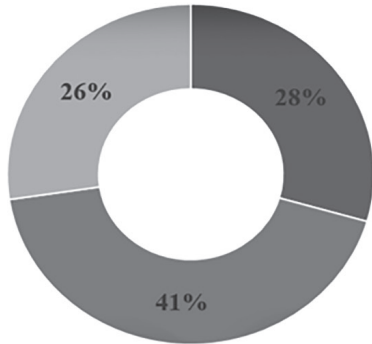
#### Исследуемая популяция в разбивке по возрастным группам



**15% лечились ранее**

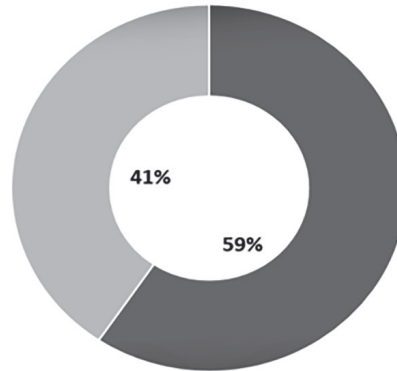
Рисунок 1. Характеристики исследуемой популяции (региональная когорта) N = 106

**Популяции исследования в разбивке по наличию полостей распада в легких**



- Односторонние
- Двусторонние
- Отсутствие полостей

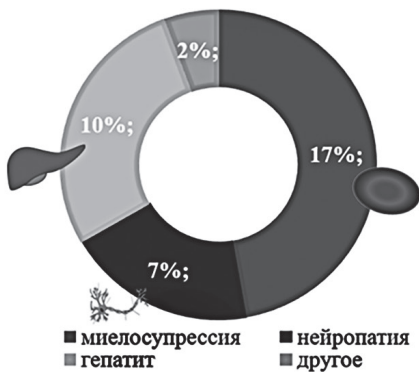
**Популяции исследования в разбивке по наличию патологии в легких по результатам РГ**



- 2 сторонний процесс
- 1 сторонний процесс

Рисунок 2. Исходные характеристики

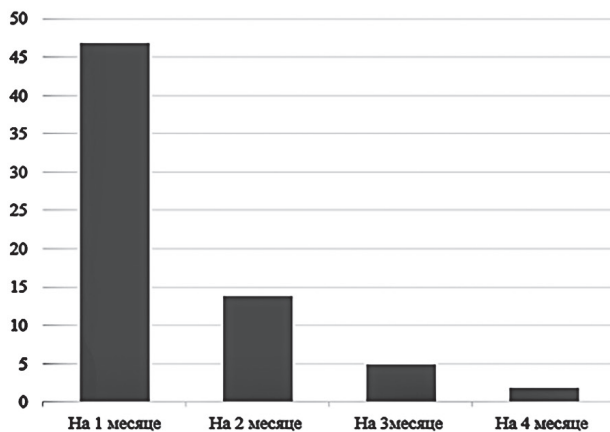
**ПРОЦЕНТ НАИБОЛЕЕ ЧАСТО РЕГИСТРИРУЕМЫХ НЯ**



Типы нарушений	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Миелосупрессия	10	3	3	1
Нейропатия	2	5		
Нарушение печеночной функции	1	7	2	
Гипокалемия			1	
Гипергликемия			1	

Рисунок 3. НЯ и СНЯ, возникшие в процессе лечения

**Негативация мокроты**



**Результаты лечения**



Время до конверсии посева  $\leq$  среднего (или медианы) составляло 10 (25%) ,  $\geq$  среднего (или медианы) 97 (75%) случаев

Рисунок 4. Эффективность лечения

Основным побочным нежелательным явлением (НЯ) бедаквилина является кардиотоксичность, которая проявляется в удлинении QT интервала и увеличении QTcF (коэффициент Фридеричи) рассчитываемый при помощи формулы Фридеричи. Кардиотоксичность бедаквилина сохраняется после его приёма еще 6 месяцев, т.е. обладает кумулятивностью. В связи с чем при применении в режимах лечения бедаквилина исходно проводится электрокардиографическое (ЭКГ) исследование. При мониторинге лечения с бедаквилином в первый месяц проводится ЭКГ исследование после 14 дней, до конца курса лечения ежемесячно, после окончания курса в течение 3 месяцев. Серьезные нежелательные явления (СНЯ) были выявлены у 3 пациентов. Гипокалемия, миелосупрессия и гипергликемия отмечалось соответственно у 1-го больного. Периферическая нейропатия (средней тяжести) отмечалась у 7 больных (рисунок 3).

### Результаты.

Конверсия культуры наблюдались у 63 больного (75%), которые принимали в режимах лечения Bdq, Lzd, Lfx, Cfz, Cs 9 месяцев. Время до конверсии посева  $\leq$  среднего (или медианы) составляло 10 (25%),  $\geq$  среднего (или медианы) 97 (75%) случаев. У остальных 16 (18%) больных выделение микобактерий сохранялись и дополнительное выявление резистентности к основным препаратам дали обоснование для удлинения курса лечения. Выбыли 5 (%) больных, эти больные были выписаны за нарушения внутриведомственного режима и принимали препараты лишь от 28 дней до 2 месяцев (рисунок 4).

Удлинении QT интервала (0,48-0,51с) не отмечалась. Все продолжали курс с бедаквилином. Периферическая нейропатия (средней тяжести) имела место у 7 (8%) пациентов принимающих линезолид. Все больные (с легкой степенью тяжести нейропатии) продолжали курс с линезолидом. Этим больным до конца режима было назначена пиридоксин. Миелосупрессия отмечалась у 14 больных. У 10 из них была 1-я степень, у 3 больных - 2-я степень, только у 1 - 3-я степень миелосупрессии. Практически у всех получавших препарат клофазимин отмечалась темнокоричневый оттенок кожи. Исходы излечения и завершение курса составляло 63 (75%), неудача 16 (19%).

### Заключение

Эффективность укороченных схем лечения больных МЛУ/ ТБ при включении в схему терапии новых противотуберкулезных препаратов – (Bdq, Lzd, Lfx, Cfz, Cs) оказалась достаточно высокой, побочные явления вовремя устранялись с помощью тщательного мониторинга. В более ранние сроки отмечались конверсия мокроты и закрытие полостей распада.

### Литература

1. WHO. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis*, 2011 update, WHO, 2011.
2. WHO. *Consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment*. 2019.
3. Ahmad N., et al. *Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: An individual patient data meta-analysis*. *Lancet*. 2018;392:821–834. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31644-1.
4. Van Deun, A., et al., *Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2010. 182(5): p. 684-692.
5. Trebucq A., et al. *Short-Course Regimen for Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Decade of Evidence*. *J Clin Med*. 2020 Jan; 9(1): 55. doi: 10.3390/jcm9010055
6. Kuaban, C., et al., *High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon*. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2015. 19(5): p. 517-524.
7. Piubello A, H.S., Souleymane MB, Boukary I, Morou S, Daouda M, et al., *High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses*. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* , 2014. 18(10): p. 1188–94.
8. Aung, K.J.M., et al., *Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients*. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014. 18(10): p. 1180-1187.
9. World Health Organization, *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment. Drug-resistant tuberculosis treatment*. 2020, World Health Organization: Geneva.
10. Rapid Communication: *Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis*, WHO, 2019.
11. Nunn AJ et al. *A trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis*. *N Engl J Med*. 2019; 380: 1201-1213