

ПРИМЕНА АНТИТУБЕРКУЛОТИКА (АТЛ) ДАНАС

Рашић Ј.¹, Јанићијевић-Худомал С.¹, Рашић Д.², Букумирић З.¹, Станојевић З.¹

¹Институт за фармакологију са токсикологијом, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

²Интерна клиника, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

THE USE OF ANTITUBERCULOSIS DRUGS (ATD) TODAY

Рашић Ј.¹, Јанићијевић-Худомал С.¹, Рашић Д.², Букумирић З.¹, Станојевић З.¹

¹Institute of Pharmacology and toxicology, Medical Faculty Priština, Kosovska Mitrovica

²Internal clinic, Medical Faculty Priština, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

The World Health Organization (WHO) declared tuberculosis (TB) a global emergency in recognition of its growing importance as public health problem. In response to this situation WHO in 1990 was developed new strategy and framework for effective TB control, which was called „DOTS“. The aims of treatment of TB are: to cure the patient of TB, to prevent death from active TB or its late effects, to prevent relapse of TB, to decrease transmission of TB to others, and to prevent the development of acquired drug resistance. Antituberculosis drugs (ATD) are antibiotics and synthetic drugs used in the treatment of tuberculosis and other diseases caused by microorganisms of the genus *Mycobacterium*. The essential ATD are: isoniazid (H), rifampicin (R), pyrazinamid (Z), streptomycin (S), ethambutol (E), and thioacetazone (T). The reserve ATD are: amikacin (Am), kanamycin (Km), capreomycin (Cm), ciprofloxacin (Cx), ofloxacin (O), cycloserine (Cs), ethionamide (Et), protionamide (Pt), and p-aminosalicylic acid (PAS). The regimen recommended for each patient depends on the diagnostic category for each patient. There are several possible regimens. A TB treatment regimen consists of two phases: an initial phase and a continuation phase.

Key words: Tuberculosis (TB), The antituberculosis drugs (ATD), TB treatment regimens.

САЖЕТАК

Светска Здравствена Организација (СЗО) прогласила је туберкулозу (ТБ) глобалном опасношћу као одговор на пораст њеног значаја као јавног здравственог проблема. Као одговор на ову ситуацију СЗО је још 1990. године развила нову стратегију и оквир за делотворну контролу ТБ, чије је заштићено име „ДОТС“. Циљеви лечења ТБ су: да излечи оболелог од ТБ, да спречи умирање од ТБ или њене касне последице, да спречи рецидив ТБ, да смањи преношење ТБ другима, и да спречи развој резистенције на лекове. Анти tuberculotici (АТЛ) су антибиотици и синтетски лекови који се примењују у лечењу туберкулозе и других обољења изазваних микроорганизмима из рода *Mycobacterium*. Основни АТЛ су: изониазид (Х), рифампицин (Р), пиразинамид (З), стрептомицин (С), етамбутол (Е) и тиоацетазон (Т). Резервни АТЛ су: амикацин (Ам), канамицин (Км), капуреомицин (Цм), ципрофлоксацин (Цц), офлоксацин (О), циклосерин (Цс), етионамид (Ет), протионамид (Пт) и п-аминосалицилна киселина (ПАС). Препоручени режим за сваког пацијента зависи од дијагностиковане категорије за сваког пацијента. Постоји неколико могућих режима. Режији лечења ТБ састоје се из две фазе: иницијалне и продужене фазе.

Кључне речи: Туберкулоза (ТБ), Анти tuberculotici (АТЛ), Режији лечења ТБ.

УВОД

Туберкулоза (ТБ) је заразна болест која прати човечанство од давнина. Отприлике једна трећина становништва света заражена је са *Mycobacterium tuberculosis* (1). Према проценама Светске здравствене организације (СЗО) сваке године се открије преко 8 милиона нових случајева ТБ, а око 2 милиона умире од ове болести (2).

Више од 90% случајева ТБ региструје се у земљама у развоју, од тога 75% случајева припада економски продуктивним старосним групама (15-50 година) (3).

Главни разлози за све веће глобално оптерећење ТБ-ом су:

- сиромаштво, као и ширење јаза између богатих и сиромашних у разним популацијама;

- небрига (неодговарајуће откривање случајева, дијагностика и лечење);
- колапс здравствене инфраструктуре у земљама које су преживеле више економских криза;
- утицај пандемије ХИВ-а (4, 5).

СТРАТЕГИЈА ЗА ЕФИКАСНУ КОНТРОЛУ ТБ

СЗО је прогласила ТБ глобалном опасношћу због тога што је контрола над ТБ у многим деловима света изгубљена (6). Као одговор на ову глобалну опасност СЗО је још 1990. године развила нову стратегију и оквир за делотворну контролу ТБ, чије је заштићено име "ДОТС" (7, 8). Од највећег је значаја за успешну контролу ТБ да здравствени радници лече оболеле од ТБ у оквиру Националног програма за ТБ (НТП) (9, 10).

Према препорукама СЗО наша земља је основала "Национални програм за ТБ" још 1998. године (11).

Пакет мера за контролу ТБ

Стратегија ДОТС подразумева:

- прихватање Националног програма за ТБ од стране владе;
- откривање случајева помоћу испитивања размаза спутума микроскопом код свих сумњивих на ТБ у општој здравственој служби;
- стандардизовану краткотрајну хемотерапију бар за све случајеве ТБ са позитивним размазом спутума, под непосредним надзором;
- редовно и непрекидно снабдевање свим основним лековима против ТБ;
- систем праћења за надзор и вредновање програма (12, 13).

Циљеви контроле ТБ

Циљеви контроле ТБ су:

- да се излечи 85% откривених нових случајева ТБ са позитивним размазом спутума, и
- да се открије 70% постојећих случајева ТБ са позитивним размазом спутума (14).

Крајњи циљеви контроле ТБ

Крајњи циљеви контроле ТБ били би:

- да се смање морталитет, морбидитет и преносење болести, и
- да се спречи развој резистенције на лекове.

Ефикасан НТП има високу стопу излечења, низак ниво стечене резистенције на лекове и на крају високу стопу откривања случајева.

ДЕФИНИЦИЈЕ СЛУЧАЈЕВА

Одреднице дефиниција случајева

Националним програмом се дефинишу случајеви ТБ на основу:

- локализације болести (плућна и ванплућна ТБ);
- тежине болести (тешка, мање тешка и некомпликована ТБ);
- бактериолошког налаза (позитивни микроскопски и култивацијом, само култивацијом и негативни случајеви ТБ), и
- података о ранијем лечењу ТБ (лечење након прекида, неуспешно лечење, рецидив) (11).

Дефиниције случајева

Новооболели - болесник који никада није био лечен од ТБ или је лечен краће од четири недеље.

Рецидив (повозна појава болести) - болесник кога је лекар некада раније, после комплетног лечења једном курсом хемотерапије, прогласио излеченим од маког облика ТБ, а који поново има позитиван размаз спутума.

Неуспешно лечење - болесник коме је у току лечења размаз остао или поново постао микроскопијом позитиван пет или више месеци после почетка лечења. То је такође и болесник који је пре започињања лечења

имао негативан размаз, а који је постао позитиван после другог месеца лечења.

Лечење после прекида - болесник који прекида лечење током два или више месеца и поново се обраћа здравственој служби са позитивним размазом спутума.

Случај хроничне ТБ - болесник коме размаз остане или поново постане позитиван по завршетку режима поновног лечења под пуним надзором (15, 16).

ЛЕКОВИ ПРОТИВ ТБ (АНТИТУБЕРКУЛОТИЦИ-АТЛ)

Данас се ТБ успешно лечи применом анти-туберкулотика (АТЛ) тј. антибиотика или хемотерапеутика, који бактерицидно или бактериостатски делују на бациле ТБ. Подељени су на основне АТЛ (АТЛ првог реда) и споредне, резервне АТЛ (АТЛ другог реда) (17, 18).

Основни АТЛ

Основни АТЛ су: изониазид (Х), рифампицин (Р), пиразинамид (З), стрептомицин (С), етамбутол (Е) и тиоацетазон (Т) (19). Изониазид и рифампицин су најмоћнији бактерицидни лекови, активни против свих популација бацила ТБ. Пиразинамид и стрептомицин су такође бактерицидни против извесних популација бацила ТБ. Пиразинамид је активан у киселој средини унутар макрофага, а стрептомицин против ванћелијских бацила ТБ који се брзо размножавају. Етамбутол и тиоацетазон су бактериостатски лекови који се користе заједно са моћнијим бактерицидним лековима да би се спречила појава резистентних бацила (20,21).

Основни АТЛ и њихове препоручене дозе приказани су у табели 1.

Табела 1. - Основни лекови против ТБ (АТЛ првог реда).

Основни лекови против ТБ (скраћенице)	начин деловања	Препоручене дозе (мг/кг)		
		свакодн.	интермитентне	
			3x недељ.	2x недељ.
изониазид (Х)	бакт.-цидан	5 (4-6)	10 (8-12)	15 (13-17)
рифампицин (Р)	бакт.-цидан	10 (8-12)	10 (8-12)	10 (8-12)
пиразинамид (З)	бакт.-цидан	25 (20-30)	35 (30-40)	50 (40-60)
стрептомицин (С)	бакт.-цидан	15 (12-18)	15 (12-18)	15 (12-18)
етамбутол (Е)	бакт.-статик	15 (15-20)	30 (12-35)	45 (40-50)
тиоацетазон (Т)	бакт.-статик	25	не може се применити	

Резервни АТЛ

Резервни АТЛ су: амикацин (Ам), канамицин (Км), капреомицин (Цм), ципрофлоксацин (Цп), офлоксацин (О), циклосерин (Цс), етионамид (Ет), про-тионамид (Пт) и п-аминосалицилна киселина (ПАС).

Америчко друштво за плућне болести (American Thoracic Society) наводи да су од флуорохинолона најефикаснији против бацила ТБ: левофлоксацин, моксифлоксацин и гатифлоксацин (18, 22, 23).

Резервни АТЛ и њихове препоручене дозе приказане су у табели 2.

Табела 2. - Резервни лекови против ТБ (АТЛ другог реда).

Резервни лекови против ТБ	начин деловања	Препоручене дневне дозе		
		просечна мг/кг	миним. мг/кг	максим. мг/кг
амикацин (Ам)	бакт.-цидан	15	750	1000
канамицин (Км)	бакт.-цидан	15	750	1000
капреомицин (Цм)	бакт.-цидан	15	750	1000
офлоксацин (О)	бакт.-цидан	7.5-15	600	800
ципрофлокс. (Цх)	бакт.-цидан	10-20	1000	1500
циклосерин (Цс)	бакт.-статик	10-20	500	750
етионамид (Ет)	бакт.-цидан	10-20	500	750
Протионамид (Пт)	бакт.-цидан	10-20	500	750
ПАС	бакт.-статик	150	8 гр	12 гр

Основни АТЛ користе се у оквиру стандардних режима за лечење ТБ, а резервни АТЛ у терапији мулти-резистентних случајева ТБ и хроничне ТБ.

СТАНДАРДНИ РЕЖИМИ ЛЕЧЕЊА ТБ

Циљеви лечења ТБ

Циљеви лечења ТБ су:

- да излечи оболелог од ТБ;
- да спречи умирање од ТБ или њене касне последице;
- да спречи рецидив ТБ;
- да смањи преношење ТБ другима;
- да спречи развој резистенције на лекове.

Стандардни режими за лечење ТБ дефинишу комбинације АТЛ, дужину трајања лечења и време узимања лекова. Избор режима хемиотерапије зависи од природе и раширености промена у плућима, бациларности и услова у којима се лечење спроводи (болничко и ванболничко), и на основу свега овога болесници се сврставају у I, II, III, или IV категорију лечења ТБ. Највиши приоритет у лечењу имају болесници II категорије, а најнижи болесници IV категорије (1).

Стандардни режими лечења за сваку категорију ТБ

Лечење I категорије за лечење

Нови случајеви ТБ, без обзира да ли се ради о плућној ТБ са позитивним размазом, или плућној ТБ са негативним размазом (са захватањем великог дела плућног паренхиме), или о тешком облику ванплућне ТБ припадају I категорији за лечење.

Режими за лечење ових болесника трају укупно 6-8 месеци, а имају почетну (или интензивну) фазу која траје 2 месеца и продужену фазу која обично траје од 4-6 месеци. Током почетне фазе, обично са 4 лека, и то изониазидом, рифампицином, пиразинамидом и етамбутолом (2 ХРЗЕ), долази до брзог уништавања бацила ТБ, а симптоми се побољшавају. Највећи део оболелих од ТБ са позитивним размазом имају за 2 месеца негативан размаз. Продужена фаза траје 4 месеца уколико се примењују изониазид и рифампицин (4 ХР) или 6 месеци уко-

лико су примењени изониазид и етамбутол (6 ХЕ). У почетној фази лечења, и у продуженој фази када се даје комбинација ХР лекови се могу примењивати свакодневно или интермитентно (3 пута недељно), са подједнаком ефикасношћу. У продуженој фази са комбинацијом ХЕ лекови се примењују свакодневно (1,18).

Америчко друштво за плућне болести препоручује 9-месечне режиме, са 7-месечном продуженом фазом са свакодневном применом изониазида и рифампицина (7 ХР) за I категорију болесника са следећим облицима ТБ: кавернозна плућна ТБ, ТБ менингитис, болесници који не примају пиразинамид у почетној фази, и они чији је размаз спутума позитиван после почетне фазе лечења (24,25).

Лечење II категорије за лечење

Претходно лечени болесници, рецидиви, неуспешно лечени и болесници који су прекинули лечење дуже од 2 месеца припадају II категорији за лечење ТБ.

Режим поновног лечења траје 8 месеци, са почетном фазом која траје 3 месеца, прва 2 месеца болесник узима 5 лекова, и то изониазид, рифампицин, пиразинамид, етамбутол и стрептомицин (2 ХРЗЕС), и још 1 месец 4 лека (1 ХРЗЕ). У продуженој фази која траје 5 месеци, болесник прима 3 лека, изониазид, рифампицин и етамбутол (5 ХРЕ) (1,18).

Лечење III категорије за лечење

Нови случајеви плућне ТБ са негативним размазом и нови мање тешки облици ванплућне ТБ спадају у III категорију за лечење ТБ.

Режими лечења ових болесника трају 6-8 месеци, са применом 4 лека у почетној фази у трајању од 2 месеца, и то изониазид, рифампицин, пиразинамид и етамбутол (2 ХРЗЕ), свакодневно или интермитентно, и

Табела 3. - Преиоручени режими лечења за сваку категорију ТБ.

Категорија лечења ТБ	Болесници са ТБ	Алтернативни режими лечења ТБ	
		Почетна фаза (свакодн. или 3 x недељно)	Продужена фаза
I	Нова ПТБ размаз позитиван; Нова ПТБ размаз нег., са захватањем великог дела паренхиме; нови случајеви тешких облика ванплућне ТБ.	2 ХРЗЕ	4 ХР или 6 ХЕ свакодневно
II	Размаз спутума позитиван; Рецидив; Неуспешно лечење, лечење после прекида.	2 ХРЗЕС/ 1 ХЕЗЕ	5 ХРЕ
III	Нова ПТБ размаз негативан (не спада у прву катег.); Нови мање тешки облици ванплућне ТБ.	2 ХРЗЕ	6 ХЕ свакодневно или 4 ХР
IV	Хронични случајеви (још увек директно позитивни после поновног лечења под надзором).	Не могу се применити (Видети смернице СЗО за употребу лекова другог реда у специјализ. центрима)	

применом 2 лека у продуженој фази 4 или 6 месеци (4 ХР свакодневно или интермитентно, или 6 ХЕ свакодневно) (1,18).

Препоручени режими лечења за сваку категорију ТБ приказани су у табели 3.

Лечење IV категорије за лечење (хронична и мултирезистентна ТБ)

Случајеви хроничне и мултирезистентне ТБ припадају IV категорији за лечење ТБ, и лече се специјалним стандардним или индивидуалним режимима за ову категорију (26).

Од хроничне ТБ болују болесници чији је размаз спутума позитиван и након поновљеног стандардног режима лечења основним АТЛ-ма, а о мултирезистентној ТБ говоримо када болесник има активни облик болести изазван бацилима ТБ резистентним на најмање два основна АТЛ-а, нпр. изониазид и рифампицин (27, 28, 29).

Лечење хроничне и мултирезистентне ТБ спроводи се резервним АТЛ-ма, који су много скуплији и токсичнији од основних АТЛ. Многи програми налажу болничко лечење код ових болесника, бар у почетној фази. Режим лечења трају 18-24 месеци, са почетном фазом у трајању од 6 месеци, и продуженом фазом од 12-18 месеци. У почетној фази примењују се 4 лека, с тим да је обавезна примена једног лека у облику ињекција (капреомицин, амикацин или канамицин) и једног лека из групе флуорохинолона, а у продуженој фази дају се 3 лека на која бацил ТБ најбоље реагује и која се најбоље подносе. Режим се одређује на основу испитивања осетљивости бацила на АТЛ, уколико за то постоји могућност, и базирају се на принципу индивидуализације терапије (30, 31, 32).

Препоручени режими лечења хроничне и мултирезистентне ТБ приказани су у табели 4.

Табела 4. - Препоручени режими лечења хроничне мултирезистентне туберкулозе.

Испитивање осетљ. на осн. лекове	Почетна доза		Продужена фаза	
	Лекови	Трајање	Лекови	Трајање
Недоступно	Км+Ет+Јб+ЗПе	Најм. 6 мс	Ет+Јб+ЗПе	12-18 мс
Доступно: Резистенција на Х+Р	С+Ет+Јб+ЗПе	Најм. 6 мс	Ет+Јб+ЗПе	12-18 мс
Резистенција на све основне АТЛ	1-ињектибилан+ флуорохинолон+ 2 лека од следећа 3: ПАС, Ет, Цс	Најм. 6 мс	Исти лекови сем ињекција	18 мс

РЕЖИМИ ЛЕЧЕЊА У СПЕЦИЈАЛНИМ СИТУАЦИЈАМА

Лечење жена у трудноћи

Пре него што се лечење ТБ започне, важно је питати жену да ли је трудна. Већина основних лекова

против ТБ је безбедна за примену у трудноћи, сем стрептомицина који је ототоксичан за фетус, па се не би смео примењивати у трудноћи, већ га треба заменити етамбутолом. Врло је важно објаснити трудници да је успешно лечење ТБ препорученим стандардним режимом важно за успешан исход трудноће (1).

Лечење жена које доје

Жену која доји, а болује од ТБ треба лечити стандардним режимима лечења ТБ. Сви лекови против ТБ могу да се узимају истовремено са дојењем, па жена која их узима може безбедно да доји своје одојче. Адекватно лечење је најбољи начин да се спречи преношење бацила ТБ на њено одојче. Мајка и одојче треба да остану заједно, а одојче би требало да настави да се храни уобичајено дојењем. Одојче би требало да прими БЦГ вакцину након завршене профилаксе изониазидом (1).

Лечење жена које користе оралне контрацептиве

Рифампицин ступа у интеракцију са оралним контрацептивима, па постоји опасност од смањења ефикасности ових лекова у заштити од трудноће. Зато жене које узимају таблете за оралну контрацепцију треба да се одлуче за једно од два решења док се лече рифампицином: да узима таблете оралног контрацептива са већом дозом естрогена (50 мкг) у договору са својим лекаром, или да користи неки други начин контрацепције (1).

Лечење болесника са поремећајима јетре

Изониазид, рифампицин и пиразинамид могу као нежељено дејство испољити хепатитис. Од наведених лекова, рифампицин најчесталије изазива хепатоцелуларна оштећења, праћена холестаазом жутицом, а пиразинамид испољава најизразитију хепатотоксичност.

Уколико нема клиничких знакова за хронично обољење јетре, болесници са следећим стањима могу да се лече уобичајеним краткотрајним режимима хемотерапије: они који дају податке о раније прележаном акутном хепатитису, носиоци вируса хепатитиса, и они који прекомерно уносе алкохол. Међутим, хепатотоксичне реакције се много чешће испољавају код ових болесника, и о томе морамо размишљати при лечењу ових болесника (1).

Лечење болесника са потврђеним хроничним обољењем јетре

Болесници са обољењем јетре не треба да примају пиразинамид. Изониазид и рифампицин се, уз један или два лека који нису хепатотоксични, нпр. стрептомицин или етамбутол, могу користити за све време лечења од 8 месеци. Алтернативни режими су 9 месеци рифампицин и етамбутол или стрептомицин, изониазид и етамбутол у иницијалној фази, а затим изониазид и етамбутол у продуженој, са укупним трајањем лечења од 12 месеци. Дакле, препоручени режими су: 2 СХРЕ/6 ХР, 9 РЕ или 2 СХЕ/10 ХЕ (1).

Лечење болесника са акутним хепатитисом (нпр. акутним вирусним хепатитисом)

Редак је случај да болесник болује од ТБ и да у исто време има и акутни хепатитис који није у вези са ТБ или лековима против ТБ. Тада је неопходна клиничка процена болесника. У неким случајевима је потребно одложити лечење ТБ док се хепатитис не повуче. У другим случајевима, када је нужно лечити ТБ у току акутног хепатитиса, комбинација стрептомицина и етамбутола у трајању највише до 3 месеца (3 СЕ) је најбезбедније решење, док се хепатитис не повуче. Болесник тада може да прима изониазид и рифампицин у продуженој фази од 6 месеци (6 ХР). Уколико се хепатитис није повукао, лечење се наставља са СЕ у трајању укупно 12 месеци (1).

Лечење болесника са бубрежном инсуфицијенцијом

Изониазид, рифампицин и пипразинамид се метаболишу у јетри у нетоксичне метаболите, или се промењени излучују преко јетре, па се ови лекови могу примењивати код болесника са бубрежном инсуфицијенцијом у нормалним дозама. Код болесника са тешком бубрежном инсуфицијенцијом мора се давати пиридоксин уз изониазид да би се превенирала периферна неуропатија.

Стрептомицин и етамбутол се излучују преко бубрега. Тамо где постоје могућности за често праћење функције бубрега, било би могуће дати стрептомицин и етамбутол у смањеним дозама. Тиаоцетазон се делимично излучује путем урина, но пошто је он лек са малом терапијском ширином, болесници са бубрежном инсуфицијенцијом не би смели да га примају. Дакле, најсигурнији режим за болеснике са бубрежном инсуфицијенцијом је 2ХР3/4ХР (1).

Лечење ХИВ-ом инфицираних особа

Генерално, лечење ТБ је исто како у ХИВ-инфицираних, тако и у ХИВ-неинфицираних који болују од ТБ, са изузетком тиаоцетазона који је контраиндициран код оних инфицираних ХИВ-ом. Стрептомицин се може давати у земљама у којима је сигурна његова примена (стерилне бризгалице и игле). Повећана смртност од ТБ или других обољења везаних за ХИВ, код ХИВ-инфицираних болесника је последица стања изразите имунодефицијенције (1).

ЗАКЉУЧАК

ТБ је и даље значајан здравствени проблем у целом свету. Стратегија за контролу ТБ коју је СЗО препоручила позната је под заштићеним именом „ДОТС”. Лечење ТБ је угаони камен сваког НТП. Најкориснија мера превентивне медицине у циљу контроле ТБ је откривање и лечење заразних случајева, тј. болесника са плућном ТБ и позитивним размазом. Савремена стратегија лечења ТБ заснива се на стандардизованим краткотрајним режимима хемотерапије, примењеним под одговарајућим условима збрињавања. За све случајеве са позитивним размазом, лечење под непосредним надзо-

ром се препоручује увек у почетној фази лечења, а и онда када продужена фаза садржи рифампицин. Последице оваквог приступа су: високе стопе конверзије спутума на крају почетне фазе, високе стопе излечења, смањена преваленција хроничних екскретора бацила ТБ, смањено преношење заразе, и спречавање резистенције на лекове.

ЛИТЕРАТУРА

1. Treatment of Tuberculosis. Guidelines for National Programmes. World Health Organization. Geneva, 2003 (document WHO/CDS/TB/2003.313).
2. Dye C., Bleed D.M., Hosseini M.S., Raviglione M.C.: Evolution of tuberculosis Control and Prospect for Reducing Tuberculosis Incidence, Prevalence, and Deaths Globally. JAMA 2005; 293 : 2767-2775.
3. Ahlburg D.: The Economic Impacts of Tuberculosis. World Health Organization, Geneva, 2000 (document WHO/CDS/STB/2000.5).
4. Stephenson J.: Global TB/HIV Crisis. JAMA 2003; 290: 740.
5. Corbett E.L., Watt C.J., Walker N., Maher D., Williams B.G., Raviglione M.C. et al.: The Growing Burden of Tuberculosis: Global Trends and Interactions with the HIV Epidemic. Arch Int Med 2003; 163: 1009-1021.
6. De Agelis C.D., Flanagan A.: Tuberculosis-A Global Problem Requiring a Global solution. JAMA 2005; 293: 2793-2794.
7. Global Tuberculosis Control. WHO report 2000. World Health Organization. 2000 (document WHO/CDS/TB/2000.275).
8. From the Centers for Disease Control and Prevention: Trends in Tuberculosis United States, 2004. JAMA 2005; 293: 2205-2207.
9. An Expanded DOTS Framework for Effective Tuberculosis Control. World Health Organization. Geneva, 2002 (document WHO/CDS/TB/2002.297).
10. Global Tuberculosis Control. WHO report 2001. World Health Organization. Geneva, 2001 (document WHO/CDS/TB/2001.287).
11. Popovac D.: Bolesti pluća. Data Status, Beograd, 1999.
12. Dye C., Garnett G.P., Smeaman K., Williams B.G.: Prospects for Worldwide Tuberculosis Control under the WHO DOTS Strategy. Lancet 1998; 352 (9144): 1886-1891.
13. Schwartzman K., Oxlade O., Barr R.G., Grimard F., Acosta I., Baez J.: Domestic Returns from Investment in the Control of Tuberculosis in Other Countries. N Engl J Med. 2005; 353: 1008-1020.
14. Pio A., Chaulet P.: Tuberculosis Handbook. World Health Organization. 2nd ed, Geneva, 2003 (document WHO/CDS/TB/2003.320).
15. WHO/IUATLD/KNCV. Revised International Definitions in Tuberculosis Control. Int J Tub Lung Dis 2001; 5 (3): 213-215.
16. Pelty T.L. Tuberculosis. JAMA 2004; 291: 1266-a-1267-a.
17. Chalmers H.F.: Antimycobacterial Drugs. In: Katzung B.G.: Basic and Clinical Pharmacology, 8th ed.; Lange Medical Books, McGraw-Hill, New York, 2001.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of tuberculosis. American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. MMWR 2003; 52(Nº RR-11): 1-77. (to published in: Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 603-62).
19. Essential medicines: WHO model list (revised April 2002). World Health Organization, 12th ed, Geneva 2003.
20. Crofton J., Horne N., Miller F.: Clinical tuberculosis, 2nd ed; Macmillan Education Limited, London, 1999.
21. Rieder H.L.: Interventions for tuberculosis control and elimination. International Union Against tuberculosis and Lung Disease. Paris, 2002.

22. Espinal M.A., Laszlo A., Simonsen L., Bonlanbal F., Kim S.J., Reniero A. et al.: Global trends in resistance to antituberculosis drugs. *N Engl J Med* 2001; 344 (17): 1294-1303.
23. Dooley S.W., Jarvis W.R., Martone W.J.: Multidrug resistant tuberculosis. *Amm Intern Med* 1992; 117:257-9.
24. van Loenhout-Rooyackers et al. Tuberculosis meningitis: is a 6. month treatment regimen sufficient? *Int J Tub Lung Dis* 2001; 5(11): 1028-1035.
25. Phuapradit P., Vejjajiva A.: Treatment of tuberculosis meningitis: role of short-course chemotherapy. *Quarterly Journal of Medicine* 1987; 62(239): 249-258.
26. Stephenson J.: Multidrug-Resistant TB. *JAMA* 2004; 291: 1826.
27. Chan Tack K.M., Diaz J.F., Geerligs W.A., van Altena R., van der Wert T.S., Pablos-Mendez A. et al.: Antituberculosis-Drug Resistance. *N Engl J Med* 1998; 339:1079-1080.
28. Pethy T.L. Timebomb: The Global Epidemic of Multi-Drug Resistant Tuberculosis. *JAMA* 2002; 287: 780-781.
29. Suárez P.G., Floyd K., Portocarrero J., Alarcón E., Rapiti E., Ramos G. et al.: Feasibility and cost-effectiveness of standardised second-line drug treatment for chronic tuberculosis patients: a national cohort study in Peru. *Lancet* 2002; 359(9322) :1980-1989.
30. McCarthy M.: Experts see progress in fight against tuberculosis. *Lancet* 2002; 359 (9322): 2005.
31. Tahaoglu K, Torun T, Sevim T, Atac G, Kir A, Karasulu L et al. The Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Turkey. *N Engl J Med* 2001; 345:170-174: 208-210.