

Винахід відноситься до галузі медицини, зокрема ревматології, застосування нового антибактерійного засобу флуренізиду в комплексному лікуванні хворих на реактивні хламідіе-асоційовані артрити.

Інфекційні артропатії сьогодні розглядають як одну з найважливіших проблем серед усіх ревматичних захворювань. Збудник, який найчастіше призводить до розвитку реактивних артритів, є хламідійна інфекція, зокрема, *Chlamydia trachomatis*. Зростання захворюваності на реактивні артрити є наслідком поширеності хламідійної інфекції. За останні роки хламідійні ураження серед чоловіків збільшилися на 56%, а серед жінок - на 77%. Захворюваність на хламідіоз непропорційно висока серед людей у віці 15-19 років, особливо серед жінок (1, 2, 7).

Роль *Chlamydia trachomatis*, як етіологічного фактора розвитку хвороби Райтера, не викликає сумнівів, більше того, це захворювання сьогодні розглядається як найважче ускладнення урогенітального хламідіозу (1).

Вивчення етіологічних та клінічних особливостей реактивних артритів, перш за все урогенітальної форми, є актуальним завданням для ранньої діагностики, що повинно сприяти профілактиці рецидивів і хронізації перебігу захворювання.

Використання раціональної антибактерійної терапії є невід'ємним етапом комплексного лікування хворих на реактивні хламідіе-асоційовані артрити. Проблема лікування реактивних артритів хламідійної етіології залишається актуальною, що зумовлено: особливостями збудника (складний цикл розвитку, існування L-форм, внутрішньоклітинне паразитування); зміною клітинного й гуморального імунітету (пригнічення Т-клітинної ланки, за рахунок Т-хелперів, незавершеність фагоцитозу і зниження активності фагоцитів, підвищення циркулюючих імунних комплексів, зниження В-лімфоцитів та імунорегуляторного індексу); не до кінця вивченими механізмами розвитку хронічних (персистуючих) форм захворювання; високою частотою мікстинфекції, коли першочерговим є лікування супутньої патології і/або розширення антибактерійної терапії до поліетіотропної; дисбіотичними порушеннями мікробіоценозу слизових, які виникають на фоні довготривалої антибактерійної терапії; частою локалізацією патологічного процесу в органах і тканинах, де не створюється необхідна концентрація антибіотика (суглоби, простата, маткові труби тощо); нераціональним призначенням різноманітних, часто не сумісних, не випробуваних схем терапії, нерідко - самолікуванням хворого; відсутністю чітких критеріїв ерадикації хламідійної інфекції; вартістю лікування, яке не завжди доступне для хворого (3,4).

Відомі сучасні антибактерійні препарати, які широко використовуються для лікування хламідіозів, а саме: макроліди, тетрацикліни, фторхінолони, сульфаніламіді. Однак вони мають побічні ефекти, призводять у травному каналі до кишкового дисбіозу з наступним зниженням імунологічної реактивності та наростанням інтоксикації організму і є дорогими, що необхідно враховувати, особливо в умовах соціально-економічної кризи.

Актуальним є пошук нових препаратів антихламідійної дії для лікування реактивних хламідій-асоційованих артритів, які б забезпечували клінічний ефект, були безпечними та доступними для пацієнтів (2, 7).

Препаратом, що поєднує перераховані вище властивості, є новий український, оригінальний протимікробний засіб флуренізид N-(9-флуреніліден)-N'-ізонікотино-гідрозид (5, 6, 8).

Препарат належить до малотоксичних сполук, не має побічних реакцій на організм, легко проникає в тканини та рідини організму.

Задачею цього винаходу є спосіб лікування хворих на реактивні хламідіе-асоційовані артрити який полягає у використанні нового антибактерійного засобу флуренізиду, в результаті чого досягається високий терапевтичний ефект, зниження до мінімуму можливих рецидивів і частоти побічних реакцій.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі лікування хворих на реактивні хламідіе-асоційовані артрити, який включає використання в комплексному лікуванні антибактерійних препаратів, згідно з винаходом як антибактерійний засіб використовують флуренізид по 2 таблетки (0,3г) двічі на добу протягом 20 днів.

Приклад 1.

Хвора Ф.І.В., 27 років звернулася на кафедру шпитальної терапії Львівського державного медичного університету імені Данила Галицького зі скаргами на постійний, тупий, ниючий біль у гомілково-стопних суглобах, дрібних суглобах стопи більше зліва; припухлість суглобів; відчуття ранкової скрутості до 20хв; часте болюче сечовипускання, відчуття піску в очах, загальну слабкість, підвищення температури тіла до 37,2°C. Протягом п'яти років обстежувалася і лікувалася у ревматолога з приводу хвороби Райтера, неодноразово проводили внутрішньосуглобове введення кеналогу.

При обстеженні: загальний аналіз крові - анемія, прискорення ШОЕ; загальний аналіз сечі - протеїнурія, лейкоцитурія, гіпостенурія; біохімічний аналіз крові - гіпоальбумінемія, гіпер-β-глобулінемія, гіпер-γ-глобулінемія, поява С-реактивного білка, підвищення АСЛ "О"; коагулограма - гіперфібриногенемія, поява фібриногену "В", позитивний етаноловий тест; позитивний антиген HLA B<sub>27</sub> (див. табл.1).

Таблиця 1

Основні параметри аналізів крові та сечі у хв. Ф. І. В до і після лікування

| Показники               | До лікування            | Після лікування         |
|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Загальний аналіз крові: |                         |                         |
| - еритроцити            | 3,1×10 <sup>12</sup> /л | 3,8×10 <sup>12</sup> /л |
| - гемоглобін            | 97г/л                   | 120г/л                  |
| - ШОЕ                   | 36мм/год                | 5мм/год                 |
| Загальний аналіз сечі:  |                         |                         |
| - питома вага           | 1008                    | 1022                    |
| - білок                 | сліди                   | не виявлено             |

|                                     |                    |                    |
|-------------------------------------|--------------------|--------------------|
| - епітелій                          | 4-6<br>в полі зору | 1-2<br>в полі зору |
| - лейкоцити                         | 5-7<br>в полі зору | 0-2<br>в полі зору |
| - еритроцити                        | 0-2<br>в полі зору | 0-2<br>в полі зору |
| - слиз                              | (++)               | (-);               |
| Біохімічний аналіз крові:           |                    |                    |
| - загальний білок                   | 84,7г/л            | 71,4г/л            |
| - альбуміни                         | 37,4%              | 54,0%              |
| - $\alpha_1$ -глобуліни             | 4,2%               | 2,8%               |
| - $\alpha_2$ -глобуліни             | 12,6%              | 8,4%               |
| - $\beta$ -глобуліни                | 17,7%              | 12,0%              |
| - $\gamma$ -глобуліни               | 28,1%              | 22,8%              |
| - глюкоза                           | 3,1г/л             | 4,7г/л             |
| - сечова кислота                    | 0,216ммоль/л       |                    |
| - С-реактивний білок                | (++++)             | 0                  |
| - АСЛ"О"                            | 313од              | 165од              |
| - ревматоїдний фактор               | від'ємний          | від'ємний          |
| - серомукоїди                       | 0,165              | 0,135              |
| Коагулограма:                       |                    |                    |
| - протромбіновий час                | 22"                | 18"                |
| - протромбіновий індекс             | 78%                | 100%               |
| - загальний фібриноген              | 4,6 г/л            | 3,1 г/л            |
| - фібриноген "В"                    | (++++)             | (-)                |
| етаноловий тест                     | (+)                | (-)                |
| Аналіз крові на HLA B <sub>27</sub> | позитивний         |                    |

У мазках із цервікального каналу методом ДНК полімеразної реакції виявлено ДНК Chlamydia trachomatis (+); в крові виявлено імуноферментним аналізом реактивами "Savyon" (Ізраїль) високі титри антитіл IgG до Chlamydia trachomatis - 1:256 (при діагностичному титрі 1:64) та антитіл IgA до Chlamydia trachomatis 1:64 (при діагностичному титрі 1:16).

Виставлено клінічний діагноз: реактивний артрит хламідійної етіології (хвороба Райтера) з ураженням гомілково-стопних суглобів та суглобів стопи; хронічний перебіг, II ст. акт.; ФНС I-II; двобічний сухий кератокон'юнктивіт; ерозія шийки матки d 3,5см.

Призначено комплексне лікування з використанням флуренізиду 0,3г двічі на добу протягом 20 днів. Через десять днів після закінчення лікування при контрольному аналізі в мазках із каналу шийки матки не виявлено антигенів Chlamydia trachomatis, в крові титри антитіл IgA зникли, IgG знизилися до діагностичних - 1:64, які через наступні два місяці зникли. Клінічне і лабораторне стан хворої нормалізувався (див. табл.1).

Приклад 2.

Хворий П. М. В., 36 років звернувся на кафедру шпитальної терапії Львівського державного медичного університету імені Данила Галицького зі скаргами на постійний, підгострий, ниючий біль у двох гомілково-стопних суглобах, більше справа, який посилюється при фізичному навантаженні; біль у правій п'ятці; біль за ходом ахілового сухожилка; відчуття ранкової скутості до 30хв.; обмеження рухів у суглобах; затерпання пальців ніг; набряк суглобів; біль в поперековому відділі хребта; загальну слабкість; серцебиття; задишку при фізичному навантаженні; відчуття піску в очах; почастищення сечовипускання до 10р/добу. Вважає себе хворим протягом шести років, коли вперше був госпіталізований в Львівську обласну клінічну лікарню з приводу хвороби Райтера, отримав курс антибіотикотерапії, неодноразово проводили внутрішньо-суглобове введення глюкокортикостероїдів. Стан незначно покращився, але знову продовжував турбувати біль у суглобах. При обстеженні: загальний аналіз крові - прискорення ШОЕ; біохімічний аналіз крові - гіпер- $\gamma$ -глобулінемія, поява С-реактивного білка; коагулограма - гіперфібриногенемія, поява фібриногену "В", позитивний етаноловий тест (див. табл.2).

Таблиця 2

Основні параметри аналізів крові  
у хв. П.М.В до і після лікування

| Показники                 | До<br>лікування        | Після<br>лікування     |
|---------------------------|------------------------|------------------------|
| Загальний аналіз крові:   |                        |                        |
| - еритроцити              | $4,6 \times 10^{12}/л$ | $4,4 \times 10^{12}/л$ |
| - гемоглобін              | 144г/л                 | 143г/л                 |
| - ШОЕ                     | 30мм/год               | 6мм/год                |
| Біохімічний аналіз крові: |                        |                        |
| - загальний білок         | 75,6г/л                | 80,8г/л                |

|                         |           |           |
|-------------------------|-----------|-----------|
| - альбуміни             | 54,0%     | 54,5%     |
| - $\alpha_1$ -глобуліни | 2,9%      | 3,0%      |
| - $\alpha_2$ -глобуліни | 6,8%      | 7,4%      |
| - $\beta$ -глобуліни    | 10,3%     | 9,7%      |
| - $\gamma$ -глобуліни   | 26,0%     | 19,4%     |
| - глюкоза               | 3,8 г/л   | 3,4г/л    |
| - С-реактивний білок    | (++)      | 0         |
| - АСЛ"О"                | 165од     | 165од     |
| - ревматоїдний фактор   | від'ємний | від'ємний |
| - серомукоїди           | 0,125     | 0,125     |
| Коагулограма:           |           |           |
| - протромбіновий час    | 22"       | 21"       |
| - протромбіновий індекс | 69%       | 82%       |
| - загальний фібриноген  | 4,2г/л    | 2,2г/л    |
| - фібриноген "В"        | (+)       | (-)       |
| - етаноловий тест       | (+)       | (-)       |

У мазках із уретри методом ДНК полімеразної реакції виявлено ДНК Chlamydia trachomatis (+); в крові виявлено імуноферментним аналізом реактивами "Savyon" (Ізраїль) високі титри антитіл IgG до Chlamydia trachomatis - 1:128 (при діагностичному - 1:64) та антитіл IgA до Chlamydia trachomatis 1:32 (при діагностичному - 1:16).

Виставлено клінічний діагноз: реактивний артрит хламідійної етіології (хвороба Райтера): хронічний перебіг; поволі прогресуючий поліартрит з переважним ураженням гомілково-стопних суглобів і кистей рук, I ст. акт., I Rtg-стадія; ФНС I-II; двобічний сухий кератокон'юнктивіт; хронічний уретрит і простатит, латентна фаза, доброякісна гіперплазія передміхурової залози I ступеня.

Призначено комплексне лікування з використанням флуренізиду 0,3г двічі на добу протягом 20 днів. Через десять днів після закінчення лікування при контрольному аналізі в мазках із уретри не виявлено антигенів Chlamydia trachomatis, в крові титри антитіл IgA та IgG зникли. Клінічно і лабораторне стан хворого нормалізувався (див. табл.2).

Для флуренізиду побічних реакцій не виявлено (9-11).

Як препарат-аналог за фармакологічною дією для порівняння вибрано антибіотик ромавацин.

Ромавіцин виявляє антихламідійну дію. Його часто призначають у схемах лікування реактивних хламідіе-асоційованих артритів (11).

Були проведені спостереження за 30 хворими на реактивні хламідіе-асоційовані артрити, яких лікували ромавіцином і флуренізидом.

Для порівняння взято дві групи:

1 група - 10 хворих, які в комплексному лікуванні, окрім базових препаратів (нестероїдні протизапальні препарати, препарати кальцію, десенсибілізуючі, пробіотики, гепатопротектори, імуномодулятори), отримували флуренізид (протягом 20 $\pm$ 2 дні перорально 0,3г 2 рази на добу через 1год після їди о 8<sup>00</sup> і 22<sup>00</sup>);

2 група - 10 хворих, які в комплексному лікуванні окрім базових препаратів, отримували ромавіцин (протягом 12 $\pm$ 2 дні перорально 3млн. МО за 30хв. до їди 2 рази на добу, кожних 12 годин).

Ефективність всього курсу проведеного лікування визначено шляхом обчислення комплексного показника. Для кожного хворого цей показник вираховувався як сума балів на основі клінічних проявів і результатів лабораторних досліджень на початку та в кінці лікування. Пізніше для кожної групи вираховувався середній комплексний показник на початку та в кінці лікування. Динаміку оцінено відповідно до бальної шкали: 4 бали - висока ефективність, 3 - помірна, 2 - низька, 1 - відсутність ефекту, яка була розроблена для кожного показника окрема.

Статистичну обробку отриманих даних проведено на ПК Pentium-III за програмою Microsoft Excel 2000, використовуючи загальноприйняті методи варіаційної статистики.

Вірогідність різниці між середніми величинами визначали за допомогою t-критерію Стьюдента.

У хворих 1 групи, спостерігалася позитивна статистично достовірна ( $p < 0,05$ ) динаміка таких показників: зниження ШОЕ, С-реактивного білка,  $\alpha_2$ -глобулінів,  $\gamma$ -глобулінів, загального фібриногену, фібриногену "В" та підвищення альбумінів, а у хворих 2 групи спостерігалася позитивна статистично недостовірна ( $p > 0,05$ ) динаміка таких показників: зниження С-реактивного білка,  $\gamma$ -глобулінів, загального фібриногену, фібриногену "В" та негативна статистично недостовірна динаміка ( $p > 0,05$ ) - підвищення ШОЕ, аз-глобулінів і зниження альбумінів (див. табл.3).

Таблиця 3

Динаміка основних параметрів аналізу крові у хворих на реактивний артрит хламідійної етіології

| Показник     | Група 1 (n=10)   |                  |       |        | Група 2 (n=10)  |                 |       |       |
|--------------|------------------|------------------|-------|--------|-----------------|-----------------|-------|-------|
|              | До лікування     | Після лікування  | t     | P      | До лікування    | Після лікування | t     | P     |
| ШОЕ, мм/год  | 36,86 $\pm$ 2,12 | 24,57 $\pm$ 4,47 | 2,48  | 0,029  | 22,7 $\pm$ 3,52 | 25,9 $\pm$ 4,84 | 0,535 | 0,599 |
| С-реактивний | 3,43 $\pm$ 0,30  | 0,86 $\pm$ 0,34  | 5,668 | 0,0001 | 2,3 $\pm$ 0,56  | 1,7 $\pm$ 0,52  | 0,785 | 0,443 |

|                           |            |            |       |       |            |            |       |       |
|---------------------------|------------|------------|-------|-------|------------|------------|-------|-------|
| білок (+)                 |            |            |       |       |            |            |       |       |
| Альбуміни, %              | 43,56±1,29 | 49,6±1,41  | 3,218 | 0,007 | 49,33±1,41 | 48,3±1,38  | 0,522 | 0,608 |
| $\alpha_2$ -глобуліни, %  | 12,56±0,51 | 10,23±0,57 | 3,046 | 0,01  | 11,33±0,88 | 11,57±0,55 | 0,231 | 0,82  |
| $\gamma$ - глобуліни, %   | 25,9±1,08  | 21,91±0,73 | 3,061 | 0,009 | 22,07±1,22 | 21,6±0,82  | 0,32  | 0,753 |
| Загальний фібріноген, г/л | 3,76±0,38  | 2,71±0,18  | 2,497 | 0,028 | 4,40±0,39  | 3,57±0,3   | 1,687 | 0,108 |
| Фібріноген "В"            | 2,0±0,49   | 0,57±0,3   | 2,489 | 0,029 | 1,9±0,31   | 1,7±0,42   | 0,383 | 0,706 |

У хворих 1-ї групи різниця між комплексними показниками в балах до (2,14±0,17) та після (3,19±0,10) лікування склала +1,05 і була статистично достовірною ( $p < 0,05$ ). У хворих 2-ї групи різниця між комплексними показниками до (2,69±0,11) та після (2,73±0,14) лікування склала +0,04 і була статистично недостовірною ( $p > 0,05$ ) див. табл.4.

Загальна сума балів хворих 2-ї групи після лікування в порівнянні з хворими 1-ї групи була статистично достовірною вищою ( $p < 0,05$ ).

Різниця показників до і після лікування в 2-й групі була статистично достовірною вищою ( $p < 0,05$ ), ніж у хворих 1-ї групи.

Таблиця 4

Показники комплексної оцінки ефективності лікування (в балах) хворих на реактивний артрит хламідійної етіології

| Показник                                 | Група 1 (n=10) |                 |       |        | Група 2 (n=10) |                 |       |       |
|--|----------------|-----------------|-------|--------|----------------|-----------------|-------|-------|
|  | До лікування   | Після лікування | t     | P      | До лікування   | Після лікування | t     | P     |
| Тривалість та відчуття ранкової скутості | 1,43±0,29      | 2,71±0,35       | 7,451 | 0,0001 | 2,3±0,21       | 1,8±0,2         | 1,724 | 0,102 |
| Гіперемія шкіри над суглобами            | 2,28±0,42      | 3,14±0,26       | 1,741 | 0,107  | 2,5±0,4        | 2,4±0,34        | 0,191 | 0,851 |
| Кількість уражених суглобів              | 2,28±0,52      | 3,42±0,3        | 1,899 | 0,082  | 2,8±0,39       | 2,6±0,3         | 0,406 | 0,689 |
| Больовий індекс                          | 1,86±0,26      | 3,14±0,26       | 3,481 | 0,0045 | 2,2±0,33       | 2,5±0,22        | 0,756 | 0,459 |
| Суглобовий індекс                        | 2,0±0,21       | 3±0,44          | 2,051 | 0,063  | 2,4±0,27       | 2,5±0,27        | 0,262 | 0,796 |
| Запальний індекс                         | 2,71±0,28      | 3,43±0,2        | 2,092 | 0,05   | 2,3±0,3        | 2,6±0,3         | 0,707 | 0,489 |
| Урогенітальні симптоми                   | 2±0,3          | 3,42±0,2        | 3,938 | 0,002  | 2,7±0,37       | 2,9±0,31        | 0,414 | 0,683 |
| Очні симптоми                            | 2,86±0,46      | 3,29±0,36       | 0,736 | 0,476  | 3,4±0,34       | 3,6±0,22        | 0,494 | 0,627 |
| Кутанопатії                              | 3,29±0,47      | 3,71±0,18       | 0,834 | 0,420  | 3,7±0,21       | 3,9±0,1         | 0,860 | 0,401 |
| ШОЕ, мм/год                              | 1,71±0,18      | 2,43±0,37       | 1,750 | 0,106  | 2,5±0,31       | 2,2±0,29        | 0,707 | 0,489 |
| C-реактивний білок (+)                   | 1,14±0,14      | 3,14±0,34       | 5,439 | 0,0002 | 2,1±0,43       | 2,5±0,43        | 0,658 | 0,519 |
| Альбуміни, %                             | 1,43±0,20      | 2,86±0,26       | 4,359 | 0,0009 | 2,7±0,30       | 2,5±0,27        | 0,496 | 0,626 |
| $\alpha_2$ -глобуліни, %                 | 2,14±0,14      | 3,0 ±0,31       | 2,528 | 0,026  | 2,9±0,3 5      | 2,8±0,25        | 0,323 | 0,819 |
| $\gamma$ -глобуліни, %                   | 1,43±0,30      | 2,86±0,40       | 2,866 | 0,014  | 2,7±0,37       | 2,8±0,36        | 0,194 | 0,849 |
| Загальний фібріноген, г/л                | 3,57±0,30      | 4,0±0,0         | 1,360 | 0,199  | 2,90±0,31      | 3,7±0,21        | 2,137 | 0,047 |
| Фібріноген "В"                           | 2,14±0,40      | 3,43±0,3        | 2,580 | 0,0024 | 3,0±0,3        | 2,4±0,37        | 1,260 | 0,224 |
| Комплексний показник                     | 2,14±0,17      | 3,1 ±0,10       | 5,342 | 0,0002 | 2,69±0,11      | 2,73±0,14       | 0,281 | 0,782 |

Небажаних побічних реакцій при використанні флуренізиду не спостерігалось, необхідності у відміні препарату не виникало. У двох хворих 2-ї групи були незначні диспепсичні явища у вигляді нудоти, у 1 - алергічна шкірна висипка за типом кропив'янки.

Проведена комплексна терапія з включенням флуренізиду через 1міс дала позитивні результати у 9 хворих (повторним дослідженням Chlamydia trachomatis не знаходили), у 1 хворого - було знайдено Chlamydia trachomatis, а комплексна терапія з використанням ровамідину через 1міс дала позитивні результати у 6 хворих, у 4 хворих - було знайдено Chlamydia trachomatis.

Таким чином, запропонований спосіб використання нового протимікробного засобу флуренізиду в лікувальному комплексі у хворих на реактивні хламідіе-асоційовані артрити є ефективним.

Ефективність флуренізиду у хворих на реактивні артрити хламідійної етіології порівняно з ровамідіном є вищою в 1,5 раза.

Спосіб лікування хворих на реактивні хламідіе-асоційовані артрити забезпечить лікувальний, економічний та соціальний ефекти.

Література

1. Абрагамович О.О., Жураєв Р.К., Тоган І.А. Хронічний хламідіоз: роль в патогенезі уражень внутрішніх органів та значення в практиці терапевта // Практична медицина. -2002. -№3. -С.146-151.

2. Агабабова Э.Р. Реактивные артриты и синдром Рейтера // Ревматические болезни / Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. - М.: Медицина, 1997. -С.324-331.

3. Гевко О.В. Клініко-патогенетичне обґрунтування застосування флуренізиду як імунomodulatoryного та антихламідійного засобу у хворих на хронічний пієлонефрит:

Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.02 / Івано-Франківська державна медична академія. - Івано-Франківськ, 2003. - 19с.

4. Гранитов В.М. Хламидиозы. - М.: Медицинская книга, Н. Новгород: НГМА, 2002. -192с.
  5. Корда І.В., Петрух Л.І., Корда М.М. Антирадикальна й антиоксидантна активність N-(9-флуореніліден)-N'-ізонікотиногідрозиду (флуренізиду) // Мед. хімія. - 2000. -Т.2, №2.-С.15-18.
  6. Флуренізид - у клінічну практику. Результати 10-річної клінічної апробації в Україні нового вітчизняного протитуберкульозного препарату / Л.І. Петрух, О.А. Ткач, М.М. Коваленко, О.І. Михалик // Ліки України. - 1999. - №10-11. –С. 22-23.
  7. Синяченко О.В. Клиника, диагностика и лечение болезни Рейтера // Діагностика і лікування. - 2002. -№4. - С.21-28.
  8. Швед М.І., Петрух Л.І., Гевко О.В. Методика лікування хламідійної інфекції у хворих на хронічний пієлонефрит за допомогою флуренізиду / Інформаційний лист. - 2002.
  9. Флуренізид – новий оригінальний український препарат протитуберкульозної та протимікробної дії. -Реєстр галузевих нововведень, 2001. -Вип. реєстра №14-15. Реєстр №173/15/01.
  10. Інформаційний лист №11 – 2001 про нововведення в системі охорони здоров'я “Флуренізид – новий оригінальний український препарат протитуберкульозної та протимікробної дії”.
- Компендіум 2001/2002 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова –К.БОРИОН, 2001. –1536с.