



И.Б. Бялик

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины», Киев

## Эффективность и переносимость интенсивной химиотерапии у больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких при одновременном и равномерном в течение дня приеме противотуберкулезных препаратов

**Цель работы** — изучение эффективности и переносимости интенсивной химиотерапии из 5–7 противотуберкулезных препаратов у больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких при одновременном и равномерном в течение дня приеме противотуберкулезных препаратов.

**Материалы и методы.** 455 больным мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких проводили от 6 до 12 мес интенсивную химиотерапию из 5–7 противотуберкулезных препаратов, преимущественно фторхинолонов II ряда и резервных. Больные были разделены на две группы, идентичные по характеру процесса, срокам лечения и комбинациям противотуберкулезных препаратов. Больные основной группы (225 пациентов) получали противотуберкулезные препараты равномерно в течение дня, контрольной (230 больных) — одновременно или почти одновременно.

**Результаты и обсуждение.** В результате интенсивной химиотерапии у 73,3 % больных основной группы бактериовыделение прекратилось за  $(3,43 \pm 0,21)$  мес, каверны зажили у 29,8 % за  $(5,67 \pm 0,38)$  мес, частично регрессировали у 58,6 %, а в целом суммарная регрессия каверн наступила у 88,4 % пациентов. В контрольной группе эффективность химиотерапии была лишь незначительно ниже ( $p > 0,1-0,5$ ): абациллингирование прекратилось у 70,0 % больных за  $(3,62 \pm 0,24)$  мес, заживление каверн — у 27,8 % за  $(5,77 \pm 0,41)$  мес, состоялась частичная регрессия каверн — у 56,1 %, а суммарная регрессия каверн — у 83,9 %. Побочные явления от противотуберкулезных препаратов, применявшихся равномерно в течение дня, возникли у 40,9 % больных, из них резко выраженные, приведшие к отмене одного или более препаратов, наблюдались у 18,2 %. У тех же, кто получал противотуберкулезные препараты одновременно или почти одновременно, побочные явления наблюдались значительно чаще — у 50,9 %, в том числе резко выраженные — у 26,1 % ( $p < 0,05$ ). Указанные различия между группами касались всего спектра побочных реакций — диспепсических, неврологических, гепатотоксических, вестибуло-ототоксических, аллергических и других.

**Выводы.** У больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких при интенсивной химиотерапии из 5–7 противотуберкулезных препаратов наиболее целесообразен не одновременный, а равномерный их прием в течение дня.

### Ключевые слова

Мультирезистентный деструктивный туберкулез легких, одновременный и равномерный в течение дня прием 5–7 противотуберкулезных препаратов, прекращение бактериовыделения, регрессия каверн, побочные явления.

Интенсивная химиотерапия больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких включает 5–6 противотуберкулез-

ных препаратов различных групп, а при расширенной резистентности микобактерий туберкулеза (МБТ) — даже 6–7 препаратов [1–8]. При этом интенсивная фаза химиотерапии составляет не менее 8 мес.

Обычно противотуберкулезные препараты применяют одновременно или почти одновременно (с интервалом не более 1–3 ч) и в первой половине дня. Это обеспечивает лучшую контролируемость их приема и высокую концентрацию в крови в данный период. Значительно реже их назначают на всем протяжении суток в силу различных причин, в том числе плохой переносимости при одновременном или почти одновременном применении.

**Цель работы** — сравнительная эффективность и переносимость одновременного и раздельного (т. е. на протяжении дня) приема противотуберкулезных препаратов при интенсивной химиотерапии больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких.

Работа выполнена на средства госбюджета.

### Материалы и методы

Под наблюдением находились 455 больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких, которые на протяжении 2004–2014 гг. лечились в отделении фтизиатрии ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф. Г. Яновского НАМН Украины». Возраст больных — от 18 до 65 лет. Мужчин было 279 (61,3 %), женщин — 176 (38,7 %). Давность туберкулезного процесса с момента выявления колебалась от 6 мес до 15 лет. Все больные уже ранее лечились, часто длительно и нередко многократно, не всегда адекватно и систематически, а в конечном итоге неэффективно. Они пользовались всеми препаратами I ряда и многими препаратами II, к которым (прежде всего I ряда, а иногда и II) постепенно развивалась и нарастала устойчивость МБТ.

В отделении бактериовыделение определяли у всех больных, как правило, как бактериоскопически (часто массивное), так и методом посева. Все они выделяли мультирезистентные МБТ. К изониазиду и рифампицину были резистентны 100 % больных, к стрептомицину — 95,2 %, к этамбутолу — 84,8 %, к канамицину или амикацину — 69,7 %, к офлоксацину — 66,2 %, к этионамиду (протионамиду) — 62,9 %, к левофлоксацину — 30,1 %, к капреомицину — 29 % и весьма редко — к ПАСК и другим препаратам. Таким образом, мультирезистентность наблюдалась у всех больных, в том числе расширенная — у 233 (51,2 %): к изониазиду и рифампицину и, как правило, к другим препаратам I ряда, а также как минимум к фторхинолонам и хотя бы к одному из инъекционных препаратов (канамицину, амикацину, капреомицину).

Инфильтративный туберкулез легких выявлен у 167 (36,7 %) больных, фиброзно-каверноз-

ный — у 156 (34,3 %) и диссеминированный — у 132 (29,0 %). У 315 (69,2 %) пациентов процесс в легких был распространенным с наличием нескольких каверн, часто больших, и лишь у 140 (30,8 %) — ограниченным. Тяжесть процесса определяли и выраженные участки инфильтрации, казеоза, и свежие очаги бронхогенного обсеменения в легких, иногда — туберкулезные поражения бронхов.

Режимы интенсивной химиотерапии включали от 5 до 7 противотуберкулезных препаратов (чаще 6–7), к которым, как правило, сохранялась чувствительность МБТ или которых больные не принимали в прошлом или мало принимали. Наиболее часто применяли моксифлоксацин либо левофлоксацин, затем теризидон или циклосерин, пиразинамид, нередко — капреомицин, иногда протионамид и ПАСК, значительно реже канамицин, кларитромицин, линезолид, изониазид, этамбутол и доксициклин. Дозы препаратов были общепринятыми. Лишь изониазид назначали в повышенных дозах (0,45–0,9 г/сут). Общая длительность интенсивной химиотерапии — от 6 до 12 мес.

225 больных основной группы получали противотуберкулезные препараты равномерно на протяжении дня (от 9 до 22 ч). Так, фторхинолоны (моксифлоксацин и левофлоксацин) обычно больные принимали после завтрака, пиразинамид — после обеда, теризидон или циклосерин — после первого ужина, протионамид и кларитромицин — после второго ужина (перед сном), ПАСК — между завтраком и обедом или между обедом и первым ужином, изониазид и этамбутол — после обеда или первого ужина, линезолид и доксициклин — в разное время суток. Фторхинолоны и ПАСК внутривенно и капреомицин или канамицин внутримышечно вводились между завтраком и обедом.

В контрольной группе из 230 больных, идентичной основной группе по характеру процесса, предыдущему лечению, мультирезистентности МБТ и другим параметрам, применяли такие же по интенсивности, длительности и близкие по составу режимы химиотерапии из 5–7 противотуберкулезных препаратов, как и в основной группе, но вводили их одновременно или почти одновременно — с интервалом не более 1–3 ч (между 9–12 часами дня).

### Результаты и обсуждение

Уже на первом этапе лечения у большинства больных обеих групп интенсивная химиотерапия давала положительные результаты. Так, за 2–4 нед снижалась или нормализовывалась температура тела, уменьшались симптомы интокси-

Таблица 1. Эффективность интенсивной химиотерапии у больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких при равномерном в течение дня и одновременном приеме противотуберкулезных препаратов

Прием противотуберкулезных препаратов на протяжении дня	Количество больных	Прекращение бактериовыделения			Регрессия каверн						
		Частота		Средние сроки, мес	Заживление			Частичная регрессия		Всего	
		Абс.	%		Абс.	%	Средние сроки, мес	Абс.	%		
				Абс.						%	Абс.
Равномерный	225	165	73,3	3,43 ± 0,21	67	29,8	5,67 ± 0,38	132	58,6	199	88,4
Одновременный	230	161	70,0	3,62 ± 0,24	64	27,8	5,77 ± 0,41	129	56,1	193	83,9

кации, кашель, количество выделяемой мокроты, терявшей гнойный характер. Улучшались аппетит и самочувствие больных. В последующие недели и месяцы эти симптомы продолжали уменьшаться или исчезали. Полностью они исчезли за 2–8 мес у 127 (56,4 %) больных основной группы и у 120 (52,2 %) контрольной, заметно уменьшились соответственно у 75 (33,3 %) и 74 (32,2 %) больных. В целом регрессия клинических симптомов болезни достигнута у 202 (89,8 %) пациентов основной группы и 194 (84,3 %) контрольной, т. е. различия невелики ( $p > 0,05$ ). СОЭ нормализовалась за период интенсивной терапии у 124 (55,1 %) больных основной группы и 117 (50,9 %) контрольной ( $p > 0,2$ ) и снизилась соответственно у 73 (32,4 %) и 72 (31,3 %) ( $p > 0,5$ ).

Основное внимание обращали на бактериологические и рентгенологические результаты интенсивной химиотерапии в обеих группах (табл. 1).

Уже в первые 1–2 мес интенсивной химиотерапии в обеих группах уменьшилась массивность бактериовыделения: количество микобактерий, выявлявшихся при бактериоскопии мокроты, уменьшалось с 10–50 в каждом поле зрения до 1–5, а затем и до единичных особей в препарате. В последующие месяцы лечения МБТ все реже выявляли методами бактериоскопии и посева или совсем не определяли.

При интенсивной химиотерапии и равномерном приеме препаратов в течение дня МБТ исчезли через 1 мес у 19 (8,4 %) больных, через 2 мес — у 34 (15,1 %), через 3 мес — у 36 (16,0 %), через 4 мес — у 36 (16,0 %), через 5 мес — у 25 (11,1 %) и через 6–9 мес — у 15 (6,7 %). В целом прекращение бактериовыделения, многократно подтвержденное исследованиями мокроты методами бактериоскопии и посева, достигнуто у 165 (73,3 %) больных, а средние сроки абациллирования составили (3,43 ± 0,21) мес (см. табл. 1).

У 16 (7,0 %) больных, получавших интенсивную химиотерапию с одновременным или почти

одновременным приемом всех препаратов, абациллирование наступило через 1 мес, у 29 (12,6 %) — через 2 мес, у 32 (13,9 %) — через 3 мес, у 38 (16,5 %) — через 4 мес, у 29 (12,6 %) — через 5 мес и у 17 (7,4 %) — через 6–9 мес, а всего у 161 больного (70,0 %) — в среднем через (3,62 ± 0,24) мес (табл. 1). Таким образом, различия в частоте и сроках прекращения бактериовыделения в пользу основной группы весьма незначительны ( $p > 0,2–0,5$ ). Еще у 30 (13,3 %) больных основной группы и у 27 (11,7 %) контрольной уменьшилась массивность бактериовыделения.

Регрессия инфильтративных, казеозных и свежих очаговых образований в легких начиналась на 1–2-м месяцах и достигала максимума через 4–8 мес. Полное или значительное их рассасывание (иногда и уплотнение) констатировано у 150 (66,7 %) больных основной группы и у 146 (63,5 %) контрольной ( $p > 0,2$ ), а частичное — соответственно у 53 (23,6 %) и 50 (21,7 %) больных ( $p > 0,5$ ). В целом более или менее выраженная регрессия указанных образований отмечалась в основной группе у 203 (90,2 %), а в контрольной — у 196 (85,2 %) пациентов ( $p > 0,1$ ).

Уменьшение каверн, рассасывание или отторжение размещенных в них казеозных масс, очищение и истончение стенок происходило на 2–6-м месяцах интенсивной химиотерапии. С 3–9-го месяцев у некоторых больных полностью заживали каверны, но чаще их дальнейшая регрессия происходила постепенно.

При равномерном приеме противотуберкулезных препаратов на протяжении дня каверны зажили через 3 мес от начала лечения у 5 (2,2 %) больных, через 4 мес — у 15 (6,7 %), через 5 мес — у 7 (3,1 %), через 6 мес — у 23 (10,2 %) и через 7–9 мес — у 17 (7,6 %). В целом каверны зажили у 67 (29,8 %) больных в среднем за (5,67 ± 0,38) мес (см. табл. 1). Лишь незначительно худшие результаты достигались при одновременном или почти одновременном приеме препаратов: заживление каверн было достигнуто у 3 (1,3 %)

Таблиця 2. Переносимість інтенсивної хіміотерапії у больних мультирезистентним деструктивним туберкульозом легких при рівномірному в течение дня і одночасному прийомі протитуберкульозних препаратів

Прийом протитуберкульозних препаратів на протязі дня	Кількість больних	Побічні явища від інтенсивної хіміотерапії			
		Всього		В тому числі різко виражені	
		Абс.	%	Абс.	%
Рівномірний	225	92	40,9*	41	18,2*
Одночасний	230	117	50,9*	60	26,1*

Примечание. \* Достоверная разница между показателями основной и контрольной групп ( $p < 0,05$ ).

пациентов через 3 мес хіміотерапії, у 12 (5,2 %) — через 4 мес, у 7 (3,0 %) — через 5 мес, у 24 (10,4 %) — через 6 мес і у 18 (7,8 %) — через 7–9 мес, а всього каверни зажили у 64 (27,8 %) больних в середньому за  $(5,77 \pm 0,41)$  мес ( $p > 0,5$ ). Суммарна регресія каверн (заживлення і частинна регресія) досягнута у 199 (88,4 %) больних основної групи і у 193 (83,9 %) контрольної, т. е. різниця складає всього 4,5 % ( $p > 0,1$ ).

Ітак, результати інтенсивної хіміотерапії в обох групах дуже близькі. Незначительне переваження основної групи в абацілюванні, регресії каверн і другий клінічної динаміки можна пояснити більш високою концентрацією препаратів в крові і очагах уражень на всьому протязі сутки завдяки рівномірному прийому протитуберкульозних препаратів в течение дня.

Що стосується переносимості інтенсивної хіміотерапії, то побічні явища від протитуберкульозних препаратів, застосовуваних рівномірно на протязі сутки, спостерігалися у 92 (40,9 %) больних, в тому числі різко виражені реакції, супроводжені відмовою одного або декількох препаратів, — у 41 (18,2 %). Між тим у пацієнтів, отримувалих протитуберкульозні препарати одночасно або майже одночасно, побічні явища виникали значно частіше ( $p < 0,05$ ) — у 117 (50,9 %), в тому числі і різко виражені у 60 (26,1 %) больних (табл. 2).

В процесі 6–12-місячної інтенсивної хіміотерапії з 5–7 протитуберкульозних препаратів у больних виникали побічні явища різного характеру. Дуже часто спостерігалися два і більше синдромів побічного дії препаратів. Найбільш частими в обох групах больних були диспепсическі явища: у 57 (25,3 %) основної групи і у 80 (34,8 %) контрольної ( $p < 0,05$ ). Столь же виражені різниця між групами стосувалися і неврологічних порушень, виниклих у 22 (9,8 %) больних основної групи і у 38 (16,5 %) конт-

рольної, гепатотоксическіх — відповідно у 17 (7,6 %) і 31 (13,5 %), вестибуло-ототоксическіх — у 15 (6,7 %) і 28 (12,2 %) і інших побічних реакцій (алергіческіх, нефротоксическіх і артропатическіх), виниклих відповідно у 29 (12,6 %) і 16 (7,1 %) больних. Во всіх випадках різниця між групами була достовірною ( $p < 0,05$ ).

Значительно меншу частоту і вираженість побічних реакцій в основній групі порівняно з контрольною ми пояснюємо рівномірним прийомом в цій групі протитуберкульозних препаратів на всьому протязі дня. Цим самим зменшується і рівномірно розподіляється на протязі сутки лікарська навантаження. Коли ж багато місяців від 5 до 7 протитуберкульозних препаратів застосовують кожен день одночасно або майже одночасно, то для багатьох больних це виявляється досить важкою навантаження, часто приводящою до побічних явищ, в тому числі виражених.

## Выводы

1. У больних мультирезистентним деструктивним туберкульозом легких 6–12-місячна інтенсивна хіміотерапія з 5–7 протитуберкульозних препаратів, застосовуваних в основній групі рівномірно на протязі всього дня, а в контрольній — одночасно або майже одночасно, привела до високих і близьких між собою результатів: бактеріовиділення припинилося відповідно у 73,3 і 70,0 % больних, каверни зажили у 29,8 і 27,8 % і суммарна регресія каверн (повна і частинна) настала у 88,4 і 83,9 %. Незначительне переваження основної групи в ефективності лікування можна пояснити більш високою концентрацією протитуберкульозних препаратів в крові і очагах уражень на протязі всіх сутки завдяки рівномірному їх прийому в течение дня.

2. Переносимість інтенсивної хіміотерапії при рівномірному прийомі протитуберкульозних препаратів на протязі всього дня виявилася значно краще, ніж при одноре-

менном или почти одновременном их приеме. В основной группе побочные явления от противотуберкулезных препаратов возникли у 40,9 % больных, а в контрольной — у 50,9 % ( $p < 0,05$ ), в том числе резко выраженные — соответственно у 18,2 и 26,1 % ( $p < 0,05$ ). Наиболее частыми побочными реакциями в обеих группах были диспепсические, неврологические, гепатотоксические и вестибуло-ототоксические наруше-

ния. Все они значительно реже возникали при равномерном приеме препаратов в течение дня.

3. У больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких при интенсивной химиотерапии из 5–7 противотуберкулезных препаратов наиболее целесообразен не одновременный, а равномерный их прием на протяжении всего дня.

## Список литературы

1. Бялик И.Б. Актуальные вопросы химиотерапии больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2011.— № 1.— С. 13–19.
2. Бялик И.Б. Резервы повышения результатов интенсивной химиотерапии больных деструктивным туберкулезом легких с расширенной резистентностью микобактерий туберкулеза: Матер. V з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України // Укр. пульмонол. журн.— 2013.— № 3 (додаток).— С. 63–65.
3. Литвиненко Н.А., Черенько С.О., Погребна М.В. та ін. Рациональний вибір індивідуалізованих режимів хіміотерапії для хворих на мультирезистентний туберкулез із розширеною резистентністю МБТ до протитуберкульозних препаратів // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2013.— № 4.— С. 46–54.
4. Фещенко Ю.І., Черенько С.О., Барбова А.І. Туберкулез із розширеною резистентністю: епідеміологічні аспекти проблеми діагностики і лікування: Матер. V з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України // Укр. пульмонол. журн.— 2013.— № 3 (додаток).— С. 31–33.
5. Черенько С.О., Литвиненко Н.А., Погребна М.В. Порівняльна оцінка ефективності та вартості-ефективності левофлоксацину та моксифлоксацину у комплексному лікуванні хворих на мультирезистентний туберкулез легень // Укр. пульмонол. журн.— 2012.— № 4.— С. 18–24.
6. Caminero J. et al. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis // Lancet Infect. Dis.— 2010.— N 10.— P. 621–629.
7. Orenstein E.W. et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis // Lancet Infect. Dis.— 2009.— N 9.— P. 153–161.
8. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis.— Geneva, 2011.— 33 p.

Й.Б. Бялик

ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

## Ефективність і переносимість інтенсивної хіміотерапії у хворих на мультирезистентний деструктивний туберкулез легень при одночасному і рівномірному протягом дня прийомі протитуберкульозних препаратів

**Мета роботи** — вивчення ефективності і переносимості інтенсивної хіміотерапії із 5–7 протитуберкульозних препаратів у хворих на мультирезистентний деструктивний туберкулез легень при одночасному і рівномірному протягом дня прийомі протитуберкульозних препаратів.

**Матеріали та методи.** У 455 хворих на мультирезистентний деструктивний туберкулез легень проводили від 6 до 12 міс інтенсивну хіміотерапію із 5–7 протитуберкульозних препаратів, переважно фторхінолонів, II ряду і резервних. Хворих розподілили на дві групи, аналогічні за характером процесу, термінами лікування і комбінаціями протитуберкульозних препаратів. Хворі основної групи (225 пацієнтів) отримували протитуберкульозні препарати рівномірно протягом дня, контрольної (230 пацієнтів) — одночасно або майже одночасно.

**Результати та обговорення.** Внаслідок інтенсивної хіміотерапії в основній групі бактеріовиділення припинилось у 73,3 % хворих за  $(3,43 \pm 0,21)$  міс, каверни загоїлись у 29,8 % за  $(5,67 \pm 0,38)$  міс, частково регресували у 58,6 %, а загалом сумарна регресія каверн настала у 88,4 % пацієнтів. У контрольній групі ефективність хіміотерапії була незначно нижчою ( $p > 0,1–0,5$ ): абацилювання припинилося у 70,0 % хворих за  $(3,62 \pm 0,24)$  міс, загоїлися каверни — у 27,8 % за  $(5,77 \pm 0,41)$  міс, відбулася часткова регресія каверн — у 56,1 %, а сумарна регресія каверн — у 83,9 %. Побічні явища від протитуберкульозних препаратів, що вводили рівномірно протягом дня, виникли у 40,9 % хворих, із них різко виразні, що призвели до відміни одного або більше препаратів, спостерігались у 18,2 %. У пацієнтів, що отримували протитуберкульозні препарати одночасно або майже одночасно, побічні вияви спостерігались значно частіше — у 50,9 %, у тому числі різко виразні — у 26,1 % ( $p < 0,05$ ).

Вказана різниця між групами стосувалася всього спектра побічних реакцій — диспепсичних, неврологічних, гепатотоксичних, вестибуло-ототоксичних, алергійних та інших.

**Висновки.** У хворих на мультирезистентний деструктивний туберкульоз легень при інтенсивній хіміотерапії із 5–7 протитуберкульозних препаратів доцільний не одночасний, а рівномірний прийом протягом усього дня.

**Ключові слова:** мультирезистентний деструктивний туберкульоз легень, одночасний і рівномірний протягом дня прийом 5–7 протитуберкульозних препаратів, припинення бактеріовиділення, регресія каверн, побічні вияви.

I.V. Bialyk

SO «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

## The efficacy and tolerance of the intensive anti-tuberculosis treatment at multidrug-resistant destructive pulmonary tuberculosis patients with simultaneous and equable during the day administration of antituberculous drugs

**Objective** — to study the efficacy and tolerance of the intensive anti-tuberculosis treatment with 5–7 anti-tuberculosis drugs at multidrug-resistant destructive pulmonary tuberculosis patients with simultaneous and equable during the day administration of antituberculosis drugs.

**Materials and methods.** The intensive anti-tuberculosis treatment, containing 5–7 antituberculous drugs mainly the 2-nd line, fluoroquinolones and reserve medications was performed at 455 multidrug-resistant destructive pulmonary tuberculosis patients during 6–12 months. Subjects have been segregated to 2 groups, which were identical by the nature of process, duration of treatment and combinations of antimycobacterial drugs: the main group of 225 patients, who received anti-tuberculous drugs equably during the day and control group of 230 patients, who received all anti-tuberculous drugs simultaneously or almost simultaneously.

**Results and discussion.** Intensive anti-tuberculosis treatment in main group resulted in smear conversion at 73.3 % of patients during the ( $3.43 \pm 0.21$ ) months, caverns healed at 29.8% of patients during the ( $5.67 \pm 0.38$ ) months, partially regressed at 58.6 % of patients, and in generally, the summary regression of caverns occurred at 88.4 % of patients. The efficacy of anti-tuberculosis treatment in control group was only insignificantly lower ( $p > 0.1–0.5$ ): smear conversion at 70.0 % of patients during the ( $3.62 \pm 0.24$ ) months, healing of caverns at 27.8 of patients during the ( $5.77 \pm 0.41$ ) months, partially regression of caverns at 56.1 % of patients, and the summary regression of caverns at 83.9 % of patients. Adverse reactions from antimycobacterial medications, which were administered equably during the day, occurred at 40.9 % of patients, among them the significant adverse reactions, which lead to the discontinuation of one or more drugs, occurred at 18.2 % of patients. Patients, who received antimycobacterial medications simultaneously or quite simultaneously, experienced adverse reactions significantly more frequently — at 50.9 %, including the significant adverse reactions — at 26.1 % ( $p < 0.05$ ). Indicated differences concerned to all spectrum of adverse reactions — dyspeptic, neurological, hepatotoxic, vestibule-ototoxic, allergic and other.

**Conclusions.** The most advisable drugs administration during the intensive anti-tuberculosis treatment of multidrug-resistant destructive pulmonary tuberculosis containing 5–7 antituberculous drugs is equable during the all day, but not simultaneous.

**Key words:** multidrug-resistant destructive pulmonary tuberculosis, simultaneous and equable during the day administration of 5–7 antituberculous drugs, smear conversion, healing of caverns, adverse reactions.

---

### Контактна інформація:

Бялик Йосип Борисович, д. мед. н., проф., гол. наук. співр. відділення фтизіатрії  
03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10  
Тел. (044) 275-41-33  
E-mail: elen710@yandex.ru

Стаття надійшла до редакції 9 липня 2014 р.