

окончания нашего исследования у 18 из 28 больных выявлена нежная тяжесть и единичные очаги.

У больных, у которых развитию каверны предшествовали более старые очаговые процессы, по отдаленным наблюдениям обнаруживаются более грубые остаточные изменения. Особенно это заметно у больных хроническим гематогенно-диссеминированным туберкулезом. Из 36 больных только у 13 были минимальные остаточные элементы, а у 23 сохранились более грубые формы обратного развития.

На формирование остаточных явлений кавернозного туберкулеза оказывает влияние характер самой каверны [2, 4]. У двух третей больных со свежими формирующимися и сформированными кавернами в отдаленном периоде обнаружены минимальные остаточные элементы. У больных же со старыми кавернами и туберкуломами в распадом излечение по такому типу наступило только в 50%.

Формирование тех или иных остаточных изменений зависит не только от длительности комбинированной химиотерапии, но и от сочетания препаратов. Более полноценное обратное развитие произошло у больных, получавших оптимальные курсовые дозы трех основных препаратов: стрептомицина (до 200,0), фтивазида (до 400,0), ПАСК (до 3500,0). Из 72 больных формирование минимальных остаточных элементов произошло у 44, а развитие грубых индурационных полей — лишь у 14. При применении 2 препаратов (стрептомицин и фтивазид или фтивазид и ПАСК), несмотря на достаточные курсовые дозы препаратов, образуются грубые формы обратного развития.

Туберкулезное поражение трахей и крупных бронхов вследствие нарушения функции бронхиального дерева и наличия перибронхиального склероза обуславливает возникновение грубых остаточных изменений.

Оказывает влияние на процесс излечения кавернозного туберкулеза и возраст. У лиц моложе 40 лет излечение кавернозного туберкулеза с развитием минимальных остаточных элементов наблюдается вдвое чаще (у 62 из 98), чем у более пожилых (у 6 из 20). У 3 больных старших возрастов с минимальными остаточными элементами был диффузный пневмосклероз с сопутствующими буллезными и бронхоэктатическими изменениями. Следует отметить сравнительную частоту формирования туберкулом у больных средних лет и у молодых; непосредственно после окончания лечения такой исход наблюдался у 10 из 98. У больных старше 40 лет формирование туберкуломы отмечено лишь у 1 из 20, то есть вдвое реже. По данным М. А. Авербаха, 75% больных с туберкуломами были в возрасте от 21 до 40 лет. Правда, наши материалы показывают значительную динамику туберкулом у молодых. В отдаленные сроки наблюдения туберкуломы остались лишь у 3 из 10 обследованных.

При клиническом исследовании лиц, излеченных от кавернозного туберкулеза, почти у двух третей отсутствуют симптомы перенесенного туберкулеза. Примерно у трети бывших больных, главным образом у носителей грубых остаточных изменений, при наличии жалоб общего порядка выявляются локальные легочные симптомы (изменение перкуторного звука и дыхания, сухие хрипы), обусловленные в основном пневмосклеротическими и бронхоэктатическими изменениями. У 6% бывших больных, преимущественно у лиц, страдающих другими заболеваниями, на отдаленных сроках определяются изменения формулы белой крови и РОЭ.

Трудоспособность восстановлена у 117 больных; 1 больная из-за психического заболевания нетрудоспособна.

УДК 616.24—002.5—615.7

О ПЕРЕНОСИМОСТИ ВЫСОКИХ ДОЗ ТУБАЗИДА БОЛЬНЫМИ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Г. А. Смирнов и З. Р. Ефремова

Кафедра туберкулеза (зав.— доц. Г. А. Смирнов) Казанского ГИДУВа им. В. И. Ленина

Стремясь улучшить эффективность лечения больных туберкулезом, клиницисты в последние годы все чаще применяют повышенные терапевтические дозы препаратов ГИНК. Многие исследователи как в экспериментальных, так и в клинических наблюдениях обнаружили преимущество высоких доз тубазида перед низкими [8, 10, 11]. В связи с этим наметилась тенденция применения тубазида по 0,3 трижды, т. е. по 15—20 мг/кг, даже в широкой клинической практике. Между тем такая доза в мировой литературе считается высокой, часто приводящей к токсическим реакциям. По материалам Biehl и сотр. (1954), Costelletos и сотр. (1954), Venda и сотр. (1954), побочное действие при использовании изониазида в дозе 16—24 мг/кг наблюдается в 28—44% случаев. В то же время данные о терапевтическом преимуществе высоких доз еще нельзя считать бесспорными, так как имеется сообщение об отсутствии дополнительного эффекта с повышением количества вводимого препарата [7]. Цель настоящего исследования заключалась в изучении характера и частоты побочного действия тубазида, применяемого по 0,3 3 раза в день, в сравнении со средними дозами и возможности предупреждения токсико-аллергических реакций с помощью пиридоксина. Под наблюдением было 807 больных со свежими и хроническими формами туберкулеза

легких (возраст — от 18 до 68 лет). 210 чел. получали тубазид по 0,15 З раза в день и 597 — по 0,3 З раза в день в комбинации с другими туберкулостатическими средствами I или II ряда. Части больных, получавших высокие дозы тубазиды, с целью профилактики побочного действия давали пиридоксин.

Учтены больные, получавшие тубазид не менее 2 месяцев, а также лица, у которых побочное действие проявилось ранее этого срока. Дифференциацию симптомов побочного действия тубазиды от токсико-аллергических расстройств, вызываемых другими средствами, производили путем наблюдения за больными при временной отмене препаратов и повторном их назначении. Установленные закономерности подтверждают правильность интерпретации наблюдаемых явлений.

Т а б л и ц а 1

Частота токсико-аллергических расстройств при лечении больных тубазидом

Доза тубазиды	Число больных	Частота токсико-аллергических расстройств, %		
		всего	преходящее побочное действие	полная непереносимость
0,15 × 3 . .	210	17,5	15	2,5
0,3 × 3 . .	418	27	20,5	6,5
0,3 × 3 с пиридоксин . . .	179	12,5	7	5,5

Нежелательные симптомы в период лечения больных высокими дозами тубазиды встречаются в 1,5 раза чаще, чем при терапии средними дозами. Особенно велика разница в частоте полной непереносимости высоких доз, менее значительна — в количестве преходящих симптомов побочного действия, которые удается снять временной отменой препарата, назначением симптоматической терапии или пиридоксина с лечебной целью.

Нашим больным с целью профилактики побочного действия пиридоксин был назначен по 50 мг в сутки только в первые 1—1,5 месяца терапии. В дальнейшем лечение продолжалось без витамина В₆. Однако и при таком сравнительно кратковременном его применении токсико-аллергические расстройства отмечены только у 12,5% больных, т. е. в два с лишним раза реже, чем у лиц, совсем не получавших витамин. При этом осложнения развивались, как правило, после прекращения витаминотерапии.

Такое наблюдение представляется очень важным в связи с дефицитом и высокой стоимостью витамина В₆. Возможность профилактики побочного действия тубазиды применением витамина только в первые 1—2 месяца терапии позволяет использовать этот метод в более широких масштабах. Кроме того, по мнению некоторых авторов, пиридоксин способен противодействовать антибактериальному эффекту тубазиды [7, 9]. Поэтому многие исследователи полагают, что пиридоксин в период гидразидотерапии следует назначать с осторожностью. При очень длительном лечении больных высокими дозами препаратов ГИНК курсов витаминотерапии, по-видимому, все же необходимо повторять.

Предупреждение побочного действия приемом пиридоксина только в начале терапии говорит о том, что токсическое влияние препаратов ГИНК проявляется главным образом в острой фазе течения туберкулеза, когда имеются наибольшие нарушения в обменных процессах организма. Пиридоксин в этот период помогает больным справиться с усугубляющим действием тубазиды на поврежденные туберкулезной интоксикацией ферментные системы. После ликвидации вспышки и нормализации обмена веществ влияние тубазиды на метаболические процессы, по-видимому, менее пагубно. Примечательно, что витамин В₆ предупреждает развитие главным образом преходящих симптомов побочного действия тубазиды. Они в этой группе больных наблюдались только в 7%, то есть в три раза реже, чем у лиц, не получавших пиридоксин. Полная же непереносимость отмечена у 5,5% больных, то есть почти так же часто, как и без пиридоксина.

Клинически токсико-аллергическое действие высоких доз проявлялось в основном теми же симптомами, что и при использовании средних количеств тубазиды. Больные отмечали головные боли, головокружение, боли в области сердца, сердцебиение, кожный зуд, сыпи и т. д. Однако высокие дозы значительно чаще, чем средние, вызывают синдром непереносимости типа полиневритических расстройств, которые выражались в парестезиях, онемениях конечностей, изменении кожной чувствительности, судорожных подергиваниях, снижении мышечной силы и др. При лечении тубазидом по 0,9 в сутки полиневритические расстройства возникли у 5,7% больных, а при дозе 0,45 — только у 0,5%. Редкими симптомами побочного действия тубазиды являются усиление одышки у больных с легочно-сердечной недостаточностью, общая слабость,

сонливость, раздражительность, снижение памяти, психозы. Последние наблюдались также только при использовании высоких доз у 2 больных.

Наиболее часто нежелательное действие высоких доз тубазида встречалось у больных пожилого возраста. Из 463 чел. в возрасте до 50 лет оно отмечено у 20%, а из 134 больных старше 50 лет — у 30%. Возможно, это связано с тем, что у пожилых людей чаще были сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы и хронические деструктивные формы легочного туберкулеза с легочно-сердечной недостаточностью.

Выявилась зависимость частоты побочного действия и от характера предшествующей терапии. У лиц, много и бессистемно принимавших антибактериальные препараты в прошлом, токсико-аллергические расстройства при использовании высоких доз тубазида встречались в 1,3 раза чаще, чем у ранее не лечившихся или получивших до периода наблюдения 2—3—4-месячные курсы химиотерапии.

При лечении больных тубазидом по 0,45 в сутки мы не обнаружили зависимости между развитием токсико-аллергических реакций и количеством препарата в расчете на килограмм веса тела больных. Это связано с тем, что колебания в дозах были незначительными — от 6,5 до 9 мг/кг. В случае же применения высоких доз тубазида отмечена четкая закономерность: частота побочного действия нарастала даже быстрее, чем увеличивалась доза. С повышением дозы в полтора раза (с 9—12 до 13—16 мг/кг) число токсических реакций возросло почти в 2 раза, а с увеличением дозы в 2 раза (с 9—12 до 17—20 мг/кг) токсическое действие участилось в 3 раза. Это указывает на необходимость строго учитывать вес больных при назначении высоких доз тубазида.

Ранее мы сообщали об отсутствии связи между токсическим действием тубазида и степенью его инактивации в организме больных и высказывали предположение о зависимости побочного действия не от концентрации активного ГИНК в крови, а от влияния продуктов глубокого распада препарата в организме (Г. А. Смирнов, Т. И. Козулицина, 1962). У 324 чел., получавших большие дозы тубазида, исследована его инактивация. Однако связи между частотой побочного действия и характером инактивации не обнаружено. Правда, среди 77 больных с токсико-аллергическими реакциями было только 17 сильных инактиваторов, остальные 60 относились к медленным инактиваторам ГИНК. В процентном выражении побочное действие отмечено у 22% быстрых и у 26,5% медленных инактиваторов.

ВЫВОДЫ

1. Высокие дозы тубазида (0,9 в сутки) вызывают токсико-аллергические расстройства у больных туберкулезом в 1,5 раза чаще, чем средние (0,45 в сутки).
2. Наиболее часто побочное действие высоких доз наблюдается у больных пожилого возраста, а также у лиц с хроническими деструктивными формами туберкулеза легких, много лечившихся препаратами ГИНК в прошлом.
3. Частота непереносимости тубазида больными туберкулезом находится в прямой зависимости от дозы препарата на килограмм веса тела больных.
4. Пиридоксин предупреждает побочное действие высоких доз тубазида при назначении его лишь на первые 1—2 месяца химиотерапии по 50 мг в сутки. При этом число токсико-аллергических расстройств уменьшается в 2 раза.
5. Характер и частота побочного действия тубазида не зависят от степени его инактивации в организме больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лебедев Л. А., Поддубный А. Ф. Тез. докл. VI съезда фтизиатров УССР. 1963.— 2. Степанян Э. С. Пробл. туб., 1961, 5.— 3. Стукалова Б. Я. Автореф. докл. XV научн. сессии Ин-та туберк. АМН СССР. 1959.— 4. Смирнов Г. А., Козулицина Т. И. Вopr. мед. хим., 1962, 4.— 5. Biehl J. P., Vilter R. W. JAMA, 1954, 156, 17, 1549.— 6. Benda R. Rev. Tub., 1954, 18, 7—8, 747.— 7. Berte S., Dunington W. Am. Rev. Resp. Dis., 1961, 83, 1, 50.— 8. Bernard E. Rozhl. Tuberc., 1961, 21, 6, 426.— 9. Mc.Dermott W. Bull. Wld. Hlth. Org., 1960, 23, 4—5, 427.— 10. Deloff L. Gruzlica, 1963, 3, 201.— 11. Nouflord H. Am. Rev. Resp. Dis., 1960, 82, 4, 561.