

В заключение хотелось бы отметить, что в большинстве случаев диагноз туберкулеза был возможен на основании традиционных методов обследования, однако некоторые сложные методы диагностики, например бронхография, только путали картину, особенно при свежем туберкулезе, который может вести к ампутации, и деформации бронхов.

По-видимому, в торакальных отделениях, работающих не на базе фтизиатрических учреждений, необходима особенно большая настороженность в отношении диагностики туберкулеза, большое внимание к качеству лабораторных исследований на ВК и тесный контакт в работе с фтизиатрами высокой квалификации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мельникова Т. О. и соавт. Клин. мед., 1974, 12.— 2. Оленева Т. Н., Шулъга И. А. Пробл. туб., 1971, 4.— 3. Рабухин А. Е. Туберкулез органов дыхания у взрослых. «Медицина», М., 1976.

Поступила 10 октября 1978 г.

УДК 615.28:615.015.12:616.24—002.5

КЛИНИЧЕСКАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ И МЕТАБОЛИЗМ ИЗОНИАЗИДА У ЛИЦ СТАРШЕ 50 ЛЕТ

Г. А. Смирнов

*Кафедра фтизиатрии (зав.— проф. Г. А. Смирнов) Казанского ГИДУВа
им. В. И. Ленина*

Р е ф е р а т. При изучении скорости инактивации изониазида в организме больных разного возраста найдена несколько большая частота сильной инактивации и незначительно меньший объем ацелирования препарата у лиц старше 50 лет и у юношей. Частота побочного действия средних дробных доз изониазида у больных старше 50 лет была такой же, как у лиц среднего возраста. Высокие дробные и однократные дозы препарата пожилые люди переносили значительно хуже.

К л ю ч е в ы е с л о в а: туберкулез легких, изониазид.

4 таблицы. Библиография: 14 названий.

В последние годы интенсивно изучается проблема клиники и лечения туберкулеза органов дыхания у лиц старше 50 лет. Актуальность вопроса связана с тем, что удельный вес этих больных среди всех состоящих на учете в противотуберкулезных учреждениях имеет тенденцию к росту, течение туберкулеза у них отличается многими особенностями, а осуществление лечебных мероприятий затруднено из-за возрастных изменений и сопутствующих заболеваний.

Поскольку инактивация гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК) в организме людей имеет генетически обусловленную зависимость, большинство исследователей не обнаружили связи между инактивацией, возрастом* и полом больных [13, 14]. В то же время есть данные о повышенном числе сильных инактиваторов среди лиц пожилого возраста [2]. Исходя из этого мы решили оценить клиническую переносимость и метаболизм изониазида у лиц старше 50 лет.

В своих исследованиях мы определяли гидразинсодержащие вещества и свободный ГИНК в моче [1]. Инактивацию изониазида в организме больных и разделение их на группы по степени инактивации выполняли ранее описанным методом [9]. Об ацелировании препарата, как это принято, судили по разнице между количеством гидразинсодержащих веществ и количеством свободного ГИНК, выделенных с мочой. Ту часть введенной дозы препарата, которую не удалось выявить использованными методами в моче и каловых массах, считали разложенной в организме до продуктов глубокого распада, не содержащих в своем составе гидразин.

Результаты изучения инактивации изониазида в разных возрастных группах представлены в табл. 1. Анализ довольно большого числа наблюдений показывает, что у лиц юношеского (до 20 лет) и пожилого возраста сильных инактиваторов больше, чем слабых. В средних возрастных группах соотношение обратное. Однако такое различие выявлено только в группах лиц старше 50 лет с одной стороны и в возрасте 21—30 лет с другой ($P < 0,01$).

Распределение больных по инактивации изониазида в разных возрастных группах

Возраст	Число больных	Число инактиваторов в %			Ацетилирование в % к дозе у инактиваторов	
		сильных	средних	слабых	сильных	слабых
16—20 лет	112	54	5	41	46	27
21—30 »	456	41	8	51	49	26
31—40 »	342	44,5	5,5	50	49	30
41—50 »	210	45	5	50	51	30
Старше 50 лет	188	55	5	40	46	31

Различие между числом сильных инактиваторов у пожилых людей и у больных в возрасте 31—40 и 41—50 лет, а также у лиц юношеского и среднего возраста уже менее выражено ($P < 0,02$). Получив такие данные, мы склонны говорить не о закономерности, а лишь о тенденции к более частой быстрой инактивации изониазида у юношей и у пожилых. Изучение механизмов инактивации препаратов ГИНК в разных возрастных группах также не установило значительных различий. Число лиц с большим и малым объемом ацетилирования и глубокого разложения препарата в организме в разных возрастных группах оказалось примерно одинаковым. Средние показатели ацетилирования в каждой возрастной группе, вычисленные отдельно у сильных и слабых инактиваторов (см. табл. 1), также показывают, что механизмы инактивации с возрастом больных существенно не меняются, однако намечается тенденция к меньшему объему ацетилирования, а следовательно, к большей инактивации за счет глубокого разложения у лиц юношеского и пожилого возраста с сильной инактивацией ГИНК.

На основании наших исследований мы говорим лишь о тенденции, так как обнаруженное различие не существенно. Н. С. Столыгво, В. А. Теммере (1966) с большей определенностью высказываются, что в пожилом возрасте у значительной части больных инактивация ГИНК происходит преимущественно путем глубокого разложения препарата.

Литературные данные о переносимости антибактериальных средств больными пожилого возраста не однородны. Одни авторы нашли большую частоту побочных явлений по сравнению с лицами молодого и среднего возраста [3, 7], другие существенных различий не отметили [4, 8]. Такие разногласия, по-видимому, зависят от неоднородности состава обследованных больных. А. Е. Рабухин с соавт. (1966) указывает, что побочное действие химиотерапевтических соединений выражено у больных главным образом «старым туберкулезом», т. е. при повторных курсах химиотерапии, и особенно учащается при наличии у больных сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы. Многие авторы подчеркивают, что различие в частоте токсико-аллергических расстройств между больными молодого и пожилого возраста в основном является следствием плохой переносимости пожилыми стрептомицина, а не препаратов ГИНК [8, 11, 12].

Таблица 2

Возрастная переносимость средних доз изониазида

Возраст	Всего больных	Число больных с токсико-аллергическими расстройствами в %		
		всего	побочное действие	непереносимость
Изониазид 0,15 г × 3				
Моложе 50 лет.	271	18	15	3
Старше 50 лет.	32	10	10	—
Изониазид 0,3 г × 3				
Моложе 50 лет.	362	24,5	18	6,5
Старше 50 лет.	115	34	24	10

Из табл. 2 видно, что у больных более пожилого возраста побочное действие средних доз изониазида встретилось даже несколько реже, чем у лиц молодого и среднего возраста, хотя различие не достоверно и мы его рассматриваем как случайное. Во всяком случае, по результатам наших наблюдений, средние дозы препарата пожилые люди переносят не хуже, чем молодые, и мы склонны согласиться с авторами, обнаружившими именно такую закономерность.

Совершенно другие результаты выявлены при изучении побочного действия высоких доз изониазида, назначенных без пиридоксина. Они вызывали нежелательные симптомы у пожилых чаще чем средние и чаще чем высокие дозы у молодых ($P < 0,05$).

Располагая достаточным числом наблюдений в группе больных, принимавших высокие дозы изониазида, мы проанализировали частоту отдельных симптомов побочного действия в разных возрастных группах (см. табл. 3). Результаты анализа показывают, что у более пожилых людей наиболее часто наблюдаются боли в области

Таблица 3

Характер побочного действия высоких доз изониазида в разных возрастных группах

Характер побочного действия	Возраст больных	Число больных	Частота побочного действия в %	P
Головные боли, головокружения	до 50 лет	362	$7 \pm 1,33$	$< 0,01$
	старше 50 лет	115	$13,5 \pm 1,07$	
Боли в сердце, сердцебиения	до 50 лет	362	$7 \pm 1,33$	$< 0,02$
	старше 50 лет	115	$16 \pm 3,4$	
Кожные сыпи, кожный зуд	до 50 лет	362	$2,3 \pm 0,8$	$> 0,1$
	старше 50 лет	115	$3 \pm 1,6$	
Периферические полиневриты	до 50 лет	362	$6 \pm 1,24$	$> 0,1$
	старше 50 лет	115	$4,5 \pm 1,93$	

сердца, сердцебиения, головные боли и головокружения, что, по-видимому, связано с артерио-коронаросклеротическими процессами. На частоту спазма мозговых и коронарных сосудов у пожилых людей в период лечения стрептомицином и препаратами ГИНК указывают и другие авторы [3, 11, 12]. Число кожно-аллергических и полиневритических симптомов побочного действия ГИНК в обеих возрастных группах оказалось таким же. Приходится думать, что снижение общей реактивности с возрастом не ведет к уменьшению частоты лекарственной аллергии к изониазиду.

Таким образом, высокие дозы изониазида вызывают побочное действие у больных туберкулезом старше 50 лет чаще, чем средние дозировки, и, следовательно, назначать их необходимо с осторожностью, учитывая массу тела больных и сочетая с пиридоксином. При профилактическом назначении витамина В₆ по 50 мг/сут только в первые 1—1,5 мес. лечения токсико-аллергические расстройства мы установили у 8 из 35 больных старшей возрастной группы, т. е. в таком же числе случаев, как и у лиц среднего возраста, не получавших пиридоксина, но значительно чаще, чем у молодых людей, принимавших витамин.

Хочется подчеркнуть, что при частоте побочного действия высоких доз изониазида у лиц старше 50 лет все же две трети из них переносят препарат хорошо, даже без пиридоксина, и мы считаем возможным его назначать в показанных случаях.

В табл. 4 представлены результаты наблюдений за больными, получавшими изониазид в одноразовых дозах, дифференцированных в зависимости от инактивации. Здесь обращает на себя внимание большее число токсико-аллергических расстройств у лиц пожилого возраста, принимавших препарат по 0,9 и по 0,6 г однократно, несмотря на то, что эти дозы в большинстве случаев назначались при сильной инактивации ГИНК. Общее количество нежелательных реакций было таким же, как при терапии пожилых больных высокими дробными дозами изониазида, но клинически они были более выражены и чаще неустранимы (непереносимость). Особенно плохо одно-

Переносимость индивидуальных одноразовых доз изониазида больными
разного возраста

Инактивация	Доза изониазида в г	Возраст больных	Число больных	Токсико-аллергические расстройства в %		
				всего	побочное действие	непереносимость
Слабая	0,45	до 50 лет	88	10	4,5	5,5
		старше 50 лет	16	19	6	13
Сильная и слабая	0,6	до 50 лет	173	19	10	9
		старше 50 лет	66	30	12	18
Сильная	0,9	до 50 лет	68	26,5	7,5	19
		старше 50 лет	19	40	10	30

разовое введение высоких доз изониазида переносили пожилые лица, получавшие химиотерапию повторно, и в случаях, когда препарат применяли без пиридоксина.

Обнаружив большую частоту токсико-аллергических расстройств в период лечения одноразовыми дозами изониазида у лиц пожилого возраста и учитывая аналогичные наблюдения [5], мы пришли к выводу, что этот метод лечения у них, особенно при наличии недостаточности сердечно-сосудистой системы, следует применять с большой осторожностью. Однако когда имеются показания для одноразового введения больших доз препарата, например при очень сильной инактивации его, использование метода, на наш взгляд, возможно и целесообразно, с учетом при этом массы тела больных и с обязательным назначением пиридоксина.

Мы располагаем лишь небольшим числом наблюдений об эффективности химиотерапии больных пожилого возраста со свежими, ранее не леченными формами туберкулеза. Поэтому не можем проводить детальный анализ терапевтического действия препаратов ГИНК при различных режимах их введения. Однако у нас сложилось впечатление, что в случаях, когда удается осуществить полноценное лечение, результаты его у пожилых бывают не хуже, чем у лиц молодого и среднего возраста.

ВЫВОДЫ

1. Характер инактивации и обмена препаратов ГИНК у больных старше 50 лет не имеет существенных особенностей.

2. Средние дозировки препаратов ГИНК люди старше 50 лет переносят так же хорошо, как и лица среднего возраста. Высокие дозы изониазида при их дробном и одноразовом введении часто вызывают побочные расстройства. Поэтому больным старше 50 лет применять их следует по строгим показаниям, с учетом массы тела и в сочетании с пиридоксином.

ЛИТЕРАТУРА

- Гребенник Л. И. Пробл. туб., 1961, 4.— 2. Кузнецова Е. Е., Бенгис Х. И. Матер. VII республ. конф. фтиз. Эстон. ССР, Рига, 1965.— 3. Озерова Л. Б., Нуруллина С. А. Пробл. туб., 1965, 11.— 4. Окрема В. Я. Сов. мед., 1964, 2.— 5. Ойфребах М. И. и др. Пробл. туб., 1966, 2.— 6. Рабухин А. Е., Яковлева Г. А. и др. В кн.: Тр. VII Всесоюз. съезда фтиз. М., 1966.— 7. Рейнфельд А. А. Пробл. туб., 1965, 7.— 8. Семенов А. Д., Харчева К. А. и др. В кн.: Тр. VII Всесоюз. съезда фтиз. М., 1966.— 9. Смирнов Г. А. В кн.: Препараты ГИНК в терапии больных туберкулезом. М., 1969.— 10. Столыгво Н. С., Теммере В. А. В кн.: Тр. VII Всесоюз. съезда фтиз. М., 1969.— 11. Яблоков Д. Д. Клин. мед., 1966, 12.— 12. Яценко Б. П. В кн.: Тр. VI съезда фтиз. УССР, Киев, 1962.— 13. Evans D. A., Manley K. A. a. o. Brit. med. J., 1960, 5197, 485.— 14. Mount F. W. Amer. Rev. resp. Dis., 1961, 83, 2.

Поступила 10 октября 1978 г.