

## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Г. А. Смирнов

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

С первых же лет внедрения в клиническую практику химиотерапия заняла ведущее место в лечении больных туберкулезом. Благодаря широким и всесторонним исследованиям, осуществленным одновременно во многих странах, были довольно скоро сформулированы и основные принципы ее — комбинированность, длительность и непрерывность до полного излечения. Однако в связи с малым числом туберкулостатических средств, имевшихся в распоряжении врачей, было чрезвычайно трудно индивидуализировать терапию больных. Поэтому во фтизиатрии долгое время господствовала шаблонная тактика применения антибиотиков и химиопрепаратов.

В настоящее время фтизиатры располагают арсеналом мощных противотуберкулезных средств, и все же в химиотерапии больных туберкулезом не изжиты стандартность. Практически только при выявлении побочного действия лекарственных средств или устойчивости микобактерий к ним врач делает попытки индивидуализировать терапию. Однако и при этом большей частью остается шаблонность в применяемых дозировках, методах и режимах введения антибактериальных соединений.

Между тем очень важно знать особенности действия отдельных препаратов при различных формах туберкулеза и в зависимости от этого выбирать те или иные средства индивидуально для каждого больного. Еще очень мало известно, какие препараты наиболее эффективны при наличии большого казеозного компонента в патологическом процессе, какие соединения и при каких методах введения лучше проникают в каверну и оказывают наибольший эффект на размножающиеся микобактерии, какие средства лучше действуют в условиях выраженного фиброза и т. д.

В настоящее время имеется большое число средств, являющихся разновидностями основных соединений: несколько препаратов ряда ГИНК, производные стрептомицина, два варианта циклосерина и т. д.

К сожалению, четко разработанных показаний для выбора того или иного средства пока еще не существует, за исключением случаев выявления побочного действия и эмпирического подбора препарата с лучшей переносимостью. Не определены также и наиболее эффективные способы введения отдельных соединений одного ряда. Между тем различные туберкулостатические средства, имеющие одно действующее начало, отличаются по общему химическому строению, величине молекулы, растворимости, процентному содержанию действующего начала в весовой единице, обладают не только неодинаковыми фармакологическими свойствами, различной токсичностью и алергизирующей способностью, но по-разному всасываются, инактивируются, создают неоднородные уровни концентрации в крови и в очагах поражения. Наибольший интерес в этом отношении представляют препараты ряда ГИНК, так как в клинической практике используется 6 соединений этой группы, а четкие показания для применения того или другого производного еще не разработаны. На основании результатов собственных исследований и литературных данных мы считаем правильным при выборе препарата и режима его введения основываться на следующих положениях.

Уровень концентрации в крови активной фракции препаратов ГИНК зависит от их химического строения, растворимости и инактивации в организме. Учитывая эти свойства, все производные изоникотиновой кислоты можно разделить на две основные группы. К первой относится сам гидразид изоникотиновой кислоты, т. е. тубазид, ко второй — все его производные, в которых в молекуле ГИНК добавлены различные вещества. В молекуле фтивазида тубазид находится в соединении с ванилином, ларусана — с фуфуральацетоном, INH-17 — с бенза йдегидом. В каждом из этих средств тубазид содержит примерно 50% веса, что необходимо учитывать при выборе терапевтической дозы. Только метазид является соединением двух молекул ГИНК в одну через метильную группу, и в весовой единице его содержится 95% тубазид. Однако в результате такого построения молекулы метазид, как и другие производные ГИНК (фтивазид, ларусан, INH-17), плохо растворяется в воде и биологических жидкостях. Вследствие плохой растворимости все эти препараты медленно всасываются из желудочно-кишечного тракта в кровь и создают сравнительно низкий, но длительный уровень концентрации. Тубазид же, будучи хорошо растворимым соединением, всасывается в кровь быстро. Кроме того, он часто медленнее инактивируется в организме больных, что также способствует созданию в крови высоких, но сравнительно быстро снижающихся концентраций за счет выведения почками.

Из этих физико-химических свойств и способности к инактивации уже вытекают практические выводы для терапевтической тактики: суточную дозу плохо растворимых производных ГИНК целесообразно делить не более чем на два приема. При двукратном введении они создают длительный равномерный уровень концентрации. С помощью тубазид, наоборот, можно создать в крови кратковременные, но высокие пи-

ки концентрации, если суточную дозу вводить в один или два приема. При необходимости же более равномерного уровня вводить его нужно не реже трех раз в день.

Возникает вопрос: какая же концентрация в крови лучше для терапевтического действия — невысокая, но длительная или высокая, но кратковременная? Экспериментальные исследования показывают, что в условиях пробирочных опытов задержка роста ВК зависит как от высоты концентрации препарата, так и от длительности контакта его с микробными клетками. Чем выше концентрация, тем меньше время требуется для задержки роста, и чем продолжительнее контакт препарата с микробами, тем меньшая концентрация необходима для бактериостатического эффекта. В клинических условиях преимущество того или иного вида концентрации еще не ясно. Однако нужно думать, что на первых этапах терапии, когда происходит обильное размножение ВК, следует добиваться и достаточно высокой, и достаточно продолжительной концентрации. Вместе с тем необходимо учитывать, что при одной и той же продолжительности контакта препарата с микробными клетками, после того как высота концентрации доведена до оптимального уровня, дальнейшее ее повышение не дает добавочного эффекта. Следовательно, на первых этапах терапии при достижении оптимального уровня концентрации не имеет смысла повышать ее чрезмерно. В дальнейшем, когда вследствие процессов рубцевания и инкапсуляции проникновение препарата из крови в очаги поражения затрудняется, а у микобактерий вырабатывается определенная степень резистентности к первоначальной концентрации, целесообразно, на наш взгляд, постепенно повышать уровень препарата в крови. А поскольку подъем концентрации с сохранением той же ее продолжительности в клинических условиях невозможен из-за опасности развития побочных реакций, на последних этапах терапии приходится уменьшать число введений препарата за счет увеличения разовой дозы.

Согласно таким представлениям, в начале лечения только что выявленных больных суточную дозу тубазида необходимо разделять не менее чем на три приема или использовать плохо растворимые производные ГИНК (лучше метазид, как препарат, не содержащий дополнительных веществ) с разделением их дневной дозы на два введения. При этом величина дозы должна избираться в зависимости от инактивации этих средств в организме больных: у слабых инaktivаторов тубазид применяется по 0,15 трижды, метазид — по 0,5 дважды; у сильных инaktivаторов — тубазид по 0,3 трижды с пиридоксином, метазид — по 0,75 дважды. На 2—3-м этапах терапии применение плохо растворимых производных ГИНК уже становится неоправданным, так как они не могут обеспечить необходимого подъема концентрации. Тубазид же вводится у слабых инaktivаторов по 0,3 дважды, а затем по 0,45 однократно; у сильных — по 0,45 дважды, а затем на амбулаторном этапе по 0,6 однократно.

Таким образом, имея большой выбор соединений ряда ГИНК с различными свойствами, врач может по показаниям создавать в крови больного любой уровень концентрации в зависимости от этапа терапии. Существует возможность учитывать и форму туберкулезного процесса. Например, при наличии значительного фиброзного или казеозного компонента в патологическом процессе, в которые проникают препараты затруднено, необходимо создавать в крови более высокие пики концентрации, в случае же выраженных явлений распада, при обильном размножении ВК для быстрого воздействия можно создать и высокую длительную концентрацию.

Следует индивидуализировать терапию больных препаратами ГИНК и в зависимости от предшествующего лечения и устойчивости микобактерий. При высокой степени устойчивости ВК к ГИНК ожидать эффекта от этих соединений не приходится. Это доказано уже многими исследователями. У таких больных можно применять препараты ГИНК только с целью воздействия на популяцию, еще сохранившие чувствительность, и выработки у микобактерий максимальной резистентности до потери вирулентности, что, возможно, приведет к более благоприятному течению туберкулеза у больного, не исключено снижение эпидемиологической опасности заболевания. Правда, эти положения пока остаются спорными, но целесообразность использования производных ГИНК на всех этапах терапии больных туберкулезом общепризнана. Поскольку при высокой устойчивости ВК от этих соединений нельзя ожидать непосредственного лечебного эффекта, то можно давать больному любое из средств в обычных дозах, по показаниям комбинируя их с другими туберкулостатическими препаратами, к которым сохранена чувствительность микобактерий.

При лечении больных, выделяющих ВК с небольшой (начальной) степенью устойчивости, задача состоит в том, чтобы создать концентрацию, превышающую уровень резистентности для оказания бактериостатического эффекта. Для этой цели пригоден только тубазид; назначаться он должен в повышенных количествах с разделением суточной дозы не более чем на два приема. Применение плохо растворимых производных ГИНК в подобных случаях совершенно неоправдано.

Особого обсуждения требует тактика лечения больных, в прошлом многократно и бессистемно лечившихся препаратами ГИНК, но у которых, несмотря на это, ВК все же сохранили чувствительность. Исследования показывают, что сохранение чувствительности ВК в подобных случаях часто связано с сильной инактивацией ГИНК, в результате которой при обычных дозах препаратов в очаге поражения не создается активной концентрации ГИНК и микобактериям не к чему привыкать. Следовательно, сохранение чувствительности ВК после многократного бессистемного лечения говорит о том, что препарат при обычных дозах не доходит до микробных клеток.

и для получения эффекта необходимо применение повышенных дозировок. Лучше в этих случаях создавать высокие пики концентрации, применив тубазид, например, по 0,45 дважды в сочетании с пиридоксеном или по 0,6 однократно.

Таким образом, применение повышенных терапевтических доз препаратов ГИНК оправдано только при сильной инактивации их в организме или по показаниям, связанным с устойчивостью ВК. Использование высоких доз у всех больных без исследования инактивации не может считаться правильным, так как у лиц со слабой инактивацией это может привести к созданию в крови слишком высоких концентраций препарата на длительный срок, что безразлично для организма человека.

Какие же дозы считать высокими и какие — обычными? Этот вопрос решается путем изучения частоты побочных реакций. По нашим материалам токсикоаллергическое действие тубазида в дозе 0,15 трижды наблюдается у 18% больных, а при введении 0,3 трижды частота побочных реакций возрастает до 30%. Поэтому последнюю дозу приходится считать уже повышенной. В мировой литературе считаются высокими дозы тубазида начиная с 15 мг/кг. В последние годы наметилась тенденция широкого использования тубазида по 0,3 трижды у всех больных без исследования инактивации, что едва ли можно считать оправданным, тем более что методика определения инактивации сейчас упрощена и доступна любой клинической лаборатории.

Там, где условий для определения инактивации нет, индивидуализировать терапию больных препаратами ГИНК значительно труднее. Прежде всего отпадает возможность применять фтивазид, так как он инактивируется быстро у значительно большего числа больных, чем тубазид. Следовательно, при введении фтивазида без определения инактивации у больных может быть низкий уровень ГИНК в крови намного чаще, чем при терапии тубазидом. Однако и в этих условиях, используя для лечения больных только тубазид, на наш взгляд, необходимо сохранять принцип постепенного подъема концентрации, разделяя суточную дозу сначала на три, затем на два приема и, наконец, вводя ее однократно. При этом за основную должна быть принята средняя доза тубазида — 0,6 в сутки.

Характер химического строения, величина молекулы, растворимость и содержание действующего начала в препарате важно учитывать при индивидуализации терапии больных не только препаратами ГИНК, но и многими другими средствами. Например, изучение концентрации в крови этионамида показало, что его всасываемость из желудочно-кишечного тракта зависит от вида капсул, в которые он заключен. Капсулы этионамида иногда настолько плотные, что у некоторых больных не растворяются в желудочно-кишечном тракте и выделяются с каловыми массами. Поэтому в последнее время мы часто применяем драже этионамида в раздробленном виде в сочетании с соляной кислотой и висмутом, предупреждающим раздражение слизистой желудка препаратом. При этом не наблюдались учащения побочных реакций.

Врачебной общественности еще недостаточно известно, что циклосерин существует в виде двух оптических изомеров — правовращающего (D) и левовращающего (L) циклосерина. При этом в продаже бывает или D-циклосерин, или рацемат (смесь) — DL-циклосерин. Эти две формы циклосерина отличаются и по клиническому действию. Наши (совместно с В. В. Уткиным) исследования по сравнению обмена и токсичности D- и DL-циклосеринов показали, что правовращающий изомер сравнительно хорошо переносится даже при длительном (до 17 мес.) применении. Побочное действие D-циклосерина, главным образом со стороны центральной нервной системы, отмечено у 27% больных (из 211), и только у 8% наблюдался неустраиваемый токсический синдром, т. е. полная непереносимость препарата; DL-циклосерин оказался значительно токсичнее D-изомера. Больные, хорошо переносившие D-циклосерин, с переходом на прием рацемата сразу отмечали состояние опьянения, головные боли, повышенную раздражительность, нарушение сна и т. д. Всего побочное действие DL-циклосерина было отмечено у 75% больных (из 82), причем у половины из них выявилась полная непереносимость препарата.

Сравнительное изучение концентрации в крови и выделения с мочой D- и DL-циклосеринов показало, что правовращающий изомер имеет преимущество и в этом отношении. D-циклосерин медленнее всасывается из желудочно-кишечного тракта, создает в крови более высокую и более длительную концентрацию и медленнее выводится почками. DL-циклосерин всасывается быстро, но, не успевая создать в крови высокий уровень, выделяется с мочой, и в конце суток его концентрация в крови значительно ниже, чем D-циклосерина.

Побочное действие циклосерина хорошо предупреждается и снимается глютаминовой кислотой. Поскольку глютаминовая кислота является веществом, связывающим аммиак в организме, возникло предположение, что аммиак — один из токсических продуктов обмена препарата. Предпринятое нами исследование в этом направлении показало, что после приема DL-циклосерина у больных концентрация аммиака в крови повышается больше, чем после введения D-формы.

Изучая химические превращения циклосерина, мы обнаружили, что он подвергается разложению до аммиака не только в организме больных, но и в лекарственных формах — порошках и таблетках. По мере разложения циклосерина таблетки постепенно желтеют, склеиваются и на поверхности их появляются вздутия. Содержание циклосерина в желтых таблетках резко уменьшается, часто он перестает определяться совсем. При этом токсичность желтых таблеток сохраняется; это также подтверждает, что по-

бочное действие зависит не только от целой молекулы циклосерина, но и от продуктов его разложения. Таблетки с полным содержанием циклосерина всегда остаются белыми.

Таким образом, на современном этапе кроме простого изучения терапевтических свойств антибиотиков и химиопрепаратов очень актуальным является исследование метаболизма их, изучение клинического действия в связи с химическим строением и разработкой наиболее рациональных методов применения.

По мере расширения и удлинения курсов антибактериальной терапии туберкулеза все большее значение приобретает проблема лекарственной аллергии у больных. Известно, что побочное действие лекарственных средств чаще всего бывает или результатом их токсического действия, или следствием сенсибилизации организма и развития аллергических реакций. Необходимость разграничения токсического и аллергического побочного действия лекарств диктуется различиями в мероприятиях по их предупреждению и лечению, т. е. опять-таки необходимостью индивидуализировать терапию больных с побочным действием.

В клинической практике очень часто приходится наблюдать повышение содержания эозинофилов в крови, как проявление лекарственной аллергии у больных туберкулезом. Мы попытались уточнить частоту эозинофилии, вызываемой различными туберкулостатическими препаратами. При наблюдении за 453 больными оказалось, что наиболее часто эозинофилию вызывает стрептомицин (в 32,5%), реже — фтивазид и этоксид (в 11 и 8%) и еще реже тубазид, ПАСК, циклосерин, этионамид. При этом эозинофилия, вызванная стрептомицином, в половине случаев была выше 15% и у отдельных больных достигала 42—47%. В то же время эозинофилия от других препаратов, за очень редким исключением, не превышала 10—15%. Вообще количество эозинофилов до 10% в период комбинированной химиотерапии у больных бывает довольно часто, но практически не сопровождается никакими другими проявлениями аллергии и поэтому имеет мало клиническое значение. Эозинофилия, равная 10—15—20%, уже нередко сопровождается другими симптомами аллергии и требует к себе пристального внимания. Эозинофилия, превышающая 20—30%, как правило указывает на развитие тяжелых аллергических реакций, которые в отдельных случаях приводят больных к полной непереносимости всех лекарственных средств. Эозинофилия, вызванная стрептомицином, у трети больных исчезала после замены серии препарата. По-видимому, в отдельных случаях встречаются серии стрептомицина с неодинаковой алергизирующей способностью, и замену серий можно рекомендовать как одну из первых мер при появлении эозинофилии.

К другим клиническим проявлениям лекарственной аллергии у больных туберкулезом мы относили такие симптомы побочного действия, как кожные сыпи (чаще всего акнеподобные), крапивницу, кожный зуд, артралгии, лихорадку и, в отдельных случаях, аранулоцитоз, реакции анафилактического типа, эозинофильный миокардит и др.

Токсическими симптомами побочного действия считали головные боли, головокружения, шум в ушах, снижение слуха, нарушения памяти, психики, полиневритические симптомы, расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта и т. д. Оказалось, что аллергическое побочное действие преимущественно отмечается в период лечения больных стрептомицином (12%), реже фтивазидом и тубазидом (8—10%), еще реже — ПАСК, этоксилом, циклосерином (2—5%).

Учет частоты токсического и аллергического действия того или иного средства помогает нам определять «виновника» побочных явлений (что иногда бывает трудно при комбинированной химиотерапии), а главное — способствует правильному выбору средств борьбы с нежелательным действием антибиотиков и химиопрепаратов. В частности, при лекарственной аллергии мало помогают витамины (В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, пантотеновая кислота и др.), которые эффективны при токсических расстройствах. В случаях аллергии более действенны всевозможные противоаллергические средства — кальций, аскорбиновая кислота, противогистаминные препараты, гормоны коры надпочечников и др.

Приведенные материалы показывают, что на современном этапе к основным, ранее сформулированным принципам химиотерапии туберкулеза (комбинированность, длительность, непрерывность до полного излечения) должен быть добавлен еще один — строгое индивидуализирование терапии больных, подбор оптимальных средств, дозировок и методов введения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Вильдерман А. М. и сопр. Пробл. туб., 1965, 8. — 2. Козулицина Т. И. Тр. ин-та туберкулеза МЗ СССР, 1964, т. XII. — 3. Садыков Э. С. Тр. VII Всесоюзного съезда фтизиатров, 1966. — 4. Смирнов Г. А., Козулицина Т. И. Сов. мед., 1962, 11. — 5. Смирнов Г. А. Пробл. туб., 1963, 11; Тер. арх., 1966, 8. — 6. Смирнов Г. А., Уткин В. В. Антибиотики, 1965, 12. — 7. Тительман К. М. Пробл. туб., 1965, 8. — 8. Шерман А. Ш. Там же, 1963, 4. — 9. Bourgois P. e. a. Rev. tub., 1958, 22, 1, 108. — 10. Oscarsson P. W. Acta tub. scand., 1961, 60, 1, 51.