

О ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОДНОРАЗОВЫМИ ДОЗАМИ ТУБАЗИДА

Проф. Г. А. Смирнов, З. Р. Абдуллина

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

Метод однократного введения суточных доз туберкулостатических средств все шире применяется в практике. Однако вопрос о том, как больные туберкулезом переносят однократные дозы тубазида, в литературе освещен еще очень скудно, к тому же имеющиеся данные в значительней мере противоречивы.

Нами переносимость однократных доз тубазида в период первичной и повторной химиотерапии была проверена у 430 больных (возраст — от 18 до 67 лет), страдавших свежими и хроническими формами туберкулеза. Во всех случаях тубазид в сочетании с препаратами I или II ряда больные получали не менее 2 месяцев, если токсико-аллергические расстройства не потребовали его отмены раньше этого срока. Для сравнения с переносимостью тубазида при его дробном введении мы использовали материалы своих предыдущих исследований, где 305 больных получали препарат по 0,15, а 477 — по 0,3 г три раза в день.

Изучение побочного действия противотуберкулезных средств сопряжено с большими трудностями, так как в условиях комбинированной химиотерапии порой нелегко разобраться, влиянию какого лекарственного вещества следует приписать появление тех или иных симптомов. Учитывая эти трудности и сознавая важность для своей работы максимально точной оценки наблюдаемых у больных симптомов, мы разработали на основании данных литературы и собственных наблюдений специальную схему оценки побочного действия противотуберкулезных средств. Все встречающиеся у больных туберкулезом клинические проявления побочного действия лекарств в схеме разделили на 7 синдромов и выяснили, какие препараты наиболее часто вызывают тот или иной симптомокомплекс. При появлении у больного симптомов, подозрительных на побочное действие лекарств, мы путем наблюдения в период временной отмены наиболее вероятного «виновника» и при возобновлении терапии методом исключения устанавливали, какой препарат вызвал побочное действие. В результате нам удалось изучить частоту и характер токсико-аллергических расстройств, вызываемых препаратами ГИНК, в сопоставлении с действием других противотуберкулезных средств. Результаты совпали с основными литературными данными, и это позволило нам считать, что интерпретация симптомов побочного действия в период комбинированной химиотерапии больных в основном была правильной.

Величину однократных доз тубазида определяли индивидуально в зависимости от степени его инактивации и характера предшествовавшей химиотерапии. Среди больных, являющихся сильными инактиваторами, можно выделить 2 группы. У одних больных повышение дозы тубазида приводило к росту экскреции активного ГИНК с мочой до уровня слабых инактиваторов (более 70 мг за сутки) и наблюдалось соответствующее повышение эффективности химиотерапии. Мы назвали их корригируемыми сильными инактиваторами. У другой части лиц после повышения дозы наблюдался такой же низкий уровень активного ГИНК в моче, как при средних дозировках (менее 50 мг), и эффективность лечения оставалась низкой. Мы назвали их очень сильными инактиваторами.

При изучении однократных доз тубазида нам представлялось, что тактика терапии указанных групп больных не должна быть однородной. Поэтому вновь выявленным больным туберкулезом при слабой инактивации

вазии тубазида мы назначали его по 0,45 однократно, при корригируемой сильной — по 0,6, а при очень сильной инактивации — по 0,9 г на прием.

Таблица 1

Переносимость индивидуальных доз тубазида больными, получавшими химиотерапию впервые

Инактивация	Доза тубазида, г	Число больных	Частота токсико-аллергических расстройств		
			всего	переходящее побочное действие	непереносимость
Слабая	0,45×1	80	8(10%)	4(5%)	4(5%)
Корригируемая сильная	0,6×1	77	11(14%)	5(6,5%)	6(7,5%)
Очень сильная	0,9×1	38	7(18%)	2(5%)	5(13%)
Всего больных		195	26(13,7%)	11(6%)	15(7,7%)
Все больные	{0,15×3	212	16,5%	14,5%	2%
	{0,3×3	243	22%	13,5%	8,5%

Общий процент токсико-аллергических расстройств при одноразовом введении индивидуальных дозировок тубазида вновь выявленным больным оказался таким же, как и при использовании средних дробных доз, но заметно меньшим, чем при лечении всех больных высокими дробными дозами препарата (табл. 1).

Важной особенностью токсико-аллергических расстройств при лечении больных одноразовыми дозами тубазида явилась их значительная клиническая выраженность и часто неустранимость. После временной отмены препарата они нередко появлялись вновь. У многих больных даже назначение пиридоксина не позволяло продолжать терапию избранной одноразовой дозой, и приходилось продолжать лечение путем дробного введения или другим препаратом ГИНК.

Указанные закономерности особенно четко выявляются при отдельном анализе переносимости тубазида больными, получающими химиотерапию повторно (табл. 2). Большинство из них страдало хроническими деструктивными формами туберкулеза легких и в прошлом многократно лечилось. Этим больным мы назначали более высокие индивидуальные одноразовые дозы тубазида, чем вновь выявленным. При слабой инактивации большинство больных получало 0,6, а при сильной, независимо от коррекции ее, — 0,9 г тубазида на прием.

Таблица 2

Переносимость одноразовых доз тубазида у больных с повторными курсами химиотерапии

Инактивация	Доза тубазида, г	Число больных	Частота токсико-аллергических расстройств		
			всего	переходящее побочное действие	непереносимость
Слабая	{0,45	24	4(16,5%)	1(4%)	3(12,5%)
	{0,6	93	24(26%)	11(12%)	13(14%)
Сильная	{0,6	69	17(24,5%)	9(13%)	8(11,5%)
	{0,9	49	19(38%)	5(10%)	14(28%)
Всего		235	64(27%)	26(11%)	38(16%)
Все больные	{0,15×3	93	18,5%	15,5%	3%
	{0,3×3	234	31,5%	25,5%	6%

При всех режимах введения повышенных доз тубазида больные, получающие химиотерапию повторно, переносили препарат хуже, чем лечавшиеся впервые. Лишь переносимость средних дробных доз (0,15×3) была одинаковой. Однако при назначении суточной дозы дробно у большинства наблюдались переходящие симптомы побочного действия,

в то время как при однократном приеме преобладали явления полной непереносимости.

Характер клинических проявлений побочного действия одноразовых доз тубазида также был обычным: у 11% больных отмечались головные боли, головокружения, у 5,5% — боли в области сердца и сердцебиения, у 1,4% — кожно-аллергические явления, у 3,3% — полинеуритические симптомы и у 1,6% — другие симптомы побочного действия (одышка, расстройства сна, возбуждение и т. д.).

Сопоставление переносимости тубазида с характером его инактивации показывает, что частота токсико-аллергических расстройств зависит не столько от степени инактивации, сколько от величины дозы. Назначение 0,9 г тубазида на прием больным с сильной и очень сильной инактивацией приводило к побочному действию чаще, чем введение 0,45 г слабым инактиваторам. Переносимость эквивалентных одноразовых доз тубазида по 0,6 г сильными и слабыми инактиваторами удалось сравнить только при повторных курсах химиотерапии. Поскольку у этих больных наиболее часто наблюдается побочное действие, то зависимость от инактивации должна была выявиться наиболее четко. Однако частота токсико-аллергических расстройств у сильных и слабых инактиваторов была одинаковой.

Ранее мы не обнаружили зависимости побочного действия от степени инактивации препаратов ГИНК при дробном введении средних и высоких суточных доз и высказали предположение о токсичном действии продуктов глубокого распада ГИНК в организме. Настоящее исследование подтверждает положение о независимости побочного действия от уровня активного ГИНК в крови. В пользу этого говорят и данные авторов, установивших лучшую переносимость одноразовых доз тубазида по сравнению с дробными, а также материалы исследований, которые указывают на редкость токсико-аллергических расстройств при внутривенном введении препарата, когда концентрация активного ГИНК в крови особенно высока.

Т а б л и ц а 3

Показатели обмена тубазида при однократном введении индивидуальных суточных доз

Инактивация	Доза тубазида, г	Число больных	Выделено с мочой, мг		Окислено до веществ, не содержащих гидразин, мг
			активный ГИНК	ацетил ГИНК	
Слабая	0,45	20	100	160	180
Сильная корректируемая	0,6	21	95	290	210
Очень сильная	0,9	11	80	370	430

Как показывает табл. 3, уровень активного ГИНК в крови и моче при введении дифференцированных одноразовых доз тубазида примерно одинаков во всех группах инактивации, а объем глубокого окисления ГИНК при дозе 0,9 г у сильных инактиваторов значительно больше, чем при введении 0,45 г слабым инактиваторам. Следовательно, связь побочного действия с величиной дозы дает серьезные основания полагать, что и при таком методе терапии токсические реакции в основном зависели от продуктов глубокого распада ГИНК в организме.

Выраженная связь частоты побочного действия тубазида с величиной дозы при одноразовом введении побудила нас провести отдельный анализ токсико-аллергических расстройств у больных с разным весом тела. Оказалось, что плохая переносимость наиболее часто наблюдалась у больных с весом тела менее 53 кг и главным образом при терапии тубазидом по 0,9 и по 0,6 г однократно. Небольшие дозы тубазида (0,45) вызы-

вали побочные реакции почти одинаково редко во всех весовых группах больных. Такие результаты анализа дают основание сделать вывод, что у лиц с весом тела менее 50—53 кг при наличии показаний для назначения тубазида по 0,9 однократно его следует применять по 0,6, а при показаниях к дозе 0,6 снижать ее до 0,45.

Таким образом, одинаковые дозы тубазида, величина которых избрана дифференцированно в зависимости от характера инактивации, большинство больных переносит хорошо. Особенно это касается лиц, получающих химиотерапию впервые. При повторных курсах лечения повышенные дозы, назначаемые в один прием, часто вызывают токсико-аллергические расстройства. Однако мы полагаем, что испытание их и в этих условиях целесообразно, так как, по нашим данным, при этом образуются высокие «пики» концентрации активного ГИНК в крови и наблюдается лучшая эффективность лечения. При назначении высоких доз тубазида нужно учитывать вес тела больного и, по необходимости, своевременно вводить пиридоксин.

УДК 616.71—018.46—002—615.779.9

О ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОЙ ИНФУЗИИ АНТИБИОТИКОВ ПРИ ОТКРЫТЫХ ПЕРЕЛОМАХ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ

Доц. Н. П. Семенов, В. И. Эткин

Кафедра общей хирургии (зав.— проф. А. В. Барский) Куйбышевского медицинского института им. Д. И. Ульянова

Метод фракционного внутриартериального введения лекарственных веществ при нагноительных и сосудистых заболеваниях конечностей применяется давно. Особенно широко он был распространен в годы Великой Отечественной войны и в послевоенное время. Более эффективным оказался предложенный в 1950 г. Клоппом и соавт. метод длительной внутриартериальной инфузии лекарственных веществ, позволяющий создать в патологическом очаге постоянную высокую концентрацию вводимого препарата.

Мы применили метод регионарной инфузии у 38 больных при лечении осложненных переломов конечностей и их патологических последствий, обширных гнойно-воспалительных процессов, а также для профилактики осложнений при открытых переломах и вывихах. У 9 больных был хронический гематогенный остеомиелит, у 2—острый гематогенный остеомиелит, осложненный патологическим переломом, у 21—хронический посттравматический остеомиелит, у 2 открытые переломы сочетались с обширным гнойно-воспалительным процессом мягких тканей; у 4 больных с открытыми переломами и вывихами костей нижних конечностей было обширное повреждение мягких тканей. У больных с острым и хроническим остеомиелитом наблюдались тяжелые осложнения: у 4—распространение гнойного процесса на сустав (гнойный остеоартрит), у 6—ложный сустав, у 2—дефект кости, у 9—несросшийся перелом.

У 24 больных остеомиелитическим процессом была поражена одна кость (у 8—бедро, у 16—большеберцовая кость), у 8—2 и более костей. У 11 больных выявлено диффузное поражение костей, у 21—локальный очаг остеомиелита.

У 16 чел. длительность заболевания была до года, у 8—от 1 до 3 лет, у 4—от 3 до 5 лет, у 1—от 5 до 10 лет и у 3—более 10 лет. 15 больных ранее подвергались неоднократному оперативному вмешательству по поводу осложненного перелома или остеомиелита. Больные были в возрасте от 6 до 60 лет. Мужчин было 33, женщин—5. Все больные ранее многократно получали большие дозы антибиотиков.

До начала и во время проведения регионарной инфузии у 26 больных производили бактериологическое исследование выделений из свищей и определяли чувствительность микрофлоры к антибиотикам. У 2 больных отсутствовала чувствительность ко всем известным антибиотикам, у 7 выявлена чувствительность к пенициллину, у 3—к стрептомицину, у 23—к мономицину.

У 2 больных регионарная инфузия произведена без оперативного вмешательства на костях конечностей, у 2—до секвестрэктомии и у 34—одновременно или через 1—2 дня после оперативного вмешательства на костях.

Оперативные вмешательства на костях заключались в секвестрэктомии или экономной резекции концов отломков в комбинации с различными видами остеосинтеза (у 9 больных выполнен внеочаговый компрессионный остеосинтез аппаратами О. Н. Гудушаури или Г. А. Илизарова, у 6—устойчивый плотный остеосинтез внутрикостным