

ХИМИОТЕРАПИЯ ВО ФТИЗИАТРИИ И ПУЛЬМОНОЛОГИИ

Г. А. Смирнов

Кафедра туберкулеза (зав.—проф. Г. А. Смирнов) Казанского института усовершенствования врачей имени В. И. Ленина

Терапевтическое действие антибиотиков и химиопрепаратов зависит от уровня их активной концентрации, образующейся в крови и тканях больных. Однако в процессе эволюции у живых организмов выработалась способность сохранять постоянство своей внутренней среды. Поэтому все вещества, в том числе и лекарственные средства, поступающие в организм и являющиеся по своей природе чуждыми ему, подвергаются процессам обезвреживания и теряют свои специфические свойства и фармакологическую активность, то есть инактивируются.

Различные препараты имеют особенности фармакокинетики, к которым относятся всасывание, распределение и биохимические превращения в организме. От этих особенностей зависят продолжительность и интенсивность их лечебного действия. Одно и то же лекарство у разных людей инактивируется в неодинаковой мере, но различия в большинстве случаев не очень велики, что позволяет рекомендовать примерно равные оптимальные дозы для лечения разных больных. Исключением из этого правила оказались препараты гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК): изониазид (тубазид), фтивазид, метагид, ларусан и др. Со дня открытия их туберкулостатических свойств и до настоящего времени они являются основными в лечении больных туберкулезом.

Учитывая большую важность изучения фармакокинетики лекарств для построения тактики рациональной химиотерапии, еще в 1959 г. по предложению академика АМН СССР Н. А. Шмелева мы приступили к исследованию биохимических превращений фтивазида в организме больных. Мы начали с определения количества препарата, которое остается в организме не подвергнутым биохимическим превращениям и, следовательно, активным и сразу же столкнулись с очень интересным фактом. Оказалось, что количество препарата, выделенного с мочой в активной форме, индивидуально очень широко варьирует (от 4 до 30% введенной дозы), при этом у одних и тех же лиц остается строго постоянным. Такие результаты давали основание предполагать разную скорость выделения фтивазида почками и возможную зависимость от этого уровня препарата в крови. Однако предпринятое одновременное определение содержания активного фтивазида в моче и в крови больных выявило результаты, противоположные ожидаемым: при большом количестве препарата в моче определялся его высокий уровень и в крови, в то время как при малом содержании активной фракции в моче его концентрация в крови была незначительной. Поскольку кумуляция этих средств в организме не происходит, мы пришли к выводу, что неодинаковый уровень активного фтивазида в крови и в моче больных обусловлен индивидуально различной способностью людей инактивировать его в организме. В дальнейшем оказалось, что от этого зависит эффективность химиотерапии.

Основываясь на результатах изучения инаktivации ГИНК в сопоставлении с эффективностью химиотерапии, мы предложили разделять людей на две основные группы — сильных и слабых инаktivаторов, разработали простой и общедоступный способ определения инаktivации по выделению активного ГИНК с мочой, установили критерии инаktivации и разработали метод индивидуального подбора терапевтической дозы по данным биохимического анализа. Одновременно зарубежные исследователи предложили микробиологический способ определения инаktivации по концентрации активного ГИНК в крови больных и рекомендовали разделять их на быстрых и медленных инаktivаторов. Как наши термины «сильные и слабые инаktivаторы», так и термины зарубежных авторов «быстрые и медленные инаktivаторы» получили сейчас равное признание. Однако микробиологические методы изучения инаktivации оказались сложными и недоступными большинству лечебных учреждений. Между тем при сопоставлении концентрации активного ГИНК в крови с содержанием его в моче выявлена четкая корреляция. Поэтому получил распространение простой биохимический метод изучения инаktivации по выделению активного ГИНК с мочой больных.

Открытие феномена инаktivации ГИНК позволило провести сравнение фармакокинетики различных средств этой группы. Сравнивая фтивазид и изониазид, мы обнаружили, что последний имеет ряд серьезных преимуществ. Он значительно полнее и быстрее, чем фтивазид, всасывается из желудочно-кишечного тракта и меньше инаktivруется в организме, за счет чего создает более высокие концентрации активного ГИНК в крови. Следовательно, можно было считать, что тубазид является более эффективным средством, чем его производное фтивазид. Однако в те годы тубазид счи-

тался высокотоксичным препаратом, хотя наши лабораторные данные этого не подтверждали.

Так, при исследовании основных механизмов биохимических превращений препаратов ГИНК в организме людей мы установили, что побочное действие наблюдается чаще у лиц, инактивирующих эти средства преимущественно путем их глубокого разложения до продуктов, не содержащих в своем составе гидразина. В дальнейшем нам удалось показать, что среди них играет роль аммиак. Реже побочные расстройства встречаются у больных, в организме которых инактивация осуществляется в основном путем ацетилирования ГИНК. Зависимость была настолько четкой, что ее выявление позволило предложить способ прогнозирования нейротоксического эффекта ГИНК по данным биохимического анализа.

При сравнении биохимических превращений оказалось, что в организме людей изониазид ацетилируется больше, чем фтивазид, и меньше разлагается до продуктов глубокого распада. Следовательно, можно было предположить, что изониазид менее токсичен, чем фтивазид. Сравнение их токсичности в клинике подтвердило преимущество изониазида по всасываемости, инактивации, образуемой концентрации в крови и степени токсичности. На основании данных, полученных нами, а несколько позднее и рядом других исследователей, в нашей стране основным препаратом ГИНК для лечения больных туберкулезом стал изониазид, а не фтивазид. Одновременно путем сравнения всасываемости, инактивации и концентрации в крови была определена сравнительная ценность и место в терапевтической тактике других соединений ряда ГИНК — метазид, ларусана, препарата ИНХ-17 и салюзида.

Сопоставление инактивации препаратов ГИНК в организме больных с эффективностью комбинированной химиотерапии выявило между ними обратную зависимость. При использовании средних терапевтических доз этих средств хороший эффект лечения отмечен у слабых инактиваторов в 67% случаев, а у сильных только в 33%. С целью повышения эффективности химиотерапии больных мы испытали высокие дозы изониазида — по 15—20 мг/кг в сутки в 3 приема. При этом оказалось, что с увеличением дозы эффективность лечения повышается только у сильных инактиваторов. После изучения эффективности одноразовых суточных доз препарата был предложен метод индивидуального выбора его дозировок с учетом инактивации, обеспечивающий равную эффективность химиотерапии у больных всех групп.

Выявление зависимости побочного действия препаратов ГИНК от степени разложения их в организме до продуктов глубокого распада и обнаружение при этом роста концентрации аммиака в крови больных заставило нас обратить внимание на другое туберкулостатическое средство — циклосерин, конечным продуктом распада которого также является аммиак. Исследование показало, что при лечении больных циклосерином тоже наблюдается рост концентрации аммиака в крови. Это позволило дать рациональное объяснение ранее известному факту эффективности глютаминовой кислоты при побочных расстройствах, вызванных циклосерином, так как глютаминовая кислота обладает способностью связывать избыток аммиака в организме.

Поскольку препараты ГИНК и циклосерин вызывают нейротоксический эффект у больных, с целью лечения побочных расстройств мы испытали кокарбокслазу, участвующую в углеводном обмене нервной ткани, при этом в значительном числе наблюдений отметили положительное действие, что позволило увеличить имеющийся, к сожалению, небольшой арсенал средств борьбы с побочным действием противотуберкулезных препаратов.

При изучении побочного действия туберкулостатических средств мы не можем не коснуться вопросов лекарственной аллергии, которая часто наблюдается в клинике туберкулеза. Исследования в этой области показали, что эозинофилия, часто встречающаяся у больных в период лечения стрептомицином, не всегда является следствием сенсибилизации организма, а может быть результатом экзогенного введения гистаминоподобных веществ, примеси которых в разных сериях препарата неодинаковы. Особенно это относится к небольшой эозинофилии (до 10—12%), для устранения которой достаточно сменить серию стрептомицина, вводимую больному. Кроме того, нами была изучена частота и выраженность эозинофилии при лечении больных другими противотуберкулезными средствами, уточнены методика и значение внутрикожных проб с препаратами для диагностики лекарственной аллергии.

С целью повышения эффективности лечения больных туберкулезом мы предложили также метод прерывистой внутривенной химиотерапии, способ внутримышечного введения стрептомицина и изониазида в одной инъекции и рекомендовали новые методики интратрахеальных вливаний туберкулостатиков (З. З. Байкеева), разработали метод введения лекарств зондированием каверны с предварительным разрежением пораженной зоны (А. В. Репейков), метод интенсивной туберкулинотерапии больных туберкулезом подросткового возраста (В. А. Крылов), методику одновременного лечения туберкулеза и алкоголизма (А. Н. Молофеев) и др.

Многолетнее изучение химиотерапии туберкулеза позволило разработать схемы индивидуального комплексного лечения больных. Среди них особое место занимает метод интенсивной комплексной терапии больных распространенным деструктивным туберкулезом легких. Наряду с интенсивной химиотерапией он предусматривает одновременное или поэтапное применение многих патогенетических средств с различным ме-

ханизмом действия. Этот метод значительно повысил эффективность лечения пациентов с наиболее тяжелыми формами болезни.

В последние годы, в связи со снижением уровня заболеваемости населения туберкулезом, происходит интеграция фтизиатрии и пульмонологии. Если дифференциальной диагностикой заболеваний легких фтизиатры занимались всегда, то сейчас мы работаем над вопросами лечения неспецифических болезней органов дыхания. В нашу клинику поступает много больных с затянувшейся и хронической пневмонией. Анализируя методы лечения таких больных на предшествующих этапах, когда оно было неэффективным и привело к затяжному течению болезни, мы пришли к заключению, что на терапию тяжелых пневмоний целесообразно распространять принципы, выработанные для лечения больных туберкулезом, то есть массивность, комплексность и длительность терапии до полного выздоровления больного.

Известно, что почти все противотуберкулезные препараты применяются в максимальных дозах на протяжении длительного времени. При этом нередко наблюдаются побочные явления (от 12 до 30%), однако разработаны методы их профилактики и лечения без перерыва в химиотерапии. В то же время дозы неспецифических антибиотиков, рекомендуемые для широкого применения обычно минимальны. С учетом малой токсичности этих средств их общепринятые дозы можно увеличивать в 2—3 и даже в 4 раза без большого риска развития побочных явлений. Даже высшие суточные дозы многих антибиотиков не являются предельными, как часто полагают практические врачи, а лишь хорошо переносимы большинством больных.

Принцип достаточности лечебной дозы антибиотиков признается всеми исследователями. Однако критерии этой достаточности обычно отсутствуют, за исключением уже выявленной клинической неэффективности, которая свидетельствует о недостаточности использованной дозы слишком поздно. Поэтому мы предложили сформулировать еще один принцип антибиотикотерапии — массивность, которую следует распространять на лечение не только хронических и затянувшихся (когда терапевтические неудачи уже налицо), но и некоторых острых пневмоний, прежде всего стафилококковых и вызванных грамотрицательными возбудителями. В таких случаях необходимо исходить из того, что риск побочного действия антибиотиков меньше, чем риск недостаточной эффективности лечения. В связи с этим мы выдвинули положение о трех видах доз антибиотиков, которые должны быть известны врачам.

1. Низкие дозы, которые равны общепринятым в настоящее время и являются эффективными при легких и среднетяжелых формах болезни и полном сохранении чувствительности возбудителей к антибиотику.

2. Высокие дозы, в большинстве случаев равные высшим суточным, но хорошо переносимые большинством больных. Они показаны при более тяжелых формах болезни, когда имеется массивная бактериальная инвазия и возможна неравномерность или снижение (но не потеря) чувствительности возбудителей.

3. Максимальные дозы, которые могут чаще вызывать побочные расстройства, но возможны для применения в экстренных ситуациях и которые для большинства антибиотиков в 2—4 и больше раз превышают высшие суточные. С помощью таких доз удается преодолеть часто имеющийся в этих случаях барьер проницаемости, а иногда и лекарственную устойчивость возбудителей болезни, если она не достигает высоких степеней.

Использование в нашей клинике принципа массивности антибиотикотерапии в сочетании с активным патогенетическим лечением позволило спасти многих больных с тяжелейшими деструктивными пневмониями.

Наиболее часто мы назначаем высокие дозы наименее токсичного из антибиотиков — бензилпенициллина. Он справедливо считался «королем» антибиотиков. Затем стало складываться иное впечатление, поскольку лечение им все чаще не приводило к ожидаемым результатам. Сейчас можно утверждать, что в пульмонологии пенициллин по-прежнему является наиболее эффективным антибиотиком, изменилось лишь представление о его дозах.

Уже в 60-х годах стал достаточно известным метод внутривенного введения пенициллина по 40—60 млн. и даже по 100—120 млн. ЕД в сутки. Однако внутривенное введение антибиотика не всегда возможно и целесообразно. Поэтому мы решили изучить метод внутримышечного введения повышенных доз пенициллина. На возможность такого введения от 1 млн. до 10 млн. ЕД препарата указывали ряд исследователей, но его методика и эффективность в этих работах не приведены.

С 1969 г. мы начали применять пенициллин внутримышечно по 2—3 млн. ЕД на инъекцию через каждые 4—6 ч, всего 12 млн. ЕД в сутки. Оказалось, что калиевая соль бензилпенициллина для этих целей не пригодна, так как вызывает очень большую болезненность на месте введения, натриевую же соль больные переносят хорошо. Среди больных пневмонией, у которых обычные дозы пенициллина оказались неэффективными, повышенные его дозировки привели к положительным результатам в 81% случаев. При этом нивелировалась зависимость эффективности лечения от лекарственной устойчивости кокковой флоры, выделенной из мокроты больных, что было достаточно четко выражено при лечении обычными дозами препарата. Только у небольшой части больных, у которых внутримышечное введение повышенных доз не дает эффекта, мы назначаем внутривенные вливания мегадоз пенициллина.

Анализ эффективности пенициллинотерапии позволил сделать важные выводы об

этиологии пневмоний. По данным лабораторных (бактериологических и серологических) исследований, многие авторы считают, что в этиологии пневмоний в настоящее время большую роль играют вирусы и микоплазмы (у 30—60% больных), а также грамотрицательные бактерии, которые выделяются из мокроты у 8—56% больных. Мы попытались судить об этиологии пневмоний по терапевтическому тесту. При этом исходили из того, что пенициллин является препаратом узкого спектра действия, оказывающим влияние в основном на грамположительные кокки и не действующим на вирусы, микоплазмы и большинство грамотрицательных бактерий. Отметив выраженный эффект пенициллинотерапии у подавляющего большинства больных (83—97%), мы пришли к заключению, что в этиологии пневмоний главную роль играют грамположительные кокки.

Поступила 6 июля 1983 г.

ОБМЕН ОПЫТОМ И АННОТАЦИИ

УДК 617.55—001.31—072

Р. Ш. Байбулатов (Кемерово). Гипердиагностика тупой травмы живота

В клинике общей хирургии Кемеровского мединститута с 1966 по 1982 г. на стационарном лечении находилось 208 больных с тупой травмой живота. Оперативному лечению подверглись 135, консервативному — 73 человека. Эксплоративные лапаротомии были выполнены у 12 (8,9%) пострадавших (мужчин — 10, женщин — 2). В возрасте до 19 лет был 1 больной, от 20 до 29 — 1, от 30 до 39 — 6, от 40 до 49 — 3, от 60 до 69 — 1. Тупая травма живота вследствие автодорожной катастрофы была у 1 больной, от удара в живот — у 7, при падении с высоты — у 4. Изолированная травма передней брюшной стенки наблюдалась у 2, сочетанная — у 10 лиц. Травма передней брюшной стенки сочеталась с черепно-мозговой травмой у 3, переломом бедра — у 2, с забрюшинными гематомами — у 3, посттравматическим панкреатитом — у 1 больного.

Диагностические лапаротомии выполнялись на основании следующей клинической картины: боли в брюшной полости со склонностью к нарастанию, вздутие живота, рвота и положительные симптомы раздражения брюшины. Из 12 больных с травмой живота, подвергнутых эксплоративной лапаротомии, выписано 11, умерла на операционном столе одна больная. Анализ клинического материала подтверждает многочисленные литературные данные о небезопасности эксплоративных лапаротомий у больных с сочетанной травмой. Приводим краткую выписку из истории болезни.

В., 65 лет, госпитализирована в клинику общей хирургии 31/VIII 1975 г. с диагнозом: тупая травма живота с повреждением внутренних органов, перелом шейки правого бедра, шок II степени. Доставлена через 60 мин после автодорожного происшествия. Жалуется на боли в животе и в правом бедре, слабость.

При осмотре состояние тяжелое. Кожные покровы бледные. Сознание сохранено, больная заторможена. Тоны сердца приглушены. АД — 14,6/8,0 кПа, частота пульса — 120 уд. в 1 мин, шоковый коэффициент — 1,12. В легких ослабленное везикулярное дыхание. Язык влажный, у основания обложен белым налетом. Живот правильной формы, ограниченно участвует в акте дыхания. В правом мезогастрин — подкожная гематома размером 13×8 см. При пальпации живот мягкий, болезненный в области гематомы. Симптомы раздражения брюшины слабо положительные. Перистальтика кишечника ослаблена. При пальцевом исследовании прямой кишки патологии не выявлено. На рентгенограммах определяется перелом шейки правой бедренной кости. Через 2 ч после поступления в отделение в связи с нарастанием болей в брюшной полости больной выполнена эксплоративная лапаротомия. По вскрытии брюшной полости АД снизилось до 5,3/0 кПа. Введение гидрокортизона, мезатона, блокада корня брыжейки новокаином, переливание крови эффекта не дали. Через 10 мин констатирована остановка сердечной деятельности. Массаж сердца через диафрагму, искусственная вентиляция легких, медикаментозная терапия оказались неэффективными. Смерть наступила на операционном столе. Повреждений органов брюшной полости не выявлено.

В подавляющем большинстве наблюдений показания к операции ставились на основании клинической картины, диагностический лапароцентез был выполнен в одном наблюдении. При лапароцентезе крови не получено, однако динамика клинической картины продиктовала необходимость лапаротомии. При ревизии органов брюшной полости повреждений не выявлено.

Диагностика тупой травмы живота представляет большие трудности. Она обусловлена извращением клинической картины: черепно-мозговая травма, забрюшинные гематомы, переломы ребер, бедра в сочетании с ушибом передней брюшной стенки сопровождаются клинической картиной острой абдоминальной патологии. В указанных ситуациях клиническая диагностика оказывается несостоятельной. Избежать напрасных