

ANNALES
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE - SKŁODOWSKA
LUBLIN — POLONIA

VOL. XVIII, 25

SECTIO D

1963

Katedra i Klinika Ftizjatryczna. Wydział Lekarski. Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: doc. dr med. Helena Mysakowska

Barbara PRZEMYSKA, Mirosław KLEPACKI,
Danuta ŚREDNICKA, Wanda KRYSOSIK,
Maria RÓŻYŃSKA

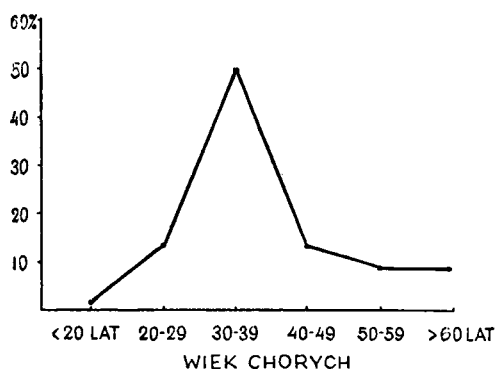
Wczesne wyniki leczenia 54 chorych na gruźlicę płuc preparatem 1314 Th

**Результаты раннего лечения 54 больных туберкулезом легких
препаратом 1314 Th**

**Early Results in the Treatment of 54 Cases of Pulmonary Tuberculosis
with Preparation 1314 Th**

Leczenie preparatem 1314 Th rozpoczęto w Klinice Ftizjatrycznej Akademii Medycznej w Lublinie w czerwcu 1960 r. i do października 1962 r. leczono nim 127 chorych. Opracowaniem objęto 54 chorych, którzy byli w obserwacji klinicznej co najmniej 4 tygodnie i przyjęli więcej niż 30,0 g 1314 Th. 73 chorych nie objęto badaniami z powodu: zbyt krótkiego okresu leczenia w klinice (53 chorych), złej tolerancji leku (12 chorych) i niezgłoszenia się do badań kontrolnych (8 chorych). Kobiet było 23, mężczyzn 31. Chorzy byli w wieku od 18 do 68 lat (połowa była w wieku od 30 do 39 lat) (ryc. 1). Okres trwania choroby do chwili leczenia 1314 Th wynosił od 5 miesięcy do 26 lat. Czas leczenia przed zastosowaniem 1314 Th był na ogół długi: od 5 do 8 lat leczyło się 35,2% chorych, od 1 do 4 lat — 25,9%, od 9 do 12 lat — 24,1% chorych. Najniższy odsetek (7,4%) dotyczył czasu leczenia zarówno poniżej 1 roku jak również powyżej 12 lat. Przed stosowaniem 1314 Th wszyscy chorzy byli leczeni lekami przeciwprątkowymi, a 15 z nich ponadto zabiegowo (6 chorych — odmą otrzewną, 5 — odmą wewnątrzopłucną, w pojedynczych przypadkach zabiegami na nerwie przeponowym, odmą chirurgiczną, torakoplastyką i resekcją tkanki płucnej). Leki przeciwprątkowe klasyczne pobierali wszyscy chorzy (SM w ilości od 20—500 g, INH od 15—350 g, PAS od 0,5—9 kg, Napashin od 0,5—2,5 kg), a 31 cho-

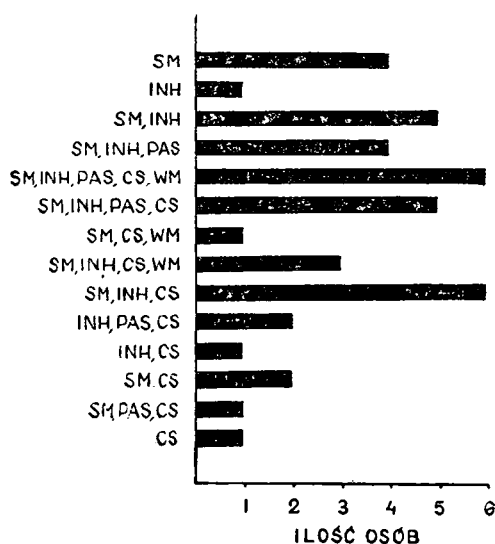
rych ponadto — leki zastępcze (CS od 15—250 g, WM od 20—100 g, PZA od 15—150 g). U 54 chorych przed podaniem 1314 Th wykonano badania lekooporności prątków. U 11 osób z płwociny nie wyhodowano prątków. Wśród 43 osób, u których wyhodowano prątki, tylko u 1 osoby były one wrażliwe na wszystkie leki przeciwprątkowe, zaś u 42 osób prątki były całkowicie lub częściowo odporne na leki przeciwprątkowe (ryc. 2). W tym czasie nie wykonywano w Klinice badań lekooporności prątków na 1314 Th i PZA. Wskazaniem do stosowania 1314 Th była lekooporność prątków laboratoryjna lub kliniczna, zaś w jednym przypadku uczulenie na leki klasyczne.



Ryc. 1. Wiek chorych leczonych 1314 Th
Age of the patients treated with 1314 Th

Postacie gruźlicy płuc według numerów obowiązującej klasyfikacji przedstawiono na ryc. 3. Najczęściej stosowano 1314 Th u chorych na gruźlicę płuc przewlekłą włóknisto-jamistą (61,2%), następnie u chorych z marskością gruźliczą płuc (22,3%), oraz z gruźlicą naciekową płuc (11,1%). Dodać tu trzeba, że 1314 Th stosowano przeważnie u ciężko chorych z rozległymi zmianami w płucach. Zmianom tym towarzyszyły nieraz gruźlica nerek i pęcherza, przetoki opłucno-oskrzelowe (4 przypadki), stan po resekcji tkanki płucnej (po lobektomii, pneumonektomii i torakoplastyce). W leczeniu stosowaliśmy preparat Trécator lub Etionamid (tabletki po 0,25 i czopki po 0,5). Dawka dzienna wahała się od 0,5 do 1,0. Tabletki podawano po głównych posiłkach, rozpoczynając od jednej w ciągu dnia i zwiększając stopniowo przez 3—4 dni do 3—4 tabletek dziennie. Czopki stosowano doodbytniczo 2 razy na dobę. Niektórym chorym podawano 2 tabletki i 1 czopek w ciągu doby. Podobny sposób podawania 1314 Th stosowali V é r a n P., B r o u e t G.,

Tacquet A., Zajączkowska J. i ich wsp. Na ogół chorzy lepiej znosili lek podawany w czopkach niż w tabletkach. 1314 Th kojarzono z reguły z jednym lekiem przeciwprątkowym*), zaś w pojedynczych przypadkach z dwoma lekami: najczęściej z PZA — u 26,0% chorych albo z CS — u 22,2%, rzadziej z INH — u 16,0%, bardzo rzadko z WM — u 5,5% lub z WM i PZA — u 5,5% chorych.

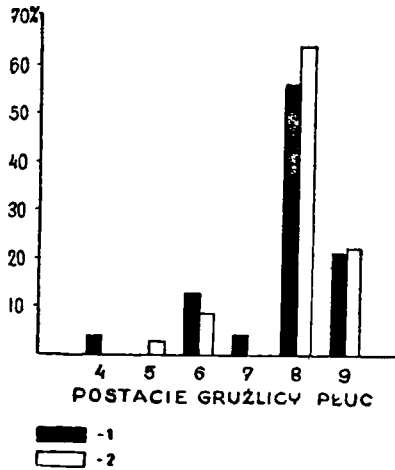


Ryc. 2. Oporność całkowita lub częściowa prątków u chorych przed podaniem 1314 Th

Total or partial resistance of the tubercle bacilli in patients before administration of 1314 Th

Wśród 54 obserwowanych chorych 45 dobrze znosiło lek, zaś 9 miało przemijające objawy nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego, jak np. nudności (9 chorych), wymioty (jeden chory), upośledzenie łaknienia (7), chudnięcie (4), bóle w nadbrzuszu (4), biegunki (2 chorych). Podobne, lecz nasilone objawy nietolerancji były przyczyną przerwania leczenia 1314 Th u 9,4% chorych z ogólnej liczby 127 chorych leczonych tym lekiem. Objawy nietolerancji pokarmowej w czasie podawania 1314 Th stwierdzało bardzo wielu autorów (Véran P. i wsp., Joly H. i wsp., Rist N. i wsp., Brouet G. i wsp., Tacquet A. i wsp., De Voogd A. i wsp., Zajączkowska J. i wsp., Komar E. i wsp., Frenkel S. i wsp., Justyńska-Łukoska R. i wsp., Ropek M. i wsp. i Zierski ze wsp.).

*) Na który była zachowana wrażliwość prątków lub leku tego chory jeszcze nie pobierał.



Ryc. 3. Postacie gruźlicy płuc 54 chorych leczonych 1314 Th;
1 — kobiety, 2 — mężczyźni

Forms of the lung tuberculosis in 54 patients who received preparation 1314 Th;
1 — women, 2 — men

U 5 chorych źle tolerujących lek przerywano na kilka dni stosowanie, po czym podawano ponownie, zaczynając od małych dawek. W przypadkach nietolerancji pokarmowej podawano z dobrym skutkiem witaminę B complex, B₆, PP. Na awitaminozę PP jako prawdopodobną przyczynę nietolerancji 1314 Th wskazywali Brouet G. i wsp., De Voogd A. i wsp., Rist N. i wsp., Ropek M. i wsp., Zierski M. i wsp. Zaobserwowaliśmy, że z upływem czasu leczenia tolerancja leku poprawiała się, chorzy jakby przyzwyczajali się do leku. Najdłużej utrzymywało się upośledzenie łaknienia i brak wzrostu ciężaru ciała, co również obserwował Brouet G. Nie obserwowaliśmy u chorych objawów ze strony układu nerwowego ani skórno-

Okres leczenia 1314 Th przedstawiono w tab. 1. Najczęściej okres leczenia 1314 Th wynosił od 1—3 miesięcy (61,1%), następnie od 4—6 miesięcy (27,8%), w nielicznych przypadkach przekraczał 6 miesięcy (11,1%). Okres obserwacji badanych chorych wynosił od 1—3 miesięcy.

Tab. 1. Okres leczenia preparatem 1314 Th.
Duration of treatment with 1314 Th

Okres leczenia w miesiącach	1 — 3		4 — 6		Powyżej 6	
	liczba	%	liczba	%	liczba	%
Kobiety	13	56,5	6	26,1	4	17,4
Mężczyźni	20	64,5	9	29,0	2	6,5
Razem	33	61,1	15	27,8	6	11,1

WYNIKI LECZENIA

Przy rozważaniu wyników leczenia brano pod uwagę: ciepłotę, ciężar ciała, OB, kaszel, odkrztuszanie płwociny, samopoczucie i dolegliwości zgłaszane przez chorych. Na tej podstawie wnioskowano o stanie ogólnym chorych; następnie uwzględniono odprątkowanie oraz obraz radiologiczny płuc. U 17 chorych gorączkujących do 39° C po zastosowaniu 1314 Th przeciętnie po 2—3 tygodniach ciepłota ciała obniżała się stopniowo do stanu prawidłowego. Ciężar ciała badanych w 42,6% wzrósł, pozostał bez zmiany w 37,0%, zaś obniżył się w 20,7%. Należy zaznaczyć, że u przeważającej większości chorych (nawet w grupie ze wzrostem ciężaru ciała) w pierwszych 3 tygodniach leczenia ciężar ciała pozostawał bez zmian lub nieco zmniejszał się, co również spostrzegali R o p e k M. i S z y m a ń s k i A. Odczyn Biernackiego obniżył się u 48,1% chorych (w tym u 16,6% chorych powrócił do stanu prawidłowego), pozostał bez zmian u 31,5%, zaś wzrósł u 20,4% chorych.

Pomimo leczenia u wielu chorych przetrwały dolegliwości. Kaszel utrzymywał się u 33,3% chorych, odkrztuszanie płwociny u 18,5%, złe samopoczucie u 11,1%, ogólne osłabienie u 25,9% oraz inne dolegliwości, jak np. duszność, bóle w klatce piersiowej itp. pozostały u 11,1% chorych. Poprawę stanu ogólnego uzyskano w 66,7% chorych.

Odprątkowanie uzyskano u 35,1% chorych przy badaniu bezpośrednim płwociny, zaś u 29,4% chorych — przy badaniu metodą posiewów. Z i e r s k i M. i B u k a l s k a Z. uzyskali odprątkowanie w 53,2%, jednak u chorych ze zmianami starymi tylko u 42,9%. R o p e k M. i S z y m a ń s k i A. uzyskali odprątkowanie w 68,0% przypadków. J u s t y ń s k a - Ł u k o s k a R. i w s p. podali odprątkowanie w 44,0% przypadków. Inni badacze stwierdzili odprątkowanie w granicach od 33,0% (C o h e n) do 86,0% (C h a m b e t t e) — cyt. wg J u s t y ń s k a - Ł u k o s k a.

Tab. 2. Wyniki badania radiologicznego po leczeniu 1314 Th.
Results of radiological examination after treatment with 1314 Th

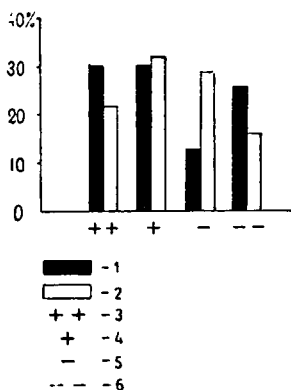
	Pogorszenie*		Bez zmian		Poprawa**	
	liczba	%	liczba	%	liczba	%
Kobiety	2	8,7	6	26,1	15	65,2
Mężczyźni	2	6,5	10	32,3	19	61,2
Razem	4	7,4	16	29,6	34	63,0

*) Za pogorszenie przyjęto powiększanie się wymiarów jamy i pojawienie się nowych rozśiewów w płucach.

**) Za poprawę uznano zmniejszenie się lub zamknięcie jamy oraz cofanie się zmian naciekowych w obrazie radiologicznym płuc.

W tab. 2 uwidoczniiono wyniki badania radiologicznego po ukończeniu leczenia. Po leczeniu 1314 Th w wysokim odsetku nastąpiła poprawa radiologiczna (63,0%), dotycząca zwłaszcza kobiet (65,2%). Obraz radiologiczny nie uległ zmianie w 29,6% zwłaszcza u mężczyzn (32,3%). Pogorszenie zaś nastąpiło w 7,4% przypadków. Podobne wyniki uzyskali Ropek M. i Szymański A., u których poprawa radiologiczna wyniosła 68,0% przypadków. Zierski M. i Bukalska Z. stwierdzili brak poprawy radiologicznej lub pogorszenie w 28,0%.

Na podstawie otrzymanych wyników wyodrębniono 4 grupy chorych: 1) chorzy ze znaczną poprawą, 2) ze średnią poprawą, 3) bez poprawy i 4) z pogorszeniem. Za znaczną poprawę uznano: a) poprawę radiologiczną, b) odprątowanie chorego stwierdzone w badaniach bezpośrednich i posiewami i c) poprawę ogólną wyrażającą się obniżeniem OB, wzrostem ciężaru ciała, ustąpieniem kaszlu i odkrztuszania, złego samopoczucia, ogólnego osłabienia, duszności i innych dolegliwości. Za średnią poprawę przyjęliśmy brak chociażby jednego z wyżej wymienionych trzech czynników poprawy.



Ryc. 4. Ogólne wyniki leczenia 1314 Th; 1 — kobiety, 2 — mężczyźni, 3 — znaczna poprawa, 4 — średnia poprawa, 5 — bez poprawy, 6 — pogorszenie

General results of the treatment with 1314 Th preparation; 1 — women, 2 — men, 3 — marked improvement of the condition, 4 — moderate improvement, 5 — no improvement, — deterioration of the condition

Ogólne wyniki leczenia 1314 Th przedstawiono na ryc. 4. Najwięcej było chorych, u których uzyskano średnią poprawę (31,4%), następnie chorych ze znaczną poprawą (26,0%). W dalszej kolejności uszerego-

wały się odsetki w grupie chorych bez poprawy (22,3%) oraz z pogorszeniem 20,3%. Należy zaznaczyć, że średnia poprawa dotyczyła mężczyzn (32,2%), zaś znaczna poprawa — kobiet (30,4%). W grupie bez poprawy znacznie większy odsetek stanowili mężczyźni (29,1%) aniżeli kobiety (13,1%). W grupie pogorszeń odsetek kobiet (26,1%) był wyraźnie wyższy od odsetka mężczyzn (16,2%). W czasie obserwacji nie było zgonów wśród chorych. Należy zaznaczyć, że 1314 Th nie był podawany jako jedyny lek, a więc na poprawę mogły wpłynąć również kojarzone leki. W naszych badaniach leczeniem 1314 Th uzyskaliśmy w znacznej mierze poprawę stanu ogólnego chorych (66,7%), uprzednio nieraz bardzo ciężkiego, następnie — poprawę radiologiczną (63,0%), a stosunkowo w mniejszym stopniu odprątkowanie (metodą bezpośrednią 35,1%).

PIŚMIENNICTWO

1. Brouet G.: L'alpha-ethyl-thioisonicotinamide. Résultats cliniques. Bull. Union Intern. Tuberc. 29, 577—581, 1959.
2. Brouet G., Marche J., Chevallier J., Nicolle M. H., Névoit P.: Traitement d'attaque de tuberculose pulmonaire commune par l'association de l'isoniazide et d'éthioniamide. Rev. de Tuberc., 25, 145—187, 1961.
3. Brouet G., Marche J., Rist N., Chevallier J., Le Meur G.: Observations on the Antituberculous Effectiveness of Alfa-Ethyl-Thioisonicotinamide in Tuberculosis in Humans. Amer. Rev. Tubercle 79, 6—18, 1959.
4. Frenkel S., Smól Z., Łukiański M.: 1314 Th — nowy lek przeciwgruźliczy i jego znaczenie w chirurgii płuc. Pol. Tyg. Lek., 16, 1452—1455, 1961.
5. Joly H., Scherding J. P.: Le 1314 Th dans la chirurgie de la tuberculose pulmonaire. Pres. Méd. 67, 1600—1602, 1959.
6. Justyńska-Łukoska R., Jórdeczka S., Flaszka T.: Wczesne wyniki leczenia gruźlicy płuc preparatem 1314 Th. Gruźlica, 30, 105—110, 1962.
7. Komar E., Rybaczewski S.: Tioamid kwasu alfa-etyl-izonikotynowego — 1314 Th w leczeniu przewlekłej gruźlicy płuc dorosłych. Gruźlica, 28, 775—781, 1960.
8. Rist N.: L'activité antituberculeuse de l'éthioniamide (L'alpha-ethyl-thioisonicotinamide ou 1314 Th). Etude expérimentale et clinique. Advances in Tuberculosis Research. 10, 69—126, 1960.
9. Rist N., Grumbach F., Libermann D.: Experiments on the Antituberculous Activity of Alfa-Ethyl-Thioisonicotinamide. Am. Rev. Tuberc., 79, 1—5, 1959.
10. Rist N., Grumbach F., Libermann D.: Un nouveau médicament antituberculeux, le thioamide alpha-isonicotinique ou 1314 Th. Bases expérimentales de son utilisation clinique. Pres. Med. 67, 625—626, 1959.

11. Rópek M., Szymański A.: Wczesne wyniki leczenia etionamidem (1314 Th) gruźlicy płuc u dorosłych. *Gruźlica i choroby płuc*, 30, 801—809, 1962.
12. Tacquet A., Macquet V., Gernez-Rieux C.: Sur un nouveau procédé d'administration de l'éthioniamide. *Rev. Tuberc.* 25, 339—353, 1961.
13. Véran P.: Le thioamide de l'acide alpha-ethyl-isonicotinique (1314 Th) dans le traitement de la tuberculose cavitaire. *Bull., Union Intern. Tuberc.* 30, 337—349, 1960.
14. Véran P., Moigneteau C., Geffriand M., Trichereau R., Cordier M.: L'éthioniamide (1314 Th) dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Sa place possible près de l'isoniazid dans la thérapeutique d'attaque. *Bull. Soc. Med. Hop. Paris*, 77, 10—20, 1961.
15. Véran P., Rist N., Trichereau R., Moigneteau C., Tostivint Y., Guenego A., Blain C.: Un nouveau médicament antituberculeux le thioamide ethyl-isonicotinique ou 1314 Th dans le traitement de la tuberculose pulmonaire, *Pres. Méd.*, 67, 1597—1600, 1959.
16. De Voogd A., Mouney M.: Intérêt du traitement de la primo-infection sévère par l'association INH — 1314 Th. Role de l'avitaminose PP dans la genèse des incidents thérapeutiques. Possibilités de prévention. *Rev. Tuberc.*, 25, 411—423, 1961.
17. Zajączkowska J.: Tioamid kwasu alfa-etyl-izonikotynowego 1314 Th w leczeniu gruźlicy płuc. *Biul. Inform.* 12, 52—58, 1962.
18. Zajączkowska J., Maszczyk Z., Piekarniak K., Manowska W.: Tioamid kwasu alfa-etyl-izonikotynowego (1314 Th) w leczeniu gruźlicy płuc; obserwacja 30 przypadków. *Gruźlica*, 28, 765—774, 1960.
19. Ziarski M., Bukalska Z.: Etionamid w leczeniu gruźlicy płuc odpornej na leki klasyczne. *Gruźlica i Choroby Płuc*, 30, 1073—1083, 1962.

РЕЗЮМЕ

В работе приводятся результаты лечения 54 больных туберкулезом легких препаратом 1314 Th на протяжении от июня 1960 г. по октябрь 1962 года. Возраст больных от 18 до 68 лет. Наиболее распространенной формой туберкулеза у больных был фиброзно-кавернозный туберкулез (61,2%). Продолжительность болезни до начала ее лечения препаратом 1314 Th колебалась в пределах от 5 месяцев до 26 лет. До момента применения препарата 1314 Th все больные проходили лечение с применением классических антитуберкулезных средств, а 31 больных кроме этого, принимали заместительные лекарства (CS, WM, PZA), 15 больных ранее лечились методом оперирования. Показаниями для применения препарата 1314 Th была лабораторная и клиническая устойчивость туберкулезной палочки к медикаментам, а в одном случае — аллергия на классические антитуберкулезные

лекарства. Применялся Treacator или Etionamid (таблетки 0,25 или суппозитории 0,5) в дневной дозе от 0,5 до 1,0. Препарат 1314 Th в большинстве случаев применялся вместе с PZA или CS, в меньшей мере с INH и совсем редко с WM или WM и PZA. Продолжительность лечения в большинстве случаев (61,1 %) составляла 1—3 месяцев, в 27,8 % — от 4 до 6 месяцев. У 9 больных наблюдались скоропроходящие симптомы плохой переносимости со стороны пищеварительного тракта, что выражалось тошнотой, рвотой, ослаблением аппетита и поносом. В результате лечение препаратом 1314 Th в большинстве случаев наступало улучшение общего состояния больных (66,7 %), которое ранее неоднократно было очень тяжелым; улучшение радиологического состояния (63,0 %) и в меньшей мере наблюдалось выделение туберкулезной палочки (35,1 %).

Табл. 1. Продолжительность лечения 1314 Th.

Табл. 2. Результаты радиологического исследования после лечения препаратом 1314 Th.

Рис. 1. Возраст 54 больных, которых лечили препаратом 1314 Th.

Рис. 2. Полная или частичная устойчивость медикаментам туберкулезной палочки у больных до момента применения препарата 1314 Th.

Рис. 3. Формы туберкулеза легких у 54 больных, которых лечили препаратом 1314 Th.

Рис. 4. Общие результаты лечения препаратом 1314 Th.

S U M M A R Y

A group of 54 tuberculous patients were treated with preparation 1314 Th from June 1960 till October 1962. The age of the patients ranged from 18 to 68 years.

The most frequent form of disease with the patients under examination was chronic fibroso-cavernous lung tuberculosis (61.2 %).

Duration of disease before the administration of 1314 Th ranged from 6 months to 26 years. All the patients were treated with classical antituberculous drugs and 31 patients additionally received surrogate drugs (CS, WM, PZA). 15 patients were previously operated on. An indication for the application of 1314 Th was both a clinical and bacteriological drug resistance of the causative tubercle bacilli, and, in one case, allergy towards classical bactericidal drugs. Treacator or Etionamide (tablets each 0.25 g and supposedly each 0.5 g) were used in daily doses from 0.5 to 1.0 g. The administration of 1314 Th was usually combined with PZA or CS, less frequently with INH, rarely

with WM or WM and PZA. The duration of treatment varied from 1 to 3 months (61.1 %) and from 4 to 6 months (27.8 %).

Among the patients under treatment 9 persons showed transient symptoms of intolerance like nausea, vomiting, loss of appetite, diarrhoea.

The treatment with ^{131}I Th resulted in a general improvement of the condition (66.7%) accompanied by radiological improvement (63.0%) and to a less degree by disappearance of bacilli in sputum (35.1%).