

*Милутин Ђуришић, Милена Влаховић и Милош Јовановић*

## Утицај максимално подношљивих доза изонијазида на експерименталну туберкулозу

### У в о д

Иако данас располажемо читавим арсеналом моћних туберкуло-статика, проблем лечења туберкулозе још није дефинитивно решен, нарочито када су у питању тешке форме и неке ретке локализације. Из тога разлога стално се траже нова средства и праве разне комби-нације.

Један од најефикаснијих, а при томе, због слабе токсичности, и најчешће примењивани лек у терапији туберкулозе јесте изонијазид. Још од његове прве примене пре скоро 30 година доказано је да за успешно дејство овога треба постићи одговарајућу количину у крви болесника. Тако је установљено да ова у највећем броју случајева износи 10 mg по килограму тежине. С обзиром на то што и изонијазид у већим дозама може да да, иако ретко, извесне токсичне појаве, није се ишло у пракси изнад те дозе. Једино у случајевима када се ради о брзим инактиваторима предложено је давање изонијазида 2 или 3 пута дневно.

Први експериментални и клинички резултати добијени помоћу тзв. интензивне терапије употребом максимално подношљивих доза изонијазида подстакла нас је да видимо утицај овога начина давања изонијазида под различитим експерименталним условима на једну већ развијену експерименталну туберкулозну инфекцију заморчади.

### М а т е р и ј а л и м е т о д е

За овај експеримент узели смо 36 замораца тежине свако око 500 g и инокулисали поткожно у препону са по 0,2, mg суспензије једне домаће вирулентне лозе ВК култивисане на L ö w e n s t e i n - овој подлози.

Тако инокулисану заморчад оставили смо месец дана, да би дошло до снажнијег развоја туберкулозне инфекције. Затим смо сву заморчад поделили у 6 група по 6 заморчади. Једну групу оставили смо као контролну без третирања. Друга група је сваки дан добијала и у један мах путем уста мешавину од 10 mg Rifadina и 20 mg Muambutola. Трећа група је добијала такође сваки дан исту мешавину и, уз то, једном недељно 50 mg изонијазида, такође путем уста. Четврта група третирана је на исти начин као и претходна, само с том разликом што је изонијазид уношен интракардијално. Пета група је добијала само 50 mg изонијазида путем уста једном недељно, и шеста група је добијала мешавину Rifadina и Muambutola у горе наведеној дози и два пута недељно по 50 mg изонијазида, такође путем уста.

Овде желимо навести да смо прве две недеље давали изонијазид у дози од 100 mg по заморчету. Међутим, показало се да су ове дозе токсичне и да су заморчад почела нагло угибати. Из тога разлога већ 2 недеље после почетка давања лекова смањили смо дозу на 50 mg по заморчету или 100 mg по килограму тежине. Овако смањену дозу изонијазида заморчад су у даљем експерименту добро подносила.

Код првоугинуле заморчади после давања дозе од 100 mg приликом аутопсије установљена је масна промена јетре. Код свих у току експеримента уинулих замораца, као и код оних жртвованих на крају експеримента рађена је аутопсија, описиване промене на месту инокулације и макроскопски видљиве промене на органима. Такође код свих замораца мерена је тежина слезина као важан индикатор степена туберкулозне инфекције.

Експеримент је укупно трајао 4 месеца од дана инокулације или 3 месеца од почетка третирања, после кога времена сва преживела заморчад су жртвована.

### Резултати

Две недеље после инокулације сва инокулисана заморчад показивала су позитивну туберкулинску пробу и оток локалних лимфних жлезда. Заморчад контролне групе угибала су после инокулације следећим редом: 41, 43, 66, 66, 71 и 74 дана од дана инокулације. Приликом аутопсије уинулих замораца ове контролне групе нађен је на месту инокулације отворен абсцес и депо гноја а на органима — промене типичне генерализоване туберкулозе. Тежина слезина уинулих замораца износила је по реду уинућа 7,0; 7,0; 1,5; 12,5; 15,0 и 18,0.

Од друге групе заморчади која су добијала само мешавину Rifadina и Muambutola у току експеримента уинула су само 2 заморца, и то једно брзо после почетка третирања, тј. 4 дана а друго 75 дана од почетка третирања. Код првоугинулог заморчета нађене су на органима промене генерализоване туберкулозе са тежином слезине од 3,0 g. Код другоугинулог заморчета ове групе нађене су промене генерализоване туберкулозе и тежина слезине од 9,0 g.

Преживела 4 заморчета из ове групе жртвована су 3 месеца после почетка третирања. Приликом аутопсије локално код једног заморчета није било никаквих промена док су код 3 остала нађени локално депои гноја од величине грашка до лешника. На органима

жртвоване заморчади ове групе нису нађене макроскопски видљиве промене. Тежина слезина сва 4 жртвована заморчета износила је по 1,0 g.

Овде желимо истаћи нејасан случај другоугинулог заморчета из ове групе. Тако, док је у овог заморчета приликом аутопсије установљена генерализована туберкулоза, у 4 заморчета исте групе жртвована само 15 дана касније, на органима нису нађене никакве промене. Вероватно да се и овде радило о индивидуалним разликама.

У трећој групи заморчади третиране мешавином Rifadina и Muambutola, уз давање изонијада једном недељно per os, угинуло је само једно заморче, и то 11 дана после почетка третирања, док је 5 преживелих замораца жртвовано.

Код угинулог заморчета ове групе приликом аутопсије локално је нађен депо гноја величине лешника а на органима промене генерализоване туберкулозе. Тежина слезине овог заморчета износила је 3,0 g. У жртвованих замораца ове групе приликом аутопсије локално у 2 заморчета није било промена, у 2 заморчета депо гноја величине зрна грашка а у једног величине зрна лешника. На органима жртвованих замораца ове групе нису нађене макроскопски видљиве промене. Тежина слезина у једног заморчета 1,0 g а у остала 4 по 1,5 g.

У четврте групе заморчади која су третирана исто као и претходна група само с разликом што је изонијазид даван једном недељно интракардијално. Угинула су у току експеримента 4 заморчета док су 2 преживела заморчета жртвована на крају експеримента.

У 3 угинула заморчета из ове групе свега 6 дана после почетка третирања приликом аутопсије локално су нађени депои гноја величине лешника. На органима нађене су промене генерализоване туберкулозе уз јако изражену масну промену јетре. Тежина слезина износила је 3,5; 2,5 и 2,5 g. Четврто заморче из ове групе угинуло је 12 дана после почетка третирања, такође са знацима генерализоване туберкулозе и тежином слезине од 4,0 g.

У два преживела заморчета ове групе жртвована на крају експеримента приликом аутопсије у једног није било локалних промена док је у другог нађен депо гноја величине лешника. Органи без макроскопски видљивих промена. Тежина слезина износила је 1,0 g.

Од пете групе заморчади која су третирана само са по 50 mg изонијазида једном недељно per os, у току експеримента угинула су 2 заморчета, и то 15 дана од почетка третирања. Приликом аутопсије локално је нађен у једног заморца депо гноја величине лешника а у другог мањег ораха. На органима су нађене промене генерализоване туберкулозе. Величина слезина износила је 3,5 и 4,0 g.

У 4 преживела и на крају жртвована заморчета ове групе приликом аутопсије налаз је био следећи: локално у једног заморчета није било промена, док у остала 3 нађен депо гноја величине зрна грашка, кукуруза и лешника. На органима нису нађене макроскопски видљиве промене. Тежина слезина износила је 1,0; 1,5; 1,5 и 2,5 g.

У заморчади шесте групе третиране мешавином Rifadina и Muambutola и 2 пута недељно са по 50 mg изонијазида преко уста у току

експеримента угинуло је 5 замораца док је шесто жртвовано на крају експеримента.

Прво заморче из овог експеримента угинуло је 8 дана од почетка третирања. Приликом аутопсије нађен је локално депо гноја величине лешника и на органима промене генерализоване туберкулозе. Тежина слезине износила је 2,0 g. Два друга заморчета угинула су 9. дана од почетка третирања. Једно од ова два заморчета у току ноћи поједено је од других замораца, тако да његов налаз недостаје, док је у другом заморчета локално нађен депо гноја величине зрна пасуља а на органима промене генерализоване туберкулозе. Тежина слезине овог заморчета износила је 3,0 g. Четврто заморче из ове групе угинуло је 13 дана од почетка третирања. Приликом аутопсије нађен је локално депо гноја величине 2 зрна грашка. На органима промене генерализоване туберкулозе. Тежина слезине 4,5 g. Пето заморче из ове групе угинуло је два месеца од почетка третирања. Приликом аутопсије локално је нађен депо гноја величине лешника. На органима нису нађене макроскопски видљиве промене. Тежина слезине овог заморчета износила је свега 0,5 g.

Шесто заморче из ове групе жртвовано је на крају експеримента. Приликом аутопсије локално је нађен депо гноја величине лешника. Органи без макроскопски видљивих промена. Тежина слезине 0,5 g.

Наведени резултати приказани су у табелама 1 и 2.

### Д и с к у с и ј а

Из добијених резултата јасно се види ефикасно дејство како саме комбинације Rifadina и Muambutola, тако исто дејство максималних подношљивих доза самог изонијазида, као и комбинације једног и другог било да је изонијазид даван per os или интракардијално.

Овде желимо истаћи чињеницу да су у току прве две недеље од почетка третирања даване дозе од 100 mg по заморчету или 200 mg по килограму тежине биле токсичне и довеле до угибања замораца у току ове две недеље третирања. Приликом аутопсије овако рано угинулих замораца налазили смо тешку масну промену јетре. То је био разлог да почевши од две недеље сведемо дозе изонијазида на 50 mg по заморчету. Ове дозе су заморчад у даљем експерименту добро подносила.

Из резултата добијених приликом аутопсије заморчади угинуле кратко после почетка третирања види се да су у почетку третирања у свих замораца биле у великој мери развијене туберкулозне промене на органима у смислу генерализоване туберкулозе.

Из експеримента се види да је давање мешавине Rifadina и Muambutola довело до регресије напред створених туберкулозних промена.

Истоветан је налаз добијен и у трећој и четвртој групи замораца које су третиране мешавином Rifadina и Muambutola уз давање изонијазида једном недељно било путем уста или интракардијално. При интракардијалном давању изонијазида дошло је до угинућа већег бро-

**Таб. 1. Време угинућа и промене на органима**  
*Temps de la mort et changements dans les organes*

Начин третирања Traitement	Број Nombre	Угинуо после дана Mort après jours	Налаз на органима Constation dans les organes	Тежина слезине Poids de la rate
1	2	3	4	5
	1	41	Генерализ. туберк. Tuberculose généralisée	7,0
Контрола Contrôle	2	43	" "	7,0
	3	66	" "	1,5
	4	66	" "	12,5
	5	71	" "	15,0
	6	74	" "	18,0
Rifadin	1	4	" "	3,0
Myambutol	2	75	" "	9,0
Rifadin Myambutol INH једном недељно per os une fois par semaine	1	11	" "	3,0
Rifadin	1	6	" "	3,5
Myambutol	2	6	" "	2,5
INH једном недељно интракардиално une fois par semaine intracardiatique	3	6	" "	2,5
	4	12	" "	4,0
INH једном недељно per os	1	15	" "	3,5
INH une fois par semaine	2	15	" "	4,0
Rifadin	1	8	" "	2,0
Myambutol	2	9	" "	—
INH двапут недељно per os	3	9	" "	3,0
			" "	4,5
deux fois par semaine	4	13	Без промена sans changement	0,5
	5	30		

Таб. 2. — Макроскопски налаз у жртвованих замораца  
*Constatacion macronique chez les cobayes sacrifiés*

Начин третирања Traitement	Број Nombre	Налаз на органима Constatacion dans les organes	Тежина слезине Poids de la rate g
1	2	3	4
Rifadin	1	Без промена	1,0
Myambutol	2	sans changement	1,0
	3	” ”	1,0
	4	” ”	1,0
Rifadin	1	” ”	1,0
Myambutol	2	” ”	1,0
INH једном недељно		” ”	1,5
une fois par semaine	3	” ”	1,5
per os	4	” ”	1,5
	5	” ”	1,5
Rifadin, Myambutol	1	” ”	1,0
INH једном недељно		” ”	1,0
une fois par semaine	2	” ”	1,0
интракардиално		” ”	1,0
intracardiatique		” ”	1,0
	1	” ”	1,0
INH једном недељно	2	” ”	1,5
une fois par semaine	3	” ”	1,5
per os	4	” ”	2,5
Rifadin, Myambutol		” ”	0,5
INH два пута недељно	1	” ”	0,5
deux fois par semaine		” ”	0,5
per os		” ”	0,5

ја замораца у току прве три недеље третирања прво због у почетку уношених токсичних доза изонијазида а друго, вероватно, и услед трауме настале приликом интракардијалног уношења.

Интересантно је да је сличан и само моджа мало слабији ефекат лечења постигнут у заморчади пете групе која су добијала само изонијазид путем уста једном недељно. У овој групи угинула су 2 заморца 15 дана од почетка третирања, и то, вероватно, услед токсичног ефекта прво даваних великих доза изонијазида. У оба заморчета нађене су промене генерализоване туберкулозе. Међутим, у преживелих и на крају жртвованих замораца ове групе на органима нису нађене макроскопски видљиве промене док су тежине слезине ових замораца биле нешто веће од претходних група, што би говорило о нешто слабијем резултату добијеном овим начином третирања.

Слични резултати добијени су и у замораца шесте групе третираних мешавином Rifadina и Myambutola уз уношење 2 пута недељно изонијазида путем уста. Велики број угинулих замораца ове групе кратко после почетка третирања говори о токсичности у почетку при-

мењиваних великих доза а, вероватно, и због 2 пута недељно уношеног изонијазида. Међутим, о нарочито доброј ефикасности примене овога начина третирања говори налаз код последњег угинулог заморчета ове групе 2 месеца након почетка третирања. Приликом аутопсије овога заморчета на органима нису нађене макроскопски видљиве промене а тежина слезине износила је свега 0,5 g. Ово говори да је дошло до потпуне регресије раније сигурно створених туберкулозних лезија на органима већ у току прва два месеца од почетка третирања.

### З а к љ у ч а к

Из наведених резултата нашег експеримента дају се извести следећи закључци:

1. Максимално подношљива доза изонијазида за заморче, било да се уноси путем уста или интракардијално, износи 50 mg по заморчету или 100 mg по килограму тежине.

2. Свакодневно давање мешавине Rifadina и Myambutola довело је до регресије раније створених туберкулозних лезија.

3. Свакодневно давање мешавине Rifadina и Myambutola уз једнонедељно давање изонијазида било путем уста или интракардијално довело је до регресије раније створених туберкулозних лезија.

4. Давање једном недељно путем уста наведених доза изонијазида довело је такође до регресије раније створених туберкулозних лезија на органима, али не и до пуног пада тежине слезине.

5. Свакодневно давање мешавине Rifadina и Myambutola уз уношење, два пута недељно, изонијазида путем уста показало се као најбоље у погледу брзине ишчезнућа раније створених туберкулозних лезија на органима и смањења слезине на нормалну границу.

### Б и б л и о г р а ф и ј а

1. Бондарев И. М. (1973): Савремени принципи организације хемиотерапије туберкулозе. Реферат изнет на Интернационалној конференцији за туберкулозу у Москви.

2. Đurišić M., Nešković P. i Radojčić V. (1953): Influence de l'hydrazide de l'acide isoniatique à l'égard de la tuberculose expérimentale chez cobayes. *Re. Immunol.*, T. XVI, 24.

3. Буришић М., Дрндарски К. и Лепосавић В. (1969): Утицај давања више туберкулозостатика на експерименталну ТВС. *Глас САНУ*, CCLXXV, 22, 125.

4. Буришић М., Давидовић Ч., Лепосавић М., Јовановић М., Марковић Љ. и Поповић С.: Питање бактерицидног ефекта мешавине максимално толерантних доза INH, Myambutola и Rifadina на експерименталну туберкулозу.

5. Elar G. A., Gammon P. T., Polansky F., Viznerova A., Navlika I., Fox W. (1973): Further studies on the pharmacology of a slow-release matrix preparation of isoniazid of potential use in the intermittent treatment of Tuberculosis. *Tubercle*, 54., 57.

*Milutin Đurišić, Milena Vlahović i Miloš Jovanović*

INFLUENCE DES DOSES D'ISONIAZIDE TOLERABLES AU  
MAXIMUM SUR LA TUBERCULOSE EXPERIMENTALE

R é s u m é

Grâce à cette expérience les auteurs ont voulu voir l'influence des doses d'isoniazide tolérables au maximum données per os ou intracardaque, soit seules soit combinées de Rifadin et de Myambutol, sur la tuberculose généralisée expérimentale chez les cobayes. Ils ont découvert qu'une dose d'isoniazide tolérable au maximum monte à 100 mg. par un kilogramme de poids d'un cobaye et en employant l'isoniazide, soit seul soit en combinaison avec Rifadin et Myambutol, ils ont obtenu les résultats extraordinaires dans le traitement de la tuberculose généralisée déjà apparue. Les auteurs ont obtenu le meilleur effet en employant un mélange de Rifadin et de Myambutol et en donnant des fois par semaine des doses d'isoniazide tolérables au maximum.