

## OBSERVAȚII CLINICE DE CHIMIOREZISTENȚĂ INIȚIALĂ ȘI SECUNDARĂ A BACILULUI KOCH FAȚĂ DE TUBERCULO-STATICELE MAJORE

L. Daniello, N. Maier, V. Moisescu, G. Petrescu

Actuala etapă în ftiziologie continuă să fie dominată de problema terapiei cu bacteriostatice, două fiind fenomenele asupra cărora se concentrează atenția cercetătorilor: chimiorezistența adaptativă a microorganismului și procesul de inactivare a celui mai eficace bacteriostatic.

În lucrarea de față, vom expune observațiile noastre clinice asupra chimiorezistenței inițiale și secundare.

I. Prîmul nostru lot de observații însumează 50 de cazuri, dintr-un total de 296, depistate de dispensarul antituberculos Cluj, în ultimii 5 ani. Bolnavii nu făcuseră nici un tratament anterior. Majoritatea lor (64%) erau sub 15 ani, iar restul adulți.

Toți bolnavii au fost supuși unor investigații complexe clinico-radiologice și de laborator privind rezistența la Str, H1N, PAS și R<sub>106</sub> inclusiv o anchetă epidemiologică, în cazurile cu germeni chimiorezistenți.

Cele 50 de tulpini izolate au fost examinate moriologic și deoarece 4 din ele s-au dovedit a fi atipice (cromogene) au fost eliminate din studiu.

Din totalul celor 46 de observații rămase, 40, adică 87%, își păstraseră chimiosensibilitatea; în 6 cazuri însă, respectiv în 13%, tulpinile s-au dovedit a fi rezistente la 1 sau 2 din cele 4 bacteriostatice testate.

Au fost 2 rezistențe la SM, 2 la H1N și 2 la SM+H1N; de 4 ori a fost vorba de monorezistențe și de 2 ori de birezistențe; tri- și tetra-rezistențe nu au fost întâlnite.

Ca formă anatomică-clinică, cele 6 observații au fost reprezentate de leziuni primare (4) și mai rar de tip ftizic (2).

Cu o incidență de 13% rezistențe inițiale, cauzistica noastră se situează alături peste media de 6,50% menționată de simpozionul de la Paris (1960) consacrat terapiei formelor chimiorezistente, cât și deasupra celei de 6,20% de la noi, calculată de Z. Barbu pe un total de 822 de cazuri; ea este însă destul de apropiată de limita superioară consemnată de recenta conferință de la Toronto (1961): 11% G. Meissner, 16% F. V. Sebanos.

Structura rezistențelor ocupă la noi o poziție intermediară între cercetările mai vechi care arătau o frecvență relativ crescută a monorezistenței față de SM și cele recente, în care locul streptominei tinde să fie luat de H1N.

Exceptînd regresivitatea mai lentă a leziunilor, fizionomia clinico-radiologică a determinărilor pulmonare cu germeni inițial rezistenți, nu se deosebește în esență de cea a formelor comune. Aceasta nu înseamnă însă că semnificația clinică și îndeosebi epidemiologică a rezistenței inițiale poate fi subevaluată, deoarece, terapia acestor leziuni — în deosebi în caz de polirezistență, nu este întotdeauna ușor de rezolvat.

II. Al doilea lot de observații este constituit de 244 de bolnavi în majoritate tineri (145 bărbați și 99 femei), internați în Clinica ftiziologică din Cluj în ultimii 5 ani și tratați în diferite alte unități, cu cantități variabile de tuberculostatice.

Cercetînd raportul dintre stadiul bolii la depistare și incidența chimiorezistenței, constatăm că majoritatea ftiziilor chimiorezistente se recreează dintre cazurile tardiv depistate. Acest fapt reiese clar dintr-o investigație paralelă pe o serie de ftizii hiperclonice, cu durata evoluției de peste 5 ani și în care cca 75% au fost depistate tardiv (Daniello și colab.). Importanța diagnosticului precoce se resimte îndeosebi în prima perioadă de evoluție, respectiv la primul puseu; pe măsură ce durata evoluției crește, influența depistării precoce asupra pronosticului tinde să

treacă pe un plan secundar, căpătând importanță tot mai mare forma anatomo-clinică, extinderea leziunilor, bilanțul bacteriostatic și chimio-rezistența germenilor.

Ca *forme clinico-radiologice* — totalitatea bolnavilor este reprezentată de cavitari în diverse stadii de evoluție: itizie cavitară unilaterală 162; bilaterală 47; extinsă 23; plămîni distrus 4; itizie + meningită 3; itizie + empiem 5.

Din totalul celor 241 de cazuri testate, un număr de 184 (75%) s-au dovedit a fi rezistente față de unul sau mai multe din cele 4 tuberculostatice examinate. Monorezistența s-a constatat în aproape jumătate din cazurile rezistente (45,5%); birezistența în mai puțin de 1/3 (29%); trirezistența în cca 1/5 (18%), iar tetrazistența în 7,5%.

Pe *tuberculostatice izolate* — procentul cel mai mare de chimiorezistențe se constată față de HIN care întrunește 50% din totalul tulpinilor rezistente, iar 2/3 din totalul tulpinilor rezistente au prezentat un grad pronunțat de rezistență (peste 1 gamă HIN). Pe locul al doilea se situează SM-rezistența întâlnită în 23%, din care 74,5% era pronunțată, iar 25,5% moderată.

Chimiorezistența față de PAS și  $R_{106}$  se situează pe un plan sensibil egal, cu 14% și respectiv 13% raportul dintre rezistența pronunțată și moderată fiind de 1:1.

Studînd *corelația dintre doza globală de bacteriostatic și chimiorezistență*, am putut constata că există un raport relativ constant între cantitatea de antibiotic și pierderea sensibilității germeniilor. Astfel, sub 50 g SM, rezistența se întâlnește în cazuri rare (8%); ea crește paralel cu doza globală, atîngînd aproximativ 25% la cantitatea de 50—100 g SM și 44% între 100—200 g SM. La HIN, sub 50 g doză globală (1000 tabl.), procentul tulpinilor HIN-rezistente este de aproximativ 40%, procent apropiat de cel menționat și de alți autori (*Arhri, Meissner* etc.). Cu cît doza globală de HIN crește, cu atît incidența rezistenței este mai mare, astfel încît se ajunge ca între 50—150 g să devină rezistente 61,5% tulpini de BK, iar peste 150 g procentul rezistențelor să atîngă 81%. Față de PAS, la o doză de sub 1 kg proporția rezistențelor a fost de 17,30%; între 1—2 kg de 25% și peste această cantitate de 37,5%. La preparatul  $R_{106}$  proporția de rezistențe după doze de pînă la 100 g inclusiv a fost de 38,63%.

Analizînd precocitatea instituirii tratamentului, formula de asociere, continuitatea, posologia și aplicarea metodelor active de colapsoterapie medico-chirurgicală, eventual exereza am constatat că tratamentul a fost instituit precoce în numai aproximativ 1/3 din cazuri (34,50%), ceea ce ne arată, fie o depistare tardivă, fie un decalaj între momentul depistării și cel al instituirii tratamentului. Sub raportul asocierii bacteriostatice, se constată că aproape jumătate din bolnavi, primiseră anterior internării, pe o perioadă variabilă, un singur bacteriostatic (42,50%). Factorii cei mai importanți în măsură să explice această lacună în conduita terapeutică (în afară de o concepție terapeutică insuficient fundamentată la acea epocă, cît și de alte cauze obiective. Tratamente cu tuberculostatice asociate s-au administrat în mai bine de jumătate din cazuri (57,50%) și anume: dublă asociere în cca 3/4 (76%) și triplă asociere în 1/4 (24%). În ceea ce privește continuitatea tratamentului, ea nu a fost respectată decît într-un procent redus de cazuri (16,6%); în absoluta majoritate a cazurilor terapia s-a limitat la administrarea unui singur bacteriostatic pe durată de săptămîni sau luni. În aproape toate cazurile (91,50%) doza de bacteriostatic a fost de 5 mg/kg/c HIN, 0,5—1 g pe zi sau tratament în șoc la SM, dozele relativ reduse de PAS oscilînd între 6—8 g pe zi.

Numeroase deficiențe în conduita terapeutică devin explicabile, dacă se ține seama că acum 5—10 ani aceste scheme terapeutice se foloseau în genere pretutîndeni.

Acestea orientări delictare se datorează și proporția relativ redusă în care s-a recurs la metodele active de colaps medico-chirurgical în cursul chimioterapiei. Pe cauzistica noastră pneumotoracele intrapleurale a fost practicat numai în aproximativ 11% din cazuri fiind moderat depășit de colapsul chirurgical (79%); o intervenție de tip exereza s-a efectuat doar în 3—4%.

Ținînd seama de criteriile menționate (precocitate, asociere, posologie, durata și continuitatea și colapsoterapie) rezultă că din cele 241 de cazuri nu au fost tratate corect decît 49 (20%); în absoluta majoritate, deci în 80% din cazuri, tratamentul înainte de testarea rezistenței a fost deficitar sub unul sau mai multe aspecte.

*Evoluția după efectuarea antibiogrammei și conduita terapeutică de la nivelul clinicii au fost foarte diferite de la caz la caz. Evoluția s-a dovedit a fi în raport direct cu prezența sau absența rezistenței germenilor față de bacteriostatice. La tratament corect, 3/4 din ftziile cu germeni sensibili au evoluat favorabil; cca 1/4 însă, cu toate eforturile terapeutice, nu au răspuns terapiei aplicate. Ceea ce înseamnă că deși chimiorezistența sau chimio-sensibilitatea germenilor este în măsură să influențeze hotărâtor dinamica leziunilor, nu este totuși singurul factor responsabil în evoluția unei ftzii.*

În cazurile rezistente evoluția se află într-o strictă dependență de tipul și gradul de rezistență, precum și de corectitudinea tratamentului. La monorezistențe corect tratate, majoritatea ftziilor au evoluat favorabil (60%), au rămas staționare cca 1/4 iar restul au evoluat defavorabil. În caz de tratament incorect, evoluția favorabilă la monorezistențe a fost excepțională (1 caz din 30); cca 1/3 au rămas staționare și în marea majoritate (60%) leziunile s-au extins. În cazurile cu birezistență leziunile au regresat la o terapie convenabilă în 70%, în rest rămânând staționare.

La tratament incorect, procentele se inversează: evoluția favorabilă devine rarisimă (2 cazuri din 30), cca 1/3 rămân staționare și marea majoritate evoluează nefavorabil.

Reprezentate de obicei de forme anatomo-clinice extinse și cu o lungă durată de evoluție, observațiile de tetrarezistențe din cazuistica noastră au rămas staționare (33%) sau au evoluat nefavorabil.

Dacă însă terapiei i se pot reproșa deficiențe în 50—80%, indisciplina bolnavului (refuzul de tratament) a fost unul din factorii importanți care a influențat negativ evoluția într-o proporție de 47—50%. După cum se știe cauza ei principală rezidă în educația sanitară încă deficitară a unor bolnavi.

Pe baza celor de mai sus se pot trage următoarele concluzii:

1. Pe un lot dispensarial de 46 tuberculoze pulmonare, de tip primar și ftzic, netratate anterior cu bacteriostatice — incidența chimiorezistenței inițiale a fost de 13% (6 observații).

2. Monorezistența s-a întâlnit de două ori mai frecvent decât birezistența (raport 4:2). Structura monorezistenței s-a repartizat egal față de SM (2 observații) și HIN (2 observații); în ambele cazuri de rezistență dublă a fost vorba de SM + HIN.

3. Nici ca aspect morforadiologic, nici ca evoluție formele anatomo-clinice cauzate de germeni (mono- sau bi-) rezistenți, nu se deosebesc net de cele cu germeni chimiosensibili.

4. Pe un lot selecționat de 244 de ftzii — cu o durată a evoluției de peste 5 ani în absoluta majoritate — incidența rezistenței secundare se ridică la 75%, respectiv: monorezistență 45,5%, birezistență 29%, trirezistență 18% și tetrarezistență 7,5%.

5. Pe bacteriostatice izolate, HIN-rezistența ocupă primul loc, cu o incidență de 50%; urmează SM cu 23%, PAS cu 14% și  $R_{106}$  cu 13%.

6. Chimiorezistența apare ca o rezultantă complexă a mai multor factori: întârzierea instituirii tratamentului și deficiențele acestuia, forma anatomo-clinică și vechimea leziunilor, bilanțul bacteriostatic și neasocierea unor metode active de colaps medico-chirurgical, eventual exereză, precum și în indisciplina bolnavilor.

7. Evoluția cazurilor chimiorezistente depinde nu numai de tipul și gradul rezistenței bacteriene, ci și de potențialul imunobiologic. Monorezistențele corect tratate evoluează de obicei favorabil, de asemenea birezistențele — exceptând dubla rezistență față de SM și HIN. Trirezistențele la cele 3 tuberculostatice majore pun adesea probleme terapeutice greu de soluționat — iar în caz de tetrarezistențe, evoluția favorabilă devine foarte rară.

8. Prognosticul ftziilor polirezistente este rezervat sau nefavorabil în absoluta majoritate a cazurilor; pe cazuistica noastră, proporția cazurilor susceptibile a fi soluționate prin metodele medico-chirurgicale uzuale scade pînă la 25%.

9. Antibiograma devine unul din criteriile de bază în dirijarea unei terapii corecte.

*Sosit la redacție: 18 iunie 1962.*

### *Bibliografie*

1. ANASTASATU C., JEMNA I., GIRBEA Fl.: A IV-a Ses. St. Inst. Ftiz. Buc. (1958); 2. ARHIRI M., ALGEORGE G., Ftiziologia (1957), 2, 128—141; 3. BARBU Z. și colab.: Revista Medicală (1959), 4, 322; 4. BARBU Z.: Ftiziologia (1961), 4, 289—303; 5. DANIELLO L., MOISESCU V., ARITON GH.: Probl. Tbc. (1962) III, 107—119; 6. BUMBACESCU N., ROMAN I. și colab.: Rev. Medico-Chir. (1958), 1, 23; 7. DISSMANN E., IGLAUER E.: Tuberculosearzt, (1961) 15, 4, 233—241; 8. JANCIK E., N. W. HORNE, B. KREIS, M. LUCCHESI, J. W. RALEIGH, M. ZIERSKI: Bull. de l'Union Internat. contre la Tub. (1961), 1; 9. JEMNA I., MIRCEA L., WOLF T.: Ftiziologia (1961), 1, 37—47; 10. LUPAȘCU I., ARHIRI M., GHIU-CIMPEANU VERONICA, S. SIBILA: Ftiziologia (1960), 2, 161—170; 11. MEISSNER G.: Tuberculosearzt (1962), H. 1, 42; 12. NASTA M., NEGULESCU V.: Comunicările Acad. R.P.R. (1954), 5—6, 301—308; 13. RABUHIN A. E., I. M. MASSEM, HOLTSMAN A. S.: Kliniceskaia Medicina, (1955), 12, 13—18; 14. RABUHIN A. E.: Himioterapia Tub. Problemei Tub. (1957), 7, 59; 15. SEBANOV F. V.: Tuberkulioza (1962), 1, 7—18.