

## REZULTATE TERAPEUTICE ÎN O.R.L. CU ALFA-CHIMOTRIPSINĂ

Susana Antalffy, Z. Zakariás

Pe baza unor rezultate terapeutice proprii dorim să prezentăm în această lucrare acțiunea favorabilă a unui medicament mai puțin folosit pînă în prezent în O.R.L.

Fermentul pancreatic, tripsina (pentru scindarea proteinelor) este cunoscut încă din 1857 (*Corvisart*). *Peck*, *Levin*, *Steigman*, *Scott* și alții, luînd în considerare efectul antiflogistic al chimotripsinei, secretată tot în pancreas, au folosit-o cu rezultate satisfăcătoare în fiziologie, iar *M. Hussarek* o aplică începînd cu anul 1956 și în diferite boli O.R.L.

Alături de tripsinogen, sucul pancreatic conține și un alt proferment, chimotripsinogenul care se transformă în duoden sub acțiunea tripsinei în enzimă activă. La fel ca și tripsina și alfa-chimotripsina, acesta este o endopeptidază. Pe cînd însă tripsina atacă legăturile peptidice formate de carboxilele unor aminoacizi bazici, alfa-chimotripsina scindează acele legături peptidice care sînt formate de către grupările carboxilice ale unor aminoacizi cu caracter acid (fenilalanina, tirozina). Acțiunea proteolitică specifică a alfa-chimotripsinei este

determinată de această deosebire. Acest specific este influențat și prin faptul că alfa-chimotripsina hidrolizează substanțele bogate în fibrină ale țesuturilor inflamate și în prezența tripsinei nu coagulează sîngele (de aici provine indicele „alfa“).

Sînt bine cunoscute acțiunile antiflogistice, antiedematoase, mucolitice, fibrino- și trombolitice, bacteriostatice și analgetice ale alfa-chimotripsinei. După *Greuer* aceste acțiuni sînt determinate în esență de o acțiune proteolitică. Proteazele fluidifică corpii globuloși și alte substanțe exudate. Astfel pe de o parte îndepărtarea acestora devine mai facilă, iar pe de altă parte influxul toxinelor în organism scade. Pe cînd tripsina favorizează direct procesul hidrolizei, alfa-chimotripsina în schimb — pe baza concepției celei mai acceptate — este legată de prezența antiproteazei. Producerea de antiprotează stă la baza terapiei enzimatice. Antiproteaza inhibă biosinteza polipeptidelor biologic active (leucotaxina, necrozina, pirexina, exudina — *Menkin V.*), influențînd astfel procesul de inflamație în mod favorabil. După *Abderhalden* proteazele lizează în țesuturile inflamate bariera de fibrină perifocală. Acest fenomen însă ajută la rîndul lui și la resorbția edemului inflamator.

Acțiunea bacteriostatică a proteazelor se exprimă în inhibiția hialuronidazelor și în activarea fagocitozei.

Este caracteristic că endopeptidazele nu atacă celulele intacte, acestea din urmă acumulînd o substanță inhibitoare produsă în ficat. Datorită acestui fapt administrarea lor este contraindicată în bolile parenchimotoase ale ficatului. Această contraindicație însă nu este valabilă în cazul administrării lor locale sau superficiale.

Alfa-chimotripsina este pusă în circulație sub formă liofilizată, ca un praf fin, alb și higroscopic. Toxicitatea ei a fost studiată de către *Web, Shery, Dehercy, Jensen*. Autorii citați au constatat că nu este toxică, nu exercită nici o acțiune secundară, prezentînd în schimb o acțiune proteolitică dintre cele mai active și mai specifice. În soluție se inactivează în prezența alfa-chimotripsinei active libere.

Pe baza considerentelor de mai sus alfa-chimotripsina are o rază de aplicație foarte largă. A fost administrată de *P. André* și *Elbaz* în tratamente postoperatorii: în amigdalectomie, rezecția septului nazal, polipectomie laringeană, cît și în flegmonul amigdalian. *Hussarek* a folosit-o în tratamentul rinitelor atrofice și uscate, a faringo-laringitelor și a sialoadenitelor.

Majoritatea autorilor au obținut rezultate terapeutice importante prin aplicarea ei în cofochirurgie, în anumite hipoacuzii pe baza tulburărilor de transmisie, în chirurgia nazală și în tratamentul sinusitelor. Astfel s-a conturat practic sfera de indicație a alfa-chimotripsinei în terapeutică bolilor O.R.L.

În practica O.R.L. se administrează atît în terapia preventivă, cît și în cea curativă. Greutatea moleculară redusă a alfa-chimotripsinei (22.500) asigură o difuziune intensă a substanței. Pe baza acestei proprietăți eficacitatea ei este bună, atît în cazul unei administrări locale, cît și în cea generală.

#### *Aplicarea alfa-chimotripsinei în otologie*

Alfa-chimotripsina este în prezent un medicament aproape indispensabil în cofochirurgie, necesară atît în cursul intervenției, cît și în tratamentul postoperator. În stapedectomie se folosește în scopul lizei aderențelor fibroase și a decolării mucoperiostului. În timpanoplastii împiedică formarea aderențelor și realizează o subțiere pe cale fermentativă a lamboului. Intrebuințarea ei este avantajoasă, fiindcă acționează în decurs de 3—10 minute; apli-

carea ei nu este dureroasă, avînd concomitent și un efect de hemostază în microhemoragii. Avînd în vedere că stapedoliza și platinectomia sînt urmate frecvent de un edem secundar sau de microhemoragii, alfa-chimotripsina se administrează și ca tratament postoperator, ea fiind propice pentru spălătura casei timpanice, diminuînd inflamația și ducînd la liza chiagurilor sanguine și a aderențelor recente, asigurînd în același timp și permeabilitatea trompei.

Administrarea acestui ferment pe cale transtimpanică este tot mai frecventă. Literatura de specialitate relatează rezultate terapeutice bune în obstrucția tubară, în otitele adezive uscate și exudative, cu sau fără anchiloza oscioarelor. Astfel ea poate să contribuie la ameliorarea acuității auditive (cu 20—25 decibeli) în hipoacuziile de tip transmisie.

Despre eficacitatea alfa-chimotripsinei în cofochirurgie n-avem o experiență proprie, dar o aplicăm de 3 ani cu succes în otitele adezive, în anchiloza oscioarelor, în otitele cronice catarale, în obstrucția tubară etc. •

*Cazul nr. 1.* V. P., profesor în vîrstă de 38 ani. Acuzele sale erau: vîjiitură și de 2—3 ani o scădere progresivă a auzului. Bolnavul relatează o otită medie supurată dr. încă din copilărie. Surditatea de partea dreaptă este de tip transmisie, fiind determinată de o otită cronică cu timpanul fixat și anchiloza lanțului oscioarelor. Vocea șoptită este auzită cu urechea dr. de la 40 cm. De partea stîngă auz normal. Am introdus administrarea alfa-chimotripsinei asociată cu hidrocortizon în intervale de 5 zile, în total de 4 ori. Experiența noastră anterioară a arătat că glicocorticosteroidii realizează condiții locale favorabile, care contribuie la sporirea eficacității alfa-chimotripsinei. După cea de a doua administrare pe cale transtimpanică a medicamentului, s-au oprit vîjiiturile și a revenit mobilitatea membranei timpanice în unele zone. După a treia ședință acuitatea auditivă prezintă o ameliorare progresivă, vocea șoptită fiind auzită de urechea dreaptă de la 4 metri.

Înainte de începerea tratamentului, în cursul examinării atente a bolnavului, am stabilit acuitatea auditivă, tipul hipo-acuziei, permeabilitatea trompei, mobilitatea sau anchiloza oscioarelor. În posesia acestor date putem aprecia cu obiectivitate eficacitatea tratamentului. Am întrebuițat de fiecare dată alfa-chimotripsină de fabricație „Laboratoire Choay Paris”, în soluție proaspătă de 1:2.000, la temperatură corporală. Avînd în vedere varietatea localizării și extinderea aderențelor, nu se poate indica cu precizie nici dozarea enzimei și nici locul introducerii acului, fiind nevoie de o strictă individualizare a tratamentului. Locul injecției transtimpanice se recomandă de către *Debain, Fabre, Siardet*, în jurul apofizei scurte a ciocanului, pe cînd alții, ca *Bouche*, străpung timpanul cu un ac cu vîrf scurt, în cadranul postero-inferior, îndreptîndu-l pe acesta spre mînerul ciocanului. La nici un bolnav tratat cu această metodă și medicație, n-am constatat în urma tratamentului efecte sau accidente secundare. Unii bolnavi au semnalat dureri locale cu o durată de cîteva minute. În literatură sînt descrise fenomene alergice în urma acestui tratament numai în cazurile de administrare intra-timpanică

O altă formă de administrare locală a medicamentului este introducerea lui în urechea medie, prin gaura de perforație, în formă de picături. Astfel în otita medie supurată cronică, în starea de reincălzire, sau în otita medie supurată pioceanică, introducem enzima sub formă de picături în conductul auditiv extern și apoi cu ajutorul pereii Politzer o vehiculăm în casa timpanică. În urma administrării otoreea se oprește, gaura de perforație se îngustează și hipoacuzia se ameliorează. Asociată cu aplicarea locală de antibiotice (noi am obținut rezultate bune cu o soluție de *tetran*), am obținut în cazul cavităților radicale cu otoreea rebelă la tratament. rezultate imediate.

În bolile nasului și a sinusurilor paranazale tripsina a fost și mai mult încercată. Ea influențează favorabil sinusitele maxilare acute și cronice. reduce simțitor durata tratamentului, anulînd uneori chiar necesitatea unei intervenții chirurgicale.

*Cazul nr. 3. M. M.*, bolnavă în vîrstă de 34 ani. Se internează la Clinica O.R.L. din Tg.-Mureș cu diagnosticul de empiem cronic al sinusului maxilar stg. Debutul bolii cu 4 luni în urmă, cu o simptomatologie caracteristică. Avînd în vedere durerile care au iradiat în arcada dentară superioară, acuzele bolnavei au fost etichetate drept de origine dentară. S-a executat și extracția a mai multor dinți. Rinoreea purulentă unilaterală crește și durerea devine hemifacială. În momentul internării bolnava este într-o stare generală gravă, prezintă cefale „insuportabilă” care nu cedează la calmante. Se execută puncția sinusului maxilar stg., cu ocazia căreia se evacuează un puroi viscos, galben și fetid, caracteristic proceselor purulente cronice. Puncția sinusului se repetă la intervale de 3 zile. Concomitent se introduce în sinusul respectiv o soluție de 25 mg tripsină și 2 ml de tetran. După cea de a doua puncție starea generală a bolnavei și procesul local se ameliorează spectaculos, iar cu ocazia celei de a patra spălături, aceasta devine negativă.

Am încercat tratamentul local cu alfa-chimotripsină și la bolnavii cu ozenă. După înlăturarea cu grijă a crustelor, am administrat enzima prin aerosol. În fiecare caz tratamentul a fost asociat cu administrarea în cantități mari de vitamină A și fier.

*Cazul nr. 3. T. M.*, bolnavă în vîrstă de 24 ani. Prezintă de mai mulți ani o anamneză caracteristică pentru ozenă. Fose nazale lărgite cu formarea de cruste galbene-verzui, în cantitate mijlocie. După un tratament de 8—10 zile, aerosol cu alfa-chimotripsină, bolnava nu simte mirosul neplăcut, cantitatea secreției scade mult, iar formarea crustelor se oprește complet.

Pe baza datelor din literatura de specialitate, am încercat eficacitatea alfa-chimotripsinei și în chirurgia cervico-facială. După intervențiile chirurgicale pe sinusurile paranazale, în platiile nazale, în laringectomii sau în evidarea ganglionilor limfatici, se instalează frecvent un edem reactiv local. Acesta poate fi prevenit sau se retrage foarte curînd, dacă administrăm bolnavului pe cale parenterală (i.m.) preoperator și postoperator, timp de 5—6 zile, zilnic 5 mg de alfa-chimotripsină. Noi am aplicat această metodă în două cazuri după intervenția Luc-Caldwell. Experiența noastră a arătat că aceasta a dus, pe lîngă diminuarea edemului, și la scăderea intensității și a duratei durerilor. În fractura oaselor nazale, în urma administrării alfa-chimotripsinei, edemul și echimoza suborbitală se resorb mai repede.

Administrată în cazurile oncologice, în cursul radioterapiei, ea diminuează intensitatea epitelitelor actinice reactive (*Bouche, Chaix, Hannequin*).

În bolile laringelui, în laringitele uscate, am folosit cu rezultate promițătoare aerosolul cu alfa-chimotripsină, asociată cu hidrocortizon. Experiența noastră confirmă datele din literatură, privind creșterea eficacității tratamentului local cu alfa-chimotripsină, în cazul administrării ei concomitente pe cale parenterală.

În această lucrare am prezentat din cazuistica noastră acele cazuri care oglindesc clar efectul avantajos al tratamentului cu alfa-chimotripsină. Nu ne-am propus să facem o comparație între efectul acestei enzime și eficacitatea terapeutică a altor medicamente. Am dorit numai să atragem atenția asupra proprietăților bune, a sferei largi de aplicare și asupra posibilității de a fi folosită și la bolnavii ambulanți din policlinică.

De multe ori alfa-chimotripsina poate fi eficace și în acele cazuri, în care alte posibilități terapeutice s-au epuizat sau n-au dat rezultate satisfăcătoare.

*Sosit la redacție: 15 martie 1966.*

### *Bibliografie*

1. ANDRÉ P., ELBAZ: Ann. Oto-Laryng. (1962), 10—11, 867;
2. BOUCHE I., HANNEQUIN M.: Ann. Oto-Laryng. (1960), 77, 763;
3. CAUSSE J.: Laryng. (1959), 10—11, 856;
4. DE DOBBELEAR P.: Acta Oto-Rino-Laryngologica Belgica (1962), 16, 4;
5. DEPAEPE E.: Acta Oto-Rino-Laryngologica (1962), 4, 16;
6. GRUMBACH A.: Schw. Med. Wschrft. (1960), 10, 237;
7. LOVINO: Valsalva (1960), 36, 197;
8. JASPER A.: Fül-orr-gégegyógyászat (1964), 1, 45;
9. MENKIN V.: British Medical Journal (1960), 1, 1521;
10. PIA-CEECALDI P.: Presse Médicale (1963), 18, 931;
11. SEGAL M., PĂCU-MOROZOVA V.: Oto-Rino-Laring. (1962), 2;
12. SZÖVÉRFY L.: Fül-orr-gégegyógyászat (1964), 1, 41.