

## CONTRIBUȚII LA CONDUIȚA TERAPEUTICĂ ÎN FTIZIILE CU GERMEI ÎNȚIAL REZISTENȚI

Z. Barbu, L. Pallai, M. Geiger, M. Alexa

Tuberculozele cu germeni inițial rezistenți constituie o temă de mare actualitate. atît sub raport teoretic, cît și mai ales practic. Chimiorezistența inițială ridică sub aspect teoretic numeroase probleme printre care: pe cea a ftiziogenezei de suprainfecție, pe cea a patogenității diferite a germenilor rezistenți sau pe aceea a rezistențelor endogene necontaminative. (1, 8, 10, 11, 16, 17, 19, 20, 21, 23, 27, 28, 31).

Din punct de vedere practic principala întrebare a chimiorezistenței inițiale o constituie aceea a curabilității bolnavilor de acest fel. Situația devine cu atît mai serioasă cu cît se înmulțesc eliminarii de germeni rezistenți, înainte de orice tratament. Această constatare se desprinde într-un mod foarte evident și din tabelul nr. 1. al prezentei lucrări, în care s-a sintetizat materialul principalelor articole din acest domeniu, apărute în ultimii ani atît la noi cît și în străinătate. Sporul de frecvență este real chiar și dacă între timp definiția fenomenului s-a modificat, în sensul că o tulpină se consideră a fi deja rezistentă dacă conține mai mult de 10<sup>0</sup>, germeni ce cresc pe medii de cultură cu o concentrație de antibiotic doar cu ceva mai ridicată decît cea minimă activă. Frecvența rezistenței inițiale a crescut și pe teritoriul dispensarului nostru, mai ales în privința așa ziselor „rezistențe minime”. Contribuie la dificultatea terapeutică faptul că existența rezistenței inițiale rămîne adesea necunoscută sau ajunge tardiv la cunoștința medicului curant. Așa se explică faptul că 12% a bolnavilor cronicizați studiați de noi în 15 unități din țară, totalizînd 465 de cazuri, au ajuns în această stare tocmai datorită unor astfel de împrejurări. (3, 4).

Cercetări anterioare făcute la noi au arătat, în concordanță cu datele din literatură, că curabilitatea tuberculozelor cu germeni inițial rezistenți este cu atît mai mare, cu cît leziunile sînt anatomic mai grave, respectiv cu cît procesul e localizat la un organ mai important. Tuberculozele primare benigne nu constituie din aceste motive o problemă greu de rezolvat. Nu se poate spune același lucru în schimb despre meningită sau despre ftizii (3, 4).

Majoritatea autorilor recomandă ca în caz de ftizie să se înceapă tratamentul cu trei tuberculostatice, iar în caz de meningită cu patru, ori de cîte ori se ridică bănuiala, mai ales la pacienții imbolnăviți, că pacienții ar elimina germeni inițial rezistenți (5).

Avînd în vedere că în clinica noastră se practică în cazul tuberculozelor încă netratate terapia de atac cu trei tuberculostatice majore (SM, HIN, PAS) în perfuzie intravenoasă împreună cu ACTH și se trece la polichimioterapie cu șase tuberculostatice (SM, HIN, PAS, Th., Vio., Ccl.) de îndată ce prîna combinație își dovedește ineficacitatea radiologică sau bacteriologică, ne-a interesat să vedem dacă și în aceste condiții mai prezintă vreo dificultate terapeutică cazurile inițial rezistente.

*Metoda noastră de cercetare* a fost următoarea: Toți bolnavii cavitari luați în evidență în cursul anului 1961—1962 și 1963, în număr de 216, au fost dirijați și internați în clinica ftiziologică unde li s-a executat un examen clinic, radiologic, funcțional, bacteriologic și de rezistență înainte de orice tratament. Tuturor li s-a aplicat un tratament perfuzional cu 1 gr SM, 15 gr PAS, 10 mg ACTH și 10 mg/kgc HIN. Inactivatorilor li s-a administrat pînă la 15 mg/kgc. Examinările bacteriologice s-au repetat de mai multe ori în prima lună iar după aceea examinări asemănătoare celor de la internare s-au repetat lunar. Tratamentul perfu-

Tabelul nr. 1.  
al frecvenței și curabilității fiziilor cu rezistență

Nr. crt.	Autorul,	anul studiat, orașul, țara	Poziția în bibliografie	Cazuri studiate	Monorezistenți					Birezistenți					Tri- și poli- rezistenți	Total rezistenți	Rezistența cu		
					SM	HIN	PAS	Tub. noi	Total	SM	SM HIN	HIN PAS	Tub. noi	Total			SM	HIN	PAS
1	H. Delaude	1950—1962 Franța	1	377											71 (18,7)	46	25	29	
2	L. Morel, H. Delaude,	1955—1962 Toulouse (Fr.)	20	327	26	7	7	—	40	10	3	2	—	15	7	62 (19,0)	46	26	19
3	G. Rocher, I. Viallier	1957—1960 Bergesserie (Fr.)	24	68	3	3	2	—	8	1	—	—	—	1	0	9 (13,2)	4	4	2
4	R. Benda,	1957—1960 Franța	7	607	10	7	1	—	18	2	2	—	—	4	1	23 (3,9)	15	10	4
5	E. Bernard,	1957—1962 Paris (Fr.)	8	883	24	14	—	—	38	3	2	—	—	5	2	45 (5,09)	31	19	4
6	Daddi,	1957—1963 Milano (Italia)	1	210	12	4	0	—	16	4	0	—	—	4	1	21 (10,0)	17	9	1
7	A. Meyer,	1958—1962 Paris (Fr.)	19	730												122 (16,7)	37	96	25
8	R. Thibier, G. Canetti	1958—1963 Franța	27	358	17	15	0	—	32	9	4	0	—	13	4	49 (13,6)	34	28	8
9	I. Augier,	1959—1960 Bligny (Fr.)	2	36	2	3	0	—	5	1	0	0	—	1	0	6 (16,7)	3	4	0
10	L. Katona,	1959—1962 B.-pesta (R.P.U.)	17	156	3	31	5	0	39	1	0	4	0	5	0	44 (28,2)	5	36	
11	W. Pregowsky,	1960—1963 Bialistock (R.P.P.)	13	155												22 (17,4)			
12	A. Corroler,	1960—1963 Nantes (Fr.)	11	140					29					5	0	34 (24,2)	12	22	0
13	R. Israël-Asselain,	1961—1962 Paris (Fr.)	16	202	10	13	0	0	23	1	1	0	0	2	1	26 (12,8)	13	15	12
14	P. Oudet,	1961—1962 Alsace (Fr.)	22	474	14	15	5	1	35	7	0	0	0	7	1	43 (9,05)	22	23	8
15	Luchesi	1961—1963 Roma (Italia)	1	128	5	3	0	0	8	5	0	0	0	5	0	13 (10,1)	10	8	0
16	Z. Barbu	1961—1963 Tg.-Mureș (R.P.R.)	—	175	22	1	0	0	23	7	0	0	0	7	0	30 (17,1)	29	8	0
17	H. Orrego-Puelma,	1962—1963 Chile (Chille)	21	92	8	0	0	0	8	6	0	0	0	6	0	14 (15,2)	14	6	0
18	Broquet	1963— Franța	1	125												13 (10,4)	8	9	
19	G. Weill	1963— Colmar (Fr.)	28	61					6					5		11 (18,0)			
		<b>Total:</b>	—	5.304												658 (12,4)			

Th.	Ciclo	Vio	Kana	Definiția rezistenței	Cazuri avind curabilitatea studiată	Cazuri vindecate prin			Total	Cazuri vindecate prin			Total	Morți și cronicizați
						antibio-terapie dublă	antibio-terapie triplă	poli-chimio-terapie		Ptx.	Colaps chir.	Exereză		
—	—	23	—	SM=10 y HIN=0,35 y PAS=1 y	62	37	12	49 (79)	1	6	7 ( )	6 ( )		
—	—	—	—	SM=10 y HIN=0,35 y PAS=1 y	9	5	1	6 ( )		2	2 ( )	1 ( )		
—	—	—	—	SM=5 y HIN=0,1 y PAS=5 y	43	34	3	37 (86)				6 ( )		
—	—	—	—	SM=6 y HIN=0,1 y PAS=0,25 y	84	51	10	63 (75)		1	1 ( )	20 (23,8)		
—	—	—	—	SM=1 y HIN=0,1 y apoi 0,2 y	21	10	5	15 ( )		6	6 ( )			
—	—	—	—	SM=2; 10% HIN=0,1 y 10% PAS=0,25 y 10% <sup>a</sup>	20	13	1	14 (70)		2	2 ( )	4 ( )		
—	—	—	—	SM=5 y HIN=0,1 y PAS=10 y	36	14	14	28 (77)				8 ( )		
—	—	—	—	SM=2 y HIN=0,2 y PAS=1 y	20	7	13	20 (100)						
—	—	—	—	SM=2 y HIN=0,1 y 10% PAS=0,25 y 10% <sup>a</sup>	30	17	9	26 (86,6)		1	1 ( )	3 ( )		
—	—	—	—	SM=1 y HIN=0,2 y PAS=0,25 y	11	9				1	1 ( )	1 ( )		
—	—	—	—	SM=2 y HIN=0,2 y PAS=0,25 y	336 (100%)	227 = 61,6%	60 (17,8)	258 (76,7)	1	1	18	20 (5,9)	49 (14,2)	

Tabelul nr. 2.

Corelație între curabilitatea cazurilor inițial rezistente, tipul lezional și modalitatea terapeutică aplicată

Aspectul lezional	Cazuri studiate	Vindecat prin			nevindecați	Obs.
		perf. Q (*)	polichimioterapie (**)	metode active		
leziuni puțin extinse recente, uni și bilaterale	11	10	1			
leziuni puțin extinse vechi, uni și bilaterale	5	2	3			
leziuni extinse recente, uni și bilaterale	9	4	4		1	caz irecup. de la început
leziuni extinse vechi, uni și bilaterale	5	1	1	1	2	cazuri irecup. de la început
Total	30	17	9	1	3	toate 3 irecup. de la început

Tabelul nr. 3.

Corelația dintre curabilitate, multiplicitate și gradul de rezistență

Gradul și multiplicitate rezistenței	Cazuri studiate	Vindecat prin			nevindecați	Obs.
		perf. Q (*)	polichimioterapie (**)	metode active		
Monorezistență până la 1 y SM	7	4	2		1	caz extensiv irecup. de la început
Monorezistență între 1 și 5 y SM	6	4	1	1		
Birezistență până la 1 g SM și 0,1 y HIN	3	3				
Monorezistență de peste 1 y HIN	9	3	5		1	caz irecup. de la început
Monorezistență de peste 1 y HIN	1		1			
Birezistență până la 5 y SM și între 1 și 2 y HIN	2	1				
Birezistență de 10 y SM și 2 y HIN	2	2			1	caz irecup. de la început
Total	30	17	9	1	3	

(\*) 1 g SM, 15 g PAS, 0,5 g HIN, 10 mg ACTH

(\*\*) Cele clasice cu: 0,75 g Tn, 0,75 g ciclo zilnic și 4 g Vio săptămânal

sau inițial necunoscut luați în evidență între 1961 și 1962

Denumirea grupului	Cazuri studiate	Vindecate pr. perf. Q (*)	Vindecate pr. polichi-mioterapie (**)	Prin ptx	Prin tpl	Prin exereză	Total vindecări	Nerezolvați	Rez. chir.	Irec.	Morți
inițial rezistenți	27 (100%)	17 (63,0%)	8 ( )		1 ( )		26 (96,2%)			1 ( )	
inițial sensibili	97 (100%)	53 (54,6%)	18 (18,5%)	1 ( )		2 ( )	74 (76,2%)	2 ( )	7 ( )	11 (11,1%)	3 ( )
cu rezistență inițial necunoscută	34 (100%)	19 (56,0%)	7 ( )	1 ( )	1 ( )	1 ( )	29 (85,3%)	1 ( )		1 ( )	3 ( )
<b>Total</b>	<b>158 (100%)</b>	<b>89 (56,32%)</b>	<b>33 (20,9%)</b>	<b>2 ( )</b>	<b>2 ( )</b>	<b>3 ( )</b>	<b>129 (81,64%)</b>	<b>3 ( )</b>	<b>7 ( )</b>	<b>13 (8,3%)</b>	<b>6 ( )</b>

(\*) 1 g SM. 15 g PAS. 0,5 g HIN. 10 mg ACTH

(\*\*) Cele clasice cu: 0,75 g Th, 0,75 g ciclo zilnic și 4 g Vio săptăminal

Tabelul nr. 5.

Viteza de dispariție a bacililor din sputa unui contingent de bolnavi sensibili și inițial rezistenți luați în evidență între 1961 și 1962

Felul contingentului	Cazuri studiate	Cazuri negative				Cazuri rămase pozitive peste 12 luni
		după 1 lună	după 2 luni	după 3 luni	între 4 și 12 luni	
Inițial rezistenți	27 (100%)	15 (55,5%)	2 ( )	4 ( )	5 ( )	1 ( )
Inițial sensibili	97 (100%)	47 (48,4%)	9 ( )	8 ( )	14 (14,4%)	19 (19,5%)
<b>Total</b>	<b>124 (100%)</b>	<b>62 (50,0%)</b>	<b>11 (8,9%)</b>	<b>11 (8,9%)</b>	<b>19 (15,4%)</b>	<b>20 (16,2%)</b>

zional a fost continuat atîta timp cît de la o examinare la alta s-au mai observat ameliorări radiologice, respectiv a persistat negativarea sputei. Dacă ameliorarea s-a oprit sau sputa nu s-a negativat, s-a adăugat tratamentul perfuzional, cam de la a treia lună în sus, cîte 0,70 g ethionamidă, 0,75 g cicloserină, zilnic, și 4 g viomicină săptămînal. Examinările lunare și tratamentul s-au continuat după toleranța bolnavului 4 pînă la 6 luni. Dacă s-a ajuns pînă la vindecare, tratamentul a fost continuat în mod ambulator cu 2 tuberculostatice (HIN și PAS) și apoi cu unul (HIN) pînă la un an. Dacă ameliorarea s-a oprit și nu existau contraindicații, bolnavilor li s-a executat un tratament activ. Rezultatul final al tratamentului a fost citit. la 4 ian. 1965 la toți cei 216 bolnavi de către un colectiv ce nu a cunoscut sensibilitatea inițială a germenilor, cazurile fiind categorisite în vindecați și nevindecați. S-au considerat vindecați aceia la care imaginea radiologică a redevenit normală sau s-a dezvoltat o cicatrice consolidată, semnele clinice au dispărut, baciloscoopia a devenit constant negativă, iar pacienții se reincadraseră în muncă. În momentul citirii, unii bolnavi încheiaseră tratamentul de patru ani, alții de trei, de doi, respectiv trei bolnavi de un an. După încheierea proceselor verbale cazuistice s-au analizat următoarele elemente: proporția de vindecați, în raport cu metoda aplicată; modificările sensibilității, respectiv a rezistenței inițiale; viteza de dispariție a bacililor din spută; rolul caracteristicilor leziunii și a gradului de rezistență în ceea ce privește curabilitatea cazurilor, făcîndu-se comparații între lotul rezistenților și al nerezistenților.

Din analiza cazurilor noastre care reprezintă un lot omogen și integral, cercetat după cautela anchetelor dirijate, rezultă că în rîndul celor 216 bolnavi luați în evidență și internați, existau 30 de cazuri de rezistență inițială (înaintea oricărui tratament), 145 cazuri de sensibilitate inițială și 41 de cazuri cu rezistență rămasă necunoscută întrucît germenii nu au mai crescut pe mediile de cultură. În consecință dintre cei 175 bolnavi cu sensibilitatea cunoscută, proporția inițial rezistenților a fost de 17,1%, un procent mult ridicat față de situațiile dintre anii 1950 și 1960.

În ceea ce privește curabilitatea celor 30 de cazuri inițial rezistente s-a constatat că în condițiile noastre de muncă s-au vindecat:

— prin perfuzii de SM, HIN, PAS și ACTH . . . . .	17 bolnavi
— prin adăugarea de Th., Vio. și Cel. . . . .	9 bolnavi
— prin colaps chirurgical . . . . .	1 bolnavi
— au rămas nevindecați . . . . .	3 bolnavi

Curabilitatea prin chimioterapie a fost prin urmare de 87%, cea activă de 3%, iar cronicizarea a comportat 10%. Aceste rezultate pot fi considerate ca multumitoare în raport cu cele cuprinse în tabelul nr. 1., al datelor din literatură (1, 2, 7, 8, 11, 13, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 24, 27, 28).

Merită o atenție deosebită analiza cauzelor de eșec. În acest scop s-au defalcă în tabelul nr. II. și nr. III., cazurile inițial rezistente după multitudinea și gradul rezistenței precum și după extinderea și vechimea leziunilor constatîndu-se că elementele ce implică punerea în bătaie a polichimioterapiei, respectiv tratamentul activ, și favorizează chiar eventualele eșecuri, sînt extinderea, respectiv vechimea leziunilor.

În ceea ce privește gradul și multitudinea rezistenței, s-a constatat, cum era și de așteptat, că polirezistența înaltă și mai ales cea la HIN îngreunează tratamentul, dar devine cauză de eșec numai dacă și leziunea prezintă elemente de gravitate inițială sub aspectul extinderii și vechimii.

Rezultă că și de astă dată factorul lezional este acela care determină în mod semnificativ soarta ulterioară a unui caz dat, el depinzînd, după cum se știe, de rezistența imunobiologică a organismului și de precocitatea depistării cazului.

Interesantă este urmărirea modificărilor rezistenței sub tratament. Sub acest raport sînt dătătoare de ton examinările făcute în cursul primelor săptămîni și apoi cele ale primelor luni. S-au observat cele ce urmează:

- s-a păstrat aceeași rezistență pînă la negativare în 21 cazuri,
- s-a produs înainte de negativare o resensibilizare în 6 cazuri,
- s-a păstrat eliminarea de germeni cu aceeași rezistență în 1 caz,
- s-a păstrat eliminarea de germeni cu o resensibilizare pasageră în 1 caz.

Fenomenul resensibilizării a fost precedat fără excepție de o considerabilă diminuare a numărului de agenți eliminați, ceea ce dovedește că a fost vorba de tulpini mixte rezultînd din amestecul de sensibili cu rezistenți, în care polichimioterapia a împuținat în primul rînd germenii inițial rezistenți și apoi i-a inhibat pe toți.

Pentru a putea face aprecieri comparative în ceea ce privește curabilitatea sub tratament identic și viteza de dispariție a germenilor din spută în cazurile inițial rezistente și inițial sensibile, s-au pus față în față cele 2 loturi.

Pentru a da mai multă securitate calculului s-au analizat numai cazurile din 1961 și 1962, adică acelea care aveau în momentul încheierii cercetărilor mai mult de 2 ani de la vindecare.

Observațiile acestea sînt sintetizate în tabelele nr. 4. și 5. care cuprind 27 inițial rezistenți, 97 inițial sensibili și 34 cazuri cu rezistențe inițial necunoscute.

S-a constatat că în ceea ce privește răspunsul la tratament nu există diferențe semnificative între inițial sensibili și inițial rezistenți, cauzele eșecului ținînd în ambele cazuri de motive anatomice.

În privința vitezei de dispariție a bacililor din spută se constată aceeași identitate între grupele de inițial sensibili, inițial rezistenți și cazurile cu sensibilitatea inițială necunoscută.

Înainte de a încheia, trebuie să subliniem relativa raritate a cazurilor HIN-rezistente, fapt ce a influențat fără îndoială în chip pozitiv rezultatele.

Din cele expuse pînă în prezent se desprind drept concluzii finale următoarele constatări:

Tratamentul de atac, „în suită neîntreruptă“, început cu o perfuzie zilnică de 1 gr 8M, 15 gr PAS, 10 mgr ACTH și 10 mgr pe kilocorp HIN, continuat pînă ce vindecarea progresează și completat de îndată ce ea s-a oprit, cu 0,75 gr ethionamidă, 0,75 gr cicloserină și 4 gr săptămînal de viomicină, duce la o vindecare durabilă în 87% din cazurile inițial rezistente. Terapia necesită o intervenție activă în 3% și lasă să se cronicizeze restul de 10%.

În aceste condiții de tratament și pe lingă actualul profil de rezistențe inițiale nu există diferențe semnificative sub raportul curabilității între cazurile inițial sensibile și inițial rezistente, indiferent de gradul și multiplicitatea rezistenței, singurul factor de eșec fiind caracterul învechit și extensiv al leziunii.

*Sosit la redacție: 12 februarie 1965.*

#### Bibliografie

1. ARNOLD A., HAUDOROY P., WEISMANN E.: Schweiz. Med. Wschr. (1964), 94, 36, 1; 2. AUGIER I.: Rev. Tub. Paris, (1961), 590, 25, 5; 3. BARBU Z.: Ftiziologie, (1961), 4, 289; 4. BARBU Z.: Excerpta Med. Amst. Sect. XV Congres, (1961), 11, 41; 5. BARIÉTY M.: Rev. Tuberc. Paris, (1962), 26, 4, 397; 6. BARIÉTY M., BONNIOT R., BOUNOD G., SAINT PAUL M.: Rev. de tub. et de poumon, (1962), 4, 397; 7. BENDA R., F. FRANCHEL, ORNISTENI E., MLLÉ M. R. DELAVILLE: Rev. de tub. et de pm. (1961), 4, 430; 8. BERNARD E., KREIS B., PARIENTE D., PRETET S.: Rev. de Tb. et de Pm. (1964), 172, 1; 9. CHAVES A.: Amer. Rev. of Tuberc. (1961), 84, 7; 10. CHICOU J.: Rev. de Tub. et de Poumon, (1964), 27, 8, 28, 2825; 11. CORROLLER CH., LUCAS I., SAUTERON T., CHABROUX P.: Rev. de Tub. et de Pm. (1964), 7, 8, 28, 811; 12. GANZETTI L.: Z. Tuberc. (1961), 15, 384; 13. GERBEAUX I.: Rev. Tuberc. Paris (1962), 26, 434; 14. GROSSET I., CANETTI G.: An. Inst. Pasteur (1962), 103, 163; 15. HOBBY L.: Am. Rev. Resp. Dis. (1963), 87, 2, 16; 16. IZRAEL—ASSELAIN R. I., CHERBAT J., MLLÉ BAILLET, J. MALBOS: Rev. de tb. et de pm. (1964), 78, 28, 850; 17. KATONA L., LAKITS E., PÁLÓS F.: Tuberkulózis és Tüdöbetegség XVII. évf. (1964), 4: 18.

KREIS B.: Le poumon et le cœur, Tome XVIII, nr. 5/962; 19. MEYER A., BOYSSON H., M. NADJAK: Rev de tub. et de pm. (1964), 7—8, 28, 816; 20. MOREL L., DELAUDE A., GIRAUD M., CAMPAN L.: Rev. de tbc. et de pm. (1964), 2—3, 295; 21. ORREGO—PUELMA H., HERRERA MALMSTEIN L., OLIVARES J., GOTTSELLE O.: Revue de tbc. (1964), 7—8, 788; 22. OUDET P., ROEGEL E.: Revue de tbc. (1963), 27, 28; 23. PREGOWSKI W., CEZARS M.: Revue de tbc. et de pm. (1964), 7—8, 28, 822; 24. ROCHER G., VIALLIER J.: Revue de tbc. et de pm. (1961), 2—3, 244; 25. SHORT G. M.: Tubercle, Edinb. (1961), 42, 535; 26. THIBIER R., CANETTI C.: Rev. de tbc. et de pm. (1960), 7—8, 24, 931; 27. THIBIER R., CANETTI G., LEPEUPLE A., VIVIEN J. N.: Rev. de tbc. et de pm. (1964), 7—8, 28, 848; 28. WEILL G., LÉVY A., J. P. GUIGNOM, Mlle D. BEUGNET, FUCHS J.: Rev. de tbc. et de pm. (1964), 2—7, 28, 823; 29. ZIERSKI M.: Tubercle, Edinb. (1962), 42, 382; 30. ZIERKSI P.: G. Ital. di Tuberc. (1962), 16, 219; 31. Etude internationale sur l'efficacité de la chimiothérapie, Bulletin de L'UICT, (1964), 34, 2, 81. 32. GEIGER M.: Teză inaugurală, Tg.-Mureș, 1963.