

Clinica de boli infecțioase din Tîrgu Mureș (cond : prof. L. Kelemen,  
doctor în medicină)

## FENILBUTAZONA ÎN TERAPIA BOLILOR INFECȚIOASE

L. Kelemen, P. Lőrincz, A. Nagy

Fenilbutazona (1.2-difenil-3,5-dioxo-4-n-butilpirazolidina) născută cu menirea modestă de a solubiliza amidopirina, a devenit — după expresia lui Girard — una dintre cele mai interesante medicamente actuale. Introdusă la început în tratamentul bolilor reumatismale, extinsă repede în terapia multor boli infecțioase, neinfecțioase și chiar a unor boli tumorale, și-a cucerit un loc important în toată terapeutică modernă.

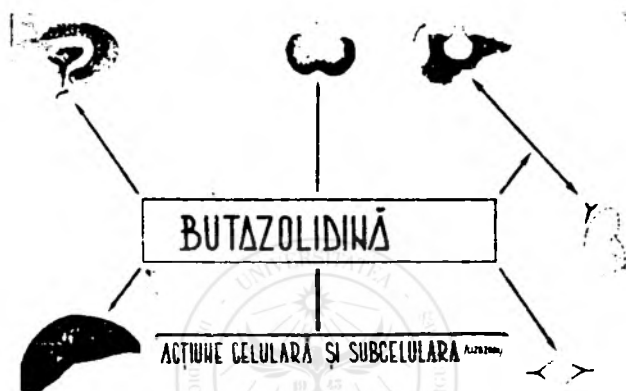
După stabilirea principalelor proprietăți farmacologice argumentele predominant empirice asupra utilității fenilbutazonei au fost urmate și corelate cu alte cercetări care au relevat date factice referitoare la acțiunea ei, au generat poate tot atâtea presupuneri și controverse, lăsînd larg deschisă calea pentru investigațiile privind mecanismele mai intime ale acțiunii acestei substanțe. Acestea vor putea fi înțelese doar în urma unei mai bune cunoașteri a proceselor patologice subcelulare.

Primele cercetări farmacodinamice pun în evidență o acțiune: 1) analgetică, 2) antipiretică și 3) antiflogistică (aflat prin mecanisme centrale cît și periferice), semnalîndu-se apoi, 4) acțiunea ei asupra permeabilității, fragilității și motilității capilarelor, 5) acțiunea inhibitoare asupra proliferării celulare și a țesutului granulomatos, 6) acțiunea asupra membranei celulare și tisulare prin influențarea proceselor enzimatică oxidative și de fosforilare ducînd la restabilirea potențialului de membrană de la nivelul celulei. S-a amintit și 7) acțiunea asupra sistemului endocrin prin inhibarea inactivării cortizonului și influențarea glandei tiroide și în sfîrșit s-a afirmat experimental și s-a pus la îndoială tot experimental, 8) acțiunea ei asupra axului hipofizo-suprarenal.

Acțiunea analgetică și cea antipiretică sînt predominant centrale, cea antiflogistică însă pe lîngă mecanisme centrale ca activarea prin axul hipofizo-cortico-suprarenal a secreției de corticoizi, este mai ales periferică. Butazolidina își exercită acțiunea antiflogistică pe de o parte indirect prin mărirea secreției de corticoizi și scăderea metabolizării acestora, prin influențarea capilarelor, dar și în mod direct prin frînarea eliberării enzimelor lizozomiale: fosfataze acide, ribo- și deoxiribonuclează, proteaze, glucozidaze, lipoidaza și sulfataza, împiedicînd astfel desfășurarea activității mediatorilor chimici inflamatori: histamina, serotonina, factorul PF, acid hialuronic, bradikinină și kallidină.

Astfel intervine în complexul proces al inflamației în faza reaccională pre-vasculară.

Iată schema acestei acțiuni:



Indiscutabilele acțiuni majore: analgetică, antipiretică, antiflogistică, chiar dacă au fundamentat buncele rezultate obținute în tratamentul bolilor infecțioase, nu epuizează explicația eficienței preparatelor de fenilbutazonă.

Butazolidina este o substanță cu o foarte bună resorbție și persistă multă vreme într-o concentrație mare în sânge. Per oral după resorbția în intestinul subțire, atinge peste 2 ore maximum de concentrație în sânge, putîndu-se asigura astfel o concentrație sanguină constantă, cu o doză de întreținere zilnică de 200 mg. Intramuscular, fiola de 600 respectiv 750 mg butazolidină realizează după cca. 1 oră o concentrație sanguină în jur de 10 mg%, care persistă cel puțin 24 ore, timpul de înjumătățire fiind de 24—48 ore.

Fenilbutazona a fost relativ repede introdusă în tratamentul febrei tifoide, al brucelozii, al febrilor paratifoide, al meningitelor seroase, al meningoencefalitelor, al leprei, al gripei, al mononucleozei infecțioase, al bronhopneumoniilor, astfel aproape toate bolile infecțioase virotice și bacteriene obișnuite, cu un mecanism etiopatogenic predominant inflamator, au fost tratate cu aceste substanțe. La noi în țară, antiflogisticele au fost introduse în tratamentul bolilor infecțioase prin anii 1956—57, Voiculescu fiind primul care a obținut rezultate foarte bune într-o serie de boli, extinzîndu-i domeniul de indicație și la unele boli infecțioase pînă atunci netratate cu fenilbutazonice, ca zona zoster, parotidita epidemică, cărbunele cu edem malign, poliomielita, conchizînd asupra rezultatului spectacular în cărbunele cu edem malign, în flebitele și periflebitele postinfecțioase, în celulele și edemele posterizipelatoase, asupra rezultatelor favorabile în gripă, crup gripal, encefalite și orbita urliană și formulînd rezerve ca și Balș asupra rolului său în febră tifoidă.

În clinica noastră, diferite colective au folosit butazolidina sau preparatele străine și autohtone ale acesteia (irgapyrina, rheopirina, alindor, butamid, antadol etc.) în mod sistematic și pe un număr relativ mare de bolnavi, în febră tifoidă (Kerestély, Kasza, Szegő, Lőrincz, Székely, K. Csósz), în gripă (Kelemen, Nagy), (Kelemen, Szombathelyi, Hirsch, Nagy), în crupul difteric și laringite stenoizante (Kasza, K. Csósz) și în neuroinfecții (Szentkirályi, Kovács, Palencsár).

Am folosit de fapt fenilbutazonele la un număr foarte mare de bolnavi și în numeroase boli infecțioase dar pentru a putea aprecia cu rigurozitate eficiența acestora, în cele ce urmează relatăm doar despre rezultatele obținute în cadrul clinicii, de noi și colaboratorii noștri, pe loturi comparative.

Primele noastre încercări de tratament sistematic al febrei tifoide cu butazolidina datează încă din 1959. De la bun început am renunțat la ideea de a folosi butazolidina singură fără antibiotic, pe de o parte din cauza datelor contradictorii din literatură, pe de altă parte și mai ales din cauza că n-am găsit fondată nici teoretic eliminarea din tratamentul febrei tifoide a antibioticului suveran, cloramfenicolul. Am tratat cu butazolidină asociată cloramfenicolului 50 de cazuri de febră tifoidă, material considerabil raportat la numărul mic de cazuri din literatură. Rezultatele obținute pe lotul nostru de bolnavi au fost comparate cu cele observate la alte 3 loturi de câte 50 de bolnavi tratați numai cu cloramfenicol, cu cloramfenicol și cortizon și în sfârșit cu cloramfenicol-cortizon-butazolidină.

Butazolidina a fost administrată în doze de 10—15 mg/kgcorp timp de 3 zile consecutiv sau sub formă injectabilă, în total 3 injecții din 2 în 2 zile.

Loturile în care antibioticului i s-a asociat și un tratament antiflogistic au prezentat o defervescență și amendarea rapidă a stării generale, scăderea recidivelor și a numărului purtătorilor convalescenți. Acești parametri au decis atitudinea noastră favorabilă asocierii butazolidinei cu cloramfenicolul în sensul integrării antiflogisticului în tratamentul febrei tifoide, natural cu individualizarea indicațiilor, contraindicațiilor și a tuturor circumstanțelor legate de acestea.

Defervescența rapidă, amendarea simptomatologiei în general și într-o oarecare măsură scăderea recidivelor, se pot atribui acțiunii antiflogistice puternice a butazolidinei care scade reacția hiperergică a organismului la agenții patogeni, dar scăderea numărului purtătorilor convalescenți își găsește deocamdată o explicație ipotetică prin favorizarea difuzibilității antibioticului, legată de frînarea dezvoltării tifoamelor și închistării focarelor cu germeni.

În scopul obținerii unor date referitoare la interrelațiile dintre endotoxina tifică și butazolidina, respectiv la eventuala acțiune detoxifiantă a acesteia, Palencsár și colab. au inițiat în cadrul clinicii noastre cercetări experimentale completând astfel experiența clinică.

Inoculări de endotoxină tifică s-au făcut la 4 loturi fiecare constând din 5—5 animale. Loturilor li s-a administrat numai endotoxină (grupa de control), numai butazolidină, apoi endotoxină și butazolidină după 24 ore și în sfârșit un amestec de endotoxină și butazolidină ținute în prealabil amestecate timp de 24 ore la 37°C.

Urmărirea evoluției în concordanță cu prelucrarea anatomo-histopatologică a cazurilor letale, au arătat că cele mai bune rezultate s-au obținut la lotul unde butazolidina a fost administrată simultan cu endotoxina tifică, supraviețuirea fiind de 80% față de letalitatea de 80% din grupa de control. Am putut deci conchide asupra unei acțiuni detoxifiante a butazolidinei, pe de altă parte, asupra avantajelor administrării cit mai precoce a acesteia în caz de boală.

Astfel, mecanismul antitoxic al butazolidinei, pe lângă inducerea unor procese care favorizează detoxifierea indirectă influențând capilarele (vasoconstricție, permeabilitate etc.), cuprinde și momente de neutralizare directă a endotoxinei tifice, după cum atestă experiențele amintite ale colaboratorilor noștri.

Bazindu-ne pe succesele obținute cu cortizonici de Gavrilă și colab. în tratamentul crupului difteric, am folosit butazolidina în mod sistematic și la bolnavii cu determinări difterice și nedifterice ale laringelui.

Tabelul nr. I.

Loturi de bolnavi	Numărul bolnavilor	Defervescența		Complicații	Recidive	Purtători în convalescență (după defervescență)		Externați ca purtători			
		24 de ore	48 de ore								
I Cl+Co	50	100%	18	36%	40	80%	6	12%	2	4%	
II Cl+Bu	50	100%	21	42%	44	88%	8	16%	3	6%	
III Cl+Co+Bu	50	100%	16	32%	46	92%	7	14%	2	4%	
IV Cl	50	100%	6	12%	11	22%	14	28%	8	16%	
T o t a l :	200	100%	—	—	—	—	—	—	—	—	—

(Keresztély J., Kasza L., Szegő Oh. Victoria, Lőrincz P., Székely P., Csász K. Irma: Viața Medicală (1965). 10, 677.)

Am tratat astfel 63 cazuri de crup difteric, asociind antiflogisticele tratamentului clasic (ser și antibiotice). Rezultatele obținute au fost comparate cu cele observate la un lot de 153 de bolnavi tratați fără antiflogistice.

Tabelul nr. 11.

				CRUP DIFTERIC			
Tratați cu ser antitoxic și antibiotice				Tratament clasic + antiflogistice			
Anul	Nr. cazurilor	Traheotomie	Decedați	Nr. cazurilor	Traheotomie	Decedați	Observații
1950	19	7	5*				1* fără traheotomie
1951	13	1	2*				1* ..
1952	23	7	5*				2* ..
1953	16	3	4*				1* ..
1954	23	4	3				
1955	21	5	5*				1* ..
1956	13	1	4*				3* ..
1957	10	3	1	14	2	Ø	
1958	10	Ø	Ø	42	2	1	
1959	5	Ø	Ø	7	Ø	Ø	
Total	153	31 (20.23%)	29 (18.95%)	63	4 (6.35%)	1 (1.59%)	

(Kasza L. și Csósz K. I.: *Pediatrics* (1960), 3, 265).

După cum se vede, datorită tratamentului antiflogistic, traheotomia a fost necesară numai într-o proporție de 6.35% față de 20.26%, iar letalitatea înregistrată printre cazurile care au beneficiat de antiflogistice a fost de 1.59% față de 18.95%. Astfel, preparatele de butazolidină și-au dovedit eficiența, în mod convingător și în laringitele difterice. De atunci rezultatele noastre s-au ameliorat și mai mult.

Aplicând tratamentul antiinflamator și în 20 de cazuri de crupuri virotice sau de laringită striduloasă (12 cazuri mai ușoare, 8 cazuri mai severe), n-a trebuit să recurgem niciodată la traheotomie, evoluția spre vindecare fiind deosebit de rapidă.

Încurajați de datele favorabile din literatură am tratat cu butazolidină 71 cazuri de gripă încă în timpul pandemiei din 1957—1959 extinzând apoi tratamentul la 200 cazuri în epidemia din 1962. Aceste cercetări, au fost de fapt primele din literatură, care au încercat în mod sistematic să decidă asupra utilității fenilbutazonei în gripă, pe baza unui vast material și loturi comparative de bolnavi.

Antiflogisticele au modificat substanțial evoluția gripei, fapt bine ilustrat în tabelul III, care conține datele comparative ale 200—200 bolnavi, tratați cu și fără butazolidină.

Rezultatul tratamentului cu butazolidină s-a manifestat în defervescența critică în 12—48 ore a majorității bolnavilor, dispariția sindromului toxic general și a simptomelor catarale, ameliorarea stării generale, în scurtarea evidentă a duratei bolii și a scăderii numărului complicațiilor.

Cunoscând rolul major al capilaritei în mecanismul patogenetic al gripei acțiunea favorabilă a butazolidinei devine ușor de înțeles prin influențarea proceselor inflamatorii periferice și a stării capilarelor. Procesele inflamator-degenera-

Tabelul nr. III.

Tratament	Nr. cazurilor	Afebril (în %)								Complicații	
		În ziua									
		1				2	3	4	5	abs.	%
		În orele									
3	6	12	24								
Clasic	200	—	—	—	1	5	30	44	13	14	7
Butazolidină (Antadol, Alindor)	200	9	7.5	13	18	27.5	28	1	—	2	1

(Kelemen L., Nagy A.: Viața Medicală (1965), 10, 658).

tive ale mucoaselor căilor respiratorii și ale epitelului alveolar pulmonar fiind de asemenea frînate, se amendează în consecință și simptomele catarale și scade tendința la complicațiile bacteriene.

Fenilbutazona își face loc astfel și în terapeutică generală a gripei, ca un medicament cu o acțiune patogenică, deoarece acțiunea sa virulicidă a fost infirmată în experiențele noastre (Kelemen, Abraham) cu virus gripal, grupa A tipul PR<sub>8</sub>, efectuate pe șoareci, negăsind diferență nici în privința letalității, nici în cea a modificărilor anatomo-histopatologice între loturile tratate și netratate cu fenilbutazonice.

Concluzionînd, putem afirma că fenilbutazona întrece orice alt medicament folosit pînă în prezent în gripă, ușurează evoluția, reduce frecvența complicațiilor, scăzînd letalitatea formelor hipertoxice și avînd un efect salutar deosebit la bolnavii suferinți de cord pulmonar cronic. În tratamentul acestor cardiopați s-a dovedit că decompensarea cardiacă nu constituie o contraindicație absolută, pe de altă parte că fenilbutazona pot să fie medicamente salvatoare.

Neuroinfecțiile acute au fost printre primele boli care au beneficiat de tratamentul antiflogistic, relațiile favorabile ghidîndu-ne și pe noi în folosirea acestor substanțe pe materialul propriu.

La 172 bolnavi suferinți de diferite neuroinfecții acute (meningite seroase, meningo-encefalite virotice, meningite bacteriene etc.), tratamentul uzual i s-au asociat și antiflogistice, de obicei cortizonici și butazolidină împreună, iar la 54 dintre bolnavi numai butazolidină.

Cele mai bune rezultate au fost obținute în meningitele virotice cu lichid clar și în encefalitele primare reușind cu ajutorul acestor preparate să reducem la mai bine de jumătate letalitatea în neuroinfecțiile acute, de la 17% — înregistrată numai cu tratament simptomatic-antibiotic — la 8—10%. Antiflogisticele tip fenilbutazonă s-au impus deci și în terapia acestor afecțiuni.

Buna eficiență a fenilbutazoni este cu atât mai interesantă la această grupă de afecțiuni, încît netraversînd bariera hemato-encefalică nu s-a putut pune în evidență în lichidul cefalo-rahidian.

Dimpotrivă în encefalitele posttrujeolice și în general în encefalitele secundare, în meningite tuberculoase și bacteriene, beneficiile au fost mai slabe.

Rezultatele bune pe care le-am prezentat dovedesc fără echivoc, că preparatele de fenilbutazonă s-au integrat organic în terapeutică generală a bolilor infecțioase.

Dar valoarea unui medicament nu se apreciază numai pe baza eficienței sale și a succeselor obținute în tratamentul unor boli, ci și pe baza naturii și frecven-

ței accidentelor posibile pe care le poate genera, și în sfârșit pe baza domeniului de utilizare (indicații și contraindicații).

În privința incidentelor și accidentelor, literatura conține date de extremă contradicție. Pe o parte se situează comunicările care relatează despre o incidență foarte ridicată a accidentelor, într-un procent de aproximativ 25%, impresionând prin frecvența, varietatea și gravitatea acestora, chiar sugerând oarecum renunțarea la folosirea preparatelor de butazolidină. *Maure* comunică o bogată statistică literară bazată pe 26 publicații, în care, dintre 3934 bolnavi tratați cu fenilbutazonă se relatează 1199 accidente.

Pe de altă parte sînt comunicări care pe un număr de mii de cazuri, n-au constatat accidente.

Explicația acestor date contradictorii se datorește probabil diferenței în compoziția materialului de bolnavi, a dozei și a duratei tratamentului aplicat de diferiți autori.

Nu se poate vorbi de identitatea experienței dacă nu se realizează identitatea factorilor de condiționare a acțiunii fenilbutazonei. Între acești factori putem aminti:

1. doza unică și totală;
2. durata tratamentului;
3. sexul bolnavului;
4. vîrsta bolnavului;
5. boala de bază;
6. sensibilitatea organismului;
7. fondul mai puțin sau mai mult tarat.

Este știut că durata lungă a tratamentului și vîrsta mai înaintată a bolnavului, predispun la accidente mărind frecvența acestora.

Dimpotrivă, cura de scurtă durată, efectuată cu doze moderate (de 10—15 mg/kgcorp), cu respectarea contraindicațiilor, este practic lipsită de pericolul accidentelor cum atestă și datele noastre.

Experiența noastră privind accidentele fenilbutazino-terapii ne permite să luăm atitudine în favoarea datelor optimiste ale literaturii.

Am înregistrat doar cca. 1% accidente, cel mai frecvent epigastralgie, cîteodată acerbe, microhemoragii digestive superioare evidențiate doar prin examenul biochimic al materiilor fecale și reversibile după întreruperea tratamentului, apoi edeme palpebrale și în sfârșit leucopenii tranzitorii.

De altfel în bolile infecțioase acute nici nu e nevoie de un tratament mai lung de 3 zile deoarece — conform relatărilor noastre — defervescența și amendarea simptomatologiei generale survine în maximum 48 de ore de la instituirea tratamentului.

În cazurile în care e nevoie însă de asigurarea unui efect antiflogistic mai durabil, în special în neuroinfecții unde procesul patogenic are o mai mare tenacitate, fenilbutazona este în continuare înlocuită prin preparate cortizonice.

Am ajuns astfel la o problemă deosebit de interesantă și importantă și anume la interrelațiile dintre cortizonici și fenilbutazonă.

Încă de la început am accentuat asupra similitudinii acțiunii acestor substanțe, în mare măsură asupra paralelismului atît în privința acțiunii, a indicațiilor și a contraindicațiilor cît și a accidentelor lor.

Făcînd o comparație succintă a acțiunii acestor două grupe de substanțe pe baza experienței noastre putem afirma, că 1) acțiunea antitoxică a butazolidinei este mai slabă, 2) corectează într-o mai mică măsură insuficiența corticosuprarenală concomitentă bolilor infecțioase, 3) influențează mai puțin atît în sens pozitiv cît și negativ tulburările umorale, 4) acționează mai puternic supra inflamației, asupra durerii și asupra febrei, dar 5) are o mai slabă acțiune antialergică.

În privința utilității acestor două grupe de medicamente trebuie în principiu să spunem, că fenilbutazonele sînt medicamentele curelor scurte, cortizonicii ale

curelor mijlocii și de durată. Compararea indicațiilor și contraindicațiilor, precum și a acțiunilor nocive, respectiv accidentelor acestor două categorii de medicamente, duce la stabilirea următoarelor grupe:

I. Utilizarea cortizonicilor și a fenilbutazonelor se suprapune într-o sumedenie de boli infecțioase, ca infecții grave cu bacterii gram negative (febră tifoidă hipertoxică ori cu encefalită, septicemie colibacilară), neuroinfecții bacteriene și virotice primare sau secundare, complicații neurologice postvaccinale, infecții ale tractului digestiv (dizenteria bacilară, toxinfecțiile alimentare, infecțiile colibacilare severe, holera), infecții aerogene bacteriene și virotice (scarlatina, difteria, tuberculoza, laringitele, gripa, pneumoniile, oreionul, mononucleoza) apoi în cărbune, trichineloză etc.

II. În multe alte boli însă indicația lor se separă. Astfel cortizonicii sînt indicați în insuficiența suprarenală acută: sindrom Waterhouse-Friedrichsen și în general în sindroamele maligne ale bolilor infecțioase, în șocul infecțios, în sindroamele tip Herxheimer, în carditele reumatismale postscarlatinoase, fenilbutazonele avînd o eficiență mai redusă sau fiind complet inoperante.

III. Într-o a treia grupă de boli indicația acestor medicamente este chiar contrarie. Astfel cortizonicii sînt indicați în hepatopatiile de diferite forme și severitate, în hemopatiile primare sau secundare bolilor infecțioase, în unele forme de nefropatii acute infecțioase, în timp ce fenilbutazonele își găsesc în toate acestea o contraindicație formală.

Dimpotrivă, fenilbutazonele sînt indicate în toate bolile cauzate de grupa virusurilor herpes, deci în diferitele forme și localizări ale herpesului, în varicelă, în zona zoster, chiar și în vaccină, pe cînd cortizonicii sînt contraindicați, agravînd toate aceste boli din cauza acțiunii lor proinfecțioase. Tot astfel în bolile infecțioase suprapuse diabetului sau hiperkorticismului, fenilbutazonele pot fi indicate pe cînd steroizii sînt contraindicați.

Pe lîngă contraindicațiile separate, enumerate mai sus, ambele medicamente își au contraindicațiile lor comune și anume boala ulceroasă, în special în formele sale active, insuficiența renală acută, hipertensiunea arterială cu accidente vasculare, procesele infecțioase cu caracter extensiv pe fondul unei areactivități etc.

Din multitudinea și bogata varietate a indicațiilor și contraindicațiilor trebuie să facem o ierarhizare a indicațiilor după necesitate și cu finalitate practică.

Indicația majoră sau vitală a fenilbutazonelor este gripa hipertoxică, laringita striduloasă obstructivă (sufocantă), infecția gripală a bolnavilor suferind de cord pulmonar cronic decompensat, formele grave ale infecției cu virusul varicelos. În ultimele două afecțiuni fenilbutazonele nici nu pot fi înlocuite cu steroizii.

În toate celelalte domenii de indicație fenilbutazonele pot avea o mare utilitate terapeutică atenuînd evoluția bolii, dar pe de o parte nu sînt indispensabile, pe de alta se pot substitui cu preparatele de corticoizi.

Indicația majoră absolvă de la respectarea contraindicațiilor și de la ponderea efectelor nocive.

Fenilbutazona în terapeutică bolilor infecțioase se supune anumitor reguli generale și anume:

1. nu constituie medicamente de rutină;
2. aplicarea lor impune o strictă individualizare cu considerarea indicațiilor și contraindicațiilor;
3. sînt agenți terapeutici și în nici un caz preventivi;
4. se încadrează în terapeutică complexă a bolilor infecțioase, utilizarea lor făcîndu-se în completare cu un antibiotic, cu excepția indicației lor majore unde devin factori terapeutici suverani;
5. parametrul tratamentului trebuie să fie decizi în funcție de natura, caracterul, faza evolutivă a bolii și reacția față de medicament;



6. estompînd — în general — simptomatologia clinică, nu trebuie să fie folosite decît după ce diagnosticul a fost precizat.

În concluzie, fenilbutazonele sînt o grupă de medicamente deosebit de active și valoroase, a căror folosire reclamă multe cunoștințe și judiciozitate, iar teama de efectele lor nocive trebuie să fie determinantă numai atunci cînd aplicarea lor nu este destul de bine întemeiată.

*Sosit la redacție: 13 mai 1969.*

*Bibliografia la autori.*

---