

Clinica de boli infecțioase din Tîrgu Mureș (cond.: prof. dr. L. Kelemen,
doctor-docent)

CONSIDERAȚIUNI PRACTICE ASUPRA ANTIBIOTERAPIEI ÎN UNELE BOLI INFECȚIOASE

dr. L. Kelemen

Antibioticele au avut — în linii mari — aceeași soartă ca oricare din metodele terapeutice noi: au stîrmit un entuziasm fără margini (bazat pe rezultate spectaculare, necunoscute înainte) care, cu trecerea timpului a fost tot mai mult limitat de observațiile privind incidentele, accidentele și nu rareori, ineficiența lor terapeutică.

Dacă această mai bună cunoaștere a dus pe plan teoretic, printre altele, la conturarea indicațiilor și contraindicațiilor antibioterapiei, în practica medicală de pe teren, dar chiar și în cea spitalicească, există o adevărată inflație a antibioterapiei (5).

S-a născut astfel o discrepanță între „teoria” și practica cotidiană a antibioterapiei.

În cele ce urmează dorim să atragem atenția asupra acestei discrepanțe, și totodată să contribuim la o mai rațională și justă aplicare a antibioticelor în terapia unor boli infecțioase.

Antibioticele fiind medicamente care acționează asupra germeilor infecțioși, și găsesc indicația în principiu ori de cîte ori organismul este supus agresiunii acestor germeni, constituind factorul de bază al terapiei bolilor infecțioase microbiene.

Acest principiu elementar, care rezumă indicația antibioterapiei, s-a transformat însă cu timpul într-o problemă foarte complexă, datorită patomorfozei și a schimbărilor în profilul etiologic survenite în bolile infecțioase sub acțiunea antibioticelor, precum și al modificărilor în sensibilitatea germeilor, și, nu în ultimul rînd, datorită faptului că ele se folosesc și în scop profilactic, drept „scut”, sau chiar în lipsa unui medicament mai bun.

Virusurile nefiind sensibile la acțiunea antibioticelor uzuale, administrarea lor în bolile virotice nu este motivată, cu excepția acelor substanțe (Idoxuridine, Méthisazone, Amantadine etc.) care și-au dovedit eficacitatea în unele din aceste boli, dar n-au intrat încă în practica curentă (4).

Nimeni nu se îndoiește de ineficiența antibioticelor uzuale asupra germeilor bolilor sus-amintite. Totuși, în practica cotidiană se constată adesea că virozele respiratorii, în special gripa, mai puțin — dar nu excepțional — rujeola, varicela, parotidita epidemică și altele sînt tratate cu antibiotice cu titlu profilactic, pornindu-se de la prezumția exaltării florei bacteriene endogene nepatogene și de la necesitatea de a ține în frîu această floră sau de a apăra bolnavul de o invazie bacteriană exogenă.

Această ipoteză nu justifică folosirea profilactică a antibioticelor, deoarece nu dispunem de date convingătoare referitoare la complicații prin exaltarea sau modificarea patogenității germeilor nepatogeni, ce populează organismul în mod

normal; pe de altă parte, prin acest procedeu se face doar o selecție artificială, permițându-se înmulțirea florei rezistente față de care vom fi dezarmați în cazul apariției unei boli cauzate de aceasta.

Nici enterovirozele — prin natura agentului patogen — nu se pretează la tratament antibiotic. Totuși, foarte des, se încearcă tetraciclinele sau cloramfenicolul pe baza tezei complet greșite a „restabilirii florei intestinale”, când, dimpotrivă, aceste antibiotice accentuează și mai mult dezechilibrul florei intestinale, generând la rindul lor enterocolite prin disbioză sau, mai rareori, enterocolite stafilococice grave.

În loc de antibiotice, în enterocolitele nebacteriene, etichetate drept banale, trebuie aplicate măsuri complexe de igienă, regim alimentar, tratament simptomatic și patogenetic. Din păcate însă, se atribuie câteodată antibioticelor un rol terapeutic (pe care de fapt nu-l posedă), dându-se uitării metodele clasice de tratament, care nici pe departe nu și-au pierdut valabilitatea.

În toate aceste afecțiuni se pot folosi în schimb, cu rezultate bune, antisepticele intestinale active (Cifoform, Vioform, Saprozan, Intestopan, Mēxaform etc.).

Dintre bolile infecțioase bacteriene vom analiza pe rînd, sub aspectul antibioterapiei, unele dintre afecțiunile căilor respiratorii, ale tubului digestiv și ale sistemului nervos, încercînd să schițăm apoi atitudinea în cazul stărilor febrile probabil infecțioase, dar fără diagnostic etiologic precizat.

I. a) Dintre bolile infecțioase respiratorii scarlatina, tusea convulsivă și difteria (de altfel devenită excepțional de rară), se interează în general îndată după apariția primelor semne. Recunoașterea lor nu comportă de obicei dificultăți de diagnostic și de aceea, în majoritatea cazurilor, tratamentul antibiotic nu precede internarea. În același timp, avînd în vedere sensibilitatea univocă și practic nemodificată a streptococului față de preparatele de penicilină, cura scurtă de antibiotic aplicată în unele cazuri răzlețe, pînă la stabilirea diagnosticului și internare, nu are pondere în influențarea evoluției și nici a antibioterapiei ulterioare, dar poate prejudicia condițiile diagnosticului bacteriologic-etologic din spital.

Este semnificativ faptul că, în anamneza cazurilor de scarlatină observate de noi, nu figurează decît rareori un tratament antibiotic, în cel al anginei difterice însă se relatează folosirea penicilinei fără a obține modificarea sperată a tabloului clinic, iar cazurile de tuse convulsivă sînt internate de obicei cu complicații, avînd foarte des la activul lor un tratament premergător cu penicilină, streptomycină sau chiar cloramfenicol și tetracicline, dovedindu-se astfel că, sub aspectul prevenirii complicațiilor antibioticele sînt inoperante.

b) Anginele streptococice (sau cele suprainsfectate cu streptococ sau stafilococ) atît de dese în practica de pe teren, nu trebuie tratate cu penicilină și în nici un caz cu eritromicină, tetracicline sau mai ales cloramfenicol, primele reacționînd foarte bine la sulfamide, cele stafilococice reclamînd efectuarea grabnică a antibiogramii și instituirea unui tratament antibiotic bazat pe rezultatele acesteia.

Asistăm de altfel la o adevărată renaștere — bine motivată — a sulfamidoterapiei datorită atît eficienței ei în angine, pneumonii, în meningite purulente, în nocardiază (asociată streptomycinii sau tetraciclinei), în actinomicoză (asociată penicilinei) (4), în infecțiile cu colibacili și coci gram pozitivi ale tractului urinar, cît și rarității accidentelor și procentului mic de tulpini chimiorezistente, care tînd să crească însă paralel cu introducerea mai largă în terapeutică a sulfamidelor.

c) Pneumopatiile constituie o problemă complexă nu numai sub aspect etiologic — diagnosticul bacteriologic fiind destul de dificil — ci și sub aspect terapeutic, dată fiind modificarea profilului etiologic. Rolul patogen al pneumococului a scăzut mult în favoarea klebsieller, a stafilococului, a streptococilor, a enterococilor, a bacililor Pfeiffer, a micoplasmelor etc. și a virozelor (12, 23).

Paralel cu această modificare de profil etiologic și cu scăderea procentului pneumoniilor pneumococice, ușor și bine tratate la domiciliu cu penicilină sau sulfamide, pneumoniile datorite klebsiellelor, stafilococilor, micoplasmelor etc. sînt afecțiuni care necesită tratament spitalicesc.

Astfel, pneumoniile prin klebsiella necesită un tratament cu kanamicină, cele prin stafilococi cu preparate semisintetice de penicilină (oxacilină, cloxacilină, meticilmă, penbritina), piostacină, lincomicină, vancomicină, ristocetină sau gentamicină, iar cele prin micoplasmă cu tetraciline, metacilină (3). Pneumopatiile acute infecțioase generate de ceilalți microbi patogeni reacționează bine — în afară de cele enumerate — la sigmamicină. Deoarece diagnosticul etiologic la domiciliu este imposibil, orice pneumonie rezistentă la penicilină, streptomycină și sulfamide sau la diferite combinații ale acestora, trebuie suspectată de altă origine decît pneumococică și se cere internată în spital.

II. Din grupa afecțiunilor infecțioase ale tubului digestiv trebuie să ne ocupăm de dizenterie și de salmoneloze.

a) Dizenteria este indiscutabil cea mai frecventă boală infecțioasă bacteriană a tubului digestiv.

Ar fi iluzoriu să credem, că toate cazurile de dizenterie, — în ciuda obligației de izolare — ajung la spitalele de boli infecțioase. Dar aceasta nu se datorește încălcării dispozițiilor legale, ci faptului că dizenteria evoluează de foarte multe ori atipic, sub forma unor enterocolite sau colite banale, respectiv cu sindroame diareice episodice și tranzitorii, fără, sau cu colici și tenesme minore, însoțite fiind de eliminări de scaune necaracteristice

Cazurile tipice de dizenterie nu trebuie tratate, cu internate de urgență. Tratarea efectuată la domiciliu cu cloramfenicol sau tetraciline, pe de o parte compromite diagnosticul bacteriologic ulterior, pe de altă parte contribuie la producerea unor tulpini de shigella rezistente precum și la trenarea evoluției bolii, ne mai vorbind de posibilele efecte secundar nocive grave, mai ales ale cloramfenicolului care deși din fericele rarc, nu sînt excepționale.

În tratamentul dizenteriei, respectiv al diareelor dizenteriforme, s-a generalizat utilizarea cloramfenicolului (16, 17, 18, 26, 10, 27). Caracterul „suveran” al acestui antibiotic a fost însă contestat odată cu trecerea timpului, pe de o parte datorită insucceselor terapeutice legate de creșterea rezistenței shigellelor, pe de altă parte datorită accidentelor sale. Într-adevăr, an cu an se înregistrează o creștere a rezistenței shigellelor față de cloramfenicol. Semnalată pentru prima oară de autorii japonezi (21, 22), această rezistență a ajuns pentru tulpinile Flexner, conform datelor din clinica noastră la 31% (18), iar după alții (27), pentru cele mai frecvente Shigelle la 20—50%.

Există temei pentru a presupune că, la această creștere a rezistenței au contribuit și tratamentele incomplete de la domiciliu. Pe baza fenomenului de rezistență multiplă însă, decelată pentru prima oară tot de autorii japonezi (1), rezistența a crescut și față de alte antibiotice, de exemplu tetracilinele.

Din toate aceste motive, cloramfenicolul trebuie să fie cît mai des înlocuit în tratamentul dizenteriei, fapt realizabil cu succes prin colimicină (mai ales la sugari și copii mici) (13), cu tetraciline (6), sau cu negamicină (25); aceasta din urmă însă, din cauza incidentelor frecvente, o considerăm astăzi ca un antibiotic de „rezervă” împreună cu polimixina, kanamicina, ampicilina.

Accidentele cunoscute și mai puțin cunoscute datorite cloramfenicolului, întăresc și mai mult principiul general, care se referă la orice antibiotic și anume, cel al administrării numai cu indicație stabilită. De la frecvențele enterocolite prin disbioză, benigne și vindecabile prin simpla sistare a antibioticului, pînă la enterocolitele acute stafilococice severe, și de la anemii discrete, prin carență marțială pînă la pancitopenii grave, aplastice, mortale, toate justifică rezervele formulate. Chiar dacă frecvența complicațiilor mortale este foarte redusă, variind

de la 1/50.000—1/600.000 după diferiți autori (14,31), totuși trebuie avut în vedere că moartea pacientului se datorește intervenției medicale eventual chiar nejustificate.

Incidența salmonelozelor și a toxiinfecțiilor alimentare salmonelozice, fiind în creștere (9, 20), atitudinea față de acestea — în privința antibioterapiei — este o problemă de actualitate cotidiană. În formele ușoare ale infecțiilor salmonelozice, tratamentul se face la domiciliu sau ambulator și este contraindicată folosirea oricărui antibiotic. Măsurile generale de igienă, alimentație și tratament simptomatic pot să fie completate util cu antiseptice intestinale (Cifoform, Vioform, Mexaform, Intestopan). În cazurile grave, cu fenomene de intoxicație și compromitere neurocirculatorie, internate de urgență în spitale, antibioterapia, deși controversată de unii autori (6, 2, 28), este folosită de alții (20, 11, 7) prin administrarea cloramfenicolului și a tetraciclinelor pe cale musculară sau orală și a negamicinei numai pe cale orală; față de aceste antibiotice sensibilitatea salmonelilor este relativ bună (19), putându-se realiza un efect asupra factorului infecțios, prevenirea complicațiilor infecțioase (rare dar posibile) și, în sfforșit, scăderea portajului (20).

III. Neuroinfecțiile (meningite și meningoencefalite), prin natura lor gravă sînt boli cu internare obligatorie și de urgență.

a) Meningo-encefalitele acute abacteriene cu lichid clar, virotice sau rar micotice, nu beneficiază de tratament cu antibioticele uzuale. În grupa neuroinfecțiilor micotice sînt însă folosite din ce în ce mai des cu bune rezultate antimicotice de tip Amphotericină B.

b) Formele bacteriene, cu lichid purulent, în care meningococii își dispută înfăptuirea cu pneumococii, reclamă asocierea la penicilină (sau la piostacină, pyopen și alte antibiotice cu spectru larg), a sulfamidelor (neoxazol, sulfadiazină) datorită bunei lor difuzibilități și eficiențe. Meningita cu haemophilus influenzae relativ des semnalată, reacționează bine la cloramfenicol și la ampicilină.

IV. Este foarte dificilă conturarea și fixarea unor jaloane rigide în problema utilizării antibioticelor în grupa așa-ziselor „stări febrile” cu etiologia neprecizată.

De la bun început trebuie categoric condamnat obiceiul de a confunda antibioticele cu antipireticele. Febra în sine nu constituie o indicație a antibioterapiei. Abaterile destul de dese ne fac să subliniem acest principiu elementar.

În cazul unei stări febrile trebuie să depunem toate eforturile pentru precizarea cât mai grabnică a diagnosticului și instituirea fără răgaz a tratamentului adecvat.

a) Starea febrilă cu alterarea minimă a stării generale, pune pe prim plan străduințele pentru precizarea diagnosticului și contraindică formal folosirea antibioticelor. În această situație nimic nu justifică antibioterapia și nu scuză incidentele și accidentele totdeauna posibile.

b) O stare febrilă cu amprentă gravă asupra stării generale, pune natural pe prim plan ajutorul medical fără însă a eclipsa importanța precizării cât mai precoce a diagnosticului.

În această situație se recurge la antibiotic, natural totdeauna ținînd cont de faptul că, acesta poate să îngreuneze diagnosticul prin mascarea etiologiei și prin estomparea simptomatologiei, pe de altă parte poate avea efecte nedorite sau chiar nocive.

În alegerea antibioticului trebuie să avem în vedere organul lezat și verosimilitatea, putem spune „statistică” a germenului agresor. Astfel de exemplu aparatul uro-genital este ca și tractul gastrointestinal afectat mai des de germeni gram negativi, din care motiv medicamentele de intervenție vor fi sulfamidele, furazolidonul, furadantina, negramul, cloramfenicolul sau dintre penicilinele semisintetice penbritina ca avînd o mai accentuată acțiune asupra acestor germeni. În schimb terapia afecțiunilor aparatului respirator, a urechii medii și a meningelui se va în-

cepe cu sulfamide, cu penicilină asociată de multe ori cu streptomycină, trecându-se ulterior, în caz de nevoie, la antibiotice cu spectru larg.

În încheiere dorim să subliniem laturile negative ale antibioticelor și anume accidentele acestora, pentru a arăta și cel de al doilea tăiș al acestei prețioase arme și a sublinia prin aceasta necesitatea imperioasă de a minui cu multă pricepere și judiciozitate.

I. *Accidentele penicilinei* sînt de natură alergică (15, 3, 30):

1. erupții urticariforme tip „boala serului” cu febră, tumefacții articulare. Apar în general la 8—15 zile după administrarea antibioticului
2. erupții urticariforme generalizate
3. șoc anafilactic
4. astm acut (în special după aerosoli cu penicilină)
5. edem angio-neurotic
6. exantem urticariform, morbiliform și papulo-maculos, eritem nodos, eritem polimorf, eritrodermite
7. reacții locale izolate (tip Arthus)
8. dermatita de contact (exemplu clasic de hipersensibilitate de tip „retard”)
9. discrazii sanguine: anemie hemolitică, eozinofilie
10. diverse (prurit generalizat fără erupție etc.).

Trebuie știut că o reacție alergică la penicilină poate să atragă după sine o reacție identică la toate preparatele de penicilină, chiar și semisintetice, impunându-se astfel o renunțare totală la acest tip de antibiotic.

II. *Accidentele cloramfenicolului* (4, 31, 14, 6), sînt mai des toxice:

1. tulburări ale centrului vasomotor datorită lizei masive a bacteriilor
2. enterocolite prin disbioză intestinală cu infecții secundare (stafilococice, fungice etc.)
3. inhibarea eritropoiezei reflectată în scăderea utilizării fierului (anemii ușoare prin carență marțială)
- 4) pancitopenii, de la hipoplazii la aplazii grave, complete.

III. *Accidentele tetraciclinelor* (4, 24) se datoresc acțiunii iritative, disbacteriozei sau a unei sensibilizări generale:

1. gastrite, gastroenterocolite prin iritații toxice locale, prin disbioză urmate sau nu de infecții secundare fungice, stafilococice etc.
2. reacții de sensibilizare: urticarie, edem angioneurotic, dermatită exfoliativă generalizată, stări de fotosensibilizare
3. acțiune inhibantă asupra creșterii oaselor, a dinților și colorarea acestora din urmă mai ales la sugari și copiii mici
4. stări de excitație neuropsihică, euforie, vertij etc.
5. efect nefrototoxic, hepatotoxic, teratogen (incomplet demonstrat, mai mult suspectat). Aminoacidurie-fosfaturie-glicozurie (sindrom pseudo-Fanconi — reversibil).

Nu dorim să expunem detaliat accidentele posibile observate cu celelalte antibiotice, pe de o parte deoarece ele sînt bine cunoscute, ca de ex. suferința perechii a VIII-a a nervilor cranieni la streptomycină și neomicină, iar pe de altă parte deoarece gabromicina (care lezează tot nervul acustic și este nefrotoxică), kanamicina, polimixina, vancomicina etc. toate cu acțiuni nefrotoxică, sînt mai puțin folosite pe teren.

Am accentuat asupra acestor accidente doar ca să demonstrăm pericolul unei neraționale și nemotivate utilizări a antibioticelor. Fără antibiotice nu există medicină modernă, dar după cum afirmă *Waksman* (29) — ele nu pot înlocui gîndirea medicală.

Sosit la redacție: 20 octombrie 1969

1. AKIBA T., KOYAMA K., FUKUSHIMA T.: Japan J. Microb. (1960), 4, 219;
2. BALȘ M., VOICULESCU M., DANCU I., VALERIU A.: Med. Int. (1958), 6, 621;
3. BICKEL G.: Méd. et Hyg. (1968), 835, 881;
4. BICKEL G.: Méd. et Hyg. (1968), 848, 1390;
5. BORDA I., HERSHEL J., STONE D., Chalmers T. C.: JAMA (1967), 202, 506;
6. BRUCKNER SILVIA: Muncit. Sanit. (1969), 42/1010, 2;
7. BUȘILĂ V. T., VASILESCU I. și colab.: Consf. reg. „Toxiinf. alim. de etiolo. salmonelozică“, 1966, XII, 233;
8. BUȘILĂ V. T., POP O., VASILESCU I.: Activ. științ. I. M. F., Timișoara, 1955, 143;
9. CSIKI ZSUZSANNA: Lucrare de diplomă, 1966;
10. GAVRILĂ I., SUCIU O.: Microbiologia, (1961), 6, 531;
11. GAVRILĂ I., OPREANU N., ARDELEANU R.: Consf. Reg. „Toxiinf. alim. de etiolo. salmonelozică“, 1966, XII, 2;
12. GOLAESCU MARIA: Teză de doctorat, 1965;
13. GROSS D. KATALIN, K. CSÖSZ IRMA, KONRÁD GY.: Simpozion în problema antibioterapiei, Tîrgu-Mureș, 1968;
14. INGALL D., SHERMAN J. D.: Pediat. Clin. North. Amer. (1968), 15, 62;
15. KELEMEN L și colab.: Simpozion în problema antibioterapiei, Tîrgu-Mureș, 1968;
16. KELEMEN L., KERESTÉLY J., LŐRINCZ P., EVA MÁRER, RODICA IONESCU: Microb., Paraz., Epid. (1968), 2, 119;
17. KERESTÉLY J., LŐRINCZ P., VICTORIA CH. SZEGŐ, FAZAKAS B., IRMA K. CSÖSZ, KONRÁD GY., KATALIN PUSKÁS, KELEMEN L.: Med. Int. (1966), 7, 799;
18. KONRÁD GY., LŐRINCZ P., KERESTÉLY J., KELEMEN L.: Microb., Paraz., Epid. (1966), 6, 537;
19. KONRÁD GY., LŐRINCZ P., KELEMEN L., KERESTÉLY J.: Probleme de patologie comparată. Salmoneloze., Ed. Consiliul Superior al Agriculturii, Timișoara, 1967, 81;
20. LŐRINCZ P., KERESTÉLY J., KELEMEN L.: Probleme de Patologie comparată. Salmoneloze, Ed. Cons. Sup. al Agricult., Timișoara, 1967, 563;
21. NAKAMURA T. și colab.: Excerpta Med. Sect. IV (1964), 2, 169;
22. OCHIAI K. și colab.: Excerpta Med. Sect. IV. (1963), 9, 837;
23. PEREDERI S., VIOLETA IVAN: Viața Med. (1965), 7, 443;
24. POPESCU E. A.: Viața Med. (1969), 13, 919;
25. RUNCAN CECILIA, KERESTÉLY J., LŐRINCZ P.: Simpozion în problema antibioterapiei, Tîrgu-Mureș, 1968;
26. STOKER J. D.: Brit. Med. J. (1962), I, 1, 179;
27. SUCIU OLGA, GAVRILĂ I., MAGDA CIMPEANU, MONICA BÎLCEA: Simpozion în problema antibioterapiei, Tîrgu-Mureș, 1968;
28. VOICULESCU M., LEONESCU M., DANCU I., DOINA S., REBEDEA I.: a III-a șed. Com. U.S.S.M. — Colentina, 30 X 1968;
29. WAKSMAN S. A.: Naturwissensch. Rundschau (1957), 10, 323;
30. WECK A. L.: Spectrum, (1966), 10, 7, 73;
31. YUNIS A. A., BLOMBERG G. R.: Prog. in Hematol. (1964), 4, 138