

TRATAMENTUL HIPERTIREOZEI CU DERIVATE DE RAUWOLFIA

Bornemisza Pál

Este cunoscut faptul că simptomele tiroxinemiei accentuate pot fi influențate într-o bună măsură de mijloacele terapeutice actuale ca tiroidectomia, administrarea de tiouracil și imidazol, radioterapia 131 radioactiv etc. În urma ablației tiroide pe cale chirurgicală sau a inhibării pe cale chimică sau radiologică, simptomele patologice nu dispar, decît parțial, și numai un procent oarecare al bolnavilor beneficiază de o vindecare definitivă. Simptomele „centrale“ provenite din procesele de dereglare ale centrilor superiori nu sînt influențate decît într-o măsură neînsemnată. Tocmai din această cauză este necesar să folosim toate posibilitățile terapeutice care ne stau la îndemînă, pentru a putea inhiba mecanismul de producere al hipertireozei.

Derivatele de rauwolfia (Serpasil, etc.) au fost preconizate pentru tratamentul tireopatiilor chiar de la intrarea lor în arsenalul terapeutic. Se știe că reserpina are efect inhibitor asupra centrilor corticali, diencefalici și vegetativi. S-a pus în evidență pe cale experimentală și terapeutică efectul cardiovascular, bradicardizant, calorigen, hipotermizant, antagonist al tiroxinei și simpaticolitic (15, 20, 21, 22, 23, 26).

Stern, Milin și Scepovic (22) au comunicat că prin administrarea de serpasil regresează sindromul basedowian experimental al cobaiilor sălbateci (Schrecktyreose). Autorii au constatat că reserpina inhibă faza secretorică și excretorică a tiroidei, scade formarea tireotropinei, influențînd într-o măsură oarecare și exoftalmia. *Kuschke și Gruner* (13) au precizat că prin serpasil se poate preveni ridicarea metabolismului bazal, provocat artificial prin administrare de tiroxină. *Radian și colab.* (16) au verificat și la om efectul calorigen al drogului. *Negoescu și colab.* (15) au găsit prin cercetări histologice hipotrofia tiroidei apărută în urma tratamentului cu Serpasil.

Schumann (20, 21), Reubi și colab. (17) și alții au comunicat efectul cardiovascular și cronotrop negativ.

În urma acestor efecte terapeutice multilaterale, preparatele de rauwolfia par a fi adecvate în tratamentul tireopatiilor. Indicațiile bine întemeiate teoretic, au fost puțin aplicate în practică. Au apărut puține articole, care au avut ca subiect acțiunea tireostatică a Serpasilului. *Damia și Samele (7), Ottaviani și Borghetti (19), Tomorug și colab. (25), Lövei și Bóna (14)* le-au administrat ca adjuvant în doze mici cu efect satisfăcător. În schimb *Vannotti (27), Ford (cit. 27)* și alții nu-l consideră eficient decât în formele simpaticotonice ale neurozei vegetative.

Văzînd aceste păreri contradictorii, am introdus în clinica noastră tratamentul hipertireozei cu serpasil. Spre a putea evalua în mod just efectul terapeutic, nu am administrat decât Serpasil CIBA singur, evitînd orice altă medicație, inclusiv sedativele sau iodul. Doza a fost stabilită individual, conform necesității, iar doza inițială de $4 \times 0,25$ mg zilnic a fost mărită treptat pînă la 2—4 sau chiar pînă la 5—6 mg pînă ce s-a ajuns la un efect terapeutic corespunzător. S-a considerat ca doză suficientă cantitatea la care bolnavul s-a simțit bine, cu pulsul sub 80, cu starea psihică calmă, somnul fiind normal, cu curbă ponderală în creștere, fără să prezinte simptome toxice. Această doză maximă a fost menținută timp de 1—2 săptămîni, urmînd apoi tratamentul cu o doză moderată de susținere. Lotul de 20 de bolnavi cu o vîrstă între 22—64 de ani a fost recrutat din bolnave cu hipertireoză de gravitate diferită. Dintre acestea 5 cazuri prezentau o formă ușoară cu predominanța simptomelor centrale și vegetative, 9 cazuri de tireotoxicoză (adenom toxic) și 6 cazuri de boala lui Basedow. Tratamentul s-a aplicat după principii identice în toate formele clinice; 60% din bolnave au fost tratate conservativ, iar la 40% li s-a administrat reserpina ca tratament preoperator. Deoarece efectul terapeutic optim a fost atins după un interval de timp relativ scurt (5—8 zile), rezultatele clinice au fost evaluate în ziua 14 a a tratamentului.

Tabelul Nr. 1.

Nr. crt.	Înainte de tratament					După 14 zile de tratament					Doza zilnică maximă de serpasil	
	Vîrsta	Greutatea corporală	Pulsul	Tensiunea arterială	Cholesterolemia	Metabolismul bazal	Greutatea corporală	Pulsul	Tensiunea arterială	Cholesterolemia		Metabolismul bazal
1.	35	54	110	145/95	126 mg%	+35	57	90	140/95	—	+18	2,5 mg%
2.	32	58,5	118	130/75	215	+41	60	82	120/75	210	+17	2,0 „
3.	43	51	120	155/75	180	+71	53	82	110/65	205	+21	4,0 „
4.	30	40,5	100	100/50	155	+38	42	70	120/80	180	+9	3,0 „
5.	31	45,5	120	116/70	134	+28	46	60	105/65	166	+12	3,5 „
6.	64	35,5	128	170/100	116	+64	36	80	155/90	—	+26	6,3 „
7.	25	51,5	84	110/75	183	+28	55,5	76	100/60	—	+14	1,5 „
8.	22	63	80	110/65	240	+35	63	63	110/65	214	+5	2,5 „
9.	43	47	90	130/75	144	+28	49,5	80	120/60	178	+16	2,5 „
10.	37	48	105	130/50	134	+70	50,5	78	115/65	168	+22	3,5 „
11.	40	61	92	135/85	250	+43	62,5	80	130/60	246	+17	4,25 „
12.	54	56	118	130/80	164	+41	57,5	82	130/65	200	+21	1,5 „
13.	44	50,5	104	145/80	122	+44	53	76	110/60	188	+18	1,5 „
14.	43	61	130	135/65	148	+70	61	86	120/70	192	+27	2,5 „
15.	45	46,5	102	145/90	122	+61	48,5	82	130/70	120	+14	4,5 „
16.	31	68	104	155/90	148	+48	71	76	145/80	187	+18	2,0 „
17.	20	50	84	140/80	198	+24	52,5	68	120/70	152	+12	2,5 „
18.	31	42	92	110/70	124	+36	44,5	68	120/70	152	+12	2,5 „
19.	58	66,5	114	145/80	144	+71	70	88	110/65	196	+16	3,5 „
20.	24	42	105	120/70	152	+38	45	82	120/65	170	+19	3,0 „

În vederea unei orientări mai ușoare, în tabelul nr. II. s-au trecut rezultatele medii ale greutății corporale, ale pulsului, ale tensiunii arteriale, ale colesteroliei și ale metabolismului bazal, în urma unui tratament de 14 zile cu serpasil.

Tabelul Nr. II.

Creșterea ponderală medie	1,9 kg
Scăderea pulsului	28
Scăderea tensiunii arteriale	10/6 mm Hg
Creșterea colesteroliei	34 mg%
Scăderea metabolismului bazal	20,1%

În afară de datele menționate în tablele, câteva amănunte trebuie detaliate. Starca subiectivă a bolnavilor s-a ameliorat simțitor. Bolnavele nervoase au devenit calme, euforice, iar lotul celor pregătite pentru tiroidectomie așteptau intervenția fără emoții. Tulburările de somn au dispărut. Bolnavele dormeau mult și liniștit fără hipnotice, chiar și în cursul zilei. În general bolnavele agitate, tahicardice, au rezistat mai bine la dozele mari, pe când cele deprimare, anxioase și mai puțin tahicarde, au prezentat simptome de intoleranță relativ precoce, chiar după doze mai moderate (senzație de slăbiciune, vertij, rimită). Această toleranță variabilă față de reserpină, este în funcție de tipul sistemului nervos al individului. *Angyán A.* (1). a stabilit experimental că indivizii cu sistem nervos tare și mobil reacționează mai favorabil la preparatele rauwolfiene decât cei slabi și inerti, la care depresiunea apare relativ precoce. Dozele mari nu au produs decât excepțional simptome toxice. De altfel, toxicitatea neglijabilă a drogului este ilustrată de cazul unui copil de 20 luni, care jucându-se, a ingerat 260 tablete de serpasil, fără să sufere consecințe grave (5.26).

Efectul asupra aparatului circulator a fost spectaculos. În afară de bradicardii, două bolnave cu fibrilație auriculară au reintrat în ritm sinusal în timpul tratamentului. Electrocardiograma unei bolnave s-a ameliorat simțitor, unde T deprimare și segmentele S—T subdenivelate au revenit la normal. (fig. I.)

Se știe că bolnavii hipertensivi prezintă fenomene de intoleranță chiar după doze mici (0,5—1 mg) de serpasil. În schimb, hipertiroizienii n-au acuzat simptome toxice, tensiunea lor nu a scăzut nici chiar după doze masive, sau din contră, unele paciente normotensive au prezentat o ușoară ridicare a tensiunii (vezi tabelul Nr. I).

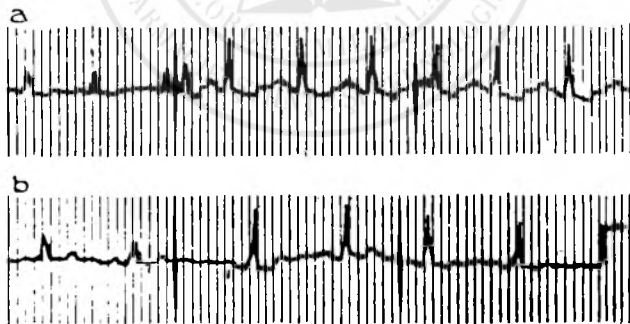


Figura Nr. I.

Electrocardiogramele bolnavei M. A. în etate de 45 de ani. a) Înainte de tratament: T₁ pozitiv plat, T₂ și T₃ negativ difazic, S—T₂ și S—T₃ subdenivelat. Tulburări de repolarizare. b) În ziua 13. a tratamentului cu Serpasil: T₁, T₂ și T₃ pozitiv. S—T₂ și S—T₃ izoelectric. Curbă normală.

În trei cazuri diareea susținută de tiro:oxicoză a dispărut chiar din primele zile ale tratamentului, ca și subfebrilitatea rebelă a altor patru bolnave. O boală a prezentat o gușă atât de dură, încât era suspectă chiar de neoplasm. În urma tratamentului cu serpasil nodulul a devenit de consistență normală. Dintre simptomele sistemului nervos central, am urmărit, între altele și exoftalmia. Din 11 bolnave cu exoftalmie, numai 2 au prezentat o ameliorare înconstantă de câteva mm.

Am administrat serpasilul ca tratament preoperator la 8 bolnave. Pulsul bolnavelor pregătite pentru operație cu această metodă nu a depășit frecvența de 80—100 pe minut, nici chiar pe masa de operație sau în primele zile după intervenție. Crizele tireotoxice nu au periclitat procesul vindecării, care a fost deosebit de rapid și din punct de vedere chirurgical. Pe lângă datele experimentale și clinice rezultatele favorabile operatorii dovedesc și ele efectul central și tireostatic al reserpinei. Tratamentul a fost continuat în doze moderate și după operație așa fel ca la lotul bolnavilor tratați în mod conservativ.

Din cele 16 bolnave ținute sub control de aproximativ un an 13 (73%) se simt bine, sunt capabile de muncă, fără să piardă din greutatea lor corporală. O boală de 31 ani tratată conservativ, a câștigat în greutate 9 kg în decurs de 5 luni. Abandonând medicația cu serpasil cei mai mulți au acuzat o recidivă a simptomelor. O boală a ajuns în stare de insuficiență circulatorie, iar alta cu adenom toxic agravându-se, a fost supusă intervenției chirurgicale.

Deoarece observațiile noastre sînt încă în număr redus, ne mulțumim pentru moment cu câteva considerațiuni preliminare.

1. În contradicție cu comunicările apărute în prezent, se pare că alcaloizii rauwolfiei influențează nu numai simptomele „centrale”, diencefalice, ci și pe cele „periferice” cauzate de creșterea tiroxinemiei (ex.: cazul adenomului toxic).

2. Pînă în prezent serpasilul a fost introdus în arsenalul terapeutic al tireopatiilor numai ca adjuvant, în doze mici. Observațiile noastre dovedesc că derivatele rauwolfiene acționează și singure, fără ajutorul altor medicamente, asupra tuturor simptomelor hipertireozei, cu condiția ca drogul să fie administrat în doza și pe durata corespunzătoare.

3. Din rezultatele noastre reiese că serpasilul este adecvat atât în tratamentul conservativ, cit și preoperator al tireopatiilor. Cazurile noastre operate — deocamdată reduse la număr — par a demonstra că serpasilul administrat în doze corespunzătoare asigură o pregătire operatorie foarte eficientă.

4. Efectul terapeutic al serpasilului, depinde atât de cantitatea ingerată, cit și de tipul de sistem nervos al individului.

5. Efectul clinic nu depășește durata administrării. După suspendarea tratamentului simptomele recidivează destul de precoce. Toxicitatea neglijabilă permite însă un tratament prelungit.

Sosit la redacție la 26. 11. 1958.

Bibliografie

1. *Angyán A.*: Magyar Tud. Akad. Közl. 1957 1—2 57; 2. CIBA Information medicale 1956 Mars 24; 3. CIBA Med. dokumentation 1955 Nov. 32; 4. CIBA Med. dokumentation 1955 Dez.; 5. CIBA Med. dokumentation 1955 Juni 32; 6. *Deniker P., Tardieu Y.*: Information medical 1956 Mars 24; 7. *Damia G., Samele E.*: Gaz. Internat. Med. 1954, 59, 1376; 8. *Haynal I.*: Orvosi Hetilap 1952, 1, 24; 9. *Haynal I.*: Magyar Tud. Akad. Közl. 1955, 3—4, 307; 10. *Haynal E., Graf F.*: Endokrinologie 1957, 1—2, 520; 11. *Hiob I., Higgins H.*: D. Med. Wochenschrift 1955, 1519; 12. *Martini P.*: D. Med. Wochenschrift 1955, 1625; 13. *Kuschke H. J., Gruner H.*: Klin. Wochenschrift 1954, 563; 14. *Lövei E., Bóna E.*: Zschr. für die gesamte Innere Medizin 1957, 8, 372; 15. *Negoescu I., Lupulescu A., Cocu Fl.*: Endocrinologia, 1956, 3, 232; 16. *Radian N., Negoescu I., Ambrozic N., Petrescu C.*: Endocrinologia 1957, 2, 131; 17. *Reubi F., Müller P., Stucki P.*: Helvetica med. acta 1954, 21, 403; 18. *Policzer M., Székely A., Földes I.*: Ars medici 1957, 8, 568; 19. *Ottaviani P., Borghetti A.*: JAMA

1956, 160, 9, 804; 20. *Schumann H.*: Klin. Wochenschr. 1955, 124; 21. *Schumann H.*: Klin. Wochenschr. 1954, 220; 22. *Stern P., Milin R., Stepovic N.*: Schweizerische med. Wochenschrift 1956, 16, 415; 23. *Salva I. A.*: Actualités pharmacologiques. Masson et Cie. 1955; 24. *Negoescu I., Radian M., Cocu Fl., Bojinescu Al., Lupulescu A.*: Endocrinologie, 1957, 1, 43; 25. *Tomorug Ț., Tănăsescu S., Pungă C.*: Endocrinologie, 1957, 1, 33; 26. *Struská I., Stepán I.*: Deutsche med. Wochenschrift 1956, 46 1963; 27. *Vanotti A.*: Schweizerische med. Wochenschrift 1957, Beiheft zu 14, 412; 28. *Müller I. C., Pryor W. W., Gibbons I. E., Orgain ES.*: JAMA, 1955, 159, 9, 836; 29. *Schroeder H. A., Perry Jr., H. M.*: JAMA 1955, 159, 9, 839.

ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРЕПАРАТАМИ РАУВОЛЬФИИ

Л. Борнемиса

Мы лечили 20 больных с гиперфункцией щитовидной железы только серпасилом. Суточная доза была 1,5—6 мг. Результаты 14-дневного лечения следующие: прибавка в весе на 1,9 кг., урежение пульса на 20, понижение кровяного давления на 10/6 мм. ртутного столба, повышение концентрации холестерина в крови на 34 мг %, снижение основного обмена на 20,1 %.

8 больных подготовили к операции резерпином, который дал хороший результат. Из наших исследований вывлеклось, что резерпин действует не только на периферические и центральные симптомы, но его можно использовать без комбинации с другими препаратами при консервативном лечении, а также и при подготовке больных к операции.

TRAITEMENT DE L'HYPERTHYRÉOSE AUX SPECIFIQUES RAUWOLFIA

P. Bornemisza

20 cas d'hyperthyroïse ont été traités exclusivement au Serpasil. Les doses journalières étaient de 1,5 à 6 mg. Après 2 semaines les résultats étaient les suivants:

Moyenne du poids acquéri 1,9 kg.

Diminution de la pulsation 20,3.

Décroissance de la tension sanguine 10/6 Hg mm.

Croissance du cholestérol sérique 14 mg %.

La Crase du sang 10/6 Hg mm.

Baissement du métabolisme basai 20,1 %.

8 patient ont été traité au Serpasil préopérativement avec succès.

Leurs investigations montrent que la Réserpine a un effet favorable, non seulement central mais aussi périphérique. Donc ils considèrent son utilisation bonne sans autres médicaments ou pour le traitement conservatif comme pour le préparation du malade à l'opération.