

BUTAZOLIDINA ÎN TRATAMENTUL FEBREI TIFOIDE

László Kasza, Katalin D. Gross, András Nagy

Studiind efectul butazolidinei asupra evoluției unor boli infecțioase, am experimental acest medicament și în tratamentul febrei tifoide. Cele câteva date din literatură care relatează rezultatele obținute cu preparate de butazolidină în febra tifoidă, accentuează efectul prompt, ba chiar spectacular al acestei medicații: în marea majoritate a cazurilor, defervescență critică în 24 ore și concomitent o ameliorare subiectivă evidentă.

Rezultatele au fost identice fie că fenilbutazonul s-a administrat singur (*Lasch, Moritz și Novák, Floris și Pasqui*), fie asociat cu cloramfenicol (*Cappio, Marussi și Scarizza*).

Cunoscând aceste comunicări bazate pe un număr modest de cazuri și văzând efectul favorabil obținut de noi în alte boli infecțioase, ne-am propus să studiem efectul butazolidinei asupra febrei tifoide pe un număr de bolnavi suficient de mare pentru a putea trage concluzii în privința valorii terapeutice a acestui medicament.

Am aplicat un tratament combinat, constând din cloramfenicol și butazolidină, la 50 de bolnavi de febră tifoidă. Lotul martor cuprinde un număr egal de bolnavi cărora li s-a administrat numai cloramfenicol, internați în clinica noastră în perioada anterioară introducerii butazolidinei în tratamentul acestei boli. Gravitatea cazurilor cuprinse în cele două loturi, apreciată pe baza aspectului prezentat cu ocazia internării a fost aproape identică. În privința repartiției cazurilor după vîrstă și după numărul bolnavilor în antecedentele cărora figurează vaccinare TAB nu există nici o deosebire esențială între cele două grupe. Faptul că acești factori care influențează în mare măsură aspectul și evoluția bolii — știindu-se că boala se prezintă sub un aspect mai benign la tineri și la cei vaccinați în prealabil — figurează aproximativ în aceeași proporție în ambele grupe, permite o apreciere comparativă justă a rezultatelor. În marea majoritate a cazurilor, bolnavii au fost, internați la sfîrșitul primei și mai ales în cursul celei de a doua săptămîni iar, aproximativ 15% din ei s-au prezentat mai tardiv, în a treia săptămîină de boală.

Tabelul Nr. 1.

Tratamentul aplicat	Vîrsta în ani				Vaccinat T.A.B.	Gravitatea bolii		
	-3	4-7	8-14	15-		ușoară	medie	gravă
Butazolidină +								
Cloramfenicol	6%	28%	22%	44%	44%	28%	60%	12%
Cloramfenicol	8%	16%	28%	48%	32%	32%	56%	12%

Tratamentul a început în general în dimineața zilei ce a urmat internării, după recoltarea materialelor pentru analizele bacteriologice. Am administrat zilnic 50 mg cloramfenicol pe kilocorp, timp de 12-14 zile, diminuînd doza spre sfîrșitul tratamentului. Bolnavilor aparținînd grupului examinat le-am administrat în afară de aceasta în primele trei zile de tratament, reopirină sau irgaporină, preparate de butazolidină care cuprind cantități egale, cite 600 mg, de butazolidină și piramidon într-o fiolă. Aceste

preparate s-au administrat în doza zilnică nelracționată de 10 mg pe kilocorp, de obicei 1. m. și numai în câteva cazuri peroral. La începutul aplicării acestui procedeu terapeutic, când ne lipseau datele referitoare la efectul său, în unele cazuri am administrat medicamentul timp de 4—6 zile, dar mai târziu s-a constatat că e suficient și un interval de timp mai scurt.

Rezultate

Am constatat că asocierea butazolidinei la tratamentul antibiotic al febrei tifoide are drept urmare dispariția promptă a febrei. În 28% a cazurilor, scăderea critică la normal a temperaturii s-a produs în cursul zilei în care s-a instituit tratamentul, deci în primele 12 ore. Procentul bolnavilor care au devenit afebrili s-a urcat la 42% după 24 de ore și la 84% după 48 de ore. Numai la 5 bolnavi (10%) am observat că scăderea febrei s-a produs în liză. La trei bolnavi (6%) butazolidina s-a dovedit ineficace, în sensul că afebrilitatea s-a instalat abia după o săptămână. În unul din aceste cazuri ineficacitatea s-ar putea atribui rezistenței relative la cloramfenicol a agentului patogen izolat din sânge, iar în altul, faptului că încă înainte de instituirea tratamentului s-a instalat o pneumonie, drept complicație.

Afebrilitatea promptă obținută cu ajutorul butazolidinei a fost în general totală și definitivă, constatându-se subfebrilitate tranzitorie după încetarea administrării medicamentului doar în patru cazuri.

Tabelul Nr. 2.

Terapia	Defervescența în primele		
	12 ore	24 ore	48 de ore
Butazolidină + Cloramfenicol	28%	42%	84%
Cloramfenicol	4%	12%	22%

La lotul tratat numai cu antibiotice, afebrilitatea s-a instalat mult mai târziu. Efectul obținut cu butazolidină și cloramfenicol după 48 ore, a fost atins la grupul de control numai în a 5—6-a zi de la instituirea tratamentului, când bolnavii au devenit afebrili în proporție de 86%.

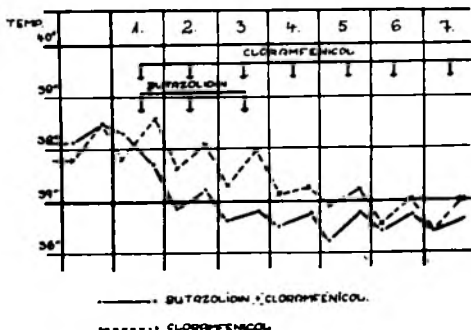


Fig. Nr. 1.

Efectul prompt al butazolidinei asupra temperaturii reiese evident și din figura Nr. 1, care reprezintă curbele termice întocmite din valorile medii ale termometrării bolnavilor din ambele grupe. În lotul care a primit și butazolidină se constată scăderea bruscă a febrei, temperatura atingând nivelul de 37°C în ziua următoare instituirii tratamentului, în timp ce la lotul de control acest rezultat a fost atins doar în ziua cinceasă.

În majoritatea covârșitoare a cazurilor dispariția critică a febrei a fost însoțită de o ameliorare tot atât de rapidă a stării generale a bolnavilor. Numai la patru (8%) din ei am observat că ameliorarea stării generale și dispariția fenomenelor nervoase nu s-a produs concomitent cu defervescența, în rest am avut impresia că bolnavii au intrat direct în perioada de convalescență.

În privința frecvenței și gravității complicațiilor nu am observat nici o deosebire apreciabilă între cele două grupe de bolnavi. Această constatare se referă și la complicațiile intestinale: nu am avut nici un caz de perforație intestinală, iar melenă am întâlnit la doi bolnavi din grupul celor tratați numai cu antibiotice și la unul dintre cei care au primit și butazolidină.

Recidivele au survenit ceva mai rar la cazurile tratate cu butazolidină (12%) decît la grupul de control (16%).

Rezultatele coproculturilor executate în perioada de convalescență diferă mult în raport cu tratamentul aplicat. La bolnavii tratați numai cu cloramfenicol procentul acelora la care am obținut coprocultură pozitivă în această perioadă a bolii, deci procentul purtătorilor convalescenți, a fost de 52%, în schimb la cei care au primit și butazolidină procentul a fost numai de 16%.

Urmărind dinamica titrului aglutininelor în cursul evoluției bolii, am stabilit că ea este aproape egală la ambele grupe.

În timpul tratamentului nu am constatat nici un efect secundar dăunător al butazolidinei.

Discuții

Din datele prezentate reiese deci că grație butazolidinei se obține în marea majoritate a cazurilor o defervescență critică concomitentă cu ameliorarea promptă a stării generale, bolnavii intrînd în convalescență după 24—48 de ore. Explicația acestui efect prompt uneori spectacular o dăm în cele ce urmează.

Se știe că butazolidina și piramidonul sînt antipiretice puternice. S-ar putea presupune așadar că efectul net al acestei medicații s-ar reduce la o acțiune antitermică energică a componentelor preparatelor utilizate de noi în scurta perioadă necesară antibioticului pentru a-și produce efectul. Această supoziție e infirmată de faptul că în perioada anterioară introducerii cloramfenicolului în tratamentul febrei tifoide, am administrat bolnavilor, în scopul combaterii febrei, doze zilnice de piramidon apropiate de cantitatea globală de butazolidină și piramidon cuprinse în preparatele utilizate de noi, fără să fi observat vreo modificare a curbei febrile sau a evoluției bolii. În schimb — după cum vededesc datele lui *Lasch* și ale lui *Floris* și *Pasqui* — butazolidina singură, deci fără asocierea antibioticelor, determină o defervescență definitivă promptă în febra tifoidă. Rezultă deci că acțiunea fenilbutazonei nu poate fi redusă la un simplu efect antitermic.

Cunoscînd rezultatele obținute cu ajutorul cortizonului în tratamentul febrei tifoide și al altor boli infecțioase și văzînd asemănarea mare între proprietățile farmacodinamice ale acestuia și cele ale butazolidinei — asemănare care se extinde atât asupra efectelor secundare cît și asupra accidentelor — se ivește pe drept cuvînt presupunerea că cele două substanțe ar avea o acțiune identică. Încă la începutul introducerii butazolidinei în arsenalul nostru terapeutic s-a emis ipoteza că această substanță și-ar exercita efectul prin intermediul axei hipofizo-corticosuprarenalei. Pentru veracitatea acestei presupuneri pledează atât constatarea lui *Fellinger* și a colaboratorilor săi, care după administrarea de butazolidină au observat o eozinopenie mai pronunțată chiar decît după

adrenalină, cât și observația lui *Kelemen, Iványi și Majoros*, sau a lui *Pelloja* potrivit căreia acțiunea antiflogistică a substanțelor pirazolice nu se manifestă la animalele corticosuprarenalectomizate. În schimb *Rechenberg* a găsit proba Thorn negativă. *Tomek* nu a putut constata creșterea excreției 17 — cetosteroidilor după administrare de substanțe pirazolice, iar *Ducommun* a găsit că lipsa corticosuprarenalei nu atrage după sine anihilarea acțiunii antiflogistice a acestor substanțe. Deși rezultatele experiențelor efectuate în vederea lămuririi acestei probleme sînt contradictorii, autorii sînt de acord independent de concluziile la care au ajuns că butazolidina acționează cel puțin în parte prin sistemul hipofizo-corticosuprarenal.

Astăzi se consideră că efectul antitermic și analgetic al butazolidinei s-ar datora acțiunii sale asupra centrilor diencefalici, iar efectul antiflogistic acțiunii periferice (*Wilhelmi*). Efectul ei cortizonic se explică prin experiențele lui *Kersten și Standinger* precum și ale lui *Korus, Schiefers și Dirscherl*, care au demonstrat că butazolidina împiedică inactivarea cortizonului în ficat.

Pe orice cale s-ar produce această acțiune — fie prin intermediul corticosuprarenalei, fie independent de ea un fapt e sigur anume că factorul dominant îl constituie proprietatea comună a butazolidinei cu aceea a cortizonului, adică acțiunea ei antiflogistică energetică. Aceasta diminuează permeabilitatea și fragilitatea capilară, are un efect antihistaminic și antihialuronidazic (*Wilhelmi, Domenjoz*) și reduce în același timp infiltrația celulară (*Fabre și Berger*).

Acest efect antiflogistic puternic are drept urmare o diminuare a reacțiilor organismului față de agentul patogen, reacțiuni care au deseori un caracter hiperergic. Pe lângă acest efect a cărui consecință e atenuarea fenomenelor morbide, prin inhibarea formării granuloamelor tifice și a focarelor închistate, se creează antibioticului posibilități mai bune de a veni în contact cu agentul patogen. Astfel s-ar explica reducerea procentului recidivelor și mai ales al excretorilor convalescenți de germeni în urma tratamentului butazolidinic.

Experiențele lui *Page și Lewis*, ale lui *Delauney și Lebrun* au arătat că animalul corticosuprarenalectomizat devine mult mai sensibil față de endotoxină, iar *Chelid și Boyer* au demonstrat că administrarea de cortizon reduce la jumătate letalitatea cauzată de endotoxina tifică. Astfel, dacă admitem și efectul cortizonic al butazolidinei, acțiunea terapeutică a asocierii fenilbutazonei la tratamentul antibiotic poate fi pe deplin explicată.

Deși influența butazolidinei asupra evoluției febrei tifoide este deosebit de favorabilă totuși, cunoscîndu-se efectele ei secundare și accidente pe care le poate cauza, se pune întrebarea, dacă introducerea ei e justificată în schema terapeutică a unei boli a cărei letalitate, grație unui antibiotic eficace, a scăzut la un procent minim. Utilizarea butazolidinei în febra tifoidă este justificată numai atunci, dacă avem certitudinea că nu e însoțită de nici un risc.

Tratamentul cu butazolidină în febra tifoidă, așa cum a fost aplicat de noi, are o durată atît de scurtă încît efectele nocive nu au timp să se manifeste. Experiența noastră dovedește că efectul lui este atît de prompt încît prelungirea administrării medicamentului mai mult de trei zile este cu totul superfluă. Trebuie totuși să luăm în considerare potențialul ulcerogen al butazolidinei cu atît mai mult, cu cît una din manifestările anatomo-patologice esențiale ale febrei tifoide este tocmai formarea ulcerățiilor intestinale.

Acțiunea ulcerogenă a butazolidinei s-a manifestat atît în experiențele pe animale (*Christeas, Daskalakis și Chrysospathis*), *Hillemand și Cocovinis*, *Bonfils* și colaboratorii, cît și în cursul tratamentelor aplicate în diferite alte scopuri (*Christeas și colaboratorii, Hillemand și Cocovinis, Pinto de Castro și Roimicher, Myerson, Guth*).

Din datele existente în literatură este greu să ne formăm o idee despre frecvența apariției sau redeschiderii ulcerului gastro-duodenal ca urmare a tratamentului de butazolidină. *Aron, Lefrein și Jobard* consideră potențialul ulce-

rogen o adevărată sabie a lui Damocle suspendată deasupra bolnavilor tratați cu butazolidină, evaluând la 1—2% frecvența acestui accident. Pe de altă parte *Josenhans* și *Mokahon* nu au observat nici un caz de apariție sau de deschidere a ulcerului gastric după ce au aplicat tratamentul cu butazolidină, primul la 1947 de bolnavi, iar al doilea la 1776. De asemenea, au constatat același lucru *Scheel* în urma administrării a 3500 injecții cu preparate de butazolidină, și *Gsell* și *Müller* în urma administrării a 4300 de injecții. De altfel, după cum remarcă și *Ravina*, acest accident nu survine decât în cursul unui tratament mai îndelungat, în tot cazul cu o durată de peste trei zile.

Trebuie neapărat notate observațiile lui *Buy* și ale lui *Bals*, care au avut câte un caz de perforație intestinală în urma tratamentului butazolidinic al febrei tifoide. *Buy* a aplicat tratamentul timp de trei zile, dar în mod ambulant, iar *Bals* timp de 6—7 zile, în ambele cazuri însă fără antibiotice. În legătură cu aceste observații trebuie subliniat faptul că acțiunea ulcerogenă a butazolidinei pare să se manifeste aproape exclusiv la nivelul stomacului.

Luându-se în considerare deci că durata administrării butazolidinei în febra tifoidă este foarte scurtă, că acțiunea ulcerogenă interesează intestinul subțire cel mult în mod excepțional și că, contrar cortizonului, ea nu inhibă procesele tisulare de reparație (*Wilhelmi*), pericolul favorizării perforației intestinale pare mai mult virtual decât real. Oricît de mic ar fi acest pericol, el trebuie evitat cu orice preț. Tocmai din această cauză trebuie respectate următoarele două norme: *butazolidina să se administreze în asociere cu antibioterapia uzuală și maximum timp de trei zile.*

În nici un caz butazolidina nu poate înlocui tratamentul antibiotic al febrei tifoide, administrarea ei solitară fiind cu totul greșită. În schimb, asocierea ei cu tratamentul antibiotic ameliorează mult rezultatele terapeutice, oprind prompt în marea majoritate a cazurilor evoluția bolii și scăzînd eventual și numărul excretorilor de germeni.

Sosit la redacție: 27 aprilie 1959.

Bibliografia la autori.

ПРИМЕНЕНИЕ БУТАЗОЛИДИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БРЮШНОГО ТИФА

Л. Каса, Д. К. Гросс, А. Надь

Авторы 50 больным, страдавшим брюшным тифом, в течение трех дней давали одновременно с хлорамфениколом и бутазолидин. Результатом этого лечения было то, что в большинстве случаев температура через 24—48 часов падала до нормы, общее состояние больных быстро улучшалось, число бактерийносителей уменьшалось.

LA BOUTAZOLIDINE DANS LE TRAITEMENT DU TYPHUS ABDOMINALE

L. Kasza, D. Gross, A. Nagy

Les auteurs ont administré trois jours durant de la boutazolidine à 50 malades souffrant de typhus abdominale, qui ont reçu en même temps du chloramphenicol. Le résultat obtenu a été que la fièvre avait cessé pour la plupart en moins de 24—28 heures. L'état général s'est rapidement amélioré tandis que le nombre des récidives et des malades dejecteurs de bacilles a diminué.