

DINAMICA REZISTENŢEI LA RIFAMPICINĂ ŞI ETHAMBUTOL ÎN CURSUL TERAPIEI LA CRONICI

dr. Z. Barbu, Maria Alexa, dr. F. Jozefovics

Tratamentele cu Rifampicină (RMP) şi Ethambutol (ETB) aplicate bolnavilor cronici au pus în lumină existenţa unor cazuri de eşec bacteriologic, cu caracter imediat sau de recidivă.

În această lucrare ne-a interesat particularităţile bacililor Koch persistenţi sau recidivanţi în spută sau urină după încheierea tratamentului cu amintitele antibiotice. Scopul cercetării a fost acela de a găsi eventualele cauze bacteriologice ale eşecului şi semnificaţia prognostică a particularităţilor bacteriologice observate.

Material şi metodă

Au constituit obiectul acestei cercetări 188 de bolnavi cronici, eliminatori de bacili Koch, trataţi, începînd de la 1 decembrie 1972, cu RMP şi ETB de 2 ori pe săptămînă în doze de 900 mg RMP şi 40 mg kgcorp ETB. Acest tratament bivalent a durat 6 luni, după care la cei negativi s-a continuat cu ETB şi MZA sau PZA, tot de 2 ori pe săptămînă, alte şase luni. La bolnavii care după primele 6 luni au rămas pozitivi, tratamentul cu RMP şi ETB a fost continuat pînă la negativare sau pînă la limita toleranţei în caz de eşec, uneori şi doi ani. Examenele bacteriologice s-au practicat cel puţin de 6 ori pe an, în serii de cite 2—3 spute sau urini, din fiecare executîndu-se frotiu din omogenizat şi cultură pe mediul Löwenstein-Jensen, urmate de antibiogramă. Cazurilor cu bacili persistenţi sau recidivanţi li s-au examinat cultivabilitatea şi susceptibilităţile faţă de tuberculostatice.

S-au corelat particularităţile bacililor persistenţi şi recidivanţi cu vîrsta şi sexul bolnavilor, cu durata bolii, cu extinderea lezională, cu intensitatea eliminării de bacili, cu durata terapiei, cu involuţia radiologică a leziunilor, cu existenţa unor rezistenţe faţă de vechile tuberculostatice şi cu coexistenţa unei patologii de asociaţie.

Constatări

Din totalul de 188 bolnavi cronici tratați, s-au observat, conform tabelului nr. 1, un număr de 43 cazuri de eșec bacteriologic, reprezentînd o proporție de 22,9%. Douăzeci și nouă din aceștia nu s-au negațivat pe parcursul observației, 3 cazuri s-au negațivat numai după mai multe serii de tratament, iar 11 s-au repositivat după o negațivitate de 1—2 ani.

Tabelul nr. 1

Eficiența bacteriologică tardivă a terapiei cu RMP și ETB

Nr. total de cronici tratați	Cazuri negațivate	Cazuri de eșec	d i n c a r e		
			rămase pozitive	cazuri cu recidive	cazuri de ameliorare tardivă
188	145	43	29	11	3
(100 %)	(77 %)	(22,9 %)	—	—	—
		(100 %)	(67,5 %)	(25,5 %)	(7,0 %)

Tabelul nr. 2

Susceptibilitatea și cultivabilitatea

Cazuri de eșec	Abg. neefectuată	Bacili vizibili ne-cultivabili	Abg. efectuată	Sens. păstrată	Rezist. RMP	Rezist. RMP ETB
43	7	6	30	19	10	1
100 %	16,25 %	13,9 %	—	—	—	—
			100 %	63,3 %	33,3 %	3,4 %

Aceste 43 de cazuri de eșec bacteriologic au fost analizate sub aspectul cultivabilității și susceptibilității lor față de tuberculostatice, găsindu-se, conform tabelului nr. 2, în 6 (13,9%) cazuri bacili vizibili, dar ne-cultivabili, iar în 7 (16,2%) cazuri, antibiograme neefectuate, mai ales din motive organizatorice. În cele 30 de cazuri cu antibiograma cunoscută, s-a constatat că la aproape 23 din bolnavi s-a păstrat nealterată sensibilitatea față de RMP și ETB, la 10 bolnavi (33,33%) s-a găsit o rezistență față de RMP, iar la un caz (3,4%) o rezistență atât la RMP cât și la ETB. Merită să fie subliniată raritatea cu care se dezvoltă rezistența față de acest ultim preparat în condițiile administrării sale bisăptămînale.

Incercînd să găsim o corelație între diferitele particularități ale bolii, respectiv ale terapiei și apariția rezistenței micobacteriene, am găsit cele ce urmează: vîrsta, sexul, vechimea bolii, diagnosticul de luarea în evidență, existența unor rezistențe prealabile față de oricare dintre tuberculostaticele anterior administrate, intensitatea eliminării de bacili și co-existența unor patologii de asociație nu pot fi puse în legătură cu apariția sau neapariția rezistenței în cazurile de eșec. Față de aceasta, conform tabelului nr. 3, durata terapiei cu RMP și ETB, prezintă în cazurile de eșec o corelație foarte semnificativă cu apariția rezistenței, ceea ce

Tabelul nr. 3

Corelația dintre durata terapiei și apariția rezistenței

Durata terapiei	Cazuri studiate	Cazuri rezistente	chi ²	p
6 luni	12	0 (0%)		
12—18 luni	14	8 (57,1%)	9,25	p 0,01
24 luni	4	3 (75%)	10,38	p 0,01
T o t a l	30	11		

este în concordanță cu cele știute despre dezvoltarea rezistenței bacteriene în general. De asemenea, am găsit, conform tabelului nr. 4, o corelație semnificativă între involuția lezională pe parcursul terapiei și apariția de rezistență observată în cazurile de eșec.

Tabelul nr. 4

Corelația dintre influențabilitatea lezională și apariția rezistenței

Influențabilitatea lezională	Cazuri studiate	Cazuri rezistente	chi ²	p
Leziuni neinfluențabile	25	11 (44,4%)		
Ameliorări lezionale	5	0	5,075	p 0,05
T o t a l	30	11		

În continuare am urmărit semnificația prognostică a dezvoltării rezistenței față de RMP și ETB, în condițiile continuării îndelungate a terapiei cu aceleași preparate. Conform tabelului nr. 5, se poate constata că, în caz de eliminatori rezistenți, continuarea terapiei nu mai aduce bolnavului nici un beneficiu, în schimb la eliminării cu o sensibilitate păstrată se pot obține încă negativări în aproape jumătate din cazuri, ceea ce este în concordanță cu legile generale ale antibioterapiei.

Tabelul nr. 5

Semnificația prognostică a chimiorezistenței

Cazuri cu terapie prelungită	Susceptibilitatea	Eficiența prelungirii	
		negativat	%
Sensibili	7	3	42,8
Rezistenți	11	0	0
T o t a l	18	3	—

Rămâne de cercetat în continuare cauza pentru care se dezvoltă atât de rar rezistența față de RMP și ETB după aproape un an de tratament la unii bolnavi ce elimină în permanență bacili pe parcursul acestuia.

O explicație ar fi contactul prea scurt dintre bacterii și antibiotic, în tratamentele de până la un an. O altă explicație ar fi aceea a unor rezistențe fenotipice de adaptare, genetic netransmisibile, ce se manifestă numai intralezional și nu pot fi evidențiate *in vitro*.

Ar mai putea fi vorba de rezensibilizări de bacili succesiv redeștep-tați, dar nimic nu pledează pentru aceste explicații, eventual de pseudo-sensibilități datorită cultivabilității dificile pe care o au uneori acești germeni.

Faptul că durata terapiei sporește numărul de rezistenți ne face să acceptăm mai de grabă explicația că, în unele cazuri, concentrația intralezională de antibiotic în jurul bacililor este insuficientă.

Concluzii

— Persistența eliminării micobacteriene după 1—3 ani de la începerea tratamentului cu RMP și ETB a bolnavilor noștri cronici comportă 22,8% din cazuri.

— Rezistența față de RMP nu apare decît la o treime a cazurilor de eșec, iar cea față de ETB în 3,4%. Aceste valori scăzute, precum și dezvoltarea foarte tardivă a rezistenței, ne fac să credem că apariția rezistenței este mai de grabă o consecință decît o cauză a eliminării persistente de bacili sub tratament.

— Apariția rezistenței nu poate fi semnificativ corelată decît cu neameliorarea lezională, precum și cu durata terapiei.

— În cazurile bacililor rezistenți, prognosticul terapeutic cu aceleași antibiotice este nefavorabil. În schimb continuarea terapiei în caz de eliminare permanentă de bacili sensibili are șansă de reușită în aproape jumătate din cazuri. (Evident mai redusă decît ceea ce observată la bolnavii încă netratați).

Din concluziile de mai sus se poate deduce și necesitatea modificării din timp a planului terapeutic, atunci cînd persistența eliminării de bacili sensibili sau rezistenți semnalizează un posibil caz de eșec terapeutic.

Sosit la redacție: 15 iulie 1976.

Bibliografie

1. *Jemna J., Lego Inge*: Date privitoare la urmărirea antibiogramelor multiple la aceiași bolnavi hipercronici. Conf.: Diagnosticul bacteriologic în tuberculoză, 26 VI 1976, Tg.-Mureș; 2. *Moisescu V. și colab.*: Chimio-rezistența la Rifampicină și sau Ethambutol (implicații clinico-terapeutice). Conf.: Diagnosticul bacteriologic în tuberculoză, 26 VI 1976, Tg.-Mureș; 3. *Negulescu Erica și colab.*: Caracterele populațiilor micobacteriene în cazuri de eșec ale terapiei cu Rifampicină și Ethambutol în tuberculoza cronică. Conf.: Diagnosticul bacteriologic în tuberculoză, 26 VI 1976, Tg.-Mureș.