

APRECIERI CLINICE ÎN LEGĂTURĂ CU EFICACITATEA TARDIVĂ A TRATAMENTULUI HIDRAZIDIC ÎN LUPUSUL TUBERCULOS

Ujváry Imre, Kiss Béla

În ultimii ani posibilitățile terapeutice ale tuberculozei cutanate s-au ameliorat în mare măsură. Prin folosirea vitaminei D₂, a streptomisinei, a PAS, a TB₁ și a HIN am obținut rezultate terapeutice foarte bune în comparație cu vechile procedee de tratament. Despre rezultatele terapeutice care se pot obține cu ajutorul antituberculozelor am vorbit în multe alte comunicări (15, 16, 17, 18, 2) care oglindesc în cea mai mare parte rezultatele ce se manifestă în timpul

tratamentului, sau se referă la o perioadă scurtă de observație. Din punct de vedere dermatologic, piatra de încercare a tuturor antituberculoțicelor o constituie lupusul tuberculos cutanat. Potrivit datelor concordante din bibliografia de specialitate, cel mai eficace medicament în această boală este HIN (1, 3, 12, 14, 18). Marele său avantaj față de celelalte medicamente antituberculoase este faptul că e mai puțin toxic și bolnavii suportă bine administrarea timp mai îndelungat.

Oricît de excelente ar fi rezultatele terapeutice imediate care se pot obține cu HIN, totuși despre eficacitatea sa, mai ales în boli ca lupusul, nu se poate formula o părere temeinică decît după o administrare îndelungată și pe baza unor observații susținute. Comunicarea noastră tinde să ofere cîteva date în această privință.

Matericul clinic și modul de aplicare. În cursul anilor am tratat mulți bolnavi de lupus cu HIN dar nu ne vom ocupa decît de acele cazuri pe care am putut să le urmărim mult timp și să le controlăm în permanență, deoarece numai acestea ne dau posibilitatea să tragem concluzii în legătură cu eficacitatea medicamentului.

Am ținut în evidență 33 de bolnavi de lupus la care au trecut 14—48 de luni de la administrarea medicamentului. După sex bolnavii se repartizează astfel: 21 femei, 12 bărbați, iar după vîrstă:

între 14—19 ani	4	între 50—59 ani	5
„ 20—29 „	5	„ 60—69 „	3
„ 30—39 „	8	„ 70—79 „	1
„ 40—49 „	7		

După forma lor patologică, cazurile noastre se repartizează astfel: Lupus plan 2, lupus hipertrofic 13, lupus exulcerat 9, lupus verucos 1, lupus cu elefantiază 2, lupus al nasului (proces de piele și mucoasă) 4, lupus al muccasei 2.

Nu este lipsit de interes faptul să amintim că în mare parte bolnavii s-au prezentat la tratament după trecerea mai multor ani sau chiar a mai multor decenii de la debutul bolii, într-o stare neingrijită și cînd procesul era foarte extins. În primul an de boală am aplicat tratamentul cu HIN în 4 cazuri; în primul deceniu l-am aplicat în 7 cazuri, iar în 22 de cazuri numai după trecerea a zece ani de la debut; dintre aceste 22 de cazuri, în 2 tratamentul s-a aplicat în al treilea deceniu, iar în 6 cazuri în deceniul al patrulea și al cincilea de la debutul maladiei. În ceea ce privește tratamentul anterior celui cu HIN nu amintim decît terapia cu vitamine și antibiotice. Dintre bolnavii noștri, 13 au fost tratați cu vitamină D₂, TB₁, streptomycină (intrafocal) respectiv cu vitamină D₂+TB₁. Cei mai mulți, 9, au fost supuși unui tratament cu vitamină D₂. Dintre ei, în 3 cazuri, lupusul a recidivat după trecerea unui timp mai scurt sau mai îndelungat de la terminarea tratamentului. Unii bolnavi și-au ameliorat starea în urma tratamentului cu vitamină D₂ și TB₁, dar nu au devenit asimptomatici, alții nu au reacționat la aceste medicamente, sau au manifestat intoleranța față de e.e.

Am efectuat tratamentul cu preparatul Hidrazida I. N. pusă în circulație de industria noastră farmaceutică. Acest preparat conține la fiecare tabletă 50 mg de substanță activă. Doza zilnică era de 5 mg pe 1 kg corp. La început am administrat doze globale mai mici, mai tirziu însă am mărit dozele, în urma cărui fapt cantitatea globală de HIN în prima cură a variat între 30, 35—140 g. În general, am făcut tot posibilul să asigurăm un tratament continuu, dar în patru cazuri, din cauza neglijenței bolnavilor, prima cură a avut un caracter intermitent. În 18 cazuri am aplicat o singură cură de HIN, iar în 15 cazuri un tratament intermitent compus din mai multe cure.

Durata controlului, calculată de la dispariția simptomelor clinice, a fost de 14—48 de luni, adică în medie de 30,6 luni.

Rezultate. În toate cele 33 de cazuri am obținut dispariția completă a simptomelor clinice. Nici cel mai minuțios examen clinic nu a putut să pună în evi-

dență tuberculi pe locul modificărilor. Pentru obținerea asimptomatologiei, în 20 de cazuri a fost nevoie de o cantitate de HIN mai mică de 50 de g, în 10 cazuri de o cantitate de 50—100 g, iar în 3 cazuri de o cantitate de peste 100 g. De obicei, am administrat medicamentul în continuare, și după dispariția leziunilor clinice. Nu fiecare lupus reacționează la fel față de HIN. În general lupusul hipertrofic și exulcerat, chiar în cazurile cu focare mai extinse, reacționează mai repede și mai favorabil decât recidivele cicatriciale ale lupusului plan și decât lupusul mucoasei sau cel complicat cu elefantiază. În materialul nostru clinic, cea mai lentă reacțiune a avut-o un lupus hipertrofic sclerozat; asimptomatologia nu a survenit decât la câteva luni după o cură conștind din 110 g HIN. Trebuie să notăm că și după ce am încetat administrarea medicamentului, ameliorarea a continuat câva timp. Același lucru l-am observat și în cazurile în care, din cauza neglijenței bolnavilor, medicamentul nu a putut fi administrat decât în mod intermitent, cu întreruperi.

După prima cură, în patru cazuri, boala a recidivat. În cazul nr. 15 (lupus nasi) procesul s-a redeschis în luna a 5-a după administrarea a 39,8 g; în cazul nr. 2 (lupus serpiginos cu focare multiple complicat cu elefantiază genitală) a recidivat în luna a 6-a, după 41,2 g; în cazul nr. 5 (lupus tubero-ulcero-serpiginos cu focare multiple la un vîrstnic) s-a redeschis în ziua a 11-a, după 30,35 g, iar în cazul nr. 12 (lupus verucos la un vîrstnic) s-a redeschis în luna a 24-a, după 36 g. Prin urmare, la nici unul dintre cazuri, nu a fost atinsă cantitatea globală de 50 g HIN.

Dintre cele 4 cazuri de recidivă, 2 (cazul nr. 5 și 12) au reacționat favorabil la administrarea repetată a medicamentului și au devenit asimptomatice. A doua cură s-a făcut cu o cantitate globală mult mai mare (60 și 110 g), iar în cazul nr. 5 am aplicat și o cură de siguranță de 50 g. În ambele cazuri, au trecut 30, respectiv 17 luni de la data cînd au devenit asimptomatice și recidive noi nu au mai apărut.

Din celelalte două cazuri de recidivă, unul (cazul nr. 2) nu a reacționat de loc la noua cură de HIN (88 g) și au apărut în cursul tratamentului noi focare, ba mai mult, a devenit rezistent față de antibiotice asociate și cortico-terapie. În cel de al doilea caz, bolnavul a urmat tratamentul cu neregularitate, și de aceea rezultatul nu poate fi apreciat.

În celelalte 29 de cazuri, în tot timpul controlului care a durat 14—48 de luni (în medie 30,6 luni) nu am observat nici o recidivă. Dintre acestea, în 18 cazuri nu am aplicat decât un tratament compus dintr-o singură cură de HIN. Cantitatea totală de HIN a variat între 38—140 g, media fiind de 78 g. Așadar în majoritatea cazurilor am administrat cure ce au depășit mult cantitatea de 1000 tablete. În 8 cazuri am efectuat tratament periodic compus din două cure, iar în 3 cazuri tratament periodic compus din trei cure, depășind 2500 de tablete, cu o cantitate globală în medie de 128 g HIN.

De asemenea HIN a avut un efect favorabil și asupra cazurilor netratate sau tratate anterior, ba mai mult, chiar și asupra recidivelor de după tratament.

După vindecare d. p. d. v. clinic examenul histopatologic a găsit în derm, în cea mai mare parte a cazurilor, așa-numite infiltrate reziduale, infiltrații de focar compuse mai cu seamă din limfocite (7, 14, 2).

Bolnavii au suportat la fel de bine cura cu cantități globale mari ca și tratamentul intermitent cronic. În nici unul dintre cazuri nu a fost nevoie să suspendăm administrarea medicamentului din cauza unor efecte secundare nocive. Chiar și bolnavii care au manifestat intoleranță față de vitamina D₂ și TB₁ au suportat bine tratamentul cu HIN.

Analiza rezultatelor. Concluzii. Observațiile noastre bazate nu numai pe rezultate precoce ci și tardive arată că HIN este medicamentul antituberculos care influențează lupusul în modul cel mai favorabil. Fără a fi asociat cu nici un alt

medicament, HIN este capabil singur să vindece clinic lupusul. Chiar cu o singură cură se poate obține asimptomatologia.

Alături din punctul de vedere al terapiei cît și din acela al suportabilității, doza de 5 mg pe kg corp s-a dovedit corespunzătoare. Nu e necesar să forțăm vindecarea prin doze zilnice mai mari, deoarece acestea se răsfrîng în dauna tolerabilității organismului.

Recidivele ce s-au produs în materialul nostru clinic ne avertizează că acele cure care constau dintr-o cantitate totală mai mică de 50 g, nu sînt suficiente pentru a menține o stare durabilă de asimptomatologie.

Este foarte important ca administrarea medicamentului să continue mult timp și după instalarea asimptomatologiei clinice. De altfel la aceasta ne obligă infiltratele reziduale, în care *Mayer-Rohn* și *Schultz* (8, 19) au putut să cultive bacili virulenți. Tocmai de aceea infiltratele reziduale pot fi considerate ca izvoare de recidivă, de unde rezultă că asimptomatologia clinică și lipsa de tuberculi tipici la examenul histopatologic nu înseamnă vindecare bacteriologică. Experiența noastră arată că este just să se treacă la un tratament cronic, intermitent, adică să efectuăm un tratament din mai multe cure, intercalînd pauze în cursul său. În afară de faptul că e ușor suportabil, HIN este deosebit de apt pentru tratamentul intermitent. *Wehnert* a obținut rezultate bune aplicînd un astfel de tratament (administrarea medicamentului timp de două luni, urmată de o pauză de două luni, această alternanță repetîndu-se de mai multe ori). Potrivit constatărilor lui *Nékám* (9), întreruperea administrării HIN la diferite intervale de timp nu micșorează efectul administrării repetate a medicamentului. Se știe că în lupusul pielii, rezistența față de HIN se formează în mai mică măsură, chiar în cazul unei aplicări mai îndelungate, decît în bolile în care localizarea tuberculilor se află în alt organ (4).

Datele bibliografice menționate le completăm cu observațiile noastre potrivit cărora procesul de ameliorare continuă cîva timp și după întreruperea administrării HIN. Am observat acest fenomen nu numai la cazurile ce figurează în prezenta comunicare, ci și la alte cazuri (care au scăpat tratamentul continuu). Prin urmare, în cazul în care se administrează o cantitate suficientă de medicament, intercalarea pauzelor nu înseamnă un pericol direct de reșută.

Am observat de asemenea că bolnavii care părăseau clinica, avînd o stare simțitor ameliorată, în urma unei cure sistematice cu o cantitate totală suficientă, s-au prezentat după cîteva luni la control, asimptomatici. Amintim ca exemplu un caz de lupus sclerosat cu o tendință lentă spre vindecare; asimptomatologia completă nu s-a instalat decît la cîteva luni după o cură continuă de 110 mg HIN.

Rezumînd putem deci să afirmăm că tratamentul intermitent scutește pe de o parte bolnavul de eventualele pericole ale unei administrări continue îndelungate a medicamentului, iar pe de altă parte împiedică formarea rezistenței. La toate acestea trebuie să adăugăm că tratamentul periodic cronic este în același timp cel mai eficace mijloc de prevenire a recidivelor, dacă se administrează o cantitate suficientă de medicament.

Cantitatea totală de medicament și numărul curelor nu se pot fixa în mod rigid. Și aici ca și în alte boli, trebuie să se aplice un tratament individual, țînîndu-se seama de forma patologică a bolii precum și de capacitatea de rezistență și de reacțiune a organismului. Tratamentul întrerupt prea de timpuriu, adică efectuat cu o cantitate prea mică sau insuficientă de HIN, constituie un pericol de recidivă, la fel după cum constatăm același lucru în cazul aplicării similare a altor medicamente.

Rezultatele tardive arată și ele că în terapia lupusului HIN depășește cu mult celelalte medicamente antituberculoase. Dacă organismul reacționează bine, HIN poate vindeca singur lupusul, cu condiția ca tratamentul să fie sufi-



Fig. nr. 1.

Fotografie: cazul nr. 1. - lupus bipertrosic
nodular, după tratament cu TB₁



Fig. nr. 2.

Fotografie: cazul nr. 1., după tratament
INH (cură de 42 g), asimptomatic de 44
de luni.



Fig. nr. 3.

Fotografie: cazul nr. 11, lupus tubero-ulcero
serpigionic înainte de tratament.



Fig. nr. 4.

Fotografie: cazul nr. 11., după tratament
intermitent, de 37 de luni e asimptomatic.



Fig. nr. 5.
Fotografie: cazul nr. 19, lupus hipertrofic + elefantiază,
rezistent la TB₁ și vitamina D₂, înainte de tratament
cu INH.



Fig. nr. 6.
Fotografie: cazul nr. 19, la terminarea primei cure de
INH (30 g).



Fig. nr. 7.
Fotografie: cazul nr. 19, la începutul celei de a doua
cure cu INH, în stare asimptomatică.

cient și aplicat intermitent mult timp. Tratatul asociat nu trebuie să se aplice decât în cazul în care HIN nu este capabil singur să influențeze favorabil lupusul. În felul acesta putem evita încărcarea inutilă a organismului de asocierile care nu sînt indiferente, ca de ex. cortico-terapia acum la modă. Dacă e necesar, atunci vom asocia HIN cu o fizioterapie bine verificată sau cu un procedeu imunobiologic, cum ar fi tratamentul *Finsen* (13, 18), vaccinul BCG (10, 11) sau endotoxina (5, 6).

Hidrazida I. N. preparată la noi în țară este un medicament antituberculos foarte bun atât ca toleranță cit și ca efect terapeutic.

Sosit la redacție: la 1 aprilie 1958.

Bibliografie

1. *Braun-Falco*: Dermatologische Wochenschrift, 27, 1954, 719; 2. *Gyergyay, Ujváry*: Revista Medicală, 1—2, 1955, 111; 3. *Huriez, Pelce*: La Semaine des Hopitaux, 33/10, 1957, 571; 4. *Jordan, Ehring*: Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie, 11. Band, 1955, Springer Verlag, 127; 5. *Longhin, Teodosiu, Antonescu, Dimitrescu, Blumenthal*: Dermato-Venerologia, 2, 1956, 129; 6. *Longhin*: Prima reuniune regională a secției de dermato-venerologie din Orașul Stalin, 1955, Orașul Stalin, 356—357; 7. *Marchionini*: Hautarzt, 4, 1953, 497; 8. *Mayer-Rohn, Schultz*: Archiv für Dermatologie und Syphilis, 2, 1954, 160; 9. *Nékám*: Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle, 1, 1956, 12; 10. *Nékám, Angyal*: Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle, 2—3, 1957, 56; 11. *Nékám, Angyal*: Dermato-Venerologia, 4, 1957, 303; 12. *Riehl*: Hautarzt, 7, 1956, 36; 13. *Simon*: Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle, 6, 1955, 212; 14. *Teodorescu, Vulcan*: Dermato-Venerologia, 2, 1957, 99; 15. *Ujváry, Kiss, Veress*: Dermato-Venerologia, 1, 1956, 70; 16. *Ujváry, Kiss, Veress*: Prima reuniune regională de dermato-venerologie din Orașul Stalin, 1955, Orașul Stalin, 172;; 17. *Ujváry, Kiss, Veress*: Cercetări de fiziologie, vol. V. 1956. București, 344; 18. *Ujváry*: Revista Medicală, 1, 1957, 3; 19. *Veltmann*: cit. Jordan, Ehring; 20. *Welncert*: cit. Kroepfli, Dermatologica, 111, 3, 168.

КЛИНИЧЕСКИЕ ВЫВОДЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ВОЛЧАНКИ ПРЕПАРАТОМ ИН НА ОСНОВАНИИ ПОЗДНИХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Уйварн И., Кишш Б.

Авторы знакомят с поздними результатами у 3 больных волчанкой, леченных ИН. Время наблюдения было, считая от бессимптомного периода 14—18 месяцев (в среднем 30,6 месяца). Суточная доза была 5 мг./кг., на курс лечения 30,35—140 г. (в среднем 78 г.). Меньше 50 г. ИН на курс лечения не достаточно для получения длительного бессимптомного состояния. В 4 таких случаях наблюдался рецидив заболевания.

После появления бессимптомного состояния, при длительной даче более, чем 1000 таблеток ИН, или при повторных курсах лечения рецидивов не было.

На основании поздних результатов, ИН далеко превышает по эффективности другие противотуберкулезные препараты, применяемые при лечении волчанки. В случае хорошей реакции организма это средство само по себе вылечивает волчанку. Авторы сторонники длительного лечения и достаточно больших доз препарата.

LES RÉSULTATS TARDIFS DU TRAITEMENT A L'INH DANS

lupus tuberculeux

1. *Ujváry, B. Kiss*

Les auteurs donnent un compte rendu des résultats tardifs après un traitement d'INH en 33 cas du lupus tuberculeux. La durée d'observation était de 14 à 48 mois (moyenne de 30,6 mois.), datant de la disparition des symptômes. La dose journalière était: 5 mg/kg; 30,35 à 140 g

par cure (moyenne de 78 g). Pour vaincre toute possibilité de retour symptomatique 50 g par cure sont la quantité minimale. Quatre malades ont eu des récurrences. Il n'y a pas eu de récurrence ou le traitement de l'INH avait été continué bien après la disparition de tout symptôme (bien plus de 1,000 comprimés) et de meilleurs résultats encore ont été obtenus lors des traitements répétés de temps en temps.

Selon leurs résultats tardifs, l'INH surpasse tout autre médicament antituberculeux dans la thérapie du lupus. En cas de bonne réactivité l'INH peut être employé seul aussi dans le traitement du lupus tuberculeux. Les auteurs sont des adhérents du traitement avec l'INH à doses suffisantes.
