

1447

UNIVERSITATEA „REGELE FERDINAND I.“ DIN CLUJ
FACULTATEA DE MEDICINA

No. 1631.

ULTRASEPTYLUL

TEZĂ

PENTRU

DOCTORAT ÎN MEDICINA ȘI CHIRURGIE

PREZENTATA ȘI SUSTINUTA ÎN ZIUA DE 27 Iunie 1940

DE

FRIEDLER TIBERIU

1940



* 4 4 0 0 0 3 6 8 3 *

Biblioteca UMFST

No. 1631.

ULTRASEPTYLUL

TEZĂ

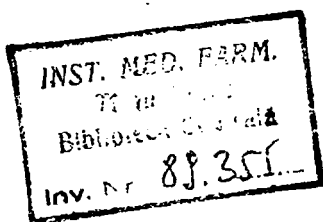
PENTRU

DOCTORAT ÎN MEDICINA ȘI CHIRURGIE

PREZENTATA ȘI SUSTINUTA ÎN ZIUA DE 27 Iunie 1940

DE

FRIEDLER TIBERIU



24 MAY 2005

1940

UNIVERSITATEA „REGELE FERDINAND I.“ DIN CLUJ
FACULTATEA DE MEDICINA

Decan : D-nul Prof. I. DRĂGOIU

Profesori:

Anatomie umană	— — — — —	Prof. Dr.	Papilian V.
Chimie generală medicală	— — — — —	" "	Secăreanu S.
Chimie biologică	— — — — —	" "	Manta I.
Istologie și embriologie	— — — — —	" "	Drăgoiu I.
Patologie și fizică medicală	— — — — —	" "	Benetato Gr.
Anatomie patologică	— — — — —	" "	Vasiliu T.
Bacteriologie	— — — — —	" "	Baroni V.
Patologie generală și experimentală	— — — — —	" "	Botez M. A.
Igienă și medicină preventivă	— — — — —	" "	Moldovan I.
Clinica medicală I.	— — — — —	" "	Hațieganu I.
Clinica medicală II. (semiologie)	— — — — —	" "	Gola I.
Clinica chirurgicală (semiologie)	— — — — —	" "	Pop A.
Clinica chirurgicală și boalele căilor urinare	— — — — —	" "	Țeposu E.
Clinica obstetricală și ginecologică	— — — — —	" "	Tătaru C.
Clinica dermatologică și sifilografică	— — — — —	" "	Grigoriu Cr.
Clinica infantilă și puericultură	— — — — —	" "	Popoviciu Gh.
Clinica neurologică	— — — — —	" "	Minea I.
Clinica psihiatrică	— — — — —	" "	Urechia C.
Clinica oftalmologică	— — — — —	" "	Michail D.
Clinica balneologică și dietetică	— — — — —	" "	Sturza M.
Clinica oto-rino-laringologică	— — — — —	" "	Buzoianu Gh.
Clinica stomatologică	— — — — —	" "	Aleman I.
Medicina legală	— — — — —	" "	Kernbach M.
Radiologie	— — — — —	" "	Negru D.
Istoria medicinei	— — — — —	" "	Bologa V.
Farmacologia	— — — — —	Supleant Prof.	Baroni V.
Igienă și medicină preventivă	— — — — —	Agr.	Zolog M.
Clinica boalelor contagioase	— — — — —	Conf.	Gavrila I.

Juriul de promoție :

Președinte:	D-l Profesor	Dr. V. Bologa
	" "	" M. Sturza
Membrii:	" "	" V. Papilian
	" "	" E. Țeposu
	" "	" D. Michail
Supleant:	D-l Conf.	Dr. I. Gavrila

ULTRASEPTYLUL

INTRODUCERE

Chimioterapia bacteriană a realizat în ultimii ani paralel cu metodele pasteuriene — sero și vaccino terapia — progrese considerabile. Pornind de la descoperirea că sulful introdus în moleculele organice poate conferi acestor molecule o puternică acțiune bactericidă in vivo, chimia sintetică a reușit să creeze o nouă ramură a chimioterapiei antiinfecțioase: sulfamidoterapia.

Adoptarea, întinderea surprinzător de repede și mai ales succesele sulfamidoterapiei în practica medicală universală ne îndeamnă ca în cadrul restrâns al acestei lucrări să insistăm în special asupra unui nou derivat sulfamidat și anume asupra Ultraseptylului.

Înainte de a intra în tratarea subiectului, aduc respectuoasele mele mulțumiri D-lor Prof. Dr. V. Bologa și Șef. de lucr. Dr. L. Pop conducătorii clinicei Dermato-Sifilografice pentru acordarea acestui subiect de teză.

ISTORIC

Chimioterapia sulfamidată s-a născut în urma cercetărilor puterii bactericide a coloranților azoici utilizați în industria vopselilor. Au fost întreprinse o serie de cercetări în această direcție pe om și animale cu cele mai variate substanțe chimice: din grupa acridinei, piridilului, neutropinei etc. însă încercările n-au fost încoronate de succes până în 1932, când doi chimiști germani Mietzch și Klarer au reușit să prepare un colorant azoic, cu introducerea sulfului în molecula organică: Grupul sulfamido în poziție para, sulfamido-crizoidina (clorhidrat de 4 — sulfamido 2', 4' diamino-azobenzol), cunoscut sub numele de Prontosil.

Trei ani mai târziu în 1935 Domagk¹ are meritul de a arăta acțiunea și valoarea terapeutică a sulfamido-crisoldinei în streptocociile experimentale la șoareci.

Experiențele lui au fost confirmate încă în același an de Levaditi și Waismann² și în anii următori de Hörlein, Colebrook și Kenny, Long și Bliss și de alți autori.

Concomitent în Franța s-a preparat Rubiazolul, (carboxi-sulfamido-crizoidina) echivalentul molecular al Prontosilului și cu aceleași proprietăți. Ambele substanțe atât Prontosilul cât și Rubiazolul au fost introduse în scurt timp în terapeutică medicală cu rezultate foarte încurajate.

¹ Domagk: Ein Beitrag zur Chimioterap. der Bakt. Infekt. Deutsche Med. Woch. 1935 Nr. 7 pag. 250.

² Presse Medical 25. Dec. 1935.

toare în infecțiunile streptococice. Un inconvenient rămânea totuși: marea putere tinctorială a acestor corpuri.

În același an cercetând explicațiunea din punct de vedere teoretic și practic a mecanismului acțiunii acestor compuși sulfamidate, Mine și I. Trefoueu¹, F. Nitti și D. Bovet² în laboratoarele Fournau dela Inst. Pasteur din Paris au făcut o descoperire de mare însemnătate punând în evidență un compus benzenic sulfurat mai simplu, care nu era altceva decât nucleul fundamental al Prontosilului și Rubiazolului: para-amino-fenil-sulfamida sau corpul 1162 F. Pe laturile acestui nucleu se inseră elementele azoice, pentru a da naștere Prontosilului și Rubiazolului. S-a recunoscut deci că acțiunea antistreptococică a acestor corpuri era cu totul independentă de funcțiunea azoică.

Fournau și colaboratorii săi pornind dela acest nucleu fundamental au reușit să prepare inserând pe laturile lui 130 de derivați dintre cari 46 au prezentat o acțiune efectivă³. Unii dintre acești compuși: astfel corpul 1162 F. sau sulfamida asociat sau nu piridina și sulfamidolul⁴ (para-amido-benzol sulfamida) sunt polivalenți, adică sunt activi contra mai multor varietăți de microbi, pe când alți compuși sunt activi numai pentru o singură specie microbiană.

În 1937 a stârnit un viu interes sulfapiridina lui Whitby (2-p.-aminobenzolsulfamido-piridina)⁵ din cauza efectului terapeutic superior în afecțiunile cauzate de diferiți coci decât sulfamida. Însă în decursul experiențelor clinice s-a observat toxicitatea mare a acestor produse, dând un nou imbold cercetărilor noi în acest domeniu. În decursul acestor cercetări au fost experimentate diferite derivate sulfamidate în cari s-au înlocuit un hidrogen din radicalul sulfamidat printr'un compus heterociclic. Între diferitele derivate astfel create, cele mai eficace au fost compușii thiazomethylate ale sulfamidei, cum este Ultraseptylul anume: 2/p.-amino-benzolsulfamido/4 metiltiazolul, produs al uzinelor Chinoin.

PROPRIETĂȚI FIZICO-CHIMICE

Principiul activ al Ultraseptylului este un derivat nou al para-amino benzol-sulfamidei care în stare cristalizată este puțin solubil în apă, ceva mai solubil în acetonă apoasă și eter acetic, ușor solubil în soluții de hidrați alcałini. Punctul său de topire este 238°. Fiecare tabletă de Ultraseptyl conține 0.50 gr. de principiu activ. Tabletele sunt complet lipsite de gust.

MODUL DE ACȚIUNE

Mecanismul intim după care sulfamidele se opun dezvoltării cocilor în general „in vivo“ încă nu este bine clarificat.

Sunt mai multe ipoteze, cari ar putea explica această curioasă proprietate a unor corpuri chimice inactive „in vitro“, dar active „in vivo“.

¹ Le mode d'action du p. amino phenil-sulfamide et les derives azoiques dans les sept. exp. streptococ. Presse Med. 5 Iunie 1937.

² C. R. Soc. Biol. 1936 p. 258.

³ Bestimmung. und Wirksamkeit-Lancet 1937 Nr. 5939 p. 1517.

contra diferiților germeni. Astfel după opinia lui Levaditi și Waismann⁶ acțiunea lor e determinată de stimularea forțelor defenzive ale organismului prin exaltarea proprietăților bactericide naturale ale sângelui, împiedicând incapsularea germeilor, neutralizând leucocidina și emolizina, ceea ce are favorizată acțiunea fagocitozei, acțiunea antimicrobiană și antitoxică.

O altă ipoteză revine la concepția lui Ehrlich, la acțiunea directă a substanțelor chimice asupra germeilor. În favoarea acestei ipoteze insistă R. L. Mayer⁷ susținând că nucleul para-amino-fenil-sulfamida este o etapă intermediară la formarea unui alt corp care pare a fi p. hidro-xil-amino-benzen-sulfamida extrem de activă „in vitro” asupra streptococilor și de 100 ori superioară para-amino-fenil-sulfamidei.

Fleming din Londra experimentând în 1938—39 cu amestecuri de microbi, sânge cu sau fără leucocite și cu un compus sulfamidat, dispunând de dispozitive speciale și cu metoda lui de culturi în celule subțiri (Slides-Cell) a ajuns la concluzia că sulfamidele exercită prin intermediul sângelui o acțiune bacteriostatică asupra microbilor, permițând o activitate mai intensă a fagocitozei. Însă în afară de această acțiune bacteriostatică trebuie să intervină și factorii apărării naturale a organismului, medicamentul neacționând cu succes decât atunci când mijloacele de apărare ale organismului sunt în bună stare. Tot grație sulfamidelor microbii fiind slăbiți în virulența lor, capsula microbilor ar fi mai puțin rezistentă, acțiunii leucocitelor și am avea deci încă un element foarte important și anume acela al împiedicării capsulogenezei și al incapsulării microbului ceea ce îl face mai apt fagocitozei.

În rezumat deci, după Levaditi, Mayer Domagk și Fleming, organismul transformă substanțele sulfamidate, regulează ritmul eliminării lor, împiedică prin acțiune bacteriostatică a sulfamidelor înmulțirea și dezvoltarea microbilor, se opune incapsulării și îi distruge puterea de rezistență, asigurând nimicirea microbilor cu ajutorul fagocitozei.

CONSIDERAȚIUNI TOXICOLOGICE ȘI FARMACOLOGICE

Doze toxice la animale de experiență

Introducând sulfathiazolul într-o suspenzie mucilaginoasă printr-o sondă gastrică la șoareci de 18—22 gr. — nu s-a putut observa aproape nici-o acțiune toxică. Pe baza experiențelor făcute în acest sens se poate afirma că toxicitatea Ultraseptylului este de cel puțin de 6 ori mai redusă decât a celorlalte preparate sulfamidate până acum întrebuițate. Soluția bazică cu Ph. 10, cu soluția ei sodică este cu mult mai toxică recâștigând o toxicitate similară cu celelalte sulfamide. Toxicitatea mărită ca sare sodică se explică prin solubilitatea crescută, accelerând astfel și rezorbabilitatea.

Asupra toxicității preparatului dăm mai jos următorul tabel:

⁶ Presse Medic. 26 Dec. 1935 p. 2097.

⁷ Recherches sur les mecanismes de l'action antistreptococcique des phenllamines sulfamidées, Biol. Medic. Nr. 74 Paris 1934 p. 75.

Toxicitatea sulfatiazolului ca suspensie și ca sare sodică.

Tratament	gr. pe Kg. greutate	N-rul animalelor	Sucombate	
			Nr.	%
Suspensie	12.0	20	3	14
"	16.0	18	2	11
"	20.0	25	2	8
Sare sodică	3.0	34	15	44
" "	5.0	30	26	87

Valoarea terapeutică a preparatului a fost comparată cu a sulfamidelor într-o serie de cercetări pe soareci inoculați cu pneumococi foarte virulenți. (S-a întrebuințat în cursul experiențelor comparative Ultra-septylul și Deseptylul.) Din sulfamidă nu s-a putut administra doze mai mari de 20 gr. fiind foarte toxic.

Dăm tabela de mai jos cu rezultatele comparative între sulfamide și sulfatiazol.

Experiențele comparative între sulfamide și sulfatiazol.

Tip. de pn. coci	Infect. cu cc. cult. în bulion	Chimio- terapie	Doza zil- nică în mg.	Nr. ani- malelor	Nr. anim. sucombate	Animale sup- raviețuite procent
I.	0.25 × 10 ⁻⁶	— (Control)	—	14	14	0
		S. amid	10	21	16	24
	0.5 × 10 ⁻⁴	S. thiazol	10	22	8	64
		— (Control)	—	51	51	0
		S. amid	20	40	34	15
		S. thiazol	20	32	17	47
II.	0.25 × 10 ⁻⁶	"	40	25	7	72
		— (Control)	—	14	14	0
		S. amid	20	18	13	28
	0.5 × 10 ⁻⁴	S. thiazol	10	17	11	36
		"	20	17	7	59
		— (Control)	—	37	37	0
III.	0.25 × 10 ⁻⁶	S. thiazol	30	30	25	16
		— (Control)	—	20	20	0
	"	S. amid	10	29	23	21
		"	20	24	20	17
		S. thiazol	10	28	20	29
		"	20	12	7	42
VII.	0.25 × 10 ⁻⁶	"	40	12	8	34
		— (Control)	—	9	9	0
	"	S. thiazol	10	12	3	75
		"	20	12	3	75
	0.5 × 10 ⁻⁴	— (Control)	—	9	9	0
		S. thiazol	20	16	5	69
"		40	16	3	81	
"		"	60	3	88	

În cursul experiențelor animalele au fost inoculate cu 0.25 × 10⁻⁶ cc. și 0.5 × 10⁻⁴ cc. bulion introducând cca. 500—100.000 doze mortale.

Animalele inoculate cu 500 doze mortale de pneumococi tip. I. și tratate cu cantitate de 10 mg. în medie, cu sulfamide numai un sfert a

supraviețuit din totalul animalelor, pe când tratamentul cu sulfathlasol a salvat mai mult de $\frac{2}{3}$ dintre ele. Dintre animalele infectate cu 100.000 doze mortale cca. $\frac{3}{4}$ au fost salvate cu sulfathlasol, pe când cu sulfamide nu s-a putut efectua un tratament energetic și astfel numai un procent foarte mic a fost salvat. Experiențele făcute cu pneumococi de tip. II. și III. n-au adus rezultate atât de remarcabile cu toate că și aici sulfamidele au fost întrecute de acțiunea sulfathiazolului.

Toxicitatea la om

Pentru constatarea toxicității la om cel mai recomandabil este controlul funcțiunii hepatice. Până în prezent s-au făcut foarte puține probe funcționale hepatice în legătură cu sulfamide. În cursul cercetărilor repetate făcute cu Ultraseptyl s-au făcut examinări în acest sens la 25 bolnavi. S-a căutat la acești bolnavi în urină urobilinogenul și cantitatea de bilirubină, iar în serul sangvin tensiunea superficială a acizilor biliari și cantitatea de bilirubină. S-a mai făcut proba cu galactoză a lui Bauer și în sfârșit reacția Takata-Ara.

Aceste cercetări au fost făcute în parte în cursul curei de atac, iar în parte în urma supradozării. În cursul acestor controlyri multiple nici într'un caz nu s-a putut observa vre-o alterațiune patologică în funcțiunea hepatică. Radicalul thiazo pare a juca un rol important în reducerea toxicității, fără ca efectul terapeutic al medicamentului să sufere. Din acest fapt rezultă ca dozele pot fi mult mai mari ca la celelalte preparate sulfamidate, fără ca să ne apropiem de limita toxică, putând ajunge în organism o concentrație foarte ridicată neatinsă până acum cu nici un preparat sulfamidat existent.

Cercetări hematologice s-au făcut la 25 bolnavi atât din punct de vedere cantitativ cât și calitativ. Nu s-au putut constata alterațiuni accentuate așa că nu se pot deduce concluziuni generale.

Concentrația și eliminarea Ultraseptylului în organism

La studierea condițiilor de concentrație și de eliminare s-a aplicat o metodă a cărei esență constă în atașarea legăturii diazoice, rezultată în urma diazotării radicalului amino liber din sulfamide, la anumite amine aromatice, rezultând astfel un colorant azoic. Intensitatea culorii colorantului astfel câștigat este în raport cu cantitatea sulfamidelor și se poate măsura pe cale colorimetrică. Cercetările au fost efectuate cu 32 bolnavi cu gonoree. La 3 gr. zilnice împărțite în trei doze, într'o serie cu totalul de 9 gr. se poate observa că concentrația Ultraseptylului în serul sangvin se ridică într'o linie ascendentă, trecând cu mult valoarea medie de 10 mg. la %. Valoarea maximă a concentrației atinsă a fost 13,4 mg. la %. Această valoare de concentrație de peste 10 mg., nu s-a putut ajunge până acum cu nici unul dintre preparatele sulfamidate.

Maximul concentrației se ajunge în mod matematic în ziua a 3-a. Începând din ziua 3-a eliminarea devine mai accentuată și eliminarea

* Németh P. și Elek S. „Ultraseptyl“ în tratamentul gonoreei.

totală se ajunge în ziua 4-a, 5-a după sistarea tratamentului. Cantitatea liberă de Ultraseptyl pusă în evidență în urină este 58% a cantității ingerate, ceea ce denotă o cumulare foarte mică.

Ultraseptylul se poate evidenția în toate umorile organismului: în salivă, în sudoare, lapte și ceea ce are o valoare practică mare pe lângă meninge intact chiar în lichidul cefalo-rachidian.

ACCIDENTE-INTOLERANȚE-INCOMPATIBILITĂȚI

Cu introducerea radicalului thiazo reducându-se toxicitatea, nu s-a mai putut observa accidentele și incidentele observate în decursul tratamentului cu celelalte produse sulfamidate. Totuși dacă s-ar putea observa o hipersensibilitate față de acest medicament nou s-a propus, ca să se ia în aceste cazuri câte 2—3' gr. de bicarbonat de sodiu odată cu medicamentul sau el să fie luat departe de mese.

Se recomandă deasemenea a nu se administra în același timp bolnavilor compuși sulfamidați și medicamentele sulfate: sulfat de sodiu, de magneziu sau de fier precum și antitermice, ca piramidon, antipirină, etc. Produsele sulfamidate acționează în organism ca fotosensibilizatoare. Deaceia e prudent mai ales vara să recomandăm bolnavilor să nu se expună prea mult la soare în timp ce iau preparate sulfamidate

ULTRASEPTYLUL ÎN TRATAMENTUL BLENORAGIEI

Efectul Ultraseptylului întrece cu mult celelalte preparate sulfamidate cunoscute prin acțiunea lui promptă în stadiul acut al blenoragiei, ba mai mult cu cât este mai floridă și mai acută boala cu atât acțiunea medicamentului este mai sigură și mai promptă. Ceea ce în practică este foarte important, nu este toxic nici în doze foarte ridicate.

Insemnătatea deosebită a blenoragiei consistă în sustragerea omului din societatea lucrătorilor. Ne gândim la complicațiunile bolii a căror bună parte este asociată de procese inflamatorii acute și de febră înaltă ca epididimite, prostatite, artrite, cistite și Cowperite. Toate aceste complicațiuni necesită ospitalizarea bolnavilor. Datoria noastră este deci să năzuim la reîncadrarea acestor bolnavi în timpul cel mai scurt în societatea oamenilor sănătoși prin influențarea bolii în așa fel, ca în timpul minim să ameliorăm simptomele subiective și obiective și să putem trece la tratamentul ambulator până la vindecarea lor completă.

Ultraseptylul a fost experimentat la peste 350 bolnavi blenoragici cu sau fără complicații cu rezultate într'adevăr frapante. Un moment important de accentuat este ca nici într'un caz de gonoree anterioară procesul nu a trecut în uretra posterioră.

În peste 100 cazuri de uretrită posterioară cu necesitatea impetuoasă de micțiune și cu hematurie terminală, procesul în 1—4 zile s'a redus astfel, ca la proba cu 2 pahare, amândouă pahare conțineau urină clară cristalină. În decursul tratamentului nouă cazuri au recidivat, dar în toate cazurile un nou atac cu Ultraseptyl acționa imediat, deci nu poate fi susținută teoria rezistenței gonococilor față de sulfamide.

În epididimite blenoragice în cele 45 cazuri publicate, tratamentul

cu Ultraseptyl dă concomitent cu aplicarea compreselor locale rezultate vădite. În general deja în a 3-a zi după 12 tablete, bolnavii devin afebrili, în ziua 5-a epididimul devine palpabil cu reducerea sensibilității. Urina devine clară în paharul al 2-lea, primul pahar mai conține câteva filamente. În secrețiile luate a 5-a zi se găsesc puține leucocite, celule epiteliale, gonococi nu se găsesc. Dintre 45 de bolnavi 8 au primit 2 atacuri de Ultraseptyl, cu o pauză de 6 zile între ele, după cari secreția nu mai conținea gonococi.

În artritele blenoragice tratamentul a fost asociat cu băi calde și cu comprese locale. După primul atac bolnavii pot mișca articulația fără dureri. Tot așa tratamentul este eficace în cistite, Cowperite, în ulcer crural și șancru moale.

Situația este cu mult mai delicată în cazul de prostatită din cauză că, pe de o parte e vorba de obicei de o infecție veche de 1—2 luni, pe de altă parte stadiul supra acut cu retenție de urină și fecale împiedică decursul rapid al vindecării. Mai ales la acești bolnavi numai după al 2-lea atac s'a putut ajunge la dispariția gonococilor din secreție. În ori ce caz însă Ultraseptylul asociat cu băi calde de șezut în 6—8 zile reduce tumefierea prostatei inflamate dela mărimea unui ou la mărimea unei nucii.

În blenoragia femeilor 92 cazuri au fost bine studiate. Dintre aceste cazuri 31 cu uretrită go., 49 uretrită cu endometrită go., iar 12 erau cu Bartolină go. Cazurile erau aproape fără excepție în stadiu subacut sau cronic. Pentru a putea fi judecat în mod just acțiunea medicamentului, bolnavele în afară de spălături cu hipermanganat de potasiu n'au primit alt tratament local sau general. În cursul tratamentului din secrețiunile luate zilnic deja în ziua 4-a, 5-a se constată dispariția gonococilor. În secrețiunile cervicale ei dispar după 7—8 zile. În adnexite febra dispăre după 4—5 zile de tratament, durerea și sensibilitatea se reduc la minimum. În toate cazurile la o săptămână după ultimul atac s'a făcut provocația cu rezultat negativ. Excepție formează 3 cazuri, la cari după al 3-lea atac secrețiunile nu mai conțin gonococi.

ULTRASEPTYLUL ÎN TRATAMENTUL AFECȚIUNILOR PNEUMOCOCICE

Dat fiindcă Ultraseptylul a fost preparat în parte cu scopul de a trata afecțiunile pneumococice s'a experimentat acțiunea lui la sugari în 54 cazuri de gripă, 21 cazuri de pneumonii, iar la copii mai mari în 18 cazuri de gripă cu complicațiuni pneumococice. Pentru a observa acțiunea Ultraseptylului în aceste cazuri s'a dat o deosebită atenție evoluției tabloului clinic. S'au făcut concomitent și examinări bacteriologice și sangvine.

În gripă rezultatele au fost frapante, în cele mai multe cazuri deja după prima zi de tratament. Simptomele subiective, ca moleșala, durerea de cap, au cedat după primele doze sau s'au ameliorat simțitor. Temperatura scade în a 2-a, 3-a zi și după oscilațiuni de câteva zile revine la normal. Fenomenele inflamatorii naso-faringo-laringiene în 3—5 zile retrocedează atât de pronunțat încât nu mai necesită tratament. Accentuăm lipsa absolută a complicațiilor. Acest fapt este cu atât mai remarcabil, cu cât de știe, că la sugari — dintre cari s'au recrutat cei mai mulți bolnavi, — gripa se complică foarte frecvent cu otită sau cistită.

În pneumoniile acțiunea favorabilă a Ultraseptylului s'a arătat tot prin scăderea rapidă a febrei prin scurtarea bolii și prin reducerea complicațiilor. În cele mai multe cazuri temperatura de 39—40° în ziua 2—3 scade până la mici subfebrilități, cari durează până la vindecarea completă. Concomitent cu scăderea febrei se ameliorează starea generală a bolnavilor, dispneea dispare. Fenomenele locale — controlate prin examinări fizice și radiologice — în toate cazurile dispar în 5—7 zile prin rezorbție completă. Deci vindecarea pneumoniilor se prescurtează foarte mult prin tratamentul cu Ultraseptyl. Examinările bacteriologice în cazurile de mai sus au dat următoarele rezultate: În secrețiunile nasofaringiene ale bolnavilor de gripă s'a găsit în 94% pneumococi, pe lângă cari s'a pus în evidență bacili Pfeiffer, strepto, stafilococi și micrococcus cataralis. În cazurile de pneumonie în fiecare caz s'a putut evidenția pneumococi. În 28% din grupul I., în 17% din grupul II., 34% din grupul III., în 11% din grupul IV. Combinații erau în 5—5% între grupurile 1 și 2 respectiv 2 și 4.

ULTRASEPTYLUL ÎN MENINGITELE MENINGO-COCICE

După introducerea sulfamidelor în terapeutică s'a modificat în mod remarcabil tratamentul meningitelor. Eficacitatea tratamentului este demonstrată în modul cel mai eclatant prin reducerea mortalității la 2,8% față de 50% a cazurilor tratate cu ser antimeningococic, ceea ce înseamnă, că din 75 de bolnavi numai 2 au murit, însă nici aceste cazuri nu din cauza ineficienței Ultraseptylului, ci din cauza, că nu s'a putut administra medicamentul în cantități suficiente din cauza vărsăturilor și diareilor. În decursul tratamentului în 85% a cazurilor febra scade în a 2-a, 3-a zi de tratament cu Ultraseptyl în mod critic, mai rar după 3—4 zile în mod litic.

Paralel cu scăderea febrei simptomele meningeale și paralizile precoce regresează, bolnavii cari au fost supuși tratamentului într'o stare de obnubilăție sau de inconștiență în 2—3 zile au recăștigat conștiința, iar în a 5-a, 6-a zi de tratament au părăsit patul. Aceleaș schimbări se produc în lichidul cefalo-rachidian, care în prima zi a fost purulentă, în a 2-a, 3-a zi devine mai puțin tulbure, iar după a 4-a, 5-a zi se clarifică complet. Frotiurile luate înainte de tratament erau pline de meningococi, în a 5-a, 6-a zi de tratament mediile însămânțate cu L. c. r. au rămas sterile. Tensiunea lichidului scade într'o săptămână la normal. Numai în cazurile de meningite inveterate metastatice și recidivante și meningite a sugarilor rezultatele au fost mai slabe. Numai în 5% a cazurilor se observă recidive, cari după un nou atac de Ultraseptyl dispar.

MODUL DE ÎNTREBUINȚARE A ULTRASEPTYLULUI

În blenoragie și complicațiile blenoragiei se fac atacuri de 3—5 zile cu doze zilnice de 3x2 tablete, de câte 0.50 gr. După retrocedarea fenomenelor acute începem un tratament local cu hipermanganat de potasiu 1:10000. Dacă procesul nu s'ar vindeca după primul atac, după o pauză de o săptămână repetăm atacul.

În pneumonie și afecțiunile pneumococice doza inițială este 4 tablete

de odată, după aceasta 2 tablete la 4 ore. Sistem tratamentul cu 48 ore după afebrilitate. Dacă după 6 zile de tratament nu se pot observa ameliorări, nu mai continuăm tratamentul.

În meningită în primele 2 zile dăm 4x2 tablete, apoi 3 zile următoare 3x2 tablete. În caz de recidivă sau metastaze, după o pauză de o săptămână facem o nouă cură de atac. Persoanelor lipsite de cunoștință li se vor administra tablete sub formă de microclisme înalte.

La copil se face după tabela de mai jos:

Vârsta:	1—6 luni	6—12 luni	1—2 ani	2—5 ani	5—12 ani
Doza:	3x¼ tabl.	3x½ tabl.	4x½ tabl.	3x1 tabl.	3x1½ tabl.

OBSERVAȚIUNI CLINICE

H. D. de 18 ani, necăsătorit, comerciant. În antecedente heredo-colatiale nu prezintă nimic important. Neagă afecțiunile infecto-contagioase și venerice. Boala actuală a debutat în ziua de 1. Mai 1940., când bolnavul acuză pe canalul uretral o mâncărimă urmată de usturime și la câțva timp se însoțește de o scurgere gălbue. Scurgerea se continuă în fiecare zi, iar la început acuză dureri ușoare în regiunea ingvinală dreaptă. Starea prezentă la 15. V. 1940.: bolnavul e normal dezvoltat, bine nutrit. Pielea și mucoasele nu prezintă nimic de remarcă. Ganglionii măriți de volum în ambele regiuni ingvinale. Sistemul nervos, aparatul respirator, circulator, digestiv nu prezintă nimic de remarcă. R. W. negativă. În urină albumina, puroiu și zahăr negative: La proba cu 2 pahare, primul pahar e tulbure, al doilea clară. Dg. Uretrită blenoragică anterioară. În secrețiunile uretrale se găsesc gonococi atât intra, cât și extra celulari. De la 15. Mai până la 4. Aprilie bolnavul e tratat cu spălături uretrale 1:10000 Surfen zilnice. Începând cu ziua de 22. Aprilie spălăturile sunt asociate din 2 în 2 zile cu inj. i. v. de tripaflavină 5 cc. Însă încă în ziua de 3. Iunie secreția uretrală se menține, în frotiu se găsesc gonococi atât intra, cât și extra celulari. În ziua de 4. Iunie bolnavului i-se administrează o cură de atac cu Ultraseptyl 3x2 tabl. zilnic. După 3 zile de tratament gonococii dispar din secreție. Concomitent se ridică treptat concentrația Surfenului până la 1:5000. În ziua de 12. Iunie se începe a 2-a cură de atac cu Ultraseptyl. Examinările repetate zilnice sunt go. negative. În ziua de 18. Iunie se încep provocări de nitrat de argint ¼ %, în ziua de 20. cu ½ %, în ziua de 21. ¾ %. Rezultatul go. negativ persistă și după aceste provocări. În ziua de 22. Iunie se face un control uretrosopic, provocare cu bere. În ziua de 23. Iunie bolnavul părăsește clinica vindecat.

M. I., 27 ani, necăsătorit, tapițer. Antec. heredo-col., fără importanță. Antec. pers. în 1935 enterită și malarie. Boala actuală datează de o lună. când la 3 zile după un contact sexual apare o secreție uretrală mucopurulentă. Un medic face dg. de uretrită go. și-l tratează cu spălături și cu uliron. După 4 zile de tratament observă tumefierea bruscă roșie dureroasă a hemiscrotului drept. Cu aceste fenomene se tratează particular până la 2. Iunie, când observă tumefierea dureroasă a glesnei. Starea prezentă în ziua de 7. Iunie: bolnavul mijlociu nutrit și dezvoltat. Pielea, mucoasele și ganglionii normali. R. W. negativă. În urină nu se găsesc nici albumină, nici puroiu sau zahăr. Secreția uretrală e abon-

dentă sero-purulentă. Urina e tulbure în amândouă pahare. Articulația tibio-tarsiană dreaptă tumefiată, în special pe fața sa externă. Tumefacția este roșie caldă, dureroasă mai ales la mișcări și în poziție verticală. Mișcările active și pasive sunt reduse. Intră în clinică în ziua de 7. Iunie. În prima zi primește 0.10 cc. vaccin Cantacuzino, după care face a reacție termică de 40°. În ziua de 9. Iunie începe a cură de atac cu Ultraseptyl, concomitent cu o doză de Roentgen pe articulația bolnavă. Intravenos i-se administrează la intrare 5 cc. tripaflavină. În ziua de 18. Iunie primește a doua doză de R., după 18 tablete de Ultraseptyl se observă o ameliorare remarcabilă.

C. N., 38 ani, căsătorit, gardian. Ant. heredo-colaterale fără importanță. În antecedente personale neagă bolile infecto-contagioase. În 1931 a contractat o blenoragie, care a fost totală și vindecată. Boala actuală debutează la începutul lunii Aprilie 1940., când la 6 zile de un contact sexual apare o scurgere purulentă uretrală asociată cu usturimi violente în timpul micțiunii. În 20. Aprilie apare a roșeață, apoi ulceratie pe foița internă a prepuțului cu dureri la acest nivel. După 4—5 zile observă apariția unor mici tumorete dureroase în ambele regiuni ingvinale. Cu aceste fenomene intră în clinică în ziua de 23. Mai 1940.. Starea prezentă: mijlociu nutrit și dezvoltat. Pielea și mucoasele normale. Ganglionii ingvinali de ambele părți, în deosebi la stânga sunt măriți, formând câte un pachet de mărimea unui ou, de consistență dură, dureros la palpare. Tegumentele suprapuse prezintă o reacție inflamatorie. Penisul tumefiat. Prepuțul redus în poziția de semiparafimoză. În șanțul balanoprepuțial se pot observa mai multe leziuni ulcerose de diferite mărimi, cu margini neregulate, subminate cu suprafață anfractuoză, acoperită de puroiu, dureroasă la atingere, cu o bază moale neinfiltată. Urina tulbure în amândouă pahare. La intrare și la 3 zile după acesta, bolnavul primește 0.5, respectiv 1 cc. Dmelcos, după care face a reacție termică de 39,5°. I se fac zilnic pansamente locale cu vazelină boricată și compresă cu sulfat de cupru ½%, iar pe bubonii șancroși se aplică comprese cu acetat de plumb. 6 zile după intrare bolnavul începe cura de atac cu Ultraseptyl. Concomitent, cu acest tratament însă bolnavul având R. W. intens pozitivă, primește un tratament specific. În ziua de 11. Iunie ganglionii ingvinali inflamați sunt pe cale de regresie. Părăsește clinica în ziua de 13. Iunie 1940., secreția uretrală ne mai conținând go., iar din punct de vedere al stării generale și al celorlalte leziuni ameliorat.

G. S., 34 ani, căsătorit, minier. Antecedente heredo-colaterale fără importanță. În antecedente personale neagă bolile infecto-contagioase și venerice. Boala actuală datează de 10 zile și a debutat după 3 zile dela un contact sexual. Bolnavul acuză la început a senzație de mâncărime pe canalul uretral și observă o scurgere sero-purulentă în cantitate mică la început, apoi mai abondentă. La 3 zile după apariția scurgerii tegumentele penisului se tumefiază, prepuțul nu poate fi tras peste gland și e foarte sensibil la palpare. Cordonul ingvinal stâng se palpează ca o linie dură, nedureroasă. Starea prezentă în ziua de 31. Mai 1940.: Bolnavul normal dezvoltat, mijlociu nutrit. Pielea, mucoasele, ganglionii nu prezintă nimic de remarcat. R. W. negativă. În urină nu se găsește albumină, puroiu, zahăr, la proba cu 2 pahare, urină tulbură în primul și clară în al doilea pahar. În ziua intrării se fac spălături uretrale cu hipermanganat 1:10000 până în ziua patra, când se începe prima cură de

atac cu Ultraseptyl. In ziua a 8-a dela intrare gonococii dispar din secreție. Parăsește clinica vindecat.

B. I., 24 ani, după contact sexual in a 4-a zi apare a scurgere uretrală, urina tulbure in primul pahar și clară in al doilea. Imediat se administrează 2 tablete de Ultraseptyl, a 2-a zi scurgerea aproape dispare. Urina clară in amândouă pahare. Gonococii din secreție aproape disparuți. Secreția este mai mult mucoasă. După cura de atac și cu spălături zilnice cu hipermanganat, bolnavul se vindecă fără recidivă in 10 zile.

D. G. de 25 ani mecanic. Antec. heredo-colaterale și personale fără importantă. Boala actuală datează de 12 zile, debutând brusc cu scurgere uretrală muco-purulentă, cu 5 zile dela un contact sexual. In ziua 10-a bolii bolnavul prezintă frisoane temperatură și dureri vii in regiunea testiculară.

Starea prezentă: in ziua de 28 Maiu 1940. Bolnavul de constituție normală, bine nutrit. Pielea, mucoasele nu prezintă nimic de remarcă. La examenul aparatului uro-genital pielea scrotului apare roșie inflămată. La palpație testicolul drept, epididimul și cordonul spermatic măriti de volum și dureroși. La tușeul rectal prostata mărită de volum și dureroasă la presiune. Urina tulbure in amândouă pahare. La examenul secreției uretrale găsim leucocite, celule epiteliale și gonococi intra și extracelulari. R. W. negativ. Albumină negativ.

Dg. uretrită blenoragică totală și orchiepididimita. Tratament: 2 cure de atac cu Ultraseptyl cu pauză de 4 zile. Comprese locale. A patra zi gonococii dispar din secreție, urina se clarifică, testicolul regresează.

In ziua a 11-a de tratament se încep provocațiile cu lapis, sonde, masaj prostatic. Secreția rămâne go. negativ, până la vindecare completă.

D. E. 37 ani comerciant. Antecedente fără importanță. Boala actuală debutează inainte cu 20 zile, prin mâncărime in uretră și scurgere purulentă după 4 zile dela un contact. 15 zile după debut are dureri vii in regiunea anală. Starea prezentă: Bolnavul de constituție normală țesutul celulo-adipos păstrat, țesutul muscular bine dezvoltat, sistemul osos intact. La examenul clinic al plămânilor, cord, rinichi nimic deosebit. La examenul aparatului genito-urinar constatăm o scurgere uretrală de culoare albă-gălbuie. La tușeul rectal prezintă o tumefacție difuză a lobilor prostatici cu predominență de partea dreaptă, de mărimea unei mandarine, de consistență dură uniformă și sensibilă la palpare.

La examenul secreției uretrale găsim numeroase leucocite, celule epiteliale și gonococi intra și extracelulari. R. W. negativ. Albumina negativ.

Urina tulbure in amândouă pahare. Dg. Uretrita blenoragică totală. Prostatită.

Bolnavul primește 2 cure de atac cu Ultraseptyl, cu pauză de 6 zile. Gonococ negativ in frotin in a 5-a zi, urina se clarifică, iar scurgerea diminuează. Arzberger, supozitori. Provoacăte cu lapis, masaj prostatic in ziua a 16-a a tratamentului. Sondă până la No. 26. Bolnavul se vindecă complet.

H. T. de 6 ani. Subfebril in ziua de 5 Maiu 1940. Catar naso-faringian. Asupra plămânilor respirație înăspriată. In ziua următoare frison urmat de temp. de 40,5°. La examinare dispnee pronunțată, anemie,

astenie, puls moale. La percuție asupra lobului superior drept pulmonar matitate, la ascultație bronhofonie și raluri. La examenul radiologic lobul drept superior infiltrat intens hilul stâng pronunțat. Numărul globulelor roșii 4,100.000. Hgb. 85%. Examenul bacteriologic: pneumococi și streptococi. Tratament: 3×1 tabl. Ultraseptyl, analeptice și de 2 ori comprese cu muștar. În ziua 2—3—4-a de tratament temperatura e 37,8—38,2—37,5°. În ziua a 5-a devine afebril. La examenul fizic în ziua a 5-a: asupra lobului superior drept matitate la percuție, iar la ascultație raluri multiple. La examenul radiologic vârful drept pulmonar e clarificat. În ziua a 9-a erepitația dispăre. La ex. R. infiltratul pneumonic dispărut complet. Tabloul sangvin: globule roșii 3.900.000. Hgb. 80%. Vindecare fără complicație.



C O N C L U Z I U N I

1. Introducerea Ultraseptylului în terapeutică înseamnă îmbogățirea mijloacelor terapeutice, cari ne stau la dispoziție pentru combaterea infecțiilor cauzate în primul rând de pneumo-gono și meningococ.

2. Ultraseptylul, 2 p.-amino-benzolsulfamido 4 metilthiazolul este foarte bine tolerat din partea organismului, atingând în sânge în timp scurt concentrație foarte ridicată, neproducând fenomene secundare neplăcute, intoxicații sau efecte cumulative.

3. Efectul terapeutic se manifestă prin procentul mărit de vindecări, prin scurtarea timpului de tratament și prin evitarea complicațiilor.

4. Ultraseptylul vindecă toate fazele blenoragiei, împiedică trecerea procesului la uretra posterioară, determină dispariția rapidă a gonococilor din secreție. În blenoragie se administrează sub forma unui tratament de atac, dându-se timp de 4 zile, de 3 ori câte 2 tablete pe zi. Al doilea atac urmează după o pauză de 4—7 zile.

5. În pneumonii și bronhopneumonii determină defervescentă în 1—3 zile, ameliorează starea subiectivă cât și simptomele clinice și radiologice, deci prescurtează boala și evită complicațiile.

6. În meningită cerebro-spinală epidemică s'au observat rezultate terapeutice deosebit de bune cu Ultraseptyl, unde pe lângă influențarea tabloului clinic grav se obține o reducere însemnată a mortalității acestei boli.

7. Rezultate încurajatoare s'au observat deasemenea în ulcer crural și șanceru moale.

Văzută și bună de imprimat.

Decanul facultății:

ss. Prof. Dr. I. DRĂGOIU

Președintele tezei:

ss. Prof. Dr. V. BOLOGA

BIBLIOGRAFIE

1. Anghel Daniel: Sulfamidoterapie. Románia Medicală. 1. Iun. 1939.
2. Anwil—Davies: Sulfamidele în infecțiile gonococice. Brit. Med. J. 11. Sept. 1937., pag. 553.
3. Boda Ferenc: Ultraseptyl alkalmazása meningitis pneumococicánál és cerebrospinalis epidemiciánál. Bud. Orv. Ujság, 1940. Nr. 17.
4. Brule, Hilemand et Vilde: Rhumatisme gonococique et sulfamide. Soc. Med. des Hopiteaux. 10. Dec. 1937.
5. D. Bauvet: Le mode d'action du paraamino-phenil-sulfamides et les dérivés azoïques dans les sep. exp. streptococ. Presse Med. 5. Iun. 1937.
6. Domagk: Ein Beitrag zur Chimioterap. der Bakt. Infect. Deutsche Med. Woch. 1935., Nr. 7., pag. 250.
7. Forneau: Annales medico-chirurg. tom. III. 3. Mart. 1938.
8. Horváth K.: Ultraseptyl a kankó és szövödményeinek kórházi kezelésében. Bőrgyógyászati, urológiai, venerológiai szemle, 1940. Nr. 1.
9. Ivánovics: Sulfatiazol hatása a kísérletes pneumococcus fertőzésre. Orvosi Hetilap, Nr. 12. din 23. Mart. 1940.
10. Janik K.: Gyermekkori légi hurutok gyógykezelése Ultraseptyllyel. Gyógyászat, Nr. 2., 1940.
11. Katz—Galați: Blenoragie.
12. Levaditi și Waismann: Presse Medical, 25. Dec. 1935., pag. 2097.
13. Lini G.: Ultraseptyllyel szerzett tapasztalatok a gonorrhoea chemotherápiájában. Magyar Urológia, 1939., Nr. 6.
14. R. L. Mayer: Recherches sur les mecanisme de l'action anti-streptococique des phenilamines sulfamidées, Biol. Med., Nr. 74., Paris, 1934., pag. 75.
15. Molitor I.: Meningitis cer. sp. ep. járványnál Ultraseptyllyel elért eredmények. Gyógyászat, 1940., Nr. 16.
16. Németh P. és Elek S.: Ultraseptyl Chinoin a kankó gyógyításában. Bud. Orvosi Ujság, 1939., Nr. 46.
17. Popescu Párvu: Afectiunile gonococice și tratamentul lor cu Dagenan. Teză Nr. 1556. Buc. 1940.
18. Prels K.: A gonorrhoea gyógyítása Ultraseptyllyel. Gyógyászat, 1940., Nr. 2.
19. Tătaru C.—Pop L. și Cirlea P.: Contribuțiuni la chimioterapia blenoragiei. Clujul Medical, 1. Nov. 1938.
20. Whitby: Bestimmung und Wirksamkeit—Lancet, 1937., Nr. 5939., pag. 1517.