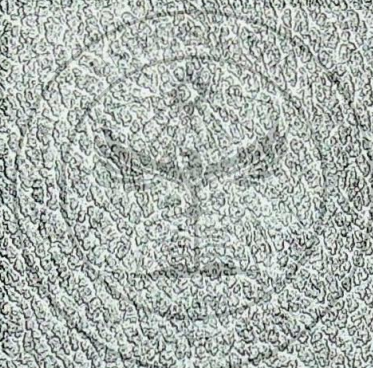


CV 2359

1957



Zarāvska Eugenia

CU 2359

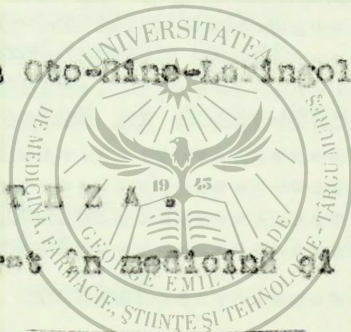
UNIVERSITATEA "REGELE FERDINAND I." CLUJ-NAPOCA

FACULTATEA DE MEDICINA.

ga 56

No. 1751

Sulfamido-terapie în Oto-Rino-Laringologie.



pentru doctorat în medicină și chirurgie.

INST. MED. FARM. TG-MUREȘ
ORV. IUD. GYOGYSZ. INT. NYH.
Bibl. Centrala-Központi Könyvtár
Lelt. sz. <u>44600</u> ⁹⁵

24 MAY 2005

Prezentată și susținută
în ziua de _____
de Zarevska Eugenia
fost externă titulară la
Clinicile Universității.

1940

UNIVERSITATEA "REGHELE FERDINAND I", C L U J-SIBIU.

FACULTATEA DE MEDICINA.

Decan: Domnul Prof.V.Papilian.

Profesori:

Clinica Stomatologiei.....	Prof.Dr.	Alexan I.
Bacteriologie.....	" "	Baroni V.
Farmacologie și Farmacognozie.....	Supl."	Baroni V.
Fiziologie Umană.....	Prof."	Benetato Cr.
Fizică Medicală.....	Conf."	Bărbulescu N.
Istoria Medicinii.....	Prof."	Bologa V.
Patologie generală și experimentală	" "	Botez M.
Clinica Oto-Rino-Laringologiei.....	" "	Buzoianu Gh.
İstologie și Embriologie Umană.....	" "	Drăgoiu I.
Semnologie Medicală.....	" "	Doia I.
Clinica Ginecologiei și Obstetricii	" "	Grigoriu Cr.
Clinica Medicală.....	" "	Hayegana I.
Medicina Legală.....	" "	Kernbach M.
Clinica Oftalmologiei.....	" "	Mihail D.
Clinica Neurologiei.....	" "	Minea I.
Igienă și Igienă socială.....	" "	Moldovan I.
Chimia Biologiei.....	" "	Agr.Zolog M.
Radologie Medicală.....	" "	Manta I.
Anatomia descriptivă și topografică	" "	Negru D.
Clinica Chirurgică.....	" "	Papilian V.
Medicina operatorie.....	" "	Pop Alex.
Clinica Infantilă.....	" "	Popoviciu Gh.
Biologie Generală.....	" "	Racoviță E.
Balneologie.....	" "	Sturza M.
Chimie.....	" "	Seodreanu S.
Clinica Dermato-Venerică.....	" "	Tătaru C.
Clinica Urologică.....	" "	Toposu E.
Clinica Psihiatrică.....	" "	Ureche C.
Anatomia Patologiei.....	" "	Vaciliu T.

UNIVERSITATEA "REGHELE FERDINAND I", C L U J-BIBIU.

FACULTATEA DE MEDICINA.

Decan: Domnul Prof. V. Papilian.

Profesori:

Clinica Stomatologică.....	Prof. Dr.	Aleman I.
Bacteriologie.....	" "	Baroni V.
Farmacologie și Farmacognozie.....	Supl.	Baroni V.
Fiziologie Umană.....	Prof.	Benetato Cr.
Fiziologie Medicală.....	Conf.	Bărbulescu H.
Istoria Medicinii.....	Prof.	Bologa V.
Patologie generală și experimentală	" "	Botez M.
Clinica Oto-Rino-Laringologică.....	" "	Buzoianu Gh.
Istologie și Embriologie Umană.....	" "	Drăgoiu I.
Semiologie Medicală.....	" "	Doia I.
Clinica Ginecologică și Obstetrică.....	" "	Grigoriu Cr.
Clinica Medicală.....	" "	Harigeanu I.
Medicina Legală.....	" "	Kernbach M.
Clinica Oftalmologică.....	" "	Mihail D.
Clinica Neurologică.....	" "	Minea I.
Igienă și Igienă socială.....	" "	Moldovan I.
Chimie Biologică.....	" "	Ag. Zolog M.
Radiofizică Medicală.....	" "	Manta I.
Anatomia descriptivă și topografică	" "	Negru D.
Clinica Chirurgică.....	" "	Papilian V.
Medicina operatorie.....	" "	Pop Alex.
Clinica Infantilă.....	" "	Popoviciu Gh.
Biologie Generală.....	" "	Răcoviță E.
Balneologie.....	" "	Sturza M.
Chimie.....	" "	Secăreanu S.
Clinica Dermato-Venerică.....	" "	Tătaru C.
Clinica Urologică.....	" "	Toposu M.
Clinica Psihiatrică.....	" "	Ureche G.
Anatomia Patologică.....	" "	Vaciliu T.

facultatea



Juriul de susținere.

Președinte: Domnul Prof. Gheorghe Buzoianu.

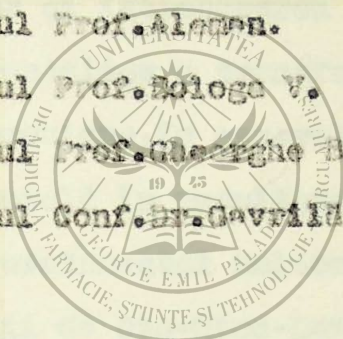
Membrii: Domnul Prof. Sturza.

Domnul Prof. Alagon.

Domnul Prof. Bolog V.

Domnul Prof. Gheorghe Benedato.

Supleant: Domnul Conf. Dr. Gavrilă Ion.



P R E F A T A.

Prin lucrarea de față, vreau să accentuez
marea importanță pe care o prezintă descoperirea
sulfamidelor și introducerea lor în terapia micro-
biană, care constituie o transformare radicală în te-
bolilor microbiene, în general și mai ales schimba-
rea fundamentală în rezultatele obținute până în
prezent în tratamentul multor boli în domeniul
specialității de Oto-Rino-Laringologie de o însem-
nătate covârșitoare. -

Ați fi dorit să fac o expunere mai lar-
gă a subiectului meu, cu atât mai mult cu cât în
calitate de fostă externă a Clinicii de speciali-
tate de nas gât și urechi sub conducerea D-lui
Prof. George Buzoianu, am avut destule cazuri când

aceasta terapie a dat rezultate miraculoase.-

Noi însă, celor ce ne-a fost dat ca printr-o nedreptate strigătoare la cer să fim departe de tot ce ne-a fost drag - Clujul orașul școlăriei noastre, cu Clinicile amenajate după cele mai moderne pretenții - să fim mândri numai cu atât că suntem învățăceii celor ce și-au dus faima și peste hotare - să ne facem lucrările atât de modeste, în cumințe pământului Ardelean - Sibiu.-

Căndul nostru este și va rămâne veșnic acolo - nu prea departe - unde ne-am adăpat din izvoarele veșnic proaspete - mari - și din a căror prinos s'au însățat și mulți streini.-

D-lui Profesor Buzoianu, exprim sentimentele mele de recunoștință pentru îndrumările și cunoștințele atât de necesare formării mele în Clinica D-Sale.-

D-lui Asistent Dr.Stefan Gârbea, multă

recunoștință și mulțumiri, pentru sprijinul și în-
telegerea care mi-a acordat-o cu spiritul larg a
D-șale, cu marea bunăvoință și noblețe sufleteas-
că în tot timpul studiilor mele.-



INTRODUCERE.

Nouă chimio-terapie cu substanțele sulfamide pe care o aplicăm în tratamentul multor boli microbiene de ramură Oto-Rino-Laringologică, nu ne procură numai fapte izolate. Ea e capabilă să ne dea bune rezultate, în proporția care constituie sancțiunea clinică de valoare veritabilă a acestei noi chimioterapie. Vindecările obținute până în prezent în boli a căror prognostic a fost așa de obscur - a obligat pe medicii specialiști de nas gât și urechi să întrebuițeze - excluzând celelalte medicamente - chimioterapia cu substanțele sulfamide.-

Importanța considerabilă a substanțelor sulfamide în prevenire și tratamentul curativ a bolilor microbiene, de specialitate Oto-Rino-Laringologică ne obligă a expune atât cât e posibil, cunoștințele actuale a acestui subiect.-

În anul 1932 Ehrlein, Mietzsch și Klerer au sintetizat o sulfamidă azoică numită clorhidrat de

sulfamido criscoidină sau prontosyl.-

În 1935 Domagk a anunțat, în calitate de biolog și experimentator a acestei chimioterapii, anumite perspective necunoscute încă.-La o epocă când nimeni nu se aștepta la un progres imediat, cercetările experimentale antimicrobiene, făcute de autorul suscitată și confirmate de Levaditi au surprins toată lumea medicală. În urma atenției tuturor a fost atrasă de calitatea acestui nou medicament.-

S'au creat foarte rapid un mare număr de corpi derivați din prontosyl - special rubiazolul care este un carboxi - sulfamido crisciodină.-

Atât prontosylul cât și rubiazolul care formează primii compuși azoici, sunt substanțe colorate.-

Mai târziu, în cursul anului 1935 Tréfouel Hitti și Bowet au susținut părerea că acțiunea bactericidă a acestor produse aparține nucleului special para-amino-fenil sulfamidă care intră în formule lor. Pentru susținerea acestor concepții, ei au

adus o serie de argumente însă problema rămâne încă discutată sub acest punct de vedere.-

Un lucru e sigur că para-amino-fenil-sulfamidă posedă o acțiune bactericidă sigură contra diverșilor microbi ca: streptococ, meningococ, gonococ și pneumococ.-

Para-amino-fenil-sulfamidă e un corp alb. Din cauza proprietăților sale bacteriolitice evidente e actual extrem de utilizat. În diferite țări a primit multe sinonime : para-amino-fenil-sulfamidă, para-amino-benzen-sulfamidă, sulfamidă-amino-sulfamidă, 1162 F, sulfamidă sulfanil-amidă.-

Diferiți fabricanți au dat numiri diferite ca: septoplax, supron, prontosyl alb, sulfon-amidă F, prontosylin, streptocid, protalbin.-

Primele încercări terapeutice în Oto-Rino-Laringologie aparțin natural, primilor compuși sulfamidați - cele colorate.-

În Franța, o vindecare a unei meningite otice de natură streptococică, prin rubiazol luat pe cale

orală și intravenoasă au inaugurat un început
plin de promisiuni în chimio-terapie streptococică.

În același timp s'a constatat rezultate excele-
nte în terapia multor boli a patologiei generale:
erizipel, flegmoane, infecții puerperale și alte in-
fecțiuni de natură streptococică, prin terapie cu
substanțele azoice sulfamidate.-

Toate cercetările întreprinse, au căutat să de-
monstreze că diversele sulfamide azoice au o ac-
țiune curativă prin intervenția lor în lupta din-
tre microbi și mijloacele de apărare a organizmu-
lui.-

La nivelul celulelor organismului, sulfamidele
azoice se plasează ca un principiu activ - protidă
sulfuroasă - care se opune la capsularea strepto-
cocului. Ori, streptococul lipsit de capsulă să de
apărare devine mai ușor fagocitat.-

Mai târziu Levaditi și Veisman au observat că
sulfamidele neutralizează toxina streptococică. Fe-
lul de acțiune a substanțelor sulfamide în procesul

de vindecare a infecțiunilor microbiene e mult complicat având rol anticapsulogenetic și antitoxic. Rolul anticapsulogenetic e foarte evident în laboratoare în prezența pneumococului. Tréfouel Hitti și Bovet au ajuns la concluzia că funcțiunea azoică (colorată) nu e indispensabilă acțiunii sulfamidelor și în adevăr activ s'are nucleul para-amino-sulfamidă-fenil de unde posibilitatea de preparare a substanțelor necolorate albe, care au o acțiune bactericidă mai mare. -

Părerile majorității autorilor este, că substanțele sulfamidate albe acționează în vivo cât și în vitro printre care se citează substanța 1162F. Cele colorate acționează numai în vivo. Aceste din urmă poate au o acțiune și în vitro numai atunci când în prealabil au obținut ruptura grupării para-amino-fenil-sulfamidă, pe care organismul o redă spontan în vivo. În consecință substanțele azoice nu sunt active prin faptul, că ele eliberează grupul

bactericid - ceeace organismul face singur.-

In rezumat rezultatele cele mai bune au fost obținute de terapia substanțelor albe. Intre aceste două produse există o diferență importantă de acțiune și în același timp și una în gradul de toxicitate.-

Studiul experimental a sulfamidelor.

Primele studii experimentale a substanțelor sulfamidate au fost efectuate cu cele din seria colorată la fel ca și cele clinice.-

Sulfamidele rozale aplicate la goareci albi, pe cale bucală sau subcutană, au apărut animalul de o serie de infecțiuni, totdeauna mortale, produse prin inoculare streptococului hemolitic virulent.-

Pentru o mai bună evidențiere a efectului acestei substanțe, goareci utilizați au primit o doză de o sută ori mai mare ca cea mortală, de cultură de streptococi, care omorâș animalul în 48 ore.-

In alte cercetări au întrebuințat meningococul inoculat pe cale peritoneală la goareci obiș-

nând aceleași rezultate. Infecțiunile cu streptococ viridanti sunt cele care prezintă cea mai mare rezistență la acțiunea sulfamidă. Cercetările de laborator la șoareci au demonstrat o eficacitate importantă a derivatului sulfamidat 1399F. în raport cu pneumococul. S'a observat că sulfamidele sunt mai puțin toxice la animalele de laborator. După Hitti și Simon dozele tolerate sunt de 0.10 grame pentru un șoarece de 20 grame și de 2 gr. pentru 1. kgr. epure. La fel doza bactericidă de sulfamidă albă pare să fie de 20 ori inferioară celei toxice.-

E interesant să notăm constatățile că animalele de laborator sunt mai mult protejate la inocularea streptococului, cu sulfamide când streptococul e mai virulent. Aceasta se poate explica printr'un anumit fel de activitate mai intensă a sulfamidei în prezența streptococului, germen de regulă virulent. În raport cu eficacitatea substanței, înaintea altor germeni normal mai puțin activi ca streptoco-

cul. Această constatare a putut să fie făcută într'un caz unde ineficacitatea sulfamidului a fost explicată printr'o chimio-rezistență specială a streptococului la medicament.-

Modul de acțiune.

Mecanismul intim al acțiunii de liză microbiană e încă departe de a fi precizat. Părerea mai multor autori este că acest corp mic nu acționează direct. Organismul se face activ, sau printr'un proces de oxidație sau printr'unul de reducere la nivelul celulei vii. Singur grupul amino-benzen-sulfamid-oxidat și hidroxil amin sunt agenți bactericizi. Încă acești compuși au fost greu de dozat în sânge și eliminarea nefăcându-se sub această formă. În-țâ de ce Mayer a preparat o serie de corpuri amino-și nitro-derivate din grupul amino-benzen-sulfamidă a căror acțiune a fost studiată pe animale.-

S'a constatat că acțiunea a hidroxil-amino-benzen-sulfamidă e in vivo ca și in vitro de o sută de ori mai mare ca acele de amino.-

Derivatele de para-amino-fenil-sulfamidă nu produc stare de imunitate la animale sensibile fiind la infecțiuni inferioare.-

În laborator cât și la clinică substanțele sulfamide sunt cu mult mai active, când sunt administrate în doze suficiente, în cursul debătului infecțiunii. Administrarea trebuie prelungită pentru evitarea unei recidive a infecției.-

Aplicarea clinică.

Înainte de a trece în terapie cu substanțe sulfamide, care interesează infecțiunile din domeniul specialității de Oto-Rino-Laringologie vom expune sumarul importanței ei în patologia generală.-

Aplicația clinică a sulfamidelor azoice, a fost făcută în toate infecțiunile microbiene mai ales cele streptococcice. Acea a fost obținute rezultate bune în tratamentul erizipelului, pleurezicii purulente de natură streptococcică, infecțiuni puerperale și alte septicemii medicale. S'au semnalat cazuri de vindecare a meningitei cerebro-spinale de natură menin-

gonococică prin asociația de seroterapie cu rubiazol. Din cauza puterii bactericide mai mari substanțele albe sunt actual mai puțin întrebuințate în terapia antineorobiană. Infecțiunile streptococice, meningococice, stafilococice, gonococice, colibacillare, bu bacil tific sunt sensibile la aceste substanțe albe. - acțiunea acestor substanțe se caracterizează printr'o polivalență terapeutică. -

În erizipel, eficacitatea substanței albe e aceeași ca și colorate. -

În pneumococile, substanțele albe au o acțiune terapeutică importantă, mai ales în afecțiunile acute și grave. -

În febrele ondulante mulți autori publică rezultate bune. Acțiunea antigonococică a substanțelor sulfamidice albe a fost recunoscută printre primele. Numeroasele lucrări care au apărut în literatură demonstrează acțiunea netă a sulfamidelor față de infecțiunile gonococice și care acțiune acum e înafară de ori și de contestare. -

În septicemiile streptococice, în gangrenele gazoase, a dat rezultate bune. În caz de pleurezie purulentă de natură streptococică, administrarea de substanțe sulfamide albe pe cale bucală și injecții pleurale a adus la vindecare. Calea bucală e preferată pentru ușurința ei de administrare și obținem aceeași concentrație a medicamentului în sânge ca și în alte căi de administrare.-

Aplicația clinică a terapiei sulfamide în domeniul specialității Oto-Rino-Laringologice.-

Infecțiunile microbiene mai ales cele de natură streptococică în specialitatea O.R.L. au înregistrat un efect remarcabil prin introducerea sulfamidoterapiei.-

Mucosa nazală prin faptul că prezintă un teren natural pentru o serie de microbi saprofiți poate în anumite cazuri să servească ca poartă de intrare a acestor germeni, deveniți virulenți.-

Odată microbul ajuns în organism - debutul

septicimiei atenuată sau gravă, este același caracterizat printr'un sindrom infecțios general. După un prodrom de multe ori neobservat apar fenomene grave, frison puternic temperatură $38-40^{\circ}$:-

Infecțiile mai dese sunt date de stafilococi. De același ori și ce furuncul, leziune sau plagă pe mucoasa nazală iritată neglijată poate să ducă la o stafilococie malignă cu un prognostic foarte rezervat. -

Stafilococul prin tenacitatea lui desăseprantă produce metastaze nefectat până la nimicirea bolnavului. Metastazele sunt mai des secundare și oasele le caracterizează este multiplicitate - se succed la un bolnav foarte capricios și neprevăzut. Modul de evoluție e în legătură cu focarul metastaziei. -

Pentru aceste diseminări stafilococii ajută și puterea de rezistență scăzută a organismului. -

Sulfamidoterapia în cazul acesta joacă rolul de a mări rezistența organismului. Compugi sulfamidați azoici ca: prontosyl și rubiazol sau

albi: septoplax acționează printr'un mecanism încă discutat. Unii susțin că sulfamida prepară la nivelul celulelor vii o substanță care exercită o acțiune stimulantă asupra țesutului reticulo-endothelial. Alții vorbesc de o capsulă de protecție a microbului la fel ca și streptococul.-

Orî și care ar fi mecanismul intim al acțiunii rezultatele obținute prin această terapie sunt mulțumitoare, avînd în vedere gravitatea bolii.-

Tot din domeniul patologiei Oto-Rino-Laringologice face parte și septicimia amigdalina care prin evoluția ei constituie o problemă gravă chiar și din punct de vedere medical general. Pentru mai bună înțelegere voui expune pe scurt un caz de septicemia amigdalina internat la Clinica de nas gât și urechi din Cluj, expus de către D-l Prof. Buzoianu în revista științelor de Oto-Rino-Laringologie din anul 1939.-

Bolnav de 27 ani. Debutul sub forma unei amigdalite acute cu febra 38° - 38.5° . În zilele următoare febra i-a aspectul septic: dimineața 36° seara 41° . Starea generală gravă. A patra zi de boală se instalează o adenopatie latero-cervicală stângă. Primele 6 zile de boală, este tratat la domiciliu cu injecție de prontosyl și rubiazol și ser antidifteric. -

Starea generală gravă, obligă internarea bolnavului care prezintă febra $39^{\circ}8$, puls accelerat 108, adenopatie latero-cervicală stângă. La examenul faringo amigdalien se constată o infiltrație periamigdalienă stângă, dând impresia unei periamigdalite flegmonoase. -

După toate simptomele enumerate, stăte cele subiective cât și cele obiective, vedem că suntem în fața unei septicemii amigdaliene. -

În general, cum în majoritatea septicemiilor amigdaliene, unde predomină flora aerobă a strep-

tococului, fără examenul prealabil a hemoculturii în cazul de față s'a aplicat sulfamidoterapia - septoplise în doze masive.-

Septopliseul a fost administrat în doza de 20 tablete la 24 ore. În același timp i s'a făcut bolnavului o incizie la nivelul infiltratului periamigdalian stâng, transfuzii repetate de 200 - 250 cc. sânge, și la sfârșit un abces de fixație cu ulei de terpenină.-

Această terapie combinată a grăbit vindecarea bolii. Dintre toate procedeele de terapie susmențite suntem de părere că credem că tratamentul fundamental ni-l dă substanțele sulfamide și lor se datorează adesea fenomenele grave ca: scăderea febrei, cedarea infiltrației periamigdalice și adenopatiei latero-cervicale. Celelalte mijloace servesc ca tratament - complementar. Avem certitudinea că numai dozele masive sunt active în aceste cazuri.

Una dintre complicațiile cele mai grave din domeniul specialității C.R.L. constituie meningita de natură otică. Aplicarea ac stui tratament în meningita otică, boală până atunci cu un prognostic așa de obscur, prezintă o importanță fundamentală și decisivă în rezultatele obținute. Primele încercări de terapie cu sulfamide, a fost făcută cu substanțe din seria celor roșii. Introducerea compușilor din seria albi, în terapia clinică a meningitelor, a relăsat o proporție de vindecări cu mult mai superioare celor trecut. Încă, meningitele vindecate au fost cele de natură meningococică - meningitele otice cele mai grave au fost considerate ca totdeauna mortale. Astăzi, meningita rămâne tot o boală gravă însă e vindecabilă în majoritatea cazurilor. Rezultatele obținute sunt în adevărat impresionante atunci când le comparăm cu cele din epoca presulfamidică. -

Primul caz vindecat de meningita otică streptococică, a fost semnalat de Rinard și Madarp, prin

întrebuințarea compuşilor albi. Interesant de notat în acest caz este faptul că evoluția bolii nu s'a ameliorat prin întrebuințarea septazinei și de rubiazol, până când administrăm pe cale bucală 1162 F. în doze de 5 gr. pe zi a adus vindecarea. Tratamentul meningitei otice-septice prin chimioterapie cu sulfamide, a transformat profund capitolul patologiei, care a pus în discuție valoarea și necesitatea de operație a focarului auricular. Această discuție constituie acum o eroare, fiindcă focarul local care formează o continuă cauză de infecție meningială, trebuie în prealabil suprimat. Singura asociație în tre tratamentul chirurgical, rațional condus și sulfamioterapie e capabilă să ne dea cele mai multe cazuri de vindecări. Toate speciile streptococice nu par să fie egal sensibile la acțiunea bactericidă a compuşilor albi. Infecțiunile meningice cu streptococul hemolitic, sunt mai favorabil influențate ca cele a cărui agenți patogeni e streptococul viridans.-

În urma rezultatelor, care au obținute prin întrebuintarea sulfamidoterapiei în aceste grave complicații a infecțiunii auriculare - care constituiesc meningitele asociate sistematice a ei cu tratamentul operator a focarului, constituie în zilele actuale conduita cea mai sigură și cea mai prudentă a tratamentului meningitei otice. Acțiunea curativă a chimioterapiei sulfamidate, e tot așa de importantă pentru tratamentul antimeningetic ca și cea preventivă în toate infecțiunile otice cu tendință la extensivune care trebuie să fie luate destul de serioase în considerație. În numeroase cazuri, otita medie acută, urmată de reacțiuni mastoidiene, poate să evolueze prea rapid calea vindecării, sub influența sulfamidoterapiei asociată cu tratamentul local. -

Ori și cum ar fi, aspectul clinic local a infecțiunii auriculare - pierde posibilitatea de extensivune endocranială, când tratamentul local

conservator sau operator îi asociază sulfamide. Opera de exercere sau antiseptie locală e întărită prin efectul antiseptic pe care sulfamidele introduc într' un mod sigur însă de grade diferite, atunci când sunt administrate concomitent.-

Alte complicații grave de natura otică.

Unele dintre complicațiile grave de natura otică sunt flebitele sinusurilor laterale, septicemie sau septicopiemii și în general toate infecțiunile endocraniene localizate or colecțiuni supurate sau osteonolită difuză a caselor craniene. Toate aceste infecțiuni oge de arișoare necesită neapărat acțiunea complementară excepțională a chimioterapiei sulfamidate. Aici întrebuintarea corpurilor albe prevalează celor colorate. În general o afecțiune otică care prin ea însăși sau prin complicațiile sale poate să producă moartea bolnavului, reclamă chimioterapie rapidă și intensă cu sulfamide. Această chimioterapie este singurul act care ajută și garantează buna reușită a actului operator.-

În afară de aceste infecțiuni și complicații

cu evoluție și prognostic destul de grav, sunt o serie de infecțiuni prin aspectul lor clinic și evoluție mai ușoară, însă care necesită un tratament cu sulfamide. O serie de maladii ambulante și o serie de afecțiuni septice a căror gravitate nu este evidentă, poate să fie tratate cu substanțe sulfamidate mai puțin energice însă în același timp mai puțin toxice. Așa otitele banale, cele acute se pot trata cu compuşii azoici care sunt mai puțin riscante prin toxicitatea sa și pot să fie întrebuințate timp mai lung. -

În tratamentul labirintitelor complect difuze, care mai des sunt o complicație a unei otite medii supurate acute - sulfamidoterapie prezintă o însemnătate considerabilă, mai ales prin faptul că foarte des suntem în pragul unei complicații grave - meningita otică. -

Toxicitatea sulfamidelor. O mare importanță prezintă studiul toxicității substanțelor sulfami-

date. -

Toxicitatea substantelor sulfamidate colorate.

Numeroasele accidente de intoxicație benignă care au fost cauzate de aceste corpuri, sunt turburări digestive observate în general la copii. S'a observat și cazul de intoxicație serioasă. În general doza terapeutică și doza toxică sunt între ele într'un raport de 1:40 coeficient care permite în clinică, manipulare ușoară a medicamentelor. În general atunci când într'unul din sulfamide exotice, se observă pretutindeni fenomene de intoleranță și în cazuri excepționale de intoxicație. Aceste fenomene sunt în legătură cu doză ingerată, cu gradul de debilitate a bolii, cu sensibilitate individuală evidentă, cu leziuni hepatice avansate și renale serioase. Sunt în legătură cu asociațiunile medicamentuoase care joacă un rol foarte important în fenomenele de intoxicație constatată în cursul de administrare. -

Toxicitatea sulfamidelor albe.

Diferite sulfamide albe care, după 1937 sunt

întrebuințate în măsură mare în clinică, au prezentat numeroase fenomene de toleranță și intoxicație. Fiind dat rolul important pe care acești corpi chimici joacă în patologia generală și în particular în patologia C.R.L., în care numeroasele afecțiuni sunt constituite pe o bază septică care trebuie totdeauna neutralizată, toxicitatea compuşilor albi poate să constituie un inconvenient totdeauna mult important de care trebuie să fim conștienți.-

Aspectul clinic al accidentelor observate în urma ingerării de doze mari de compuşii albi, variază de la caz la caz și care se termină aproape totdeauna printr'o rapidă vindecare.-

May-Long și Bliss notează bolnavi care au prezentat fenomene de anorexie, vomă și cianoză de un caracter grav, care e dată de methemoglobină sau sulfhemoglobină. Tot acești autori au observat simptome de iritație a căilor urinare și o ușoară ascensiune febrilă care cedează la suprimarea medicamentului.

Alți autori notează după administrare în doze masive a sulfamidelor apariția unui prurit intens și

erupțiuni veziculose în regiunile tegumentare descoperite.-

Dintre accidentele survenite în cursul tratamentului cu sulfamide albe, au atras mai mult atenția a cele care sunt în legătură cu sângele. Se notează vasul tratate cu sulfamidă în care numărul globulelor roșii scade până la 2000. La fel și hemoglobina se reduce. S'a mai observat modificări și a globulelor albe de tip leucopenic care poate să ia forma unei veritabile agranulocitoze. În general substanțele sulfamide administrate în doze relativ forte aduc alterațiuni sanguine a globulelor roșii, albe și hemoglobinei. Sulfamidele apar în aceste împrejurări ca un toxic a măduvei osoase.-

Constataările precedente impun o regulă clinică importantă care trebuie respectată totdeauna când trebuie prescrise în doze masive substanțele sulfamide. Trebuie cercetat cu atenție prin examinări repetate tabloul sanguin și procentul hemoglobinei. Apariția

hematiilor nucleate, arată efortul de regenerare hematologică a măduvei osoase. Prezența bilei sau urobilinenei în urină e în raport cu distrucția hematiilor. Anemiile sulfamidice nu au gravitatea anemiilor aplastice. Constatate după întrebuințări de săruri arsenicale în doze masive. Ele pot fi repede vindecate prin transfuzii repetate. În cazul unei afecțiuni mai ușoare sistăm administrarea sulfamidicilor. În meningite, întreruperea tratamentului ar da naștere la agravarea bolii și pentru aceea traterea mai departe e sulfamidelor trebuie să corectăm modificările tabloului sanguin prin transfuzii repetate. Din punct de vedere clinic, accidentul cel mai frecvent constituit cianoză, care de multe ori prezintă o impresionantă gravitate. Ea apare la administrarea de doze forte și are intensitatea particulară la nivelul tegumentului feței și extremităților. Cianoză e dată de două fenomene sanguine: methemoglobină sau sulfhemoglobină. Cianoză produsă de methemoglobina dispare repede pe când cea produsă de sulfhemoglobină per-

sistă timp mai lung. Fenomenul toxic în adevăr caracteristic al sulfamidelor e methemoglobină din cauză că ea apare constant după administrarea de doze masive și dispare repede la suprimarea medicamentului. O cianoză care persistă mai mult de 6-10 zile după suprimarea sulfamidelor ne obligă să aplicăm un tratament antisulfhemoglobinic. În acest timp examenul spectrului sanguin arată prezența sulfhemoglobinei. -

Alte fenomene de intoxicație produse de sulfamidele albe sunt nevritile toxice, care survin la fel după ingerări de doze masive. O administrare prelungită de doze forte, poate da naștere la un icter a cărui intensitate poate să devie foarte pronunțată. Acest icter nu ne obligă însă să întrerupem tratamentul. Se recomandă în acest caz micșorarea dozei și administrarea de injecții cu extract de ficat. -

S-au semnalat în sfârșit turburări de ordin sensorial periferic, vertijiu, turburări în orientare, fenomene de confuzie mintală, tutburări ugoare ca tor-

poare cefalee.-

È cert însă, că accidentele serioase au fost notate în cursul începutului întrebuințării de substanțe albe atunci când au fost administrate în doze masive și dezordonate și când fenomenele de incompatibilitate nu au fost îndepăruate cumpăcate. Pe de altă parte, indicele de toxicitate a fost stabilit pe baza cercetărilor experimentale, fără nici un control clinic să fi fost făcut în prealabil la om. Fenomenele de intoleranță sau intoxicație le putem repartiza în trei grupe:

1/. Accidente ușoare ce sunt date de efectul ușor toxic: astenie, cefalee, vertij, anorexie, și ușoară cianoză.-

2/. Accidente de greutate mijlocie sunt: cianozele intense date de metemoglobină și sulfhemoglobină diaree, febră, icter, leziuni cutanate, nevrite sau turbări sensitive a extremităților.-

3/. Accidente grave sunt: febră ridicată, fenomene de anemie și leucopenie care poate să ducă la agranulocitoză și colaps.-

În general accidentele survenite în urma terapiei cu sulfamide par să fie numeroase, însă în raport cu numărul bolilor tratate cu aceste substanțe ne par rare. Sulfamidele fiind bine eliminate prin urină, o bună diureză preîntâmpină accidentele grave. În sânge trebuie să atingă o concentrație de 15-16 mgr la 100 cc.s. -

Mijlocul cel mai eficient pentru prevenirea accidentelor toxice, care pot eventual să apară în cursul sulfamidoterapiei este administrarea medicamentelor în doze mai mici. Se poate administra fără inconveniente un dozaj de 70 mgr. o doză zilnică în jurul cifrei 2,5 gr. în afecțiunile meningiale, medicamentul trebuie să se găsească în concentrație minimă de 4 mgr. la 1 cc. de lichid cefalo-rachidian pentru o acțiune bactericidă bună. Putem înlătura accidentele de intoleranță și intoxicație evitând substanțele incompetibile ca: sulful, derivatele de gudron, pyrazidon, aspirină, antipirină în cursul tratamentului. -

Printre mijloacele de prevenire a accidentelor

toxice în special în cazuri unde sunt administrate în doze mari, trebuie să facem examinările repetate a tabloului sanguin. Tot așa o cianoză prezentă de câteva zile, necesită examenul sanguin. El ne permite să stabilim originea modificării sanguine, care arată debutul unei anemii sau leucopenii. atunci când, accidentele de intoleranță sau intoxicație apar, trebuie să punem în aplicare mijloacele cu acțiune curativă. În tratamentul care ne preocupă, accidentele toxice apar mai des de cât în alte afecțiuni din patologia generală, unde normalul nu se aplică un tratament intens. În tratamentul chimioterapic a meningitelor otice și a altor complicațiuni grave, trebuie să aplicăm această terapie în doze cât se poate mai masive și precoce. Această linie de conduită ne asigură maximum de vindecări a acestor afecțiuni cu o evoluție și prognostic grav și la care nici o altă chimioterapie n'a putut da rezultate comparabile cu cele de chimioterapie cu sulfamide. De aici se înțelege marea importanță pe care o reprezintă în tratamentul anti-meningitic studiul preventiv a tabloului sanguin,

prin mijlocul examenului hematologic repetat. In caz
când modificările sanguine sunt evidente, atunci când
constatăm anemie hemolitică, scăderea hemoglobinei
sau numărul leucocitelor tratamentul optim ni-l dă
transfuzia sanguină. Celelalte medicamente indicate
în particular când apare icterul - extras hepatic
sunt capabile să amelioroze în parte hemoliza. Medi-
camentul suveran în o 2. de anemie rămâne transfuzia.
In caz de leucopenie avută e bine să găsim ca do-
nator un individ care să alege în plină leucocitoză,
provocată printr-o pituitoterapie. Transfuzia
constituie mijlocul cel mai eficace fiindcă putem con-
tinua în acest timp tratamentul medicamentos. E abso-
lut indicată când numărul globulelor roșii scade la
2.500.000. - iar celor albe 500. -

In materie de chimio terapie antimeningitică,
sulfamidoterapie nu trebuie suspendată prea repede.
dove importante trebuiesc administrate 4-5 zile după
scăderea febrei și după ce examenul lichidului cefalo-
rachidian este steril și elementele figurate au
dispărut. După aceea tratamentul trebuie diminuat

progresiv.-

Compuzi chimici din seria sulfamidelor colorate care au găsit o întrebuințare mai mare sunt: prontosyl și rubiazol. Din seria celor albe - septopliz singur sau combinat cu neucocilul. In meningitele pneumococice rezultate bune au fost date de dajenan.-

Calea de administrare.

Calea bucală. E mai des întrebuințată fiind mai simplă. Cercetările franceze-dinamice au arătat că pătrunderea medicamentului în sânge se face în același timp când este administrat pe cale bucală sau cutanată sau intramusculară.

Calea subcutanată. E întrebuințată atunci când bolnavul prezintă vomă, care împiedică absorbția medicamentului.-

Calea intramusculară. E tot așa de indicată ca și cea subcutanată.-

Calea rectală. Are întrebuințare mai secundară.-

Calea rachidiană. Constitue o cale importantă în tratamentul meningitelor otice și infecțiunii care se complică cu aceasta. Se aplică mai ales în cazul acesta atunci când vrem să avem o acțiune imediată sau

când permeabilitatea meningelor e defectuoasă.-

Calea ventriculară. E indicată numai în cazuri când suntem îndreptățiți să credem că există un blocaj ventricular și lichidul ventricular poate să servească ca izvor de infecționare microbiană. În alte ocazii aceste cale nu găsește întrebuințare din cauza tehnicii dificile.-

Dosologia medicamentuoasă. În maladii cu evoluție mai puțin gravă, cubotențele sulfamidice se pot administra în doze mai mici și timp mai lung.-

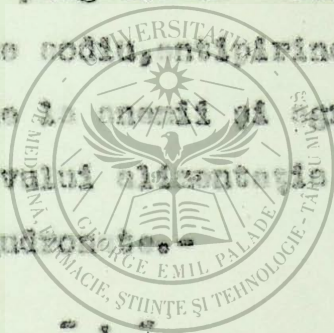
Infecțiunile cu evoluție gravă și rapidă necesită tratament cu doze mai mari și cât mai devreme în perioada debutului. Medicamentul trebuie administrat până la limita toxicității.-

Contra indicațiile terapiei cu sulfamide sunt în primul rând de ordin general: starea generală deficitară, vârstă înaintată, anemie avansată preexistentă în general ori și o debilitate organică care predispune accidente toxice. În general necesită o atenție riguroasă evoluția maladii în cursul tratamentului și pre-

cauție dintre care cea mai importantă este controlul cât mai des a sângelui -tabloul sanguin-valorarea globulară.-

Trebue să fim la fel de precauți în administrarea altor medicamente afară din seria sulfamidelor din cauza incompatibilităților.-

Vom evita purgativele saline ca sulfat de magneziu sau de sodiu, antipirinei.pyrazidonului-care predispune la anemii și agranulocitoză. Interzicem bolnavului alimentarea care conține sulf sau derivate guizos etc.-



CONCLUZII .

1/.Descoperirea substantelor sulfamidate și introducerea lor în terapia antimicrobiană, constituie o transformare radicală și o schimbare fundamentală, în rezultatele obținute în diferite boli din domeniul specialității C.B.L.

2/.Substanțele sulfamidate utilizate în terapia bacterioidă se împart în două categorii: compuşilor sulfamidelor azoice și compuşilor sulfamidelor neazoice - albe .-

3/.Între aceste două categorii de produse există o diferență importantă de acțiune și în același timp o diferență de gradul de toxicitate.-

4/.În domeniul specialității C.B.L.această terapie găsește o aplicare în toate bolile acute, cu-procese sau subacute de natură microbiană.-

5/.Printre toate infecțiunile microbiene,menin-
gita otitel a profitat în mod considerabil și decisiv

prin introducerea sulfamidoterapiei în practica clinică.-

6/.Adevărata chimioterapie în meningită otică se bazează actual pe compugi necolorați dintre care cei mai utilizați sunt: septoplax,neucosil,prontosyl alb - pentru streptococ,sulfamido-piridină pentru pneumococ.-

7/.Administrarea și aplicarea intensă a acestor medicamente poate determina accidente toxice. Acestea accidente de intensitate ușoară puțin gravă sau gravă pot fi înăbușate prin mijloace preventive sau curative.-

8/.Calea de administrare e variată.-

9/.Contra indicațiile nu reprezintă mare importanță fiind de ordin general.-

10/.Sulfamidoterapia aplicată în multe afecțiuni în clinică C.R.L.din Cluj,a arătat eficacitatea uoimprecioasă și de necontestat a acestei terapii.-

Văzut și bun de imprimat.

Decanul Facultății,
Prof.V.Papilian.

Președintele tezei,
Prof.Ch.Buzoianu.

