

MEDICAMENTE ROMINEȘTI ÎN TERAPEUTICA ANEMIILOR FERIPRIVE

I. Sass, B. Major, P. Dóczy

În ultimele două decenii datorită rezultatelor spectaculare obținute în diferitele domenii ale terapiei, feroterapia a început parcă să fie dată uitării. Acest medicament secular al zeului Marte a căzut în disgrație. Fără îndoială că preparatele feroase nu fac parte din medicamentele cele mai căutate. Pornind de la aceste considerente, colectivul nostru și-a propus ca cercetind metabolismul fierului să se ocupe cu preparatele rominești ce conțin fier, cu valoarea terapeutică a fertoninei, a fercuparului și a siropului hemoglobin. Observațiile noastre se bazează atât pe experiențe in vitro cât și pe cercetări clinice.

Corpora non agunt nisi soluta. Prima noastră sarcină a fost de a cerceta solubilitatea in vitro a fertoninei (F.) și a fercuparului (Ferc.) în apă distilată, în soluții conținând acid clorhidric, lactic, precum și substanțe proteice și vitamina C.

Am așezat drajeul de F., care după formularul terapeutic oficial conține 0,30 g fier sulfuric (corespunzând la 60 mg de fier metalic), într-un balon de sticlă, conținând 50 ml de apă dist., și l-am păstrat aici timp de 4 ore în baie marină la 37°C; am scuturat balonul tot la 30 de minute pentru a propaga dizolvarea. După aceea am filtrat soluția obținută, apoi am determinat conținutul în fier al filtratului aplicând metoda lui Heilmeyer și Plötner.

Dintr-un drajeu de F. s-a dizolvat o cantitate de 51,3 mg de fier, 85,5% din conținutul total de 60 mg. Dacă am triturat în prealabil drajeul de F. și l-am introdus în apă dist. în formă de praf atunci au ajuns în soluție 55,5 mg, deci 92,5% din fierul total. Drajeul de F. se descompune ușor în apă, dizolvându-se aproape în aceeași concentrație ca și F. în prealabil triturat.

Pentru control am dizolvat în condiții identice fier sulfuric oxidulat pur în aceeași cantitate cu fierul din F. Între concentrațiile soluțiilor nu am constatat decât o diferență neglijabilă de 0,1%.

Am examinat în continuare dizolvarea F.-ei în soluții de ac. clorhidric 0,5%. Solubilitatea de 100% pe care am obținut-o constituie o dovadă a calității bune a preparatului. S-a putut presupune deci că în sucul gastric cu aciditate normală dizolvarea e la fel de favorabilă.

După cum am amintit, fertonina conține și acid ascorbic. Potrivit cunoștințelor noastre actuale numai ionii feroși se absorb din intestine, vitamina C asigură stabilitatea fierului în această stare bivalentă, ferindu-l de oxidare (de transformare în ion ferici) și pregătindu-l astfel pentru procesul de absorbție. Scopul nostru nu a fost să controlăm aceste fapte farmacologice cunoscute. Ne-am interesat însă în ce mod influențează vitamina C dizolvarea. Dacă am adăugat în apă distilată 500 mg vitamina C de fabricație indigenă, din drajeul de fertonină care și el conține o cantitate proprie de 0,05 g vit. C, s-au dizolvat 53,5 mg fier. Această vitamină nu a influențat așadar dizolvarea, cel puțin în cantitate de 500 mg.

În lucrări precedente colectivul nostru a demonstrat că vitamina PP stimulează absorbția fierului mai bine decât oricare altă substanță. Ne-a interesat în-deaproape să vedem în ce sens influențează dizolvarea factorului antipelagros. Experiența in vitro a arătat că vitamina PP împiedică dizolvarea fierului; numai 39,2 mg au ajuns în soluție, cu 23,6% mai puțin decât în apă dist. pură. Acest fapt ne-a confirmat presupunerea că vit. PP, care mărește absorbția atât de evident, își desfășoară acțiunea asupra mucoasei intestinale (prin hiperemi-

zare?) și nu în legătură cu dizolvarea. Credem că pierderea suferită în cursul dizolvării este compensată din plin de o absorbție foarte accentuată.

Observații vechi arată că acizii organici și substanțele de natură proteică produse cu ocazia proceselor patologice cronice ale porțiunii superioare ale tubului digestiv, împiedică dizolvarea. După cum rezultă din tabelul anexat, nici F. nu face excepție de la această regulă. Dizolvarea ei in vitro a fost evident scăzută în sol. de 0,1% de ac. lactic, cu 34,5% în sol. 5% de peptonă, cu 25,0% în sol. 5% de cazeină cu 37,4%.

Din preparatul Ferc. conținând numai 0,07 g de sulfat de fier (corespunzând la 14 mg fier metalic) nu trece în soluție decît 7,3—8,9%, deci o cantitate mică. Chiar în soluții cu ac. chlorhidric (0,5%), cu vit. C și PP se dizolvă relativ puțin.

În a doua serie de experiențe pentru cercetarea in vitro a dizolvării fierului în diferite condiții fiziologice și fiziopatologice, am întrebuițat în loc de apă distilată 50 ml de suc gastric proaspăt obținut. Nu ne-a surprins faptul că suc gastric normo- și hiperacid dizolvă mai bine fierul din F. și Ferc. decît cel anacid, deși nu am găsit paralelism între gradul de aciditate determinat prin pH și titrimetric pe de o parte, și cantitatea de fier dizolvat, pe de altă parte. Acest fapt este explicabil prin conținutul diferit de mucus al sucurilor întrebuițate. Se știe că mucozitățile compuse din proteine (ca și soluțiile proteice de mai sus) împiedică ionizarea, dizolvarea. Ni s-a părut perfect justificat faptul că suc hiperacid (cu pH mic) dar cu multe mucozități, dizolvă fier mai puțin decît suc care nu conține atît acid dar e lipsit de mucus.

Aici menționăm și observația care ne-a surprins intrucîtva la începutul cercetărilor anume că suc normacid și cel hiperacid au dizolvat mai puțin fier din F. (cu o singură excepție) decît apa distilată pură. Observația noastră este în concordanță cu cea a lui *Hemmeler*, care făcînd experiențe cu mai multe preparate de fier, a explicat acest fapt prin acțiunea dezionizantă, deci contrară dizolvării substanțelor proteice și a acizilor organici din suc gastric.

Am înregistrat o dizolvare neașteptat de bună a F.-ei și a Ferc.-ului chiar în suc gastric aflat anacid prin determinarea pH-lui și titrimetrie, dar numai după ce am adăugat vit. C și PP. Adjuvarea cu aceste substanțe este prin urmare foarte eficace în dizolvare. Reamintim că în apă dist. vit. PP a împiedicat dizolvarea, dar în suc gastric a stimulat-o, chiar în caz de anaciditate.

Drajeurile de Ferc. au arătat o comportare cu totul aparte, eliberînd în suc gastric (chiar anacid fiind) mai mult fier decît în apa distilată. Se pare că fierul în cantități mici (Ferc.) se dizolvă mai bine în soluțiile conținînd albume și ac. organici decît fierul în cantități mai mari (F.).

Rezultatele experiențelor noastre in vitro arată că F. și Ferc. sînt preparate ușor dizolvabile. Ele se dizolvă foarte bine nu numai în apă dist., ci și în suc gastric cu aciditatea suficientă. Prezența ac. lactic, a peptonei și a cazeinei, împiedică dizolvarea fierului din F., dar într-o măsură mică. Experiențele in vitro ne îndreptățesc să credem că suc gastric poate dizolva din F. cantitatea necesară de fier, chiar dacă este anacid sau conține fie acizi organici, fie mucozități. Fercuparul conține fier în cantitate redusă. Acesta însă se dizolvă mai bine, fapt observat mai ales cu ocazia experiențelor ce le-am făcut utilizînd soluții care au împiedicat dizolvarea fierului din fertonină.



A doua parte a lucrării noastre relatează observații clinice. Am examinat absorbția prin determinarea ridicării sideremiei în 150 cazuri.

Probele de control ale absorbției au fost făcute la diferiți bolnavi neanemici. În prealabil am determinat aciditatea sucului lor gastric prin dejunul de probă fracționat. Cu ajutorul radioscopiei gastro-intestinale am căutat să punem în evidență acele tulburări gastro-intestinale, care împiedică absorbția. De îndată ce am ajuns în posesia datelor privind starea anatomo-funcțională a porțiunii tubului

gastro-intestinal care are sarcina de a absorbi fierul, am executat și proba de hipersideremie, provocată cu 1 g de fier redus prin h. Curba hipersideremică rezultată arată în ce grad se ridică sideremia după absorbția fierului redus prin h. Administrând F. și Ferc. am putut compara sideremia (hipersideremia) instalată cu cea provocată de fier redus prin h. întrucît pe baza celor constatate anterior, nivelul cel mai ridicat din ser se realizează de cele mai multe ori la 3 ore după administrare, am înregistrat sideremia după 3 ore de la ingerare și deoseori ori chiar după 5 ore. Am urmărit prin urmare să comparăm absorbția fierului din F. și din Ferc. cu aceea a fierului redus prin h. dar am comparat și eficiența celor două preparate medicamentoase după ce am administrat F. apoi Ferc. aceluiași bolnav la intervale de câteva zile. În scopul de a cerceta absorbția diferitelor doze medicamentoase, am administrat aceluiași bolnav, la intervale de 3—4 zile, 1, 2 apoi 3 drajeuri, măsurînd sideremia consecutivă acestor doze crescînde. În toate cazurile am ținut seama de factorii inhibitori (din partea tubului digestiv), a căror importanță a fost relevată și de noi în lucrări precedente.

În cele ce urmează nu vom comunica valorile hipersideremice ale bolnavilor tratați cu fier redus, ci le vom cita numai în cazurile cînd vom face comparație cu hipersideremiile consecutive F. și Ferc.

Patru dintre bolnavii care au absorbit bine fierul redus, au primit cîte 1 drajeu de F. Valoarea medie a sideremiei lor a jeun a fost de 99 gama %, iar la 3 ore după administrarea F. s-a ridicat la 169 gama %. Stabilind o comparație cu efectul fierului redus, se poate afirma că cantitatea relativ mică de 0,30 g din F. a ridicat sideremia medie a celor 4 bolnavi la 109 gama %, — la 169. gama %, deci în aceeași măsură ca și fierul redus cu o doză de 1 g.

În total, 16 bolnavi (cei care au absorbit bine) au primit cîte 2 drajeuri. Media sideremiei a jeun de 105 gama % s-a ridicat după 3 ore de la administrare la 240 gama %. Totalul de 0,60 de sulfat de fier din cele două drajeuri a dat un rezultat mai bun ca doza de 1 g de fier redus prin h.

Alți 6 bolnavi (de asemenea buni absorbitori) au primit cîte 3 drajeuri de F. De la nivelul de 95 gama % (valoarea medie) a jeun, sideremia a atins valoarea de 278 gama % la 3 ore după ingerare. Doza de 3 drajeuri a avut un efect numai ce ceva mai pronunțat decît cea de 2 drajeuri.

Examinînd în continuare absorbția diferitelor doze la aceiași bolnavi, am administrat 1, 2 și apoi 3 drajeuri la intervale de 3—4 zile. Mediile a patru bolnavi au fost următoarele: a jeun 99 gama %, după 1 drajeu 169 gama %, după 2 drajeuri 243 gama %, iar după 3 drajeuri a fost urmată de 245 gama %. Dozajul feroninei a fost deci corect indicat de formularul terapeutic, care nu recomandă mai mult de 3×2 drajeuri. Într-adevăr doza unică de 1 sau 2 tabl. este suficientă.

Sulfatul feros dintr-un drajeu fiind în cantitate de 0,30 g corespunde la 0,06 g fier metalic. Deci în cazul anemiei terprive sînt suficiente zinic 3,1 drajeuri, echivalînd cu 180 mg de fier metalic. În cazuri grave și mai ales cînd presupunem prezența mai multor factori inhibitori ai absorbției, ca de ex. aciditatea, enteritele etc. prescriem 3×2 tabl., echivalente cu 360 mg fier metalic.

Am examinat și dozajul fercuparului. Cu un drajeu am obținut o absorbție minimă. Media a 4 bolnavi s-a ridicat de la valoarea a jeun de 98 gama % la 107 gama % (vezi graficul Nr. 2). Administrînd 2 drajeuri, media a 6 bolnavi a arătat o absorbție remarcabilă. După 3 drajeuri am obținut valori care denotă o absorbție însemnată.

Comparînd absorbția F.-ei cu aceea a Ferc.-ului am constatat că aceiași indivizi primind întîi 2 drajeuri de F. au arătat o ridicare a sideremiei de la 93 gama %, la 279 gama %, iar după fercupar numai la 145 gama %. (valori medii la 4 persoane). (Vezi graficul 3 și 4).

Fercuparul poate să dea rezultate favorabile numai în doze mari, fiind mult mai puțin eficace ca F-ert. De altfel părerea noastră concordă cu indicațiile fabricii care în prospectele ei, nu recomandă fercuparul în tratamentul anemiilor mai grave. Labora-

torul nostru nu poate ține cuprul din sînge și de aceea nu avem observații cu privire la absorbția lui. Datele noi din literatură arată însă că la adulți carența de cupru nu este cunoscută.

Rolul vitaminei C în metabolismul fierului este asemănător cu al vitaminei D, în cel al calciului. Cînd a fost vorba despre experiențele noastre in vitro, am amintit importanța ac. ascorbic în menținerea bivalenței fierului pregătit pentru absorbție. Colaboratoarea noastră *I. Vass* a arătat printr-o serie de experiențe că vitamina C catalizează și procesele de absorbție care se desfășoară în mucoasa intestinală. F. conține ac. ascorbic, dar dacă rezultatele obținute cu acest preparat (din cauza anacidității, a tulburărilor intestinale) nu ne satisfac, atunci vom asocia încă 1—2 tabl. de vit. C. Tot din acest motiv recomandăm adjuvarea feroterapiei cu vit. PP, al cărei efect favorabil asupra absorbției l-am amintit. Ne oprim asupra unui singur exemplu: *Bolnava K. I.* de 34 ani a absorbit fierul într-un mod cu totul insuficient. Proba de hipersideremie provocată cu 1 g fer redus a arătat o ridicare de la 75 gama % la 110 gama %. Asociind 2 tabl. de vit. PP (200 mg), sideremia s-a urcat la 352 gama %. Cu 2 drajeuri de F. plus vit. PP am obținut o sideremie de 364 gama %.

Este discutabil că un preparat medicamentos ușor dizolvabil și absorabil își face efectul dacă vom continua tratamentul timp suficient și dacă l-am aplica cu indicații juste, în anemii asiderotice și nu în anemii biermeriene, infecțioase, cancere etc. Nu ne vom ocupa deci cu rezultatele terapeutice manifestate în creșterea numărului de hematii, a procentului de hemoglobină etc.

Însfîșit ceva despre siropul Hemoglobina. Nu am putut controla acest preparat în nici un fel, deoarece fierul din el nu se dizolvă in vitro. Nici experiențe de absorbție nu se pot efectua cu acest sirop. Se știe că fierul hemoglobinic, la fel ca orice fier de origine animală, se dizolvă și se absoarbe greu.

Sosit la redacție: 13 aprilie 1959.

ЛЕЧЕНИЕ ГИПОХРОМНЫХ АНЕМИЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Д-р. Шашш, Б. Майор, П. Доци

Авторы исследовали растворение, всасывание и клинические результаты отечественных железосодержащих препаратов (Fertonin, Fercupar, Sirop hemoglobin) in vitro и в клинике.

Из исследований выяснилось, что наши препараты железа хорошо растворяются в дистиллированной воде и желудочном содержимом, имеющим соляную кислоту.

Молочная кислота и слизь, содержащие белок и in vitro тормозили их растворимость. Действие этих тормозящих веществ нейтрализовали Вит. С и РР.

Клинические наблюдения подтверждают хорошее действие этих витаминов, особенно в живом организме. Фертонин удовлетворяет этому требованию.

LE FRAITEMENT DES ANÉMIES FERRIPRIVES PAR DES MÉDICAMENTS INDIGÈNES (PRODUITS PHARMACEUTIQUES ROUMAINS)

Gy. Sass, B. Major, P. Dóczy

Les auteurs ont étudié in vitro et en même temps à la base de leur expérience clinique la solubilité, l'absorption et l'efficacité clinique des médicaments ferrugineux roumains (Fertonin, Fercupar, Sirop Hemoglobina).

Il en résulte que les produits ferrugineux roumains sont très solubles en eau distillée aussi bien que dans le milieu gastrique contenant de l'acide chlorhydrique. L'acide lactique et le mucus contenant de l'albumine ont inhibé la solubilité même in vitro. On a réussi à neutraliser l'effet de ces substances inhibitives en ajoutant à la solution administrée de la vit. PP et C.

Des observations cliniques ont montré que l'effet favorable de ces vitamines adjuvantes se manifeste surtout in vivo. La Fertonine correspond à toutes les exigences.