

No. 1116.

Bismutul „Salvator”

în

tratamentul sifilisului.

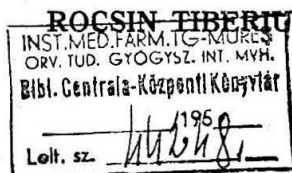
Observațiuni personale; concluzii.



DOCTORAT IN MEDICINA ȘI CHIRURGIE
PREZENTATĂ ȘI SUSȚINUTĂ IN ZIUA DE IUNIE 1937.

DE

23 MAY 2005



CLUJ

TIPOGRAFIA NAGY, STR. I. G. DUCA No. 8.
1937.

UNIVERSITATEA DIN CLUJ

FACULTATEA DE MEDICINĂ

Decan: Domnul Prof. Dr. D. MICHAİL

Profesorii:

Clinica stomatologică	Prof. Dr.	<i>Aleman I.</i>
Istoria medicinei	" "	<i>Bologa V.</i>
Bacteriologie	" "	<i>Baroni V.</i>
Patologia generală și experimentală	" "	<i>Botez A. M.</i>
Clinica oto-rino-laringologică	" "	<i>Buzoianu G.</i>
Istologia și embriologia umană	" "	<i>Drăgoiu I.</i>
Clinica infantilă	" "	<i>Popoviciu Gh.</i>
" ginecologică și obstetricală	" "	<i>Grigoriu Cr.</i>
Semiologie medicală	" "	<i>Goia I.</i>
Clinica medicală	" "	<i>Hațieganu I.</i>
Clinica chirurgicală	" "	<i>Pop A.</i>
Medicina operatoare		
Medicina legală	" "	<i>Kernbach M.</i>
Farmacologia și farmacognozia	Supl.	<i>Popoviciu Gh.</i>
Clinica oftalmologică	Prof.	<i>Michail D.</i>
" neurologică	" "	<i>Minea I.</i>
Igienă și igienă socială	" "	<i>Moldovan I.</i>
Radiologia medicală	" "	<i>Negru D.</i>
Anatomia descriptivă și topografică	" "	<i>Papilian V.</i>
Fiziologia umană	Supl.	<i>Drăgoiu I.</i>
Balneologie	Prof.	<i>Sturza M.</i>
Clinica dermato-venerică	" "	<i>Tătaru C.</i>
" urologică	" "	<i>Țeposu E.</i>
Chimia biologică	" "	<i>Thomas P.</i>
Clinica psihiatrică	" "	<i>Urechia C.</i>
Anatomia patologică	" "	<i>Vasiliu T.</i>

JURIUL DE PROMOȚIUNE

Președintele : Domnul Prof. Dr. *C. Tătaru*
 Domnul Prof. Dr. *E. Țeposu*

Membrii : { " " " *Al. Pop*
 " " " *M. Sturza*
 " " " *V. Bologa*

Supleant : Domnul Doc. Dr. *T. Popovici*

Introducere.

Boalele venerice ocupă un loc de o covârșitoare importanță în patologia umană; observațiunile multiple în direcția aceasta, făcute de diferiți cercetători, dovedesc cu prisosință acest lucru. Marea lor contagiozitate, transmissibilitatea lor ușoară, a făcut ca ele să se răspândească cu multă ușurință; astăzi un însemnat procent din omenire plătindu-le tributul.

În aceasta grupă se încadrează și sifilisul, care incontestabil ocupă locul de frunte. Importat din America la 1495, cu ocazia expediției lui Columb, a găsit în Europa un teren și împrejurări foarte favorabile răspândirii lui (campania lui Carol VIII., pelegrinările).

În România primele date despre apariția sifilisului se găsesc în anul imediat următor — 1496, — adus fiind aici de către Românii mercenari, care au făcut parte din armata lui Carol VIII.

Dela data apariției când se cunoaște numai sporadic, a ajuns astăzi să cuprindă aproape întreg globul constituind una din plăgile sociale ale omenirii, pentru combaterea căreia știința medicală nu s'a dat la o parte în fața nici-unui efort.

Sifilisul este o boală constituțională, interesând întreg organismul, cu simptome foarte variate ca gravitate, cu evoluție cronică intermitentă, ale cărei repercusiuni nefaste se transmit și descendenților. — Cu toate că tablourile clinice sub care se prezintă îmbracă cele mai variate aspecte, diagnosticul lui nu întâmpină mari dificultăți atunci când le întregim cu examinările bacterologice și serologice. Și este foarte important ca acest diagnostic să se facă într'o fază cât de precoce, pentru că tratamentul ce-i va urma va avea

efecte cu atât mai puternice și durabile, cu cât el va fi mai repede instituit, dela chiar primele manifestațiuni.

Experiențele pe animale, observațiunile clinice au arătat, că sifilisul este o boală curabilă, când tratamentul este repede instituit și rațional condus.

Vom obține mai ales vindecări când infecția n'a trecut încă bariera ganglionară. In aceste perioade — primară și secundară — cu un tratament întens și îndelungat putem obține vindecări complete, totuși nu putem afirma acest lucru, decât cu o oarecare rezervă, fiindcă spirocheții își fac cuiburi dela început în cele mai profunde țesuturi. Odată depășită această barieră ganglionară, treponema se localizează în cele mai variate țesuturi și organe, devenind astfel foarte greu atacabilă. Gongerout spune, că tratamentul are următorul scop: „Dispariția simptomelor actuale și a semnelor cutanate, ștergerea determinărilor latente (meningita) ori cel puțin imobilizarea lor, prevenirea recidivelor precoce și târzii și suprimarea transmisibilității la copii”. In orice caz noi trebuie să tindem nu numai la dispariția leziunilor ci și la dispariția infecției, mulțumindu-ne în cazul de localizări mai profunde (viscere) la împiedecarea evoluției ori regresivitatea procesului sifilitic.

Începuturile tratamentului în sifilis au dat la iveală tot felul de mixturi, extracte, decoctiuni — de diferite elemente minerale și vegetale.

Mercurul a fost primul metal, ai cărui compuși s'au folosit din cele mai vechi timpuri în terapia antisifilitică. După descoperirea agentului patogen la 1905, de către F. Schaudin și E. Hoffmann, tratamentul a început să fie așezat pe o bază mai solidă, mai științifică, cercetările îndreptându-se înspre preparate noi, cu acțiune electivă, specifică, spirilicidă. P. Ehrlich la 1907 a descoperit Salvarsanul și Neosalvarsanul, punând o nouă armă la dispoziția omului, — de astădată mult mai puternică și mai sigură, ca cele din trecut. — Accidentele, destul de dese, postsalvarsanice și rezistența ce o manifestă unii indivizi față de aceste preparate au lăsat nerezolvită problema terapeutice antisifilitice. Au urmat noi cercetări, experiențe și observațiuni, la cari și-au dat deopotrivă contribuția, — medici și chimiști — ș

cari au dat la iveală un nou element la fel de puternic spirilicid ca arsenicul, dar având multe avantaje față de el: bismutul.

Aceste elemente — cari au apărut în ordinea cronologică de mai sus — formează până azi baza teraputeicei antisifilitice.

O sistematizare în modul de tratare a sifilisului s'a făcut de către Ricord și Fournier. Intermitența perioadelor în evoluția sifilisului — cu faze de latență urmate de faze de activare — explicate prin debilitatea terenului în cazul prim și diminuarea virulenței agentului în cazul celălalt — a condus pe Fournier, — ai cărui adepți am rămas și azi, la înstituirea unui tratament cronic intermitent cu o durată de 5—6 ani. În ce privește medicamentul ce se administrează, se preferă de obicei tratamentul asociat din mai multe preparate antisifilitice. Dela caz la caz se va stabili toleranța individului față de un anume compus, tratamentul înstituiuindu-se după reacțiunea fiecăruia în parte. Față de intoleranța multora față de preparatele arsenicale, bismutul prezintă avantajul de a fi ușor suportat și mai întotdeauna fără să producă intoxicațiuni de natura celor observate după salvarsan.

Din grupa preparatelor bismutice face parte și noul preparat „Salbi” — Bismut Capronicum „Salvator” al dlui Dr. Sonea din Brașov, ale cărui proprietăți și a cărui acțiune le voi expune în cele ce urmează.

Bismutul în tratamentul sifilisului.

Bismutul a intrat pentru prima oară în terapeutila generală la anul 1768, introdus fiind de Odrier și întrebuințat în tratamentul afecțiunilor intestinale. Masucci — la 1889 — l-a folosit pentru întâia dată în accidentele specifice secundare și terțiare, sub formă de protoiodură de bismut. Experiențele, lăsate multă vreme în părăsire, au fost reluate Sazerac și Levaditi în anul 1921, dată dela care bismutul a primit definitiv dreptul de a fi citat ca unul din elementele cele mai eficace în terapeutila sifilitică. Experiențele făcute de acești autori, pe iepuri, cu tartratul sodico-potasice de bismut — o sare solubilă, preparată de Cowley încă din anul 1913 — administrată pe cele mai diverse căi, au dus la concluzia că bismutul este un spirilicid de o activitate remarcabilă și a cărui acțiune este comparabilă cu cele mai bune medicamente antisifilitice cunoscute.

Acestor prime date experimentale le trebuiau o confirmare care dealtfel n'a întârziat să vie, în anul imediat următor — 1922 — când observațiunile întreprinse de Fournier și Guénot au dat aceleași rezultate. Incă dela aceste prime experiențe și observațiuni s'a putut constata superioritatea preparatelor insolubile sau de Bismut metalic în suspensie, superioritatea ce se datorește absorbțiunii lente a acestor preparate, având drept consecință faptul că „bolnavul va continua să se trateze mult timp încă după ce medicamentul a încetat tratamentul prin el însuși”. (Levaditi).

În afară de efectul său terapeutic — necontestat de nimeni — preparatele bismutice pot fi întrebuințate — și poate cu mai mult folos — în profilaxia sifilisului, creind organismului o stare refractară antisifilitică de o durată adesea considerabilă, însă de o eficacitate îndiscutabilă. Cu

toate experiențele și documentele rămase în urmă asupra frumoaselor rezultate obținute de Levaditi, bismutoprevenția lasă indiferenți încă pe cei mai mulți autori. În schimb bismutul tinde să ocupe un loc din ce în ce mai însemnat în arsenalul terapeutic antisifilitic, înlocuind în multe cazuri preparatele arsenicale.

Derivații bismutici.

După Levaditi compușii bismutici cunoscuți se împart în: 1. Săruri solubile, 2. Săruri insolubile, 3. Bismut metalic în suspensie și 4. compuși liposolubili.

Sărurile solubile.

Cu aceste săruri s'au făcut primele experiențe pe animale, care au și consacrat bismutul ca element de valoare în terapeutică. Cele mai cunoscute sunt tartrobismutatele, a căror utilizare în clinică este însă redusă ele fiind înlocuite cu ceilalți compuși, care dau rezultate mult mai frumoase.

Săruri insolubile.

Aceste săruri pot fi de natură organică sau anorganică. Dintre sărurile insolubile organice amintim Trepolul, care a fost introdus în practică dela primele începuturi ale tratamentului, când Levaditi și Sazerac au modificat modul de preparare a compușilor inițiali solubili, din cauza intoleranței. Concentrația în bismut a acestui preparat e de 80%. Tot în această grupă merită să cităm iodobismutații alcaloidici, Bismogenolul, Spirobismolul și un preparat cu un amestec de bismut și arsenic: Bistovolul. Din grupa preparatelor bismutice anorganice amintim hidroxidul de bismut ca cel mai întrebuințat și iodurul de bismut.

Bismutul metalic.

Bismutul metalic liber de orice asociațiune chimică, însă fin divizat și suspendat într'o soluție izotonică de glucoză are o putere antiseptică comparabilă celorlalte derivate. Cunoscut în comerț sub numele de neotrepol, conținând

96% metal — a dat frumoase rezultate în clinica lui Fournier — primul care l-a întrebuințat sub această formă.

Compușii liposolubili.

Până la anul 1924, Bismutul a fost utilizat în tratamentul sifilisului numai sub formele descrise mai sus. Bismutul liposolubil a fost introdus în clinică abia în 1925 și apariția lui se datorește unor cercetători germani, printre cari amintim pe Mulzer, Plaut, Lewitt, Müller etc.

Toți cercetătorii sunt unanimi în a recunoaște marea eficacitate curativă și perfecta toleranță a acestor derivate. Dintre aceste preparate Embialul (camphocarbonat de bismut) a fost cel mai utilizat la început, dar a fost abandonat mai târziu din cauza inconvenientelor de ordin practic, relevate mai târziu. Școala franceză, în urma minuțioaselor cercetări de laborator, și încercări clinice, a scos la iveală Bivatolul, dând preferințe acestui preparat. Clinica Dermatologică din Cluj de sub conducerea Prof. Tătaru, a întrebuințat preparatele liposolubile: Bismiochin, Lipobi, Neoolesal etc. Particularitățile și marile avantaje ale acestor derivate liposolubile rezidă în faptul că ele permit un tratament al sifilisului exclusiv prin bismut, nefiind nevoie — cum se făcea până la această descoperire — de asocierea cu compuși arsenicali. Pe lângă acest avantaj, bismuturile liposolubile se bucură și de alte proprietăți mult superioare celorlalte: permite un dozaj precis, este foarte ușor tolerat de organism, are o acțiune rapidă aproape tot atât de promptă ca cea a arsenobenzolilor și neoferind inconveniente uneori grave a acestor compuși.

Toate aceste constatări duc la concluzia că derivații bismutici liposolubili sunt ultima expresie a perfecțiunii pe care medicii și chimiștii au adus-o derivatelor bismutice, întrecând în multe privințe preparatele arseno-benzolice și acționând în toate perioadele sifilitice.

Toate aceste derivate bismutice se administrează de regulă pe cale intramusculară, căile subcutanale și intravenoase, fiind cotraindicate: prima din cauza durerii, cea de a doua din cauza toxicității mari a bismutului introdus pe cale sanghină.

Resorbție, repartiție și eliminare.

Studiile cari s'au făcut referitor la resorbția preparatelor bismutice, atât la animalele de experiență, cât și la om, au arătat că, ea se efectuează diferit după cum sarea de bismut este solubilă, insolubilă, liposolubilă.

Oricare ar fi însă compoziția acestei sări, reacțiile celulare și umorale o disociază și pune în libertate metalul. Acesta va fi transportat în intimitatea țesuturilor, unde va intra în contact cu treponema și-i asigură astfel distrugerea.

Procesele locale care prezidează la rezorbția derivatelor bismutice au fost studiate de către diverși autori, printre care amintim pe autorii români Levaditi și Nicolau, care au inaugurat o metodă istochimică ce le permite punerea în evidență de cantități infime de Bismut pe secțiuni. Toate aceste experiențe s'au făcut la nivelul unde derivații bismutici se introduc în organism și se știe calea intramusculară — este cea care se utilizează în clinică.

Rezultatele obținute au dat următoarele concluzii :

a) Preparatele bismutice solubile sunt asimilate foarte repede și nu dau loc decât unui depozit neînsemnat de metal. În consecință eliminarea tot atât de bruscă și masivă a acestor compuși pot provoca alterațiuni renale importante, ceea ce nu se observă la ceilalți compuși.

b) Preparatele bismutice insolubile și bismutul metallic persistă multă vreme în mușchiul injectat și nu se rezorb decât lent și progresiv. Această rezorbție nu se produce decât după o prealabilă solubilizare în contact cu țesuturile. Se crede că proteoliza leucocitară facilitează această solubilizare. Derivații astfel solubiliți contractă legături cu materiile proteice, formând compuși proteo-bismutici, sub care formă circulă în organism. Administrarea

acestor preparate bismutice declanșează în mușchiul, care le-a primit, fenomene diapedetice, degenerative și regenerative, urmate de organizarea unui țesut interstițial.

c) Preparatele bismutice liposolubile, a căror efect curativ este atât de rapid, ne indică o rezorbție aproape imediată a preparatului injectat.

Nu se știe precis, dacă această rezorbție se operează pe cale circulatorie sau e nevoe și de intervenția fagocitelor mobile. Prezența de picături lipidice în endoteliul capilar, pare să pledeze pentru o rezorbție pe cale circulatorie. Și aici, ca și în cazul de preparate insolubile sau de bismut metalic în suspensie — după o disociere prealabilă a metalului de excipientul său gras — bismutul contractă legături cu proteinele din jur, formându-se astfel compuși proteo-bismutici, cari asigură apoi distrugerea agentului sifilitic.

Oricare ar fi natura preparatelor bismutice, rezorbția lor și repartizarea în organism se face pe cale circulatorie. Rolul leucocitelor, a celulelor fixe și celulelor endoteliale este de a fagocita particulele de bismut, de a le fixa pe loc, contribuind astfel la formarea depozitului metalic, de a cărui formare depinde în bună parte rezultatele bismoterapiei. Aici bismutul este reținut mult timp și este eliberat încet și progresiv, asigurând astfel o terapie optimă ce se poate efectua luni de zile chiar, după încetarea tratamentului propriu zis.

În ce privește repartizarea produșilor bismutici, analizele arată că partea cea mai mare de bismut se găsește la chiar nivelul unde s'a introdus în organism.

Eliminarea bismutului se efectuează prin urină, fecale, bilă, salivă, lapte și chir prin lacrimi. Cea mai mare cantitate însă, se elimină prin filtrul renal și pe cale digestivă. Forma sub care se elimină bismutul pe cale renală este încă necunoscută. Culoarea neagră a urinei observată des la cei tratați cu preparate bismutice, s'ar datori — după Fournier — și colaboratorii lui, — sulfurei de bismut — transformare ce se petrece cu derivatul bismutic necunoscut, care se elimină prin filtrul renal, datorită acțiunii florei microbiene din urină.

Acțiune terapeutică.

Încă primele experiențe cu sărurile de bismut făcute pe iepuri contaminați cu *Treponema pallidum* au arătat că bismutul este un spirilicid remarcabil, a cărui acțiune se poate compara cu cele mai bune medicamente antisifilitice. Tot de atunci s'a putut constata, că bismutul are o acțiune mai profundă ca mercurul, atingând și întrecând în multe privințe calitățile preparatelor arsenicale.

Aceste prime cercetări experimentale au fost confirmate an de an, prin observațiile ulterioare. În toate cazurile s'a putut constata dispariția rapidă a treponemelor la examenul ultramicroscopic și de multeori negativarea reacțiilor serologice. Efectele terapeutice natural variau după compoziția și derivatul bismutic întrebuintat. Și în această privință toți autorii au părerea de a se acorda întâietatea preparatelor liposolubile, care reprezintă forma bismutică cea mai eficace și cea mai bine tolerată de organism. Acțiunea curativă a bismutului la om se manifestă în toate perioadele sifilisului.

Sifilomul se cicatrizează în câteva zile dela începerea tratamentului sau în câteva săptămâni, când el atinge dimensiuni mai mari. Spirocheții dispar dela nivelul leziunii, iar adenopatia satelită se vindecă mult mai bine, decât prin orice alt tratament. Tratamentul început în această perioadă preîntâmpină aproape întotdeauna apariția accidentelor secundare.

În ce privește manifestățiunile secundare și terțiare, bismutul provoacă o rapidă regresie a lor. Se citează cazuri de anevrism aortic influențat favorabil cu preparate bismutice.

Datorit faptului, că accidentele sunt atât de rare, bismutoterapia câștigă teren pe fiecare zi și în sifilisul viș-

ceral. Profesorul Hațieganu îl întrebuințează în special în cardiopatiile sifilitice.

Efectele curative ale bismutului se întind și în sifilisul nervos. Cazuri de meningită sifilitică și crize de epilepsie de natură sifilitică, crize tabetice au fost tratate și vindecate prin preparate bismutice. Paralizia generală-refractară la arsenic și mercur, — nu este influențată nici de bismut. Eficacitatea terapiei bismutice în acest sifilis nărvos se datorește penetrării lui în nevrax și spațiile subarahnoidiene. Acțiunea terapeutică a bismutului se datorește puterii sale spirilicide și tripanocide. Această proprietate bismutul nu o are de cât atunci când e supus principiilor reductori a extractelor celulare. Proteinele țesuturilor absorb bismutul astfel modificat formând un complex proteo-bismutic, produs cu putere spirilicidă mare, putere de care sărurile bismutice sunt lipsite în vitro. Dovada acestui fapt o face și compoziții proteo-bismutici preparați cu ficat sau capsule suprarenale, care s'au arătat foarte activi în sifilisul uman și în doze cu concentrație metalică slabă. Destructia parazitilor sub influența sărurilor bismutice se face printr'un proces litic, unde cantitățile infime de metal ar juca numai rolul de catalizor pentru principiile spirocheticide elaborate de țesuturi.

Accidente și intoxicațiuni cu bismut.

Experiențele pe animale dovedesc că toxicitatea preparatelor depinde — pe lângă cantitatea de compus administrat — și de calea de administrare și de felul preparatului: dacă e solubil, insolubil sau în suspensie uleioasă.

Observațiunile clinice au dus la constatările, că toxicitatea scade foarte mult, când preparatele se administrează pe cale intramusculară aceasta din cauza formării depozitului de metal, din care organismul se aprovizionează în mod lent, mai ales dacă se folosesc derivați liposolubili.

Chiar și în aceste cazuri bismutul poate produce anumite accidente, fie la locul de injecție, fie la distanță, fie că ele se produc imediat după administrare, fie mult mai tardiv la nivelul organelor care îl acumulează cu mai multă predilecție. Din acest punct de vedere se pot împărți aceste accidente în: accidente locale și generale.

Dintre accidentele locale amintim în primul rând durerea la locul injecției, durere ce provine din cauza producerii unui infiltrat în masa musculară și care de cele mai multe ori se datorește unei tehnici greșite de administrare sau de preparare, ea variază și cu natura produsului bismutic. După Levaditi durerea e în funcție nu de bismutul metal, ci de molecula din care face parte; preparatele în care bismutul e fin divizat fiind mai puțin dureroase. În fine un acelaș bolnav reacționează foarte variat în decursul unui tratament cu un acelaș preparat. Tot ca un accident de ordin local sunt și chistele uleioase, dar care de fapt se prezintă foarte rar.

Dintre accidentele generale frisoanele și febra se prezintă destul de des — constatări ce s'au făcut și la Clinica Dermato-Venerică de sub conducerea D-lui Prof. Tătaru, unde tratamentul cu Trepol au dat astfel de fenomene și

care probabil se datorește acțiunii spirilicide a preparatelor, — fenomene ce dispar sau diminuează cu fiecare nouă injecție. — Reacțiile Herxheimer se observă mult mai rar ca în tratamentul cu arzenobenzoli.

Accidente cutanate se întâlnesc foarte rar și de cele mai multe ori la indivizi cu o predispoziție specială. Când apar, ele se manifestă prin mici erupțiuni ori purpură, eritrodermii exfoliante, iar alteori fără nici o leziune vizibilă, manifestându-se numai prin prurit, destul de rebel. S'a observat câteodată și o colorație specială a pielii, — o culoare brună, ce se datorește eliminării bismutului prin sudori.

Accidentele bucale sunt destul de frecvente, constituind ceea ce se chiamă stomatita bismutică. Ea se traduce printr'un lizereu gingival caracteristic datorit sulfurei de bismut și care prin prezența lui favorizează o infecție fuso-spirilară. Această infecție se localizează mai ales la locul unde dinții sunt cariați sau au existat și înainte leziuni cât de mici.

Organele interne sunt deseori afectate, alterațiunile lor fiind în direct raport cu cantitatea de preparat administrat.

Atât mucoasa gastrică, cât și intestinală suferă alterațiuni importante care se explică ușor, dacă ne gândim că tractul digestiv este una din căile principale de eliminare pentru bismut. La nivelul acestor mucoase se petrec procese de necroză și ulcerațiune, a căror intensitate variază și aici cu doza administrată. Mecanismul, care explică aceste ulcerațiuni este identic cu cel care rezidă la producerea stomatitei: bismutul sub influența H_2S din intestin se transformă în sulfură de bismut, care favorizează ulterior infecția fuso-spirilică. Ficatul deasemenea este interesat — bila fiind una din căile de eliminare a bismutului — ceea ce explică turburările hepatice ce se observă uneori în bismuto-terapie. Alterațiunile sunt de ordin congestiv sau degenerativ, manifestându-se clinic prin icter. În cursul intoxicațiunii bismutice, albuminuria cilindruria și eliminarea masei de bismut pe cale renală denotă deja o alterațiune renală microscopică intensă.

Administrat în doze toxice, alterațiunile renale sunt în-

totdeauna prezente și se caracterizează prin leziuni descuamative degenerative și necrotice a epitelului ce tapetează tubii contorți, ceea ce duce la formarea de cilindri hialini, granuloși și epiteliali.

Oricare ar fi natura acestor accidente și în orice loc s'ar localiza, ele se pot preveni cu ușurință ținând seamă de anumite condițiuni, cu atât mai mult cu cât ele nu ajung aproape niciodată gravitatea celor produse prin arsenic. Vom ține în primul rând seamă de calea de administrare, preferind întotdeauna calea intramusculară, ferindu-ne pe cât se poate de erorile de tehnică la injectare, cari fac adeseori pe bolnav să renunțe la acest tratament. Pentru prevenirea accidentelor de ordin general, e necesar întotdeauna un dozaj precis a preparatului de administrat, dând preferință pe cât se poate compuşilor liposolubili, care pe lângă o rezorbție rapidă, au avantajul că se dispersează foarte fin în țesuturile din jur, de unde apoi organismul se poate aproviziona continuu și în cantități mici.

Se recomandă apoi preparatele, unde bismutul este solid legat de moleculă, fiind pus în libertate numai acolo unde i-s'a dat destinația. Se poate dovedi această legătură solidă în felul următor: dacă peste o suspensie de clorofom din preparatul respectiv adăugăm H_2S și nu se produce nicio reacție, dovedind că bismutul e legat puternic de molecula sa, în caz contrar producându-se un precipitat brun.

În afară de aceste considerațiuni, de care trebuie să se ție seamă pentru reușita unui tratament, nu trebuie să neglijăm igiena, — în special igiena gurii (care preîntâmpină ca absolută siguranță stomatita bismutică), alimentația care trebuie să fie substanțială și în general de tot felul de viață a bolnavului. Pentru acest motiv e recomandabil, ca tratamentul să se facă în clinici sau spitale, unde bolnavul e sub directă supraveghere și observație a medicului. Totuși pe lângă îndeplinirea unor cerințe, pe care bolnavul le poate satisface cu cea mai mare ușurință și singur, bismuto-terapia în sifilis se poate institui și în mod ambulatoriu.

Preparatul „SALBI” (Bismut-Capronicum „Salvator”)

Noul preparat „Salbi” — preparat cu bază de bismut — a fost descoperit și pregătit (în laboratorul „Salvator” din Brașov) de către D-rul Sonea. Este un preparat liposolubil având toate calitățile ce decurg din această proprietate. Din punct de vedere chimic, „Salbi” este un derivat bismutic al acidului Capronic, conținând 0.04 grame bismut metalic pe 1 cc.

În comerț se găsește în fiole de 1 cmc., prezentându-se într'o soluție uleioasă clară, având o culoare citrină și un miros plăcut de migdale.

Se administrează — ca dealtfel toate preparatele bismutice-intramuscular câte 0,60 cmc. pe injecție, dupăcum preconizează D-rul Sonea — sau chiar 1 cmc. odată, cum s'a obișnuit în Clinica Dermato-Venerică din Cluj.

Injecțiunile se repetă la interval de 2—3 zile, de obicei ca adjuvant a arsenobenzolilor, pentru a întări efectul și a grăbi procesul de vindecare.

Numai în cazurile, unde preparatele arsenicale au fost contraindicate, s'a întrebuițat preparatul bismutic singur, rezultatele obținute fiind și în aceste cazuri foarte bune.

Preparatul este întrebuițat din Ianuarie 1937, fiind aplicat bolnavilor la spitalul „Gh. Mărzescu”, secția dermato-venerică din Brașov de către dl. E. Colbazi și dela aceeași dată în saloanele și ambulanța Clinicei Dermato-Venerice din Cluj.

Primele observațiuni clinice — făcute pe 11 cazuri — au fost referate de D-rul Colbazi în ședința soc. de dermatosifilografie secția Cluj din luna Aprilie 1937.

Iată rezultatele la care a ajuns : preparatul bismutic a fost foarte bine tolerat de toți bolnavii, a avut o acțiune foarte bună asupra disporația treponemelor și leziunilor specifice, toxicitate foarte redusă, neobservând-se nici una din complicațiile ce pot surveni în bismutoterapie. Acestor prime constatări se adaugă cele 15 observațiuni făcute în Clinica Dermato-Venerică din Cluj, de sub conducerea profesorului C. Tătaru.



Observațiuni personale.

1. T. I. 12 de ani, student, necăsătorit.

Antecedente heredo-colaterale și personale fără importanță.

Boala actuală datează din luna Noembrie 1936. Leziunea primară a apărut la o săptămână după infecție; manifestările secundare datează din luna decembrie. Nu a urmat nici un tratament până la intrarea în Clinică în 16 Ian. 1936.

Starea prezentă: leziuni micropapuloase pe gât, centură, fața internă a coapselor și regiunea poplitee, papule crustoase pe pielea păroasă a capului, condilioame late în regiunea anală, plăci mucoase la nivelul amigdalelor — scleradenită universală.

Reacția Wassermann intens pozitivă.

Diagnostic: sifilis secundar recidivant.

Tratament. Primește 3 injecții à câte 1 cc. de bismut „Salavator” la interval de 3 zile. Se constată regresivitatea tuturor leziunilor. Din 3 Februarie se continuă tratamentul asociat de bismut și arsenic până în 24 Februarie. Se observă regresivitatea completă a leziunilor. Reacția Wassermann rămâne pozitivă.

2. B. V. 22 ani, student, necăsătorit.

Antecedente heredo-colaterale și personale fără importanță.

Vine la Ambulanța Cliniceii la 20 Ianuarie 1937 cu o leziune primară pe fața externă a prepuțului și scleradenită inghinală bilaterală. Examenul la ultramicroscop pozitiv. Reacția Wassermann pozitivă.

Diagnostic: sifilis primar.

Tratament: se face tratament combinat de Bi. și As. Se fac în total 7 injecții. După tratament se constată re-

gresiunea leziunii și a scleradenitei; reacția Wassermann devine negativă și examenul ultramicroscopic deasemenea.

3. B. I. 17 ani, elev, necăsătorit.

Antecedente heredo-colaterale și personale fără importanță.

Vine la Ambulanța Clinice la 27 Ianuarie 1937 cu un sifilom primar pe gland și scleradenită regională. Examenul ultramicroscopic pozitiv, reacția Wassermann pozitivă.

Diagnostic: sifilis primar.

Tratament: i-se fac în total 8 injecții combinate de Bi. și As. După a treia injecție se observă regresiunea leziunii, iar după a patra treponema dispare la examenul ultramicroscopic.

4. S. I. 20 de ani, student, necăsătorit.

Antecedente heredo-colaterale și personale fără importanță.

Intră în Clinică la 5 Februarie 1937. Boala actuală datează de o săptămână și se manifestă prin apariția unei leziuni pe glands-ifilom primar — și scleradenită regională. Examenul ultramicroscopic pozitiv; reacția Wassermann negativă.

Diagnostic: sifilis primar.

Tratament: Se începe cu Bismut „Salvator“ din care i-se fac injecții la interval de 3 zile. Se observă regresiunea evidendă a sifilomului și dispariția treponemelor dela nivelul leziunii. Se continuă tratament asociat de Bi. și As. pentru a grăbi procesul de vindecare.

5. B. I. 23 ani, student, necăsătorit.

Antecedente heredo-colaterale și personale fără importanță.

Boala actuală datează de o săptămână, când bolnavul a observat o leziune pe fața internă a prepuțului și scleradenită regională. Intră în Clinică cu aceste manifestări la 12 Februarie 1937. Reacția Wassermann negativă; examenul ultramicroscopic pozitiv.

Diagnostic: sifilis primar.

Tratament: i-se fac în total 12 injecții — alternativ de Bi „Salvator” și Neosalvarsan. După a șasea injecție dispar treponemele din leziune. Continuă tratamentul asociat.

6. C. I. 24 ani, student, necăsătorit.

Antecedente heredo-colaterale fără importanță.

Înainte cu 6 luni bolnavul a contractat un sifilom primar care a ajuns până în faza secundară. După un tratament cu o serie de As. și Bi. leziunile au regresat complet.

Boala actuală. Vine în clinică în 13 Februarie 1937. De câteva zile a apărut pe șanțul balano-prepuțial o nouă leziune specifică însoțită de o scleradenită regională — este o reinfecție. Examenul ultramicroscopic pozitiv.

Diagnostic: siilis primar.

Tratament. I-se face o nouă serie de 12 injecții cu Bismut „Salvator” și Neosalvarsan.

La sfârșitul tratamentului leziunea este complet regresată, iar examenul ultramicroscopic negativ.

7. A. R. 22 ani student, necăsătorit.

Antecedente heredo-colaterale și personale: nimic important.

Boala actuală datează din luna Noembrie. După o serie de injecții în care bolnavul a primit 7,50 gr. As. și 12 injecții cu Bi. „Salvator” părăsește Clinica. De prezent nu se constată decât ușoare semne subiective: dureri de cap, astenie.

Reacția Wasserman intens pozitivă.

Diagnostic: sifilis latent.

Tratament; după 4 injecții cu Bi. „Salvator” reacția Wasserman devine negativă; se continuă tratamentul asociat până la 12 injecții.

8. I. B. de 47 ani, casnică, căsătorită.

Antecedentele heredo-colaterale și personale fără importanță.

Boala actuală datează de 3 ani când s'a manifestat cu simptome de sifilis secundar, — nu-și amintește de leziunea primară. A făcut 2 serii de injecții cu As. și Bi.

A revenit în 16 Februarie 1937 — Reacția Wassermann este intens pozitivă. — Diagnosticul — sifilis latent
Tratament.

Se începe prin injecții cu Bismut „Salvator” — o serie de 4 — după care se continuă tratamentul asociat cu preparate arsenicale. În 4 Martie R. W. = negativ. Intretimp bolnava a făcut un icter toxic pentru care a fost internată la Clinica Medicală unde concomitent cu trat. hepatic s'a continuat trat. antisifilitic.

9. B. V. 28 ani, plugar, căsătorit.

Antecedente heredo colaterale și personale: nimic deosebit.

Boala actuală. Nu precizează data apariției sifilomukii primar. Simptome secundare acuză de 3 săptămâni, care au apărut pentru prima oară la nivelul organelor genitale și perianal, N'a urmat tratament până în prezent.

Întră în Clinică la 21 Aprilie 1937 cu următoarele manifestări: leziuni pe gland și în șanțul balanoprepuțial, perianal se găsesc leziuni papuloase hipertrofice, amigdalele congestionate cu plăci mucoase, laringită, scleradenie universală. Reacția Wassermann intens pozitivă, examenul ultra-microscopic pozitiv.

Diagnostic: sifilis secundar recidivant.

Tratament. Din 26 Aprilie până în 24 Mai i-se fac 4 injecții cu Bismut „Salvator”. În cursul tratamentului s'a produs regresivitatea leziunilor papuloase erosive și examenul ultramicroscopic ce i-se face la 4 mai este negativ. Reacția Wassermann în 18 Mai deasemenea este negativă.

10. S. I. 23 ani, plugar divorțat.

Antecedente heredo-colaterale și personale fără importanță.

Boala actuală: Sifilomul primar a apărut pe la mijlocul lui Aprilie; simptome secundare nu prezintă. A făcut tratament local (Iodoform).

Întră în Clinică la 21 Aprilie prezentând 3 leziuni erosive pe șanțul balano-prepuțial, un cordon dureros pe

fața dorsală a penisului, ganglionii măriți. Examenul ultra-microscopic pozitiv, reacția Wasserman negativă.

Diagnostic: sifilis primar.

Tratament. Se fac injecții numai cu Bismut „Salvator” — în total 7 — dela 25 Aprilie până la 17 Mai. Leziunile sunt complet regresate. Examenul ultramicroscopic, negativ,

11. B. A. 19 ani, elev necăsătorit.

Antecedente heredo-colaterale și personale fără importanță.

Boala actuală datează din Noembrie când a apărut un sifilom primar pe fața externă a prepuțului. La câteva săptămâni apar leziuni secundare pe scrot. N'a urmat tratament până în prezent. Intră în Clinică la 28 Aprilie 1937.

Starea prezentă: paliditate, astenie, cicatrice pe fața externă a prepuțului, numeroase leziuni secundare pe scrot și coapse mai ales în treimea superioară, scleradenie universală. Examenul ultramicroscopic și reacția Wassermann intens pozitive.

Diagnostic: sifilis secundar.

Tratament: I-se fac 4 injecții cu Bismut „Salvator” și 4 injecții cu Neosalutan (dela 1 Mai până la 12 Mai). S'a observat o regresie evidentă a leziunilor.

12. S. T. 30 de ani, plugar, divorțat.

Antecedente heredo-colaterale: 7 frați morți în prima copilărie.

Antecedente personale fără importanță.

După o infecție contractată la începutul lui Noembrie 1936 apare sifilomul primar. La câteva săptămâni își fac apariția primele manifestațiuni secundare pe scrot. Până în prezent nu a urmat nici un tratament.

Intră în Clinică la 28 Aprilie 1937, acuzând dureri de cap, slăbirea forțelor fizice și dispariția poștei de mâncare. Obiectiv: fimoză, papule lenticulare pe scrot și perianal. Pe trunchiu numeroase leziuni papuloase de culoare brună, scuame furfuracee, alopecie, plăci mucoase de amigdale, scleradenie universală. Reacția Wassermann și examenul ultramicroscopic pozitiv,

Diagnostic: sifilis secundar recidivant.

Tratament: Din 2 Mai până în 17 Mai se face tratament numai cu Bismut „Salvator” (6 injecții). În 18 Mai se inoculează malarie. După a doua injecție se observă o ușoară regresivitate a leziunilor, după a patra regresivitate completă. La examenul ultramicroscopic nu se mai văd treponeme.

13. B. I. 34 ani, econom căsătorit.

Antecedente heredo-colaterale fără importanță.

Antecedente personale. La 22 de ani a avut o blenoragie. De 3 ani observă o mărire a testicolului drept.

Boala actuală datează de 6 luni. A debutat cu usturimi la micțiuni. S'a tratat singur cu spălături. La sfârșitul lui Decembrie observă o mărire a testicolului stâng și concomitent dureri în articulația genunchiului, piciorului, dureri osoase fulgurante ce surveneau mai ales noaptea. Cu aceste fenomene intră în Clinică în ziua de 4 Mai 1937.

Starea prezentă. Se semnalează următoarele: testicolul drept mult mărit de consistență dură lemnoasă nedureros la palpație. Din partea sistemului nervos: inegalitate pupilară pronunțată, contur neregulat, reflexul fotomotor dispărut, reflexele patelare, achiliene abolite, semnul lui Romberg pozitiv. Reacția Wassermann pozitivă, în lichid, negativă.

Diagnostic: sifilis terțiar.

Tratament. Se fac injecții alternative de Bismut „Salvator” și Neosalutan. Se observă o diminuare în volum a testicolului, reacția Wassermann rămânând pozitivă.

14. D. Gh. de 32 ani, muzicant, căsătorit.

Antecedente heredo-colaterale și personale fără importanță.

Boala actuală datează de o lună. Manifestațiunile secundare au apărut la începutul lunii Mai. Intră în Clinică la 12 Mai 1937.

Starea prezentă: papule erozive la genitale, papule hipertrofice perianale, exanteme micro-pustuloase, papule scuamoase pe pielea păroasă a capului, alopecie, plăci mucoase amigdalieni, sclera denie universală.

Diagnostic: sifilis secundar recidivant.

Tratament. I-se fac 5 injecții cu Bismut „Salvator”. După a treia injecție se observă regresivitatea leziunilor, după a cincia condiloamele erosive și hipertrofice complet regresate. La 23 Mai examenul ultramicroscopic este negativ.

15, D. I. de 20 de ani, vânzător, necăsătorit.

Artecedente heredo-colaterale: un frate mort imediat după naștere.

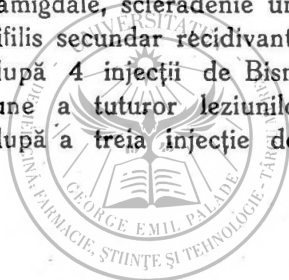
Antecedente personale fără importanță.

Boala actuală. Nu și amintește precis data apariției sifilomului primar. Intră în Clinică la 18 Mai 1937 cu simptome de sifilis secundar.

Starea prezentă: papule erosive hipertrofice la genitale, exantem maculos recidivant, sifilide pigmentare posteruptive, plăci mucoase pe amigdale, scleradenie universală.

Diagnostic: sifilis secundar recidivant.

Tratament: după 4 injecții de Bismut „Salvator” se constată o regresivitate a tuturor leziunilor. La examenul ultramicroscopic, după a treia injecție deja, — treponeme negativ.



Incheiere.

Din observațiile Clinicei Dermato-Venerice din Cluj și a Dr-lui Colbazi dela Spitalul Mârzescu din Brașov, s'a ajuns la următoarele consta'ări și aprecieri pe care le voi expune mai jos. Cele mai multe calități ale acestui preparat decurg din însuși proprietățile lui; Bismutul „Salvator” fiind un derivat liposolubil se bucură de avantajele acestor compuși.

Administrat întotdeauna intramuscular, n'a produs accidente mai mari fiind bine tolerat de bolnavi. Ușoarele dureri locale, nu constituie o piedică în administrarea lui, de altfel ele dispar la injecțiile următoare. Datorită absorbției aproape imediate, acțiunea lui are efecte rapide, în majoritatea cazilor regresivitatea leziunilor evidențiindu-se deja dela a III-a injecție. Cazurile tratate au fost aproape toate de sifilis primar și secundar, dispariția leziunilor fiind ușor de observat și urmărit.

Reacțiile serologice de cele mai multe ori, n'au fost influențate, ele necesitând un tratament mai lung și în mai multe serii.

Nu s'a observat la nici un bolnav accidente toxice din partea vre'unui organ cum se constată adeseori în cursul tratamentului cu Arsenobenzoli. Singurul accident de icter toxic observat la cazul 8 se datorește tocmai Neosalvarsanului cu care s'a asociat și a cărui toxicitate mult mai mare a produs leziunea hepatică.

Constatările de mai sus, duc la concluzia că noul preparat Bismut „Salvator” răspunde tuturor calităților unui bun preparat Bismutic: toleranță ușoară, acțiune rapidă și toxicitate redusă. Dacă adăugăm acestor avantaje faptul că acest preparat este și eficient — deci ușor de pus la dispoziția bolnavilor — care în marea majoritate a cazurilor se

recrutează din masa rurală, se înțelege ușor de ce acest derivat v'a fi preferat în toate Clinicile și Spitalele din țară, încurajând în acest mod produsele autohtone.

Rezultatele concludente obținute de Dr-ul Colbazi precum și cele obținute în Clinica Dermato-Venerică din Cluj, sunt certificate măgulitoare, care sigur il vor recomanda și pe mai departe în terapia sifilisului.



Concluziuni.

1. Bismutul a intrat în terapia sifilisului, după experiențele încununate de succes ale lui Levaditi și Sazerac.

2. Dintre derivatele bismutice, cele liposolubile sunt mai des întrebuințate, datorită calităților lor superioare: resorbție imediată, acțiune rapidă, toxicitate redusă.

3. Bismutul „Salvator” este un preparat liposolubil românesc pregătit și experimentat în laboratorul „Salvator” din Brașov.

4. Administrat intramuscular la interval de 2—3 zile, acțiunea acestei preparat se evidențiază deja după primele injecții: dela a 3-a—4-a în toate cazurile tratate s'a constatat o regresiune a leziunilor și dispariția treponemelor din sifilomul primar.

5. Reacțiunile serologice au fost negativate în unele cazuri și au rămas neinfluențate în altele.

6. Bismutul „Salvator” este bine tolerat de bolnavi. Nu s'a observat nici o reacțiune generală sau suferințe din partea vre-unui organ: ușoarele dureri locale nu constituie o contraindicație.

7. Pentru grăbirea procesului de vindecare este recomandabil ca tratamentul să se asocieze cu preparate arseno-benzolice.

8. Noul preparat se procură ușor de către bolnavii lipsiți de mijloace, el fiind pregătit într'un laborator românesc și având astfel un preț redus față de cele străine.

9. Aceste calități fac din bismutul „Salvator” un preparat excelent ce-și va găsi o largă aplicare în instituțiile sanitare din țară.

Văzută și bună de imprimat:

Președintele tezei:
ss. Prof. Dr. C. Tătaru

Decanul Facultății:
ss. Prof. Dr. D. Michail

Bibliografie.

1. *Bauer* : Wiener klinische Wschr. Nr. 4. Pag. 104. 1926.
2. *Colbazi* : Experiențele noastre cu „Salbi“ Clujul med. No. V. 1937.
3. *Fournier, Guenot și Schwartz* : Bull. soc. franc. Dermat. Nr. 35. Pag. 602. 1928.
4. *Hațieganu* : Sifilisul visceral.
5. *Levaditi* : Presse medicale Nr. 59. Pag. 633. 1922.
6. *Loeper* : Therapeutique medicale v. IX.
7. *Sazerac și Levaditi* : C. R. Soc. Biol. Nr. 86. Pag. 817. 1922.
8. *Schwartz* : Presse medicale Nr. 3. Pag. 458. 1921.

