

UNIVERSITATEA „REGELE FERDINAND I“ DIN CLUJ  
FACULTATEA DE MEDICINĂ

---

No. 1182.

# NEOSALUTANUL, ACȚIUNEA TERAPEUTICĂ



TEZĂ

PENTRU

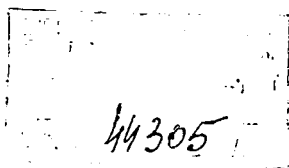
DOCTORAT IN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE

PREZENTATĂ ȘI SUSȚINUTĂ IN ZIUA DE 28 OCT. 1937.

DE

GHEORGHE BULZAN

23 MAY 2005



TIPOGRAFIA ALBERT CLUJ

1937.



# UNIVERSITATEA DIN CLUJ

## FACULTATEA DE MEDICINĂ

---

**Decan : Domnul Prof. Dr. D. MICHAIL**

### Profesori :

Clinica stomatologică	Prof. Dr.	<i>Aleman I.</i>
Bacteriologie	" "	<i>Baroni V.</i>
Fiziologia umană	" "	<i>Benetato Gr.</i>
Istoria medicinei	" "	<i>Bologa V.</i>
Patologia generală și experimentală	" "	<i>Bolez A. M.</i>
Clinica oto-rino-laringologică	" "	<i>Buzoianu G.</i>
Istologia și embriologia umană	" "	<i>Drăgoiu I.</i>
Semiologia medicală	" "	<i>Goia I.</i>
Clinica ginecologică și obstetricală	" "	<i>Grigoriu Cr.</i>
" medicală	" "	<i>Hațieganu I.</i>
Medicina legală	" "	<i>Kernbach M.</i>
Chimia biologică	" "	<i>Manta I.</i>
Clinica oftalmologică	" "	<i>Michail D.</i>
" neurologică	" "	<i>Minea I.</i>
Igiena și igiena socială	" "	<i>Moldovan I.</i>
Radiologia medicală	" "	<i>Negru D.</i>
Anatomia descriptivă și topografică	" "	<i>Papilian V.</i>
Clinica chirurgicală	" "	<i>Pop A.</i>
Medicina operatoare	" "	<i>Popoviciu Gh.</i>
Clinica infantilă	" "	<i>Popoviciu Gh.</i>
Farmacologia și farmacognozia	Supl.	<i>Sturza M.</i>
Balneologia	Prof.	<i>Tătaru C.</i>
Clinica dermato-venerică	" "	<i>Țeposu E.</i>
Clinica urologică	" "	<i>Urechia C.</i>
Clinica psihiatrică	" "	<i>Vasilii T.</i>
Anatomia patologică	" "	<i>Racoviță E.</i>
Biologia pen-trală	" "	<i>Secăreanu Gh.</i>
Chimia	Agr.	<i>Bărbulescu N.</i>
Fizica medicală	Conf.	" "

### JURIUL DE PROMOTIE :

Președinte : Dl. Prof. Dr. *C. Tătaru*

Membrii : { D-l. Prof. Dr. *I. Hațieganu*  
 " " " *I. Moldovan*  
 " " " *D. Negru*  
 " " " *V. Papilian*

Supleant : Dl. Doc. Dr. *P. Vancea*

MEMORANDUM FOR THE DIRECTOR

Subject: [Illegible]

Reference is made to [Illegible]

It is noted that [Illegible]

The [Illegible]

Very truly yours,

[Illegible Signature]

[Illegible]

## Cuvânt înainte.

Poate în nici un alt domeniu al teraputeiceii nu s'a lucrat așa de mult ca în acel al arsenalului antisifilitic. Numeroși cercetători, laboratorii imense, atâtea animale sacrificate de dragul acestei spețe privilegiate: omul. Atâta hârtie și monedă scurse, atâtea comisii-asociații și totul pare zădărnice — din punct de vedere igienic-social — în fața acestei infime vietăți: spirocheta.

Trebue să existe așadar, în natură anumiți factori cari dețin echilibrul materiei vivante, determinând acest fatalism bio-cosmic, — factori invizibili, nepalpabili, poate inexperimentabili, dar totuși evidenți — și pe cari rațiunea „geometrică“ nu-i găsește. „On verrait que l'intelligence si habile à manipuler l'inerte, étale sa maladresse dès qu'elle touche au vivant. Qu'il s'agisse de traiter la vie du corps ou celle de l'esprit, elle procède avec la rigueur, la raideur et la brutalité d'un instrument qui n'était pas destiné à un pareil usage. L'histoire de l'hygiène et de la pédagogie en dirait long à cet égard. Quand on songe à l'intérêt capital, pressant et constant, que nous avons à conserver nos corps et à élever nos âmes, aux facilités spéciales qui sont données ici à chacun pour expérimenter sans cesse sur lui-même et sur autrui, au dommage palpable par lequel se manifeste et se paie la défectuosité d'une pratique médicale ou pédagogique, on demeure confondu de la grossièreté et surtout de la persistance des erreurs. Aisément on en découvrirait l'origine dans notre obstination à traiter le vivant comme l'inerte et à penser toute réalité, si fluide soit-elle, sous forme de solide définitivement arrêté. Nous ne sommes à notre aise que dans le discontinu, dans l'immobile, dans le mort. L'intelligence

est caractérisée par une incompréhension naturelle de la vie“.  
(Bergson).

Este mai mult decât naiv, să se creadă că rațiunea, — acest tolerabil parazit al vieții, — va putea vreodată să manevreze ea, elanul vital ce curge în Univers și să-l orânduiască după bunul ei plac. Când omenirea parcurge cele mai sinistre flagele: războaie, epidemii, etc., atunci apar cele mai animalice instincte cu cele mai nesățioase orgii. Literatura este plină de astfel de dovezi. Se spune că un singur sifilitic dacă ar rămâne undeva pe glob, într'o insulă, ar fi suficient pentru ca să ajungem la aceeași frecvență de sifilitici. (Moldovan.)

Sceptic trebuie să privească oricare gânditor cu vederi totalitare și nu individualiste, atunci când observă pe coperta revistelor un nou preparat medicamentos anti . . . Că există vindecări individuale incontestabil; dar din punct de vedere social, statistica nu e de loc favorabilă dispariției vreunui flagel veneric. Dar și invers, poate cineva crede că dacă n'ar exista atâtea preparate antisifilitice am avea mult mai mulți sifilitici?! Desigur că nu. Iar dacă va dispărea vreodată sifilisul, aceasta nu se va datora medicațiunii antisifilitice.

Specialități în combaterea sifilisului avem destule, avem și prea multe, poate cum nu avem în nici un alt domeniu și de o eficacitate neîntrecută, dar natura nu vrea să le breveteze, fiindcă nu-i sunt un produs „autohton-național“, care să-l aibă chiar în momentul oportun, ci un intrus, care de multeori neacclimatizat conturbă și deranjează. Totuși noi trebuie să mințim. Să mințim, redând masselor măcar iluzia că se pot vindeca. Cele mai mari adevăruri, în fața cărora se închină omenirea întregă, farurile ce o conduc sunt cele mai exhorbitante minciuni. Dar ele sunt bine apărate, înconjurate de aureole mistice și cu epitete de „noli me tangere“-„tabu“. Istoria ne povestește cum au fost răsplătiți cei ce nu au crezut în „tabu“. Ea înscrie chiar în prezent un caz identic.

Cluj, 25 Sept. 1937.

## Istoricul terapiei arsenobenzolice.

Din cele mai vechi timpuri se căutau metode terapeutice pentru a se nimici cauzele bolii și nu numai simptomele. Aristotel și elevul său Theophrastus (384—323 a. Chr.) sunt citați între promotori. Dioscorides administra arsen contra astmului, fliziei, leprei și a diferitelor dermatoze. În timpul alchimiștilor i-se dă arsenului mult mai mare importanță în terapeutică.

Primul însă care a folosit arsen intern a fost Heim în sec. al XVIII-lea, dar a dat accidente, așa că a intrat în disgrație. Este meritul englezilor: Th. Fowler, R. Willan, R. Pearson, etc., de a îndruma pe cale bună folosirea arsenului în terapeutică. La mijlocul sec al XIX-lea, Braid, Balfour și Livingstone au folosit arsen în combaterea infecțiilor cu Nagana și tripanosoma Brucei.

Empirismul însă, a fost acela care a condus experiențele acestor cercetători. Lumea științifică nu s'a convins de avantajele acestui element chimic, decât după cercetările lui Pasteur și R. Koch. Faptul că vaccinarea și seroterapia introduse de marele binefăcător al omenirii Pasteur, n'au dat rezultate satisfăcătoare în prevenirea sau tratarea tuturor maladiilor infecțioase, a făcut ca arsenul să fie reluat din nou.

Gautier introducând în 1900, cacodilatul de Na, în terapeutică, pune bazele evoluției ulterioare a medicației arsenicale. Brocq, Civatte, Gastou, introduc arhenalul. Un pas mai departe se face prin introducerea As-lui pentavalent în combinație aromatică. Atoxilul, care fusese preparat de Bechamp în 1863, dar care nu-i cunoscuse compoziția, crezându-l un m-arsenanilid, a fost primul în serie. Ehrlich și Bertheim i-au arătat adevărata compoziție, iar acțiunea farmacodinamică îi fusese studiată de Blumenthal și alții, în 1902. Cu doi ani în urmă — 1904 — H. W. Thomas cu Breinl

au arătat că atoxilul are o puternică acțiune parazitoidă asupra tripanosomilor. Cercetări ulterioare dovedesc că atoxilul este superior ca acțiune parazitoidă tuturor substanțelor medicamentoase de până aci. Prin introduceri de grupe funcționale noi (nitrări, aminări, oxidulări, hidrogenări), fie prin adăugarea de noi grupe organice (metilări, etilări, etc.) o mulțime de preparate abundă pe piață: arsacetina, hectina, stovarsolul, etc., dar toate fără prea mare efect terapeutic (afară de stovarsol).

În 1909 prin cercetări experimentale pe iepuri sifilizați, pe șoareci infectați cu spirochetele febrei recurente și pe găini cu spirochetoza acestora, a putut Ehrlich stabili că așa numitul „Salvarsanbase“ (prep. 592 cu As trivalent), la care a ajuns prin reducția p-oxi-m-aminofenilarsin și care e insolubil în apă, cât și clorhidratul solubil care e Salvarsanul, prep. 606., posedă față de alte aromatice arsenicale apărute până aci, un spirochetotropism maxim și o toxicitate minimă (atoxilul avea un mare tropism pentru nervul optic), deci cu un bun coeficient terapeutic. Avea însă un neajuns practic. Trebuia toldeana alcalinizat înainte de folosire pentru a putea fi injectat intravenos. Salvarsanul sodic (1206) se poate folosi și în injecțiuni intravenoase, fără o alcalinizare prealabilă, dar are o eficacitate terapeutică mai scăzută. Plecând dela Salvarsan prin diferite substituiri s'au mai preparat: ludylul, galyul, etc.

Scrupulozitatea și continua plăcere de a munci și perfecționa, l-au dus pe Ehrlich la prepararea Neosalvarsanului (prep. 914), care este mult mai puțin toxic ca Salvarsanul, dar cu o eficacitate terapeutică mai scăzută. El a căutat să i-o mărească introducând Ag în formulă și ajungând astfel la Silber-Salvarsan, care dă rezultate foarte bune în tratamentul abortiv.

Prepararea Neosalvarsanului a trecut în proprietatea casei „Meister-Lucius“, care prin diferite modificări chimice a ajuns la Mio-salvarsan, Solu-salvarsan, etc. O mulțime de case au încercat să-și prepare Neosalvarsanul lor: Americanii: Neoarsfenamina, Francezii: Novarsenobenzolul, Italienii: Neojacolul, iar casa „Ufarom“ din România reușește să prepare Neosalutanul, despre care ne vom ocupa mai târziu mai detaliat.



## Mecanismul de acțiune al arseno-benzolilor.

Dacă acest flagel al sifilisului n'a diminuat ca frecvență — deși avem atâtea specialități anti... și de o eficacitate nebănuită, — nu e mai puțin adevărat că numărul celor vindecați de sifilis este enorm. Există o vindecare individuală, dar nu socială. Aceasta însă a fost deajuns, pentruca să stârnească o justă preocupare a diferiților cercetători pentru a explica — experimental — mecanismul de acțiune al preparatelor arsenobenzolice. Ca peste tot în biologie, părerile au fost multiple și variate.

S'a constatat că compușii seriei arsenice distrug tripanosomele — în vivo — cel mai de vreme după 5—6 ore, pe când compușii seriei arsenoice după 20—30 min. Timpul necesar acțiunii tripanocide este deci mult mai lung pentru seria arsenică — cu As. pentavalent —, decât pentru seria arsenoică — cu As. trivalent. — Ehrlich a și formulat că compușii cu As pentavalent — deci saturat și inactiv, — trebuie să se reducă în organism în substanțe cu As. trivalent — nesaturat și activ, — care poate fi fixat de corpul paraziților pentru a avea o acțiune parazitocidă. Păreră și-a bazat-o pe faptul că substanțele reductoare ale atoxilului măresc foarte mult puterea parazitocidă a acestuia, chiar în vitro. Paraminofenilarsinioxidul ar fi după Ehrlich, produsul cel mai important de reducere.

Voegtlin și Smith au mers mai departe. Ei au arătat că atât seria arsenică cât și arsenoică se transformă foarte ușor de către țesuturile animalelor superioare în  $R-As=O$ , foarte greu însă de către protozoare, cari sunt sensibile la acțiunea acestui grup ( $R-As=O$ ) spre deosebire de mamifere-Voegtlin presupune că  $R-As=O$  fixează glutationul redus ( $R-SH$ ),

care știm că are un mare rol în procesele de oxidațiune celulară. Ori, cum protoplasma protozoarelor conține mai puțin glutatation ca cea a celulelor organismului mamifer necesar oxidațiunilor vitale, sensibilitatea lor față de  $R-As=O$  este mult mai mare. Rezultă că maladiile infecțioase datorite agenților cari conțin mai puțin glutatation, sunt mai susceptibile de vindecare prin compușii arsenici sau arsenoici.

Lăsând câțva timp în contact extractul alcoolic de ficat cu atoxilul, Levaditi a obținut un precipitat organo-arsenical foarte activ contra trıpanosomilor. El presupune formarea unei toxalbumine arseniate, pe care a numit-o trypanotoxil. Importanța glutatationului în formarea acestui complex albuminic, a fost recunoscută de Levaditi, Anderson și Manin, fără a i-o atribui exclusiv. Un rol mai însemnat se acordă de către Levaditi glutatationului în intoxicarea protozoarelor după pătrunderea trypanotoxilului, în acestea.

Uhlenhuth crede că acțiunea parazitocidă a preparatelor arsenice se datorește numai organismului însuși, care este stimulat prin acestea la o mai mare producție de anticorpi fie generali, fie speciali.

Roehl, Friedberg, Blumenthal, Jacobi, Manteuffel, Beck, etc., experimentează și discută veracitatea teoriilor emise.

Folosindu-se de niște experiențe destul de ingenioase, Moldovan documentează că atoxilul n'are nevoie de nici o transformare în organismul animal pentru a deveni parazitocid. Nu este vorba nici de reacțiuni de reducere, nici de sinteza unor complexe toxalbuminice arsenicate, sau de stimularea fagocitozei sau anticorpilor specifici ori nespecifici, ci se asistă la o ancorare directă a preparatului arsenical de către parazit, care-l transformă în însuși corpul său în otravă ucigătoare. Faptul că preparatul arsenical este fără acțiune în vitro, este explicat de către Moldovan printr'o diminuare a vitalității paraziților, cari cu un metabolism scăzut sunt incapabili de a ataca preparatul. Moldovan a folosit saci de colodiu perfect impermeabili pentru moleculele prea mari. Introducând un sac de colodiu cu paraziți în peritoneul unui șobolan căruia i-a injectat atoxil, aceștia au fost distruși după 6 ore. Deci nu poate fi vorba de un complex toxalbum-

minic, sau de diferiți anticorpi cari n'ar fi putut străbate sacul. A inversat apoi experiența, introducând paraziți și în cavitatea peritoneală și injectând atoxilul în sacul de colodiu. Întâi au dispărut paraziții din sac, apoi cei din cavitatea peritoneală. Evident că dacă atoxilul avea nevoie de reducere în organism spre a deveni parazitoid, ar fi trebuit ca să distrugă întâi paraziții din organism și apoi pe cei din sac. Experiențele au fost repetate de Zolog și Comșia cu Neosalvarsan și Neosalutan ajungând la aceeași convingere.

De când se documentează tot mai mult rolul pe care îl joacă în organism sistemul reticulo-endotelial, o serie de cercetări au fost pornite să arate ce rol joacă acest sistem contra treponemelor și dacă ajută sau nu, arsenobenzolii în acțiunea lor parazitoidă.

Lippmann blocând sistemul reticulo-endotelial cu thoriu, arată că nu există nici o diferență între efectul Salvarsanului la aceste animale și la cele normale.

Rosenthal și Spitzer blochează cu fer, ajungând la aceleași concluziuni.

Kritschewski și Meersohn făcând splenectomie cu blocaj sau fără, constată o acțiune mai redusă a Salvarsanului la aceste animale. Ei cred că acest sistem acumulează substanțele arsenobenzolice, de unde le-ar reda organismului sub formă transformată și parazitoidă.

Jungeblut ajunge și el la concluzia că efectul chimioterapeutic al arsenobenzolilor este condiționat de integritatea sistemului reticulo-endotelial.

Króó și Jancsó folosindu-se de Cu coloidal pentru blocarea sistemului reticulo-endotelial, ajung la concluzia că acțiunea chimioterapeutică a arsenobenzolilor se împarte în două etape: în prima acționează preparatele, în a doua sistemul reticulo-endotelial.

Zolog și Comșia folosindu-se de tuș de China și de Cu coloidal în diferite experiențe — pentru blocarea sistemului reticulo-endotelial, — ajung la concluzia că procesul chimioterapeutic se petrece cu multă probabilitate numai între parazit și medicament, iar sistemul reticulo-endotelial ar avea numai un rol de înmagazinare.

Vitalitatea paraziților în sacul de colodiu este menținută de sistemul electrolitic special, pus la dispoziție de animalul parazitat. Acest sistem electrolitic n'ar putea influența și arsenobenzolii înainte ca aceștia să atace, sau să fie atacați de paraziți?!

Apoi bunul simț biologic nu mă lasă să cred că organismul parazitat ar asista indiferent și rece, la acțiunea distrugătoare a acestor paraziți, fenomen neîntâlnit în analele vieții?!

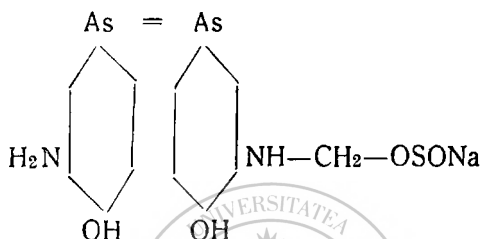
Poate cineva să creadă că fixarea medicamentului de către sistemul reticulo-endotelial să fie de natură pur fizică?! Desigur că nu; iar arsenobenzolii puși în libertate de el, după toate probabilitățile nu vor mai semăna cu Neosalvarsanul Bayer, sau Neosalutanul Egger.

Ar fi fost desigur cam diletantic să afișezi astfel de păreri necontrolate de experiență, — dar în orice caz ele ne-ar fi făcut să ne îndoim de veracitatea părerilor lui Moldovan și ale școlii sale. Iată însă că expunându-le D-lui Comșia, D-sa îmi spune că încurând va apare în „Clujul Medical“ un articol asupra unor noi cercetări experimentale referitor la acțiunea chimioterapeutică a arsenobenzolilor, unde Zolog și Comșia au ajuns la concluzia că: injecțiunile de glucoză inhibează evoluția tripanosomiazei, favorizând însă procesul chimioterapeutic; insulina acționează în mod invers, ar adrenalina grăbește infecțiunea și favorizează eficacitatea tratamentului arsenobenzolic. Revin asupra imunității, spunând că e un fenomen tardiv care completează vindecarea medicamentoasă.

După câte vedem problema acțiunii medicamentelor arsenobenzolice rămâne deschisă. Va fi nevoie de noi și multiple experiențe, de noi și multiple sacrificări de animale, de noi și multiple discuții spre a se putea explica mecanismul de acțiune al celei mai importante medicațiuni, care nu este așa de simplu cum se crede.

## Neosalutanul.

Neosalutanul a fost un preparat arsenobenzolic polonez, care a trecut în proprietatea casei „Ufarom“ — fostă Egger — din România. La sinteza lui se ajunge trecând prin 7 faze: faza atoxilului, p-oxalilaminoarsinsăure, p-oxalilamino-m-nitrofenilarsinsăure, p-oxi-m-nitrofenilarsinsăure, dioxidiaminoarsenobenzen, clorhidratul corpului anterior și faza ultimă: p-dioxi-m-diaminoarsenobenzenmetilensulfoxilat de Na sau Neosalutanul.



Neosalutanul este un praf galben deschis, ușor oxidabil la aer, din care cauză se livrează în fiole de sticlă neutrală, ermetic sudate. Se disolvă ușor în apă rece, sau în soluție fiziologică de ClNa. Soluția de Neosalutan ce trebuie preparată în momentul întrebuințării, este neutrală și nu coagulează albuminele sângelui. Neosalutanul conține 17—20% arsen.

Fiecare serie de fabricație a Neosalutanului înainte de a se pune în circulație este supusă conform regulamentului M. M. S. O. S. No. 220/934 controlului oficial al statului. Trei controluri sunt necesare: chimic, biologic și clinic. Cu controlul chimic este însărcinat Institutul Chimico-Farmaceutic București, cu cel biologic Institutul de Igienă Cluj, iar cel clinic, Clinica Dermato-Venerică din București.

*Controlul chimic.* Servește numai la identificarea și determinarea utilizabilității aproximative a produsului. Mersul analizei chimice e următorul:

1. Identificarea substanței, care se face prin determinarea conținutului de sulfoxilat, care ar trebui să fie 21%,

de obicei e între 23—29% pentru toți dioxidiaminoarsenobenzenii-metilensulfoxilat de Na.

2. Determinarea toxicității seriei de Neosalutan prin determinarea:

a) a conținutului de arsen total, care trebuie să fie 17—21% (metoda Lehmann);

b) a cantității de arsen care poate să producă efecte toxice și care nu poate trece peste 1%;

c) și a cantității de arsen netoxic.

*Controlul biologic.* Fiecare serie de Neosalutan (ca și toți dioxidiaminoarsenobenzenii-metilensulfoxilat de Na) conține pe lângă substanțele dozabile niște poliarseniați de un grad de oxidație superioară, de o constituție chimică subtilă și în concentrații așa de minimale, că nu pot fi demonstrați pe cale chimică. De aici necesitatea creerii unei noi metode de control. Noul reactiv adoptat a fost un reactiv viu: animalul. El a fost propus de Ehrlich, dar de abia Kolle înceteazănește noua metodă, care a devenit internațională-propusă fiind și de Comisia de Standardizare a Ligii Națiunilor. Dar nici reactivul viu nu e constant. Sensibilitatea lui oscilează nu numai dela rasă la rasă, dela sex la sex, sau dela individ la individ, ci chiar dela mediul atmosferic în care e ținut animalul. S'a constatat că o atmosferă încărcată cu vapori de arsen mărește rezistența paraziților din animalul respectiv. Guzganul și în special șoarecele alb s'a dovedit a fi cel mai acceptabil animal folosit ca reactiv de control.

Controlul biologic constă din stabilirea: toxicității și a valorii terapeutice a seriei respective.

Toxicitatea se controlează comparativ cu un preparat standard. Ea nu poate trece peste 20% din cea a preparatului standard, iar limita de mortalitate a șoarecilor albi injectați cu 1 cc/20 gr. greutate animal, din soluția de  $\frac{1}{120}$  a seriei de controlat, este de 50% (40% pentru guzgani), peste cari date trecând seria nu poate fi livrată pentru uzul medical.

Valoarea terapeutică se studiază injectând intraperitoneal la șoareci 0,5 cc dintr'o suspensie de sânge recoltat

dela un cobaiu infectat cu tripanosoma equiperdum. Eficacitatea terapeutică a preparatului de studiat nu trebuie să fie cu mai mult de 20 % sub cea a preparatului standard. Pentru că, preparatele standard sunt foarte scumpe, Institutul de Igienă din Cluj controlează valoarea terapeutică și toxicitatea fiecărei serii de Neosalutan comparativ cu Neosalvarsanul. Zolog și Comșia au constatat că guzganii albi sunt extrem de sensibili la orice administrare de compuși arsenobenzolici, pe când rasele indigene de șoareci albi se pretează foarte bine pentru evaluarea toxicității acestor substanțe, deaceia ei se folosesc de aceste ultime animale în determinarea toxicității și valorii terapeutice biologice a Neosalutanului.

„Susceptibilitatea raselor de animale e o problemă cu care trebuie să se conteze întotdeauna, pentru a evita rezultatele false și prejudiciile grave cari pot fi aduse unui preparat sau celuilalt din grupul arsenobenzolic.“ (Zolog și Comșia.)

Voiu da aci niște tablouri comparative, puse la dispoziție de Institutul de Igienă din Cluj :



Toxicitatea			Valoarea terapeutică	
Seria	Procentul animalelor moarte		Procentul animalelor sterilizate	
de	Neosalutan	Neosalvarsan	Neosalutan	Neosalvarsan
27	0%	40%	100%	88%
28	40%		88%	
29	20%	50%	77%	77%
30	20%		66%	
31	10%	40%	88%	88%
32	10%		88%	
33	10%	40%	88%	100%
34	10%		88%	
35	50%	100%	100%	100%
36	40%		100%	
37	20%	10%	77%	100%
38	40%		88%	
39	10%	10%	66%	77%
40	30%		66%	
41	50%	50%	100%	88%
42	10%		100%	
43	20%	20%	100%	100%
44	40%		100%	
45	0%	10%	77%	77%
46	10%		88%	



Făcând calculele necesare, se constată că media procentelor animalelor moarte în urma Neosalutanului este de 22%, iar a Neosalvarsanului de 28%, deci toxicitatea biologică a Neosalutanului ar fi cu 6% mai mică. Valoarea terapeutică biologică a Neosalutanului este de 87,25%, iar a Neosalvarsanului de 89,5%, deci cu 2,25% superioară Neosalutanului. Desigur că aceste procente nu le putem lua de exacte, ele variind dela o serie la alta.

*Controlul clinic.* Cercetării clinice sunt supuse numai acele probe cari au trecut cu succes celelalte controluri. Ea se face pe 5 bolnavi (cifră minimă cerută de regulament), în serviciul clinicei Dermato-Venerice din București. Se notează: fenomenele generale, cutanate, digestive, nervoase, temperatura, urina, etc.

### **Cercetări terapeutice asupra Neosalutanului.**

Din anul 1935 în Clinica Dermato-Venerică din Cluj, de sub conducerea Prof. C. Tătaru, Neosalutanul a înlocuit Neosalvarsanul. 129 este numărul cazurilor observate. Cifra e destul de mare, defectul însă a fost că mulți bolnavi au părăsit serviciul spitalicesc de multe ori după 2—3 inj.; de aceea nu putem trage concluziuni exacte. Ar trebui studiate comparativ Neosalutanul cu Neosalvarsanul pe câte cel puțin 100 de cazuri, selecționate egalitar ca stadiu sifilitic, cu aceeași constituție, hereditate și trecut biologic, puși în acelaș mediu, cu acelaș regim și tratați cu acelaș medicament asociant: Bi sau Hg. Observațiile clinice vor trebui făcute după fiecare injecție dată la acelaș interval de timp, precum și de acelaș clinician — experimentat, neinteresat și obiectiv. Atunci desigur că ne vom putea apropia — subliniez apropia — de adevăr. Până atunci noi ne vom mulțumi cu ce am găsit, dibuind pe mai departe specialitatea medicamentoasă și bolnavul.

Observațiunile făcute în această clinică referitor la Neosalutan privesc: 1. dispariția treponemelor din leziuni; 2. epitelizarea leziunilor, mai puțin dispariția infiltratului; 3. seroreacția Bordet-Wassermann și 4. accidentele.

*Dispariția treponemelor* din leziunile cutanate sifilitice. S'a observat că în sifilisul I (perioada clasică), treponemii au dispărut după 0,15—0,30 gr. Neosalutan. În sifilisul I—II treponemii au rezistat în 2 cazuri din 4 și peste 0,90 gr. Neosalutan. Este nevoie de un număr mai mare de cazuri observate spre a se putea conchide asupra rezistenței treponemelor în acest stadiu, sau asupra eficacității Neosalutanului. În sifilisul II recidivant, treponemele au dispărut — în 3 cazuri observate — după 0,30 gr. Neosalutan.

*Epitelizarea leziunilor.* Este poate mai mult decât riscont de a conchide asupra dozelor de Neosalutan sau Neosalvarsan necesare epitelizării leziunilor sifilitice. O epitelizare depinde nu numai de medicament — calitate și cantitate — ci și de individ, calitatea și stadiul leziunii precum și de clinicianul observator. Cu toate aceste riscuri am căutat să scot câteva păreri. Dacă le-am dat sub formă de cifre am făcut-o spre a satisface nesățiosul nostru dor de a cunoaște exact, iar dacă le-am dat titlul de concluziuni, la sfârșitul acestei lucrări, am făcut-o din obligativitatea formalistă a genului acesta de lucrări. Este departe de mine gândul de a trage concluzii pozitivistice în biologie. Ar fi o mentalitate simplistă și inexactă. Adevărul biologic este un continuu variabil ce nu se poate calcula, ci cel mult surprinde intuitiv. Calitatea lui esențială este timpul.

În sifilisul I s'au observat cazuri în cari leziunile s'au epitelizat după 0,45—0,60 gr. Neosalutan, iar altele au renitat până la 3,60—3,75 gr. Făcând însă media aritmetică a dozelor de Neosalutan necesare epitelizării sifiloamelor primare am găsit cifra de 2,10 gr.

În sifilisul I—II sunt cazuri în cari leziunile s'au epitelizat după 0,75—0,90 gr., iar altele au rezistat până la 4,80 gr. Media dozelor necesare epitelizării tuturor cazurilor observate ar fi 1,90 gr.

În sifilisul II recent s'au constatat variații între 0,60—4,50 gr., cu o medie de 1,72 gr., iar în sifilisul II recidivant 0,30—4,20 gr. cu o medie de 1,65 gr.

În sifilisul III limitele au fost 0,90—4,20 gr. Aceasta nu vrea să spuie că într'un caz epitelizarea leziunii de sifilis

III s'a produs cu 0,90 gr. Neosalutan; acel caz a putut fi evoluat spre vindecare în momentul aplicării Neosalutanului. Media este 2,17 gr.

*Sero-reacția Bordet-Wassermann.* Nu se pot face aprecieri asupra influenței pe care o are Neosalutanul asupra reacției Bordet-Wassermann. Va fi nevoie de mult mai multe cazuri, cari să primească cel puțin o cură de atac cu Neosalutan. Doar, putem constata că sero-reacția a rămas pozitivă în sifilisul I la câte un caz, după: 4,45 gr., 4,50 gr., 4,80 gr., 5,10 gr., 5,85 gr. și 6,10 gr., iar două cazuri s'au negativat după: 2,70 gr. și 3,90 gr. Neosalutan.

În sifilisul I—II, 2 cazuri au rămas pozitive după câte: 4,80 gr. și 5,55 gr.

În sifilisul II recent, din 5 cazuri unul a rămas pozitiv după 3,75 gr., iar 4 s'au negativat după câte: 3,15 gr., 3,30 gr., 4,50 gr. și 6,45 gr.

În sifilisul II recidivant, s'au observat 4 cazuri cari au rămas pozitive după câte 3,60 gr., 3,90 gr., 4,50 gr. și 5,85 gr., iar 5 cazuri s'au negativat după 3,15 gr., 4,05 gr., 4,30 gr., 4,95 gr. și 7,95 gr.

În sifilisul latent, două cazuri au rămas pozitive după 4,05 gr. și 4,50 gr., iar alte 3 cazuri s'au negativat după câte 1,10 gr., 1,35 gr. și 2,10 gr. Dacă am trage o concluzie din aceste date, am face un paradox.

În sifilisul III două cazuri au rămas pozitive cu 5,40 gr. și 6,90 gr. Neosalutan, restul au fost în jurul cifrei de 3,0 gr. Un singur caz s'a negativat cu 2,70 gr.

### **Cazurile observate.**

Pe 129 de cazuri a fost cercetată valoarea terapeutică clinică a Neosalutanului în Clinica Dermato-Venerică din Cluj. 1055 de injecțiuni au suportat acești bolnavi pentru ca să arate lumii medicale dacă e sau nu Neosalutanul un remediu antisifilitic. Las tabelele să vorbească. Trei cazuri de sifilis al nevraxului cari au suportat 2, 3, 5 injecțiuni nu le-am trecut în tabele:

## Sifilis I.

No.	Numele bolnavului	Dispariția treponemelor din leziuni după	Epitelizarea leziunilor după	Dispariția infiltratului după	Sero-reacția Bordet-Wassermann			Numărul injecțiilor și cantitatea totală de Neosalutan administrată
					se menține		este negativă după	
					negativă	pozitivă după		
1	M. A.	0,30 gr.	1,20 gr.	—	da	—	—	4 inj. 1,65 gr.
2	M. F.	—	3,75 gr.	—	—	5,10 gr.	—	16 inj. 6,90 gr.
3	L. V.	0,30 gr.	1,65 gr.	—	—	4,50 gr.	—	12 inj. 5,40 gr.
4	F. A.	0,15 gr.	0,45 gr.	inj. II.	este neg.	se poz.	3,90 gr.	12 inj. 4,80 gr.
5	F. I.	—	—	—	da	—	—	3 inj. 1,05 gr.
6	T. I.	—	0,60 gr.	—	—	6,10 gr.	—	15 inj. 7,60 gr.
7	R. P.	—	1,80 gr.	—	—	1,80 gr.	—	5 inj. 2,55 gr.
8	T. V.	—	1,20 gr.	—	da	—	—	4 inj. 1,80 gr.
9	N. M.	—	3,15 gr.	4,65 gr.	—	5,85 gr.	—	15 inj. 7,05 gr.
10	C. E.	—	2,75 gr.	inj. I.	da	—	—	11 inj. 5,55 gr.
11	R. P.	—	1,80 gr.	—	—	2,40 gr.	—	7 inj. 3,60 gr.
12	D. I.	—	3,60 gr.	—	este neg.	4,80 gr.	—	10 inj. 5,40 gr.
13	B. M.	—	2,25 gr.	—	—	4,45 gr.	—	12 inj. 5,85 gr.
14	M. M.	—	—	—	—	—	—	3 inj.
15	C. I.	—	—	—	—	—	2,70 gr.	8 inj. 3,90 gr.
16	S. I.	—	2,10 gr.	—	da	—	—	7 inj. 3,60 gr.

## Sifilis I—II.

1	M. I.	0,75 gr.	—	—	—	3,45 gr.	—	10 inj. 5,25 gr.
2	B. R.	prezenți după 0,90 gr.	—	—	—	ant. trat. pozitiv	—	4 inj. 1,35 gr.
3	M. G.	0,30 gr.	1,25 gr.	—	—	ant. trat. pozitiv	—	3 inj. 1,25 gr.

4	P. G.	—	0,90 gr.	—	—	0,15 gr.	—	4 inj.	1,35 gr.
5	P. I.	prezenți	4,80 gr.	inj. X-a	—	4,80 gr.	—	11 inj.	6,0 gr.
6	N. V.	după 0,90 gr.	1,30 gr.	—	—	5,55 gr.	—	12 inj.	6,15 gr.
7	K. A.	—	—	—	—	0,15 gr.	—	2 inj.	0,45 gr.
8	F. I.	—	—	—	—	1,20 gr.	—	7 inj.	3,30 gr.
9	N. M.	—	2,10 gr.	2,10 gr.	—	0,30 gr.	—	8 inj.	3,90 gr.
10	B. I.	—	3,15 gr.	—	—	1,75 gr.	—	7 inj.	3,60 gr.
11	S. I.	—	0,75 gr.	—	—	1,65 gr.	—	7 inj.	3,45 gr.
12	J. G.	—	2,10 gr.	—	—	2,10 gr.	—	10 inj.	5,70 gr.
13	J. I.	—	0,75 gr.	—	—	3,30 gr.	—	7 inj.	3,60 gr.
14	G. G.	—	1,90 gr.	—	—	—	4,20 gr.	12 inj.	6,0 gr.

**Sifilis II recent.**

1	R. V.	—	0,60 gr.	—	—	—	4,50 gr.	14 inj.	5,85 gr.
2	R. E.	—	0,75 gr.	6,90 gr.	—	—	6,45 gr.	16 inj.	6,90 gr.
3	R. S.	—	0,90 gr.	3,30 gr.	—	—	3,30 gr.	10 inj.	3,75 gr.
4	S. I.	—	1,95 gr.	—	—	3,75 gr.	—	9 inj.	4,35 gr.
5	T. I.	—	2,15 gr.	—	—	0,90 gr.	—	9 inj.	4,10 gr.
6	T. D.	—	1,20 gr.	1,20 gr.	—	3,0 gr.	—	8 inj.	4,20 gr.
7	G. A.	—	4,50 gr.	4,50 gr.	—	—	3,15 gr.	14 inj.	5,85 gr.
8	D. A.	—	—	—	—	3,50 gr.	—	11 inj.	4,30 gr.

**Sifilis II recidivant.**

1	C. T.	—	1,80 gr.	inj. IV.	—	0,75 gr.	—	4 inj.	1,80 gr.
2	C. D.	—	2,85 gr.	—	—	5,85 gr.	—	12 inj.	5,85 gr.
3	M. G.	0,30 gr.	1,20 gr.	—	—	ant. trat. pozit.	—	3 inj.	1,20 gr.
4	R. T.	0,30 gr.	1,25 gr.	—	—	ant. trat. pozit.	—	6 inj.	3,15 gr.

## Sifilis II recidivant. (Continuare.)

No.	Numele bolnavului	Dispariția treponemelor din leziuni după	Epitelizarea leziunilor după	Dispariția infiltratului după	Sero-reacția Bordet-Wassermann			Numărul injecțiilor și cantitatea totală de Neosalutan administrată
					se menține		este negativă după	
					negativă	pozitivă după		
5	S. A.	—	1,20 gr.	—	—	ant. trat. pozit.	—	6 inj. 2,10 gr.
6	S. R.	—	—	—	—	ant. trat. pozit.	—	2 inj. 0,45 gr.
7	B. M.	—	—	—	—	ant. trat. pozit.	—	5 inj. 1,65 gr.
8	G. F.	—	—	—	—	—	7,95 gr.	20 inj. 8,40 gr.
9	D. A.	—	1,35 gr.	—	—	4,80 gr.	—	12 inj. 4,80 gr.
10	B. P.	—	—	—	—	—	2,85 gr.	12 inj. 6,15 gr.
11	I. B.	—	2,25 gr.	—	—	—	3,15 gr.	12 inj. 4,95 gr.
12	K. E.	—	1,80 gr.	—	—	—	5,0 gr.	16 inj. 5,90 gr.
13	P. R.	—	2,55 gr.	inj. VII.	—	3,90 gr.	—	13 inj. 4,80 gr.
14	T. A.	—	1,35 gr.	inj. IV.	—	—	4,05 gr.	12 inj. 4,05 gr.
15	S. M.	—	0,30 gr.	—	—	4,50 gr.	—	14 inj. 5,40 gr.
16	V. M.	—	2,70 gr.	—	—	—	4,95 gr.	14 inj. 5,85 gr.
17	M. L.	—	0,90 gr.	2,70 gr.	—	3,60 gr.	—	12 inj. 5,40 gr.
18	C. N.	—	0,45 gr.	—	—	0,90 gr.	—	3 inj. 0,90 gr.
19	C. N.	—	0,75 gr.	—	—	—	4,30 gr.	12 inj. 4,75 gr.
20	B. C.	—	1,80 gr.	inj. V.	—	2,40 gr.	—	7 inj. 4,80 gr.
21	N. S.	—	4,20 gr.	inj. VIII.	—	3,60 gr.	—	10 inj. 5,40 gr.
22	V. I.	0,30 gr.	2,40 gr.	—	—	0,75 gr.	—	5 inj. 2,40 gr.
23	K. G.	—	1,65 gr.	—	—	ant. trat. pozit.	—	4 inj. 1,70 gr.
24	L. P.	—	—	—	—	ant. trat. pozit.	—	6 inj. 2,25 gr.
25	Z. R.	—	3,60 gr.	inj. VIII.	—	2,40 gr.	—	11 inj. 5,40 gr.

26	V. A.	—	—	—	—	—	—	6 inj.
27	O. R.	—	—	—	—	—	—	1 inj.
28	C. G.	—	—	—	—	—	—	6 inj.
29	C. G.	—	—	—	—	—	—	3 inj.
30	L. V.	—	1,20 gr.	—	—	1,65 gr.	—	7 inj. 3,0 gr.
31	B. V.	—	0,90 gr.	—	—	0,15 gr.	—	11 inj. 4,50 gr.
32	R. P.	—	1,35 gr.	—	—	5,85 gr.	—	15 inj. 6,30 gr.
33	B. S.	—	0,45 gr.	—	—	1,80 gr.	—	6 inj. 2,70 gr.
34	N. I.	—	2,10 gr.	—	—	—	1,65 gr.	9 inj. 4,50 gr.
35	H. E.	—	—	—	—	—	—	4 inj.
36	V. M.	—	1,05 gr.	—	—	2,10 gr.	—	6 inj. 3,0 gr.
37	B. V.	—	—	—	—	—	0,90 gr.	8 inj. 2,75 gr.
38	B. A.	—	—	—	—	0,30 gr.	—	6 inj. 3,00 gr.
39	S. T.	—	—	—	—	1,20 gr.	—	10 inj. 6,00 gr.
40	T. N.	—	0,75 gr.	—	—	ant. trat. pozit.	—	2 inj. 0,75 gr.
41	V. G.	—	1,20 gr.	—	—	ant. trat. pozit.	—	7 inj. 3,30 gr.
42	D. G.	—	—	—	—	—	—	2 inj.
43	D. I.	—	—	—	—	—	—	2 inj.
44	S. I.	0,45 gr.	—	—	—	ant. trat. pozit.	—	3 inj. 0,90 gr.



**Sifilis latent.**

1	L. T.	—	—	—	—	0,45 gr.	—	5 inj. 2,40 gr.
2	U. M.	—	1,35 gr.	—	—	—	1,35 gr.	12 inj. 4,80 gr.
3	D. G.	—	—	—	da	—	—	10 inj. 4,50 gr.
4	G. G.	—	—	—	da	—	—	5 inj. 2,25 gr.
5	B. E.	—	—	—	da	—	—	9 inj. 3,60 gr.
6	L. P.	—	—	—	—	1,95 gr.	—	7 inj. 3,0 gr.

Sifilis latent. (Continuare.)

No.	Numele bolnavului	Dispariția treponemelor din leziuni după	Epitelizarea leziunilor după	Dispariția infiltratului după	Sero-reacția Bordet-Wassermann			Numărul injecțiilor și cantitatea totală de Neosalutan administrată
					se menține		este negativă după	
					negativă	pozitivă după		
7	M. S.	—	—	—	—	ant. trat. pozit.	—	1 inj. 0,30 gr.
8	T. E.	—	—	—	—	0,75 gr.	—	4 inj. 1,95 gr.
9	F. N.	—	—	—	—	4,50 gr.	—	14 inj. 5,85 gr.
10	J. M.	—	—	—	—	—	2,10 gr.	12 inj. 4,40 gr.
11	P. L.	—	—	—	—	—	1,10 gr.	9 inj. 2,70 gr.
12	I. N.	—	—	—	—	4,05 gr.	—	13 inj. 5,40 gr.
13	M. C.	—	—	—	—	ant. trat. pozit.	—	4 inj. 1,95 gr.
14	P. A.	—	—	—	—	da	—	6 inj. 1,80 gr.
15	S. R.	—	—	—	—	—	—	3 inj.
16	N. C.	—	—	—	—	ant. trat. pozit.	—	4 inj. 1,50 gr.
<b>Sifilis hereditar</b>								
1	J. E.	—	—	—	—	2,10 gr.	—	14 inj. 5,70 gr.
2	D. I.	—	1,20 gr.	—	—	3,90 gr.	—	12 inj. 5,25 gr.
<b>Sifilis terțiar</b>								
1	S. G.	—	—	—	—	nu s'a făcut	—	7 inj. 2,40 gr.
2	M. M.	—	—	—	—	0,90 gr.	—	3 inj. 0,90 gr.
3	V. A.	—	—	—	—	ant. trat. pozit.	—	4 inj. 1,35 gr.
4	O. A.	—	—	—	—	ant. trat. pozit.	—	7 inj. 2,55 gr.
5	B. G.	—	1,05 gr.	—	—	ant. trat. pozit.	—	7 inj. 3,30 gr.
6	C. D.	—	0,90 gr.	—	—	2,25 gr.	—	14 inj. 5,85 gr.



7	R. M.	—	—	—	—	2,70 gr.	—	12 inj.	4,95 gr.
8	W. V.	—	1,80 gr.	0,45 gr.	—	5,40 gr.	—	14 inj.	6,0 gr.
9	S. I.	—	—	—	—	0,75 gr.	—	3 inj.	1,20 gr.
10	P. P.	—	3,45 gr.	—	—	3,85 gr.	—	11 inj.	5,25 gr.
11	G. S.	—	2,25 gr.	3,60 gr.	—	3,60 gr.	—	12 inj.	4,95 gr.
12	M. M.	—	1,60 gr.	—	—	—	—	5 inj.	1,50 gr.
13	P. R.	—	4,20 gr.	—	—	3,30 gr.	—	11 inj.	4,20 gr.
14	V. A.	—	2,55 gr.	—	—	3,90 gr.	—	13 inj.	5,25 gr.
15	P. N.	—	1,20 gr.	—	—	0,75 gr.	—	4 inj.	1,65 gr.
16	S. I.	—	—	—	—	ant. trat. pozit.	—	2 inj.	0,75 gr.
17	B. V.	—	—	0,75 gr.	—	3,0 gr.	—	9 inj.	4,80 gr.
18	C. M.	—	3,15 gr.	—	—	2,70 gr.	—	8 inj.	3,15 gr.
19	K. G.	—	2,25 gr.	2,25 gr.	—	1,35 gr.	—	6 inj.	2,25 gr.
20	B. A.	—	3,15 gr.	3,15 gr.	—	—	2,70 gr.	8 inj.	3,15 gr.
21	P. I.	—	2,70 gr.	—	—	2,25 gr.	—	7 inj.	2,70 gr.
22	M. D.	—	1,20 gr.	—	—	ant. trat. pozit.	—	6 inj.	2,10 gr.
23	V. R.	—	—	—	—	6,90 gr.	—	17 inj.	7,35 gr.
24	D. G.	—	0,90 gr.	—	—	ant. trat. pozit.	—	8 inj.	2,70 gr.
25	G. A.	—	—	—	—	0,45 gr.	—	4 inj.	1,35 gr.
26	A. T.	—	2,17 gr.	—	—	2,55 gr.	—	13 inj.	3,75 gr.

## Accidentele.

Chiar dacă, coeficientul terapeutic determinat pe animale îi este favorabil unui medicament arzenobenzolic, el nu ne îndreptățește să afirmăm superioritatea terapeutică a acestuia. Cel mult o presupunem. Se prea poate să nu corespundă pentru omul bolnav. De aici importanța studierii accidentelor date la om de fiecare arsenobenzol cu pretenții terapeutice.

Neosalutanul a dat accidente pe 22 cazuri din cele 129 observate. Le vom înșira.

1. F. A. femeie, sifilis I, a suportat foarte bine 3,45 gr. Neosalutan, apoi după 0,45 gr. inj. X-a, prezintă cefalee, ascensiune termică și vărsături. Injecțiile următoare sunt din nou bine suportate.

2. R. P. bărbat, sifilis I, suportă bine 1,20 gr. în total, după 0,60 gr. inj. IV-a, prezintă un exantem ce dispare după 3 zile. Se dă apoi 0,45 gr. Neosalutan, inj. V-a, prezintă ascensiune termică. Bolnavul părăsește clinica.

3. C. E. bărbat, sifilis I, primește 0,15 gr. apoi după 0,30 gr. inj. II-a, face ascensiune termică, apoi suportă bine.

4. B. I. bărbat, sifilis I—II, primește 0,90 gr. în total, la inj. III-a de 0,60 gr., face ascensiune termică, apoi suportă bine restul injecțiilor.

5. M. I. bărbat sifilis I—II, primește 1,20 gr. în total, după inj. IV-a de 0,45 prezintă un eritem ce dispare după 4 zile. Se dă a V-a inj. de 0,15 gr. în tiosulfat de Na, dar apare din nou eritemul. Se dă a VI-a inj. de Neosalvarsan în tiosulfat, dar din nou apare eritemul. Apoi bolnavul suportă Neosalutanul.

6. C. N. femeie, sifilis II recidivant, după a II-a inj. de 0,30 gr. face o ascensiune termică, apoi suportă bine tratamentul neosalutanic.

7. D. A. femeie, sifilis II recidivant, suportă 4,5 gr., dar după inj. XII-a de 0,30 prezintă ascensiune termică, cefalee, colici abdominale și subicter. Bolnava părăsește serviciul clinic după vindecare.

8. G. F. femeie, sifilis II recidivant, suportă 0,75 gr. în

total, după inj. IV-a și a V-a prezintă cefalee, apoi restul injecțiilor sunt bine suportate.

9. B. M. femeie, sifilis II recidivant, suportă 0,45 gr. în total, apoi după inj. III-a de 0,30 gr. prezintă cefalee, restul injecțiilor făcute în urmă sunt bine suportate.

10. K. E. femeie, sifilis II recidivant suportă 0,45 gr. în total, după inj. III-a și a IV-a de câte 0,45 gr. prezintă cefalee și ascensiune termică; după inj. V-a de 0,15 gr. prezintă vărsături și o erupție eritemo-papuloasă. După 16 zile de pauză se reia tratamentul cu Neosalutan suportându-l foarte bine.

11. H. E. femeie, sifilis II recidivant, prezintă după inj. I-a de 0,15 gr. cefalee și greață; după inj. II-a de 0,30 gr., ascensiune termică și colici abdominale; după inj. III-a de 0,30 gr. prezintă un exantem generalizat cu leziuni eritemo-papuloase, care ține 1 săptămână. După această pauză se dă din nou 0,15 gr., dar din nou prezintă fenomene generale. Se continuă cu Neosalvarsan disolvat în tiosulfat de Na.

12. F. N. bărbat, sifilis latent, primește 0,45 gr. în total; după inj. III-a de 0,45 se prezintă o erupție eritemo-papuloasă, care în 6 zile dispare, reluându-se apoi tratamentul care e suportat foarte bine.

13. L. P. bărbat, sifilis latent, primește 0,75 gr. în 2 inj. apoi după inj. III-a de 0,45 gr. prezintă: cefalee, greață și văjieturi în urechi, pe urmă suportă bine Neosalutanul.

14. U. M. femeie, sifilis latent, primește 4,5 gr., iar după inj. XII-a face o dermatită care durează 1 lună.

15. S. R. femeie, sifilis latent, primește 0,45 gr. în 2 inj., apoi după inj. III-a prezintă ascensiune termică, o stare generală proastă, prurit generalizat și erupții urticariene.

16. M. M. femeie, sifilis III, primește 0,75 gr. în 2 inj., iar după a IV-a inj. face un exantem însoțit de cefalee și ascensiune termică. Ține 7 zile, apoi se reia tratamentul cu Neosalutan, dar prezintă din nou cefalee și ascensiune de temperatură. Se continuă tratamentul cu acetylarsan.

17. W. V. femeie, sifilis III, primește 5,40 gr. în total, dar după inj. XIII-a de 0,60 prezintă dureri în loja hepatică,

temperatură 37° și un subicter. La 6 zile se dă din nou 0,45 gr. Neosalutan, care e suportat bine.

18. A. T. femeie, sifilis III, primește 2,10 gr. în total, apoi după inj. IX-a de 0,45 gr. face un frison cu ascensiune termică. Se dă a X-a inj. de 0,45 gr., aceleași accidente. Se dă apoi Solu-Salvarsan.

19. O. A. femeie, sifilis III, primește 0,75 gr. în 3 inj., iar după inj. IV-a și a V-a prezintă cefalee, apoi suportă bine tratamentul neosalutanic.

20. V. A. femeie, sifilis III, primește 0,90 gr. în 3 inj., iar după a IV-a de 0,45 gr. prezintă cefalee.

21. M. M. femeie, sifilis III, primește 0,45 gr. în 2 inj., iar după inj. III-a prezintă greață, slăbiciune generală, frison cu ascensiune termică de 40°, cefalee, contracțiuni clonico-tonice și un eritem scarlatiniform, care după 1 săptămână regresează.

22. S. I. femeie, sifilis II recidivant, suportă bine 0,15 gr. Neosalutan, 0,30 gr. la fel, iar după injecția III-a de 0,45 gr., a doua zi după injecție, prezintă o ascensiune termică de 37,9°, a treia zi se administrează tiosulfat de Na, a patra zi bolnava prezintă afazie, agitație, mișcări atetozice, transpirații, sughiț, vărsături, metroragie. Se dă ergotină, adrenalina și ser fiziologic. Bolnava sucumbă, iar la autopsie se constată o encefalită hemoragică. Din foaia de observație a acestei bolnave se constată: o constituție nevropată, apatie, disfazie, ticuri, etc. și un ușor grad de basedowism. Deasemenea se mai constată că avea o scrofulo-gomă, că era debilitată general, subnutrită și inapetentă. Toate acestea anterior tratamentului neosalutanic.

Nu este de ajuns în studierea accidentelor date de un medicament, a le enumera pur și simplu și a face calculajul matematic. Este nevoie de o profundă studiere a cazului accidentat, a constituției sale biologice, a impecabilei funcțiuni a organismului, a vreunei idiosincrazii, a mediului de traiu și alimentație și dacă bolnavul nu prezintă sensibilitate față de un aliment care ingerat anterior injecțiunii să-și sumeze efectul. De sigur că aceasta ar pretinde o muncă enormă, fiind nevoie de determinarea atâtor și atâtor probe biologice,

precum și de un cercetător dotat cu vaste cunoștințe și experiență.

Chiar dacă numărul cazurilor accidentate în urma tratamentului cu Neosalutan este mare 22 din 129 (17, 05%), ele nu scad coeficientul terapeutic al acestuia, căci se observă că ele sunt ușoare: cefalee, grețuri, ascensiuni termice, colice abdominale, două cazuri de subicter și opt erupțiuni exantematice foarte ușoare, ca dovadă că ele n'au durat decât 3—7 zile. În fixarea etiologiei erupțiilor cutanate, subliniez din nou, trebuie să fim foarte circumspecți. Există un singur caz mai grav de toxico-dermie care a durat o lună și un caz de encefalită hemoragică cu desnodământ letal.

Este de notat că factorul individual a jucat un mare rol în declanșarea acestei encefalite. Bolnava era debilitată general, inapetentă, prezenta o scrofulo-gomă, cu o constituție nevropată și cu un ușor grad de basedowism.

Se mai notează contracții clonico-tonice cari au însoțit într'un caz un eritem scarlatiniform care a durat o săptămână. Ceace pare curios e că din cele 22 cazuri, 12 cari au rămas pe mai departe în serviciul spitalicesc au suportat foarte bine Neosalutanul după injecțiile accidentare. Deaseme-nea se mai poate constata că procentul cel mai mare de accidente îl dau femeile, 16 din cele 22 de cazuri sunt femei (72,7%).

---

## Concluziuni.

Este departe de mine gândul de a trage concluzii pozitive de cifraj în biologie. Ar fi o mentalitate simplistă și inexactă. Adevărul biologic este un continuu variabil ce nu se poate calcula, ci cel mult surprinde intuitiv. Calitatea lui esențială este timpul.

1. Problema mecanismului de acțiune al arsenobenzolilor rămâne deschisă. Nu se poate afirma indiferența și pasivitatea organismului parazitat, la lupta dintre arzenobenzol și agentul patogenic.

2. Neosalutanul este un arsenobenzol. Fiecare serie înainte de a fi livrată pentru uzul medical este controlată: chimic de Institutul Chimico-Farmaceutic din București, biologic de Institutul de Igienă din Cluj și clinic de Clinica Dermato-Venerică din București.

Institutul de Igienă din Cluj de sub conducerea Dlui Prof. I. Moldovan a constatat că:

3. Toxicitatea biologică a Neosalutanului este mai scăzută ca a Neosalvarsanului.

4. Valoarea terapeutică biologică este ceva mai scăzută ca a Neosalvarsanului.

În Clinica Dermato-Venerică din Cluj de sub conducerea D-lui Prof. C. Tătaru s'au făcut asupra 129 cazuri observate, 1055 injecțiuni intravenoase de Neosalutan. S'a constatat că:

5. Treponemii dispar din leziunile sifilitice cutanate după prima injecțiune de Neosalutan, în rare cazuri rezistă peste a doua.

6. Media aritmetică a dozelor de Neosalutan cari au fost necesare epitelizării leziunilor sifilitice ale cazurilor observate, — subliniez media aritmetică și nu doza necesară de

Neosalutan pentru epitelizarea unei leziuni sifilitice, ea putând fi sub și peste media aritmetică, — în sifilisul I este 2,10 gr. în sifilisul I-II, 1,90 gr. în sifilisul II recent 1,72 gr., în sifilisul II recidivant 1,65 gr., iar în sifilisul III 2,17 gr.

7. Nu se pot formula păreri despre influența pe care o are Neosalutanul asupra sero-reacției Bordet-Wassermann, fiind nevoie de mai multe cazuri clinice, cari să stea sub tratament cel puțin pentru a termina o cură de atac.

8. Accidentele date de Neosalutan au fost ușoare: cefalee, ascensiuni termice, grețuri, vărsături, două cazuri de subicter și opt erupțiuni exantematice ușoare, ca dovadă că ele au cedat în 3—7 zile. Există un singur caz de toxicodermie care a durat o lună, iar într'un caz s'a prezentat o encefalită hemoragică cu desnodământ letal. 12 din cele 22 de cazuri accidentate au suportat foarte bine după injecțiunile accidentare, tratamentul neosalutanic. 16 cazuri din cele 22 au fost femei.

9. Toleranța clinică a Neosalutanului se poate compara cu aceea a Neosalvarsanului și este superioară celorlalți arsenobenzoli.

10. Practicarea pe o scară mai întinsă a tratamentului neosalutanic, va fi în stare de a scoate mai bine în evidență calitățile bune ori rele ale Neosalutanului.

Cluj, 25 Octombrie 1937

Președintele tezei :  
(ss.) Prof. Dr. C. TĂTARU

Decanul Fac. de Medicină :  
(ss.) Prof. Dr. D. MICHAİL

## Bibliografie.

*H. Bergson*: L'évolution créatrice.

*W. Kolle, K. Zieler*: Handbuch der Salvarsantherapie.

*H. Kroó, N. Jancsó*: Die Bedeutung des Retikuloendothels für die Immunität und Chemotherapie. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskr. 1931.

*Lebeau et Courtois*: Traité de Pharmacie chimique.

*I. Moldovan*: Über die Wirkungsart des Atoxyls, Salvarsans und des Menschenserums bei der experimentellen Naganainfection. Zeitschr. f. Immunität. 1914.

*I. C. Pop*: Contribuțiuni la studiul și controlul specialităților medicamentoase farmaceutice. Specialități arsenicale și bismutice. Teză. 1937.

*M. Zolog și O. Comșia*: Examinarea biologică a preparatelor arsenobenzolice. („Clujul Medical“ No 4 din 1935.)

*M. Zolog și O. Comșia*: Contribuții la mecanismul acțiunii preparatelor arsenobenzolice. („Clujul Medical“ No 4 din 1936.)

*M. Zolog și O. Comșia*: Sistemul reticulo-endotelial și chimioterapia tripanosomiaselor. („Clujul Medical“ No 7 din 1936.)

*M. Zolog și O. Comșia*: Toxicitatea corpurilor arsenobenzolice și valoarea metodei internaționale de evaluare. („Clujul Medical“ No 11 din 1936.)

*Edg. Zunz*: Pharmacodynamie spéciale.

---