

Tratamentul sifilisului cu preparate bismutice liposolubile cu considerațiuni asupra „Lecibis“-ului.



DOCTORAT IN MEDICINA ȘI CHIRURGIE
PREZENTATĂ ȘI SUSȚINUTĂ IN ZIUA DE

1934.

DE

SALLAK GHEORGHE

1934

Tratamentul sifilisului

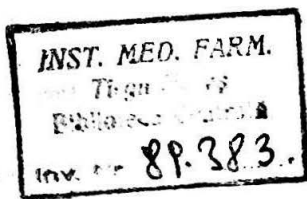
cu preparate bismutice liposolubile cu
considerațiuni asupra „Lecibis“-ului.



DOCTORAT IN MEDICINA ȘI CHIRURGIE
PREZENTATĂ ȘI SUSȚINUTĂ IN ZIUA DE 23 NOV. 1934.

DE

SALLAK GHEORGHE



1934

UNIVERSITATEA DIN CLUJ
FACULTATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

Decan : D-nul Prof. Dr. GH. MARTINESCU

Profesori:

Clinica stomatologică (agr.)	D-1	Dr. Aleman I.
Bacteriologie	" "	Baroni V.
Istoria medicinei (agr.)	" "	Bologa V.
Patologia generală și experimentală	" "	Botez M. A.
Istologia și embriologia umană	" "	Drăgoiu I.
Clinica infantilă	" "	Gane T.
Semiologia medicală	" "	Goia I.
Clinica ginecologică și obstetricală	" "	Grigoriu C.
Clinica medicală	" "	Hațieganu I.
Medicina legală	" "	Kernbach M.
Farmacologia și farmacognozia	" "	Martinescu Gh.
Clinica oftalmologică	" "	Michail D.
Clinica neurologică	" "	Minca I.
Igienă și igiena socială	" "	Moldovan I.
Radiologia medicală	" "	Negru D.
Farmacacia chimică și galenică	" "	Pamfil Gh.
Anatomia descriptivă și topografică	" "	Papilian V.
Clinica chirurgicală }	" "	Pop A.
Medicina operatoare }	" "	Popoviciu Gh.
Fiziologia umană	" "	Doct. Remus
Clinica oto-rino-laringologică (supl.)	" "	Sturza M.
Balneologie	" "	Tătaru C.
Clinica dermato-venerică	" "	Teșosu E.
Clinica urologică	" "	Thomas P.
Chimia biologică	" "	Urechia C.
Clinica psihiatrică	" "	Vasiliiu Titu
Anatomia patologică	" "	

JURIUL DE PROMOȚIUNE:

Președinte: Dl Prof. Dr. Tătaru C.

Membrii: { " " " Aleman I.
" " " Bologa V.
" " " Drăgoiu I.
" " " Kernbach M.

Supleant: D-1 Doc. Dr. Cimoca V.

Memoriei Tatălui meu.

Dragă Boliga!

Dați fiind, că eu aici
trebuie să plec la București.
Te rog frumule să părăsesc
buna această casă care este
bună și să aveți vobă
parte bună. Cu mulțumiri

Mău 934

Prof. Dabau

Scumpei mele Mame și Fratelui
meu, pentru sacrificiile făcute în
tot timpul studiilor mele, mulțu-
miri și iubire veșnică.

*Dlui Prof. Dr. C. Tătaru omagii
respectuoase și adâncă recunoș-
tință, pentru înalta onoare ce-mi
face de a prezida juriul de pro-
moție.*

*Dlui Asistent Dr. R. Hoffmann
pentru ajutorul dat, mulțumiri.*



*Onor. Juriu de promoție, stimă
și mulțumiri.*

Introducere

Sifilisul constituie un „flagel social“ mai ales acum după războiul mondial și orice invenție în terapeuica sifilisului este primită cu căldură de lumea întreagă. Astfel a fost primită și introducerea bismutoterapiei în sifilisul uman în anul 1921. Bismutul este după arsenic arma cea mai importantă în mâna medicului întrecând cu mult mercurul și iodul în privința acțiunii treponemicide.

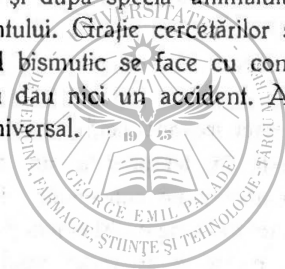
Bismutul își găsește în terapeuică un teren destul de larg. Astfel e întrebuințat în afecțiunile intestinale, în tratamentul plăgilor chirurgicale, precum și în radiologie. Masucci și Reynolds s'au gândit la întrebuințarea acestui metal și în tratamentul accidentelor sifilitice secundare și terțiare, aceste însă au fost niște încercări fără rezultate remarcabile. Pornind dela ideea că bismutul poate să acționeze contra sifilisului tot așa ca și mercurul, Balzer la 1889 face experiențe pe câini cu injecție de citrat de bismut amoniacal, însă după aceste injecții s'au ivit complicațiuni grave, cari l-au silit pe Balzer să renunțe la utilizarea bismutului în tratamentul sifilisului. Aici îi vine însă meritul lui Balzer de a fi fost primul care s'a gândit la întrebuințarea bismutului în terapia sifilisului ca treponemicid specific.

Ideia aceasta plecată din Franța a fost reluată de școala lui Ehrlich în Germania, însă intră în sfera uitării până când e reluată din nou tot în Franța de către Sauton și Robert, iar după ei de către *Levaditi* și *Sezarac*, cari au ajuns la rezultate îmbucurătoare în tratamentul sifilisului experimental la iepuri pe de o parte, iar pe de altă parte prin împiedecarea infecțiuni sifilitice la iepuri prin administrarea preparatelor bismutice. Ei au ajuns la rezultate satisfăcătoare și anume că bismutul este un medicament specific și activ în combaterea sifilisului.

Bismutul astfel la 1921 a fost introdus în tratamentul sifilisului și a înlăturat mult mercurul. Nici până astăzi acțiunea bismutului în organism nu este complet elucidată cu toate că suntem într'o fază de experimentare destul de avansată.

Experiențele lui Levaditi și Sazerac au arătat că bismutul are o acțiune treponemică *rapidă, eficientă și definitivă*. Aceste rezultate îmbucurătoare au fost primite cu optimism de lumea întreagă și au dat impulsul de a fi întrebuințat bismutul și în tratamentul sifilisului uman, cercetătorii însă au fost descurajați repede din cauza rezultatelor nefavorabile provenite din intoleranța mare a organismului uman față de sărurile bismutice întrebuințate; și anume:

Bismutul posedă o toxicitate destul de ridicată (miligrame sau fracțiuni din miligram pe kg. de substanță vie) această toxicitate variază adeseori după constituția chimică a moleculei din care face parte metalul, precum și după specia animalului și modul de administrarea a medicamentului. Grație cercetărilor și perfecționărilor realizate, astăzi tratamentul bismutic se face cu compuşii perfect tolerabili, bine stabili și cari nu dau nici un accident. Astfel bismutul a devenit un medicament universal.



Clasificarea preparatelor bismutice și caracterele lor

Levaditi clasifică preparatele bismutice în patru grupe:

I. Bismutul metallic, bismutul nefiind încorporat într'o moleculă organică sau anorganică.

II. Sărurile organice de bismut.

III. Sărurile minerale de bismut.

IV. Derivatele alcaloide a bismutului conținând iod și un alcaloid (chinina sau morfina) în molecula lor.

Trebuie să fim conștienți la fiecare preparat de proprietățile sale fizice, constituția sa chimică și cât bismut metallic conține. Componentul activ este bismutul metallic oricare ar fi structura moleculei din care face parte. Structura moleculară joacă aci numai un rol secundar fiindcă molecula e supusă descompunerii din care descompunere rezultă bismutul metallic activ.

Dintre proprietățile fizice are importanță solubilitatea sau insolubilitatea în apă a preparatului. Derivatele solubile administrate subcutanat sau intramuscular produc reacțiuni locale dureroase, iar pe calea intravenoasă nu se pot administra din două motive: fiind foarte toxice și din cauza, că eliminarea lor se face foarte rapid. Kolle a arătat că doza vindecătoare de bismut administrată intravenos pentru vindecarea șancrului iepurilor e foarte apropiată de doza mortală.

Calea intravenoasă ridică foarte mult toxicitatea bismutului însă mărește în aceeași proporție acțiunea curativă. Doza curativă calculată pe calea intravenoasă este a zecea parte din cantitatea de metal necesar pentru combaterea sifilisului pe cale subcutană. Pe cale subcutană și intramusculară bismutul nu e atât de toxic. *Levaditi și Sacerac explică acest fapt în felul următor: sub piele se produce o adevărată precipitare a sărurilor solubile, metalul este fixat astfel pe loc, înainte*

de a fi rezorbit și este asimilat prin elementele celulare și prin umorile organismului. Ne putem convinge de acest fapt dacă disecăm țesutul injectat. *Dalche și Villejean* au arătat că sărurile solubile de bismut sunt precipitate prin materiile albuminoide a organismului și oxidul de bismut astfel format este solubil. Pe de altă parte *Levaditi și Nicolau* au documentat că sărurile de bismut în prezența unui organ (de ex. ficat, creier) se disociază, iar bismutul metalic eliberat se combină cu proteinele pentru a da o toxalbumină bismutată care este un corp foarte spirilicid.

Sărurile insolubile se administrează sub formă de suspensie uleioasă sau în soluție izotonică ori hipertonică de zahăr sau sare. Gradul de toxicitate al sărurilor bismutice a fost studiată prin administrarea lor pe cale intramusculară ori subcutană, dat fiind că administrarea lor pe cale intravenoasă produce moartea imediată prin embolie, starea de dispersiune a metalului nefiind atât de extremă ca să ne permită administrarea pe cale intravenoasă. *Sezarac* recomandă suspensii uleioase cât se poate de omogene, abandonând astfel administrarea pe cale intravenoasă, aplicând administrarea intramusculară. Sărurile insolubile injectate intramuscular se rezorb lent asigurând astfel un fel de depozit veritabil, bismutul rămâne astfel timp îndelungat în contact cu țesuturile organismului.

Constituția chimică a preparatelor bismutice trebuie la fel luată în considerare. Din punctul de vedere al eficacității terapeutice constituția moleculară n'are importanță (*Levaditi*). Trebuie luat în considerare că pe lângă toxicitatea pe care o prezintă metalul se adaugă și toxicitatea proprie a moleculei din care face parte bismutul. De aci ar rezulta micșorarea dozei administrate pentru a evita inconvenientele toxice. Derivatele proteinice ale bismutului au o toxicitate particulară interesantă atribuită nucleului albuminoid de care este fixat metalul. *Bardet* a arătat că bismutul asociat iodului introdus în moleculă de alcaloid pierde o parte din toxicitatea sa. Toxicitatea corpurilor chimice bismutice este totdeauna în funcție de cantitatea de bismut metalic, starea fizică, specia de animal și de felul de administrare și de constituția moleculară mărind sau micșorând toxicitatea ei. *Kolle* a arătat că se poate ajunge la rezultate mai bune fără a ridica cantitatea de bismut introdusă în organism, dacă se ia în considerare repartizarea și remanența preparatului în organism. Factorii fizici, chimici și biologici trebuie să fie la *optimum*.

În privința conținutului în bismut metalic a sărurilor întrebuintate avem deosebiri importante.

Absorbția și eliminarea bismutului

Absorbția bismutului injectat intramuscular este un proces chimic și biologic. Sărurile bismutice se disociază și pun în libertate bismutul metalic în stare coloidală. Transformarea aceasta o să fie cu atât mai rapidă și cu atât mai complectă cu cât molecula se disociază mai intens și mai rapid. Sărurile ușor disociabile, chiar și bismutul metalic în stare de diviziune fină sau în suspensie coloidală se transformă cu mult mai ușor în substanțe active spirilicide în contact cu țesuturile organismului. Bismutul disociaț, înglobat sub această formă prin elemente migratoare este transportat în interiorul țesuturilor unde intră în contact cu treponemi și asigură distrugerea lor (Levaditi). Disociația aceasta rapidă aduce după sine și un inconvenient care constă în formarea sărurilor complexe hidrosolubile cu halogeni, contribuind astfel foarte mult la eliminarea rapidă a bismutului din organismul uman. Impiedecând această rezorbție (disociație) rapidă ajungem că sărurile de bismut injectate intramuscular formează depouri a căror rezorbție totală e mai lentă. Analiza urinei precum și radioscopia arată prezența rezervei bismutice importantă și peste o lună, uneori chiar după două, trei luni, după terminarea curei, fapt care asigură sterilizarea definitivă a organismului. Această rezorbție lentă cu efecte terapeutice totuși rapide ne arată că în distrugerea treponemilor e nevoie de puțin bismut însă în fiecare moment și timp îndelungat. *Levaditi* stabilește experimental indicele terapeutic; coeficientul între doza tolerată calculată în bismut metalic și doza curativă $\frac{C}{T}$ care oscilează că între $\frac{1}{6}$ și $\frac{1}{8}$. Acest fapt arată că avem nevoie de foarte puțin bismut în tratamentul sifilisului însă trebuie să facilităm dispersarea uniformă și persistența cât de lungă în organism evitând eliminarea promptă a bismutului. *Experiența* lui *Kolle* arată că se poate ameliora bismutoterapia fără a ridica cantitatea de bismut, asigurând bismutului o repartizare bună în organism. *Kunker* arată că bismutul apare rapid în sânge ca să dispară peste 10—15 ore, iar în ce privește organele, bismutul poate fi evidențiat și în organe, mai ales în acele prin care se elimină. Bismutul se elimină prin urină, bilă, materiile fecale, salivă, sudori și lacrimi, iar după unii și prin lapte.

În urină apare rapid, se elimină lent și timp îndelungat. S'a dovedit că preparatele de bismut au o tendință mare de a forma săruri complexe solubile în urină cari se formează atunci când halogeni (NaCl) se găsesc în exces în umorile organismului și se elimină prin

urină. Remanența bismutului crește deci pe măsură ce este evitată solubilitatea în apă, respectiv formarea de săruri complexe cu halogeni. Preparatele lipo-, dar nu hidrosolubile dau o retenție mai mare de bismut în organism și eliminare în cantități mici și vreme îndelungată prin urină și fecale. Constatările urologice sunt de acord cu cele radiologice. Bismutul în urină apare rapid, însă eliminarea lui ține mult timp, organismul debarasându-se foarte lent de acest medicament asigurând astfel în timpul tratamentului și mult timp (1—3 luni) după tratament adevărate rezerve. Bismutul în bilă, fecale, salivă, deasemenea poate fi pus în evidență, precum și în sudori prin injecție de pilocarpină la bolnavi tratați cu bismut (*Démelin*). Eliminarea prin lapte e încă discutată.

Pentru a ne da precis seamă de rezorbția și eliminarea bismutului, în paranteză trebuie să amintim asemănarea cea mare ce există între plumb și bismut, cari sunt vecini în sistemul periodic. Rezorbția percutanată a bismutului crește proporțional cu liposolubilitatea ei, iar în caz de intoxicare cu acest metal se poate ușura dezintoxicarea organismului prin administrarea iodurii de potasiu care favorizează formarea sărurilor complexe solubile în umorile organismului.

La fel stăm și cu bismutul a cărui rezorbție o putem deasemenea mări administrându-l sub o formă liposolubilă, iar prin administrarea concomitentă a iodurii de potasiu putem slăbi efectul bismutului prin debarasarea mai rapidă a organismului, iar în caz de intoxicație cu bismut se poate face tratamentul cu iodură de potasiu.

Dezideratele în bismutoterapie

În lumina faptelor mai sus înșirate vedem că în tratamentul sifilisului cu preparate bismutice avem de rezolvat mai multe deziderate. Astfel trebuie să ușurăm rezorbția sărurilor bismutice, trebuie să asigurăm o dispersiune optimă din depoul intramuscular și în același timp să asigurăm și menținerea formei moleculare, dar mai ales să evităm formarea sărurilor complexe hidrosolubile.

Alt deziderat în bismutoterapie este, să avem un preparat de bismut liposolubil în care *bismutul să fie solid legat* până în momentul când ajunge la locul de destinație unde trebuie să acționeze. *Levaditi* prețind că din combinațiunea ce rezultă dintre bismutul metalic și extractele tisulare ar reieși agentul activ treponemicid căruia îi dă numele

de „bismoxyl“. Nu este cu totul indiferent felul proteinei în privința transformării bismutului în bismoxyl fiindcă numai acel principiu activ din organe poate da aceasta transformare. Din aceste ar reieși că aceasta transformare s'ar face cu atât mai ușor, cu cât bismutul ar fi mai ușor pus în libertate din molecula administrată. Bismutul însă ușor mobil se transformă foarte repede în forma hidrosolubilă complexă și părăsește repede organismul.

Noi trebuie să preferăm preparatele în cari bismutul metallic e solid legat de moleculă și în acest caz numai acolo să fie pus în libertate unde i s'a dat destinația și nu în altă parte a organismului, lupta între spirocheți și medicamentul administrat având loc nu în circulația generală ci în interiorul organelor. (Bismutul metallic e transformat în agentul treponemicid activ — bismoxil — numai prin extrasele fisulare). Levaditi a observat că serul sanguin nu are nici o acțiune treponemicidă nici după ce injectăm în circulația generală o soluție de tartrobismutat sodico-potasice și din contră spirocheții chiar se păstrează în acest ser în vitro la 37°, dacă însă se adaugă o bucăciță de organ, sărurile bismutice devin foarte treponemicide.

Legarea solidă și complexă a bismutului metallic într'un preparat oareșicare se poate dovedi dacă la o suspensie în chloroform sau în lecitină și chloroform din preparatul respectiv se adaugă hidrogen sulfurat. În caz de legare solidă a bismutului nu se produce un precipitat negru-brun de sulfură de bismut în opoziție cu alte preparate numeroase, ceace dovedește că bismutul nu este liber ci este legat solid.

Acțiunea treponemicidă a bismutului se mărește dacă pe lângă o rezorbțiune accelerată asigurăm și o dispersiune fină în țesuturile organismului și dacă evităm și formarea sărurilor complexe hidrosolubile.

Liposolubilitatea bismutului — favorizând afară de rezorbțiune mai rapidă și dispersiunea fină în organism și pătrunderea bismutului în celulele organismului prin membrana celulară — este o particularitate pe care trebuie s'o favorizăm, iar hidrosolubilitatea fiind un defect, trebuie evitată.

Liposolubilitatea bismutului poate fi ajunsă în condițiuni optime printr'un lipid, prin *lecitina*. Prin adăugarea lecitinei la preparatele bismutice realizăm și dispersiunea optimă a bismutului în organism, lecitina fiind lipoidul dispersant al organismului. Lecitina mărește puterea dispersantă a organismului, fapt care trebuie să fie luat în considerare și chiar trebuie să fie favorizat în sifilis fiindcă în aceasta boală puterea dispersantă a organismului este micșorată. Aceasta micșorare

șorare a puterii dispersate a organismului se explică ușor dacă luăm în considerare că cantitatea de lecitină e redusă în serul bolnavului.

Prin prezența lecitinei nu numai în vivo, dar chiar și în vitro sunt dispersate substanțele în medii în cari ca atare sunt complet insolubile. Lecitina prin prezența ei ține diferite suspensii într-o stare coloidală ori câteodată chiar moleculară. Astfel se poate asigura prin lecitină dispersiunea glucozei în eter ori a cholesterinei în apă, respectiv în umorile organismului.

F. Herrman și E. Nathan au încercat să profite de această acțiune dispersantă a lecitinei și în bismutoterapia sifilisului. Examinând influența lecitinei asupra unui mare număr de săruri de bismut atât din punct de vedere chimic cât și din punct de vedere clinic au ajuns la concluzia că: din toate sărurile de bismut încercate, extrem de puține sunt liposolubile ca atare, însă prin adăugarea chiar a unei cantități mici de lecitină aceste preparate au devenit liposolubile.

Herrmann împarte preparatele bismutice în cecece privește acțiunea lecitinei asupra liposolubilității lor în două mari grupe. Primul grup e format de seria preparatelor „lecitino-refractare“ cari nu devin liposolubile nici după adăugarea unei cantități mari de lecitină“. (Așa de ex. Casbis, Bismogenol, Trepol etc.). Grupa a doua e formată în opoziție cu aceste preparate din seria preparatelor bismutice cari „reacționează“ deja prin adăugarea unei cantități infime de lecitină devenind solubile în chloroform sau în eucaliptol. Vedem deci că acțiunea lecitinei asupra diferitelor săruri ale bismutului variază.

Acțiunea treponemicidă a bismutului în preparatele bismutice cari conțin lecitina, este foarte mult întărită. Herrmann arată că treponemii dispar din manifestățiunile sifilitice floride după o cantitate mai mică de bismut dacă administrăm împreună cu lecitină având nevoie de $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{6}$ a parte din cantitatea de bismut fără lecitină necesară să fie administrată pentru dispariția treponemilor din aceste manifestățiuni floride. Gradul de întărire al acțiunii treponemicide este diferit după felul preparatelor. Acest grad de întărire este cu atât mai mare cu cât liposolubilitatea originală a sărei de bismut a fost mai redusă.

Aceste rezultate arată că gradul eficacității terapeutice a preparatelor bismutice este determinat de ansamblul mai multor factori. Afară de factorul de conținut în bismut metalic a diferitelor preparate mai joacă un rol și alți factori nu chiar secundari în gradul eficacității terapeutice, acești factori sunt după cum am văzut liposolubilitatea preparatelor bismutice, care asigură rezorbția lor mai accelerată, dis-

perzarea lor uniformă în organism. Acești factori pot fi realizați prin adăugarea lecitinei preparatelor bismutice. Prin adăugarea lecitinei preparatelor bismutice mai aducem acestor preparate și un alt caracter avantajos și anume preferarea căii de eliminare digestive. Cantitatea mai mare de bismut din preparatele bismutice liposolubile cari conțin și lecitina se elimină prin fecale. Preferarea căii de eliminare digestive merge proporțional cu cantitatea de lecitină conținută în preparatul respectiv ceea ce este foarte important fiindcă putem astfel evita leziunile renale produse adeseori prin alte preparate fără lecitină, crușând rinichiul prin eliminarea bismutului pe cale digestivă.

Eliminarea bismutului nu se face în mod uniform ci se face în serii, în mod treptat.

Ajungem astfel în tratamentul sifilisului cu preparatele bismutice la un nou capitol, la tratamentul sifilisului cu preparate bismutice liposolubile cu preferarea acestor preparate cari conțin și lecitina. Majoritatea preparatelor bismutice liposolubile din comerț conțin extracte de organe. Pe baza dezideratelor susamintite trebuie se preferăm deci acele produse cari conțin lecitina pură, această substanță fiind agentul activ în forma izolată a organelor, extrasul cărora se întrebuintează. Astfel de preparat este „Lecibis”-ul fabricat de Dr. R. și Dr. O. Weil din Frankfurt a. M. cu care preparat am făcut cercetări clinice după indicațiile și îndrumările Dlui Prof. C. Tătaru în Clinica Dermatovenerică din Cluj.

Indicațiunile tratamentului bismutic

Administrarea bismutului este indicată în toate cazurile de sifilis precum și în toate stadiile sifilisului. Afară de indicațiunile generale cari tot atunci indică și alte medicamente spirocheticide mai avem și alte indicațiuni, când bismutul este ca anume indicat în tratamentul sifilisului și anume în cazurile de sifilis arseno și mercuro-rezistent, cazurile de intoleranță față de arsen precum și cazurile de sifilis cu reacțiuni umorale ireductibile prin alte preparate antisifilitice, aici însă trebuie să amintim, că infecțiunile vechi sunt mai rebele și terapiei bismutice decât cele recente. Bismutoterapia e indicată și în sifilisul arsenorecidivant precum și ca tratament de întreținere după terminarea curei de Neosalvarsan mai bine zis concomitent cu aceasta cură. Bismutul este indicat și în tratamentul sifilisului visceral medical. Dl. Prof. Hațieganu indică bismutul în tratamentul sifilisului visceral medical mai ales la începutul unui tratament, în cardio-pulmo-hepato-gastro-neuropatiile sifilitice, precum și în enteropatiile sifilitice mai ales, în urma faptului că nu prea produce accidente.

Bismutul este indicat și în tratamentul sifilisului nervos fiindcă bismutul pătrunde și în lichidul cefalorachidian.

Contraindicațiile tratamentului bismutic sunt puține la număr astfel că bismutoterapia nu suferă nici o restricțiune. E evident, că bismutul e contraindicat în cazurile unde toate metalele grele sunt contraindicate astfel în tuberculoza gravă, cardiopatiile în stare de decompensare precum și în bolile hepatice cu leziuni mai pronunțate ale celulei hepatice. În ceea ce privește rinichiul am amintit deja, că prin preparatele bismutice liposolubile cu lecitină, rinichiul este mult cruțat. Se impune totuși un control riguros al urinei în cursul tratamentului precum și după terminarea curei.

Accidentele datorite terapiei bismutice

Accidentele terapeutice astăzi — grație cercetărilor și perfecționărilor obținute — sunt în mare parte evitate.

Accidentele pot fi de ordin general și local. Accidentele locale sunt datorite în majoritatea cazurilor unei tehnice greșite de administrare ori de preparare, iar cele de ordin general sunt datorite intoleranței organismului, față de preparatele bismutice.

Accidentele de ordin local sunt durerea și formarea unui infiltrat atât de dureros, încât face aproape imposibil mersul bolnavului. Durerea — inconvenientul bismutoterapiei — după Lafay nu este datorită excipientului care servește la punerea în suspensie a sărurilor insolubile bismutice, ci este consecința asimilației bismutului. După Levaditi durerea nu este datorită numai bismutului, ci mai mult moleculei din care face parte bismutul. Schimbările la cari e supus preparatul respectiv la locul injecției în timpul absorbției nu trec fără răsunet asupra terminațiunii nervoase sensitive. Pentru a argumenta, că mai mult molecula, constituția chimică a moleculei e cauza durerii și nu bismutul însuși. Levaditi amintește că preparatele bismutice în cari bismutul se găsește sub o formă fin divizată, nu sunt atât de dureroase alte preparate, unde această diviziune fină nu se face deși conținutul lor în bismut e mai mărit. Bolnavii tratați cu bismut, chiar cu acelaș preparat prezintă o diferență foarte mare, chiar și acelaș bolnav în cursul tratamentului prezintă o variațiune în ceea ce privește durerea.

Excipientul (uleiul) poate provoca chiste uleioase cari însă sunt rare.

Crizele nitritoide aproape nici nu există în cursul tratamentului bismutic.

Febra, frisoanele nu sunt rari. Dl Prof. Tătaru prin administrarea „Trepol“ului obsearvă reacțiuni febrile aproape după fiecare injecție.

Febra își diminuează intensitatea după fiecare injecție și între intensitatea febrei și dispariția treponemilor avem oarecare paralelism. Febra aceasta probabil că este datorită acțiunii spirilicide a bismutului.

Reacția Herxheimeri se găsește mult mai rar decât în arsenoterapia sifilisului și este datorită acțiunii directe a bismutului asupra treponemilor.

Accidente cutanate se observă cu mult mai rar decât în cursul arsenoterapiei, se ivesc de obicei la indivizii predispuși și constau într'un prurit uneori fără leziuni vizibile, altelei găsim erupțiuni ori purpură, uneori eritrodermii exfoliante. Unii dintre clinicieni observă că bismutul provoacă o colorație brună a pielii datorită depozitării metalului în piele, fapt ușor de înțeles, dacă luăm în considerare că bismutul se elimină și prin sudori, iar colorația brună, pielea o câștigă în mod analog cu formarea lizereului gingival.

Accidentele bucale în bismutoterapie sunt destul de frecvente, uneori destul de grave și se ivesc cu atât mai ușor, cu cât se administrează bismutul în doză mai masivă, cu cât rezorbția se face mai rapid din depozitul muscular și cu cât starea danturii bolnavului e mai proastă și igiena gurei mai neglijată. Mai des observăm lizereul gingival de culoare gri-albastră datorită depunerii bismutului pe locul de eliminare sub formă de sulfură de bismut formată din combinarea bismutului cu hidrogenul sulfurat rezultat din descompunerea resturilor alimentare din gură, ori din combinarea bismutului cu sulfocianură de potasiu din salivă. Sulfura de bismut este un derivat insolubil și prin prezența ei în mucoasa gingivală favorizează infecția prin asociația fusospirilară. Acest lizereu este mai pronunțat la nivelul dinților stricați ori la nivelul leziunilor preexistente de orice natură a mucoasei bucale. Stomatita bismutică este asociată de o salivație abundentă. Tratatamentul stomatitei bismutice se face preventiv solicitând bolnavul să-și repare dantura stricată și să-și îngrijească riguros de igiena gurei. Accidentele bucale odată ivite sunt tratate prin gargară cu sol. de chlorat de potasă 3%, apă oxigenată, ceaiu de cammomilla, badijonări cu tra. de ratanhia, tra. mirhae ori cu alcool iodat.

Administrarea intravenoasă a bismutului produce șocul dentar, care constă dintr'o durere vie și de scurtă durată a gingiei și a maxilarelor.

Accidentele renale sunt rare însă uneori sunt destul de grave. În cursul tratamentului sifilisului cu bismut uneori observăm o ușoară albuminurie care nu este asociată de semne funcționale, de dureri. Albuminuria este uneori un semn de intoxicație mai ales când coin-

cide cu stomatita bismutică. Accidentele renale după Blum se ivesc deobicei la bolnavii la cari tractul intestinal este alterat. Am arătat deja mai înainte că preparatele bismutice liposolubile cu lecitină preferă calea de eliminare digestivă crușând astfel rinichiul, iar partea care se elimină prin urină, se elimină lent fiindcă formarea sărurilor complexe hidrosolubile prin halogenii din urină este evitată.

Accidentele gastrointestinale se observă rar și constau din dureri abdominale, uneori chiar crizele gastrice flexibile. Uneori apare un icter toxic, bronșite ori accidente de iodism la unele preparate. Aceste accidente apar la bolnavii cu intestin mai fragil, ori chiar anterior bolnav. Accidentele de ordin general sunt mai frecvente. Astfel avem astenia, oboseala și anemia. Tratamentul acestor accidente se face prin tonifierea organismului.

Precum vedem accidentele observate în cursul tratamentului sifilisului cu preparate bismutice sunt deobicei mai ușoare în majoritatea cazurilor, iar prin perfecționările aduse astăzi, aceste accidente sunt aproape complet examinate.

Cercetări clinice cu preparatul „Lecibis“

După indicațiile D-lui Prof. Tătaru am făcut cercetări clinice cu preparatul bismutic liposolubil „Lecibis“ în Clinica Dermato-Venerică din Cluj.

„Lecibis“¹ este un tricamfocarbonat de bismut cu lecitină. Este un preparat liposolubil în soluție clară, uleioasă și durabilă care conține 0,04 gr. bismut metalic pe un cmc. Lângă o solubilitate maximă în lipoizi, este insolubilă în apă. La solubilitatea optimă în lipoizi s'a ajuns prin legarea sărei de bismut cu lecitina, care este lipoidul dispersant al organismului. Rezorbțiunea „Lecibis“²ului se face în mod accelerat, ceea ce în cazuri recente asigură o acțiune rapidă și precoce. Eliminarea lui prin urină se face mai greu, se face mai mult pe cale intestinală, iar prin persistența lungă în organism, asigură un efect terapeutic mai accentuat. Cantitatea mică de camfor din acest preparat are o acțiune stimulantă, iar în timpul operațiunii cu acest preparat, observăm că exală un miros plăcut de camfor.

Dozajul: pentru adulți se dă de 2 ori pe săptămână intramuscular profund câte 1 cc. pro dosi. Seria constă din 15—20 injecțiuni. Doza la copii mici și sugaci e 0,2—0,5 cmc. pro dosi de 2 ori pe săptămână.

Tratamentul cu injecții are desavantajul, că unii dintre bolnavi din cauza ocupației lor n'au posibilitatea de a urma acest tratament. În ultimul timp s'au făcut cercetări în bismuto-terapia sifilisului de a prepara produse bismutice, cari să fie administrate pe cale bucală. Greutatea cea mai mare constă în aceea, că preparatele bismutice solubile sunt toxice și sucii gastric și cel intestinal transformă sărurile bismutice solubile în săruri insolubile. Mai nou se experimentează preparatul „Lecibis“ și sub formă de pilule cari sunt rezistente față de sucii gastric și conțin o sare liposolubilă a bismutului, care se dizolvă foarte bine în sucii intestinal alcalin. Cercetările în această direcție sunt încurajatoare.

În timpul cercetărilor clinice cu acest preparat am urmărit în deosebi următoarele :

1. Timpul disparițiunii treponemilor din leziunile sifilitice în urma tratamentului cu „Lecibis“.
2. Timpul de regresione, epidermizarea leziunilor sifilitice.
3. Dispariția seroreacției Wassermann ori împiedecarea pozitivării reacției.
4. Comportarea bolnavilor din privința accidentelor bismutice.

În ceea ce privește diferitele stadii ale sifilisului am făcut cercetări atât în sifilis primar, cât și secundar și terțiar.

Rezultatele terapeutice obținute cu „Lecibis“

Din cazurile observate relevăm următoarele :

Cazul I. — O. V. 19 ani, servitor. Nr. 1858. Vine la consultație la 25 VIII 1934. Dgn.: Sif. I. Sifilom primar în șanțul balanoprepușial. Scleradenita regională. Evidențierea treponemilor din șancru primar nu s'a putut face. Contactul sexual înainte cu 2 săptămâni cu o țărăncă. Bolnavul prezintă o intoleranță față de Neosalvarsan. E tratat cu „Lecibis“, începând din 21 VIII primește 18 injecții de „Lecibis“. Sifilomul primar regresează repede, epidermizarea se face deja după 3 zile. Reacția Wassermann în timpul tratamentului nu s'a făcut pozitiv. Albumina în urină negativă în tot timpul tratamentului.

Cazul II. — Nr. 1939. M. I. 45 ani, căsăt. Dgn.: Sif. recid. Papule erozive și condilome late erozive pe genitale. Papule seboreice pe pielea păroasă a capului. Sclerodenita universală. Înainte cu 1 an șancru moale? De prezent leziuni pe testicole și rădăcina penisului.

Se prezintă la consultație la 30 VIII 1934. Treponemi pozitiv; i se administrează 1 cmc „Lecibis“ (I). La 3 IX. Treponemi pozitivi, i se administrează 1 cmc „Lecibis“ (II). La 5 IX. Leziunile aproape complet epitelizate, *trep. negat.* I se administrează „Lecibis“ (III). Bolnavul n'a mai urmat tratamentul la Ambulanța clinice.

Cazul III. — No. 946 f. V. R., 22 ani, necăs. Dgn. Sif. I. II. Edem indurativ a labii mari dr. Exantem maculo-papulos, papule erozive genitale și perinale. Sclerad. univ. Phlirius pubis. Scabie. Piodermie. Gravidă luna V. — Epoca infecției înainte cu 7 săpt. Sifilom primar pe labia mare dr. La 21. VIII. 1934. e internată în Clinică, examenul ultramicroscopic arată prezența treponemilor din secrețiunea luată de pe suprafața leziunilor. Ii se administrează 1 cmc. „Lecibis“ I. La 22. VIII. Reacția Wassermann intens pozitivă ++++. La 23. VIII. *Trep. negat.* La 5. IX. după 3 inj. cu „Lecibis“ R. W. +++ La 12. IX. R. W. ++++, leziunile sunt mult regresate. La 26. IX. R. W. negativ după 13 inj. de „Lecibis“. Albumina în tot cursul tratamentului a fost negativă în urină. Bolnava a crescut în greutate 8 kgme, iar după terminarea curei e transpusă la Clinica Obstetricală.

Cazul V. — Nrul 982 f. B. N. 30 ani, căsătorită. Vine la consultație la 30. VIII. 1934. Dgn. Sif. II. rec. Condilome late erozive și hipertrofice la genitale și perianal. Leucodermie. Exant. maculos recidivant. Alopecia sif. Scleradenita universală. La 30. VIII. primește 1 cmc „Lecibis“ I, la 1. IX. „Lecibis“. II. *Trep. pozit.*, la 5. IX. „Lecibis“, III. *trep. pozit.* R. W. ++++; la 7. IX. „Lecibis“ IV. La 8. IX. *trep. negat.* La data de 10. X. R. W. ++++ și după 13 inj. de „Lecibis“, bolnava însă n'a urmat regulat tratamentul, făcând întreruperi chiar și 1 săpt. Albumina în urină în tot timpul tratamentului a fost negativă.

Cazul VI. — No. 1045. f. M. N. 27 ani, căsătorită. Internată în Clinică la 12. IX. 1934. cu dgn. de: sifilis III. Gome destructive amigdalienne pe partea stg. E trimisă de către Clinica Oto-Rino-Laringologică. R. W. ++++ la 10. IX. Incepând cu 12. IX. primește tratament cu „Lecibis“ și de 3 ori câte o linguriță din sol. de iodură de potasiu 10%. La 18. IX. după 2 inj. de „Lecibis“ leziunea începe să se demarcheze, iar la 20-21. IX. leziunea începe să regreseze. La 15. X. după 13 inj. de „Lecibis“ se prezintă o sto-

matită bismutică ușoară. Albumină negativă. La 31. X. R. W.+++
Leziunea regresată.

Cazul VIII. — No. 1122 f. Sz. M. 22 ani, necăsăt. Intră în
Clinică la 2. X. Dgn.: Sif. II. recid. Exantem macromaculos gene-
ralizat. Papule erozive perigenitale și perianale. Condilome interdigitale
ulcerate. Angină specifică. Plăci mucoase amigdalieni. Scleradenita
universală. La 2. X. primește 1 cmc. „Lecibis“, *trep. pozit.* La 4.
X. *trep. negativ.* Exantemul e mai redus după 2 inj. de bismut iar la
6—8. X. e aproape complet dispărut. La 15. X. după „Lecibis“
IV. leziunile interdigitale aproape complet epitelizate. Exantemul re-
gresat, plăcile mucoase asemenea regresate. La terminarea curei cu
„Lecibis“ bolnavei i se administrează „Neosalvarsan“.

Cazul IX. — No. 1661 R. D. 27 ani, necăs. Dgn.: Sif. I.
Sifiloame multiple pe penis. Scleradenită bilaterală. Infecție cu 3 săpt.
înainte prin pp. Ex. ultra: *trep. pozitiv* la 8. VIII. I se adminis-
trează 1 cmc. „Lecibis“. La 9. VIII. Ex. ultra.: *trep. neg.* La 9.
VIII. începe să-și facă tratament concomitent și cu „Novarseno-
bensol Billon“. Reacția Wassermann în sânge la 8. VIII. e ne-
gativ. Albumina negativă.

Cazul X. — No. 1794. E. Șt. 23 ani, necăs. Dgn. Sif.
I., II. Sifilom primar pe foaia int. a prepuțului. Exantem maculos.
Scleradenită generalizată. Ultimul contact sexual înainte cu 3 săpt.
cu pp. Ex. ultra la 13. VIII.: *Trep. pozit.* Ii se administrează 1
cmc. de „Lecibis“. La 14. VIII. Ex. ultra.: *trep. negat.* R. W.+++
începând cu 14. VIII. face tratament concomitent și cu „Novarseno-
bensol Billon“. R. W. la 4. IX. negat. Albumina în urină negativă.

Cazul XII. — No. 1810. R. I. 26 ani, necăs. Vine la consu-
lajie la data de 14. VIII. Dgn. Sif. I. Sifilom primar pe penis.
Sclerad. regională. Ultimul contact sexual înainte cu 3 săpt. cu o
țărancă. Ex. ultra: *trep. pozitiv.* R. W.+++; îi se administrează 1
cmc. „Lecibis“. La 17. VIII. ex. ultra.: *trep. negativ.* începând cu
data aceasta i se administrează concomitent și „Novarsenobenzol
Billon“. Albumina din urină negativă. Șancrul epitelizat aproape
complet.

Din cazurile clinice restrânse la număr constat următoarele :

1. Disparația treponemilor din manifestațiunile sifilitice după prima ori a doua injecție de „Lecibis“ ; într'un singur caz numai după a 4-a injecție.

2. Asupra evoluției leziunilor specifice se constată : papule localizate la organele genitale dispar după 4 injecții, exantemul maculos după 3—4 injecții, epitelizarea leziunilor cutanate după 3—4 injecții iar regresiuinea lor completă după 7—8 injecțiuni.

3. Asupra seroreacției Wassermann am constatat : împiedecarea pozitivării reacției într'un caz, iar în alt caz negativarea seroreacției Wassermann din intens pozitivă după 13 injecțiuni, chiar înainte de a fi terminată cura.

4. În privința accidentelor terapeutice n'am constatat numai un singur caz cu o ușoară stomatită bismutică și în acest caz țin să amintesc, că mucoasa gurei a fost anterior alterată, iar dantura n'a fost ireproșabilă.

Bolnavii nu s'au plâns de nici o durere după injecțiunile cu „Lecibis“.

Albuminurie n'am observat, deși am făcut un control riguros al urinei.

În ceea ce privește restul accidentelor datorite bismutoterapiei n'am observat nici un accident.

Manipularea „Lecibis“-ului este simplă atât din fiole cât și din flacoanele de sticlă de câte 15 cmc. Fiind o soluție, posedă toate avantajele soluțiilor față de suspensiuni. Înainte de a fi administrat „Lecibis“-ul nu trebuie agitat. Culoarea galbenă a preparatului ne permite un control sigur și comod în timpul injectării. Nu murdărește siringa, nici hainele bolnavului iar în timpul manipulării exală un miros plăcut de camfor.

Concluziuni

1. Bismutul este pe lângă arsen arma cea mai eficace a medicului în tratamentul sifilisului.

2. Gradul eficacității terapeutice a diferitelor preparate bismutice nu depinde numai de cantitatea de bismut metalic conținut în preparatul respectiv ci și de rezorbția rapidă, de dispersiunea uniformă în organism precum și de evitarea eliminării rapide a bismutului. Putem deci ridica astfel gradul eficacității terapeutice a diferitelor preparate bismutice, fără a ridica doza de bismut metalic care e toxic.

3. Acestor deziderate corespunde în întregime preparatul „Lecibis”, Weil care este un tricamfocarbonat de bismut cu lecitină. Adăugarea lecitinei asigură o liposolubilitate optimă, rezorbție rapidă, o dispersare uniformă și evitarea formării sărurilor complexe hydrosolubile și astfel evitarea eliminării rapide ceea ce îi asigură „Lecibis”-ului un efect terapeutic rapid și eficace timp îndelungat. Proporțional cu adăugarea lecitinei bismutul preferă calea de eliminare prin intestine crușând astfel foarte mult rinichiul, ceea ce se dovedește prin lipsa accidentelor renale

4. Eficacitatea terapeutică a produsului „Lecibis” s'a dovedit în urma cercetărilor făcute în Clinica Dermato-Venerică din Cluj prin:

- a) dispariția rapidă a treponemilor (chiar după 1—2 injecții);
- b) regresarea și epitelizarea rapidă a leziunilor sifilitice;
- c) împiedecarea pozitivării reacției Wassermann, ori negativarea reacției chiar înainte de a fi terminată cura.

5. Injecțiile intramusculare cu acest preparat sunt complet nedureroase.

Văzută și bună de imprimat

Președintele tezei:

(ss) Prof. Dr. C. TĂTARU

Decanul Facultății:

(ss) Prof. Dr. GH. MARTINESCU

Literatura

1. *Dr. C. Tătaru*: Tratatamentul sifilisului cu „Trepol“. Clujul Medical III. No. 7—8. 1922.
 2. *C. Levaditi*: Le Bismuth dans le traitement de la syphilis. Masson et Cie edit. 1924.
 3. *F. Herrmann und E. Nathan*: Kl. Woch. 1925. Nr. 27 u. 28.
 4. *Prof. I. Hațieganu*: Sifilisul visceral medical. Cluj 1926.
 5. *Dr. Valeriu Cimoca*: Starea actuală a bismutoterapiei în sifilis. Clujul Medical IX. No. 4. 1928.
 6. *Spielmann & Fidél*: Bull. Soc. franç. Dermat. et Syphil. 1931. Pag. 1098.
 7. *Schröder*: Zentralblatt f. inn. Med. 1931. Pag. 498.
 8. *Taralrud*: Medizinische Klinik 1931. Pag. 320.
 9. *Galliot*: Dermatologische Wochenschrift 1932. Pag. 1189.
-