

**Accidentele
preparatelor novarsenobenzolice
în legătură cu cazurile observate
în Clinica Dermato-Venerică,
între anii 1919—1932**

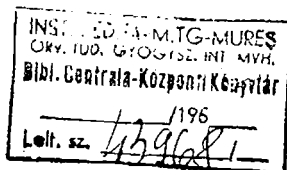
TEZĂ

PENTRU
DOCTORAT IN MEDICINA ȘI CHIRURGIE
PREZENTATĂ ȘI SUSȚINUTĂ IN ZIUA DE 29 MARTIE 1934.

DE

PETCU CORNEL

23 MAY 2005



1934

UNIVERSITATEA DIN CLUJ
FACULTATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

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

Profesori :

Clinica stomatologică (agr.)	D=1 Dr.	Alcman I.
Bacteriologie (agr.)	" "	Baroni V.
Istoria medicinei	" "	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 (agr.)	" "	Kernbach M.
Farmacologia și farmacognozia	" "	Martinescu Gh.
Clinica oftalmologică	" "	Michail D.
Clinica neurologică	" "	Minca I.
Igienă și igiena socială	" "	Moldovan I.
Radiologie medicală	" "	Negru D.
Farmacia chimică și galenică	" "	Pamfil Gh.
Anatomia descriptivă și topografică	" "	Papilian V.
Clinica chirurgicală }	" "	Pop A.
Medicina operatoare }	" "	Pop A.
Fiziologia umană (agr.)	" "	Popoviciu Gh.
Clinica oto-rino-laringologică (supl.)	" "	Doctor Remus
Balneologie (agr.)	" "	Sturza M.
Clinica dermato-venerică	" "	Tătaru C.
Clinica urologică	" "	Țeposu E.
Chimia biologică	" "	Thomas P.
Clinica psihiatrică	" "	Urechia C.
Anatomia patologică	" "	Vasiliiu Titu

JURIUL DE PROMOȚIUNE:

Președinte : Dl Prof. Dr. Coriolan Tătaru

Membrii : { " " " I. Hațieganu
 " " " Gh. Martinescu
 " " " D. Michail
 " " " V. Bologa

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

Părinților mei scumpi, pentru grija cu care m'au crescut, și pentru sacrificiile aduse în tot timpul școlărității mele, neșarmurită dragoste și recunoștință veșnică.



Fratelui meu drag, iubire frățească.

Scumpei mele Mina, pentru tot ce a făcut pentru mine, îi voi păstra cele mai curate sentimente.

*D=lui Profesor Dr. Coriolan Tătaru,
pentru deosebita onoare ce mi=a făcut,
acceptând prezidarea tezei mele inau=
gurale, deosebită stimă și considerațiuni.*

On. Juriu de promoție, omagii respectuoase.



*D=lui Docent Dr. V. Cimoca pentru
prețioasele îndrumări date în alcătuirea
tezei mele de doctorat, mulțumiri și
recunoștință.*

Prefață

Înceind cel mai frumos capitol al vieții mele de student îmi reamintesc cu mult drag de clipele petrecute în „alma mater“. Hotărât că aceste clipe, nu erau înconjurale numai cu roze. De multe ori printre aceste roze, se strecurau buruieni amare, constituite din sbuciumul și mizeria reflectată din belșug, de conjunctura tristă a vremurilor de azi. Nici o altă colectivitate n'a simțit cu mai mare intensitate, senzația foamei și a frigului, decât această necăjită studențime.

Întrat la facultate cu sufletul plin de ideal, cu dragoste de muncă, întrezărind lichăritul unei stele prevestitoare de bine părăsesc porțile facultății, cu sufletul îndurerat, că această stea a apus prematur. Afară de cunoștințele medicale, câștigate dela iluștrii mei profesori, prea puține merinde sufletești, îmi duc cu mine în viața care mă așteaptă. Viața înseamnă luptă continuă. Voi fi oare în stare să înving? Vitregia vremurilor prin care trăim nu mă lasă să întrevăd, cu tot optimismul obligator tineretii, încă nici o rază caldă de lumină.

Generația din care fac parte, este o generație, care n'a cunoscut vremuri mai bune. Legănați de mamale noastre în ritmul tunului și al mitralierei, crescuți cu mălaiul național, și apoi intrați la școală cu trupurile slăbite și obidite, nu avem dreptul a spera ceva mai bine. Suntem generația „de sacrificiu“ care face tranziția între o lume veche care am cunoscut-o, și o lume nouă, necunoscută încă.

Precum s'au jertfit cei 800.000 de martiri, pentru ca noi fii Ardealului subjugați, să putem învăța în limba noastră, la noi acasă, probabil așa suntem sortiți și noi, să ne jertfim sub o altă formă, pentru ca cei ce vor urma, să poată trăi adevărata viață care se cuvine tuturor acelorora, care muncesc cinstit pentru propășirea patriei noastre:

O singură speranță mă îndeamnă să mă îndepărtez de acest scepticism, care m'a cuprins. E vorba românească: „Românul în veci nu pierе.“



Istoric

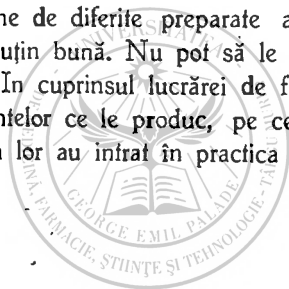
Medicațiunea arsenicală datează din cele mai îndepărtate timpuri. În antichitate, la Greci și la Romani, se citează cazuri de tratarea unor ulcere, de natură rea, prin sulfuri de arsenic. Hindușii dădeau în anumite febre rebele, pilule Tanjore, cu bază de arsenici. Dioscorides codifică întrebuințarea acidului arsenios, iar Plinius recomandă la bolnavi cu astm și tuse, vapori arsenicali prin arderea de sulfur de As. cu lemn de cedru. În decursul veacurilor, arsenicul are diferite întrebuințări, fiind succesiv abandonat și reabilitat, pentru ca în Evul mediu să fie „en voque”. La 1300 Lanfranc prepară faimoasa mixtură arsenicală, pe care o utilizează mai târziu Ambroise Paré, Van Swieten și alții. La începutul sec. XIX-lea Bielt, face uz de arseniatul de amoniac, în tratamentul sifilisului rebel la tratamentul mercurial. La 1850, Hunt studiază comparativ valoarea mercurului și arsenului, în terapeutica sifilisului secundar, iar Ricord recomandă li-coarea lui Donavan-Ferrari. Acești autori, însă, văd în acest preparat, o acțiune tonică și nu specifică, prescriindu-se sub formă de acizi arsenic, arsenios, și arseniat de Na și K, cu toate că compușii organici erau deja cunoscuți. Bunsen la 1837 a știut că acidul cacodilic, conține arsen, în aceeași proporție ca în acidul arsenios (61,5%), prezentând și o toxicitate foarte redusă, idee care mai târziu se traduce în fapt.

În 1900, Armand Gautier, după cercetări minuțioase, semnalează primele rezultate remarcabile obținute prin cacodilate și arhenal (metilarsinat sodic), în cazuri de siflis secundar și terțiar. În 1901 Brocq, în spitalul St. Louis, constată efecte favorabile cu preparatele arsenicale în cazurile rebele la tratamentul mercurial. În 1902 se des-

coperă Atoxilul, în Germania, care însă, este părăsit, dând accidente oculare grave. Ehrlich, reia studiul atoxilului pentru a găsi un medicament cu o acțiune curativă, maximă, dar cu toxicitate minimă. Nu pot intra în detalii chimice, care depășesc subiectul tezei mele, pentru a arăta cum a ajuns Ehrlich, la prepararea salvasanului (1910). El a stabilit că toți derivații arsenului unde acest corp e pentavalent, n'au nici un efect terapeutic, pe când unde arsenul e trivalent, au efecte terapeutice și toxicitate minimă.

Pe acest principiu se prepară și alte preparate arsenicale. Danysz prepară luargolul, Monneyrat galyul, (1913) Lehnhoff-Wyld sulfarsenolul, etc. Fiind însă greu de preparat soluția destinată injecțiunii, și accidentele consecutive ce le produc aceste preparate, se abandonează și se înlocuiesc cu altele, mai perfecte.

Astăzi colecția preparatelor novarsenobenzolice, este extrem de bogată și de variată. Aproape fiecare țară și fiecare fabrică de produse chimice, dispune de diferite preparate arsenicale, cu eficacitate mai mult sau mai puțin bună. Nu pot să le enumăr pe toate, fiind extrem de multiple. În cuprinsul lucrării de față, voi studia din punct de vedere al accidentelor ce le produc, pe cele mai utilizate, pe cele care prin eficacitatea lor au intrat în practica medicală curentă.



Introducerea compușilor arsenicali organici, în terapia sifilisului, înseamnă începutul unei ere noi, în tratamentul acestei afecțiuni.

În ce privește valoarea lor curativă, și rezultatele lor post terapeutice, sunt variabile, și condiționate de anumiți factori, a căror studiu nu intră în cadrul tezei mele. E lucru stabilit că pe lângă avantajele enorme pe care le prezintă unele din preparate, mai toate au și desavantaje, făcându-ne să fim prudenți la administrarea lor. Aceste desavantaje, etichetate sub numele generic de „accidente“, ce le pot da diferitele preparate novarsenobenzolice, sunt acelea pe care le voi enumera mai jos.

Scopul lucrării mele este de a arăta că în tratamentul sifilisului, se impune totdeauna din partea medicului, o prudență extrem de mare, în administrarea preparatelor novarsenobenzolice. Diferitele accidente ce pot surveni în cursul, sau după tratament, pe deoparte pot pierde încrederea bolnavului în medic și în rezultatul curei, iar pe de altăparte pot descuraja, și desorienta, pe medicul necunoscător al acestor accidente, care se lasă impresionat de tabloul ce-l dă unele accidente mai grave. De aceea cunoașterea lor se impune dela sine, atât în interesul medicului, dar mai ales a bolnavului, care are de suferit aceste accidente, uneori destul de grave.

Voi începe cu accidentele neosalvarsanului, pe care le găsim cu mici deosebiri, la aproape toate preparatele novarsenobenzolice.

Accidentele postsalvarsanice

Se împart în două grupe mari: locale și generale.

Accidente locale. Au o importanță secundară și sunt datorite în mare parte acțiunii mordante a neosalvarsanului, ajuns în țesuturi în urma unei tehnici greșit întrebuințate.

Injecțat subcutanat, sau intramuscular, produce *infiltrate dureroase* la locul de injecție, care pot trece în *flegmoane* și *abcese*, urmate de *ulcerațiuni* profunde și *fistule* persistente. Alteori se produc *necroze*. Mai pot surveni *nevrite*, cu *atrofii*, și *chiste* arsenicale dureroase.

După injecțiuni intravenoase, foarte rar putem observa *tromboze* venoase. Alteori *infiltrate paravenoase*, care sunt foarte dureroase, însoțite uneori de fenomene inflamatorii: febră, edem acut, putând duce la abcese durabile, mai ales când soluția injectată a fost prea concentrată.

Accidente generale. Sunt datorite în mare parte, administrării iraționale a tratamentului arsenical. Din punct de vedere etiologic accidentele postsalvarsanice, sunt de trei feluri: 1. Accidente datorite unei stări patologice anterioare, cum ar fi, insuficiențele emunctoriale, care împiedică eliminarea în condiții normale a medicamentului, producând o intoxicare a organismului. Apoi leziunile cardiovasculare, purpura hemoragică, afecțiuni cu tendința la hemoragii (ulcer stomacal), bolile infecțioase, diabetul, cașexia, alcoolismul, etc.; 2. Accidente care survin la indivizi sănătoși, fără afecțiuni organice, dar care prezintă o stare de anafilaxie, de sensibilizare a organismului, sau o stare de idiosincrazie; 3. Accidente datorite calității medicamentului admi-

nistrat, care pot să apară la diferiți bolnavi tratați cu aceleași serii de neosalvarsan.

Clasificarea acestor accidente variază după diferiți autori. Unii le clasifică din punct de vedere patogenic, alții după mecanismul producerii lor, sau după gravitatea lor, sau după momentul apariției lor. Noi vom expune aceste accidente, după prof. Nicolau, în ordinea cronologică a producerii lor, fiind clasificarea cea mai potrivită. Vom deosebi trei grupe principale de accidente: imediate, precoce și tardive.

1. Accidente imediate

Cel mai important accident care survine imediat după administrarea neosalvarsanului este *criza nitritoidă*, numită astfel de Milian, din cauza asemănării sale, cu fenomene produse prin inhalajia de nitrit de amil. Acest accident apare de obicei imediat după injecție, mai rar după 10-20 minute. De obicei în timpul injecției, sau imediat după terminarea injecției intravenoase a neosalvarsanului, bolnavul are senzație de căldură a feței, o cefalee subită, fața și regiunea cervicală se congestionează, conjunctivele se congestionează, ochii devin strălucitori, nările se dilată, buzele devin cianotice, limba se tumefiază, lueta deasemenea, și atinge faringele, provocând o tuse seacă. În cazuri mai grave, congestia se întinde și la nivelul toracelui, și la extremități, fiind întovărășită uneori de prurit și de erupții urticariene. Bolnavul mai prezintă dispnee, senzație de constricție toracică, de presiune precardiacă, cu senzație de sufocare. Vorbirea devine întretăiată, pulsul devine accelerat 100—120, și vibrant, tensiunea arterială scade. După această fază de congestie, urmează o fază sincopală caracterizată prin fenomene vasoconstrictive. În această fază, fața devine pală cadaverică, acoperită cu sudori reci. Bolnavul devine neliniștit, prezintă amețeli, bățile cordului se răresc, pulsul devine filiform. Această stare, poate să dureze, dela câteva minute, până la jumătate oră, iar în cazuri grave, mai mult. Accesul se termină prin revenirea completă la normal a bolnavului. După câteva vărsături, tegumentele își recâștigă culoarea normală, pulsul reappare, bolnavul își revine încetul că încetul, rămânând cu o stare de oboseală, și anxietate, care se prelungește uneori până a doua zi. În cazuri cu totul excepționale, criza nitritoidă poate duce la moartea individului, prin sincopă cardiacă sau prin fenomene comafoase.

Gougerot citează cazuri de *crize nutritive viscerale*, localizate în diferite organe. Astfel sunt crizele intestinale cu diaree; crize gastrice cu vărsături, sau hematemeză; crize pulmonare cu dispnee și edem pulmonar acut; crize renale cu hematurie; crize articulare pseudoreumatice; crize uteroplacentare cauzând avorturi; criză paraplegică și nevritică, etc.

Patogenia crizei nutritive este interpretată în mod diferit, după autori. După Ravaut, Weissenbach, Widal, etc., criza nutritivă, ar fi un fenomen asemănător șocului anafilactic. Se produce o sensibilizare a organismului față de substanța străină introdusă. Substratul acestei sensibilizări ar fi o precipitare, o floculație a micelilor coloidale, numită floculație micelară.

După Jeanselme aciditatea sangvină favorizează precipitarea intravasculară a complexului proteino-arsenofenolic, formând astfel embolii capilare, care duc la obstrucția capilarelor, urmată de fenomene de asfixic locală. Deci, după Jeanselme, criza nutritivă ar fi un fenomen de precipitare coloidală, în raport cu aciditatea sângelui.

Widal și Abrași admit un șoc coloidoclastic, care ar fi la baza crizei nutritive. Fenomenele coloidoclastice nu sunt constante în criza nutritivă. Milian nu admite natura coloidoclastică a crizei nutritive, pe care o consideră ca survenind în urma unei insuficiențe suprarenale. Sângele având o alcalinitate insuficientă, neosalvarsanul se descompune în produși mult mai toxici. În urma acestui dezechilibru umoral se produc modificări în tonusul sistemului organovegetativ al simpaticului și parasimpaticului, producând fie o hiposimpaticotonie, fie o vagotonie. Tonusul care predomină este al vagului, organismul găsindu-se în stare de vagotonie.

Indivizii care fac crize nutritive, se împart în două categorii :

- a) Bolnavi intoleranți ireductibili, care fac crize nutritive în mod constant ori de câte ori li-se administrează neosalvarsan, chiar în doze minimale. Această intoleranță se prezintă uneori chiar dela început ca un fenomen de idiosincrazie, alteori apare mai târziu, datorit unui fenomen de sensibilizare (anafilaxie). Această intoleranță se menține permanent devenind imposibil orice tratament arsenical;
- b) Bolnavi care fac crize nutritive în mod accidental, fie datorit terenului (turburări endocrine, emoții, etc.), fie datorit calității medicamentului.

Profilaxia crizei nitritoide. În urma cercetărilor experimentale, s'au stabilit anumite norme, pentru a reduce numărul și gravitatea crizelor nitritoide. Astfel conduita noastră într'un caz dat, va fi următoarea:

1. Înainte de a începe tratamentul arsenical, facem un examen minuțios al bolnavului, pentru a depista anumite stări care contraindică administrarea neosalvarsanului, sau care predispun la crize nitritoide, cum ar fi turburări în sistemul nervos vegetativ (insuficiența suprarenală, Basedow), sau afecțiuni grave ale sistemului nervos central. Când avem astfel de stări patologice, vom începe tratamentul cu doze foarte mici, $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{4}$ din doza primă pentru a încerca susceptibilitatea organismului.

2. Nu vom întrebuința fiole cu neosalvarsan alterat, a cărui culoare nu e galbenă citrină, care aderă de pereții vasului, sau a cărui soluție su e limpede.

3. Intensitatea crizei nitritoide fiind în mare parte în raport cu cantitatea medicamentului administrat, vom începe la fiecare serie, tratamentul cu doze mici.

4. Soluția să nu fie prea concentrată (10 cmc. apă la 0,15 ctgr.), și injecția să se facă foarte încet. Dacă în timpul injecției observăm fenomene de intoleranță, întrerupem injecția.

5. Injecția să se facă după cinci ore, dela ultima alimentație. Sau în preziua și ziua injecției, bolnavul să mănânce puțin, fără regim cărnos, fără alcool, sau alimente acide.

6. La bolnavii oboșiți, sarmenați, nu administrăm neosalvarsan, aceste stări favorizând criza nitritoidă.

În afară de aceste măsuri de precauțiune absolut indispensabile, se mai administrează diferite medicamente, în raport cu diferitele concepții asupra patogeniei crizei nitritoide. Astfel Milian recomandă adrenalina 1-2 mgr. bucal, cu o oră înainte de injecție, sau 1 mgr. intramuscular cu 10 minute, înainte de administrarea neosalvarsanului. Alții preconizează bicarbonat de sodiu 4-5 gr. per os, sau apă de Vichy, câteva ore înainte de injecție. Alți autori dau hiposulfid de sodiu, ca având o proprietate antifloculantă. Se mai recomandă topofilaxia, adică localizarea crizei hemoclastice în zona injectată, oprind circulația sangvină a brațului, prin aplicarea unei legături, care după 4-5 minute, se slăbește treptat. Această metodă dă rezultate foarte bune. Flandin Franck recomandă exohemofilaxia: La neosalvarsanul

disolvat, într'un cmc., într'o seringă de 10 cmc. se aspiră sânge, și după 10—15 minute se reinjectează intravenos. Danysz indică de sensibilizarea după metoda lui Besredka: cu 5 minute înainte de injecție, se administrează $\frac{1}{2}$ —1 ctgr. neosalvarsan. Alții pentru a preveni vagotonia, recomandă atropină, care diminuează tonusul vagului, sau adrenalină, care mărește tonusul simpaticului. Dumitrescu Mante, recomandă atropinizarea pe cale bucală: cu 6 ore, și cu $\frac{1}{2}$ oră înainte de injecție, bolnavul va lua câte o lingură din soluția de sulfat neutru de atropină, 0,01 la 250 gr.

Tratamentul crizei nitritoide. Odată criza nitritoidă declarată, trebuie să intervenim imediat. După Milian, vom da adrenalină $1\frac{1}{2}$ mgr. intramuscular, apoi umplem seringă cu ser fiziologic, care spală siringa de restul adrenalinei, și injectăm intravenos. În caz de nevoie aceste injecțiuni se vor repeta tot la 2 ore, până ajungem la 7—8 mgr. în total. În faza sincopală se administrează cardiotonice (cafeină, oleu camforat), flagelațiuni în regiunea cardiacă, și fricțiuni alcoolice. Prof. Nicolau recomandă provocarea vărsăturilor prin excitarea digitală a faringelui.

Mai sunt și alte accidente post salvarsanice, imediate, dar care nu prezintă nici o gravitate, fiind mult mai ușoare. Astfel în timpul injecțiunii bolnavul acuză uneori, un *miros* caracteristic *de eter* și de *usturoi*, care uneori poate să producă vărsături. Aceste mirosuri ar fi datorite, după unii autori, descompunerii substanței în capilarele pulmonului. După alții, sunt datorite, paresteziilor gustato-olfactive. Donato grupează aceste parestezii, în două forme clinice: a) un tip inițial, când senzațiile se percep numai la început injecției, și b) un tip prelungit, unde aceste mirosuri persistă în tot timpul injecției și câțva timp și după terminarea ei. După Donato, aceasta trebuie considerat ca un semn de intoleranță. Numai prin adrenalină, se poate diminua intensitatea paresteziilor gustato olfactive.

2. Accidente precoce

Ele pot să apară după câteva ore, sau câteva zile, dela injecție. Mai des observăm *febra*, care este un accident fără urmări grave.

Apare de obicei după 2-3 ore dela injecție și e însoțită de cefalee, neliniște, grețuri, vărsături și dureri lombare. Febra este de obicei ușoară, totuși uneori poate atinge 40°. Se observă mai frecvent

în caz de sifilis recent, după prima injecție, care a fost administrat în doze prea mari. Se crede că ar fi o *febră spirochetică* datorită endotoxinelor eliberate din corpul spirocheșilor în urma distrugerii intense. Cu timpul se atenuază, pentru a dispărea complet după câteva injecții. Mai deosebit o *febră salvarsanică*, care se repetă la fiecare injecție, devenind tot mai accentuată. *Febra intercalară*, apare după câteva zile dela injecția primă. Temperatura se urcă brusc și ține 1-3 zile. Ea se distorește intoleranței organismului față de arsenic.

Pruritul cutanat, este un alt accident precoce, care apare la câteva ore după administrarea neosarvarsanului, sau a doua zi. Uneori acest prurit e acompaniat de *erupțiuni eritematoase*, mai mult sau mai puțin generalizate, scarlatiniforme, și mai rar urticariforme. În cazuri mai grave aceste erupții cutanate, pot fi însoțite de febră, grețuri, vărsături, diarei, albuminurie, și icter precoce.

Accidente mai ușoare sunt foarte numeroase. Astfel bolnavii pot prezenta senzație de amețeală, vărsături, vertijă, nistagm, inapetență, apoi senzație de sete, furnicăături în extremități, cefalee, cianoză, dispnee, mai sunt turburări gastro-intestinale, ca enterite, diarei. Uneori alterațiuni renale ușoare (albuminurie, cilindrurie), sau grave, (retenție, sau incontinență de urină).

Aceste accidente destul de frecvente, sunt de obicei benigne și fără urmări grave pentru starea bolnavului.

Unul din accidentele cele mai frecvente, este *reacțiunea Jarisch-Herxheimer*. Această reacțiune este considerată ca un „puseu” congestiv la nivelul leziunilor, făcând ca simptomele clinice să se accentueze. Astfel un șancru se tumefiază, un icter devine mai accentuat, cefalea devine mai intensă, iar rozeolăle sifilitice se congestionează, luând o culoare roșie aprinsă. În același timp, leziunile se înmulțesc. Această reacțiune, apare de obicei după prima injecție, și are o durată de câteva zile.

Patogenia acestei reacțiuni, nu se cunoaște precis. Unii autori caută să o explice printr'un soc anafilactic; alții o atribuie destrucțiunii masive a spirocheșilor, care prin toxinele eliberate, irită țesuturile din jur.

Encefalita hemoragică, sau *apoplexia seroasă*, este unul din cele mai grave accidente precoce, apare de obicei după a 2-3 injecție din serie și mai ales în perioada secundară, sau terțiară a sifili-

sului, la indivizi cu leziuni sifilitice grave ale sistemului nervos central. Accidentul apare brusc, la indivizi fără leziuni organice aparente. În primele două zile, după injecția cu neosalvarsan, bolnavul nu prezintă nimic deosebit. Uneori se observă o stare de euforie. A doua zi către seara, sau în dimineața zilei a treia, accidentul survine brusc, cu cefalee accentuată, cu grețuri, vărsături alarmante, uneori sanguinolente. Fața se congestionează, conjunctivele injectate, buzele cianotice și tumefiate, temperatură 39° — 40° , iar uneori diarei profuze. Bolnavul devine neliniștit, agitat, prezentând crize epileptiforme, destul de frecvente.

Uneori prezintă hemiplegii, paraplegii, și fenomene meningeale. După această fază, care ține cam 24 ore, urmează o stare comatoasă, care de obicei este letală. Cazurile de vindecare, sunt rare. Bolnavul rămâne de obicei cu turburări nervoase.

Variatatea preparatului, precum și cantitatea injectată (doze prea mari), au importanță în declanșarea encefalitei hemoragice postsalvarsanice.

Patogenia acestei encefalite, nu este încă clarificată. Unii autori o consideră ca un accident de natură anafilactică, prin faptul că apare mai frecvent, după a 2-3 injecție. Alții o consideră ca o reacție Herxheimer, a sistemului nervos central, produsă de un tratament prea brutal

Dat fiind patogenia obscură a acestui accident, nici *profilaxia* nu este mai sigură. Totuși pe bază de observațiuni, se dau anumite indicații preventive, capabile să împiedice producerea acestui accident grav. Astfel se recomandă în caz de sifilis secundar și nervos, să se înceapă tratamentul cu doze mici, 0,10—0,15 ctgr., iar după a 3-a injecție, pericolul fiind mai mic, putem măriti doza progresiv până la $1\frac{1}{2}$ ctgr. pe kgr. Deamenea intervalul dintre inrecțiuni, să nu fie mai mic de o săptămână. E bine ca tratamentul să se înceapă cu mercur, sau bismut, și numai după 5-6 injecțiuni să trecem la neosalvarsan.

Tratamentul encefalitei hemoragice e foarte dificil. În general se preconizează aceleași metode ca și la crizele nitritoide. În special adrenalina, în cazurile comatoase, cu rezoluție și hipertensiune, reacționează favorabil. Pentru a diminua simptomele compresive ale sistemului nervos, se recomandă puncții lombare repetate, sau trepanații. Veneseccțiile, urmate de injecțiuni, sau clisme cu ser fiziologic, par să

aibe un rezultat favorabil. De obicei însă tratamentul este fără rezultat, bolnavul sucombând.

Acestea sunt accidentele precoce care survin mai frecvent, și care trebuiesc cunoscute, pentru a nu da loc la interpretări greșite, din punct de vedere al diagnosticului.

3. Accidente tardive

Apar mai târziu, la câteva săptămâni, sau câteva luni, dela începutul tratamentului neosalvarsanic. Unele din cele mai frecvente accidente tardive, sunt constituite din *erupțiuni cutanate eritematoase*, care după Milian sunt de natură toxiinfecțioasă, declanșate de arsenic.

Gongerot împarte aceste leziuni eritematoase în trei grupe:

a) *Eriteme toxice precoce*, care apar în primele zile după administrarea neosalvarsanului. Apariția lor contraindică continuarea tratamentului arsenical.

b) *Eriteme infecțioase*, care apar dela 7—10 zile. Ele permit continuarea tratamentului arsenical.

c) *Eriteme tardive*, tot de natură toxică, și ele contraindică continuarea tratamentului arsenical.

Aceste eriteme sunt foarte pruriginoase, și persistă luni și ani de zile. Uneori au aspectul unei hipercheratoze palmoplantare, alteori aceste erupțiuni postsalvarsanice se pot prezenta sub forme clinice bine definite: eczeme, lichen plan, lupus eritematos, pigmentațiuni, etc.

Aceste toxidermii pot să apară după toate preparatele arsenicale, indiferent de modul de administrare, sau de cantitatea preparatului, putând să apară și după doze mici. Numai intensitatea leziunilor e proporțională cu cantitatea medicamentului administrat.

Forma cea mai obișnuită a toxidermiilor este *eritrodermia generalizată postsalvarsanică*. Acest accident cutanat grav apare la câteva săptămâni după un tratament neosalvarsanic. Incepe sub formă de mici plăci eritematoase, pe partea extensorică a membrelor, și pe față, generalizându-se apoi, pe întreg corpul în decurs de 5 până la 15 zile. În acest stadiu găsim o roșeață intensă, persistentă și generalizată a tegumentelor, cu infiltrație și edeme, ocupând cu predilecție fața și membrele. Uneori găsim eczematizări și crustificări succesive,

mai ales la nivelul plicelor, unde găsim și o descuamație, și alterațiuni ale fanerelor. Mucoasele pot fi deasemenea interesate. Subiectiv bolnavii prezintă un prurit, uneori intens; febră 39°, 40°, și adeseori frisoane.

Starea generală relativ bună. Uneori astenie, senzație de frig, sau grețuri, vărsături, și diarei. Alteori albuminurie, rareori icter. În faza de regresie adeseori se complică cu lichenificări, piodermii, și în special furunculoză, care poate da septicemii, alteori bronchopneumonii mortale.

După predominanța simptomelor, deosebim diferite forme clinice: a) *Eritrodermii generalizate exfoliante*, cu predominanță de exfoliațiuni; b) *Eritrodermii generalizate edematoase*, unde predomină edemele; c) *Eritrodermii generalizate scarlatiniforme*, morbiliforme, ori polimorfe.

Aceste erupțiuni, sunt interpretate ca fiind datorite unei sensibilități, fie idiosincrazie, fie anafilaxie. Numai astfel s'ar putea explica că apar numai la unii indivizi, uneori chiar cu doze minime (0,15). Hipersensibilitatea odată apărută, devine permanentă, făcând imposibil continuarea tratamentului arsenical.

Formele ușoare se vindecă în 30—90 zile. Mortalitatea este aproximativ de 10%, prin septicemii stafilococice, sau bronchopneumonii.

Tratamentul erupțiunilor cutanate postsalvarsanice, constă în primul rând din desintoxicarea organismului, prin un regim lactat, timp de 2-3 zile, apoi regim lacto-vegetarian. Administrăm în același timp laxative, diuretice, și adrenalină. Dăm și hiposulfid de sodiu 5—10 gr. la zi bucal, sau 2 cmc, din soluția 20% intravenos, mărirind dozele progresiv până la 30—40 cmc. la zi sau la 2 zile. Se mai preconizează și autohemoterapie, și transfuzie de sânge. *Tratamentul local* este foarte important și constă din pansamente umede, aseptice, pomezi salicilate, spălături cu soluție de borax 20% și băi cu kali hypomanganicum, pentru a preveni piodermiile. Dacă ele s'au produs, vom administra autovaccin, și vom deschide furunculele.

Uneori, în urma tratamentului cu neosalvarsan, sau cu preparate arsenicale în general, pot surveni *turburări hemoragipare*. Acțiunea vasodilatatoare foarte energică a arsenicului, poate da hemoragii, mai ales la indivizi predispuși. Lacapere, citează hemoragii în cazuri de ulcer și cancer gastric.

Alteori survine *purpura*, care de cele mai multe ori rămâne discretă și este acompaniată de dureri reumatoide. Alteori hemoragiile cutanate, mucoase și viscerale se accentuează și sunt acompaniate de o anemie aplastică și leucopenie foarte pronunțată.

Apariția precoce a purperei e un simptom grav. Leziunile ficatului par a constitui o cauză predispozantă în declanșarea purperei. Evidențierea purperei, ne obligă să suspendăm imediat tratamentul arsenical.

Unul din cele mai importante accidente tardive, semnalat destul de frecvent este *icterul*. Acest icter poate surveni *precoce*, când apare în decursul tratamentului, sau imediat după terminarea lui, alteori survine un icter *tardiv*, când apare după 1—3 luni.

Icterul în general este benign, și se vindecă în decurs de câteva săptămâni. Numai în rare cazuri e grav, având un sfârșit fatal.

Asupra patogeniei acestor ictere postsalvarsanice, au fost emise variate opinii. Unii cred că icterul e provocat de toxicitatea medicamentului administrat. Alții îl consideră ca fiind datorit unei reacțiuni a arsenobenzolilor asupra leziunilor sifilitice preexistente, adică ar fi o hepatorecidivă. Lecapère și Ch. Laurent susțin că icterul care survine după injecțiuni de preparate novoarsenbenzoliche, este un icter toxic. Ei susțin că icterul apare deseori după administrarea de novoarsenobenzoli, sau Galyl, și aproape nici odată, după arsenobenzoli. F. Pincus semnalează deasemenea icterul în decursul tratamentului cu neosalvasan, survenind uneori cu o recidivă cutanată, și-l interpretează ca o reacție Herxheimer a ficatului. Uneori s'a observat icterul în urma unei turburări gastrointestinale, anterioare tratamentului cu neosalvasan.

Hagueneau și Kindeleky susțin să icterele precoce, care survin în decursul infecțiunii sifilitice și care se vindecă prin continuarea tratamentului cu arsenic, sau mercur, sunt de natură sifilitică. Pe când icterele tardive sunt produse prin intoxicația cu arsen.

Milian crede că majoritatea icterelor benigne, care survin în acelaș timp cu alte simptome de intoxicație arsenicală, sunt de natură toxică. Iar celelalte ictere observate în urma întrebuițării arsenobenzolilor, sunt ictere sifilitice.

Natura toxică a icterelor e susținută și de prof. Nicolau, în urma observațiilor ce s'au făcut la indivizi nesifilitici, care au făcut icter,

prin administrarea de neosalvarsan. Deasemenea faptul că icterul se vindecă fără tratament specific, pledează mai mult pentru natura toxică, și contra naturei sifilitice. După unii autori, patogenia icterului e mixtă; o hepatită toxică și o hepatorecidivă sifilitică.

Dacă am recunoaște patogenia sifilitică a icterului, se impune dela sine continuarea tratamentului antisifilitic. Dar s'a observat foarte deseori că o continuare a tratamentului, agravează icterul. Deci, se impune suspendarea neosalvarsanului, când vom observa apariția simptomelor de insuficiență hepatică.

Neosalvarsanul cauzează foarte deseori alterațiuni nervoase, constituind *neurorecidivele*. Ele survin la intervale variabile, dela 20 zile până la 2—5 luni după terminarea tratamentului. Neurorecidivele evoluează lent și progresiv, cu simptome diferite în raport cu localizarea. În general debutează cu simptome prodromale, ca indispoziție, amețeli, cefalee, insomnie, dureri intermitente și ușoară febră. Dacă e interesat și meningele, vom avea sindrom meningeal în întregime.

Cea mai frecventă localizare a neurorecidivei e la nivelul *nervului acustic*, cu amețeli, vâjâituri, hipoacuzie, mergând până la surditate. În al doilea rând survine neurorecidiva *nervului facial*, cu paralizia uni- sau bilaterală. Urmează ca frecvență interesarea *nervului optic*, care dă neurita optică, neuroretinita, stază papilară, amauroză, diplopie. După Sézary și Barbe, neurita optică, produsă de arsenicul pentavalent, este evitabilă, dacă întrebuițăm preparatul cu o posologie corectă, și dacă refuzăm să tratăm bolnavi cu leziuni oculare anterioare. Autorii de mai sus studiind mai multe cazuri de neurită optică survenite în urma tratamentului cu diferite preparate de arsenic pentavalent, au pus în evidență, următoarele cauze în etiologia neuritei optice: administrarea de doze prea mari, injecțiuni prea aproape, aplicarea intravenoasă, și leziuni oculare anterioare.

Neurorecidivele pot interesa toți nervii cranieni, dând cele mai variate fenomene nervoase. Unele morți subite, se explică prin neurorecidivele *nervului frenic*. Localizarea neurorecidivei la nivelul *nervilor rachidieni*, dă naștere la erupțiuni zosteriforme, și nevralgii puternice. În cazuri foarte rare poate da loc la *polineurite*. În cazurile acestea trebuie să facem bine diagnosticul diferențial cu un *tabes incipient*.

Evoluția și prognosticul neurorecidivelor, depinde de diagnosticul precoce și de tratamentul indicat la timp. Unele neurorecidive se vin-

decă și spontan, fără nici un tratament, în decurs de 3—5 luni. Altele se ameliorează, apoi rămân staționare, o altă grupă, persistă definitiv, cauzând surditate, orbire, etc. incurabile.

Patogenia neurorecidivei este explicată în mod variat de diferiți autori. Unii în frunte cu Finger, admit originea toxică a neurorecidivei, bazați pe frecvența neobișnuit de mare, dela introducerea neosalvarsanului. în tratamentul sifilisului.

Aducându-se contraargumente, că aceste accidente dispar prin continuarea tratamentului arsenical, această părere a căzut. Ehrlich a avut meritul de a demonstra că neurorecidivele sunt datorite desvoltării spirocheșilor la nivelul nervilor cranieni, fiind sustrași dela acțiunea neosalvarsanului, mai ales acolo unde ei sunt protejați de canalele osoase craniene. Prin urmare aceste accidente rezultă dintr'o sterilizare incompletă a organismului sifilitic, urmată de o desvoltare specială a treponemilor care au rămas nedistruși. Alți autori admit o patogenie mixtă toxică sifilitică a neurorecidivelor. Ei susțin că arsenicul face ca sistemul nervos să devină mai fragil, ușurând astfel localizarea treponemilor nedistruși, pe țesutul nervos. Pentru a preveni neurorecidivele trebuie să începem tratamentul înainte, ca acțiunea sifilitică să se generalizeze. Tratamentul neosalvarsanic trebuie să fie intens, 4—5 gr. într'o serie. Dacă din diferite motive neosalvarsanul nu se poate administra în cantitate suficientă, e de preferat a nu se administra deloc, căci dozele insuficiente predispun la neurorecidive. Intervalul dintre serii să nu fie prea lung, cel mult 6 săptămâni. Tratamentul cu neosalvarsan, trebuie acompaniat cu mercur, sau bismut.

Tratamentul neurorecidivelor. Imediat ce observăm apariția neurorecidivelor, vom institui un tratament energic cu neosalvarsan și mercur, sau bismut. E de preferat ca să începem tratamentul cu mercur, sau bismut pentru ca să evităm agravarea leziunilor nervoase în urma fenomenului lui Herxheimer, și numai după câteva injecțiuni vom trece la tratamentul cu neosalvarsan, pe care îl începem cu doze mici, urcând progresiv pe măsura toleranței individului.

Ca accidente întârziate, se mai citează cazuri de *hematemeză*, *hemoragii intestinale*, ori fenomene de *meningoencefalită*.

Alteori s'au observat *turburări cardiace*. Dacă bolnavul prezintă leziuni cardiace care nu sunt de origine sifilitică, ele sunt foarte puțin influențate de tratamentul neosalvarsanic. La bolnavi cu miocardită sifilitică, sau nesifilitică, să fim precauți, căci administrarea compușilor

arsenicali, dă o depresiune frecătoare a tonicității cardiace, dând în acelaș timp o vasodilatație cu stagnarea sângelui în organe. Acestea duc la fenomene de *asistolie*, sau hiposistolie, observate la cardiaci după tratamentul novarsenobenzolic în general. Alteori sunt fenomene datorite exagerării leziunilor cardio-vasculare de origine sifilitică.

Pentru a evita aceste accidente, se recomandă adrenalina, înainte și după administrarea neosalvarsanului.

Neosalvarsanul s'a încercat și pe cale intrarachidiană, sau intracerebrală, mai ales în cazuri de sifilis nervos, dar s'a văzut dând loc la accidente, sub formă de *paraplegii* sau *incontinențe de urină*, și fenomene radiculare foarte dureroase.

Deasemenea serul salvarsanizat (Marinescu) dă accidente displăcute, ca *simptome radiculare*, *paraplegii*, *escare* și *incontinențe*.

După dl prof. Dr. Urechia, neosalvarsanul trebuie administrat cu prudență, sau chiar evitat, în leziunile sifilitice din regiunea cervicală superioară, sau din regiunea bulbară, putând da loc la *sincope*, sau la inhibițiunea centrilor cardiaci, și respiratori, și la *morți subite*.

În decursul accidentelor postsalvarsanice, Nagell și Berggreen (Rostock), au observat o diminuare foarte accentuată a leucocitelor, o *leucopenie*, însoțită și de alte reacțiuni *agranulocitare*. În urma acestor constatări, autorii susțin probabilitatea unei alterațiuni a sistemului mieloid, în urma neosalvarsanului.

Accidentele postnovarsenobenzolice

Față de salvarsan și neosalvarsanul lui Ehrlich-Hata, care sunt produse germane, avem preparate franceze similare, arsenobenzol și novarsenobenzol „Billon“.

Arsenobenzolul se deosebește de novarsenobenzol, prin faptul că e mai bogat în arsenic, și are reacțiune net acidă.

Novarsenobenzolul „Billon“, are desavantajul că se alterează foarte ușor la aer, schimbându-și culoarea galbenă deschisă, în galben închis, sau chiar brun. Se întrebuițează în injecțiuni intravenoase, în tratamentul de atac al sifilisului.

Are aceleași contraindicații, ca și celelalte preparate novarsenobenzolice, pe care le voi expune în alt capitol. În special trebuie să fim atenți asupra funcțiunei rinichiului și ficatului, mai ales dacă

găsim leziuni ale acestor organe, care nu sunt de natură sifilitică.

Accidentele, care pot surveni în cursul tratamentului cu novarsenobenzol, sunt în general aceleași pe care le-am semnalat la neosalvarsan. A-le expune pe toate, ar însemna a repeta în totul, cele anunțate la accidentele postsalvarsanice.

Voi aminti numai că pot surveni și aici, accidente datorite greșelilor tehnice. Prin injecțiunea lichidului în țesutul perivascular, dă o durere foarte vie și un *hematom*. Deasemenea găsim accidente vasodilatatoare, *crize nitritoide*, pe care le combatem cu adrenalină.

Alteori survine o *nefrită acută* arsenobenzolică, sau *azotemii acute*, care au caracterul comun de a debuta brusc sub formă de șoc, cu păstrarea relativă a diurezei și cu dureri difuze.

Jaquelin, Celice și Langhans au observat un *sindrom agranulocitar*, care poate surveni în cursul unei cure regulat conduse. Apare mai ales după a doua serie de injecțiuni a novarsenobenzolului, și face să fie precedat în prima cură de un sindrom discret, curabil.

Fraser citează un caz *mortal*, după o singură injecțiune 0,30 ctgr. novarsenobenzol, prezentând o erupție generalizată de tip eritem polimorf bulos, și care sucombă la trei luni dela debutul boalei.

Pentru a evita accidentele care pot surveni în decursul tratamentului cu novarsenobenzol, va trebui să administrăm la început o doză mică, de probă, pentru a vedea susceptibilitatea bolnavului față de preparat. Deasemenea injecțiunile trebuiesc făcute à jeune, bolnavul să nu fi luat cel puțin cu 4 ore înainte, nici un aliment, și nici după administrare, 4 ore să nu mănânce nimic. Iar în primele 24 ore, bolnavul nu va lua decât alimente ușoare, și fără alcool. Se recomandă ca după fiecare injecție bolnavul să stea 15 minute în repaus.

Unii autori, și medici practicieni, care au întrebuințat timp îndelungat novarsenobenzolul, pretind că este dacă nu superior neosalvarsanului, dar de preferat, tocmai din cauza accidentelor care sunt aproape inexistente.

În clinica dermato-venerică din Cluj, între anii 1919—1932, deși s'a întrebuințat într'un număr redus de cazuri, fiind dominat de popularitatea mereu crescândă a neosalvarsanului, s'au înregistra accidente puține și neînsemnate. Totuși neosalvarsanul, domină scena terapeutică a sifilisului.

În grupa următoare, voi studia celelalte preparate, care sunt mai

puțin întrebuințate. Voi trece în revistă pa cale mai cunoscute și mai ales cele care s'au întrebuințat în clinica dermato-venerică.

1. Pe cale bucală

Stovarsolul. Este un compus arsenical foarte convenabil pentru a fi administrat pe cale bucală. Are o toxicitate duse și nu produce iritațiuni din partea tubului digestiv. Administrat în doze terapeutice, nu dă nici o reacțiune locală, sau generală. Rareori produce *temperatură*, sau turburări gastrointestinale: *vărsături*, dar mai ales *diarei*. Alteori senzație de oboseală, o astenie foarte penibilă. Nu s'au semnalat accidente mai grave.

Stovarsolul, deși nu este toxic, trebuie ținut cont, de susceptibilitatea individului și de tarele patologice ce se pot prezenta din partea rinichiului și ficatului. Din această cauză este absolut indispensabil un examen prealabil al bolnavului.

Ca simptome de intoleranță sunt cefalea și diareile, apoi exaneme și bronșite, care pot surveni. Pentru a evita apariție ulterioară a accidentelor, trebuie să suspendăm tratamentul la primele manifestări de intoleranță.

Treparsolul este un alt produs arsenical pentavalent, utilizat mai ales în Franța. Formează un tratament comod, ca și stovarsolul, în sifilisul gravidelor, visceral și eredo-sifilis.

Accidentele care pot surveni, în cursul tratamentului cu treparsol, sunt următoarele:

1. *Turburări digestive. Diarei*,acompaniate uneori de *colice*, care nu necesită suprimarea tratamentului. Se pot înlătura prin preparate opiacee. Uneori se observă *constipație*, alteori *vărsături* tranzitorii.

De multeori s'a observat un *icter*, care dispare prin continuitatea tratamentului.

Cu timpul treparsolul poate duce la o *anorexie*, cu digestie lentă. La bolnavii tratați numai cu treparsol, s'a observat uneori o ușoară *gingivită*, care cedează prin o igienă bucală riguroasă.

2. Treparsolul poate să producă o *cefalee*, care se localizează în regiunea frontală, sau occipitală. În general cefalea este mai rară, decât diarea.

3. *Erupțiuni cutanate* se pot deasemenea observa în decursul tratamentului cu treparsol. Ele sunt acompaniate de o roșeață difuză și un prurit. Alteori apar puseuri tranzitorii de *urticarie*. Sau găsim leziuni eritematoase.

4. Fernet citează un caz de *criză nitritoidă*, după treparsol.

5. Ca fenomene generale, uneori se observă ascensiuni de *temperatură*, până la 38°, care apare în ziua 3—4-a dela absorbția treparsolului. Se observă mai des în primele săptămâni ale tratamentului și nu este însoțită de alte simptome subiective.

6. Flandin, care a studiat acțiunea arseno-benzenilor, asupra sângelui, a arătat că treparsolul nu diminuează coagulabilitatea sângelui; uneori pare chiar accelerată.

În ce privește toleranța treparsolului, ea este bună. Cefalea tenace și erupțiile cutanate recidivante, constituiesc o contraindicație pentru continuarea tratamentului cu treparsol. Pentru a evita accidentele instituiam la început, un tratament cu doze mici, mărirînd apoi dozele progresiv și în raport cu toleranța bolnavului.

Treparsolul, deși este un preparat care nu se poate compara cu acțiunea neosalvarsanului, sau a novarsenobenzolului. Totuși poate fi utilizat cu succes, pe cale bucală, între seriile de bismut.

Aceste două preparate sunt cele mai frecvente care se utilizează pe cale bucală.

2. Pe cale intramusculară și subcutanată

Myosalvarsan. „Hoechst,, a/m. Este indicat în toate cazurile unde din diferite motive nu se poate aplica neosalvarsanul intravenos, se administrează pe cale intramusculară și subcutanată.

Kolle împreună cu Bauer și Frida Leopold, pornind dela sulfoxyl-salvarsan, prin diferite combinațiuni chimice, izbutesc să prepare un nou compus arsenical „Methylen-Sulfit-Salvarsan“, care în comerț, se cunoaște sub denumirea de myosalvarsan.

Hoffmann care a aplicat pentru prima dată acest preparat în clinică, spune că „în myosalvarsan, cunoaștem un nou preparat salvarsanic, care s'a dovedit de aceiași valoare cu neosalvarsanul, atât în ce privește experiențele la animale, cât și la om. Accidentele se disting prin inofensivitatea lor. Accidente grave nu s'au observat nici odată. Senzația dureroasă provocată de injecțiuni, variază după bolnavi,

la unii mai puțin, la alții mai mult. În cazurile în care injecțiunea se practică în țesuturi mai profunde, ori subcutanată, în țesutul celulo-adipos, bolnavii nu semnaleză nimic, ori foarte puține dureri. Pușiunile infiltrate observate, regresează rapid, fără necroză. Avem, deci, un preparat, care poate înlocui neosalvarsanul“.

Heffmann pretinde că durerile care apar în urma injecțiilor cu myosalvarsan, depind numai de bolnav și de adâncimea injecțiilor. El recomandă ca injecțiunea să se facă în regiunile unde musculatura este mai redusă în raport cu țesutul celulo adipos. Astfel se poate injecta în țesutul celuloadipos din regiunea fesieră, iar intramuscular în cadranel supero-extern, la trei degete sub creasta iliacă, această regiune fiind și mai săracă în vase și nervi.

Injecțiunile se practică la 4—5 cm. adâncime. Dl Prof. Dr. C. Tătaru a observat că dacă se injectează soluția brusc „bolnavii semnaleză dureri violente momentane, care se mențin câteva minute, scăzând în intensitate“. Ca reacțiuni locale, în general, bolnavii după ce au primit injecțiunea, acuză o senzație de greutate, de apăsare în locul injecțiunii. Durerile depind de individ. Unii suportă injecțiunile fără dureri, alții mai nervoși și fricoși, prezintă dureri suportabile, cari dispar după 2—3 ore. Prin aplicarea de comprese cu apă rece, durerile diminuează. Dl Prof. Dr. C. Tătaru, n'a observat în nici un caz ca durerile să persiste mai mult de câteva ore. Deasemenea, senzația dureroasă depinde de tehnica injecțiunii. Dacă injectăm încet și cu precauțiune, și nu prea adânc, durerile sunt mai ușoare.

Ca o reacțiune naturală, se observă o ușoară *infiltrațiune*, care dispare a doua zi complet.

Reacțiuni consecutive myosalvarsanului. Aproape în toate cazurile s'a observat, după prima injecție, o ușoară urcare de temperatură, până la 37,2°—37,6°, care scade în ziua următoare.

Reacțiunea Heoxheimer, a fost semnalată în toate cazurile, cu exantem.

Nu s'a observat exanteme salvarsanice. Deasemenea lipsesc alterațiunile tubului gastro-intestinal și a rinichiului, albumina rămânând în permanență negativă la bolnavii tratați în clinica noastră.

În rezumat putem spune că myosalvarsanul din punct de vedere al accidentelor, produce dureri locale neînsemnate, care dispar repede. Nu provoacă accidente salvarsanice decât foarte rar. Deci aplicațiunea lui este inferioară.

Acetylarsan. Este medicamentul electiv, în tratamentul sifilisului noilor născuți. Se dă pe cale intramusculară, ori subcutanată.

Injecțiunea este nedureroasă și tolerabilă. Totuși, cuprinzând o doză ridicată de arsenic, este susceptibil de a provoca accidente. De aceea, este necesar, ca înainte de a începe tratamentul cu acetylarsan să facem un examen general al bolnavului, și în special al ficatului și rinichiului; insuficiența hepatică contraindicând administrarea acetylarsanului, iar albuminuria obligându-ne a administra doze minime, și cu prudență.

Mai des vom observa *temperatură*, o stare de greață, vărsături, după 6—8 ore de la injecție și diaree, mai ales la copii.

Lacapère a observat în câteva cazuri, imediat după injecție, crize nitritoide, injecția ochilor și senzația de căldură în față. Alțorii reacțiuni congestive locale, după prima injecție, care dovedește că medicamentul acționează foarte repede asupra leziunilor.

Unii bolnavi având o intoleranță absolută a arsenicului, trebuie să încercăm susceptibilitatea bolnavului prin o injecție de probă, spre a evita accidentele grave.

Solu=salvarsanul, administrat pe cale intramusculară, poate să producă accidente locale și generale.

1. *Locale.* După administrare, bolnavul nu semnalează nimic la locul de injecție, a doua zi, unii bolnavi, acuză o *ușoară jenă*, care însă nu se transformă în durere în nici un caz. Majoritatea bolnavilor, suportă injecțiunile, fără să acuze dureri. Nu s'au observat nici infiltrații locale, depe urma injecțiilor.

2. *Generale.* Unii bolnavi, după primele injecțiuni prezintă o *temperatură*, de intensitate variată. În general temperatura merge până la 37,5° rareori până la 38,5° C. și care a doua zi dispare. După a treia injecție nu mai apare temperatura.

Reacțiunea Herxheimer, se observă aproape în toate cazurile, însă cu o intensitate redusă.

Din punct de vedere renal și digestiv, nu s'a observat nici un accident. Deasemenea crize nitritoide, sau alte accidente, nu au fost semnalate.

Deci solu=salvarsanul este un medicament bun, care poate fi administrat, fără teama, de a provoca accidente grave.

. Eparseno=Pomaret (aminoarsenobenzol). Administrat pe cale intramusculară are inconvenientul de a fi *dureros* în majoritatea cazurilor, începând dela 3-4 injecție și lăsând *nodozități* subcutanate. Alteori dă *crize nitriloide*, sau *ictere*, asemănătoare icterelor toxice cu neosalvarsan. Se citează cazuri de *eritrodermii* și cazuri de *moarte*. Unii bolnavi prezintă o intoleranță față de eparseno, în general acei care au și față de celelalte preparate novarsenobenzolice.

Neoarsfenamin. După Gordon, dacă injecțiunile sunt făcute în regiunea capsulară și riguros intramuscular, nu sunt acompaniate de dureri locale grave. Preparatul are avantajul de a evita accidentele generale grave.

Sulfarsenolul și sulfotreparsenan, au avantajul că se pot administra la indivizi cu intoleranță față de alte preparate. Sunt foarte bine suportate în injecțiuni locale, având o toleranță remarcabilă în injecțiuni subcutanate și intramusculare. Sulfotreparsenanul, subcutanat, dacă depășim doze de 6,30, produce o infiltrație dură și dureroasă a țesutului celular, sau mușchilar. Se dă și pe cale intravenoasă în doze crescânde.

3. Pe cale intravenoasă

Argintsalvarsanul sodic (Silbersalvarsan=natruim), fiind unul din cele mai spirilicide preparate, și reacțiunile care derivă din administrarea lui, vor fi cu mult mai frecvente, decât la celelalte medicamente. Aceste fenomene nu sunt decât o reacțiune a organismului la acțiunea preparatului. Cu cât acțiunea preparatului va fi mai eficace, cu atât mai intensă va fi și reacțiunea organismului și cu atât mai frecvente vor fi și accidentele.

Cea mai frecventă reacțiune pe care o produce argintsalvarsanul sodic este *febra*. Apare de obicei în primele 2-3 ore după injecțiune. Ea este însoțită de *cefalei*, de *senzații neplăcute* în articulații, și de *frisoane*. Temperatura se urcă în mediu până la 39° C. uneori până la 40° C. După 5-6 ore dela administrarea preparatului dispare, sau persistă până în ziua următoare, când dispare complet. Dl prof. Dr. C. Tătaru a observat că bolnavii care au fost în prealabil tratați cu mercur, nu prezintă reacțiuni așa de intense. Febra este un indiciu al acțiunii spirilicide a preparatului, astfel că din acest punct de vedere febra nu trebuie

considerată ca un accident neplăcut, ci ca o dovadă a eficacității medicamentului. Dl prof. Dr. C. Tătaru a făcut o observațiune foarte prețioasă, la bolnavii tratați cu acest preparat. Bolnavii care prezintă un siflom primar, având în acelaș timp o reacțiune Wassermann intensă, sau parțial pozitivă, reacționează la argintsalvarsan sodic, printr' o febră foarte ridicată, iar în cazurile cu seroreacție negativă, bolnavii nu prezintă nici o reacțiune, sau cel mult vor prezenta o ușoară ascensiune termică. Deci „pozitivitatea reacțiunii este însoțită de ură care de temperatură, negativitatea exclude ori ce reacțiune“.

Un alt accident foarte frecvent observat, este *reacțiunea Jarisch-Herxheimer*, care este o reacțiune locală în jurul leziunilor sifilitice. În general durează 12—40 ore, putând interera și organele interne, mai ales ficatul, dând o ușoară durere în regiunea hepatică. Și această reacțiune o putem interpreta mai mult ca o dovadă a eficacității medicamentului, decât ca un accident.

Mult mai grav este *sindromul angioneurotic*, deși observat mai rar. După câteva momente dela injecțiune, sau uneori chiar în decursul injecțiunii, fața bolnavului se înroșește, se congestionează, ochii devin strălucitori, are senzația că tot sângele se urcă spre cap, palpitații, anxietate, sufocație, și uneori devine afon. Obiectiv, tahicardie, această congestie edematoasă, a feței, durează câteva secunde, după care fața devine palidă, anemică acoperită cu sudori. Bolnavul simte un fior dealungul corpului, are tremurături în mâni, astenie, grețuri și vărsături. Pulsul devine normal, uneori chiar bradicardic, și respirație normală. Odată cu aceste simptome, bolnavul prezintă o cefalee intensă, care poate să persiste 3—4 ore dela injecție.

Acest fenomen se interpretează de cei mai mulți autori, ca o observație a micilor capilare pulmonare cu particule microscopice nedizolvate, ale preparatului. Astfel circulația normală fiind împiedecată, sângele stagnează, în venele capului, și dau naștere acestui accident. După ce aceste particule se disolvă, simptomele dispar. După alții aceste fenomene se explică ca o acțiune a vasoconstrictorilor, care produc o stază venoasă, de durată scurtă, dând apoi loc acțiunii vasodilatatorilor. Când sângele se scurge în cantitate mare din pulmon, fața devine palidă.

S'a observat acest sindrom în cazurile unde injecțiunile se fac rapid, și cu cantități mari de preparat.

Unul din cele mai grave accidente îl constituie *neurorecidivele*.

Acest accident fiind descris la accidentele post-salvarsanice, nu voi reveni asupra lui. Amintesc numai că neurorecidivele fiind rezultatul unui tratament insuficient, se impune continuarea tratamentului cu o intensitate mai mare.

În legătură cu acest accident Dl prof. Dr. C. Tătaru, a observat foarte deseori un fenomen, atât la bărbați cât și la femei. La câteva ore dela injecția argintsalvarsanului sodic, se prezintă o *dilatația a pupilelor*, cu formă regulat circulară, și care reacționează leneș la lumină, iar ochii devin sclipitori. Bolnavii se plâng că „îl dor ochii” și evită orice lumină. Această stare durează 2—7 zile, după care dispare. Acest fenomen apărând simetric la ambii ochi, Dl prof. Dr. C. Tătaru, crede, că este datorit unei alterațiuni nervoase centrale.

Unii autori descriu în tratamentul cu argintsalvarsanul sodic, *eriteme și dermatite toxice*, circumscrise, sau generalizate, care au o evoluție cronică. În clinica noastră acest accident s'a observat foarte rar. Dl prof. Dr. C. Tătaru, crede, din această cauză, că în producerea dermatitei, în primul rând joacă rol important, dispoziție personală, care se poate observa la toate dermatozele toxice. Afară de aceasta mai are rol și calitățile pielei. O piele sănătoasă care dispune de toate materiile nutritive necesare, va reacționa mai greu, decât o piele subalimentată. Când avem astfel de accidente, suprimăm tratamentul până la dispariția dermatitei.

Alt accident mai ușor este *herpesul genital*, sau labial și zona. Aceste accidente nu constituiesc o contraindicație a tratamentului. Ele dispar ușor, printr'un tratament indiferent.

Uneori în decursul tratamentului cu argintsalvarsanul sodic apar accidente grave de *encefalită epidemică*, sau *hemoragică*, cu simptome alarmante. Dl Prof. Dr. C. Tătaru publică un caz de encefalită epidemică, survenit în cursul tratamentului cu argintsalvarsan.

S'au mai observat *iritațiuni ale rinichiului*, cu albumină în urină și reacțiune din partea ficatului.

În cazuri rare dl. prof. dr. C. Tătaru, a avut ocazia să observe la unii bolnavi, *dureri* în regiunea sacrată, identice cu cele din lumbago, de care se deosebesc că nu putem evidenția puncte dureroase fixe. Durerile nu sunt constante; ele se prezintă mai mult în timpul mișcărilor. Aceste dureri după trei zile dispar complet. Ele se pot explica numai prin o iritațiune nervoasă în măduva spinării.

Reacțiunile locale pot fi produse în urma greșelilor de tehnică. Când injecțiunile se fac cu soluții prea concentrate, irita peretele vascular, producând în cazuri benigne, *dureri* dealungul venelor, care sunt mai pronunțate în axilă și care durează câteva minute. În cazuri mai rare, durerile devin mai intense, iar în cazuri mai grave, avem adevărate *flebite*, care durează câteva zile.

Ca să înlăturăm aceste accidente, vom face soluția unei doze în cel puțin 10 cmc. apă distilată sterilă, iar injecțiunile se fac foarte încet.

Soluția injectată lângă venă, dă naștere la *infiltrațiuni* foarte dureroase. Pentru a evita acest accident, e foarte important, să ne convingem că suntem în vână, aspirând sânge în seringă.

De notat că soluția de argint-salvarsan sodic, care ia culoarea cafelei cu lapte, este foarte toxică. Deasemenea când medicamentul nu a fost bine fiolat. Preparatul este închis într'un gaz neutral, care la spargerea fiolei produce o ușoară pocnitură. Pocnitura este un indiciu prețios, că preparatul nu este alterat.

Neosilbersalvarsan „Kolle“. Este toxic, mai ales în insuficiența hepatică și renală. Dă naștere la *cefalee*, *temperatură* și *turburări gastro-intestinale*, colite hemoragice, cu diaree.

Poate da *indurațiuni* venoase, fără gravitate, însă care blochează venele pentru injecțiunea următoare. Are inconvenientul că dă soluții închise, care sunt dificile, de a vedea sângele aspirat în seringă, deci de a ști dacă suntem, sau nu în vână.

Alteori dă accidente grave: *neurorecidive* și cazuri de *moarte*, sau *dermatite* generalizate, complicate cu pleurezii și pneumonii (Höffmann). Astfel nu putem substitui prin neosilbersalvarsan, alte preparate novarsenobenzolice.

Syntharsan. Este un preparat arsenical specific, trivalent. Se prezintă sub forma unei pulbere galbene-alburii, care se disolvă în apă bidistilată, sterilizată. Medicamentul este bine tolerat având o toxicitate minimă. Accidentele, care survin în decursul tratamentului cu syntharsan, sunt ușoare și puține, față de alte preparate novarsenobenzolice. Astfel crizele nitritoide, turburările gastrointestinale, sau erupții cutanate, nu se observă decât foarte rar. Deasemenea turburări renale sau hepatice, sunt rare. Singurul accident ce se poate observa

mai frecvent, este o febră ușoară și transitoria, care în general nu trece de 38°C. Apare la începutul tratamentului și provine în urma distrugerii spirochetelor, ce pledează pentru acțiune spirilicidă accentuată a medicamentului. Ea poate fi evitată prin precedarea tratamentului syntharsanic de câteva injecțiuni cu mercur. Alt accident observat este un *gust de eter* pronunțat, cu *grețuri* consecutive și tendință la *vărsături*.

Alte accidente nu au fost semnalate în decursul tratamentului cu acest preparat.

Neomesarca. Este un nou preparat arsenical al casei Hoffmann-La Roche. Se prezintă sub forme unei pulbere gălbui, care se disolvă mai repede în apă, decât celelalte preparate arsenobenzolice. Este identic cu preparatul 914, introdus de Ehrlich în terapie. Acest preparat a fost experimentat în clinica noastră pe un număr de bolnavi, în stadiul secundar și terțiar. Nu s'au observat accidente grave în cursul tratamentului. În unele cazuri s'a prezentat o *reacțiune Herxheimer*, mai exprimată. Alteori s'a observat o *marmorizație rozală* a tegumentelor, mai accentuată la nivelul extremităților superioare, fără ridicări de temperatură sau alte simptome subiective. Uneori s'a observat un *miros de eter* în timpul și după injecție. Din partea rinichiului, ușoare *albuminurii trecătoare*. Nu s'au observat crize nitritoide, sau alte accidente mai grave.

În general accidentele, observate după alte preparate arsenicale, sunt mult mai reduse după întrebuintarea de neomesarca.

Solu-salvarsanul a fost administrat și pe cale intravenoasă, fără să prezinte nici un pericol și nici un inconvenient pentru bolnavi. Injecțiunile sunt foarte bine tolerate, fără a prezenta fenomene locale, (flebite) sau fenomene generale, (temperatură, cefalee, vărsături etc.).

Pentru a înlătura eventualele accidente, ce pot surveni, va trebui să luăm în considerare, starea fizică a bolnavului, și să ținem cont de eventualele contraindicații, sau fenomene care ne obligă, să fim atenți în administrarea preparatelor arsenobenzolice în general.

Neoiacolul este un produs specific italian, a fost experimentat în clinica noastră de către dl. Docent Dr. Cimoca, pe o serie de cazuri, demonstrând eficacitatea acestui preparat. Este bine tolerat pe cale intravenoasă, și posedă o acțiune asemănătoare cu a neosalvar-

sanului. Inainte de a se institui tratamentul, bolnavul trebuie examinat minuțios. Uneori poate produce *reacțiuni generale*, ale organismului. La administrare nu este dureros, nici în soluții mai concentrate. Nu produce nici infiltrate paravenoase ce se observă la alte preparate, absorbindu-se cu cea mai mare ușurință. În clinica noastră nu s'a observat nici cel mai mic inconvenient.

Uclarsylul este un preparat de fabricațiune recentă. Fiind în curs de experimentare, nu ne putem pronunța asupra avantajelor, sau desavantajelor pe care le prezintă. În clinica noastră s'a întrebuințat pe un număr redus de bolnavi, fără a se observa vre-un accident. Numărul cazurilor fiind prea mic, nu putem trage nici o concluzie.

Triparsamid. Se întrebuințează în tratamentul sifilisului nervos. Nu este un treponemicid prea puternic, dar are proprietatea de a difuza extrem de ușor, penetrând în centrul nervoși, și acționând asupra leziunilor nervoase cronice (paralizia generală). Are inconvenientul că este toxic pentru nervi, în special pentru nervul optic, dând *nevrită optică*, mai ales dacă acest nerv este deja lezat de mai înainte.

Unii autori au observat *neurorecidive* în cursul tratamentului cu triparsamid. *Meningite acute*, cu delir, redoarea cefei, semnul lui Kernig, și incontinență de urină și materii fecale, încă dela a doua injecție.

Inainte de a termina accidentele preparatelor novarsenobenzolice, va trebui să amintesc că există și cazuri de *moarte*, ce au fost semnalate în cursul tratamentului cu aceste preparate.

La început erau datorite în mare parte greșelilor tehnice. Mentberger citează 274 cazuri la adulți și 30 cazuri la copii.

După Lacapère, cauzele morților sunt multiple.

1. *Admistrarea unui produs toxic*. Anumite preparate arsenicale sunt toxice sau alterate, putând produce moartea bolnavului.

2. *Prin efectul reacțiunei congestive locale*. Prin întrebuințarea unei doze mari la începutul tratamentului, când leziunile sunt pe un organ nobil, dă reacțiuni congestive violente, care pot produce accidente mortale, apoplexie seroasă, hemoragii cerebrale, asistolii. Alteori în nefrite sifilitice, pot surveni cazuri de moarte, prin uremie în urma leziunilor congestive ale rinichilor, sau în miocardită sifilică, dă fenomene de asistolie și moarte consecutivă.

3. *Intrebuințarea unei ape distilate impure*. Cazuri mortale în urma calității proaste a vehiculului întrebuințat.

4. *Apoplexie seroasă*. Unii bolnavi fac accidente nervoase, care debutează de obicei la 36—48 ore după administrarea preparatului cu cefalee, delir și intră în comă, care duce la apoplexie seroasă și bolnavul sucombă în 12—24 ore.

5. *Starea rea a emunctoriilor*. Pentru a fi tolerați, compuși arsenicali trebuie să fie eliminați rapid din organism. Prin diminuarea permeabilității renale, față de compușii arsenicali, se produc accidente toxice mortale.

6. *Intoleranță*. Toate accidentele ale căror mecanism nu poate fi explicat, se presupun a fi accidente datorite intoleranței.

Milian și alții, au observat cazuri de moarte, prin *edem acut al pulmonului*, în urma injecțiunii de neosalvarsan.

Alteori se produce moartea rapidă prin un „*joc vasodilatator*”, în urma insuficienței suprarenale. Sau o *sincopă mortală* prin reflex.

Simptomele sunt variate și în raport cu cauza care a produs accidentul mortal.

Intoleranța. În tratamentul sifilisului, se descriu *intoleranțe parțiale*, față de un medicament principal, din scara terapeutică antisifilică; și intoleranță față de toate trei medicamente principale, (Arsen, Bismut, Mercur), numită de Gongerat *poliintoleranță*.

Intoleranța față de medicamentele arsenicale, poate să fie *colectivă*, adică bolnavii nu suportă nici un medicament arsenical, încât arsenicul trebuie părăsit imediat și definitiv, pentru a evita accidentele grave, care pot deveni fatale, la indivizii cu astfel de intoleranță. Alteori avem *intoleranță salvarsanică*, care se poate prezenta ori precoce, dela prima injecție, ori tardiv în decursul tratamentului. La paralizici, în special, sunt unii care nu tolerează neosalvarsanul, mai ales doze mari. Iar alții cu tendințe congestive, și cu icturi, foarte deseori nu tolerează deloc neosalvarsanul, care le poate produce congestiuni și izbucnirea de noi icturi, sau hemoragii. La acești bolnavi poate să apară purpura cerebrală salvarsanică, sau encefalita hemoragică salvarsanică. La indivizii cu cordul și rinichiul slab, precum și la acei care prezintă reacțiuni puternice de șoc coloidoclastic, neosalvarsanul este foarte periculos și s'au înregistrat cazuri de morți rapide.

Prin urmare la bolnavii cu intoleranță, să fim foarte prudenți în administrarea preparatelor arsenicale, pentru a evita accidentele grave.

Contraindicații în tratamentul novarsenobenzolic. Pot surveni accidente grave la indivizi cu *intoleranță* și cu anumite *leziuni organice*. Astfel :

1. *Leziuni ale rinichiului*. Când găsim *albuminurii*, dar mai ales *insuficiență renală*, vom trata cu prudență.

2. *Leziunile ficatului*, latente sau manifeste, constituiesc -contra- indicații pentru tratament. Insuficiența hepatică, cirozele, angiocolite, calculi biliari, ne fac să renunțăm la acest tratament,

3. *Intoxicațiile* constituiesc deasemenea cazuri de contraindicații. Lacopère citează un caz mortal la un alcoolic cronic, cu tot tratamentul prudent aplicat. O femeie face un icter grav, suferind mai înainte o anestezie cu cloroform. Eterul, cocaina, morfina, sunt deasemenea contraindicații putând da accidente mortale.

4. *In leziunile hemoragipare, tbc., cancer, ciroze*, tratăm cu prudență, și dăm adrenalină preventiv, putând împiedeca apariția hemoragiilor grave.

5. *Turburări cardiace nesifilitice*: aortite, aneurisme, asistolii, angine, miocardite, contraindică tratamentul.

6. *Turburări circulatorii*, hiper- și hipotensiunea.

7. *Vechi arterioscleroși*, putând da hemoragii cerebrale.

8. *Turburări ale glandelor endocrine*, tiroida și suprarenala, are contraindică tratamentul cu novarsenobenzoli.

9. *Turburări nervoase grave*, paralizia generală cașectică, leziuni ale nervului optic și acustic.

10. *Femeile gravide, diabeticii, tuberculoza pulmonară*.

11. *Accidente grave*, când apar, (crize nitritoide, icter, etc.) ne obligă să suspendăm tratamentul.

12. *Indivizii cu idiosincrazie, coloidoclazie*, trebuiesc înlăturați dela tratament.



TABLOUL STATISTIC

al accidentelor preparatelor novarsenobenzolice, observate
în clinica dermato-venerică, între anii 1919—1932

Anul 1919

Numărul sifiliticilor	583	%
Tratați cu prep. novars.	350	60,13
cu neosalvars.	233	
cu Ag salvarsan	100	
cu novarsenob.	17	
Accidente	51	14,5

Accidente	Neo ^r salv.	Ag. salv.	Novars.
Temperatură	26	12	1
Cefalee	1		
Amețeli	1	1	
Dureri locale	2	3	
Stomatite		2	
Grefuri		1	
Vărsături		1	

Anul 1920

Numărul sifiliticilor	407	%
Tratați cu prep. novars.	300	73,71
cu neosalvars.	190	
cu Ag salvarsan	110	
accidente	93	31

Accidente	Neo ^r salv.	Ag. salv.
Temperatură	6	34
Cefalee	3	13
Herxheimer	1	14
Vărsături	1	
Amețeli	1	
Insomnie	1	
Exanteme	1	1
Infiltrații locale	1	
Frisoane cu temperatură	1	
Frisoane cu cefalee		6
Temperatură cu cefalee		4
Dureri în articulații		5

Anul 1921

Numărul sifilicilor	415	%
Tratați cu prep. novars.	305	73,49
cu Neosalvarsan	280	
cu Ag Salvarsan	25	
Accidente	70	22,9

Accidente	Nco ^r salvarsan	Ag sal ^r varsan
Temperatură	27	6
Cefalee	21	2
Herxheimer	8	2
Frisoane	2	
Diarei	1	
Dureri în extremități		1

Anul 1922

Numărul sifilicilor	367	%
Tratați cu prep. novars.	276	75,19
cu neosalvarsan	256	
cu Ag salvarsan	20	
Accidente	286	10,3

Accidente	Nco ^r salvarsan	Ag sal ^r varsan
Temperatură	55	2
Cefalee	65	6
Herxheimer	25	1
Grețuri	2	
Vărsături	3	
Frisoane	5	2
Dureri locale	2	1
Furnicățuri	2	
Amețeli cu cefalee	8	
Amețeli		2
Cefalei cu temperat.	25	
Cefalei cu frisoane	5	
Dureri cu membre	9	1
Dureri în centură		1
Iapetență	1	
Diarei	2	
Herpes	3	
Transpirații		1
Tumefacția brațului	1	

1923

Numărul sifiliticilor	268	%
Tratați cu prep. novars.	250	93,28
cu neosalvars.	218	
cu Ag salvarsan	31	
cu Salvarsan Na	1	
accidente	92	36,10

Accidente	Neosalv.	Ag. Salv.	Salvarsan Na
	arsen.	varsan	
Temperatură	25	3	1
Cefalee	20	6	
Herxheimer	6		
Greturi	2		
Vărsături	2		
Amețeli	1		
Frisoane	3		
Dureri locale	5		
Văjăituri	1		
Temperatură cu cefalee	9		
Dureri în reg. epigastrică	1		
Oboseală	1		
Temperatură cu frisoane	1		
Greturi cu cefalee	1		
Urticarea	1		

Anul 1924

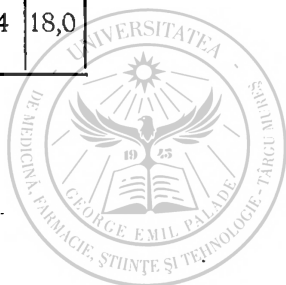
Numărul sifiliticilor	215	%
Tratați cu prep. novars.	172	80,1
Neosalvarsan	122	
Altsalvarsan	25	
Silbersalvarsan	8	
Novarsenobenzol.	17	
Accidente	50	40,10

Accidente	Neo-	Alt-	Silbersalv.	Novarsenob
	salvarsan	salvarsan		
Temperatură	19	1		2
Cefalee	1	1	1	2
Herxheimer	9		1	
Temperatură cu cefalee	7		1	
Temperatură cu frisoane	3			
Cefalee cu greturi	2			

Anul 1925

Numărul sifiliticilor	187	%
Tratați cu prep. novars.	27	19,43
Neosalvarsan	23	
Ag salvarsan	1	
Sintarsan	2	
Saluen	1	
Accidente	4	18,0

Accidente	Neo- salvarsan	Ag. sal- varsan	Sintarsan	Saluen
Cefalee	1			
Temperatură			1	1
Herxheimer		1		



Anul 1926

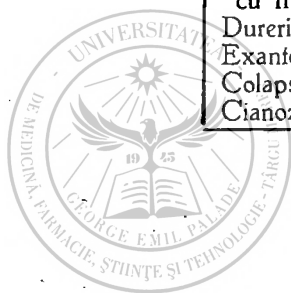
Numărul sifiliticilor	151	%
Tratați cu prep. novars.	60	39,72
Neosalvarsan	59	
Sintarsan	1	
Accidente	22	36,6

Accidente	Neo- salvarsan	Sintarsan
Temperatură	13	
Herxheimer	1	
Cefalee	3	
Frison	2	
Vărsături	1	
Dureri locale	2	

Anul 1927

Numărul sifiliticilor	126	%
Tratați cu prep. novars.	93	73,61
Neosalvarsan	83	
Neomesarca	5	
Miosalvarsan	6	
Accidente	49	41,9

Accidente	Neo ^a	salvarsan	Neo ^a	mesarca	Miosalvars.
	Temperatură	14			
Cefalee	6				
Herxheimer					1
Reacțiuni locale					8
Greturi	2				
Ameteli	1				
Inapetență	1				
Temperatură cu cefalee	3				
Temperatură cu frisoane	6				
Dureri osoase	1				
Exantem.	1				
Colaps.	1				
Cianoză.	1				



Anul 1928

Numărul sifiliticilor	149	%
Tratați cu prep. novarsen.	63	42,2
Neosalvarsan	51	
Miosalvarsan	4	
Neomasarca	6	
Neotreparsenan	1	
Sulfotreparsenan	1	
Accidente	12	19,0

Accidente	Neosalvarsan	Miosalvarsan	Neomesarca	Neotrepars.	Sulfotrepars.
	Temperatură	3	1		
Herxheimer		1			
Eritem	1				
Dureri locale		1			
Frison	1				
Puls filiform	1				
Ameteli	1				
Temperatură cu frison	1				

Anul 1929

Numărul sifiliticilor	125	%
Tratați cu prep. Novars.	89	71,2
Neosalvarsan	71	
Miosalvarsan	8	
Neomesărca	4	
Neotreparsenan	5	
Novasurol.	1	
Accidente	9	10,1

Accidente	Neosalvarsan	Miosalvarsan	Neomesarca	Neotreparsen.	Novasurol.
Temperatură	2				1
Herxheimer	1				
Vărsături	2				
Cefalei	1				
Frisoane	2				



Anul 1930

Numărul sifiliticilor	112	%
Tratați cu prep. novars.	57	55,3
Neosalvarsan	54	
Acefilarsan	2	
Neoiacol	1	
Accidente	6	10,5

Accidente	Neo- salvarsan.	Acefilarsan	Neoiacol.
Temperatură	2		
Herxheimer	1		
Frison	2		
Vărsături	1		

Anul 1931

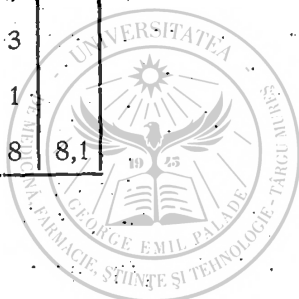
Numărul sifiliticilor	112	%
Tratați cu prep. novars.	98	87,5
Neosalvarsan	71	
Solusalvarsan	7	
Novarsenobenz.	11	
Uclarsil	5	
Neoiacol	3	
Sulfarsenol.	1	
Accidente	8	8,1

Accidente	Neosalvarsan	Solusalvarsan	Novarsenob.	Neoiacol	Uclarsil
Temperatură	1	1	1		
Cefalee	1				
Herxheimer	2			1	
Vărsături	1				

Anul 1932

Numărul sifiliticilor	52	%
Tratați cu prep. novars.	50	96,1
Neosalvarsan	34	
Novarsenobenz.	6	
Solu-Salvarsan	10	
Accidente	14	28,0

Accidente	Neo ^o salvarsan	Novar ^o senobenz.	Solusalvars.
Temperatură	4	1	
Cefalee	1	1	1
Herxheimer	2		
Frișon	2		
Vărsături	1		
Dureri gastrice		1	

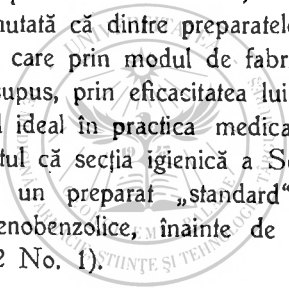


Din datele statistice de mai sus, rezultă că între anii 1919—1932, au fost 3269 cazuri de sifilis, în clinica dermato-venerică. Din aceștia au fost tratați cu preparate novarsenobenzolice, un număr de 2190 bolnavi, restul au fost tratați cu alte preparate. Prin urmare 66,96 % din numărul bolnavilor sifilitici, au fost tratați cu preparate novarsenobenzolice.

Accidentele survenite, au fost ușoare și în număr redus, luând în considerare că temperatura și cefaleea, nu le putem considera ca accidente propriu zise.

Medicamentul de predilecție, întrebuințat în clinica dermato-venerică a fost neosalvarsanul, care prin eficacitatea lui, a satisfăcut pe deplin rezultatele terapeutice. Neosalvarsanul, neputând fi înlocuit până azi, prin nici un preparat similar, rămâne medicamentul suveran în lupta contra sifilisului.

Pentru a ilustra și mai bine valoarea neosalvarsanului, voi reda mai jos, părerea d-lui prof. Dr. C. Tătaru, asupra acestui preparat: „Am credința nestrămutată că dintre preparatele arsenobenzolice *neosalvarsanul* este acela care prin modul de fabricațiune, prin controlul științific la care este supus, prin eficacitatea lui în toate formele sifilisului: este preparatul ideal în practica medicală. Credința mea este confirmată și prin faptul că secția igienică a Soc. Națiunilor a acceptat neosalvarsanul ca un preparat „standard“, cu care se compară toate preparatele arsenobenzolice, înainte de a fi puse în comerț“. (Clujul Medical, 1932 No. 1).



Concluziuni

1. Numărul bolnavilor tratați cu preparate novarsenbenzoliche în Clinica Dermato-Venerică din Cluj, între anii 1919—1932 este mult mai mare față de alte preparate antiluetice.

2. Numărul accidentelor survenite în decursul tratamentului cu preparate novarsenobenzolice este relativ mic, față de accidentele ce survin cu alte preparate antisifilitice.

3. Accidentele observate în Clinica Dermato-Venerică sunt ușoare și fără urmări prea grave pentru bolnavi. Nu s'a observat nici un caz de moarte.

4. Preparatele novarsenobenzolice întrebuințate în tratamentul sifilisului, sunt multiple, cu acțiune diferită și cu accidente variate ca număr și gravitate.

5. Dintre toate preparatele novarsenobenzolice, neosalvarsanul prin eficacitatea lui constituie medicamentul suveran în tratamentul antiluetic.

6. Novarsenobenzolii cu tot progresul realizat prin descoperirea tratamentului bismutic, rămân cea mai puternică armă în tratamentul de asalt al sifilisului.

Văzută și bună de imprimat.

Președintele tezei:

ss) Prof. Dr. Coriolan Tătaru

Decanul Facultății:

(ss) Prof. Dr. Gh. Martinescu.



Bibliografie

Dr. Apostol și med. M. Săceanu: Un caz de icter cu purpură emoragică în cursul tratamentului cu neosalvarsan. Clujul Medical 1921.

Cimoca V.: Tratamentul sifilisului pe cale bucală. Clujul Medical 1928.

Cimoca V.: Noțiuni elementare de venerologie. 1925.

Cirlea: Poliintoleranța medicamentoasă la sifilitici. Clujul Medical 1930.

Dumitrescu-Mante: Patogenia și tratamentul crizei nitritoide. Rom. Med. 1923.

Dr. M. Douville: Des Arsénobenzènes et des neoarsenobenzènes, dans les affections des animaux domestiques.

Gougerot: Le traitement de la syphilis en clientèle.

Dr. Iuliu Hațieganu: Sifilisul visceral medical.

Hamon Joseph: L'acetylarsan, dans le traitement des affection syphilitiques du pharynx et du larynx. Thèse, Lyon.

Dr. Hoffmann R.: Experiențele noastre cu neomesarca-Roche. Cluj. Med. 1928.

Jaquelin, Celice et Langhans: Sur un d'agranulocitose post arsénobenzolique. Annales de Dermatologie et de syphiligraphie. 1928.

Lemoine S.: Traitement de la syphilis par la voie buccal à l'aide d'un nouveau composé arsenical. Thèse. Paris.

Lacapère: Le traitement de la syphilis par les composé arseniaux.

Milian: L'odeur d'êtere des arsenobenzènes. Revue de Derm. et de Vén. 1931.

Martin: L'acetylarsan dans le traitement de la syphilis. Thèse. Lyon. 1925.

Nagell-Berggreen: Zum Luesproblem. Münchener Med. Wochenschrift. 1933.

Nicolau: Accidentele neosalvarsanului. România Med. 1925.

Dr. Sărățeanu Emil și Dr. Aricescu: Syntarsanul în tratamentul sifilisului. Rom. Med. 1933.

Sézary et Barbe: La nevríte optique de l'arsenic pentavalent est-elle évitable? Bulletin de la Soc. Fr. de Derm. et de Syph. 1933.

Dr. Stănilă V.: Accidentele postsalvarsanice. Clujul Med. 1928.

Dr. C. Tătaru Contribuțiuni la tratamentul sifilisului cu un nou preparat arsenical: Argintsalvarsanul sodic. Clujul Med. 1921.

Dr. C. Tătaru: Myosalvarsan Hoechst a/m în tratamentul sifilisului, Cluj. Med. 1928.

Prof. Dr. Tătaru și Dr. Lengyel. Tratamentul sifilisului cu injecții intravenoase de Solusalvarsan, Cluj. Med. 1933.

Dr. C. Tătaru: Encefalita epidemică în cursul tratamentului cu Ag salvarsan. Cluj. Med. 1925.

Dr. Urechia C. T. și Mihăilescu S.: Tratat de patologie neuro-mintală.

