

BIOLOGJA LEKARSKA

Wydawana pod kierunkiem Dr. S. OTOLSKIEGO

Rok XIV. — Nr. 2

Luty 1935

ZWIĄZKI ARSENOWE I BISMUTOWE W LECZENIU KIŁY

podał

PROF. DR. FRANCISZEK WALTER

Dyrektor Kliniki Dermatologicznej U. J.

(Ciąg dalszy).

Teorje działania arsenobenzolu. Miarą leczniczego działania arsenobenzolu musi być jego wskaźnik chemoleczniczy; działanie jego powinno być etiotropowe przy równoczesnym braku działania organotropowego. Działanie tak złożonego środka, jakim jest arsenobenzol powinno zaznaczać się w kilku kierunkach, a nie działając tylko w jednym (działanie powinno być wielochwytne, politropowe, a nie jednochwytne, monotropowe). Do tych celów służyć mają według Ehrlicha liczne chwytniki, receptory pasorzytów, zapomocą których ich protoplazma wchodzi w związek z ciałem niszczącym. Wykrycie istnienia szczepów pasorzytniczych opornych na działanie arsenu, skłoniło go do przyjęcia tej teorji.

Jak wiadomo, arsenobenzol nie działa niszcząco na pasorzyty *in vitro*; zjawisko to próbowano tłumaczyć w sposób rozmaity. Już Ehrlich przypuszczał, że arsenobenzol po wprowadzeniu go do ustroju musi ulegać przemianie i dopiero w tej nowej postaci może wywierać właściwe działanie. W działaniu tem biorą udział także czynniki obronne ustroju, wytworzone w większych ilościach wskutek podniety wyzwalających się toksyn po rozpadzie pasorzytów. Zjawisko to nazwał Ehrlich uderzeniem, wstrząsem odpornościowym, *ictus immunisatorius*. Grupy aminowe i hydroksylowe uważał Ehrlich w całości za gru-

pę pasorzytochwytną, a grupę arsenową jako właściwą grupę działającą toksycznie.

Jednakże przypuszczenia te nie okazały się zupełnie słusznymi; z badań Voegtlina i Smitha wynikałoby, że raczej reszta arsenowa AsO wywiera właściwe działanie toksyczne na świdrowce i krętki. Sądzone, że proces utleniania arsenobenzolu w ustroju prowadzi do ujawnienia jego krętkobójczego działania. Doświadczenia Kapuścińskiego nad wpływem działania surowicy osobników leczonych arsenobenzolem na krętki blade, nie dały również dodatnich wniosków, nie można bowiem było stwierdzić momentu, w którym badana surowica stawałaby się toksyczna dla krętków. Tak samo teoria Schumachera, stanowiąca niejako przejście od teorii chemicznej Ehrlicha do teorii biologicznego działania arsenobenzolu w ustroju, również nie wyjaśnia tego zagadnienia. Według niego niezmienny chemicznie arsenobenzol posiada powinowactwo do martwej plazmy, a mianowicie do kwasu nukleinowego i lipoproteidów zawartych w komórce martwej; do żywej komórki tego powinowactwa nie posiada. Natomiast arsenobenzol utleniony posiada już powinowactwo do protoplazmy komórek żywych i łączy się w ognisku chorobowym zarówno z krętkami, jak również z protoplazmą komórek zawierających kwas nukleinowy. W tym połączeniu wywiera on działanie redukujące i to bardzo wybitne w stosunku do krętków bladych, które zostają pozbawione tej niewielkiej ilości tlenu, potrzebnej im do życia.

W akcji wyjąłwiającej, bierze udział ustrój chorego, bez jego bowiem współdziałania arsenobenzol nie ma właściwego wpływu na pasorzyty. To też należałoby sobie zadać pytanie, jaki to narząd ustroju, względnie jakie grupy komórek, biorą czynny udział w współdziałaniu z leczeniem przeciwkiłowem. Pewne światło na wyjaśnienie tego zagadnienia rzucają badania Kritschewskiego i innych, wskazujące na wybitny udział układu siateczkowo-śródbłonkowego. Wycięcie bowiem śledziony lub blokada układu przez wstrzykiwania tuszu, wpływają niekorzystnie na lecznicze działanie arsenobenzolu u zwierząt.

Jak wiadomo, pojęcie układu siateczkowo-śródbłonkowego

jest pojęciem świeżej daty, to też wiadomości nasze o fizjologii tego układu są skąpe. Dane o czynnościach układu siateczkowo-śródbłonkowego czerpaliliśmy głównie ze zjawisk chorobowych i wyników doświadczeń na zwierzętach; u ludzi nie wykazujących odchyień od prawidłowego stanu zdrowia, czynności tego układu badano w rzadkich przypadkach. Histiocyty mają wszędzie pewne własności wspólne, a obok tego układ histiocytarny w pewnych narządach ma szczególne zadanie do spełnienia, to też w niektórych narządach, jak w wątrobie, śledzionie, szpiku kostnym, stwierdza się w stanach chorobowych wybitniejsze zużytkowanie ich czynności. (L e s z c z y ń s k i).

Udział układu siateczkowo-śródbłonkowego w walce z zakażeniem zaznacza się w dwojaki sposób: bezpośredni, przez wychwytywanie bakterij z obiegu krwi (fagocytoza) i pośredni, przez wytwarzanie niweczników (ciał obronnych). Częściowe chociażby wyeliminowanie czynności układu siateczkowo-śródbłonkowego wywiera niekorzystny wpływ na przebieg i zejście procesu zakaźnego. Podrażnienie tego układu pociąga za sobą wzmożenie czynności obronnych ustroju.

Znaczną rolę odgrywa układ siateczkowo-śródbłonkowy w zatruciach, z czym łączy się zagadnienie chemolecznictwa, a w szczególności stosowanie koloidalnych roztworów metali ciężkich. Krążący w ustroju arsenobenzol wychwytywany bywa i odkładany w elementach układu siateczkowo-śródbłonkowego. Histiocyty pochodzenia krwi i tkanki łącznej, komórki śródbłonka, śledziony, gruczołów chłonnych, szpiku kostnego, komórki gwiaździste K u p f e r a - B r o w i c z a wątroby, gromadzą arsenobenzol, który w szczególności odkłada się w wątrobie i w tkankach zmienionych przez proces zakaźny. Wprowadzony dożylnie arsenobenzol do ustroju zwierzęcego odkłada się przede wszystkim w wątrobie, śledzionie, szpiku kostnym, a więc w tych narządach, w których w prawidłowych warunkach histiocyty znajdują się w dużej ilości; w tych narządach można wykazać arsen, mimo, że nie przychodzi do uszkodzenia tkanek. Nie spotyka się arsenu w narządach wolnych od histiocytozy, a więc przede wszystkim w tkance nerwowej, przeciwnie, jak to się zdarza po podawaniu atoxylu. W tkankach narządów chorobowo zmienionych np. w tkance gruczliczej, arsen gromadzi się

w znaczniejszych ilościach (komórki nabłonkowe pochodzą z histiocyty). Dokąd narządy wydzielnicze i naczyniowe jako też i układ siateczkowo-śródbłonkowy wykonują swe czynności w sposób prawidłowy, arsenobenzol krążący we krwi w postaci koloidalnej ma drogę zamkniętą do właściwych komórek narządów, to też uszkodzenie mięszu jest wykluczone, bo układ siateczkowo-śródbłonkowy jest urządzeniem przeznaczonem dla ochrony narządów mięszowych ustroju zwierzęcego. Uszkodzenie tego urządzenia obronnego np. wskutek schorzeń różnego rodzaju, przez procesy zapalne, procesy gorączkowe, przez stosowanie zbyt dużych ilości arsenobenzolu, dalej przez porażenie układu siateczkowo-śródbłonkowego lub narządu wydzielniczego powoduje, że arsenobenzol przedostaje się do komórek mięszowych wskutek czego następuje uszkodzenie narządów wewnętrznych.

Z zaburzeniami w czynności układu siateczkowo-śródbłonkowego łączy się obecnie również powstawanie uszkodzeń w następstwie stosowania arsenobenzolu. Ponieważ te następstwa chorobowe występują najczęściej po kilkakrotnych wlewaniach arsenobenzolu, a wzmagają się stopniowo po dalszem wprowadzaniu tego środka, przypuścić można, że poprzedza je pierwotne uszkodzenie komórek śródbłonka, które następnie oddziałują silnie na powtórne wprowadzenie szkodliwego środka. Za tem zatruciem arsenobenzolem przemawiają ciężkie postaci plamic krwotocznych i zmniejszenie się, a nawet zupełne zniknięcie z krwiobiegu monocytów i postaci przejściowych co, wskazuje na znaczne uszkodzenie układu siateczkowo-śródbłonkowego w tych stanach.

Wyniki tych badań, zdaniem Straszyńskiego, mają doniosłe znaczenie praktyczne, rzucają bowiem światło na sposób działania środków używanych w celu zapobieżenia wystąpieniu uszkodzeń arsenobenzolowych. Prawdopodobnie środki te obniżają pobudliwość elementów układu siateczkowo-śródbłonkowego, powodując ich częściową blokadę. Ponieważ jednak warunkiem działania odpowiedniego środków chemoleczniczych, a również także wywoływania zjawiska odporności w kile i związanych z nią czynności obronnych ustroju, jest prawidłowa sprawność układu siateczkowo-śródbłonkowego, wydaje się

bardzo prawdopodobne, że środki zapobiegawcze obniżając sprawność tkanki pochodzenia środkowego listka zarodkowego, osłabiają zarazem działanie środków chemoleczniczych i siły odpornościowej ustroju. To też zdaniem *Straszyńskiego*, używanie tych środków zapobiegawczych byłoby nie tylko bezcelowe, ale i wręcz szkodliwe.

Farmakologia arsenobenzolu. Zgodnie ze współczesnymi zaopatrywaniami, właściwe działanie farmakologiczne organicznych połączeń arsenu po wprowadzeniu ich do ustroju, ujawnia się dopiero po przetworzeniu tych połączeń na połączenia nieorganiczne. Za tem zjawiskiem przemawiałyby również pewne objawy chłobowe występujące po zatruciu arsenobenzolem, jak np. objawy podobne do ostrego zatrucia arsenem, w następstwie jego szkodliwego działania na układ nerwowy, narząd trawienia i krążenia, objawy jak: utrata przytomności, porażenia, drgawki, bóle, wymioty, biegunki i t. p. Naczynia w obrębie spłotu brzuszego ulegają rozszerzeniu, ciśnienie tętnicze opada. Objawy przewlekłego zatrucia charakteryzują się przede wszystkim uszkodzeniem włosowatych naczyń krwionośnych, zmianami zapalnymi błon śluzowych i porażeniami ruchowymi.

Arsen w połączeniach aromatycznych postradał powyższe działanie toksyczne, to też stosować go można w dawkach daleko większych niż np. połączenia nieorganiczne arsenu; prócz tych objawów wskazujących na szkodliwe działanie arsenu, najczęściej występują objawy, będące następstwem gromadzenia się arsenobenzolu w ustroju i jego chemicznego powinowactwa do pewnych narządów wewnętrznych.

Leczenie arsenobenzolem wywiera niejednokrotnie bardzo wyraźny wpływ na układ krążenia, w następstwie czego ciśnienie krwi ulega obniżeniu, przyczem stan ten utrzymuje się nie dłużej niż kilka dni. Badania *Tempki i Fr. Waltera*, wykazały obniżenie ciśnienia, występujące bezpośrednio lub w parę minut po wstrzyknięciu neosalvarsanu lub salvarsanu, utrzymujące się średnio przez 4 dni. Arsenobenzol przyczynia się do zwiększenia ilości hemoglobiny i ciałek czerwonych, jakoteż wywołuje przejściowe zwiększenie się ilości ciałek białych. Obraz krwi według *Arnetha* ulega znacznemu przesunięciu na prawo (*Tempka i Walter*).

Działanie arsenobenzolu na naczynia krwionośne może być pochodzenia zarówno ośrodkowego, jak i obwodowego; leczenie arsenbenzolem jest niejednokrotnie powodem objawów chorobowych, występujących w zakresie naczyń krwionośnych (wstrząs azotynowy).

Salvarsan wywołuje zjawisko hemolizy krwi, novarsenobenzol tego działania nie posiada; pochodne arsenobenzolu obniżają również czas krzepnięcia krwi na pewien okres czasu.

Rozmieszczenie arsenobenzolu w ustroju. Po wstrzyknięciu podskórnym lub śródmiążdżowym arsenobenzolu, albo jednej z jego pochodnych, wydalenie arsenu rozpoczyna się tego samego dnia, jednak trwa przez okres dość długi, wynoszący 3 — 4 miesiące. Jeszcze po upływie 134 dni znajdowano arsenobenzol w miejscu wstrzyknięcia w ilości 1/20 zastosowanej dawki. Po wstrzykiwaniach dożylnych wydalenie arsenu z moczem rozpoczyna się po 5 — 15 minutach, osiągając po 2 godzinach swe największe natężenie.

Schreus i Holländer stwierdzili, poszukując nie arsenu, ale arsenobenzolu we krwi, że już w 3 godziny po wstrzyknięciu arsenobenzol znika bez śladu z surowicy. W 15 minut po zabiegu stwierdza się około 30% arsenobenzolu w krwi, reszta 70% pozostaje złożona w tkankach lub wydalona na zewnątrz. Krzywa pojawiania się arsenobenzolu w krwi nie jest zależną od dawki, poza tem nie ulega ona również zmianie w miarę następnych wstrzykiwań, co wyklucza możliwość gromadzenia się arsenobenzolu w ustroju. Wydalenie zależy również od sposobu rozpuszczania arsenobenzolu. W początkowych okresach stosowania salvarsanu, kiedy zużywano 200 — 300 cm³ płynu dla rozpuszczenia jednej dawki salvarsanu, wydalenie arsenobenzolu odbywało się znacznie szybciej. Badania moje¹⁾ wykazały, że novarsenobenzol wstrzykiwany w małych ilościach wody destylowanej dożylnie wydziela się z moczem bardzo powoli; również stosowanie novarsenobenzolu w 40%-wym roztworze cukru gronowego lub w 20 — 40%-wym roztworze urotropiny wpływa

¹⁾ Próby wzmożenia działania leczniczego arsenobenzolu. Przegl. Derm. 1927.

korzystnie na opóźnienie wydzielania novarsenobenzolu z ustroju. W podobny sposób, wpływający na opóźnienie wydalenia się novarsenobenzolu z ustroju działa także wstrzyknięcie podskórne 0.2 g kofeiny, na 10 minut przed dożylnym wstrzyknięciem dawki novarsenobenzolu.

Tempo wydzielania się novarsenobenzolu z moczem może być różne: stałe albo przerywane. Posługując się próbą A b e l i n a, mogłem stwierdzić różnice w czasie wydzielania się arsenobenzolu z moczem, przyczem nie jest rzeczą obojętną, w jakim roztworze wprowadza się arsenobenzol do ustroju. Doświadczenia na zwierzętach wykazują, że korzystny wynik leczniczy zależy od nasycenia ustroju substancją działającą w czasie możliwie — najdłuższym; zbyt długie pozostawanie w ustroju arsenobenzolu prowadzić może do wytworzenia się mniej wartościowych produktów jego przebudowy. Niedostateczne rozdzielanie arsenobenzolu w ustroju może być również przyczyną jego niepełnego wykorzystania. Po wstrzyknięciu arsenobenzolu i jego pochodnych do krwi, część jego wchłoniętą zostaje przez protoplazmę komórek, część przenika z naczyń krwionośnych do otoczenia. Największy stopień stężenia pojawia się teraz nie we krwi, ale w otoczeniu naczyń włosowatych, dyfuzja postępuje teraz w kierunku odwrotnym, t. j. do naczyń krwionośnych.

Od równoczesnego nasycenia tkanek arsenobenzołem zależy jego działanie lecznicze. Natomiast nasycenie, od początkowych stosunków stężenia, od zdolności przenikania, od stanu naczyń włosowatych, t. j. od grubości ich ścian i ich przepuszczalności. Należy dążyć do wzmocnienia procesu przenikania arsenobenzolu do tkanek, aby go jak najdłużej zatrzymać w ustroju, przez co niszczenie krętków białych odbywałoby się energiczniej. Do tego celu zmierzają różne sposoby wprowadzania pochodnych arsenobenzolu do ustroju ludzkiego, ten cel również kierował moimi badaniami, nad szybkością wydzielania się arsenobenzolu z moczem. Wodne roztwory novarsenobenzolu wprowadzone drogą dożylną do ustroju w ilościach 1 — 3 cm³ wpływają na wolniejsze wydzielanie się novarsenobenzolu z moczem, wskutek czego wyniki lecznicze są korzystniejsze; podobne wyniki, a nawet korzystniejsze otrzymuje się po wstrzykiwaniach

novarsenobenzolu rozpuszczonego w roztworze 40⁰/₀ cukru gro-
nowego lub 20 do 40⁰/₀ roztworu urotropiny.

Wydzielanie novarsenobenzolu trwa od 2 do 11 dni, według
moich badań novarsenobenzolu już po 5 dniach nie można wyka-
zać w moczu.

Wydalanie arsenobenzolu drogą przewodu pokarmowego od-
bywa się znacznie wolniej, niż przedostawanie się arsenobenzo-
lu do żółci; fakt ten wpływa wybitnie na gromadzenie się arse-
nu w wątrobie. Arsenobenzol wydany z kałem jest pochodze-
nia żółciowego.

Przyspieszenie wydzielania się arsenobenzolu z ustroju można
osiągnąć przez równoczesne podawanie wewnętrzne jodu. Ba-
dania D y b o s k i e g o wykazały, że novarsenobenzol wstrzy-
kiwany dożylnie w roztworze jodu z jodkiem potasu (Jodi p.
0.06, Kalii jod. 0.4, Aq. dest. 200) wydziela się znacznie szybciej
z ustroju.

Niecała ilość wprowadzonego do ustroju arsenobenzolu ulega
wydaleniu, część jego pozostaje w ustroju i to w ilości zależnej
od sposobu wprowadzenia arsenobenzolu do ustroju, przyczem
stosunek ten przesunę się na korzyść domięśniowego lub pod-
skórnego wstrzyknięcia.

Rozmieszczenie arsenobenzolu w ustroju jest znaczne, niemal
w każdym narządzie gromadzi się arsenobenzol. W śledzionie
i szpiku kostnym znajdują się największe jego ilości. Arsenoben-
zol łączy się chętnie z tłuszczami odżywczymi, to też zawartość
tłuszczów w narządach kieruje rozłożeniem w nich arsenu.
(Foulerton i Hewitson).

Odnosnie do przedostawania się arsenobenzolu do płynu móz-
gowo-rdzeniowego wyniki badaczy różnią się w sposób znacz-
ny; jedni badacze znajdowali arsen w płynie po dożylnem wpro-
wadzeniu arsenobenzolu do ustroju, natomiast wyniki innych
były zupełnie ujemne. Wstrzykując arsenobenzol świnkom mor-
skim, mógł stwierdzić B e r n h a r d t, że arsen w największej
ilości gromadzi się w wątrobie. Jednak najrozbieżniej przed-
stawiają się wyniki badań odnośnie do gromadzenia się arsenu
w wątrobie. Mimo tych rozbieżnych wyników, uważać należy
za prawdziwe raczej te wyniki, które podają znaczniejsze ilości

arsenu, wobec faktu, że przecież wątroba jest miejscem, największego gromadzenia się arsenu podawanego w jakiegokolwiek postaci.

W doświadczeniach na zwierzętach wykazał B e r n h a r d t, że najwięcej arsenu po wprowadzeniu arsenobenzolu do ustroju gromadzi się oprócz wątroby, także w jelitach, w skórze i w płucach; w znacznie mniejszych ilościach odkłada się arsen w nerkach i mózgu, a w bardzo skąpych w śledzionie i w sercu.

Celem ułatwienia przedostawania się arsenobenzolu przed zaporę oponową do płynu mózgowo-rdzeniowego, próbowano wstrzykiwać przed zabiegiem właściwym roztworu urotropiny lub uraniny do obiegu krwi, te bowiem substancje można wykazać w płynie mózgowo-rdzeniowym po dożylnym ich wprowadzeniu do ustroju (Fr. W a l t e r). D u j a r d i n wykazał, że w przypadkach zmian zapalnych opon mózgowych arsenobenzol przechodził łatwiej do płynu mózgowo-rdzeniowego, a stąd do ośrodkowego układu nerwowego. Tkanka mózgowa i rdzeniowa, która w zwykłych warunkach nie posiada elementów składowych układu siateczkowo-śródbłonkowego (histiocyty) biorących udział w działaniu leczniczym arsenobenzolu, w stanach zapalnych posiada je, co sprzyja naturalnemu zatrzymywaniu się arsenu w tkance nerwowej.

Arsen wykazano również we krwi i w narządach płodów matek, którym w czasie ciąży wstrzykiwano dożylnie arsenobenzol.

Leczenie przetworami arsenobenzolowymi ulegało z biegiem czasu znacznym zmianom, zarówno w kierunku uproszczenia, ułatwienia, jak również także udoskonalenia sposobu leczenia. Zmiany w metodach leczenia szły równolegle z wytwarzaniem nowych pochodnych arsenobenzolowych, to też ilość tych przetworów po dziś dzień jest znaczna.

Salvarsan (Altsalvarsan) noszący początkowo nazwę kolejnego nr. 606, dwuchlorowodorek-dwuoxydwuamino-arsenobenzolu o zawartości 31—32% arsenu, jest proszkiem żółtym, rozpuszczającym się w wodzie, w alkoholu metylowym, w glicerynie; w handlu znajduje się w ampułkach o zawartości 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6 g. Przy dostępie powietrza łatwo się utlenia,

zwłaszcza w roztworze zasadowym i wówczas toksyczność jego znacznie wzrasta. Wodny roczyn salvarsanu jest kwaśny i w tej postaci nie można go zastosować bez poprzedniego zalkalizowania.

Pierwotnie stosowano salvarsan w postaci wstrzykiwań podskórnych i domięśniowych, jednakże ze względu na miejscowe następstwa w tkankach, prowadzące nawet do ich zgorzeli, musiano zaniechać tego sposobu leczenia. Do wstrzykiwań domięśniowych nadawał się jedynie salvarsan w postaci zawiesiny w stałym tłuszczu, t. zw. „Joha” Schindlera. Salvarsan stosowany drogą doustną lub przez odbytnicę nie wywoływał odpowiedniego skutku leczniczego.

Leczenie salvarsanem przeprowadzono w postaci dożylnych wlewań w większych ilościach 200 — 300 cm³, 0.4% roztworu soli kuchennej, przygotowanego bezpośrednio przed zabiegiem. Roztwór salvarsanu przygotowywano zazwyczaj według przepisu Ehrlicha: w moździerzyku porcelanowym rozciera się odpowiednią dawkę starego salvarsanu w 0.5 cm³ alkoholu metylowego, poczem dodaje się 5 cm³ wody przekroplonej lub 0.4% roztworu wyjałowionego soli kuchennej, a po dokładnem zmieszaniu alkaliczuje się 15%-wym roztworem wodnym ługu sodowego i to tak długo aż utworzy się chmurkawy osad, który po dalszem dodawaniu ługu rozpuszcza się w zupełności. Do przygotowania 0.4 g salvarsanu potrzeba zużyć 15 — 16 kropeł ługu sodowego, dla 0.3 g—12 kropeł. Wlewań dożylnych (przy zastosowaniu znanej powszechnie techniki wlewań) dokonywać należy ostrożnie, aby płyn nie przedostał się poza obręb żyły, powstają bowiem wówczas w otaczających tkankach długotrwałe nacieki i procesy zapalne. Dawka dla dorosłych wynosi 0.2 — 0.4 g, którą stosować należy kilkakrotnie w odstępach 5 — 8-dniowych. Chorzy osłabieni i dzieci otrzymują dawki odpowiednio zmniejszone, dawka dla niemowląt wynosi 0.005 — 0.0075 g na 1 kg wagi.

Występujące po wlewaniach salvarsanu ogólne objawy uboczne w postaci dreszczów, podniesienia ciepłoty, nawet wymiotów, uważano dawniej za t. zw. błąd wodny, w wodzie bowiem przekroplonej mogły znajdować się różne mikroorganizmy, a nawet nieorganiczne zanieczyszczenia, jak miedź, ołów, alkalja, będące

bezpośrednio przyczyną tych zaburzeń. W celu uniknięcia podobnych objawów, występujących również po rozpuszczeniu salvarsanu w 0.9% roztworze wodnym soli kuchennej, stosowano 0.4%-wy roztwór z salvarsanem, jako izotoniczny z sokami ustroju.

Salvarsan stosować można również zewnętrznie w roztworze glicerynowym (np. na zmiany zgorzelińskie na błonach śluzowych); niemieckie rozporządzenie ministerjalne pozwala aptekarzowi na przygotowanie podobnych roztworów pod warunkiem przechowywania ich nie dłużej, jak 10 dni i wydawania dla użytku chorego najwyżej 10 cm³ w odpowiednim naczyniu szklanym.

Salvarsan sodowy (Salvarsan-Natrium), Nr. 1206, zawiera 18.5 — 19.5% arsenu i znajduje się w handlu w ampułkach, w postaci żółtego proszku w dawkach po 0.045, 0.075, 0.15, 0.30, 0.45, 0.60, 0.75, 0.9 g. Salvarsan sodowy uprościł technikę zabiegów wstrzykiwania dożylnego, bezpośrednio bowiem przygotowane przed zabiegiem wodne roztwory o oddziaływaniu alkalicznym, w ilości 5 — 10 — 20 cm³, można wstrzykiwać dożylnie. Przy dostępie powietrza ulega on niekorzystnym zmianom, przy czym toksyczność jego znacznie wzrasta. Salvarsan sodowy rozpuszczony w 10 cm³ wody przekroplonej, wstrzykuje się dożylnie w odstępach 5 — 8-dniowych, w zależności od wysokości dawki. Przetwór ten nie znalazł większego zastosowania, działanie jego bowiem jest słabsze, niż starego salvarsanu. W przypadkach nieznoszenia novarsenobenzolu można niekiedy zastosować z powodzeniem salvarsan sodowy.

Novarsenobenzol stosowany najczęściej z pośród pochodnych arsenobenzolowych wytwarzany bywa przez przemysł farmaceutyczny różnych krajów pod różnymi nazwami. Ehrlich nazwał go neosalvarsanem i oznaczył kolejnym numerem 914; we Francji nosi on nazwę novarsenobenzolu-Billon, rhodarsanu, metarsenobenzolu, neotreparsenanu, w Belgii arsebenylu, w Italii neo-jacolu, w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej neoarsenofenaminy. W Polsce produkowany bywa w całości przez Przemysłowo-handlowe zakłady chemiczne Ludwik Spiess i Syn w Warszawie pod nazwą Novarsenobenzolu; istnieje jeszcze w handlu drugi przetwór neoarsenobenzolu no-

szący nazwę neosalutanu, wytwarzany w fabryce inż. Pozowskiego. Novarsenobenzol jest dwuoxo-dwuamino-arsenobenzołem jednometyleno-sulfoxylatęm sodowym, jasno żółtym proszkiem, dobrze rozpuszczalnym w wodzie o zawartości 19.3 — 19.5 arsenu, o charakterystycznym zapachu i w handlu znajduje się w ampułkach szklanych zatopionych w próżni, lub wypełniony obojętnym gazem (azotem). Na powietrzu ulega szybkiemu rozkładowi, dlatego też roztwory przygotowywać należy bezpośrednio przed wstrzyknięciem i to osobno dla każdego chorego. W razie pęknięcia szkła ampułki, zabarwienie jego zmienia się na pomarańczowe; przetwórkę tak zmienioną należy bezwarunkowo odrzucić. Novarsenobenzol w handlu znajduje się w dawkach po 0.15, 0.3, 0.45, 0.6, 0.75, 0.9 g., we Francji w dawkach wyższych po 1.05 — 1.20 g. Novarsenobenzol wstrzykuje się dożylnie po rozpuszczeniu go w 1 — 3 — 5 — 10 cm³ wody podwójnie przekroplonej i wyjałowionej.

Najwyższa dawka dla mężczyzny powinna wynosić 0.6 g, dla kobiety 0.45 g. Niektórzy stosują dawki wyższe 0.9 g, a nawet 1.20 g, zależnie od wagi i budowy chorego. Przy stosowaniu dawek wysokich zawsze istnieje obawa toksycznego działania novarsenobenzolu.

Dawkowanie novarsenobenzolu powinno być indywidualne w każdym przypadku, po uprzednim zbadaniu stanu chorego, jego układu krążenia i narządu wydzielniczego; schorzenia narządów wewnętrznych stanowią przeciwwskazanie do leczenia novarsenobenzołem. Stosowanie novarsenobenzolu rozpoczynać należy od dawek mniejszych, 0.15 g, poczem przechodzić należy stopniowo do dawek wyższych; odstępy pomiędzy pojedynczymi wstrzykiwaniami przy dawkach 0.45 g. powinny wynosić 5 dni, przy dawkach wyższych 6 — 7 dni. Ogólna ilość novarsenobenzolu na jedno leczenie powinna wynosić 6 — 7 g. Oseskom wstrzykuje się 0.0075 — 0.015 g na 1 kg wagi dożylnie, dożatokowo lub domięśniowo.

Myosalvarsan o zawartości 18 — 19% arsenu, jako żółty proszek znajduje się w handlu w ampułkach po 0.01, 0.02, 0.05, 0.075, 0.15, 0.3, 0.45, 0.6 g, w wodzie łatwo się rozpuszcza. Myosalvarsan przeznaczony jest do wstrzykiwań domięśniowych lub podskórnych w tych przypadkach, w których z jakiegokolwiek

powodu nie można stosować wstrzykiwań dożylnych. Myosalvarsan wstrzykuje się również w 0.4%-owym roztworze soli kuchennej, lub w 10%-ym roztworze glukozy. Wstrzykiwania domięśniowe są bardzo bolesne, przyczem bóle utrzymują się długi czas, to też chorzy niechętnie zgadzają się na ten sposób leczenia, mimo że pierwsze doniesienia o działaniu tej pochodnej arsenobenzolu zapewniały o bezbolesności wstrzykiwań.

Salvarsan srebrowy, Silbersalvarsan, jest wynikiem poszukiwań K o l l e g o i jego uczniów nad zwiększeniem wskaźnika chemoleczniczego arsenobenzolu. Pazarzytobójcza działalność salvarsanu srebrowego w doświadczeniach na zwierzętach okazała się bardzo wybitną. Salvarsan ze srebrem zawiera stosunkowo mało arsenu, bo 18.5 — 19.5%, a srebra około 12 — 15%. Doświadczenia K o l l e g o stwierdziły swoistość działania srebra w zakażeniu kiłowym królików, to też salvarsan srebrowy może być uważany za przetwór syntetyczny, złożony z dwóch czynnych składników z punktu widzenia chemolecznictwa, t. j. z arsenu i ze srebra.

Salvarsan srebrowy nie znalazł jednakże większego zastosowania w lecznictwie przeciwkiłowym; w handlu znajduje się w postaci ciemno brunatnego proszku w ampułkach po 0.05, 0.1, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30 g. Ponieważ jest czynniejszy w działaniu przeciwkiłowym stosuje się więc go w dawkach mniejszych, rozpoczynając od dawki 0.1 lub 0.15 g, nie przekraczając jednorazowej dawki 0.25 g. Niektórzy klinicyści stosują salvarsan srebrowy w leczeniu poronem we wczesnych surowiczo ujemnych okresach kiły bez równoczesnego stosowania innych środków przeciwkiłowych. W czasie leczenia salvarsanem srebrowym wskazana jest duża ostrożność, łatwo bowiem mogą wystąpić objawy toksyczne. Przy dostępie powietrza ulega dość szybko rozkładowi. Rozpuszcza się łatwo w wodzie przekropionej w ilości 0.1 g. na 10 — 15% cm³, roztwory są ciemne, co poniekąd utrudnia technikę wstrzykiwań. Nacieki dokładowe powstałe przypadkowo w następstwie nieudanych wstrzyknięć, są bardzo bolesne. W leczeniu osesków stosuje się salvarsan srebrowy w dawkach 0.003 — 0.006 g na 1 kg wagi.

Neosalvarsan srebrowy, Neosilbersalvarsan zawdzięcza swe powstanie próbom usunięcia objawów ubocznych towarzyszą-

cych leczeniu salvarsanem srebrzym. Połączenie to jest mniej wrażliwe na działanie powietrza i toksyczność jego jest mniejsza. Działanie lecznicze jest silniejsze niż działanie neosalvarsanu. W handlu znajduje się w ampułkach, jako ciemno brunatny proszek w dawkach po 0.1, 0.2, 0.3, 0.4 g; rozpuszcza się łatwo w wodzie z oddziaływaniem zasadowym. Stosuje się go w postaci wstrzykiwań dożylnych po rozpuszczeniu dawki w 10 cm³ wody przekroplonej, rozpoczynając leczenie od dawki 0.1 g. Ogólna ilość neosalvarsanu srebrzego na całe leczenie powinna wynosić 4 — 5 g. W leczeniu kiły osesków stosuje się dawki 0.005—0.015 g na 1 kg wagi.

Sulfoxyl-salvarsan jest połączeniem salvarsanu z pyraziolem. Istnieje kilka pochodnych noszących numery 1495, 1882, 1917. W handlu znajduje się sulfoxylat-salvarsan jako numer 1495, w postaci płynnej w ampułkach zawierających 5⁰/₀-wy roztwór po 8, 10—12 cm³; zawartość arsenu wynosi 17.5—18.5⁰/₀. Cechą charakterystyczną tego przetworu jest jego względna stałość wobec dostępu powietrza. Wskaźnik chemoleczniczy jest ten sam, co salvarsanu, a działanie lecznicze jest również do arsenobenzolu zbliżone. Sulfoxyl-salvarsan stosuje się w postaci wstrzykiwań dożylnych, rzadziej domięśniowych przy czym używać należy tylko roztworów jasnych, bez śladu zmętnienia. Wydzielanie sulfoxyl-salvarsanu z ustroju jest powolniejsze niż innych pochodnych arsenobenzolu, dlatego też w celu uniknięcia ewentualnego nagromadzenia się go w ustroju, stosować należy wstrzykiwania w odstępach 2 — 3-tygodniowych i to najwyżej 1 dawki na jedno leczenie. Przetwór ten nie znalazł szerszego zastosowania w leczeniu kiły.

Solusalvarsan 10⁰/₀-wy roztwór arsenobenzolu zawierający w 1 cm³ 0.1 g arsenobenzolu, o zawartości 20% arsenu, nie wyszedł jeszcze poza koła prób i w handlu nie znajduje się.

Przemysł farmaceutyczny wytwarzający pochodne arsenobenzolowe podlega ścisłej kontroli państwowej i każda serja, wyprodukowanego przez fabrykę środka, poddana musi być odpowiednim badaniom. Badania kontrolne obejmują badania chemiczne, badania na toksyczność i na działanie lecznicze. Arsenobenzol badany bywa w kierunku rozpuszczalności, zawartość arsenu i siarki, a toksyczność jego bada się na my-

szach, jak również na myszach bada się jego własności lecznicze. Polskie przepisy państwowe badania novarsenobenzolu obejmują jeszcze kontrolne próby lecznicze na chorych klinicznych i szpitalnych, poczem dopiero po przejściu tych wszystkich prób dana serja novarsenobenzolu, zaopatrzona w odpowiednie opaski, dostaje się do handlu.

Z pochodnych 5-wartościowego arsenu, które zdawały się zapowiadać przewrót w zakresie chemolecznictwa kiły, wprowadzony został do handlu przedewszystkiem stovarsol. Przetwór ten, będący pochodną kwasu arsinowego, zastosowany podskórnie lub dożylnie, działał bardzo słabo krętkobójczo, natomiast działanie jego było skuteczniejsze po podaniu go drogą doustną. K o l l e sądził, że przetwór ten, zawierający arsen 5-wartościowy może zmienić się na ciało zawierające arsen 3-wartościowy dopiero w ścianach jelit. Ścisłe więc dawkowanie stovarsolu, jak przypuszczał K o l l e, musi być trudniejsze, a to ze względu na osobnicze wahania się w tych procesach chemicznych, przebiegających w ustroju leczonym stovarsolem.

Omawiany przetwór 5-wartościowego arsenu znany jest w handlu francuskim i polskim pod nazwą stovarsolu, niemieckim jako spirocida, a w belgijskim jako goyl.

Stovarsol stosuje się tak w celach zapobiegania, zakażeniu kiłowemu, jak również i w leczeniu kiły. Doświadczenia przeprowadzone na zwierzętach, uwieńczone zostały pomyślnymi wynikami; u zwierząt szczepionych jadem kiłowym, po zastosowaniu zapobiegawczem stovarsolu, nie pojawiła się w miejscu szczepienia pierwotna zmiana, przeciwnie, jak to miało miejsce u zwierząt kontrolnych (L e v a d i t i, F o u r n e a u). Podobne doświadczenia przeprowadzono również na ludziach i to z wynikiem korzystnym, bowiem nikt ze szczepionych ochotników nie uległ zakażeniu.

Stovarsol zastosowany w celach leczniczych działa również korzystnie; spostrzegano szybkie ustępowanie zmian chorobowych, zwłaszcza zmian pierwotnych i objawów drugorzędnych, gruczoły chłonne powiększone swoiście, ulegały zmniejszeniu, odczyny serologiczne z dodatnich zmieniały się powoli na ujemne. O p p e n h e i m uważa stovarsol za wybitny środek prze-

ciwikiłowy, który powinien znaleźć zastosowanie w tych przypadkach, w których nie można przeprowadzić leczenia novarsenobenzolem. Również M i e r z e c k i jest zwolennikiem leczenia kiły stovarsolem, stosując go szczególnie w tych przypadkach, w których chorzy nie mogą zgłaszać się regularnie do leczenia, dalej u chorych z objawami kiły narządów wewnętrznych, u osobników nadwrażliwych na leczenie arsenobenzolem i u dzieci nienadających się do leczenia pochodnymi arsenobenzolu.

D y b o s k i starał się przekonać o szybkości wydzielania się stovarsolu z ustroju, posługując się ilościowym oznaczeniem czystego arsenu w moczu i w kale. Na podstawie tych wyników mógł D y b o s k i stwierdzić, że wydalanie stovarsolu rozpoczyna się już w pół godziny po jego zażyciu, po 1^{1/2} godziny jest już bardzo znaczne, poczem słabnie w następnych godzinach. Z kałem wydziela się 98% całego arsenu, co nie tylko po środku podawanym doustnie nie jest zdumiewającym, ale odpowiada typowi wydalania organicznych środków arsenowych wogóle.

Z dawki 1 g wydala się jak stwierdził D y b o s k i, przez pierwsze 4 doby zaledwie 22.78%, znaczna więc część stovarsolu pozostać musi w ustroju i wydzielać się przez bardzo długi czas. Po upływie 14 dni po zaprzestaniu podawania stovarsolu znajdował D y b o s k i arsen w ilości 0.01 mg. w kale, a po upływie 3 tygodni jeszcze wyraźne jego ślady. To też stovarsol podawać należy w odstępach 3-dniowych, a to w celu wydalenia większej części arsenu w pierwszych dniach. Ten sposób podawania stovarsolu stosować należy przez dłuższy czas. Podawanie stovarsolu przeciwwskazane jest w przypadkach zmian chorobowych wątroby i nerek, a także w przypadkach zaburzeń w obrębie nerwu wzrokowego. W handlu znajduje się stovarsol w tabletkach po 0,25 g dla dorosłych i po 0,01 g dla dzieci. Stovarsol zażywa się naczczo po 3 — 4 tabletek, popijając wodą lub lekką herbatą kolejno przez 3 dni, poczem następuje 3-dniowa przerwa, po której rozpoczyna się zpowrotem w ten sam sposób dalsze podawanie stovarsolu. Leczenie powinno być prowadzone przez szereg dni, aż do ogólnej liczby 80 — 100 tabletek, naturalnie jeżeli chory znosi dobrze stovarsol. Stovar-

sol nadaje się bardzo dobrze do leczenia kiły wrodzonej nie noworodków i dzieci.

W leczeniu kiły wrodzonej noworodków zaznaczają się dwa przeciwne kierunki. Jedni z lekarzy polecają stosowanie dawek większych po 0,25 g na dawkę, inni natomiast radzą nie przekraczać dawek małych po 0,001 g. Również i ogólna dawka stowarsolu oceniana bywa w sposób rozmaity. Soldin i Lesser podają do 30 g stowarsolu na jedno leczenie, Hoffmann 45 g, Müller, Bamberger 90 g. Inni natomiast, jak Bratusch-Marain, Kiss, Reuss, Daurer tylko 3 — 4 g. Oppenheim, zwolennik metody leczenia stowarsolem małymi dawkami, stosuje jako ogólną dawkę leczniczą tyle gramów stowarsolu, ile waży dziecko; oseskom podaje 0.01 — 0.03 g. dziennie, półrocznym noworodkom 0.05 — 0.12 g, jednorocznym 0.06 — 0.2 g, zarządzając co 3 dni 3-dniową przerwę. R. von Steinen rozpoczyna podawanie stowarsolu od $\frac{1}{4}$ tabletki 0.25 g, dochodząc stopniowo do $\frac{1}{2}$, 1, 2 tabletek dziennie. Po 7 dniach podawania stowarsolu następuje 7-dniowa przerwa. Leczenie trwa 3 miesiące, poczem znów po 1 — 3-miesięcznej przerwie należy powtórzyć podobny cykl leczenia.

Właściwe dawkowanie i sposób podawania stowarsolu u noworodków nie są jeszcze po dziś dzień ustalone. Podawanie stowarsolu rozpocząć należy od dawek mniejszych 0.005 g dziennie; po 2 dniach należy podnieść dawkę do 0.01 g, poczem zwiększać codziennie o dalsze 0.01 g, tak że w 7-ym dniu otrzymuje osesek 0.05 g stowarsolu. Jeżeli noworodek znosi dobrze ten sposób leczenia, podnosimy dawkę dalej stopniowo co drugi dzień o 0.01 g, aż do najwyższej dawki 0.25 g, podając już tę dawkę do końca leczenia. W przypadkach nietolerancji stowarsolu i występowania objawów ze strony przewodu pokarmowego, należy leczenie przerwać lub próbować dawkę zmniejszać. Po 5 — 7 dniach podawania stowarsolu należy zarządzić przerwę 5-dniową, w czasie której można prowadzić leczenie rtęciowe lub bismutowe, podając np. kalomel drogą doustną w ilościach 0.01 g dziennie. Leczenie prowadzić należy aż do wystąpienia ujemnych cdczynów serologicznych, powtarzając cykl leczenia kilkakrotnie.

Sezary i Barle polecali pochodną stovarsolu, stovarsol sodowy (Stovarsol-natrium) wytwarzany również w Belgii pod nazwą Goyl sodowy, szczególnie w leczeniu porażeniów. Przetwór ten stosuje się w postaci dożylnych wstrzykiwań, w dawkach po 0,5, 1 lub 1,5 g rozpuszczonych w 4—8—12 cm³ wody przekrojonej. Wstrzykiwania stosuje się w dawkach wzrastających, aż do ogólnej ilości 20 g w przeciągu 5 tygodni. Niektórzy autorowie spostrzegali po leczeniu stovarsolem znaczną poprawę objawów psychicznych u porażeniów. W leczeniu kiły wczesnej lub późnej stovarsol sodowy nie znalazł żadnego zastosowania.

Ze względu na powinowactwo przetworów 5-wartościowych do nerwu wzrokowego, wskazaną jest ostrożność w czasie leczenia stovarsolem i natychmiastowe zaprzestanie podawania przy występowaniu choćby najmniejszych podejrzanych objawów ze strony nerwu wzrokowego.

Treparsol (kwas formylo-amino-oksy-fenylo-arsinowy) pochodna 5-wartościowego arsenu różni się małym szczegółem chemicznym od stovarsolu; treparsol jest pochodną formylową kwasu oxyaminofenylarsinowego. Wskaźnik chemoleczniczy jest dla obu jednakowy, pochodna acetylowa ma być stalszą, podczas gdy formylowa skłonna jest do rozszczepiania. Wskaźnik chemoleczniczy obu tych przetworów jest wyższy niż novarsenobenzolu. Treparsol oddaje dobre usługi w leczeniu kiły wrodzonej, przyczem wskazania i dawkowanie są takie same, jak dla stovarsolu.

W postaci wstrzykiwań domięśniowych lub podskórnych, stosowaną bywa inna pochodna 5-wartościowego arsenu w roztworze wodnym, acetylarzan, o formule chemicznej para-oxy-meta-acetylo-amino-fenylo-arsynian dwuetylamin. 1 cm³ acetylaršanu zawiera 0,5 g arsenu metalicznego, dawka dla dzieci również w tej samej ilości, zawiera 0,02 g arsenu. Acetylarzan stosuje się w postaci domięśniowych i podskórnych wstrzykiwań w odstępach 3 — 5-dniowych w ilości 1 ampułki, zawierającej 3 cm³ arsenobenzolu dla dorosłych. Leczenie osesków i dzieci wymaga odpowiedniego dawkowania. Na całość leczenia składa się 15 — 20 wstrzyknięć domięśniowych.

Wyniki lecznicze są dobre zarówno pod względem ustępowania zmian, jak także w kierunku zmiany dodatnich odczynów serologicznych na ujemne. Chorzy znoszą acetylarsan dobrze, wstrzykiwania miejscowe nie sprawiają żadnych objawów toksycznych, jak np. zapaleń skóry; częściej zdarzają się wymioty i biegunki.

Acetylarsan zawiera 21.40% arsenu, w Belgii znany jest pod nazwą golarsynu i znajduje zastosowanie w tych przypadkach, w których z jakiegokolwiek powodu leczenie arsenobenzolem jest przeciwwskazane.

Eparseno (Nr. 132 P o m a r e t 'a) stosuje się jako wstrzykiwania domięśniowe w odstępach 2 — 3-dniowych. Działanie jego jest słabsze od działania pochodnych arsenobenzolu i dlatego ma on bardzo ograniczone zastosowanie w lecznictwie kiły.

Najczęściej stosowanym przetworem arsenobenzolowym jest novarsenobenzol w postaci wstrzykiwań dożylnych, a w wyjątkowych tylko przypadkach domięśniowych. W e c h s e l m a n n stosował wstrzykiwania zgęszczonych roztworów wodnych neosalvarsanu w ilości 0.5 — 1 g wody przekrojonej, wprost na powięź mięśni pośladkowych; ten sposób leczenia chorzy znosili dobrze i znajdował on swe zastosowanie w przypadkach niemożności wykonania wstrzyknięć dożylnych. W leczeniu osesków i niemowląt można stosować wstrzykiwania wśródmiąższowe. W kile układu nerwowego stosowany bywa w postaci wstrzykiwań dołędźwiowych. Miejscowo stosuje się arsenobenzol w glicerynowych roztworach w stosunku 1:10 lub 1:20 np. bezpośrednio na owrzodzenia błon śluzowych, tak swoistej, kiłowej, jak i innej zakaźnej przyrody (angina P l a u t - V i c e n t i). Innych pochodnych arsenobenzolu zazwyczaj w praktyce się nie stosuje lub w wyjątkowych tylko przypadkach, w miarę istniejących wskazań. Leczenie pochodnymi 5-wartościowego arsenu ma swoich licznych wyznawców i może być w wielu przypadkach zastosowane z powodzeniem zwłaszcza w tych, w których z jakiegokolwiek powodu nie możemy stosować novarsenobenzolu. Leczenie stovarsolem znalazło szersze zastosowanie w leczeniu kiły wrodzonej, w których to przypadkach również i leczenie acetylarsanem oddaje dobre usługi. Droga

odbytnicy stosuje się gotowe przetwory arsenobenzolu w postaci czopków fabryki Corbiere wykonywanych całkowicie u nas w kraju. Istnieją trzy rodzaje czopków Corbiere: dla dorosłych po 0.1 g, dla dzieci po 0.03 g i dla osesków po 0.01 g w specjalnem opakowaniu, chroniącem czopki przed możliwością rozkładu. W przypadkach istnienia wskazań dla ostrożnego leczenia arsenobenzolem, np. kiły narządów wewnętrznych, lub układu nerwowego, dalej w przypadkach kiły niemowląt, ten sposób leczenia drogą odbytnicy oddać może dobre usługi.

W dążeniu do wzmożenia chemoleczniczego działania arsenobenzolu, łączono go z metalami, jak np. — ze srebrem. W tych samych celach jak również dla uproszczenia techniki leczenia mieszanego arsenobenzolowo-rtęciowego lub bismutowego, stosowano t. zw. mieszanki novarsenobenzolowo-sublimatowe lub mieszanki innych, rozpuszczalnych w wodzie przetworów rtęciowych. Przykładem pierwszej mieszanki jest t. zw. mieszanka Linsera, t. j. połączenie novarsenobenzolu z 1%-wym roztworem wodnym sublimatu. Po rozpuszczeniu dawki novarsenobenzolu w kilku cm^3 wody, dodaje się 1 cm^3 1%-go roztworu sublimatu i po zmieszaniu bezpośrednio w strzykawce, wstrzykuje się dożylnie. Działanie mieszanki Linsera wypróbowane zostało doświadczalnie na królikach przez Kollego, przyczem stwierdzono dobre jej działanie pasorzytobójcze, bez równoczesnego działania trującego na ustrój. Zamiast sublimatu stosuje się inne połączenia rozpuszczalne rtęci jak np. novasurrol, cyarsal i t. p. W analogiczny sposób zastosował Pawlas w leczeniu kiły dożylne wstrzykiwania novarsenobenzolowo-bismutowe, używając do tego celu luatolu (fabr. Spiess i Syn), wodnego roztworu winianu sodowo-potasowego. Mieszanekę przygotowywał w strzykawce o pojemności 10 cm^3 w ten sposób, że do roztworu novarsenobenzolu wciągał 1 cm^3 luatolu i następnie po lekkim zamieszaniu wstrzykiwał dożylnie. Wstrzykiwań dokonywał w odstępach 3-dniowych, stosując dawki 0.3 — 0.45 g novarsenobenzolu; chorzy znosili ten sposób leczenia zupełnie dobrze, a wyniki leczenia tak kliniczne jak i serologiczne były korzystne.

Gotowe połączenia arsenu z bismutem wprowadzone do le-

czenia przeciwiłowego przez Bernhardta i Hepnera pod nazwą bias nie znalazło szerszego zastosowania, a to z powodu bardzo kapryśnego działania biasu na odczyny serologiczne; również nawroty kiły po skończeniu leczenia biasem następowały dość szybko.

W leczeniu kiły stosowano również mieszanki arsenobenzolowo-jodowe, w myśl łączenia dwóch środków działających. Kontrolne badania Dyboskiego stwierdziły przyspieszenie wydalania arsenobenzolu przy równoczesnem stosowaniu jodu. Dyboski stosował jod z jodkiem potasu (Jodi puri 0.06, Kalii jodati 0.4, Aq. dest. 200), w ilości 10—20 cm³.

Działanie lecznicze arsenobenzolu w dotkniętym kiłą ustroju polega na odpowiedniej jego przemianie, w takiej bowiem dopiero postaci wywołuje on właściwe swe działanie. W najbliższych okresach czasu po zastosowaniu arsenobenzolu, spostrzegano zwiększenie się ilości krętków białych w zmianach pierwotnych i drugorzędnych guzłach sączących. Czas trwania tego zjawiska zależy od dawki; po dawkach mniejszych 0.15 — 0.3 g następuje bezpośrednio chwilowe wzmożenie się ilości krętków białych, poczem następuje już stopniowe znikanie ich.

Badania nad żywotnością krętków białych po zadziałaniu na nie arsenobenzolem przeprowadził na szerszą skalę Kapuściński, potwierdzając zjawisko nieoddziaływania bezpośredniego novarsenobenzolu na krętki białe *in vitro*. I tak np. krętki z wydzieliny z powierzchni zmian kiłowych, zmieszane w równych ilościach z 20%-wym novarsenobenzolem zachowywały w tem środowisku swe ruchy w ciągu 24-ch godzin. Zmieszane z roztworem 1:1000, zachowywały swą żywotność w ciągu 15 godzin. Podobnie zachowywały się krętki białe po dodaniu *in vitro* surowicy ludzkiej, z czego należy wnosić, że surowica ludzka nie posiada własności uczynniania novarsenobenzolu wobec krętków. Właściwe działanie arsenobenzolu następuje dopiero w ustroju żywym. Badając dalej zachowanie się działania krętkobójczego novarsenobenzolu w żywym ustroju, mógł stwierdzić Kapuściński, że nie występuje ono w momencie największego jego stężenia we krwi, ale dopiero znacznie

później, gdy krąży on już w minimalnej ilości we krwi. Przemasza to za istnieniem w działaniu novarsenobenzolu pewnego okresu utajenia, który bezwątpienia posiadać musi duże znaczenie dla mechanizmu jego działania.

W miarę leczenia przetworami arsenobenzolu najszybciej ustępują drugorzędne zmiany na błonach śluzowych jamy ustnej, nieco wolniej zmiany skórne, pozostawiając bardzo często miejscowe przebarwienia. Na zmiany kiłowe jak bielactwo skóry i swoiste wyłysienie, novarsenobenzol nie wywiera bezpośredniego działania. Objawy te dopiero ustępują z biegiem czasu. Ze zmian drugorzędnych stosunkowo powoli ustępują zmiany grudkowe, zwłaszcza liszajowate, natomiast dość szybko ulegają zabliznieniu, niepowikłane zmiany pierwotne i kilaki. W miarę ustępowania klinicznie spostrzegalnych zmian, zmienia się również i swoisty nacisk kiłowy, ulegając rozkładowi i wessaniu. Krzysztalowicz, badając histologicznie zmiany kiłowe po leczeniu arsenobenzolem, mógł stwierdzić zmiany w składzie nacieków w miarę procesu wessania; komórki plasmatyczne barwiły się gorzej, protoplazma stawała się więcej jednolitą, a obrysy komórek ulegały zatarciu. Również szybko ustępują zmiany kostne i zmiany o cechach zmian drugorzędnych w narządach wewnętrznych; niektóre późne procesy chorobowe narządów wewnętrznych, ustępują znacznie wolniej, pozostawiając blizny, będące powodem czynnościowych zmian w tych narządach.

Leczenie kiły przeprowadza się jako leczenie mieszane novarsenobenzolowo-rtęciowe lub bismutowe i jodowe. Przy ocenie wyników leczenia kierujemy się nie tylko zachowaniem się objawów klinicznych, ale również i odczynami serologicznymi. Niektórzy autorowie (jednak w znikomej ilości) ograniczają się do leczenia wyłącznie novarsenobenzolem lub neosalvarsanem srebrowym; ten sposób leczenia mógłby znaleźć zastosowanie przy przeprowadzaniu t. zw. leczenia poronnego w przypadkach zmian pierwotnych z okresu surowiczo ujemnego i to wówczas tylko, kiedy odczyny serologiczne przez cały przebieg leczenia będą stale ujemne. W przypadkach swoistych zmian w narządach wewnętrznych lub w ośrodkowym układzie nerwowym, zwłaszcza w okresie zmian późnych, wskazane jest leczenie

ostrożne, małemi dawkami, przy stałej kontroli ustroju i narządów wydzielniczych. W tych przypadkach wskazaniem jest rozpoczynanie leczenia przygotowawczego jodem, rtęcią lub bismutem. Ostrożności wskazane są przede wszystkim w przypadkach schorzeń swoistych w układzie krążenia; wielu autorów nie stosuje arsenobenzolowych pochodnych w przypadkach zmian kiłowych w wątrobie, inni stosują dawki małe, po poprzednim przygotowawczem leczeniu. Sprawa leczenia kiłowych zmian późnych w narządach wewnętrznych wymaga zawsze ostrożnego i indywidualnego postępowania. W miarę odpowiednich wskazań, szersze zastosowanie lecznicze znaleźć mogą w tych przypadkach inne pochodne arsenu, zwłaszcza 5-wartościowego.

W leczeniu zmian przykiłowych, jak w porażeniu postępującem (a częściowo i wiażdżeniu rdzenia) stosuje się również leczenie mieszane novarsenobenzolowo-bismutowe lub rtęciowe w łączności z nieswoistym leczeniem dopełniającem np. zimnicą. Leczenie wiażdżu rdzenia wymaga długiego stosowania leczenia mieszanego.

Kiła noworodków i kiła wręczona niemowląt wymaga energicznego postępowania leczniczego i to nie tylko w przypadkach niewątpliwego stwierdzenia istnienia zakażenia, ale również jako leczenie zapobiegawcze kobiety ciężarnej lub noworodka urodzonego z matki dotkniętej świeżą kiłą lub w przypadkach dodatnich odczynów serologicznych u matki. Oprócz leczenia arsenobenzolem w leczeniu kiły dzieci dobre usługi oddaje wspomniany stovarsol lub acetylarsan.

Wprowadzony do chorego ustroju arsenobenzol wywiera pożądaną wpływ nie tylko na tkanki schorzone, ale również wpływ niekorzystny na same narządy ustroju. Wpływ ten niejednokrotnie okazać się może tak szkodliwym, że staje się przyczyną poważnych szkód ustrojowych, a nawet zgonu leczonego.

O wpływie arsenobenzolu na narząd krążenia wspomniano poprzednio. Zmiany chorobowe w gruczołach dokrewnych i czynnościowe zaburzenia tychże gruczołów mogą stać się przyczyną niekorzystnego działania arsenobenzolu na ustrój. Niektórzy autorowie, jak Chevalier upatrują przyczynę

nadwrażliwości arsenobenzolowej w zaburzeniach czynnościowych gruczołów dokrewnych. Dlatego też w przypadkach istnienia tych zaburzeń wskazaną jest ostrożność w czasie leczenia kiły novarsenobenzolem.

Odczynem Jarisch-Herxheimera nazywamy przejściowe zaostrzenie objawów chorobowych swoistych, występujące w początkowych okresach leczenia chorych z obfitymi zmianami chorobowymi. W 15—24 godzin po wstrzyknięciu arsenobenzolu, występuje ilościowe zwiększenie wykwitów chorobowych, np. plam w przypadkach osutek plamistych; niejednokrotnie poprzednio niewidoczne wykwity stają się widocznymi, względnie przyjmują żywsze zabarwienie, a nawet niekiedy pojawia się bąblowaty obrzęk. Po upływie 36—48 godzin, odczyn Jarisch-Herxheimera zazwyczaj ustępuje. Ehrlich przypuszczał, że te zmiany odczynowe wywołane są działaniem uwolnionych z zabitych arsenobenzolem ciał krętków, toksyn. W tych przypadkach liczyć się również należy z rozszerzającym działaniem arsenobenzolu na naczynia krwionośne. Podobny odczyn występować może nie tylko wśród leczenia środkami przeciwkiłowymi, jak np. rtęcią, bismutem lub jodem, ale również wśród leczenia nieswoistego, np. po wprowadzeniu do ustroju chorego obcego białka drogą pozajelitową. Zaostrzenie chociażby przejściowe umiejscowionych w narządach wewnętrznych zmian kiłowych w znaczeniu odczynu Jarisch-Herxheimera, jak np. w wątrobie lub na oponach mózgowych, może mieć niekiedy niekorzystne następstwa dla ustroju, wywołując gwałtowne i groźne dla życia objawy odczynowe; to też wskazaną jest ostrożność przy rozpoczynaniu leczenia w tych przypadkach, w których stwierdza się istnienie swoistych zmian chorobowych w narządach wewnętrznych.

Zjawisko oporności zmian kiłowych na działanie swoistych środków leczniczych znane było już oddawna; od czasu wprowadzenia do leczenia kiły arsenobenzolu, zgodnie z coraz to liczniejszymi i szczegółowymi spostrzeżeniami lekarzy, przyjąć musimy, że ilość przypadków opornych na leczenie uległa zwiększeniu. W tych przypadkach arsenobenzol nie wpływa na ustępowanie zmian chorobowych, lub po chwilowej począt-

kowej poprawie, przychodzi do nawrotów, a nawet w trakcie samego leczenia występują nowe objawy chorobowe.

Przyczynę oporności zmian kiłowych na leczenie, możnaby tłumaczyć istnieniem pewnych właściwości biologicznych szczepów krętków bladych, uwidoczniających się już w początkowych okresach leczenia, które to właściwości zazwyczaj spotykamy dopiero w okresach późnej kiły, a przede wszystkim w przypadkach zmian kiłowych; leczenie tych późnych zmian, jak wiadomo, bardzo często nie prowadzi do celu. Niektórzy autorowie dzielą przypadki arsenowej oporności na przypadki pierwotne, w których od samego początku leczenia występuje zjawisko oporności i na przypadki wtórne, kiedy po ustąpieniu objawów chorobowych pojawiają się nowe nawroty choroby, mimo przeprowadzanego leczenia.

Oporność na leczenie zmian kiłowych może być zupełna lub względna, to znaczy, że albo wszystkie środki przeciwkiłowe nie okazują właściwego działania, albo zmiany nie ustępują tylko w czasie stosowania pewnych środków przeciwkiłowych. Oporność ta występować może we wszystkich okresach kiły, zazwyczaj jednakże występuje już w okresie zmiany pierwotnej i zmian drugorzędnych, chociaż również spostrzega się ją i w okresach trzeciorzędnych. Zmiany chorobowe nie tylko nie ustępują, ale nawet rozszerzają się. Mówimy również o surowiczoo-pornych przypadkach kiły wówczas, kiedy mimo długotrwałego leczenia dodatnie odczyny serologiczne nie zmieniają się na ujemne, a w ustroju nie stwierdza się żadnych zmian chorobowych, któreby mogły tłumaczyć uporczywe utrzymywanie się dodatnich odczynów serologicznych.

Obwiniano trzy czynniki mające być przyczyną oporności arsenowej na leczenie, a mianowicie sam arsenobenzol lub jego pochodne, dalej krętka bladego, wreszcie sam ustrój chorego. Wyeliminowanie samego arsenobenzolu jako zasadniczej przyczyny oporności arsenowej, nastąpić musi przez stwierdzenie, że ta sama serja przetworu u innych chorych działa zupełnie dobrze. Sprawa istnienia swoistych opornych na działanie arsenu szczepów krętka bladego, jest nieco trudniejsza do ujęcia. Stwierdzono doświadczalnie powstawanie szczepów świdrowców odpornych na działanie arsenu, a pochodzących z ustroju

zakażonych zwierząt leczonych niewystarczającymi małymi dawkami arsenobenzolu. Ta nabyta własność szczepowa, przystosowywania się do arsenu, utrzymuje się długi czas i przenosi się na nowe pokolenia drogą dziedziczenia, ale tylko w tych przypadkach, w których zakażenie nowych zwierząt odbywa się drogą bezpośredniego szczepienia. W przypadkach, w których zakażenie zwierząt następuje drogą pośrednią, np. przez muchy, świrdrowce tracą tę nabytą własność oporności arsenowej.

Nie udało się otrzymać drogą hodowli krętków białych, któreby były wyposażone we właściwości oporności arsenowej, to też możliwość istnienia podobnych szczepów właściwie nie jest w zupełności udowodniona. Nadmienić jednak należy, że *Levaditiemu* i *Giemzie* udało się otrzymać szczepy krętków białych, posiadające pewien stopień oporności, ale wobec rtęci i bismutu.

Najważniejsze znaczenie w wytłumaczeniu tego zjawiska przypisać należy choremu ustrojowi, który w tych przypadkach nie współdziała odpowiednio i równomiernie z arsenobenzolem i nie bierze udziału w akcji niszczenia krętków białych. To też w podobnych przypadkach zastosować należy nieswoiste leczenie dopełniające, aby w ten odmienny sposób zmienić oddziaływanie ustroju leczonego i zmusić go do wzięcia udziału w procesie leczenia.

Wśród leczenia arsenobenzolem i jego pochodnymi występują niekiedy objawy uboczne, uniemożliwiające dalsze leczenie. Jednych z nich można uniknąć, innych natomiast nie można w zupełności przewidzieć.

Przeciwwskazania do leczenia pochodnymi arsenobenzolowymi są znane i na szczęście nie są liczne; są to dłużej trwające zaburzenia w narządzie krążenia, jak zapalenie mięśnia sercowego, niewyrównane wady, niedomoga mięśnia sercowego, miażdżycza tętnic, schorzenia wątroby i nerek, choroby gorączkowe, gruźlica rozpadowa płuc, daleko posunięte zmiany swoiste ośrodkowego układu nerwowego. Również wskazana jest ostrożność i stosowanie małych dawek arsenobenzolu w szeregu stanów chorobowych - cechujących się znacznym wycieńczeniem ustroju, dalej u chorych z nerwowem przypieszeniem

tętna, u otyłych, alkoholików, w przypadkach daleko posuniętej cukrzycy. Niektórzy lekarze nawet ciężę uważają jako przyczynę niestosowania leczenia arsenobenzolowego, co jednak nie znajduje potwierdzenia.

Jednym z narządów, często ulegającym szkodom poarsenobenzolowym jest skóra. Odpowiednio do obrazów klinicznych, poarsenobenzolowe zmiany skórne podzielić możemy na 4 grupy, z których pierwsza obejmuje zbiór objawów naczynioruchowych, grupa druga osutki rumieniowe stałe, ograniczone, grupa trzecia osutki rumieniowe przejściowe, uogólnione, a wreszcie czwarta zapalenia skóry o przebiegu przewlekłym. Te ostatnie występować mogą w łączności z osutkami rumieniowymi.

Zaznaczyć należy, że zapalne zmiany skórne poarsenobenzolowe nie są identyczne ze zmianami poarsenowymi, arsenobenzol bowiem działa w postaci całej swej drobiny, a nie jako jon, jak to się zdarza w czasie stosowania nieorganicznych połączeń arsenu. Nie da się jednak zaprzeczyć, że w ustroju leczonym arsenobenzolem, gromadzi się dość znaczna ilość nieorganicznego arsenu, wyzwolonego z drobiny arsenobenzolowej; arsen ten może również w pewnych przypadkach wywoływać zapalne zmiany skórne.

Przejściowe zmiany skórne, towarzyszące zespołowi zmian odczynowych, występującemu bezpośrednio po wstrzyknięciu dożylnem pochodnych arsenobenzolowych, znane są pod nazwą wstrząsu azotynowego (crises nitroides), podobne są bowiem do objawów, występujących po podaniu azotynu amyłowego. Objawy te występują zazwyczaj po drugim lub dalszych wstrzykiwaniach, rzadziej natomiast po pierwszym wstrzyknięciu. Bezpośrednio po zabiegu chorzy odczuwają niepokój (niekiedy już w czasie samego zabiegu), uczucie przykrego smaku w ustach, występuje kaszel, niekiedy nudności, wymioty albo biegunki. Tętno ulega zwolnieniu, staje się słabe, ciśnienie krwi jest obniżone. Towarzyszące objawy skórne wysuwają się bardzo często na pierwszy plan, występuje zaczerwienienie skóry twarzy, przejściowy obrzęk warg i powiek, sinica, a nawet pojawiać się mogą rumienie o charakterze pokrzywkowym; po pewnym czasie zaczerwienienie twarzy ustępuje bledości skóry i potem. Objawom tym towarzyszyć może obrzęk głośni, a nawet objawy

duszenia się, omdlenia, a w wyjątkowych przypadkach nastąpić może wśród tych objawów zejście śmiertelne.

Do jakich zjawisk należy zaliczyć objawy wstrząsu azotynowego, to zdania badaczy w tym względzie są podzielone. *Bernhardt* uważał objawy te za następstwa anafilaktycznego wstrząsu, *Kapuściński* za objawy uczulenia. W ostatnich czasach *Popoffowi* i *Popchrostoffowi* udało się otrzymać dodatnie odczyny skórne, po śródskórnym wprowadzeniu arsenobenzolu u leczonych arsenobenzolem; wyniki te wskazywałyby na istnienie w tych przypadkach nadwrażliwości na arsenobenzol. Również *Bernhardt* uważa ostatnio nadwrażliwość za przyczynę ubocznych objawów, występujących wśród leczenia arsenobenzolem, a to na podstawie wyników dodatnich prób skórnych, śródskórnych i naskórnych, stwierdzonych w czasie leczenia novarsenobenzolem.

Osutki stałe występują w różnych klinicznych postaciach, jako rumienie zwykłe i pokrzywkowe, o brzegach ostro odgraniczonych, pojawiające się na pewnych tylko odcinkach skóry i ustępujące szybko, aby znów pojawić się po każdym następnym zabiegu.

Osutki rumieniowe uogólnione, charakteryzujące się zazwyczaj już cięższym przebiegiem, występują w kilku dni (do 10) po pierwszym wstrzyknięciu przetworów arsenobenzolowych wraz z ogólnymi objawami, jak bólami głowy, uczuciem ogólnego znużenia i osłabienia, nudnościami, wymiotami, podniesieniem ciepłoty, cbrzękiem i zmianami zapalnymi błony śluzowej migdałków. W obrębie powłok skórnych osutki te przybierają różne postacie, jak np. osutek pokrzywkowych lub podobnych do odry, płonicy lub różyczki. Zmiany te utrzymują się krótszy lub dłuższy okres czasu i ustępują bez poważniejszych następstw. Mimo to jednak wskazaną jest ostrożność w dalszym stosowaniu arsenobenzolu. Przyczynę występowania tych zmian przejściowych upatrywano w wyjątkowej toksyczności arsenobenzolu, w upośledzonej tolerancji ustroju, w zbyt wysokich dawkach, lub w uszkodzeniu czynności wydzielniczych narządów. Inni autorowie uważają zmiany te za objaw nadwrażliwości na przetwory arsenobenzolowe, za zjawiska alergiczne, zwłaszcza że niektórym badaczom (*Biberstein*, *Pick*, *Fuhs* i *Riehl*, *Nathan* i *Munc*k)

udało się przenieść w sposób bierny (metodą Prausnitz-Küstnera) tę właściwość ustroju leczonego, na osobnika zdrowego. Zdaniem Kapuścińskiego osutki te charakteryzujące się okresem wylęgania, nieokreślonym ściśle, i różnym stopniem i okresem trwania, są objawem nietolerancji novarsenobenzolowej. Kapuściński przeprowadził szereg doświadczeń na zwierzętach z wynikami dodatnimi. Uczulenie poarsenobenzolowe, występujące w leczonym ustroju, nie ma zdaniem Kapuścińskiego cech uczulenia anafilaktycznego, lecz jest spotęgowanym odczynem ustroju na działanie toksyczne właściwe przetworom arsenobenzolowym. Uczulenie ujawnić się może w zakresie rozmaitych narządów, będąc przyczyną powstawania różnych postaci powikłań poarsenobenzolowych, przyczem kliniczny obraz uczulenia zależy od narządu, który w danym przypadku uległ uczuleniu.

Milian w bardzo oryginalny sposób ujmuje znaczenie tych rumieniowych osutek poarsenobenzolowych, nazywając je rumieniem dziewiątego dnia (*erythème du neuvième jour*), uważając je za następstwo t. zw. przez niego, biotropizmu ustroju.

Punktem wyjścia stworzenia teorii biotropizmu było obserwowane przez Miliana zjawisko, uczynniania się odczynu Bordet-Wassermanna po t. zw. prowokacyjnym dożylnym wstrzyknięciu arsenobenzolu. Zagadnienie biotropizmu łączy się organicznie z zagadnieniem chemolecznictwa, a mianowicie ustosunkowania się do zasady *corpora non agunt nisi fixata*. Obok własności niszczących komórkę, nekrotropizmu, możemy obserwować zjawisko pobudzenia rozwoju, względnie ożywienia zdolności życiowej czy to pasorzytów chorobotwórczych, czy to komórek ludzkiego ustroju, t. zw. biotropizm. Spowoduje zbyt słabego chemicznego działania przetworu leczniczego nie następuje śmierć danego pasorzyta lub składowego elementu ustroju, ale przeciwnie wzmożenie ich żywotności. Milian poparł swą teorię klinicznymi spostrzeżeniami, jak np. obudzeniem się wygasłej już czynności przez ożywienie jadowitości pasorzytujących w skórze gronkowców pod wpływem leczenia arsenobenzolem, nawrotami róży, występowaniem opryszczek, łupieżu czerwonego Gibberta, liszaja czerwonego i t. p. Nieczynne procesy chorobowe narządów wewnętrznych mogą ulegać uczyn-

nieniu przez pobudzenie czynności życiowych przebywających w nich pasorzytów (np. wygaśla zimnica). Wiele objawów ogólnych, a przede wszystkim występowanie podniesionej ciepłoty w czasie leczenia arsenobenzolem, wywołane jest, zdaniem Miliana, nie skutkiem działania toksycznego przetworu, ale wskutek obudzenia się utajonego mikrobizmu. Do tych objawów na tle biotropizmu powstałych, zalicza Milian i rumienie występujące wśród leczenia arsenobenzolem pod postacią osutek odrowych, płoniczych i t. p.

Za obudzeniem się tła zakaźnego, a nie za działaniem toksycznym arsenobenzolu przemawia okres 9-dniowego wylegania i niezależność występowania objawów od dawki leku. Przed wystąpieniem osutki rumieniowej powstaje zapalenie migdałków (2—3 dni przedtem), jako wyraz uczynnienia ogniska zakaźnego. Rumień 9-go dnia ma zazwyczaj przebieg epidemiczny, występuje na salach chorych serjami, ale tylko i jedynie u tych chorych, którzy podlegają równoczesnemu leczeniu arsenobenzolem. Występowanie tych zmian poprzedza wysoka ciepłota dochodząca do 40°, wymioty, bóle głowy, bóle w stawach, obraz podobny do gośca płoniczego. Poarsenobenzolowy rumień odrowy wywoływał rzeczywistą odrę u osesków, nie uodpornionych przeciw odrze. Dalsze leczenie arsenobenzolem, a nawet zwiększanie dawek nie wpływa ujemnie na ustrój, rumienie stopniowo znikają. Podobne rumienie 9-go dnia występować mogą i po podaniu stowarsolu.

Nietylko arsenobenzol działa biotropicznie, ale podobne zjawisko wywoływać mogą także inne środki lecznicze, jak rtęć, jodek i bromek potasu, a nawet fizykalne zabiegi; tak np. trądzik jodowy lub bromowy byłby następstwem obudzenia się jadalności gronkowców umiejscowionych w ujściach gruczołów łojowych.

Zmiany rumieniowe skóry, występujące w czasie leczenia arsenobenzolem nie byłyby według Miliana objawami uczulenia, anafilaksji czy idiosynkrazji, nie byłyby osutkami podobnymi do odrzy lub płonicy, ale obudzoną rzeczywistą osłabioną odrą lub płonicą. Osobnicy dotknięci temi zmianami nie przechodzili w życiu swem tych zakaźnych chorób jako uodpornieni, a leczenie arsenobenzolem znosiłoby, względnie osłabiałoby tę wrodzoną właściwość ich ustroju. Powracałaby ona zpowrotem dopiero wśród

dalszego leczenia. Znane są z obserwacji zakażenia odrą, przeniesioną z osobnika dotkniętego tem cierpieniem, na dzieci leczone przeciwikiłowo.

Ostatnia postać zmian poarsenobenzolowych skóry to już rozleglejsze objawy zapalne. Wielu autorów uważa te zapalne zmiany skóry za następstwo osutek rumieniowych, stwierdzając oba te rodzaje zmian u jednego i tego samego chorego.

Zapalenia skóry poarsenobenzolowe występują zazwyczaj w końcowych okresach leczenia; w początkowych okresach pojawia się swędzenie skóry, poczem występują rumienie, ulegające szybko powiększeniu i łączeniu się, zabarwione początkowo jasno czerwono, później sino-czerwono. W wielu miejscach, szczególnie po wewnętrznej stronie stawów, na przodzie klatki piersiowej i na skórze twarzy, powstają ostrzejsze objawy zapalne, w postaci licznych pęcherzyków, poczem po pęknięciu ich pokryw, przychodzi do sączenia. W krótkim czasie rozwija się obraz ostrego zapalenia skóry. Niekiedy powstaje obraz kliniczny podobny do liszaja czerwonego. Zapalenie poarsenobenzolowe skóry jest bardzo poważnem powikłaniem, a w razie zajęcia skóry głowy przychodzi do wypadania włosów; zmianom na palcach rąk i nóg towarzyszą zmiany paznokci, a nawet ich odpadanie. Do objawów ogólnych zaliczyć należy pojawienie się wysokiej ciepłoty. Powikłanie to może trwać tygodniami a nawet miesiącami, skóra staje się suchą i łuszczącą, traci elastyczność, pęka, tworzą się przeczosy i rozpadliny, a wkońcu powstaje obraz rozlanego, łuszczącego się zapalenia skóry (*Erythrodermia desquamativa*). Dobowa ilość moczu jest zmniejszona, powstaje skłonność do wtórnych zakażeń ropnych skóry, czyraczności, a nawet owrzodzeń, nie wspominając już o łatwem powstawaniu odleżyn. W przebiegu tych zmian powstają łatwo procesy zapalne w nerkach i chory niejednokrotnie ginie z powodu następowych powikłań, jak np. zapalenia płuc, zakrzepów w żyłach, posocznicy i t. p. Rokowanie w przypadkach rozległych zmian jest zawsze wątpliwe.

Zmiany zapalne skóry wystąpić mogą w czasie leczenia, a nawet w tydzień lub dwa tygodnie po ukończonem leczeniu. Za przyczynę występowania tych zmian, wielu autorów uważa istnienie nadwrażliwości arsenobenzolowej w następstwie uczulenia

ustroju, inni uważają te szkody za objaw zatrucia, wskutek stosowania zbyt wysokich dawek leku, zwłaszcza w przypadkach istniejących nieprawidłowości w narządach wydzielniczych.

Mimo sprzeciwów autorów uważających, że arsenobenzol nie może działać w ustroju jako antygen, powikłania poarsenobenzolowe uważane bywają, jak wspomniałem, za następstwa uczulenia. Wiadomo jest na podstawie ostatnich badań, że nawet pojedynczo zbudowane ciała po połączeniu się z białkiem, w ustroju lub *in vitro*, mogą wywoływać zjawiska uczulenia. Zrozumienie mechanizmu tego zjawiska ułatwia teoria haptenów *Landsteiner*a. Znane są nawet odczyny o charakterze alergicznych, w następstwie działania metali (złoto, nikiel).

Za przypuszczeniem istnienia uczulenia przemawiają udane próby skórne, wśródskórne i nadskórkowe poarsenobenzolowe i przeniesienie uczulenia z osób niem dotkniętych na osoby zdrowe, metodą *Prausnitz*a - *Küstner*a. Wykazano w ten sposób obecność swoistych przeciwciał w ustroju uczulonym. Podobne próby z wynikiem dodatnim (o których poprzednio wspominałem) przeprowadzał ostatnio *Bernhardt*, posługując się przy wykonywaniu prób nadskórkowych sposobem *Jadassohn*a, *Blocha* - *Jaeger*a 1%-wym roztworem novarsenobenzolu, do prób wśródskórnych roztworami 1/1000 — 1/100, 1/10, otrzymując wyniki dodatnie. Istnienie wrażliwości stwierdzić można nawet przed leczeniem albo w czasie leczenia; wówczas, mimo że należałoby zaniechać leczenia arsenobenzolem, można jednak przeprowadzić leczenie do końca bez wywołania jakiegokolwiek szkody dla ustroju. Należy więc mieć jednak pewną odwagę w prowadzeniu leczenia, mimo stwierdzenia istnienia nadwrażliwości.

W przypadkach występowania poarsenobenzolowych zaburzeń wątrobowych, jedni autorowie uważają za przyczynę tych powikłań arsenobenzol, inni sam proces chorobowy. Arsenobenzol jednak wywiera wpływ na wątrobę; obserwowano pojawianie się urobiliny i urobilignu w moczu, w 6—8 godzin po wstrzyknięciu arsenobenzolu.

Żółtaczką poarsenobenzolową wystąpić może zaraz po rozpoczęciu, jak również i w ciągu leczenia jako t. zw. żółtaczką wczesną i w kilka miesięcy po ukończonem leczeniu, jako żółtaczką

późna. Obie te postaci żółtaczki w przeważającej ilości przypadków przebiegają dobrotliwie i ustępują w ciągu kilku tygodni. W rzadkich przypadkach powstaje obraz ostrego żółtego zaniku wątroby, stanowiący bardzo poważne powikłanie i prawie zawsze prowadzące do śmierci.

Niektórzy autorowie także w tych przypadkach najcięższych uważają kiłę za bezpośrednią przyczynę tych zmian wątrobowych. We wszystkich przypadkach pojawienia się żółtaczki wśród leczenia wskazaną jest jednak ostrożność w dalszym postępowaniu.

Uszkodzenie nerek wśród leczenia arsenobenzolem należy do zjawisk rzadkich; novarsenobenzol, chorzy ze zmianami nerkowymi znoszą zupełnie dobrze.

Mniejsze znaczenie mają pojawiające się po wstrzykiwaniach przetworów arsenobenzolowych zmiany skórne, jak półpasiec (herpes zoster) opryszczki (herpes simplex). Rzadszem powikłaniem, jednak nieraz niekorzystnym bardzo dla chorego, jest po-arsenowe zapalenie nerwów.

Do najcięższych szkód poarsenobenzolowych zaliczyć należy zmiany występujące w ośrodkowym układzie nerwowym, a to krwotoczne zapalenie mózgu, raczej płamica mózgu (Encephalitis haemorrhagica, purpura cerebri). Krwotoczne te zmiany występują zazwyczaj w 3—5 dniu, rzadziej bezpośrednio po dożylnym wstrzyknięciu przetworu arsenobenzolowego i to przeważnie po drugim lub trzecim wstrzyknięciu. Występowaniu tych zmian krwotocznych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego towarzyszą bóle głowy, wymioty, napady trwogi, przyćmienie przytomności lub zupełna jej utrata. Niekiedy wysuwać się mogą na pierwszy plan drgawki, podobne do padaczkowych i wśród utraty przytomności i śpiączki nastąpić może śmierć. Innym znów razem występować mogą objawy spastyczne, powstać mogą nawet objawy porażenia i zaburzenia czucia. W nielicznych przypadkach objawy chorobowe ustępują w zupełności i chory powraca do zdrowia.

Obecność wybroczyn w tkance nerwowej, przy braku równoczesnych zmian zapalnych w obrazie anatomo-patologicznym, uzasadnia nazwę płamicy mózgu.

Krwotoki skórne z błon śluzowych jamy nosa i ust, krwotoki maciczne, mogą również występować jako następstwa zmian po-arsenobenzolowych. W obrazie anatomo-patologicznym nie stwierdza się pęknięcia ścian naczyń, ale przedostawanie się ciałek czerwonych poza obręb naczyń krwionośnych; mechanizm więc powstawania tych zmian byłby analogiczny do zjawisk powstających na skutek uczulenia.

Od początku wprowadzenia arsenobenzolu do leczenia spostrzegano występowanie t. zw. neurorecydyw, zmian w zakresie nerwów czaszkowych, jak słuchowego (najczęściej), twarzowego, okoruchowego i wzrokowego. Zmiany te spostrzegano najczęściej w przypadkach świeżych wczesnych zmian kiłowych, leczonych arsenobenzolem, zwłaszcza kiedy zastosowane dawki były zbyt małe. Dalsze leczenie energiczne i większymi dawkami doprowadzało do ustępowania tych zmian. Wprowadzony do ustroju arsenobenzol nie dochodził do wszystkich miejsc schorzałych i nie mógł jednakowo intensywnie działać, wobec czego następował nawrót choroby lub występowanie objawów swoistych, wskutek znaczniejszego rozmnażania się krętków białych. Ujęcie tych neurorecydyw, jako zmian swoistych zapalnych na oponach, znajdowało potwierdzenie w zjawisku, że dalsze energiczne leczenie prowadziło do ustąpienia tych objawów.

Podobne objawy wywołać mogą i pochodne pięciowartościowego arsenu.

Podniesienie ciepłoty po wstrzykiwaniach arsenobenzolu, w zasadzie nie występuje. W początkowych okresach rozpoczętego leczenia podniesienie ciepłoty zdarza się dość często a jest następstwem rozpadu krętków i działania uwolnionych toksyn na ustrój. Podniesienie ciepłoty następuje zazwyczaj w kilka godzin po zabiegu, a w następnym już dniu ciepłota wraca do normy. Jeżeli jednak stale, po każdym wstrzyknięciu arsenobenzolu pojawia się podniesienie ciepłoty wraz z objawami ogólnego wyczerpania i osłabienia, bólów głowy i mięśni, należy zwrócić baczniejszą uwagę na dalsze leczenie, zarządzając przedewszystkiem dłuższe przerwy pomiędzy pojedynczymi zabiegami. Część objawów toksycznych wywołana jest bezwątpienia zepsuciem się arsenobenzolu. Złuszczka novarsenobenzol łatwo ulega rozkładowi pod wpływem tlenu z powietrza tak, że już w 10 minut

po otwarciu ampułki może ulec rozkładowi. Po wprowadzeniu tak zmiennego przetworu do ustroju powstać mogą zaburzenia stanu koloidalnego soków ustroju i zaburzenia równowagi układu wegetatywnego.

Śmiertelność wśród leczenia arsenobenzolem jest w dzisiejszych czasach znacznie mniejsza. Me i r o w s k y obliczył na 235.780 wstrzyknięć arsenobenzolu 12 przypadków śmierci; zestawienia statystyczne z lat 1909—1914 podają 5 przypadków śmierci na 1000 leczonych chorych.

Zapobieganie występowaniu szkód poarsenobenzolowych chroni ustrój od szkodliwych następstw. Duże zastosowanie w zapobieganiu ma wapno; według J a c o b s o h n a i S k l a r z a, arsenobenzol, sprowadzając zaburzenia równowagi układu wegetatywnego, sprowadza również zaburzenia jonów K i Ca na niekorzyść tego ostatniego; arsenobenzol rozpuszczony w 10% calcium chloratum chroni przed wystąpieniem tych zaburzeń. Celem zapobieżenia objawom ubocznym, stosuje się również arsenobenzolowe przetwory w roztworze cukru gronowego, w podsiarczynie sodowej (natrium hyposul-furosum 10%). S t o p c z a ń s k i uważa chlorek strontu mocznika (strontiuran) za nadający się również do tych celów; badania na myszach utwierdziły go w zjawisku zwiększonej wytrzymałości ustroju myszy na wysokie dawki arsenobenzolu przy równoczesnem stosowaniu chlorku strontu mocznika. Mechanizm korzystnego działania podsiarczyny sodowej nie jest jeszcze wyświetlony; należy przyjąć podobny mechanizm działania, jak np. w innych cierpieniach alergicznych. Podsiarczyn sodu przywraca prawidłowy tonus nerwów naczyniowo--ruchowych, a wiadomo, że arsen, działając na naczynia, sprowadza ich rozszerzenie.

Znane jest korzystne działanie adrenaliny wstrzykniętej przed zabiegiem lub po zabiegu, na niewystępowanie lub osłabienie objawów ubocznych poarsenobenzolowych. O s t r o w s k i, opierając się na zjawisku przejściowego przecukrzenia krwi po wprowadzeniu do ustroju adrenaliny, podaje drogą doustną cukier trzcinowy przed wstrzyknięciem arsenobenzolu; w ten sposób unika wystąpienia objawów ubocznych. Cukier ten ulega inwersji w żołądku a następnie wywołując nieznaczny rozpad gły-

kogenu w wątrobie prowadzi do wzmożenia cukru krwi (analogicznie działa również adrenalina).

W leczeniu objawów toksycznych poarenobenzolowych,, oprócz leczenia objawowego, doskonale usługi oddaje wstrzykiwanie dożylnie roztworu podsiarczynu sodowego. Wiadomo jest, jakie działanie odtruwające wywierają pochodne siarki na uszkodzenia po leczeniu metalami (As, Hg, Bi). Wstrzykiwania wykonuje się codziennie w ilościach wzrastających stopniowo od 0.3, 0.45, 0.6, 0.9 gr w 10% roztworze wodnym.

ZWIĄZKI BISMUTOWE.

Bismut, oddawna znany i stosowany doustnie w chorobach wewnętrznych i zewnętrznych, w chorobach skórnych, zawdzięcza swe wielkie znaczenie jako lek przeciwkiłowy, doświadczalnym pracom S o u t o n a i R o b e r t a, wykonanym jeszcze w r. 1916. Badacze ci śledzili wpływ bismutu na choroby zakaźne zwierząt, szczególnie na spirilozę kur i choroby świńek morskich wywołane świdrowcami, poczem rozszerzyli swe badania na dur powrotny i kiłę. Jednakże wczesna śmierć S o u t o n a w czasie ostatniej wojny, przerwała rozpoczęte prace.

Myślą, która kierowała badaczami w poszukiwaniach nowego środka przeciwkiłowego, była z jednej strony chęć wzbogacenia zapasu środków leczniczych i możliwość zastosowania nowego leku w tych przypadkach, kiedy chory nie znosi rtęci lub arsenobenzolu, a z drugiej strony pozyskanie środka o wybitnej sile leczniczej.

Poszukiwania za nowym środkiem przeciwkiłowym zwrócono w kierunku badania siły leczniczej metali. Próbowano złota, wadanium, uranu i antymonu, uzyskując nawet częściowe działanie lecznicze w kile doświadczalnej zwierząt. Jednak wszystkie te środki nie znalazły zastosowania jako leki przeciwkiłowe, zwycięzcą pozostał jedynie bismut.

Stosowanie w leczeniu kiły bismutu drogą pozajelitową, nie było rzeczą zupełnie nową i nieznaną w lecznictwie kiły. Już przed kilku dziesiątkami lat robiono próby z wprowadzeniem bismutu do leczenia kiły, jednak zaniechano dalszych prób, a to

z powodu zbyt słabego oddziaływania stosowanych połączeń, a częściowo także z powodu zbyt wielkiej jadowitości bismutu.

W r. 1889 Balzer przeprowadzał badania nad amoniakalnym cytrynianem bismutu; doświadczenia swe wykonywał na psach. Użyty do doświadczenia pies, wskutek niespodziewanego zbiegu okoliczności, zapadł na wrzodziejące zapalenie rogówki, chorobę często występującą u młodych psów, wskutek czego odstąpił Balzer od dalszych doświadczeń, uważając schorzenie oka psa, za szkodliwe następstwa bezpośredniego działania bismutu. Ehrlich i Kauer próbowali stosować bismut leczniczo w *trypanosomiasis* Nagana zwierząt, Kole i Ritz (1919) w kile doświadczalnej królików, lek ten jednakowoż okazywał się w doświadczeniach zanadto trującym.

Pierwsze doświadczenia Soutona i Roberta znalazły dalszych kontynuatorów w osobach Sazera'a i Levaditi'ego, którzy też wkrótce w r. 1921 ogłosili pierwsze korzystne wyniki lecznicze w kile w doświadczalnej, w chorobie świrdowców zwierząt, a później również w przypadkach kiły u ludzi. Bismut stosowano w postaci zasadowego roztworu wodnego winianu sodowo-potasowego, wyjałowionego w cieplecie 120° przez 20 minut. Bismut wstrzykiwano królikom domięśniowo lub podskórnie; dawka 100 mg na 1 kg wagi sprowadzała wychudnienie zwierzęcia, dawka do 200 mg zabijała zwierzę w przeciągu 2—4 dni, dawkę 50—60 mg na 1 kg wagi króliki znosiły dobrze; stosowany dożylnie bismut okazał się o wiele więcej toksycznym (5 mg na 1 kg wagi sprowadzało wychudnienie zwierzęcia, 10 mg śmierć w przeciągu trzech dni). W późniejszych swych doświadczeniach posługiwali się autorowie zawiesiną olejową bismutu, wyjałowioną w ten sam sposób, którą wstrzykiwali w mięśnie grzbietu, stwierdzając bezwarunkowo mniejszą toksyczność tak przygotowanego leku.

Stosowany w leczeniu kiły winian sodowo-potasowy w roztworze wodnym okazał się zbyt bolesny, natomiast zawiesinę olejową chorzy znosili dobrze. Wyniki lecznicze we wszystkich okresach kiły były korzystne. Dalsze doświadczenia prowadzono już wspólnie z L. Fournier'em i Guenot'em w r. 1922, tak że wkrótce badacze ci mogli przedstawić zestawienie wyników bardzo zachęcających, u 110 chorych leczonych winianem sodo-

wo-potasowym bismutu. Odtąd już szybko mnożyły się dalsze spostrzeżenia. Dziś bismut znalazł już ogólne zastosowanie i wypiera rtęć, ze względu na swe wybitniejsze działanie lecznicze i mniejszą toksyczność.

Wskaźnik leczniczy środków przeciwiłowych według M i l i a n a przedstawia się w następujących cyfrach: arsenobenzol 10, bismut 7, rtęć 4, według G o u g e r o t'a jak 10:8:6; zaznaczyć jednak należy, że w porównaniu ze wskazaniami innych szkół, stosowane leczenie rtęcią we Francji, było zbyt słabe, stąd też może zrozumiały entuzjazm dla bismutu.

Jak doświadczenia wskazują, działanie lecznicze i toksykologiczne bismutu zbliżone jest do rtęci; obraz zatrucia bismutem jest podobny do zmian toksycznych portęciowych; występuje zapalenie błony śluzowej jamy ust i przewodu pokarmowego (cclitis), zapalenie nerek, zapalenie skóry, uszkodzenie wątroby i t. p. Również powoli następuje nasycenie ustroju. W działaniu na krętki blade bismut upodobnia się już więcej do arsenobenzolu, chociaż działanie nie jest tak szybkie i wybitne. Natomiast w przeciwieństwie do arsenobenzolu, bismut nie nadaje się do wstrzykiwań dożylnych, chociaż można go wprowadzać tą drogą do ustroju małemi dawkami i to codziennie.

Działanie bismutu na objawy chorobowe jest powolne; nie spostrzega się znikania natychmiastowego krętków białych, jak to się zdarza wśród leczenia arsenobenzolem; krętki blade znikają dopiero po kilku dniach. Ze zmian chorobowych królików, u których stosowano wodne roztwory bismutu, krętki znikły wcześniej, bo już po 24 godzinach.

Dla wyników leczniczych korzystniejszym jest nasycenie bismutem ustroju (podobnie jak to się zdarza w leczeniu rtęcią), naturalnie do granic niedziałania toksycznego i utrzymanie tego poziomu nasycenia przez kilka tygodni. Stężenie przetworów bismutowych nie powinno być zbyt wielkie, objawy bowiem toksyczne czynią ustrój mniej odpornym na czynniki zakaźne.

Wstrzykiwania domięśniowe w postaci zawiesin oleistych, wydają się sposobem najkorzystniejszym, ustrój bowiem stale jest zasilany bismutem ze składu złożonego w mięśniach.

W jakim połączeniu krąży bismut po wprowadzeniu go do ustroju o tem nie wiemy nic pewnego. Prawdopodobnie stosunki

te układają się w sposób podobny, jak wśród leczenia rtęcią, bismut więc krąży w postaci zjonizowanej, związany z białkiem ustroju. *Leva diti* przyjmuje dla wywołania działania leczniczego konieczność zjawiska rozkładu bismutu w ustroju, na postać łatwą do zasymilizowania. Obojętną więc jest rzeczą, jakie połączenia stosujemy. Sposób i postać powstającego odpowiedniego połączenia bismutowego w ustroju nie jest jeszcze do brze znana; tym przypuszczalnym ciałom nadaje *Leva diti* nazwę bismoxylu. Prawie cała ilość bismutu łączy się z ciałami białkowymi plasmy krwi, mała ilość tylko z ciałkami białymi; ciałka czerwone nie gromadzą bismutu. *Kollie* przypuszcza, że działanie lecznicze bismutu polega na uczynniającem działaniu protoplasmy; nie posiadając bezpośredniego działania krętkobójczego, bismut działa conajwyżej hamująco na rozwój krętków białych.

Stosunki wsysania się bismutu w ustroju, badano metodami histologicznymi i radiologicznymi. Różnymi drogami przedostawać się może bismut do ustroju; ustrój, to jest jego komórki i soki, zaczyny i t. p. mogą metaliczny bismut odpowiednio utlenić na postać drobinową, przeprowadzić ją w jonową, aby mogło nastąpić potrzebne połączenie białkowe, bismoxylowe według *Leva diti*'ego. Wessanie większych ilości bismutu z powierzchni przyrannych może spowodować zejście śmiertelne. Jednakże nie wszystkie połączenia są jednakowo wchłaniane. Wessanie z powierzchni skóry jest nieznaczne, to też stosowanie bismutu drogą wcierań, np. w postaci 10⁰/₀-ej maści okazało się bardzo słabe w działaniu. Drogą przewodu pokarmowego również wessanie jest słabe. Jedynie odpowiednim sposobem dla wprowadzenia bismutu do ustroju chorego są wstrzykiwania domięśniowe; wstrzykiwania dożylnie już sprawiają pewne trudności, ze względu na większą toksyczność połączeń.

Wstrzyknięte domięśniowo przetwory bismutowe wywołują zmiany odczynowe, znane z badań histologicznych. Prócz objawów urazowych (rozerwanie włókien mięsnych) stwierdza się obfity wysięk w miejscu wstrzyknięcia, nagromadzenie się ciałek białych wielojądrzastych, limfocytów i komórek plasmatycznych, otaczających złogi metalicznego bismutu. Równocześnie tworzy się dokoła, strefa młodej tkanki ziarninowej, z obfitymi, roz-

szerzonemi naczyniami krwionośnymi i chłonnymi. Bismut występuje w obrazie histologicznym w postaci igiełek lub mas bezpostaciowych, w największych ilościach złożony w środku miejsca wstrzyknięcia, w mniejszych ilościach w częściach obwodowych; bismut ten można jeszcze spostrzegać w ilościach stopniowo zmniejszających się, w następnych trzech do czterech tygodniach, poczem następuje jego zupełne wessanie.

Badanie radiologiczne potwierdza dane histologiczne, można bowiem stwierdzić na kliszy fotograficznej miejsca mniej lub więcej wyraźnie wyjaśnione, zależnie od zawartości metalu w miejscu zabiegu, mimo, że wstrzyknięcie wykonano głęboko w mięśnie. Niektóre połączenia bismutu, już w 8-mym dniu po wstrzyknięciu nie dają żadnych śladów na kliszy, inne natomiast są widoczne jeszcze po upływie 4 tygodni.

Wstrzykując połączenia nierozpuszczalne w wodzie, a więc zawiesiny olejowe, stwierdza się pozostawanie bismutu przez dłuższy czas w miejscu wstrzyknięcia; wessanie następuje powoli, w miarę tego, jak bismut wchodzi w połączenia z białkiem ustroju. Połączenia bismutowe rozpuszczalne w wodzie, ulegają szybszemu wessaniu, nieznaczna tylko część metalu strąca się w postaci bezkształtnych ziaren, większa część bowiem wchodzi szybko w połączenia z białkiem ustroju; wydzielanie bismutu z ustroju jest również szybkie. Sole bismutowe rozpuszczalne w lipidach, ulegają szybkiemu wessaniu, cień bismutowy zmniejsza się już 3-go lub 4-go dnia, poczem po 15 dniach znika zupełnie. Jest rzeczą możliwą, że resorbcja bismutu wraz z kropelkami lipidów, odbywa się już w pierwszych okresach wstrzyknięcia, stwierdzono bowiem obecność kropelek lipidalnych w śródbłonku sąsiadujących naczyń krwionośnych.

Połączenia bismutowe olejowe zawierające siarkę, jak np. Neocardyl wsysają się wolniej i co do szybkości wsysania zbliżone są do związków nierozpuszczalnych bismutu.

Proces wessania bismutu zależy więc od postaci leku wstrzykniętego domięśniowo; połączenia nierozpuszczalne w wodzie wsysają się bardzo powoli, rozpuszczalne przyswajane są bardzo szybko i wydzielane również szybko, co może jednak spowodować uszkodzenie narządów wydzielniczych, jak nerek. Po wstrzyknięciu połączeń nierozpuszczalnych, złogi bismutu

w postaci składu w mięśniach zasilają przez długi czas ustawicznie ustrój bismutem i w ten sposób działanie lecznicze trwa dłuższy czas.

Po wessaniu bismut odkłada się prawie we wszystkich narządach wewnętrznych, przede wszystkim w nerkach, wątrobie, jelitach, śledzionie, także w mózgu i w skórze; nawet wprowadzony do ustroju drogą dożylną nie ulega bezpośredniemu wydaleniu, lecz szpichlerzowany bywa przez komórki układu siateczkowo-śródbłonkowego w szczególności przez komórki układu wątrobowego. Jak to doświadczenia na zwierzętach i badania anatomo-patologiczne u człowieka wykazały, ilość metalu znalezionej w narządach zależy nie tylko od dawki, ale także od rodzaju zwierzęcia użytego do doświadczenia. W ogólności najwięcej magazynować mają bismutu nerki, śledziona i płuca, a według L o m h o l t'a przede wszystkim wątroba (około 13%) i śledziona. Również w przewodzie pokarmowym znajdują się większe jego ilości.

We krwi znajduje się bismut stosunkowo w małej ilości i to przede wszystkim w surowicy; ciała białe, komórki stałe tkanki łącznej i komórki śródbłonka naczyń gromadzą drobne cząsteczki bismutu, które następnie oddają ustrojowi, zapewniając bismutowi krążenie. W żółci znajduje się bismut w małych ilościach, natomiast w ślinie w ilościach znacznie większych, również w pocie, w łzach, w mleku matek karmiących wykazano bismut. W płynie mózgowo-rdzeniowym wykazano bismut w małych ilościach.

Jakąkolwiek drogą wprowadza się do ustroju bismut i w jakimkolwiek dostawałby się on połączeniu do ustroju, to zawsze jako bismut metaliczny ukaże się we krwi i jako taki, odłożony będzie w narządach wewnętrznych.

Bismut, mimo że znajduje się we wszystkich płynach ustroju, jednak w zasadniczej swej części wydzielony zostaje przez nerki i przewód pokarmowy (również przez wątrobę drogą żółci, do przewodu pokarmowego). Z kałem wydziela się bismut, jak to zgodnie badacze przyjmują w postaci siarczku bismutu; połączenie to powstaje łatwo wskutek znacznych ilości siarkowodoru w jelitach. W jakiej postaci wydziela się z moczem, to nie jest wiadomem. M i l i a n i P e r i n przypuszczają, że wydziela się

w postaci bismutu metalicznego, jednak osad powstający na dnie naczynia z moczem pochodzi nie od bismutu, jako metalu, lecz od siarczku bismutu, powstałego wskutek obecności siarkowodoru, wyprodukowanego przez bakterje. Bismut wydziela się z moczu w ilości 2—4-krotnie większej, niż z kałem.

Rytm wydzielania zależy od rozpuszczalności połączenia bismutowego, a więc od stanu rozpuszczenia czy zawiesiny, a również od postaci połączenia. Prawie wszystkie połączenia stosowane w leczeniu, są trudno rozpuszczalne w wodzie. Wessanie i wydzielanie zależy dalej od wielkości ziarenek, od stężenia (większe stężenia wywołują znaczniejsze uszkodzenia tkanek, co znów nie sprzyja wessaniu). Również pewne znaczenie przypada i miejscu wstrzyknięcia (w miejscach czynnych mięśni wessanie jest szybsze).

Wstrzykiwań dożylnych, mimo że mają swe dobre strony (bezbolesność zabiegu) dziś nie stosuje się ze względu na zbyt szybkie wydzielanie się bismutu z ustroju, poza tem objawy toksyczne łatwiej występują po wstrzykiwaniach dożylnych, niż po wstrzykiwaniach domięśniowych.

Badania nad toksycznością bismutu, przeprowadzane przez *Levaditi'ego*, pozwoliły na ustalenie odpowiedniej dawki leczniczej. Leczniczo bismut działa słabo w schorzeniach świrowcowych zwierząt, lepsze działanie zaznacza się już w chorobie kur (*Spirillosis*), i to tylko po leczeniu wstrzykiwaniami domięśniowymi; wprowadzony do ustroju przez przewód pokarmowy, bismut leczniczego działania nie okazuje.

W r. 1924 *Kolle*, a później *Fournier* i *Schwarz*, wstrzykując królikom połączenia nierozpuszczalne bismutu stwierdzili, że zwierzęta były odporne na szczepienie jadem kiłowym. Ten stan oporności trwa 3—6 miesięcy i zdaje się dowodzić, że już małe ilości bismutu, krążące w ustroju zwierzęcym, zdołają wywołać stan „odporności chemicznej” na zakażenie krętkami blademi. *Kolle* uważał ten stan, za wywołany zmianami odczynowymi w tkankach, a nie działaniem krętkobójczem bismutu. *Levaditi* potwierdził również niemożność wywołania zmiany pierwotnej u zwierząt po prewentywnem zastosowaniu bismutu; stan ten oporności ustroju trwa znacznie dłużej niż podobny stan po arsenobenzolu i pochodnych arsenu, podawa-

nych doustnie. Aby jednak ten stan oporności wywołać, potrzeba aby pewna określona ilość bismutu znajdowała się w ustroju i w jego narządach wewnętrznych; ilość ta, obliczona przez *Levaditi'ego*, dla nerek wynosi 32 μ na 1 gram substancji sproszkowanej — *potentiel métallique venal* *). Chemiczna konstytucja i stan fizyczny przetworu bismutowego mają w tych przypadkach znaczenie; tak np. połączenie nierozpuszczalne bismutu są energiczniejsze w działaniu niż bismut metaliczny. Po zabiegach prewencyjnych stwierdza się również jałowość gruczołów chłonnych podkolanowych, które u szczepionych zwierząt bez uprzedniego stosowania bismutu, zawierają krętki blade.

Zjawisko odporności na zakażenie, zwierząt którym wstrzykiwano poprzednio bismut, znalazło potwierdzenie w doświadczeniach *Sonnenberga* z Łodzi, wykonanych u prostytutek. Na 160 prostytutek, które nie przechodziły kiły, a którym wstrzykiwano bismut, tylko 7 w przeciągu trzech lat uległo zakażeniu. Na 50 prostytutek, u których nie stosowano zapobiegawczo bismutu, zakażeniu uległo około 2,8%. *Sonnenberg* wstrzykuje domięśniowo magisterium bismutu w ilości 1—1,5 cm³ 10%-ej zawiesiny olejowej, raz w tygodniu. Wyniki tej zapobiegawczej metody były rzeczywiście uderzające.

W leczeniu kiły u ludzi posługujemy się głównie przetworami bismutowymi nierozpuszczalnymi w wodzie i rozpuszczalnymi w lipidach. Przemysł fabryczny wyprodukował znaczną ilość połączeń bismutowych. Połączeń rozpuszczalnych w wodzie, znajdujących się w handlu jest stosunkowo niewiele są to podwójne winiany, różniące się zawartością bismutu (od 23—64%), przeważnie zawierają one 50% bismutu; wiele przetworów, których się używa, nie posiada dokładnych danych chemicznych.

Z połączeń nieorganicznych stosuje się wodorotlenki bismutu. *Bismuthum hydroxydatum*, *bismuthum oxychloratum*, *subsalicylicum* (58,17% bismutu) głównie jako zawiesiny w olejach. Bismut metaliczny stosuje się w roztworach izotonicznych (*neotrepol*, *sorbismol*) w postaci delikatnie rozdrobnionej zawiesiny lub pod formą koloidalną (*diasporalbismut*).

Lomholt wykazał, że działalność tych połączeń zawisa

*) 1 = microgram.

od wielkości cząsteczek bismutu (najlepsze wymiary cząsteczek = 3—5 μ). Jodobismutany są połączeniami bismutowo-alkaloidowemi, np. jodku bismutu i chininy; w handlu znajdują się one w ampułkach, zawierających 3 g zawiesiny olejowej, o stosunkowo małej ilości bismutu metalicznego, jednak dużych własnościach chłonnych.

Szerokie zastosowanie znajdują obecnie połączenia rozpuszczalne w olejach i lipidach. Doświadczenia wykazały, że połączenia bismutu rozpuszczalne w lipidach, jak również i połączenia nierozpuszczalne w najlepszy sposób zapewniają nasycenie ustroju leczonego metalem, przyczem wydzielanie ich jest zwolnione. Zwłaszcza połączenia rozpuszczalne w lipidach działają szybko i skutecznie we wszystkich okresach ciąży; zmiany ciążowe ulegają szybkiemu wessaniu, gruczoły chłonne powiększone zmniejszają się, szczególnie szybko ustępują zmiany drugorzędne na błonach śluzowych. Natomiast akcja prewencyjna po zastosowaniu rozpuszczalnych w lipidach połączeń jest znacznie mniejsza, te bowiem połączenia szybciej się wsysają niż połączenia nieorganiczne i szybciej i dokładniej wydzielają się na zewnątrz. Zbliżają się więc w swem działaniu do połączeń rozpuszczalnych w wodzie. Połączenie bismutowe rozpuszczalne w lipidach, szybkim wysysaniem się i szybkim wydzielaniem z ustroju, jak również skutecznem działaniem leczniczem, zajmują niejako pośrednie miejsce między połączeniami rozpuszczalnymi i nierozpuszczalnymi i nadają się szczególnie w początkowych okresach leczenia.

Na jedno leczenie stosujemy mniej więcej 1 g do 1.5g metalicznego bismutu. Przetwory fabryczne zawierają dokładnie podaną ilość metalu, zawartego w jednej ampułce, przeznaczonej do wstrzyknięcia, lub obliczanej na 1 cm³ zawiesiny. Wstrzykiwań dokonuje się domięśniowo, zazwyczaj dwukrotnie w tygodniu; ilość wprowadzonego do ustroju bismutu nie powinna przenosić tygodniowej dawki 0.1—0.15 g, obliczanej na bismut metaliczny, najlepiej rozdzielonej na dwie lub trzy dawki tygodniowo. Przy wyborze przetworu i dawki należy uwzględnić osobnicze warunki chorego; kobiety otrzymują dawki mniejsze.

Technika wstrzykiwań domięśniowych jest analogiczna do techniki stosowanej przy wstrzykiwaniach rtęci; odpowiednią

dawkę wstrzykuje się głęboko w mięśnie pośladkowe, w górnej połowie, zachowując wszelkie wskazania aseptyki i zwracając uwagę, aby nie wstrzyknąć leku dożylnie lub dotętniczo, gdyż powstać mogą objawy zatoru tak miejscowe jak i ogólne. W przypadkach występowania bólów po zabiegu, należy zmienić przetwór; zwłaszcza wodne roztwory są bardzo bolesne. Również przy zabiegach dożylnych należy zachować zwykłą technikę.

Działanie bismutu drogą wcierań i maści zawierających 10% bismutu, jest bardzo słabe, bismut bowiem dostaje się do ustroju tylko drogą skórną, a nie oddechową, jak to ma miejsce w czasie wcierań szaruchy.

W tych przypadkach, w których nie możemy stosować bismutu domięśniowo, lub rozmyślnie chcemy otrzymać działanie słabsze, można stosować bismut poprzez błonę śluzową odbytnicy, wprowadzając codziennie lub co drugi dzień czopek bismutowy.

Z przetworów bismutowych wytwarzanych przez polski przemysł farmaceutyczny stosuje się:

Z przetworów rozpuszczalnych:

Luątoł (Natrium-kalium-bismutho-tartaricum), w ampułkach po 1 cm³.

Z przetworów nierozpuszczalnych:

Bismuthum Chaulmoograe (Bismuthum metallicum) w ampułkach po 2 cm³ (0.12 Bi).

Bismophag (10%-wa zawiesina olejowa bismuthum oxybenzoicum) w ampułkach i słoikach.

Bismuthyl oxybenzoicum (10%-wa zawiesina) w ampułkach i słoikach.

Jodbismutany chininy:

Bismuthum chinino jodatum (10%-wa zawiesina) w ampułkach po 3 cm³ i słoikach.

Preparaty rozpuszczalne w lipidach:

Neocardyl, olejowy roztwór tio-butylo-laurynianu-bismutu w ampułkach po 1.5 cm³ (w 1 cm³ 0.05 bismutu metalicznego).

Jest to nowy pomysł skojarzenia bismutu z siarką pod postacią organiczną.

Jak wiadomo siarka ułatwia działanie terapeutyczne metaloidów i metali, występuje więc w tym połączeniu jako aktywator

dla bizmutu, stwierdzono bowiem, iż połączenia zawierające siarkę organiczną posiadają zwiększony współczynnik terapeutyczny.

Bismolip (Bismuthum chino-jodatum) w ampułkach po 2 cm³ i słoikach.

Czopki.

Suppositoria Bismuthi jodo-chinini.

Bismut znajduje zastosowanie lecznicze we wszystkich okresach kiły. W okresie zmiany pierwotnej surowiczo ujemnym, pierwszeństwo oddać należy pochodnym arsenobenzolu; zazwyczaj jednak także w tych przypadkach stosuje się leczenie mieszane arsenobenzolowo-bismutowe. Leczą pewną ilość przypadków wczesnej kiły w okresie surowiczo ujemnym zmiany pierwotnej, wyłącznie samym bismutem; w 98% stwierdzono utrzymanie się stałe po leczeniu ujemnego odczynu B o r d e t - W a s s e r m a n n a, natomiast w przypadkach zmian pierwotnych z okresu surowiczo dodatniego osiągnięto tylko w 56 przypadkach zmianę odczynu z dodatniego na ujemny (S i m o n). Wśród leczenia bismutem następuje szybkie zbliznianie się zmiany pierwotnej, przyczem krętki blade znikają już po drugim lub trzecim wstrzyknięciu. Sąsiadujące ze zmianą pierwotną powiększone gruczoły chłonne ulegają zmniejszeniu, natomiast inne odleglejsze zmniejszają się znacznie wolniej.

W przypadkach zmian drugorzędnych bismut znajduje pełne swe zastosowanie. Osutki plamiste i grudkowe ustępują dość szybko, przyczem po pierwszym wstrzyknięciu stwierdza się niekiedy objaw J a r i s c h - H e r x h e i m e r a. Osutki grudkowe większe, grudki sączące i przerosłe jak również kłykciny płaskie, ustępują powoli. W czasie leczenia bismutem obfitych zmian drugorzędnych, pojawia się niekiedy ciepłota 38—38.5° i bóle głowy, jako następowy objaw po rozpadzie krętków i wessaniu się toksyn. Drugorzędne objawy zwiastunowe, jak bóle głowy, bóle okostnowe, mięśniowe, stawowe, rozsiane wypadanie włosów, również ustępują wśród leczenia. Drugorzędne zmiany kiłowe w narządach wewnętrznych, jak w wątrobie, nerkach i t. p. nadają się bardzo dobrze do leczenia bismutem (żółtaczką).

Nawroty pojawiają się jednakowoż po ukończonem leczeniu, leczenie bowiem bismutowe nie jest w stanie w zupełności wy-

jałowić ustroju, to też należy przeprowadzać dalsze leczenie okresowe, przy zachowaniu odpowiednich przerw między pojedynczymi leczeniami.

Doskonałe działanie bismutu stwierdza się we wszystkich postaciach zmian trzeciorzędnych, zwłaszcza kilaki błon śluzowych zablizniają się szybko.

Również w przypadkach kiły złośliwej bismut działa korzystnie, zwłaszcza w tych przypadkach, w których rtęć nie wpływa na ustępowanie zmian. Jednak w leczeniu kiły złośliwej najpewniejsze działanie osiąga się stosowaniem pochodnych arsenobenzolowych.

W przypadkach kiły późnej, zwłaszcza narządów wewnętrznych, po leczeniu bismutem otrzymuje się wybitną poprawę. To też bismut znajduje szerokie zastosowanie w leczeniu schorzeń narządu krążenia (mesaortitis), wątroby, w schorzeniach kiłowych układu ruchu i w schorzeniach swoistych układu nerwowego. Szczególnie w przypadkach wiadu rdzenia uzyskuje się korzystne wyniki, napady bólów ustają, stan chorego poprawia się, objawy chorobowe zmniejszają się lub ustępują. W leczeniu porażenia postępującego należy obok leczenia bismutem, zastosować także leczenie nieswoiste, dopełniające, np. szczepiąc zimnicę.

Dobre wyniki lecznicze otrzymuje się w przypadkach kiły narządów zmysłowych, jak w zapaleniach kiłowych tęczówki, zapaleniu mięszszowem rogówki, w swoistych schorzeniach ucha środkowego i t. p.

W leczeniu chorych ciężarnych wskazaną jest pewna ostrożność, a to ze względu na zaatakowanie stosunkowo częste u ciężarnych, nerek.

Kiła wrodzona stanowi również wskazania do leczenia bismutem zwłaszcza, że dzieci lepiej znoszą leczenie niż dorośli. Dawki bismutu należy odpowiednio zmniejszyć, zależnie od stanu sił i odżywiania dziecka; u osesków stosuje się dawki 0.0015—0.002—0.003 g dwa razy tygodniowo, zwiększając dawkę o 1 mg tygodniowo aż do jednorazowej dawki 0.01 g. W leczeniu 4-miesięcznych niemowląt można już stosować dawki większe.

Dodatnie odczyny serologiczne, wśród leczenia samym bismutem zmieniają się wolniej na ujemne, niż np. w czasie leczenia

mieszanego arsenobenzolowo-bismutowego; w rzadkich przypadkach już po pierwszym leczeniu otrzymuje się zmianę dodatniego odczynu Bordet - Wassermann na ujemny. Spostrzegane również reaktywowanie dodatnich odczynów Bordet - Wassermann po prowokacyjnym wstrzyknięciu bismutu. W celach równoczesnego stosowania leczenia bodźcowego wstrzykiwać można połączenia bismutu ze środkami działającymi nieswoiście, jak np. bismuto-yatren.

W przypadkach oporności zmian swoistych na leczenie arsenobenzolem lub rtęcią, lub w przypadkach nieznoszenia przez ustrój chorego tych środków, bismut oddaje bardzo cenne usługi. Arsenobenzolu i jego pochodnych, bismut całkowicie zastąpić nie może, jednak przewyższa w swem działaniu rtęć. Wstrzykiwania połączeń bismutowych nie są bolesne, jak np. wstrzykiwania rtęciowe, również nie występują tak szybko objawy uboczne, jak to się zdarza wśród leczenia rtęcią; zwłaszcza zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i dziąseł wśród leczenia bismutem zdarza się rzadko. Również działanie na objawy chorobowe jest energiczniejsze.

(Dokończenie nastąpi).

REDAKTOR Dr. S. OTOLSKI

Wydawca: Przemysłowo-Handlowe Zakłady Chemiczne Ludwik Spiess i Syn, Sp. Akc. — Warszawa

Zakł. Druk. F. Wyszynski i S-ka, Warszawa, Warecka 15