

### Neosilbersalvarsannatrium, его физико-химические и фармако-терапевтические свойства в свете литературных данных.

Д-ра А. А. Грина (Одесса).

По условиям переживаемого времени русские врачи, за крайне ничтожными исключениями, все еще продолжают пока оставаться лишь сторонними созерцателями тех мощных успехов в терапии сифилиса, которые достигнуты за последние годы на Западе, и лишены пока возможности активно участвовать в деле несомненно близкого завершения конечной цели наших терапевтических исканий—одоления грозного бича человечества. Почти не имея личного опыта в применении новейших препаратов сальварсана, среди которых в последние годы выдающееся место заняли серебряные его препараты, русские врачи могут составить себе представление об них лишь на основании знакомства с иностранной медицинской литературой. Но последняя, просачиваясь к нам с известными трудностями, остается недоступной широким врачебным массам. Те сведения, которые имеются в русской медицинской прессе о выпущенном Kollе вслед за зильберсальварсаном новом препарате под названием „Neosilbersalvarsannatrium“, отличаются крайнею скудостью<sup>1)</sup>. Между тем не только врача-специалиста, но и всякого практического врача не могут не интересовать подробности, касающиеся этого препарата, а также вопрос, какая идея положена в основу его конструирования, в в чем его отличия и преимуществва по сравнению с прежними препаратами сальварсана, в особенности по сравнению с зильберсальварсаном, как в отношении физико-химических, так и фармако-терапевтических его свойств.

Как известно из исчерпывающих обзоров литературы, посвященной старому зильберсальварсану (Членов, Гринфельд<sup>2)</sup>), этот препарат оказался могучим противосифилитическим средством, которое, будучи применяемо в относительно малых дозах, дает гораздо лучшие результаты, чем старый сальварсан (606) в соответственно больших дозах. Выдающиеся качества SiSa<sup>3)</sup> особенно ярко выступают при abortивном лечении сифилиса. Во второй стадии сифи-

1) На русском языке имеется пока всего одна работа о Neosilbersalvarsanne—статья д-ра Кедрова (Рус. Вест. Дерматологии, 1924 г., № 4).

2) М. А. Членов. Новейшее течение в лечении сифилиса. Изд. Н. К. З. Гомель. 1921.—А. И. Гринфельд. Два новых препарата сальварсана: Silbersalvarsan и Sulfoxylat, Совр. Медицина, 1921.

3) SiSa—Silbersalvarsan.

лиса SiSa также дает весьма благоприятные результаты в гораздо меньший срок, чем прежние препараты. Наконец, при сифилисе нервной системы он переносится лучше салварсана и неосалварсана, и действие его более длительно. В особенности хорошо влияет SiSa на реакцию Wassermann'a.

Но при всех своих несомненных достоинствах SiSa, как отмечает подавляющее большинство испытавших этот препарат клиницистов, отличается и некоторыми серьезными недостатками, из которых наиболее важными в практическом отношении являются побочные явления в форме т. наз. „ангионевротического симптомокомплекса“, а также салварсанные дерматиты, которых никогда раньше не приходилось так часто наблюдать, как после впрыскиваний SiSa. Сущность „ангионевротического симптомокомплекса“ состоит в следующем: иногда уже во время самого впрыскивания, но чаще непосредственно после него, лицо больного внезапно покрывается мертвенной бледностью; затем оно краснеет, большой ощущает прилив крови к голове, биение в шее, висках, тепло во всем теле, лицо и язык становятся отечными, выступает обильная испарина; у некоторых больных наблюдается при этом и одышка, у других же происходит даже помрачение сознания.

Указанные побочные явления, в связи с некоторыми другими недостатками SiSa, как легкая его окисляемость и разлагаемость, более трудная растворимость в сравнении с неосалварсаном, технические трудности при введении его растворов в вену и др.,—имели своим результатом то, что некоторая часть врачей вынуждена была вернуться к неосалварсану, чему способствовало еще то обстоятельство, что SiSa приходится впрыскивать в малых, требующих большого числа впрыскиваний, дозах в то время, как дозировка неосалварсана допускает гораздо меньшее число впрыскиваний.

В силу всех этих обстоятельств Kolle задался целью создать такой препарат серебряного салварсана, который отличался-бы, с одной стороны, меньшей токсичностью, чем SiSa, и допускал-бы применение более высоких доз при меньшей частоте впрыскиваний, а с другой—был-бы лишен вышеуказанных недостатков. Этим целям и должен, по мысли Kolle, отвечать препарат, названный им Neosilbersalvarsannatrium.

#### Экспериментальная часть.

В 1919 году Linsen предложил одномоментный способ впрыскиваний неосалварсана в смеси с сулемой, чем легче достигается более интенсивное действие на спирохэты. Этот способ активизации неосалварсана, проверенный Zigm'ом и Holzhausen'ом, получил в Германии довольно широкое распространение. Действительно, как об этом можно судить по экспериментальным исследованиям самого Kolle, примесь ртутных соединений ко всем препаратам салварсана создает хемотерапевтическую активизацию последнего. Но, принимая во внимание, что при этом способе в организм поступают очень малые количества ртути (больших доз ртути при однократном впрыскивании в смеси с салварсаном давать невозможно из-за

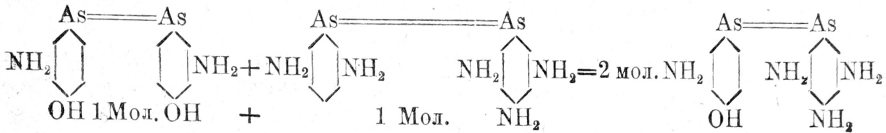
опасности отравления) повышение спириллоцидного действия представляется скоропреходящим. Это дало Kolle повод заявить на Дерматологическом Конгрессе в Гамбурге (в 1921 г.), что примесью ртути к сальварсану отнюдь не достигается цель более длительного воздействия на спирохэты, чем применением одного только сальварсана. Таким образом сальварсанно-ртутные смеси никак не могут заменить собой старого комбинированного лечения, при котором обычно применяются такие дозы ртути, которые сами по себе, т. е. и без сальварсана, действуют в достаточной степени спирохэтоцидно. К тому же, по мнению Kolle, против применения смесей ртути с сальварсаном и неосальварсаном имеются чисто-химические соображения.

Согласно исследованиям Binza и Bauer'a, Kirchner'a и Ruppert'a, в такой смеси ртути с сальварсаном происходит одновременно целый ряд реакций, ведущих к весьма серьезным изменениям молекулы арсенобензола, а именно, при смешении сулемы с неосальварсаном образуются окислы мышьяка, связанные частью метилсульфокислотой; кроме того, из неосальварсана образуются формальдегидсерная и формальдегидсульфокислоты, между тем как сулема путем редукции постепенно переходит в металлическую ртуть. Таким образом раствор сулемы и неосальварсана вливается больному уже разложившимся, и дальнейшей судьбы его в организме мы не знаем. Не подлежит, однако, сомнению, что многие сифилитики очень чувствительны к смесям сальварсана и сулемы, и лишь длительное клиническое наблюдение покажет, допустимо-ли эти смеси применять часто у одного и того же пациента без вредных для него последствий. Во всяком случае, уж если применять „Mischspritze“, то следует предпочитать, по мнению Kolle, сильно окисляющейся сулеме новазурол, предложенный Brusq'ом, Bacher'ом и Zieler'ом, и тому подобные ртутные соединения ароматического ряда (циарзал, контралюетин).

Если желательно говорить о более интенсивном и длительном действии сальварсана на спирохэты, то эта цель вполне достигается гораздо более точным образом, если применять металло-сальварсаны, т. е. соединения сальварсана с медью, платиной, серебром и золотом. Экспериментальные наблюдения показали, что только в этом случае речь может идти с действительной стабильности таких соединений в противоположность смесям из ртути и сальварсана, вырскиваемым во время их химического взаимодействия. Металло-сальварсаны, в отличие от „смесей“, обладают совершенно точно установленным хемотерапевтическим индексом, т. е. соотношением *dosis tolerata* к *dosis curativa*. Поэтому Kolle со своими сотрудниками стал стремиться к достижению хемотерапевтической активизации неосальварсана в форме стабильного металло-сальварсана. А так как из металло-сальварсанов для клиники особенно пригодным оказался серебряный сальварсан, то стремления Kolle и были направлены к тому, чтобы сконструировать такой зильберсальварсан, который отличался-бы незначительной токсичностью, допускал-бы применение достаточно высоких доз при небольшом, сравнительно со старым SiSa, числе впрыскиваний, главное же — не давал-бы столь часто

отмечавшегося почти всеми клиницистами ангионевротического симптомокомплекса.

Работая в таком направлении, Kolle со своими сотрудниками Binz'ем и Вауером и дошел постепенно до сконструирования Neosilbersalvarsan'a, преодолев целый ряд технических трудностей. Создавая новое соединение, он исходил из опытов со смесями, составленными из дериватов арсенобензола. Вначале Каггеру удалось, путем взаимодействия двух различных препаратов, напр. hexaminoarsenobenzol'a и dioxidydiamidoarsenobenzol'a (606), получить новые соединения по формуле:



Но эти соединения оказались на деле непригодными в практическом отношении, так как они были недостаточно стойки, распадаясь в организме и выделяя нейротропные вещества. Тогда Kolle, положив в основу дальнейших исканий новые представления о строении молекулы арсенобензола, а также исходя из других соображений стал комбинировать, между прочим, смеси из сульфоксидов (914) и дериватов арсенобензола (606), как, напр., зильберсальварсан. И поражающим образом оказалось, что при химическом воздействии неосальварсана на старый зильберсальварсан, соблюдая известные количественные соотношения, удается получить новое соединение NeoSiSaNa<sup>1)</sup>.

В готовом виде растворы NeoSiSaNa не испытывают даже после продолжительного стояния на воздухе почти никаких изменений и не прибывают в токсичности. Когда же в растворе содержится еще свободный, т. е. не связанный с SiSa, неосальварсан, то токсичность такого раствора в течение 24 часов усиливается в 5—6 раз. Между тем растворы NeoSiSaNa, как установлено Kolle и Leopold'ом, претерпевают в течение первых 24 часов лишь самые ничтожные изменения. Далее, если в виде опыта через раствор NeoSiSaNa пропускать чистую CO<sub>2</sub>, то стойкость препарата остается почти неизменной, при пропускании же CO<sub>2</sub> через раствор старого SiSa наступает немедленное разложение препарата. Таким образом, NSSN, как указывает Kolle,—во всех отношениях химически стабилизированное новое соединение с новыми химико-физическими свойствами. О деталях клинического и технического характера, а также о химической конституционной формуле препарата Kolle в своем сообщении умалчивает в интересах патента, опасаясь подделок и подражаний.

Не подлежащая никакому сомнению стойкость препарата не дает, однако, права, по мнению Kolle, при его применении на больных выдерживать подолгу готовые растворы при доступе воздуха, так как при этом в конце концов могут иметь место такие

<sup>1)</sup> Neosilbersalvarsannatrium.



изменения молекулы арсенобензола, которых экспериментально выявить не удается. Для клинической и поликлинической практики возможность держать готовыми растворы NeoSiSaNa в течение часа или двух является достаточно важным обстоятельством, позволяющим делать массовые впрыскивания больших количеств препарата.

С точки зрения хемотерапевтической оценки NeoSiSaNa следует рассматривать, как *неосальварсан, биологически активированный путем введения в него серебряного компонента, или как стабильное соединение зильберсальварсана с неосальварсаном*. Препарат обладает почти тем же хемотерапевтическим индексом при кроличьем сифилисе, что и старый SiSa. Абсолютная доза, требующаяся для безрецидивного излечения шанкра, в  $1\frac{1}{2}$  раза меньше таковой же дозы неосальварсана и немного превышает требующуюся для этой цели дозу старого SiSa. Далее, NeoSiSaNa в 2 раза менее токсичен, чем SiSa, и лишь чуть-чуть токсичнее неосальварсана. Dosis tolerata для мышей (на 20 гр. веса тела) составляет: у NeoSiSaNa— $1/180$  gr., у неосальварсана— $1/135$  gr., у SiSa— $1/300$  gr.; для кроликов (на 1 кило веса) у NeoSiSaNa— $0,16$  gr., у неосальварсана— $0,22$  gr., у SiSa— $0,14$  gr.

#### К л и н и ч е с к а я ч а с т ь .

В результате клинических исследований терапевтических свойств NeoSiSaNa появилось довольно большое число сообщений, авторы которых почти все сходятся в оценке этого препарата. Это обстоятельство позволяет нам остановиться лишь на некоторых отзывах, преимущественно наиболее видных клиницистов. Но предварительно скажем несколько слов о способе приготовления растворов NeoSiSaNa, о дозировке и технике его применения.

NeoSiSaNa представляет собой буровато-черный порошок, очень легко, гораздо легче SiSa, растворяющийся в воде. Раствор совершенно прозрачен и имеет слабо-щелочную реакцию. Содержание в нем мышьяка составляет около 20%, серебра—около 6%. Для приготовления раствора берется обычно 10—15 куб. см. дистиллированной и стерилизованной воды комнатной температуры. Из ампуллы порошок легкими толчками высыпается в рюмочку, наполненную водой, причем помешивание стеклянной палочкой является в большинстве случаев излишним. Наполнив шприц, обращают, во избежание побочных явлений, внимание на безупречность раствора. Разложившийся препарат лишает раствор полной прозрачности и сообщает ему более или менее значительную опалесценцию или красноватую окраску, между тем как нормальный раствор отличается ихтиоло-буроватым цветом. Безупречность препарата можно проконтролировать и микроскопически: при слабом или сильном увеличении капля раствора должна представлять оптически-чистое поле зрения, лишь кой-где в ней попадают наимельчайшие частички, разложившийся же препарат показывает под микроскопом глыбки и зернышки.

Общая доза (на курс лечения) обыкновенно не должна превышать 4,6 грм. Обычно начинают с 0,2 и быстро доходят до 0,45.

В отношении действия 0,2 NeoSiSaNa соответствуют 0,3 неосальварсана или 0,15 SiSa, 0,45—0,6 неосальварсана или 0,3 SiSa.

Техника введения раствора в вену не отличается от обычной техники, которую применяют при впрыскиваниях неосальварсана. Нужно только иметь в виду, что при прободении иглой венной стенки и вообще при попадании раствора в паравенозную ткань наступают весьма сильные боли, образуются довольно тяжелые инфильтраты, и может даже наступить некроз. В то время, как при впрыскиваниях неосальварсана легко различаемое проникновение крови в шприц указывает, что игла лежит правильно в вене, здесь цвет препарата препятствует различению крови, проникающей в шприц. Поэтому некоторыми авторами предложены различные приспособления, оказывающиеся в общем излишними. Достаточно ввести в вену сначала только иглу, а затем, когда она лежит правильно, в чем можно убедиться по вытеканию крови, соединяют ее со шприцем.

Weber, в отличие от обычной техники, предлагает такой способ впрыскивания: NeoSiSaNa растворяется в 4 куб. см 0,4% раствора NaCl и насасывается в 10-граммовый рекордовый шприц; после этого надетая на шприц игла вводится в вену. При правильном положении иглы в просвете вены, обратным потягиванием поршня легко удается собрать в шприц кровь до заполнения его, т. е. до 10 к. см. Полученная таким образом смесь крови и раствора NeoSiSaNa чрезвычайно медленно впрыскивается в вену. На крайнюю медленность впрыскивания следует обращать особое внимание <sup>1)</sup>.

Первый отзыв о NeoSiSaNa последовал из клиники Kreibich'a в Праге. Автор статьи, Dub, справедливо указывая, что заключенное суждение о достоинствах всякого противосифилитического средства возможно лишь по истечении ряда лет, все же считает себя вправе уже сейчас провести сравнительную оценку старого SiSa и NeoSiSaNa. Отказавшись, при испытании нового препарата, от применения местных средств, Dub старался установить время исчезновения спирохэт из местных очагов болезни и, кроме того, особое внимание уделил влиянию препарата на реакцию Wassermann'a.

Лечению подверглось 100 больных в различных стадиях сифилиса, причем оказалось прежде всего, что внутримышечные впрыскивания дают гораздо более скорый эффект, чем внутривенные. Так, уже после первого внутримышечного впрыскивания начинается эпителиализация склероза, что при внутривенном способе применения NeoSiSaNa достигается только после 2-х впрыскиваний. Далее, в то время, как доза 0,2 является при внутримышечном впрыскивании достаточной, чтобы вызвать исчезновение спирохэт из местных очагов, при внутривенном применении препарата этой дозы уже оказывается недостаточно, ибо под микроскопом еще удается отыски-

<sup>1)</sup> Stern разводит NeoSiSaNa в 5 куб. см. воды и, насасав в шприц до 10 куб. см. крови, впрыскивает в вену сначала 1 кубик смеси крови и NeoSiSaNa, затем снова вбирает в шприц кровь, впрыскивает 2 куб. смеси, снова обратно насасывает кровь до 10 куб. см., впрыскивает в вену 3 куб. смеси и т. д. При таком способе, как указывает автор, стенки сосудов почти не страдают, и не наблюдается ангионевротических явлений.

вать спирохэты. Несмотря, однако, на все преимущества внутримышечного способа впрыскивания NeoSiSaNa, автор считает все же необходимым рекомендовать внутривенный способ, дабы избежать тяжелых повреждений тканей в месте впрыскивания.

Уже после внутривенного впрыскивания 0,4 NeoSiSaNa спирохэты исчезают из поля зрения через 16 часов, а после применения 0,6 их не удается уже найти спустя 8—12 часов. Таким образом 0,4 NeoSiSaNa безусловно ведут к внешней стерилизации папул; при этом часто бывает, что после 1 инъекции эффлюоресценции еще порядочно мокнут, между тем как спирохэт уже нет. Склерозы исчезают окончательно после 4 впрыскиваний. Первая эризиома держится приблизительно дней 14, а рецидивная—от 2 до 3 недель. Крупные папулы на коже держатся иногда немного дольше. Слизистые бляшки реагируют на NeoSiSaNa замечательно, исчезая подчас уже после одного впрыскивания в течение нескольких дней.

На гуммы действие препарата столь специфично, что этим можно пользоваться даже в целях диагностики. Края поражения в сильной степени гиперэмируются, сама гумма слегка припухает, и заживление достигается иногда после двух инъекций. Особенно быстро исчезают гуммы зева и полости рта. Почти во всех случаях после применения от 3,0 NeoSiSaNa реакция Wassermann'a в течение 6—8 недель становится отрицательной. Очень благоприятное действие оказывает препарат на сифилитический нефрит. Начав с 0,05, автор мог позднее применять и большие дозы, которые переносились отлично. В одном случае, где ртуть обусловила сильную альбуминурию, NeoSiSaNa им был применен без всяких неприятностей.

Что касается побочных явлений, то прежде всего Dub подчеркивает, что ангионевротический симптомокомплекс, столь часто наблюдавшийся при старом SiSa, здесь ни разу им не наблюдался. Легкая эризиома, бесследно исчезающая в 5—7 дней, наблюдалась в 3 случаях из 100.

Побочные явления от NeoSiSaNa со стороны сосудистой системы приходилось наблюдать в нескольких случаях Zimberg'a, который применил препарат на 470 больных, сделав им свыше 5,000 инъекций; но причину этого автор усматривает в небезупречности той серии ампул препарата, с которой ему пришлось работать. Ибо, когда он перешел к другим сериям, никаких неприятностей не было. В смысле клинического действия NeoSiSaNa, по мнению Zimberg'a, не стличается от старого SiSa,—он превосходит его только достоинствами химико-физического свойства.

Galewsqy применял NeoSiSaNa с 1920 года. Полученные им после многих тысяч впрыскиваний блестящие результаты в разных стадиях болезни позволяют ему квалифицировать NeoSiSaNa, как весьма действительное средство, равное по своему действию старому SiSa, но свободное от недостатков последнего и далеко превосходящее во всех отношениях неосальварсан. Автор в особенности рекомендует NeoSiSaNa для abortивного лечения без ртути. Сам он в общем придерживается такой схемы лечения: 10—12 впрыскиваний NeoSiSaNa для abortирования при lues I seronega-

tiva, 10—12 впрыскиваний препарата в комбинации с ртутью или без нее—при серопозитивном Ines'e I. Всякий курс abortивного лечения требует повторения спустя 6 недель „из предосторожности“. Обычно производится 4—6 впрыскиваний. Таким способом автор пользовал 30 больных в серонегативной стадии первичного сифилиса, и все эти случаи в течение 1½ лет не дали ни одного рецидива. R. W. все время оставалась отрицательной.

Наряду с abortивным лечением сифилиса исключительно NeoSiSaNa Galewsq'ому приходилось проводить и комбинированное с ртутью abortивное лечение, дабы убедиться, насколько такое лечение является более прочным. Заметной разницы он, однако, не мог отметить. Для него ясно было лишь одно, — что чистую сальварсанную терапию пациенты переносят гораздо лучше, чем комбинированную. Все же, по мнению автора, там, где R. W. положительна, комбинированное лечение уместно, в особенности при резко выраженных явлениях вторичной стадии болезни. Но и в этих случаях, когда больные отказывались от ртути, Galewsqy лечил своих больных исключительно NeoSiSaNa и не имел ни разу повода раскаиваться в этом, так как реакция Wasserman'a давала стойкий отрицательный результат при полном отсутствии каких-либо рецидивов.

Что касается побочных явлений, которые, конечно, могут встречаться и при NeoSiSaNa, то с оценкой таковых, по мнению Galewsq'ого, нужно быть очень осторожным и не всегда относить их на счет препарата. Для иллюстрации этого положения он приводит следующие два случая:

Пациент с резко выраженным первичным аффектом и положительной R. W. получил в первый раз слабую инъекцию NeoSiSaNa, которая вызвала у него лихорадку, озноб и Jarisch-Heixheimer'овскую реакцию. Вторую инъекцию он перенес лучше, с незначительным повышением температуры. 3ья инъекция 0,3 NeoSiSaNa с примесью новазурола вызвала явления острого ртутного отравления, лихорадку, частую рвоту, профузный понос. Пришлось вернуться к лечению одним NeoSiSaNa, и впрыскивания стали переноситься великолепно. Во втором случае, у 16-летней девушки с врожденным сифилисом, отлично переносившей NeoSiSaNa, для усиления действия последнего прибегли к смеси с диарзалом. Наступили коллапс, неукротимая рвота, понос и лихорадка.

Насколько вообще важно относиться со всей серьезностью и вдумчивостью ко всякому побочному явлению после впрыскивания того или иного препарата сальварсана, можно судить по двум случаям смерти от дерматита, на которые указывает Ewening. Причина заключалась в том, что на этот несомненный симптом отравления не обращено было должного внимания, и впрыскивания продолжались.

Выводы Fabry о выдающихся качествах NeoSiSaNa в общем совпадают с таковыми других авторов. К тому же при испытании препарата в 108 случаях ему также не пришлось иметь ни разу сколько-нибудь серьезных побочных явлений. Наоборот, по сравнению с другими дериватами сальварсана NeoSiSaNa, по его мнению,



в смысле легкой переносимости заслуживает безусловного предпочтения. Во всех леченных этим препаратом без ртути случаях положительную R. W. удалось без особых трудностей переводить в стойкую отрицательную. Для достижения такого эффекта требовалась общая доза от 2,8 до 3,6 на курс. В очень упорных случаях автор доходил и до 6,8.

У Наппштаппа, который делал своим больным обычно по 12 инъекций, начиная с 0,2 и кончая 0,5 (в общем 4,1—5,7 на курс), также не было ни одного случая ангионевротического комплекса, желтуха наблюдалась всего у 2 больных из общего числа 154. Автор стоит за комбинированное лечение, так как при нем отрицательная R. W. достигается как будто быстрее.

По мнению Sternthal'a, NeoSiSaNa имеет большие преимущества перед SiSa, так как он совершенно безопасен и может применяться как у детей, так и у взрослых, как у сердечных больных, так и у табетиков, у беременных и у грудных младенцев. Он с поразительной быстротой устраняет клинические явления. В одном случае первичный склероз верхней губы исчез в 9 дней после 0,5 NeoSiSaNa. В особенности достойно внимания, что сифилитические бубоны подвергаются необычайно скоро обратному развитию. Перевести положительную R. W. в отрицательную при применении этого препарата удается очень легко. В трех случаях сифилитического ирита автору удалось в самое короткое время ликвидировать последний, причем после лечения не осталось и следа синехий, хотя случаи эти, особенно 2 из них, были очень тяжелые. Заболевшие глаза сделались совершенно нормальными. При врожденном сифилисе тот же автор с успехом применял NeoSiSaNa внутримышечно. Препарат, введенный в количестве 0,008 на кило веса в 0,5 куб. смт. воды, прекрасно переносился и не давал местной реакции. В одном случае, касавшемся грудного ребенка, представлявшего буквально один скелет, нищавшего едва слышным голоском, синюшного, с холодными конечностями, все время изрыгавшего дававшуюся ему пищу, NeoSiSaNa совершил прямо-таки чудо: умиравший ребенок стал быстро расцветать, порозовел, стал свежим, и все клинические явления у него прошли в кратчайший срок.

Zeller, из Эрлангенской клиники, присоединяющийся к общему хору сторонников NeoSiSaNa, подчеркивает, что быстрый эффект, легко достигающийся в ранних стадиях сифилиса, имеет исключительно-важное значение, так как у нас постоянно должно быть стремление к abortивному излечению болезней. Хотя в смысле быстроты действия впечатление может иногда остаться такое, будто препарат немного уступает старому SiSa, но это — только кажущееся явление, если вспомнить соотношение доз. Зато NeoSiSaNa совершенно лишен недостатков SiSa, и побочные явления при нем ничтожны и чрезвычайно редко наблюдаются. Тромбозов мелких вен, которые составляли столь частое явление при впрыскиваниях старого SiSa даже при идеальной технике, — при впрыскиваниях NeoSiSaNa не приходилось видеть ни разу.

Weber'у пришлось работать с NeoSiSaNa еще с 1919 г. Он усматривает выдающиеся достоинства препарата не только в быст-



роде его действия на наружные поражения (кожи и слизистых) и на R. W., которая уже иногда от 1,5—2,0 становится отрицательной, но еще и в том, что препарат оказывает отличные услуги там, где 914 и ртуть не оказывают надеждающего действия. Интересно, что до 1921 года автору приходилось довольно часто встречаться с картиной ангионевротического комплекса. Повидимому, первые серии препарата были безупречны в смысле приготовления, так как после 1921 года это побочное явление отмечалось им чрезвычайно редко.

Большого внимания заслуживает сообщение такого авторитетного знатока сифилиса нервной системы, каким является Dreyfus. Этот автор, испытав в свое время на большом числе своих больных старый SiSa, остался такого мнения, что этот препарат по своему терапевтическому действию значительно превосходит неосальварсан (914), но указал при этом, что вызываемые им очень часто побочные явления побуждают применять его у страдающих нервным сифилисом с большой осторожностью. Совершенно понятна поэтому та высокая оценка, которую дает автор NeoSiSaNa'ю после того, как он изучил этот препарат на 283 больных (которым было сделано в общем свыше 5,000 впрыскиваний) и убедился, что последний лишен недостатков SiSa. По роду заболевания больные эти разделялись следующим образом: ранний сифилис мозга (неврорецидивы) — 16, lues cerebrospinalis — 64, tabes — 92, paralysis progressiva — 18, lues latens — 48, aortitis syphilitica — 10, несифилитические страдания (множеств. склероз, энцефалит, амиотрофия боковой склероз и т. д.) — 35.

По большей части больные были пользуемы одним NeoSiSaNa, но иногда и в комбинации с ртутью (невязурол, циарзал), вводившейся одновременно в виде „Mischspritze“. У большинства больных удавалось доводить лечение до желанной общей дозы. Многие проделали в течение двух лет по 2, 3 и даже 4 курса лечения NeoSiSaNa'ем. Dreyfus советует начинать обязательно с малых доз, постепенно повышаемых, а именно с 0,05, затем 0,075; 0,1; 0,15; 0,2 и т. д. до 0,4. Производить нужно 2—3 впрыскивания в неделю. Средняя общая доза, которую требуется распределить на 6—10 недель, равняется 6—8 грм. Автору приходилось иногда доходить и до более высоких доз. Так, в одном случае больной получил в течение 3 мес. 43 впрыскивания в количестве 12,0 грм., в другом пациент, страдавший цереброспинальным сифилисом, получил 39 впрыскиваний в количестве 140 грм. в течение 10 недель (3 раза в неделю по 0,4). Оба перенесли лечение без всяких неприятных явлений. При сифилитическом аортите автор советует применять 0,03—0,05—0,075—0,1. не выше, так как такого рода больные особенно чувствительны к препарату: малые дозы, применяемые с интервалами в 3—7 дней, переносятся ими прекрасно, на большие же дозы они реагируют очень скверно. У табетиков, напротив, нужно иметь в виду, что к слабым дозам NeoSiSaNa они чаще отличаются большей чувствительностью, чем к сильным. Поэтому при табесе рекомендуется в качестве разовой дозы брать 0,2—0,25 и впрыскивания производить каждые 3—4 дня. Из числа 283 больных, подвергавшихся лечению согласно сказанным прин-

ципам, лишь пятеро реагировали на него общим недомоганием, физическою слабостью и явлениями со стороны сердца (чувство стеснения в груди, тахикардия). Ни желтухи, ни аргирии, на других неприятных явлениях наблюдать не приходилось.

Полученные результаты позволяют Dreyfus'у констатировать, что действие NeoSiSaNa на нервный сифилис значительно сильнее действия препаратов сальварсана, не содержащих серебра, но на первый взгляд как будто уступает несколько старому SiSa. Однако это более слабое действие, по сравнению с старым SiSa, компенсируется в полной мере тем, что NeoSiSaNa допускает применение вдвое большей разовой дозы и в 3—4 раза большей общей дозы, чем SiSa. Таким образом в конечном итоге от применения NeoSiSaNa достигается даже больший успех, чем от SiSa. При этом на 5.000 вырыскиваний не пришлось отметить никаких побочных явлений. Только один раз были налицо головная боль и быстро прошедшая лихорадка, 2 раза—легкие явления вазомоторизма и 8 раз—слабая экзантема.

Таким образом, по мнению Dreyfus'a, NeoSiSaNa, благодаря его безопасности, следует признать наиболее заслуживающая применения средством для лечения нервного сифилиса. К этому мнению присоединяется и Weber, который применял при табесе дозы от 0,1 до 0,3, а при сифилисе мозга—0,1 и 0,2. При лечении парасифилитических заболеваний NeoSiSaNa, по мнению этого автора, является средством, превосходящим все другие. Zimмерн также отмечает поразительное действие препарата при табесе. Гастрические кризы и ланцинирующие боли проходят очень скоро. Не следует только, по его мнению, применять дозы выше 0,3.

Хотя побочные явления наблюдаются при NeoSiSaNa довольно редко, все же интересно остановиться на причинах таковых и на средствах, которые могли-бы предупредить их. Sternthal и нек. др. полагают, что одной из причин наступления ангионевротического комплекса является сильная концентрация раствора, почему рекомендует применять более разведенные растворы (20—30 к. с.). По Weber'у большую роль здесь играет также скорость прохождения раствора в вену, и, если обращать внимание на крайнюю медленность вырыскивания, то можно избежать неприятных сосудистых явлений. Никогда не следует также забывать о проверке целости ампулы, так как причиной побочных явлений может быть небезупречность препарата в смысле хотя-бы легкого разложения.

Предугадать появление сальварсанного дерматита, конечно, нет возможности, зато можно предупредить серьезные последствия его. Fabry и Wolff полагают, что, лишь только появляются первые предвестники дерматита в форме легкой эритемы, успех достигается кровозвлечением с последующим вливанием 0,3% раствора поваренной соли. Если же кожа уже сильно инфильтрирована, что затрудняет отыскивание кубитальной вены, то остается назначить больному diuretica и местно индифферентную пудру, или мазь и ромашковые ванны. При этом никаких раздражающих мазей! Если тем не менее процесс продолжается, должны быть приняты все меры для предотвращения септических заболеваний кожи и

слизистых, а также бронхита и пневмонии. Необходимо обращать внимание и на почки <sup>1)</sup>. Что касается поздней желтухи, которую изредка отмечают некоторые авторы, то Fabry и Wolff, основываясь на своих многочисленных наблюдениях, относящихся и к прежним препаратам сальварсана, склонны думать, что в наступлении такой желтухи по большей части виноват не препарат, а что сплошь и рядом это есть не что иное, как моноредицив со стороны печени.

Следует ли лечить сифилис одним NeoSiSaNa, или в комбинации с ртутью? Хотя целый ряд выдающихся сифилидологов уже давно отказался от ртути, все же большинство предпочитает по прежнему комбинированный метод лечения. В последние годы получил особенное распространение способ одномоментного внутривенного впрыскивания сальварсана в смеси с ртутью (в одном шприце). Krebs, сделавший в 200 случаях сифилиса 3,000 инъекций NeoSiSaNa и новазурола в форме „Mischiinjection“, полагает, что этот способ во всех стадиях болезни дает такие блестящие результаты, каких при применении других дериватов сальварсана в смеси с ртутью видеть не приходится. Galewsqy, не отрицая, что и новазурол, и циарзал прекрасно смешиваются с NeoSiSaNa и оказывают хорошее действие, все же убежден, что эти одномоментные впрыскивания действуют не так энергично и не дают столь длительного эффекта, как старое комбинированное лечение, — неосальварсан внутривенно и ртуть внутримышечно. Ewening, применявший много раз смеси NeoSiSaNa с ртутью, приходит к выводу, что этот метод лечения дает только временное усиление действия на спирохеты и на реакцию Wassermann'a, и думает, что для амбулаторного лечения этот метод пока непригоден. Sternthal, не являясь противником одновременных впрыскиваний ртути с NeoSiSaNa, все же полагает, что еще требуются обстоятельные исследования по поводу того, действительно ли этот метод лечения имеет преимущества перед старым комбинированным методом лечения. Во всяком случае здесь требуется большая осторожность, и из ртутных препаратов следует предпочитать, по мнению автора, циарзал. Последний препарат рекомендует также и Nagel, но и этот автор думает, что действие ртутно-сальварсанной смеси не быстрее и не длительнее, чем действие, оказываемое ртутью и сальварсаном, применяемыми в форме старого комбинированного лечения.

Сторонники лечения сифилиса одним NeoSiSaNa считают, что введение в организм сразу трех компонентов (As, Ag и Hg) не может быть безразлично для последнего. По их мнению, нет никакой необходимости применять и NeoSiSaNa, и ртуть, так как не может быть никакого сомнения в том, что одним сальварсаном, в особенности содержащим молекулу серебра, достигаются достаточно прочные результаты. Правда, интензивное лечение одним только сальварсаном может повести к возникновению дерматита. Чтобы избежать такового и все же не прибегать к услугам ртути, Fabry считает полезным применение комбинированного лечения. Этот

<sup>1)</sup> В последнее время в качестве лечебного средства против сальварсанного дерматита Hoffmann и Schreuss предложили Natriumthiosulfat.

автор, точно так же, как и Wolff, большей частью комбинирует неосальварсан (914) с NeoSiSaNa. Такое лечение особенно пригодно для больных, уже давно состоящих во второй стадии сифилиса, или для таких, которые отличаются упорно-положительной R. W.

Подводя итоги нашему обзору, можно прийти к следующим выводам:

1. Neosilbersalvarsannatrium, являясь в химическом отношении сочетанием зильберсальварсан-натрия с неосальварсаном (814), отличается от SiSa стойкостью, неокисляемостью, допускающей долгое стояние растворов на воздухе, легкой растворимостью и отличной переносимостью.

2. Препарат, не уступая старому SiSa в терапевтическом отношении, имеет то преимущество перед последним, что допускает применение высоких доз и требует поэтому значительно меньшего числа впрыскиваний.

3. Ангионевротический симптомокомплекс, поразительно часто наблюдающийся при SiSa, при NeoSiSaNa наблюдается крайне редко, и причина его находится, повидимому, в зависимости от концентрации раствора и от степени скорости его прохождения в вену.

4. Отличаясь могучими спирохэтоцидными свойствами и оказывая замечательно быстрое действие на клинические явления сифилиса, NeoSiSaNa прежде всего заслуживает самого широкого применения при abortивном лечении.

5. При сифилисе нервной системы NeoSiSaNa переносится значительно лучше SiSa, соответствует последнему в смысле терапевтических результатов и далеко оставляет позади себя все прежние препараты сальварсана.

6. NeoSiSaNa допускает, благодаря содержащемуся в нем компоненту формальдегидсульфоксилата, смешение с ртутью, в особенности с новазуролом и цварзалом, чем выгодно отличается от арсенобензолов, смеси которых со ртутью с химической точки зрения недоступны.

## ЛИТЕРАТУРА.

- 1) Kolle. D. m. W., 1922, № 1.—2) Binz. Klin. Woch., 1923, № 6.—3) Dub. M. m. W., 1921, № 40.—4) Zimmermann. M. m. W., 1922, № 2.—5) Fabry und Wolff. Med. Klinik, 1922, № 4.—6) Krebs. D. m. W., 1922, № 5.—7) Galewsky. M. m. W., 1922, № 10.—8) Sternthal. D. m. W., 1922, № 14.—9) Hanemann. Med. Klinik, 1922, № 20.—10) Zeller. M. m. W., 1922, № 20.—11) Weber. Derm. W., 1922, № 22.—12) Ziegler. D. m. W., 1922, № 29.—13) Dreyfus. M. m. W., 1922, № 28.—14) Nagel. D. m. W., 1922, № 25.—15) Ewening. D. m. W., 1923, № 3.