

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS
MEDICINOS AKADEMIJA
FARMACIJOS FAKULTETAS
VAISTŲ TECHNOLOGIJOS IR SOCIALINĖS FARMACIJOS KATEDRA

GRETA ČEČKAUSKAITĖ

**Gyvsidabrio junginių, skirtų medikamentinei terapijai Lietuvoje, įvairovės
vertinimas, XIX a. I pusė ir XX a. I pusė**

Magistro baigiamasis darbas

Darbo vadovas

Doc. Dr. V. Gudienė

KAUNAS, 2018

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS
MEDICINOS AKADEMIJA
FARMACIJOS FAKULTETAS
VAISTŲ TECHNOLOGIJOS IR SOCIALINĖS FARMACIJOS KATEDRA

TVIRTINU:

Farmacijos fakulteto dekanas

**Gyvsidabrio junginių, skirtų medikamentinei terapijai Lietuvoje, įvairovės
vertinimas, XIX a. I pusė ir XX a. I pusė**

Magistro baigiamasis darbas

Darbo vadovas
Doc. dr. Vilma Gudienė _____
Data: (parašas)

Darbą atliko
Magistrantas(-ė)
Greta Čečkauskaitė _____
Data: (parašas)

Recenzentas
Data: _____
(parašas)

KAUNAS, 2018

TURINYS

SANTRAUKA.....	4
SUMMARY.....	6
1. SANTRUMPOS.....	8
ŽODYNAS.....	9
2. ĮVADAS.....	10
3. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI.....	12
4. LITERATŪROS APŽVALGA.....	13
4.1. Gyvsidabrio junginių klasifikacija ir pritaikymas medicinoje.....	13
4.1.1. Paracelso teorija.....	14
4.2. Gyvsidabrio junginių toksiškumas, antimerkurializmas.....	15
4.2.1. Toksiškumas.....	15
4.2.2. Antimerkurializmas.....	16
4.3. Terapija gyvsidabrio junginiais XIX a.....	17
4.4. Gyvsidabrio junginiai Lietuvos medicinos praktikoje.....	19
4.4.1. Gydymas gyvsidabrio preparatais.....	19
4.4.2. Gyvsidabrio preparatai užregistruoti receptų knygose XIX a. I pusėje – XX a. I pusėje.....	20
4.5. Požiūrio į terapiją gyvsidabrio junginiais kaita, XIX a. – XX a.....	22
4.6. Mokslinės diskusijos apie gyvsidabrio poveikį žmogaus organizmui.....	23
5. TYRIMO METODIKA.....	25
6. REZULTATAI.....	30
6.1. Vaistų taksosė, receptų ir nuodų knygose minimi gyvsidabrio junginiai.....	30
6.2. K. Buinevičiaus „Vidaus ligų klinikos vadovėlyje“ minimi gyvsidabrio junginiai.....	35
6.3. 1939 m. leidiniuose „Medicina“ gydymui rekomenduotų gyvsidabrio preparatų terapijos analizė.....	37
7. REZULTATŲ APTARIMAS.....	41
8. IŠVADOS.....	43
9. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS.....	44
10. LITERATŪROS IR ŠALTINIŲ SĄRAŠAS.....	45
PRIEDAI.....	51

SANTRAUKA

G. Čečkauskaitės magistro baigiamasis darbas „Gyvsidabrio junginių, skirtų medikamentinei terapijai Lietuvoje, įvairovės vertinimas, XIX a. I pusė ir XX a. I pusė” Mokslinis vadovas doc. Dr. V. Gudienė; Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Farmacijos fakulteto Vaistų technologijos ir socialinės farmacijos katedra. - Kaunas.

Tyrimo tikslas: Įvertinti vaistų su gyvsidabrio junginiais, skirtų medikamentinei terapijai Lietuvoje, įvairovę XIX a. I pusėje ir XX a. I pusėje

Tyrimo uždaviniai: Palyginti kokie gyvsidabrio junginiai minimi 1825 m., 1924 m., 1939 m. vaistų kainynuose ir nustatyti, kurie iš jų buvo dažniausiai taikyti medicinos praktikoje XIX a. I pusėje ir XX a. I pusėje; įvertinti publikacijų apie terapiją gyvsidabrio preparatais turinį profesiniame gydytojų žurnale “Medicina” 1939 m.; išanalizuoti prof. K. Buinevičiaus *Vidaus ligų vadovėlio* turinį ir nustatyti kokių ligų gydymui ir kokie gyvsidabrio preparatai buvo rekomenduojami.

Metodika: Tyrimas atliktas naudojant istorinį lyginamosios analizės ir turinio analizės metodus.

Rezultatai: Palyginus XIX a. pirmos pusės ir XX a. pirmos pusės vaistų kainynus nustatyta, jog didžiausias gyvsidabrio junginių asortimentas siūlomas 1939 m. vaistų kainyne. Lyginant to paties laikotarpio receptų knygų duomenis nustatyta, jog XIX a. pradžioje ir XX a. pradžioje gyvsidabrio junginiai sudarė 6 - 24proc. visų išrašomų cheminių junginių, vėliau ši dalis sumažėjo daugiau nei dvigubai - iki 2 - 2,5proc. Ištyrus K. Buinevičiaus „Vidaus klinikos vadovėlį“ pastebėta, kad gyvsidabrio preparatai rekomenduoti 14os skirtingų ligų gydymui, paminėta 11 skirtingų gyvsidabrio junginių. 1939 m. periodiniame leidinyje „Medicina“ rasta, kad gyvsidabrio junginiai buvo rekomenduoti gydymui 4 kartus: 2 aprašyti atvejai - sifilio gydymas, 1 - helmintozės (čia kalomelis derinamas su santoninu), 1 - karpų gydymas.

Išvados: Nustatyta, jog XX a. viduryje gyvsidabrio junginių asortimentas platesnis nei XIX a. pradžioje ir XX a. pradžioje. Daugiausiai tiriamųjų šaltinių paminėtas preparatas buvo *hydrargyrum metallicum* ir *calomel*. XX a. viduryje gyvsidabrio junginiai sudarė daugiau nei dvigubai mažesnę dalį visų išrašomų cheminių junginių, lyginant su XIX a. I puse – XX a. pirma puse. Profesinį gydytojų žurnalą “Medicina” 1939 m. lyginant su ankstesnių metų leidiniais, daroma išvada, jog beveik įpusėjus XX a.

gyvsidabrio junginiai vis dar išlieka kaip vieni iš pagrindinių preparatų sifilio gydymui (derinyje su salvarsanu). Remiantis K. Buinevičiaus „Vidaus klinikos vadovėlio“ medžiaga galima teigti, kad XX a. pirmoje pusėje gyvsidabrio junginių įvairovė plati, jie vis dar rekomenduojami gydant įvairaus pobūdžio ligas - 11 skirtingų preparatų buvo rekomenduoti kvėpavimo, virškinimo, odos bei sisteminių susirgimų gydymui. Dažniausiai rekomenduotas junginys - kalomelis.

SUMMARY

Čečkauskaitė G. Evaluation of the variety of mercury medications in Lithuania, during the first half of 19th and first half of 20th centuries, master's thesis/ scientific supervisor doc. dr V. Gudienė; Department of Pharmaceutical Technology and Social Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Lithuanian University of Health Sciences. - Kaunas, 2018

The aim of the research is to evaluate variety of medicines, that contains mercury compounds and was used for medical therapy in Lithuania during the first half of the 19th century and the first half of the 20th century.

Tasks of the research are to compare which medicines were mentioned in prices lists and to identify which ones were most commonly used in therapy practice during the first half of 19th and first half of 20th centuries; to evaluate publications about mercury medicines in periodical medical journal "Medicina" (1939); to analyse the content of K. Buinevičius „Vidaus ligų vadovėlis“ and to identify for what kind of diseases medications were offered.

Methodology: The historical comparative analysis and content analysis was used for the research.

Results: By comparing 19th century (1825) and the first side of 20th century (1924 and 1939) drugs prices lists was noticed that 1939 publication contains more medicines than 1825 and 1924 prices lists, but most of the medicines were in all of them. When comparison of prescription books was made, the results showed that during the first half of the 19th century and at the beginning of the 20th century, amount of mercury compounds reached 6 - 24%. of all all chemical substances, that were prescribed. And till the middle of 20th century percent decreased to 2 - 2,5%. Research showed that in Lithuania the most popular medications, that contains mercury, were *calomel*, elemental mercury and yellow mercury oxide. As it could be seen from periodical publication „Medicina“ and K. Buinevičius „Vidaus klinikos vadovėlis“, during the first half of the 20th century drugs variety depends on many factors. Also it can be said, that mercuric drugs were still popular at that time, especially for syphilitic disease.

Conclusions: During 19th century and at the beginning of the 20th century amount of mercury compounds (compared with all chemical compounds that were prescribed) was more than two times higher than in the 20th century. There were great variety of medicines that contained mercury, but the most

commonly mentioned were *hydrargyrum metallicum* and *calomel*. In methodical books most common medication, that contained mercury was *calomel*. Mercury compounds haven't lost their's popularity till the middle of 20th century.

1. SANTRUMPOS

Ac. (acidum) - rūgštis

Aq.d. (aqua destillata) – distiliuotas vanduo

CNS - centrinė nervų sistema

JAV - Jungtinės Amerikos valstijos

LU - Lietuvos universitetas

m. – metai

MF - medicinos fakultetas

proc. – procentai

PSO – pasaulio sveikatos organizacija

VDU - Vytauto didžiojo universitetas

VU - Vilniaus universitetas

WR (Wassermann test) - antikūnių testas, atliekamas įtariant sifilį

ŽODYNAS

Albus - baltas

Depuratum - išgrynintas

Krupas - laringotracheobronchitas, t.y. pasikartojanti ūmi kvėpavimo takų uždegiminė liga

Levigatum - slidus

Mite - lengvas

Panacea - viską gydantis

Permuriatas - sublimatas

Praecipitatus - nusodintas

Ruber; rubrum - raudonas

Sublimatus corrosivus - aštrus sublimatas

Timerozalis - gyvsidabrio karboksifenil-tio-etil natrio druska

Vapore paratum - pagamintas sublimacijos būdu

Via humida paratum - paruoštas drėgnuoju būdu

Viridis - žalias

2. ĮVADAS

Šiandien vertinamos kaip toksiškos medžiagos skystasis metalas gyvsidabris ir jo junginiai XIX-XX a. I pusėje buvo dažnai skiriami įvairių ligų gydymui. Gyvsidabrio junginiai buvo išrašomi sifiliu ir kitomis infekcinėmis ligomis sergantiems, taip pat odos ligų gydymui, parazitų naikinimui ir kitais atvejais. Tobulėjant medicinai pastebta, kad terapija su gyvsidabrio junginiais sukelia daugiau žalos nei naudos ir jau XIX a. pabaigoje pradėta ieškoti alternatyvų, tačiau to meto priemonės taip pat pasirodė esančios nepakankamai efektyvios. Ir tik XX a. pirmoje pusėje įsigalėjus vaistų sintezei, gyvsidabrio junginių skyrimo ir vartojimo dažnis ėmė mažėti.

Iki šiol Lietuvoje mažai tyrinėta ir įvertinta, kaip keitėsi terapija naudojant vaistus su gyvsidabriu. Šiame tyrime palyginta, kokios medžiagos su gyvsidabriu buvo skiriamos pacientams Lietuvoje XIX a. pirmoje pusėje ir XX a. pirmoje pusėje, nustatyta kokie gyvsidabrio junginiai buvo išrašomi pacientams dažniausiai, aptartas jų toksiškumas.

Atliekant tyrimą buvo analizuota XIX a. pirmos pusės – XX a. pirmos pusės vaistų kainynų, taip pat receptų ir nuodų knygų turinys, atskleidžiant gyvsidabrio junginių išrašymo dažnį. Darbe pateikti palyginimai, kokią cheminių vaistų dalį sudarė gyvsidabrio junginiai skirtingais istoriniais periodais. Taip pat buvo tiriami 1928 - 1930 m. Kazimiero Buinevičiaus „Vidaus ligų klinikos vadovėlio“ ir 1939 m. profesinio periodinio leidinio „Medicina“ tekstai, atskleidžiantys kokių ligų gydymui buvo rekomenduojami gyvsidabrio junginiai. Taikant istorinį tyrimo metodą, taip pat lyginamosios ir turinio analizės metodus, šaltiniuose pateikta informacija buvo palyginta, įvertinta ir apibendrinus gautus rezultatus nustatyta, kaip Lietuvoje kito terapija gyvsidabrio junginiais XIX a. pirmoje ir XX a. pirmoje pusėje.

Temos aktualumas: Istoriografijoje dažnai minimi faktai apie pacientų gydymą gyvsidabriu, tačiau iki šiol nebuvo atlikta tyrimų, palyginančių kokie gyvsidabrio junginiai oficialiai buvo pripažinti tinkamais gydymui, kokius iš jų gydytojai dažniausiai išrašydavo savo pacientams, kaip kito gyvsidabrio vaistų asortimentas XIX a. I pusėje ir XX a. I pusėje Lietuvoje.

Tyrimo problema: Gyvsidabrio junginiai, ilgai naudoti medicinos praktikoje, pacientams atnešė didesnę žalą nei naudą, tačiau, nepaisant pastebėto toksinio poveikio, jie buvo vartojami iki XX a. vidurio.

Praktinė reikšmė: Šis darbas padės atskleisti terapijos praktikoje naudotų gyvsidabrio junginių įvairovę XIX a. pirmoje ir XX a. pirmoje pusėje, medikamentinio gydymo ypatumus gyvsidabrio preparatais skirtingais laikotarpiais, prisidės prie mokslo istorijos tyrinėjimų.

3. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Darbo tikslas: Įvertinti vaistų su gyvsidabrio junginiais, skirtų medikamentinei terapijai, įvairovę XIX a. I pusėje ir XX a. I pusėje.

Darbo uždaviniai:

1. Palyginti kokie gyvsidabrio junginiai minimi 1825 m., 1924 m., 1939 m. vaistų kainynuose ir nustatyti, kurie iš jų buvo dažniausiai taikyti medicinos praktikoje XIX a. I pusėje ir XX a. I pusėje.
2. Išanalizuoti Kazimiero Buinevičiaus *Vidaus ligų vadovėlio* turinį ir nustatyti, kokius gyvsidabrio preparatus ir kokių ligų gydymui rekomenduota skirti ligoniams.
3. Įvertinti publikacijų apie terapiją gyvsidabrio preparatais turinį profesiniame gydytojų žurnale "Medicina" 1939 m.

4. LITERATŪROS APŽVALGA

4.1. Gyvsidabrio junginių klasifikacija ir pritaikymas medicinoje

Europos medicinos praktikoje gyvsidabris, jo druskos ir kiti junginiai buvo naudojami apie 500 metų. Remiantis literatūros duomenimis, gyvsidabrio junginiai dažniausiai buvo skiriami infekcinių ligų, ypač sifilio, taip pat odos susirgimų gydymui. Dažniausiai gyvsidabris minimas kaip vaistas nuo sifilio, tačiau gydytojai juos skyrė ir kitų venerinių susirgimų atvejais, taip pat kovodami su helmintais. Vaistai su gyvsidabriu buvo išrašomi ir išoriniam, ir vidiniam vartojimui (1).

Gyvsidabris ir jo junginiai klasifikuojami į šias pagrindines tris grupes: elementinis gyvsidabris, neorganinės druskos, organinės druskos (2). Elementinis gyvsidabris tai skystasis metalas, rečiau naudotas medicinos praktikoje, dažniau naudotas įvairiuose prietaisuose (termometruose, barometruose ir kt.). Dažniausiai gyvsidabris sutinkamas neorganinių junginių pavidalu - cinoberis (HgS, gyvsidabrio sulfidas), kalomelis (HgCl, gyvsidabrio chloridas) ir kt. Organinis gyvsidabris egzistuoja katijonų (metilo ir etilo gyvsidabrio) forma. Nuodingiausia gyvsidabrio forma - dimetilgyvsidabris ((CH₃)₂Hg), tai stipriausias žinomas neurotoksinas (3).

Gyvsidabrio junginių pritaikymas medicinos bei chemijos srityse siekia antikos laikus (4). Cinoberis (HgS) buvo žinomas senovės Egipte bei Kinijoje. Graikų filosofai Aristotelis ir Empedoklas IV ir V amžiuje prieš Kristų, pristatė keturių elementų (žemės, vandens, oro ir ugnies) idėją ir ši teorija pasauliui suteikė viltį jog metalus galima paversti auksu. Arabams išstobulinus alchemijos teoriją, jie pristatė naujai atrastus cheminius junginius, tarp kurių buvo ir gyvsidabrio sublimatas (HgCl₂), taip pat įvairios druskos, rūgštys, šarmai bei metalų oksidai (4). Šiam metalui gyvsidabrio vardą suteikė Aristotelis, dėl būdingos charakteristikos (tai mobilus sidabro baltumo metalas, skystas kambario temperatūroje) (5).

Yra išlikusių įrodymų, jog gyvsidabris buvo naudojamas etno – medicinoje, religinių apeigų metu ir spiritizmo praktikoje Kinijoje bei Indijoje. Gyvsidabrio liekanų buvo rastos Egipto kapavietėse, kuriose kūnai buvo palaidoti 1500 m. prieš Kristų. Šis metalas ir jo junginiai buvo ypač populiarūs senovės kinų medicinoje ir iš rūdų išskirtas cinoberis (HgS) ir kalomelis (HgCl) buvo naudojami gydymui. Kalomelis naudotas gaminant pigmentus, kosmetiką, muilus ir laisvinamuosius vaistus. Kinų imperatorius Shen Nung, vadinamas kinų medicinos tėvu, kinų vaistingųjų augalų sąvado *Materia Medica* autorius, 2735 m. pr. Kr.

įrašė gyvsidabrių į sudarytą vaistų sąrašą. 210 m. pr. Kr. Imperatoriui Qin Shihuang buvo paskirtas vaistas, turėjęs suteikti jam amžiną gyvenimą, sudarytas iš nefrito ir gyvsidabrio. Deja poveikis pasirodė priešingas ir imperatorius mirė (3). Azijoje gerai žinomas gyvsidabris Europoje populiarėjo tik Renesanso epochoje. Jo gydomąsias savybes aprašė ir medicinos praktikoje kaip efektyvų vaistą taikė garsus to meto gydytojas, filosofas, tyrėjas Paracelsas.

4.1.1. Paracelso teorija

Paracelsas (1493–1541) - sifilio gydymo gyvsidabrio junginiais pradininkas Europoje. Paracelsas aiškino, kad sifilį sukelia nematomos dalelės, kurios pernešamos iš vienos kūno dalies į kitą, o didelės dozės gyvsidabrio veikia diuretiškai ir su gausiu šlapimo kiekiu pašalinamas ir kenksmingasis sifilio sukėlėjas. Apie mikroorganizmų egzistavimą sužinota tik po kelių šimtmečių, bet ši Paracelso išsakyta mintis apie ligą pernešančius sukėlėjus, atrodo gana pažangi (1,6).

1905 m. Karaliaučiaus universiteto mokslininkams Fricui Šiaudiniui (Fritz Richard Schaudinn - lietuvių kilmės vokiečių mokslininkas) bei Erich Hoffmann atradus, jog sifilį sukelia bakterija *Treponema pallidum*, dar žinoma kaip *Spirochaeta pallida* - blyškioji spirocheta (už šį atradimą jie buvo apdovanoti Nobelio premija) (7), tapo aišku, kad gyvsidabrio junginiai jos sunaikinti negalėjo, o padidėjusi diurezė buvo tik šalutinis gyvsidabrio preparatų poveikis. Tačiau net ir po šios bakterijos atradimo, daugumoje knygų ir toliau buvo rekomenduojama sifilį gydyti gyvsidabrio junginiais, kadangi joks veiksmingas gydymo būdas nebuvo atrastas (1,6).

Paracelsas teigė, jog norint nugalėti pavojingas ligas (kurios atsiranda dėl organizmo skysčių disbalanso) reikia naudoti labiausiai nuodingas medžiagas ir tokiu būdu “ligas užnuodyti”. Jam pradėjus eksperimentuoti su sunkiaisiais metalais, to meto žinios apie juos buvo labai ribotos, nebuvo periodinės cheminių elementų lentelės, deguonis, kaip elementas, dar nebuvo atrastas ir buvo neaišku kaip veikia žmogaus kraujotakos sistemą. Paracelsas tikėjo jog materiją sudaro gyvsidabris, siera ir druska. Pasak jo, yra trys rūšys ligų ir trys rūšys vaistų, svarbu kad gydytojai gyvsidabrio ligoms gydyti skirtų gyvsidabrių, druskos ligoms - druska, o sieros ligoms - sierą. Tačiau pastebėjo, jog didesni gyvsidabrio kiekiai nuodingi ir siūlė gydytojams sumažinti dozes, nes “gydytojai žudo pacientus gyvsidabriu greičiau, nei tai padaro sifilis” (8).

Europoje gyvsidabris vis labiau populiarėjo kaip preparatas, skirtas sifilio gydymui. Žymus Škotijos terapeutas William'as Cullen'as (1710 - 1790) ir kiti tuometiniai gydytojai pastebėjo kaip efektyviai išoriškai naudojamas gyvsidabris gydo lytinių organų opas, sukeltas venerinių susirgimų. Tačiau toksikologas, homeopatijos teorijos kūrėjas Samuelis Hahnemannas įrodė jog tokie ligos požymių išnykimai nepašalina pačios ligos, o tik paslepia ją ir vėliau liga pastebima jau antros ar trečios stadijos metu. Dauguma gydytojų painiojo antrinės stadijos sifilio požymius su apsinuodijimo gyvsidabriu požymiais (8).

4.2. Gyvsidabrio junginių toksiškumas, antimerkurializmas

4.2.1. Toksiškumas

Gyvsidabrio toksiškumas pastebėtas dar antikos laikais. Antikinėje Graikijoje gyvsidabri naudojo gaminant veidrodžius ir nepaisant to, kad juos gaminantys meistrai mirdavo nesulaukę nei trisdešimties metų, tapti šios gildijos nariu buvo laikoma didele privilegija. (8,9),

Jau nuo antikos laikų buvo pastebėti tam tikri simptomai, pasireiškiantys žmogaus organizmui reaguojant į gyvsidabrio garus - tai eretizmas (padidėjęs jautrumas), tremoras ir gingivitas. Šiuo metu jau žinomi ir aprašyti detalūs apsinuodijimo gyvsidabriu simptomai, tai pykinimas, vėmimas, skausmas gerklėje ir stemplėje, jaučiamas metalo skonis burnoje, ant dantėnų kraštų pastebimos juodai melsvos juostelės, pacientą kankinantis spazminis kosulys, pastebimi inkstų funkcijos pokyčiai. Dėl poveikio centrinei nervų sistemai gali sutrikti kalba, klausa, rega taip pat elgesys, atsiranda kognityviniai pokyčiai (4,5).

Gyvsidabrio junginius galima skirstyti į neorganinius ir organinius. Didžiausiu toksiškumu pasižymi organiniai junginiai, elementinis gyvsidabris bei divalenčio gyvsidabrio junginiai. Dėl vienvalenčio gyvsidabrio toksiškumo iki šiol abejojama - nėra aišku ar jis kaupiasi organizme. Tačiau gyvsidabrio toksiškumas kiekvienam asmeniui pasireiškia individualiai. Apsinuodijimo simptomų įvairovę nulemia tokie veiksniai kaip amžius, mityba, lytis, tai ar asmuo anksčiau yra turėjęs kontaktą su gyvsidabriu. Literatūroje nurodoma, kad žmogui mirtina doze - 1g gyvsidabrio druskos (10).

Gyvsidabris patekęs į organizmą garų pavidalu (įkvėpus) gerai absorbuojamas iš alveolių į kraujotaką (jo absorbuojama apie 80 proc.), tačiau išgėrus skystojo gyvsidabrio jis beveik neabsorbuojamas. Elementinis gyvsidabris toksiškai veikia organizmo ląsteles, jis modifikuoja baltymų tretines ir ketvirtines struktūras. Jis gali veikti į receptorius, jonų kanalus, intraląstelinius signalus. Pagrindinė gyvsidabriui jautriausia organizmo sistema - CNS. Taip pat šis metalas veikia periferinių nervų funkcijas, inkstų funkciją, imuninę ir endokrininę sistemas bei raumenis. Apsinuodijus gyvsidabrio garais pirmiausiai paveikiami plaučiai, lėtinių apsinuodijimų metu labiausiai paveikiama CNS (10).

Per os į skrandį patekusių divalenčio gyvsidabrio druskų organizmas absorbuoja jų apie 2proc. Šios druskos patekusios ant odos, lengvai prasiskverbia pro odą ir absorbuojasi organizme. Absorbiciją nulemia druskų koncentracija ir odos būklė. Tyrimai su gyvūnais atskleidė, kad užtepus gyvsidabrio chlorido ant odos po 5 valandų 8 proc. medžiagos buvo absorbuota (10).

Organinis gyvsidabrio junginys metilgyvsidabris yra stiprus neurotoksinas, pirmiausiai pažeidžiantis smegenų audinius. Smegenys žalojamos selektyviai, suaugusiems pirmiausiai pažeidžiamos smegenėlės bei regos žievė. Didesnės metilgyvsidabrio dozės gali paveikti ir besivystančias vaisiaus smegenis, trikdyti jų natūralų vystymąsi (4,5). *Per os* patekus metilgyvsidabriui, jis absorbuojamas iš virškinamojo trakto į kraujotaką net 90 proc. Be to metilgyvsidabris didina miokardo infarkto riziką (2).

4.2.2. Antimerkurializmas

Pirmieji kritikai savo pastabas apie gyvsidabrio toksiškumą paskelbė praėjus vos keliems metams nuo gyvsidabrio vaistų įdiegimo medicinos praktikoje. Augant gyvsidabrio vaistų populiarumui, vis labiau daugėjo ir prieštaraujančiųjų tokiam gydymui, to pasekoje išsivystė antimerkurialistinis judėjimas. Ulrich Von Hutten (1488–1523) buvo vienas žymiausių kritikų ir daugiausiai įtakos padariusių kovoje prieš gyvsidabrio naudojimą terapijoje. Jis buvo gydytas gyvsidabriu ir patyrė apsinuodijimo simptomus, kaip jis pats teigė - dėl tokios terapijos neteko danties. Šio kritiko protestas prieš gyvsidabrį buvo išdėstytas jo straipsnyje 'De Morbo Gallico' 1519 m. Von Hutten'as aprašė ką gali sukelti apsinuodijimas gyvsidabriu - stomatitą, dantų iškritimą, gastroenteritą, seilėtekį, oliguriją, pneumonitą (1). 1750 m. kai kurie kolonizuotų valstybių gydytojai pasisakė prieš tokį pavojingą gydymą. Nors dar pora šimtų metų anksčiau, Paracelsas skatino gydytojus mažinti gyvsidabrio dozes, 1826 m. dėka Samuelio Hahnemanno ir jo sukurtos homeopatijos populiarėjimo, dauguma europiečių pradėjo pasisakyti prieš gydymą gyvsidabriu. Prancūzų gydytojas Pierre Bretonneau (1778-1862) pastebėjo jog vietiskai

naudojamas gyvsidabris sukelia panašias opas kaip ir sifilis. 1837 m. John Hunteris pareiškė jog gyvsidabrio preparatai sukelia reumatui būdingus simptomus, sunkina paciento būklę (8).

Nepaisant pavienės kritikos gyvsidabris ir toliau buvo skiriamas gydymui, ypač žaibiškai plintančiam sifiliui. Kitų priemonių kovoti su šia liga nežinota. XIX a. dėl plataus gyvsidabrio naudojimo medicinoje, antimerkurializmo judėjimas taip pat tolygiai stiprėjo, buvo ieškoma mažiau kenksmingų gydymo būdų. Rothstein'as teigė jog 1830 m. ir 1840 m. kai kurie gydytojai drąsiau kritikavo agresyvius gydymo metodus, tačiau susidūrė su likusios medicinos bendruomenės pasipriešinimu. 1847 m. vienas iš gydytojų aprašė gyvsidabrį kaip "pavojingą, kartais mirtiną" vaistą, tačiau teigė, kad jis visgi yra veiksmingas, tik skiriamas netinkamomis dozėmis (8).

XIX a. britų rašytojai C. R. Drysdale'as, S. O. Habershow'as, J. Hamiltona'a ir A. Mathias taip pat aprašė gyvsidabrio perdozavimo požymius bei sukeliamas nepageidaujamas organizmo reakcijas. Mikrobiologijos, serologijos ir biomedicinos mokslai vėliau patvirtino iki tol buvusius empirinius teiginius apie gyvsidabrio sukeltus nepageidaujamus poveikius (1).

4.3. Terapija gyvsidabrio junginiais XIX a.

Gyvsidabrio populiarumas medicinoje XIX a. vis didėjo. Kalomelis buvo skiriamas beveik kiekvienam pacientui sergančiam sifiliu. Neretai skiriamas ir sergantiesiems kitomis infekcinėmis ligomis, rekomenduotas naudoti kaip laisvinamasis ir kaip antihelmininis preparatas vaistas (5). Kalomeliu, dažniausiai išrašomam drauge su opijum, buvo gydoma dizenterija (11). XIX a. šis preparatas buvo naudojamas daugelio infekcinių ligų terapijoje. Pavyzdžiui, gydant difteriją kalomelis taip pat buvo skiriamas su opijum, kuris, kaip manoma, mažindavo seilėtekį, sukeltą kalomelio, ir veikdavo raminančiai. Ypač pabrėžiama tokio derinio nauda gydant vaikus. Kalomelis buvo išrašomas sergantiems pneumonija, pleuritu, dėmėtąja šiltine, skarlatina, krupu, vidurių šiltine, geltonąja šiltine. Jis buvo skiriamas kartu su Pietų Amerikos augalo Jalapa nuoviru. To meto gydytojai, humoralinės patologijos sekėjai manė, kad toks derinys skatino tulžies pertekliaus pašalinimą. Esant poliežuviniams kraujavimams, kalomelis buvo

skiriamas manant, kad tai yra vėsinanti medžiaga, o kraujas - karštas skystis, taigi kraujui leidžiama pasišalinti ir skiriamas kalomelis (12).

Taip pat šis preparatas įėjo į miltelių, skirtų vaikams valyti dantis, sudėtį (5). Dėl plataus gyvsidabrio ir gyvsidabrio chlorido naudojimo vaikams skirtuose dantų milteliuose, kilo vaikų ligos, žinomos kaip Akrodinija, epidemija, kuri plito iki 1950 m., kuomet gyvsidabris buvo pripažintas šios ligos priežastimi (4). Tik tuomet kalomelis buvo išimtas iš šių miltelių sudėties (3,4). XIX a. pr. buvo tikima, kad gyvsidabris skatina žarnų peristaltiką. Nebuvo atsižvelgiama netgi į tai, kad kai kuriais atvejais dėl gyvsidabrio žarnos įtrūkavo ir pacientai mirdavo dėl sukeltos infekcijos. XIX a. taip pat buvo pristatyti organinio gyvsidabrio produktai - alkilgyvsidabris, fenilgyvsidabris ir kt (5).

Kraujo nuleidimo XIX a. antroje pusėje jau buvo atsisakyta, tačiau gydymas stipriais medikamentais (ypač gyvsidabriu) vis dar buvo labai populiarus (5). Gydymo metodai nuo Paracelso laikų mažai kito, keitėsi tik skiriamų preparatų dozės (13).

1874 m. Detroite vykusiame simpoziume buvo apžvelgtas gydymas gyvsidabrio preparatais ir pastebėta, kad gydytojai vengia atsakomybės dėl šio gydymo padarinių ir teigia nesantys atsakingi už nei vieną gyvsidabrio sukeltą mirtį (13).

1889 m. Jungtinių Amerikos Valstijų farmakopėjoje aprašyta 11 gyvsidabrio junginių bei skystasis gyvsidabris. Grynas gyvsidabris aprašomas kaip diuretikas ir stimulantas ir rekomenduojama jį skirti gydant lėtinius gleivinių bei membranų uždegimus, sergant lėtiniu meningitu, bronchitu, pleuritu, pneumonija, dizenterija, reumatų bei kitomis ligomis. Taip pat rekomenduojama skirti sergant hidrocefalija, hidrotoraksu, ascitais, vandenlige, tam tikromis karštinėmis. Tačiau minimi ir šalutiniai gyvsidabrio poveikiai. JAV farmakopėjoje aprašytas gyvsidabrio ir amoniako tepalas. Gyvsidabrio ir kreidos mišinys - aprašomas kaip silpnesnio poveikio vaistas, skiriamas vaikams, kuriems sumažėjus tulžies sekrecija. Lengvasis gyvsidabrio chloridas (kalomelis) - populiariausias iš visų gyvsidabrio preparatų, būdavo skiriamas kaip laisvinamasis, antihelmintinis vaistas, sekrecinių funkcijų stimulantas. Gyvsidabrio cianidas kartais buvo skiriamas gydant sifilį, nes nesukelia epigastriumo skausmo, priešingai nei kiti gyvsidabrio preparatai (14) Raudonasis gyvsidabrio jodidas (divalentis- natūraliai α formoje raudonas, pakaitinus virš 126°C keičia sferinę struktūrą į β ir geltonuoja) - stipresnio poveikio preparatas, skirtas sifilio gydymui, sifilio sukeltų reumatinių skausmų malšinimui, rekomenduotas išoriniam naudojimui. Žaliojo gyvsidabrio jodidas (vienvalentis) - pažengusio sifilio gydymui. Geltonasis gyvsidabrio oksidas (divalentis) - lokaliai,

tepalų pavidalu, akių ligų gydymui. JAV farmakopėjoje rašoma, kad raudonasis gyvsidabrio oksidas (divalentis) būtų tinkamas vaistas akių ligų gydymui, tačiau tam nerekomenduojamas, nes jo sudėtyje yra dalelių aštriomis briaunomis, kurios gali pažeisti akį, todėl naudotas tik tepalas arba milteliai atsivėrusių opų gydymui. Geltonojo gyvsidabrio tepalas buvo užtepamas arba milteliai užbarstomi ant opų kraštų. Geltonasis gyvsidabrio subsulfatas - stiprus emetikas, naudotas gydant raupsus, liaukų obstrukcijas, lėtinį sėklidžių padidėjimą, krupą (laringotracheobronchitas, t.y. pasikartojanti ūmi kvėpavimo takų uždegiminė liga). Raudonasis gyvsidabrio sulfidas (cinoberis) - daugiausiai rekomenduotas sifilio gydymui, vartojamas įkvėpiant jo garus. Tokia terapija neabejotinai buvo labiausiai žalojanti žmogaus organizmą. Buvo rekomenduojama mažoje patalpoje užberti cinoberio ant raudonai įkaitintos geležies ir įkvėpti išsiskiriančius garus. Taip į organizmą patekdavo sieros rūgšties garai bei gyvsidabrio garai, šis derinys sukeldavo stiprų dirginimą paciento plaučiams. Kaip „labiau tinkama medžiaga“ garų įkvėpimui buvo rekomenduotas juodasis gyvsidabrio oksidas (vienvalentis) (15). Toks kvėpavimas gyvsidabrio garais galėjo pacientui sukelti oksidacinius pažeidimus, mitochondrijų disfunkciją, ląstelių mirtį (16), toksiškai veikti nervinius audinius (pastebimi pokyčiai asmens elgesyje bei kognityviniai pakitimai), inkstus, imuninę sistemą (4,5).

4.4. Gyvsidabrio junginiai Lietuvos medicinos praktikoje

4.4.1. Gydymas gyvsidabrio preparatais

Nuo Renesanso epochos gyvsidabris tapo vienu iš dažniausiai skiriamų gydymui cheminių vaistų visoje Europoje, suprantama, dažniausiai gydytojai jį skirdavo sifilio gydymui, taip pat įvairioms karštinėms bei edemoms. Taip pat gyvsidabrio preparatai populiarėjo kaip detoksikantas, skysčius bei šlapimą varantis preparatas. Pirmieji gyvsidabrio panaudojimo atvejai Lietuvos istoriniuose šaltiniuose užfiksuoti dar Renesanso epochoje. Kaip rašė amžininkai, Lietuvos didikas M. Radvila Juodasis (1515-1565) gydėsi gyvsidabrio tepalu ir dėl jo toksinio poveikio mirė. Sakoma, kad kankinamas podagros skausmų, Radvila Juodasis paklausė gydytojo patarimo ir išsitėpė kūną gyvsidabrio tepalu (17). Kiti šaltiniai nurodo priešingai, kad didikas nepaklausė gydytojo perspėjimo ir pats nusprendė gydytis gyvsidabrio tepalu, o Raimonda Ragauskienė savo monografijoje abejoja ar nuo šios, šaltiniuose aprašytos priežasties, mirė Radvila. Autorė savo knygoje aptarė tam prieštaraujančius antropologinių tyrimų rezultatus ir rašė: „Ieškant sunkiųjų metalų

kauluose ir tai siejant su istoriniais duomenimis dėl M. Radvilos Juodojo naudoto gyvsidabrio, padidėjusios šio metalo koncentracijos nerasta“ (18). Nepaisant to, kad tikslaus atsakymo apie mirties priežastį nėra, šaltiniai aiškiai patvirtina, kad XVI a. vaistai su gyvsidabriu jau buvo naudojami gydymui. Plintant sifiliui tai buvo bene vienintelis vaistas šiai ligai gydyti ir XIX a. jis tapo nepakeičiamu vaistu įvairių infekcinių ir odos ligų gydymui.

Lietuvos medicinos mokslo istorija neatsiejama nuo žymaus Vilniaus universiteto profesoriaus bei gydytojo J. Franko (1771 - 1842), vadovavusio VU Medicinos fakulteto Patologijos katedrai. Šio profesoriaus dėka buvo įkurta Vilniaus medicinos draugija (1805 m.), Vakcinacijos, Motinystės institutai. J. Frankas teikdavo pagalbą tiek pasiturintiems, tiek ir neturtingiems ligoniams (19,20), keliolika jo, kaip gydytojo, praktikos atvejų aprašyta jo atsiminimų knygoje „Atsiminimai apie Vilnių“. Čia jis mini ir terapiją gyvsidabrio vaistais. Pavyzdžiui, pacientui sergant cholera, karščiuojant ir gausiai prakaituojant buvo skirtas į vidų kalomelis kaip prakaitavimą skatinanti priemonė (tai kad kalomelis buvo skiriamas sergantiesiems cholera patvirtinama ir Vytauto Siudiko disertacijoje (21)). J. Frankas rašo, kad pasiutlige (hidrofobija) sergantis pacientas buvo gydomas nuleidžiant kraują ir skiriant gyvsidabrį bei opijų. Sirgusiam skarlatina, kurios pasekmė - kaukolėje, odos ląstelių audinyje bei plaučiuose susikaupęs skystis, buvo skirta dėlių terapija, kalomelis, rusmenės lapų antpilas. Lėtinis smegenų uždegimas, kuriam būdingas ir serozinio skysčio išsiskyrimas, taip pat gydytas kalomeliu, kartu skiriant ir dėlių terapiją, rusmenės lapų antpilą, dviejų kaukolės kanalėlių atvėrimą. Krupas (laringotracheobronchitas) gydytas ant gerklų dedant dėles ir skiriant kalomelio. Neįtikėtina J. Frankas gydė nėščią moterį. Anksčiau jai gimdavo neišnešioti, vandenlige sergantys kūdikiai. Jai besilaukiant dar vieno naujagimio, norėdamas išvengti apsigimimo J. Frankas paskyrė jai vaistus, pagamintus iš rusmenės ir kalomelio. Taip siekė skatinti šlapimo išsiskyrimą ir sumažinti skysčių kaupimąsi gimdyvės organizme. Naujagimis gimė negyvas. Kitam pacientui, sirgusiam šlapimo pūslės paralyžiumi, profesorius išrašė “gyvsidabrio tepalo įtrinimus” (22). Vaistus su gyvsidabriu dažnai savo pacientams skirdavo ir kiti Vilniaus universiteto profesoriai XIX a. pradžioje. Tai atsispindi Vilniaus universiteto receptų knygoje, kurioje 1801-1802 m. buvo užregistruoti visi šioje vaistinėje pagaminti vaistai (23).

4.4.2. Gyvsidabrio preparatai užregistruoti receptų knygoje XIX a. I pusėje – XX a. I pusėje

Gyvsidabrio junginių populiarumą Lietuvos medicinos istorijoje atskleidžia receptų knygų turinys. Greta Armonaitė savo magistro baigiamajame darbe analizavo XIX a. pradžios Vilniaus universiteto receptų knygos duomenis ir pagal šio atlikto tyrimo duomenis gali būti vertinami gyvsidabrio junginių skyrimo

ypatumai. Nors didžioji dalis Vilniuje išrašomų vaistinių preparatų sudedamųjų dalių buvo augalinės bei gyvūninės kilmės komponentai, Vilniaus gydytojai savo pacientams skyrė ir gyvsidabrio preparatus (taip pat ir kitus cheminius junginius, tokius kaip eteris, magnio, natrio bei stibio druskos). Žinoma jog populiariausia skiriama gyvsidabrio druska buvo kalomelis (*Calomel*) - gyvsidabrio chloridas, išrašoma tiek vidiniam, tiek išoriniam vartojimui. Kalomelis būdavo išrašomas kartu su stipraus poveikio medžiagomis (kaip pavyzdžiui Adonio, Drignės ekstraktai), bebro sruoglių milteliais. Gyvsidabrio junginiai įeidavo į mikstūrų (kaip spėjama, antiuždegiminių) sudėtį, kartu su augaliniais ekstraktais (saldymedžio, valerijonų, rabarbarų). Gyvsidabrio acetatas buvo išrašomas su opiumi ir, galimai skonio pagerinimui skirtu, rožių vandeniui. Keli Vilniaus gydytojai savo pacientams išrašydavo tepalo su gyvsidabriu bei terpentinu - Ung. Neapolis, skirto žaizdų gydymui, kraujavimo stabdymui. Skirtas ir gyvsidabrio pleistras (į jo sudėtį įėjo ir kamparas). Pleistras kaip spėjama būdavo skiriamas žaizdoms gydyti, kraujavimui stabdyti, kaip bakteriocidinė, sutraukianti priemonė (23).

Vilniaus universiteto (1801 – 1802 m.), Vieکشنیų (1918 m. ir 1934 m.), Batakių (1935 m.) ir Petrašiūnų (1935 m.) receptų knygų duomenimis gyvsidabrio preparatai Lietuvoje (pagal kitų šaltinių duomenis - panašiai kaip ir Europoje) buvo populiariausi XIX a. pradžioje, vėliau (XX a. pr.) jų populiarumas mažėjo. Vieکشنیų vaistinės receptų knygoje (1918 m.) gyvsidabris buvo skiriamas ne tik geriamų jo druskų pavidalu, užfiksuotas ir gyvsidabrio oksido (*Hydrargyrum oxydatum flavum*) tepalas. 1935 m. Petrašiūnų receptų knygoje buvo užregistruoti receptai sudėtinių tepalų gamybai, kurių sudėtyje buvo ir gyvsidabrio junginių, gyvsidabrio oksidas tepalų sudėtyje neretai derintas su cinko oksidu (24).

XX a. pradžioje vis plačiau įsitvirtinant chemiškai sintezuotiems junginiams, gydytojai pastebimai dažniau skyrė tokius junginius kaip aspirinas, antipirinas, fenacetinas, ir kaip manoma būtent dėl šios priežasties nuo minėtojo laikotarpio receptuose vis mažiau randama sunkiųjų metalų (gyvsidabrio, švino, stibio ir kt.). Sunkieji metalai, kurie vis dar būdavo išrašomi, dažniausiai buvo skirti išoriniam naudojimui - odos, akių ligų ir kitų infekcijų gydymui (23,25,26).

Ritos Perkamaitės magistro baigiamajame darbe buvo lyginamos 1830 m. Telšių vaistinės, 1935 m. Petrašiūnų ir 1935 m. Batakių receptų knygoje išrašytos vaistinės medžiagos. Bendrai susumavus visus skirtus gyvsidabrio junginius, šiame magistriniame darbe buvo pastebėta, jog daugiausia jų būdavo išrašoma Telšių vaistinėje (net 24 gyvsidabrio preparatai), kai Petrašiūnų vaistinėje buvo išrašyti tik 2 tokie preparatai. Batakiuose 1935 m. nebuvo skirtas nei vienas preparatas, savo sudėtyje turintis gyvsidabrio.

Tačiau 1923 m. Batakiauose gyvsidabris, ypač kalomelio pavidalu, buvo populiarus vaistininke gamintuose preparatuose (25).

Vilniaus ir Mintaujos receptų knygose matoma, kad gyvsidabrio preparatai sudarė reikšmingą procentą visų išrašomų cheminių komponentų. Mintaujos receptų knygoje gyvsidabrio druskos yra ketvirtoje vietoje pagal visus išrašytus cheminius junginius (buvo rasta 10 skirtingų junginių) ir sudaro net 11.6proc. visų išrašytų cheminių junginių. Vilniaus receptų knygoje gyvsidabrio druskų procentinė dalis kiek mažesnė - 6.3proc. visų išrašytų cheminių junginių. (26) Gretos Armonaitės magistriniame darbe (Vilniaus gydytojų receptus lyginant su Telšių gydytojų receptais), taip pat buvo nustatyta, jog Vilniaus gydytojai rečiau skyrė gyvsidabrio preparatus (šiuo atveju rečiau nei Telšių gydytojai) (23).

Taigi, XIX a. – XX a. Lietuvos receptų knygose pastebima tendencija, jog dažniausiai gyvsidabrio preparatai buvo skiriami XIX amžiuje. XX a. pirmoje pusėje gyvsidabrio junginiai receptuose minimi rečiau, tačiau jų vis dar nebuvo atsisakoma.

4.5. Požiūrio į terapiją gyvsidabrio junginiais kaita, XIX a. – XX a.

Remiantis pasaulinio knygų katalogo duomenimis, XIX a. užregistruota 30 knygų, kurių pavadinime minimas raktinis žodis *Hydrargyrum*, dauguma šių knygų parašytos vokiečių kalba, taip pat yra knygų lotynų, anglų kalbomis. Užfiksuotos to meto disertacijos, informacinės knygos apie gyvsidabrio naudojimą medicinoje, taip pat apie sifilio gydymą šio metalo druskomis. XX a. pastebimas knygų gyvsidabrio tema gausėjimas. Vien laikotarpiu 1902 - 1910 užfiksuotos 42 knygos pavadinime turinčios raktinį žodį *Hydrargyrum*, t.y. per 8 metus knygų šia tema užfiksuota daugiau nei per visą XIX a. šimtmetį. Paieškoje naudojant raktinį žodį *Calomel*, randami panašaus dėsningumo rezultatai - XX a. ir XXI a. knygų šia tema pastebimai daugiau nei XIX a. (27).

Tačiau nepaisant pastebėtų šalutinių poveikių, XX a. pradžioje vis dar plačiai buvo naudojami preparatai su gyvsidabriu, arsenu, stibiu bei kitomis toksinėmis medžiagomis. XX a. Baltijos šalių

farmakopėjose pastebėtas straipsnis *Hydrargyrum* ir 12 - 14 straipsnių, aprašančių gyvsidabrio junginius. Taigi, gyvsidabrio preparatai išliko iki PSO sprendimo juos uždrausti 1972 m. (24).

Antibiotikai, naujesnės diagnostikos technikos, patologijos tyrimai, geresnis žmogaus fiziologijos supratimas, efektyvesnis sintetinių vaistų poveikis sudarė sąlygas dėl kurių buvo atsisakyta gyvsidabrio (taip pat ir kitų sunkiųjų metalų) preparatų. Modernios laboratorijos, klinikiniai, ikiklinikiniai tyrimai, užtikrina saugesnio gydymo galimybes (8).

4.6. Mokslinės diskusijos apie gyvsidabrio poveikį žmogaus organizmui

Moksliniuose straipsniuose, spaudoje ir kitose visuomenės informavimo priemonėse vis labiau mėginama sugretinti faktus, kad gyvsidabris nuo XX a. yra dantų amalgamų, skiepų sudedamoji dalis, į atmosferą patenka iš industrinės gamybos ir tai, jog epidemiškai didėja sergančiųjų autizmu, vėžiu, dėmesio sutrikimu, hiperaktyvumu bei lėtinėmis ligomis (3,8). Atsižvelgiant į autizmo paplitimą pasaulyje ir į tai, kad timerozalio (etil - gyvsidabrio turinčio junginio, vakcinų sudėtyje esančio kaip konservanto) vakcinos vis dar plačiai naudojamos, daroma prielaida, jog timerozalis yra svarbus veiksnys autizmo patogenezėje. Tačiau visgi kol kas tai tik prielaida, vis dar plačiai diskutuotina (28). Timerozalį pašalinus iš daugumos vakcinų sudėties, autizmu suserga ne mažesnis skaičius vaikų, todėl hipotezė, jog gyvsidabris - pagrindinis veiksnys skatinantis autizmo atsiradimą bei vystymąsi, išlieka abejotina (29).

Remiantis pasaulinė sveikatos organizacijos pateiktomis duomenimis, daugiausiai metalinio gyvsidabrio žmogaus organizmą pasiekia gyvsidabrio garų pavidalu, išsiskiriančių iš dantų amalgamų (išsiskiria nuo 2 iki 28 mikrogramų per dieną, iš kurių apie 80proc. yra absorbuojama) (30). Amalgama - tai gyvsidabrio mišinys su kitais metalais (8). Gyvsidabris užima apie 50proc. amalgamos masės (4). Iš amalgamų pamažu atpalaiduojamas gyvsidabris įkvepiamas, patenka į kraujotaką, pasiskirsto audiniuose ir kaupiasi juose, pereina placentos barjerą (8,31).

Tačiau yra ir prieštaringų tyrimų – 2011 m. buvo atliktas tyrimas su nėščiosiomis turėjusiomis amalgamas ir jų palikuonimis - tyrimo rezultatai paneigė hipotezę, jog nėštumo periodu į organizmą patenkantis elementinis gyvsidabris iš dantų amalgamų, sukelia neurologinius pokyčius vaiko organizme (raidos sutrikimus) (32).

Taigi, gyvsidabris medicinos praktikoje įsitvirtino XIX a, neaplenkė ir Lietuvos, kur neretai buvo skiriamas gydytojų (dažniausiai sifilio gydymui). Per sekantį šimtmetį jo populiarumas stipriai sumažėjo ir vis labiau daugėjo pasisakančių prieštarigai, plito antimerkurialistinis judėjimas. Tačiau nepaisant visų vėliau atliktų tyrimų įrodančių gyvsidabrio žalą ir toksiškumą, šis metalas iki šių dienų išlikęs tam tikrose medicinos srityse, jo panaudojimą griežtai reglamentuojant įstatymais ir galimai egzistuoja alternatyvios medicinos rinkoje.

5. TYRIMO METODIKA

Tyrimo metodika: Atliekant tyrimą taikyti šie tyrimo metodai: istorinis lyginamasis analizės ir turinio analizės.

Darbo uždaviniai: Atliekant tyrimą buvo pasirinkta tokia tyrimo eiga:

1. Pasiruošimas tyrimui: tyrimui buvo pasirinkta naudoti LSMU prenumeruojama literatūros šaltinių tvarkymo programa refwork. Ieškota mokslinių publikacijų pasirinkta tema pubmed, wordcat ir kitose duomenų bazėse. Visi pasirinkti straipsniai buvo klasifikuojami refwork duomenų bazėje.
2. Buvo pasirinkti tyrimo šaltiniai.
3. Kitas darbo etapas – rašoma literatūros apžvalga ir taikant pasirinktus tyrimo metodus atliekamas tyrimas. Atlikus tyrimą parengtas rezultatų apibendrinimas, išvados, rekomendacijos ir literatūros bei šaltinių sąrašas

Analizuojant 1801 – 1802 metais pildytą Vilniaus universiteto vaistinės receptų knygos turinį naudotas magistrantės G. Armonaitės sudarytas receptų sąrašas; 1918 m. ir 1934 m. Viekšnių receptų knygos analizei naudotas G. Jakutienės sudarytas receptų sąrašas. 1935 m. Batakių ir 1935 m. Petrašiūnų vaistinių receptų knygų turinį - remtasi R. Perkamaitės sudarytais receptų sąrašais, o 1830 m. Telšių vaistinės receptų knygos turinį - V. Gudienės, Z. Šimaitienės straipsniu „Medicines produced in Telšiai pharmacy (Vilnius governorate): analysis of prescription book from 1830“.

Naudojant turinio analizės metodą buvo analizuojami anksčiau minėtų magistrančių *Microsoft Excel* programoje suvesti receptų sąrašai. Iš viso ištirta 1152 receptų. Tyrimui naudotos magistrantės L. Pernarauskytės sudarytos lentelės, kuriose vaistų komponentai sugrupuoti į cheminės, augalinės bei gyvulinės kilmės medžiagas, buvo tiriami duomenys apie chemines medžiagas ir detaliai analizuojami gydytojų išrašyti vaistai su gyvsidabrio junginiais.

Naudojant matematinius skaičiavimus buvo apskaičiuotas išrašytų gyvsidabrio junginių procentas kiekvienoje receptų knygoje, lyginant su visais išrašytais cheminiais junginiais.

Tuo pačiu principu analizuoti vaistų kainynai – 1825 m., 1924 m. vaistų taksos ir 1939 m. Kainoraštis nr. 6. Kainynuose ieškota kokie gyvsidabrio buvo oficialiai pripažinti kaip gydymui tinkamos medžiagos, buvo lyginami skirtingų laikotarpių kainynai tarpusavyje, pastebimi skirtumai ir panašumai.

Taikant turinio analizės metodą buvo analizuotas K. Buinevičiaus „Vidaus klinikos vadovėlis“, atrinkti šiame vadovėlyje minimi gyvsidabrio preparatai, informacija apie juos sugrupuojama ir pateikiama lentelėje, kurioje pažymimos gyvsidabrio preparatų vartojimo indikacijos, galimi šalutiniai poveikiai bei vadovėlio autoriaus pastabos. Tuomet taikant lyginamosios analizės metodą šie duomenys lyginami su taksose, receptų ir nuodų knygose, farmakopėjose, 1939 m. „Medicinos“ leidinyje pateiktais duomenimis

Taikant turinio analizės metodą buvo analizuojami gydytojų profesinio leidinio „Medicina“ 1939 m. Nr. 12 tekstai, kuriuose rašoma apie gyvsidabrio junginių panaudojimą medicinos praktikoje. Šis žurnalas turi bibliografinę rodyklę, kuria naudojantis straipsnių atranka buvo atlikta pagal raktinius žodžius ‘odos ligos’, ‘venerinės ligos’, ‘plaučių ligos’, ‘žarnyno ligos’ (remiantis literatūros apžvalgos duomenimis, šio pabūdžio susirgimams gydyti gyvsidabrio preparatai buvo skiriami dažniausiai). Atitinkami straipsniai buvo atrinkti ir išanalizuoti, apžvelgiama kokių ligų terapijai siūlomi šie junginiai ir koks gydymas rekomenduojamas, visi duomenys surašomi į lentelę ir lentelės duomenys apibendrinami taikant lyginamosios analizės metodą.

Tyrimo objektų aprašymas:

Pasirinktus šaltinius galima suklasifikuoti į tris grupes:

1. Atsakingų valdžios institucijų išleisti oficialūs žinynai. Tai yra vaistų kainynai, dar vadinami vaistų taksomis ir 1938 m. Lietuvos respublikos farmakopėja. Vaistų taksos - buvo periodiškai leidžiami, valdžios institucijų patvirtinti dokumentai. Tyrimui pasirinkta carinės Rusijos vaistų taksa, išleista 1825 m. ir Lietuvoje išleisti 1924 m., 1939 m. vaistų kainynai.

2. Antrą grupę šaltinių sudaro vaistinės receptų knygos. Tyrimo metu naudotasi Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Farmacijos fakulteto magistrančių suformuota duomenų baze iš Lietuvos archyvuose saugomų XIX a. I pusės – XX a. I pusės receptų knygų kolekcijos.

3. Gydytojo K. Buinevičiaus „Vidaus ligų klinikos vadovėlis“. Tai pagal naujausias to meto mokslo žinias parašytas vadovėlis studentams apie ligų diagnozes, jų simptomus ir jų gydymą. Ir žurnalas „Medicina“ 1939 m., kuriame buvo publikuoti to meto medicinos naujienų straipsniai.

Tiriamieji vaistų kainynai: Sankt Peterburge išleista 1825 m. carinės Rusijos vaistų taksa, spaustuvės „Prima“ Kaune išspausdinta 1924 m. vaistų taksa ir 1939 m. Centralinio valstybės vaistų sandėlio Kainoraštis nr. 6. (taip pat išleistas Kaune) - tai oficialūs, atsakingų institucijų patikrinti kainynai. (33-35) Vaistų kainas tiriamuoju laikotarpiu nustatydavo valstybė, Medicinos taryba patvirtindavo vaistinių žaliavų kainas ir įkainius už vaisto gamybą. Vaistininkai nurodydami kainas privalėjo remtis kainynais – kainas jie galėdavo nustatyti mažesnes, tačiau negalėjo nustatyti didesnių nei nurodytos kainynuose (36) .

1938 m. Lietuvos Respublikos farmakopėja – farmacinius preparatus normuojančių standartų ir nuostatų rinkinys, apimantis vaistinių medžiagų ir vaistinių preparatų pavadinimus, savybes, tapatybės ir kiekybės nuostatas, grynumą, saugojimą ir kontrolės metodus. Tai buvo pirmoji lietuviška farmakopėja, ją sudarė 528 psl. Prieš tai buvusi farmakopėja buvo išleista prieškarinėje Rusijoje, rusų kalba, todėl Lietuvoje reikėjo farmakopėjos, kuri būtų visiems suprantama, suvienodintų farmakopėjinių vaistų gamybą, pateiktų nuostatus vaistų kokybės tikrinimui. Ši Lietuvos Respublikos farmakopėja buvo sudaryta pagal paskutinio leidimo SSSR farmakopėją (37).

Tiriamosios receptų knygos: tai Kauno Petrašiūnų provizoriaus Mato Valeikos vaistinės 1934 - 1935 m. receptų knyga, 1801 – 1802 m. Vilniaus Universiteto vaistinės receptų knyga ir Telšių vaistininko Teodor'o Geldner'io vaistinės 1830 m. receptų knyga „*Shnurovaja kniga dlia zapisyvanie receptov postupajushczich v volnuju apteku Provizora Fedora Geldnera v gorod Telshiach sostojashcziuju 1830 goda*“. M. Valeikos vaistinės knygą sudarė 151 susegtų lapų, kiekviename jų yra 6 skiltys: recepto data, eilės numeris, vaisto komponentai ir jų kiekis, kaina bei gydytojo ar felčerio išrašiusio receptą ir paciento pavardės. Vilniaus Universiteto vaistinės receptų knygą sudaro 480 sunumeruotų lapų, kiekviename jų yra 3 skyriai: pirmame rašomas recepto numeris, antrame – gydytojo, išrašiusiojo receptą bei paciento vardai ir pavardės. Šalia pateikiama kita informacija - vaisto sudėtinės dalys, ruošimo etapai, vartojimas. Trečiajame skyriuje nurodoma preparato kaina. Receptų sudėtys parašytos lotynų kalba, o vaisto gamyba ir jo vartojimas lenkų kalba. Sutrumpinimai neatitinka dabartinės sutrumpinimo sistemos. Telšių receptų knygą sudaro 574 psl, kiekvienas jų padalintas į 6 skiltis: vaisto numeris, data, vaisto sudėtinės dalys ir kiekiai, kaina, paciento ir gydytojo vardai ir pavardės. Receptų sudėtis parašyta lotyniškai, vaisto gamybos eiga – lotyniškai arba lenkiškai, retais atvejais – vokiškai. Kita informacija pateikta lenkų kalba.

1930 - 1950 m. Batakių vaistinės nuodų knyga – šioje knygoje surašytos visos gautos ir turimos nuodingos bei stipriai veikiančios medžiagos, nurodomas jų kiekis ir detaliai aprašoma kokiam pacientui koks kiekis nuodingos ar stipriai veikiančios medžiagos išduotas ir koks gydytojas tą preparatą išrašė (38). Vaistininkai privalėjo registruoti informaciją apie vaistų gamybą, stipriai veikiančių medžiagų pardavimą, receptų, nuodų, laboratorijų knygose (36).

Pajamos				Išrašų alb.					
Metai	Iskrovio firmos gauta	Svoris	Sąskaitos nr.	Metai	Receptų nr.	Gydytojas, paraišė	Įvykio numeris	Svoris	Poz.
	Saldo 1930 m.	145.0		1930 m.					
8/15	P. A. Šembergas	300.-	19	1946	968	Klimgu - Pankas	Aburcėnė	1.0	
	Saldo 1931	245.0							
	Delekos 1932 m.	25.0							
1932 29/15	A. Šembergas	100.-	2						
27/15	" "	200.-	23						
	Saldo 1933 m.	185.0							
	Saldo 1946 m.	100.-							

I pav. Batakių vaistinės nuodų knygos (1930-1950) fragmentas

Tiriamąjį K. Buinevičiaus “Vidaus ligų vadovėlių” sudaro V tomai, kuriuose, kaip įrodo Vidaus ligų klinikos dalyko programos aprašas, studijų medžiaga pateikta analogiška chronologine tvarka kaip ir buvo dėstoma universitete. Kursas pradedamas širdies ligomis, toliau kvėpavimo, virškinimo, endokrininės, kraujotakos, šlapimo - šalinimo sistemų ligų aprašymais. Šių vadovėlių pradžia ir pirminė versija buvo Rusijos imperijoje rusų kalba išleistas vadovėlis “Vidaus ligų patologija ir terapija” (1905 - 1916). Už šį metodiškai svarbų leidinį K. Buinevičius buvo įvertintas Rusijos gydytojų sąjungos premija. Maskvos universiteto profesorius bei Vytauto Didžiojo universiteto medicinos fakulteto įvado į chirurgiją katedros vedėjas J. Dzirne apibūdino šį „Vidaus ligų patologijos ir terapijos“ vadovėlių kaip vieną geriausių to meto Rusijoje. Vėliau (1925 - 1930 m.) šis vadovėlis buvo gerokai papildytas ir jo 5 tomai išleisti lietuvių kalba. Pats prof. K. Buinevičius (1872 - 1953) baigė medicinos studijas Maskvos universitete, 1901 m. gavo daktaro laipsnį, dirbo profesoriumi Maskvoje, Jakaterinoslave, o atvykęs į Kauną užėmė Vidaus ligų katedros ir klinikos vadovo vietą. Jis buvo vienas žinomiausių tiriamojo laikotarpio (XX a. pirmos pusės) medicinos mokslo autoritetų (39). Šiame šaltinyje aprašytos įvairios ligos ir jų gydymo metodika. Vadovėlio struktūra: pradedama širdies ligomis, toliau kvėpavimo, virškinimo, endokrininės, kraujotakos, šlapimo - šalinimo sistemų ligos. Kiekviename vadovėlio skyriuje aprašyti ligos simptomai, diagnozės ir trumpa medikamentinė terapija. Gydymo metodų ir vaistų aprašymui skiriama gana nedidelė vadovėlio

dalį, dažniausiai 1 - 3 puslapiai, o ligos požymiai bei ligos eiga aprašoma keliais - keliolika puslapių. Tačiau gydymo informacija konkreti, dažniausiai nurodomi konkretūs preparatai, jų kiekiai, poveikiai, informacija pateikiama nuosekliai ir sistemiškai. I tomas - „Širdies ir kraujagyslių ligos“, išleistas 1928 m., jį sudarė 68 psl.; II tomas „Kvėpavimo ir virškinimo organų ligos“ išleistas 1928 m., jį sudaro 192 psl.; III t. - „Klinikinio tyrinėjimo metodika. Patologiškos konstitucijos. Apykaitos ir vidujinės sekrecijos ligos. Kraujo ir kraujo gaminamų organų ligos. Inkstų ir šlapimo takų, kepenų, blužnies ligos. Terapeutinė technika. Ligonų slaugymas. Dietetika. Klimato ir balneoterapija. Farmakoterapija“, išleistas 1929 m., sudaro 463 psl. IV t. - „Intoksikacijos. Traumatizacijos. Simuliacijos. Alerginės ligos“, 1930 m., 160 psl.; V t. - „Infekcinės ligos“, 1930 m., 110 psl. (40-44).

Žurnalas „Medicina“ - to meto gydytojų profesinis leidinys, kuriame aprašomos to meto medicinos naujienos, skelbiamos mokslinės publikacijos, aprašomi ligų atvejai, jų patogenezės, rekomenduojami vaistiniai preparatai. „Medicina“ buvo pradėta leisti 1920 m. ir leidžiama iki 1940 m. Sovietų sąjungai okupavus Lietuvą šis leidinys dar metus buvo leidžiamas pavadinimu „LTSR medicina“ ir dar trejus metus - „Lietuviškoji medicina“ (iki 1944 m.) (45). Šiam tyrimui pasirinkti 1939 m. Medicinos žurnalo leidiniai (Nr. 1, 8, 10-11) ir analizuojami straipsniai, kurie pateikia informaciją apie Hg naudojimą medicinos praktikoje (46-48). Pasirinkti šie šaltiniai, siekiant įvertinti ar įpusėjant XX a. gyvsidabrio preparatai vis dar buvo rekomenduojami gydymui.

6. REZULTATAI

6.1. Vaistų taksose, receptų ir nuodų knygose minimi gyvsidabrio junginiai

Šiame tyrimo etape pasirinktos 3 šaltinių grupės: vaistų kainynai ir farmakopėja, receptų knygos, nuodų knyga. Kainynai ir farmakopėja parodo, kokie gyvsidabrio junginiai buvo oficialiai pripažinti tinkamais naudoti medicinos praktikoje, receptų knygose randama informacija, kuriuos iš kainynuose minimų preparatų gydytojai skyrė pacientams, o nuodų knyga parodo, kokius stipriai veikiančius ir nuodingus preparatus parduodavo vaistininkai. Kiekvienoje vaistinėje vaistininkas privalėjo turėti receptų, rankinio pardavimo, laboratorijų knygas ir juose registruoti pardavimų, vaistų gamybos duomenis. Taip pat vaistinėse turėjo būti taksos (pagal kurias vaistinės nustatydavo kainas), farmakopėja, bei knygos apie vaistų gamybą, gydytojų sąrašas.

Vaistų kainynai (dar kitaip vadinti taksomis) - valstybinių institucijų sudaromi ir patvirtinami vaistų kainų sąrašai, pagal kuriuos vaistinės turėjo nustatyti parduodamų vaistų kainas. Vaistininkai galėjo taikyti nuolaidas ir preparatus pardavinėti mažesnėmis kainomis nei nurodyta kainynuose, tačiau negalėjo kainų didinti. Vaistų kainynuose atsispindi ne tik preparatų kainos, tačiau pagal juos galima spręsti ir apie preparatų įvairovę (36). Lyginant XIX a. pirmos pusės ir XX a. pirmos pusės – 1825 m., 1924 m. ir 1939 m. vaistų kainynus (žr. priedas 1), pastebima, kad XX a. viduryje (1939 m.) gyvsidabrio junginių buvo siūloma daugiausiai. 1939 m. vaistų kainyne įvardinta 19 skirtingų gyvsidabrio junginių. 1825 m. taksoje – 14 skirtingų junginių, 1924 m. – 13 junginių (33-35). Nors iš vaistų kainynų galima daryti išvadas tik apie tai, kokie vaistiniai preparatai buvo galimi naudoti medicinos praktikoje, kuriuos iš jų išrašydavo gydytojai savo pacientams galima aiškiai matyti vaistinių vestose knygose (receptų, nuodų ir kt.), kuriose užrašyti parduoti preparatai bei jų kiekiai.

1938 m. išleistoje Lietuvos farmakopėjoje aprašyti šie gyvsidabrio junginiai: *hydrargyrum salicylicum* (Gyvsidabrio salicilatas), *hydrargyrum oxydatum flavum/hydrargyrum oxydatum via humida paratum* (geltonasis gyvsidabrio (II) oksidas), *hydrargyrum oxydatum rubrum* (raudonasis gyvsidabrio (II) oksidas), *hydrargyrum depuratum* (valytas gyvsidabris), *hydrargyrum oxycyanatum* (gyvsidabrio (II) oksicianidas), *hydrargyrum cyanatum* (gyvsidabrio (II) cianidas), *hydrargyrum cloratum vapore paratum* (gyvsidabrio monochloridas arba kalomelis, pagamintas sublimacijos būdu), *hydrargyrum bromatum* (gyvsidabrio bromatas), *hydrargyrum benzoicum* (gyvsidabrio benzoatas), *hydrargyrum bijodatum* (gyvsidabrio bijodidas), *Hydrargyrum chloratum mite* (gyvsidabrio monochloridas arba kalomelis),

hydrargyrum bichloratum (gyvsidabrio dichloridas arba sublimatas), *hydrargyrum amydato- bichloratum/ hydrargyrum praecipitatum album* (gyvsidabrio amino chloridas arba baltasis gyvsidabrio precipitatas). Farmakopėje detalios aprašytos minėtų junginių savybės, gavimo būdai, rekomenduojamos laikymo sąlygos (37). Farmakopėje buvo aprašyti visi receptų ir nuodų knygoje dažniausiai minimi junginiai (*Hydrargyrum metallicum, Hydrargyrum bichloratum corosivum, Calomel, Hydrargyrum oxydatum flavum, Hydrargyrum oxycyanatum* – rasti bent dvejose iš keturių tiriamųjų receptų ir nuodų knygų) Visi farmakopėje esantys gyvsidabrio junginiai buvo užregistruoti ir tiriamuosiuose vaistų kainynuose.

Lentelė 1. 1801 – 1802 m. VU vaistinės, 1935 m. Petrašiūnų vaistinės receptų knygoje ir 1930 – 1950 m. Batakių vaistinės nuodų knygoje minimi gyvsidabrio junginiai

Gyvsidabrio junginiai	1825 m. vaistų taksoje minimi gyvsidabrio preparatai	1924 m. vaistų taksoje minimi gyvsidabrio preparatai	1939 m. vaistų kainoraštyje minimi gyvsidabrio preparatai	1930 – 1950 m. Batakių vaistinės nuodų knygoje užregistruoti gyvsidabrio preparatai	1801 – 1802 m. VU vaistinės receptų knygoje minimi gyvsidabrio preparatai	1830 m. Telšių vaistinės receptų knygoje minimi gyvsidabrio preparatai	1934 m. Petrašiūnų vaistinės receptų knygoje minimi gyvsidabrio preparatai
<i>Calomel</i>	+	+	+		+	+	
<i>Hydrargyrum bichloratum corosivum</i>	+	+	+	+	+		
<i>Hydrargyrum bijodatum rubrum</i>		+	+	+			
<i>Hydrargyrum cyanatum</i>			+	+			
<i>Hydrargyrum metallicum</i>	+	+	+		+	+	+
<i>Hydrargyrum oxycyanatum</i>		+	+	+			+
<i>Hydrargyrum oxydatum flavum</i>	+	+	+	+			+
<i>Hydrargyrum praecipitatum album</i>	+	+	+				+
<i>Hydrargyrum sulfuratum rubrum</i>	+	+	+			+	
<i>Ac. hydrargyri</i>	+				+		

Lentelėje (lentelė 1) pateikti tik receptų ir nuodų knygose rasti junginiai, nurodoma ir kuriuose vaistų kainynuose jie buvo įrašyti. Į lentelę neįtraukti junginiai, kurie buvo rasti taksose, tačiau neužregistruoti nei vienoje receptų ar nuodų knygoje. Dažniausiai medicinos praktikoje skiriamas gyvsidabrio preparatas buvo *Hydrargyrum metallicum* - aptiktas šešiuose iš septynių tiriamųjų šaltinių (tai buvo vienintelis junginys išrašytas visose tiriamosiose receptų knygose). Kiti populiarūs junginiai (ši tendencija pastebėta remiantis tuo, jog jie buvo rasti penkiuose iš septynių nagrinėtų šaltinių) buvo: *Hydrargyrum oxydatum flavum* ir *Calomel*, todėl galima numanyti, kad jie buvo gana plačiai naudojami to meto medicinos praktikoje. Gyvsidabrio geltonasis oksidas nebuvo rasti tik VU ir Telšių vaistinių receptų knygose. Kalomelis, tuo metu Europoje buvęs populiariausias gyvsidabrio preparatas, Lietuvoje buvo įrašytas visuose tirtuose kainynuose, 1801 - 1802 m. VU vaistinės receptų knygoje, 1830 m. Telšių vaistinės receptų knygoje, tačiau nebuvo rastas nei 1930 - 1950 m. Batakių vaistinės nuodų knygoje, nei 1935 m. Petrašiūnų receptų knygoje.

Lyginant visus lentelėje (žr. 1 priedą) pateiktus duomenis matoma, jog 10 iš 19 gyvsidabrio junginių, buvusių XX a. vaistų kainynuose nei kart nebuvo išrašyti tirtose receptų bei nuodų knygose. 1 preparatas įrašytas receptų knygoje nebuvo rastas XX a. kainyne (tačiau jis buvo įrašytas XIX a. kainyne) – tai *ac. Hydrargyri*.

XIX a. kainyne rasti keli preparatai (žr. 1 priedą), kurie XX a. galimai nebuvo vartojami ar buvo labai retai vartojami medicinos praktikoje (jie taip pat nebuvo išrašyti ir nei vienoje tiriamojoje receptų knygoje), tai *Hydrargyrum citricum*, *Hydrargyrum sulfuratum nigrum*, *Hydrargyrum suboxidum*. *Hydrargyrum sulfuratum nigrum* anksčiau buvo skiriamas kaip stiprus laisvinamasis, vimdomasis, antisifilitinis preparatas, tačiau jau XIX a. pabaigos šaltinyje jis įvardijamas kaip nebenaudotinas terapijoje, tačiau naudojamas veterinarijos praktikoje. (49) *Hydrargyrum suboxidum* XX a. šaltiniuose jau aptinkamas tik kaip veterinarinis preparatas. (50) *Hydrargyrum citricum* XX a. pradžios šaltinyje aptinkamas kaip antiseptikas - naudojamas rankoms bei įrankiams dezinfekuoti (51).

Apžvelgiant XIX a. pirmos pusės receptų knygas matoma, jog gyvsidabrio preparatai 1801 – 1802 m. VU receptų knygoje (23) sudarė 6,3proc. visų išrašytų cheminių junginių. 1830 m. Telšių receptų knygoje (23) gyvsidabrio junginiai buvo minimi 1,6 karto dažniau nei VU receptų knygoje (23) ir tai sudarė 23,8proc. visų šios knygos receptų cheminių junginių. Vilniaus universiteto (1801 – 1802 m.) (23) receptų knygoje gyvsidabrio preparatai buvo skirti 11 kartų, populiariausias kalomelis, skirtas net 6 kartus. Gyvsidabrio turintys junginiai sudarė 6.3proc. visų cheminių junginių. Telšių receptų knygoje (23) taip pat

pastebėta tendencija, jog populiariausias išrašomas gyvsidabrio turintis junginys - kalomelis (tiek vidiniam, tiek išoriniam vartojimui). Taigi, abiejuose tirtuose XIX a. pr. šaltiniuose dažniausiai minimas gyvsidabrio junginys buvo kalomelis.

Tiriant XX a. pirmos pusės Lietuvoje skirtus gyvsidabrio preparatų duomenis, analizuota 1930 – 1950 m. Batakių vaistinės Nuodų knyga (38) ir pastebėta, jog buvo parduota 1 g išgryninto gyvsidabrio 1946 m. vienam asmeniui, gyvsidabrio oksicianato – 1942 m. 2.5 g vienam asmeniui, gyvsidabrio dichlorido – 1944 m. vienam asmeniui 1 g ir 1950 m. kitam asmeniui 0.1 g. Taip pat vaistininke užrašuose įvardinta jog vaistinėje turėta ir gyvsidabrio cianato, raudonojo gyvsidabrio bijodato ir geltonojo gyvsidabrio oksido. Taigi, iš viso buvo parduoti 3 skirtingi gyvsidabrio junginiai (vienas jų - du kartus), dar 3 gyvsidabrio preparatus vaistininkas turėjo, tačiau jie sekamuoju laikotarpiu parduoti nebuvo. Tai tik įrodo kad gyvsidabrio preparatai XX a. Lietuvoje vis dar buvo pardavinėjami, tačiau lyginant su kitomis vaistų (šiuo atveju, įvardintų kaip nuodų) grupėmis, gyvsidabrio junginiai nebebuvo tokie populiarūs, daug populiarnesni opioidai, arseno junginiai, jų pardavimai gyvsidabrio preparatų pardavimus viršijo keliolika kartų.

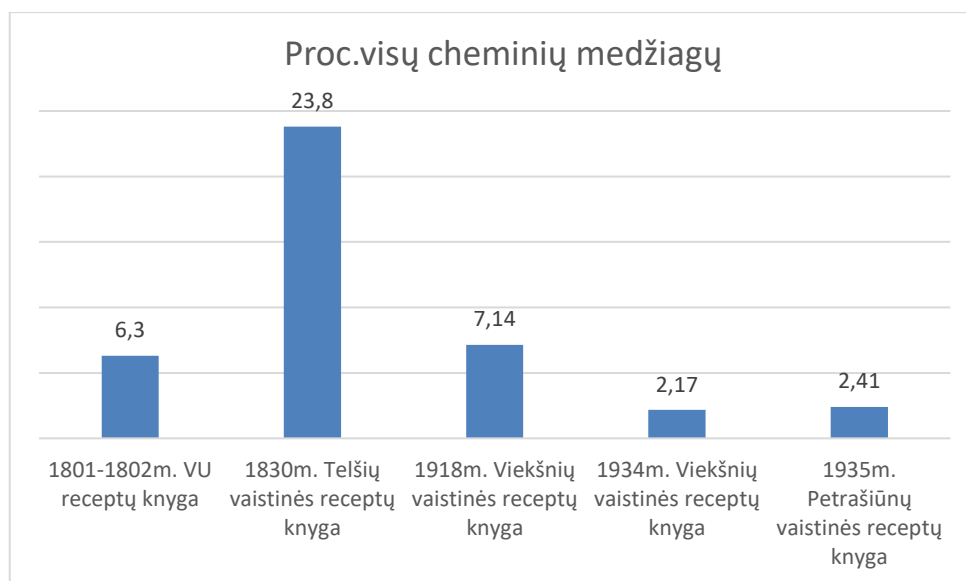
Ištyrus Petrašiūnų vaistinės 1934 m. M. Valeikos receptų knygos receptų sąrašus (25) matoma, jog gyvsidabris buvo išrašomas tepalų bei tirpalų pavidalu, tačiau gyvsidabrio turintys junginiai išrašyti buvo tik 4 kartus ir tai sudarė 2.41proc. visų išrašomų cheminių junginių.

Taip pat buvo apžvelgtos ir kitos XX a. pirmos pusės receptų knygos. Iš 1935 m. Batakių receptų knygos (kuriai sudarė 183 receptai) receptų sąrašų (25), matoma, kad sekamuoju laikotarpiu šioje vaistinėje nebuvo parduotas nei vienas savo sudėtyje gyvsidabrio turintis vaistinis preparatas. Galimai taip buvo todėl, kad Batakių vaistinėje preparatai buvo ruošiami pagal felčerio Kazio Rimšos receptus, o felčeriai tuo metu negalėjo išrašyti nuodingų bei stipriai veikiančių medžiagų. Tačiau 1930 – 1950 m. Batakių vaistininke vesta nuodų knyga parodo, kad gyvsidabrio junginiai tiriamuoju laikotarpiu Batakių kaime visgi buvo parduoti.

Viekšnių vaistinės 1934 m receptų knygos duomenis (52), pastebima jog iš 100 receptų, tik dviejuose jų buvo išrašytas savo sudėtyje gyvsidabrio turintys cheminiai preparatai - gyvsidabrio oksicianatas (jo buvo išrašyta 0.5 g, jis skirtas vienas, be jokių gretutinių medžiagų) ir kalomelis (kartu su prieškirmeliniu vaistu Santoninum).

Viekšnių vaistinės 1918 m. receptų knygos duomenimis (52), ištyrus 100 receptų, 8 receptuose buvo rasta gyvsidabrio junginių. Keturiuose receptuose užregistruotas geltonasis gyvsidabrio oksidas ir taip pat keturiuose - gyvsidabrio amido chloridas. 7 kartus gyvsidabrio junginiai išrašyti tepalo forma, 1 kartą - tirpalo forma. Visais atvejais šie junginiai buvo sudėtinių preparatų sudedamoji dalis, nebuvo išrašomas grynasis gyvsidabris.

Taigi, gyvsidabrio turinčių preparatų vaistų formos daugelyje šiame tyrime naudotų receptų knygų buvo pastebimos panašios, patogios kasdieniam naudojimui - tai tirpalai, tepalai. 1801 - 1802 m. VU vaistinės receptų knygoje rastas gyvsidabrio pleistras - Empl.Mercurialis. Dauguma gyvsidabrio formų pasižymi gera skvarba per kūno ląstelių membranas ir lengvai absorbuojasi, todėl tepalai taip pat buvo toksiški.



2 pav. Receptų knygose užregistruotų gyvsidabrio ir jo junginių dalis

XIX a. pradžioje Vilniaus universiteto receptų knygoje gyvsidabrio junginiai sudarė 6,3proc. visų pacientams išrašytų cheminių junginių, o po trisdešimties metų Telšiuose pastebimas žymus gyvsidabrio preparatų išrašymo augimas, ten jie sudarė beveik 24proc. visų išrašytų cheminių junginių, taigi, Vilniaus gydytojai savo pacientams gyvsidabrio preparatus išrašydavo rečiau nei Telšių gydytojai. Telšių receptų knyga buvo pildyta įpusėjant XIX a., o XIX a. viduryje, remiantis Europos kontekstu, gyvsidabrio junginiai buvo skiriami dažniausiai. Gyvsidabrio preparatų populiarumas staigiai augo XIX a. pirmoje pusėje,

priešinga tendencija pastebima XX a. pirmoje pusėje. Vaistų kurių sudėtyje buvo gyvsidabris, daugiausia buvo išrašoma XX a. pradžioje ir vėliau ši dalis visų cheminių preparatų tarpe mažėjo (2pav.)

Taigi, lyginant XIX a. pr. ir XX a. pirmos pusės receptų knygas, pastebima tendencija, jog XX a. gyvsidabrio preparatų skiriama šiek tiek mažiau. XX a. rečiau skiriamas ir XIX a. vyravęs kalomelis, pasižymėjęs vienu iš intensyviausių toksinių poveikių, tačiau vis dar neretai skiriami kiti labai toksiški junginiai - gyvsidabrio oksicianatas, cianatas.

6.2. K. Buinevičiaus „Vidaus ligų klinikos vadovėlyje“ minimi gyvsidabrio junginiai

Tyrimui pasirinktas K. Buinevičiaus „Vidaus ligų klinikos vadovėlis“ (kurį sudarė V tomai) dėl jo to meto aktualumo - tai pirmasis tokio pobūdžio vadovėlis Lietuvoje, išleistas lietuvių kalba, be to, remiantis Vidaus ligų klinikos dalyko programos aprašo duomenimis, šiame vadovėlyje pateikta informacija buvo dėstoma Vytauto Didžiojo universitete. (42) Aktualu ir tai, jog pasak autoriaus šis vadovėlis parašytas taip, kad įgytas žinias būtų galima pritaikyti klinikiniuose atvejuose, jame pateikiami ir teoriniai medicininių žinių pagrindai (43). Taigi, K. Buinevičiaus vadovėlyje daug dėmesio skiriama klinikiniam gydymui ir to pasekoje galima nagrinėti realią to meto terapijos (šiuo atveju, gyvsidabrio preparatais) situaciją.

Lentelė 2. K. Buinevičiaus „Vidaus ligų vadovėlyje“ minimi gyvsidabrio junginiai, kuriems priskirtos konkrečios indikacijos

Preparato su Hg pavadinimas	Indikacijos
<i>Calomel</i>	Vidurių šiltinė, cholera, dizenterija, meningokokinė infekcija, pleuritas, striktūros (tiesiosios žarnos susiaurėjimai), spastiški žarnų užkietėjimai, žarnų kirmėlės, tulžies akmenligė, kepenų sifilis
<i>Hydrargyrum</i>	Pedikuliozė (vietiškai), sifilis, kepenų sifilis, žarnyno kirmėlės
<i>Ernesol</i> (<i>Hydrargyrum salicylicum arsenicum</i>)	Plaučių tuberkuliozė, pedikuliozė (vietiškai), aknė ir šlakai (vietiškai)
<i>Hydrargyrum bromatum</i>	Šiltinė

Ištyrus K. Buinevičiaus „Vidaus ligų vadovėlio“ V tomus matoma, kad širdies ir kraujagyslių ligoms, kurios aprašytos I tome „Širdies ir kraujagyslių ligos“, gydyti, gyvsidabrio junginiai nebuvo rekomenduojami. Jie neskiriami ir alerginio pobūdžio ligoms, aprašytoms IV tome „Intoksikacijos. Traumatizacijos. Simuliacijos. Alerginės ligos“. II, III ir V tomuose gyvsidabrio junginiai buvo rekomenduoti plaučių, odos ir venerinių, infekcinių ligų, žarnyno sutrikimų gydymui.

Lentelėje (lentelė 2) įrašyti tie gyvsidabrio junginiai, kurie turėjo daugiausiai terapinių indikacijų arba jos buvo kitokios nei tik sifilio terapija. Daugiausiai indikacijų priskirta kalomeliui, šis preparatas rekomenduojamas skirti tiek išoriškai, tiek vartoti į vidų. Kelių skirtingų sutrikimų gydymui rekomenduotas ir elementinis gyvsidabris bei salicilo arseno gyvsidabris, tačiau šie preparatai daugiausiai rekomenduoti vartoti vietinai. Iš viso gyvsidabrio preparatai rekomenduoti 14os skirtingų sutrikimų gydymui, įvardinti

šie atvejai: vidurių šiltinė, dizanterija, cholera, meningokokinė infekcija, pleuritas, tiesiosios žarnos susiaurėjimai, tulžies akmenligė, sifilis, pedikuliozė, žarnyno kirmelės, šlakai, aknė, plaučių tuberkuliozė, beriamoji šiltinė.

Ištyrus K. Buinevičiaus „Vidaus klinikos vadovėlį“ (žr. 2 priedą), nustatyta, kad gyvsidabrio preparatai buvo rekomenduoti įvairių susirgimų gydymui 20 kartų. Dar kelis kartus jie buvo paminėti kaip galima kitų preparatų alternatyva ar gretutinė priemonė.

Šiame vadovėlyje paminėta 11 skirtingų gyvsidabrio junginių (žr. 2 priedą), lyginant su anksčiau nagrinėtomis panašaus laikotarpio (XX a. pirmos pusės) vaistų taksomis (1924 m. ir 1939 m.) (žr. 1 priedą), Visi gyvsidabrio preparatai, aprašyti tiriamajame K. Buinevičiaus vadovėlyje, buvo paminėti vaistų kainynuose. Vienas iš šių preparatų buvo sudėtinis – salicilo arseno gyvsidabris. Gyvsidabrio salicilatas taip pat minimas vaistų kainynuose, šiuo atveju jis buvo derintas su arseno junginiu. Taigi, vadovėlyje aptikta šiek tiek daugiau nei pusė (11 iš 19) kainynuose esančių junginių. Lyginant su 1938 m. Lietuvos Respublikos farmakopėja, visi K. Buinevičiaus vadovėlyje minėtų gyvsidabrio junginių buvo aprašyti ir farmakopėjoje.

Dažniausiai minimas ir daugiausiai indikacijų turintis gyvsidabrio junginys išlieka kalomelis, tačiau nemaža ir kitų preparatų, į kurių sudėtį įeina gyvsidabris, įvairovė (žr. 2 priedą). Be kalomelio dar buvo rekomenduotas išgrynintas gyvsidabris, salicilo arseno gyvsidabris, gyvsidabrio benzoatas, sublimatas, bijodatas, bromatas, cianatas, oksicianatas, salicilatas. Vaisto formos skiriamos įvairios - sistemiškai gydant skiriamos injekcijos, milteliai geriamajam tirpalui, vietiškai dažniausiai skirti tepalai, tirpalai.

6.3. 1939 m. leidiniuose „Medicina“ gydymui rekomenduotų gyvsidabrio preparatų terapijos analizė

„Medicina“ - to meto gydytojų ir sveikatos priežiūros specialistų profesinis leidinys, kuriame buvo pateikiamos medicinos srities naujienos, aprašomos ligos bei jų gydymai, rekomenduojami vaistiniai preparatai. Šiame leidinyje buvo aprašoma ir gyvsidabrio junginių terapija. Profesinis leidinys „Medicina“ tyrimui pasirinktas 1939 m., siekiant įvertinti ar įpusėjant XX a. gyvsidabrio junginiai vis dar buvo

rekomenduojami gydymui, taip pat siekiant palyginti gyvsidabrio junginių populiarumą skirtingais XX a. dešimtmečiais (lyginant su toliau nagrinėtu K. Buinevičiaus „Vidaus ligų vadovėliu“ (1928 – 1930 m.))

Tiriamajame leidinyje ieškant gyvsidabrio preparatų terapijos buvo rastas N. Indrašiaus straipsnis „Karpų gydymas“ (1939 m. „Medicinos“ leidinyje nr. 8). Jame siūloma skirti geltonojo gyvsidabrio jodido (Hydrargyrum jodatum flavum) tris kartus per dieną po 1 - 2 žirnelius (vartoti į vidų). Šis gydymas siūlomas kaip alternatyva arseno preparatui. Šalia šios terapijos vietiška skiriami salicilo muilo pleistrai, „bucky-grenz“ spinduliai (neintensyvi radiacijos terapija) ir kt. (48)

P. Baublys straipsnyje „Askaridai ir jų gydymas“ nurodo, kad žmogaus organizme radus helmintų (šiuo atveju askaridžių) rekomenduoja gydyti santoninu, dozėmis priklausančiomis nuo asmens amžiaus, bei kartu skirti kalomelio, kurio dozė taip pat priklauso nuo amžiaus – 0,01 g, 0,03 g, 0,05 g. (47).

Tų pačių metų „Medicinos“ leidinyje nr. 1 Lietuvos dermatovenerologų draugijos susirinkimo protokole aprašomas sifilių sergančių pacientų gydymas. Pacientei sąnario srityje buvo rastas navikas, jos diagnozė - 3 aktyvi sifilio stadija. Gyd. A. Gulbinas pacientę gydė po 4 „novars.“ (novasalvarsanas) ir gyvsidabrio (neįvardinta kokio preparato konkrečiai) injekcijomis. Gydytojo aprašomas gydymo rezultatas - fistulės užsitraukė, navikas sumažėjo pusiau (46).

Aprašomas ir kitas gydymo atvejis - gydoma jauna (24 m.) pacientė, prieš 4 metus pastebėjusi, jog jos klausa prastėja. Ištyrus kraują rasta WR teigiama (+). Pacientė buvo gydyta specifišku novasalvarsano ir gyvsidabrio (konkretus preparatas neįvardintas) gydymo kursu, tačiau paaiškėjus, kad gydymas neefektyvus, nes tai gyvsidabriui ir salvarsanui rezistentiška sifilio forma, gydymas pakeistas bismuto terapija (46).

Lentelė 3. 1939 m. leidiniuose „Medicina“ aprašoma terapija gyvsidabrio junginiais

Vaisto su Hg pavadinimas	Indikacijos (kokiems sutrikimams gydyti)	Vartojimo ypatumai	Šalutinis poveikis	Pastabos	Straipsnio autorius	Šaltinis
<i>Calomel</i>	Helmintozė (askaridės)	0,01, 0,03 ir 0,05 - pagal amžių	Neaptartas	Skiriama kartu su preparatu Santoninu	P. Baublys	Medicina nr. 10-11, 920psl.
<i>Hydrargyrum jodatum</i>	Karpos	<i>Hydrargyri jodati</i> 0.1 3k./d. po tris žirnelius	Neaptartas	Nėra	N. Indrašius	Medicina nr. 8, 671psl
Gyvsidabrio druska (tikslus pavadinimas šaltinyje nepateiktas)	Sifilis	Po 4 injekcijas (su novosalvarsanu)	Neaptartas	Nėra	Gyd. A. Gulbinas	Medicina nr. 1, 71psl
Gyvsidabrio druska (tikslus pavadinimas šaltinyje nepateiktas)	Sifilis	„4 specifiški gydymo kursai“	Atsirado akies ragenos uždegimas	Nustatyta jog tai rezistentiška forma	Gyd. A. Gulbinas	Medicina nr. 1, 71psl

Lentelėje (lentelė 3) matoma, jog „Medicinos“ leidinyje 1939 m. gyvsidabrio junginiai rekomenduojami kaip prieškirminiai preparatai (kalomelis kartu su Santoninu); skiriami karpų gydymui (gyvsidabrio jodidas); kartu su neosalvarsanu skiriami sifilio gydymui (46-48).

Lyginant su šiek tiek ankstesnių metų „Medicinos“ leidiniais, juose užfiksuoti tokie gydymo gyvsidabrio junginiais atvejai: 1931m. leidinyje sifilio gydymui rekomenduota salvarsaną kombinuoti su gyvsidabrio salicilatu (53). 1935 m. leidinyje gyvsidabrio preparatai buvo skiriami gydant infekcines ligas, daugiausiai sifilį, rekomenduojamas kalomelis įvairiomis vaisto formomis - tepalas, geriamasis bei injekciniai tirpalai. Tačiau gydytojo A. Kaminsko rašoma, jog nepaisant efektyvaus kombinuoto sifilio gydymo salvarsanas + gyvsidabris + bismutas, reinfekcijos išsivysto dar dažniau nei būdavo pastebima anksčiau (54). 1937 m. aprašomas maliarijos gydymas salvarsano injekcijomis ir gyvsidabrio įtrinimais, tačiau galiausiai šią terapiją gavusiam pacientui sutriko CNS veikla („pasimaišė protas“). Taip pat aprašomas maliarijos gydymas kombinuota novosalvarsano, gyvsidabrio ir bismuto terapija, tačiau ši terapija pasirodė esanti neveiksminga ir pacientas mirė nuo maliarijos priepuolio (55).

7. REZULTATŲ APTARIMAS

XIX a. pirmos pusės – XX a. pirmos pusės vaistų kainynuose pastebėta, kad XX a. viduryje (1939 m.) gyvsidabrio junginių buvo siūloma daugiausiai. 1939 m. vaistų kainyne įvardinta 19 skirtingų gyvsidabrio junginių. 1825 m. taksoje – 14 skirtingų junginių, 1924 m. – 13 junginių. Ne visi gyvsidabrio junginiai, užregistruoti kainynuose, buvo išrašomi gydytojų, ne visus juos turėjo ir vaistinės. 10 iš 19 gyvsidabrio junginių, buvusių XX a. vaistų kainynuose nei kart nebuvo išrašyti tirtose receptų bei nuodų knygose. K. Buinevičiaus „Vidaus ligų vadovėlyje“ aptikta šiek tiek daugiau nei pusė (10 iš 19) kainynuose esančių junginių. Šiame vadovėlyje buvo pateikiamos pačios naujausios žinios apie ligas ir jų gydymą. Gyvsidabrio junginiai čia rekomenduoti tiek vidiniam, tiek išoriniam naudojimui, tačiau jau nebeliko tokių toksiškų metodų kaip gyvsidabrio preparatų garinimas ir jų garų įkvėpimas. Dažniausiai gyvsidabrio preparatų terapija rekomenduojama sifilio gydymui, tačiau taip pat skiriama venerinėms, infekcinėms bei odos ligoms gydyti.

Kai kurie gyvsidabrio preparatai, nors ir užregistruoti vaistų kainynuose, medicinos praktikoje vartojami nebuvo arba buvo vartojami retais, tai - *Hydrargyrum citricum*, *Hydrargyrum sulfuratum nigrum*, *Hydrargyrum suboxidum*, *Hydrargyrum sulfuratum stibium nigrum*. Šie preparatai nebuvo paminėti nei vienoje tiriamojoje receptų knygoje, K. Buinevičius vadovėlyje nerekomendavo jų vidaus ligų gydymui, tai pat ir spaudos tyrimo rezultatai atskleidė, kad šie junginiai neminimi gydytojų publikacijose, todėl tikėtina, kad jie nebuvo taikomi terapijoje.

Kalomelis, tiriamuoju laikotarpiu Europoje buvęs populiariausias gyvsidabrio preparatas, Lietuvoje buvo įrašytas visuose tirtuose kainynuose, 1801 - 1802 m. VU vaistinės receptų knygoje, 1830 m. Telšių vaistinės receptų knygoje. Jis buvo dažniausiai rekomenduotas, daugiausiai indikacijų turintis gyvsidabrio junginys ir K. Buinevičiaus „Vidaus ligų vadovėlyje“, dažnai sutinkamas ir įvairių laikotarpių „Medicinos“ leidiniuose, todėl galima teigti, kad kalomelis ir Lietuvoje buvo dažniausiai gydymui skiriamas gyvsidabrio preparatas.

Receptų knygų duomenimis, lyginant XIX a. pr. ir XX a. pirmos pusės receptų knygas, pastebima tendencija, jog XX a. gyvsidabrio preparatų skiriama šiek tiek mažiau (amžiaus pradžioje pastebimas dar gan nemažas išrašomų gyvsidabrio junginių procentas, tačiau tolesniais metais išrašoma žymiai mažesni kiekiai), šie junginiai sudaro mažesnę dalį visų išrašomų cheminių junginių, tačiau bendras išrašomų cheminių junginių kiekis XX a. auga. Todėl nors gyvsidabrio junginių procentas mažėja, tai galimai vyksta

dėl didėjančios cheminių preparatų įvairovės ir augančio jų populiarumo. Šį pokytį galimai lėmė cheminių vaistų atsiradimas, ypač salvarsano ir kitų antiinfekcinių preparatų, iki cheminių vaistų sintezės sifilis ir kai kurios kitos infekcinės ligos buvo gydomos daugiausiai gyvsidabrio junginiais.

8. IŠVADOS

1. XX a. I pusėje gyvsidabrio junginių, oficialiai pripažintų tinkamais terapijai, buvo apie 30% daugiau nei XIX a. I pusėje (padidėjo nuo 14 iki 19). Jų sąrašą XX a. papildė injekciniai gyvsidabrio preparatai, tokia vaistų forma dar nebuvo žinoma XIX a. I pusėje. Ne visi vaistų kainynuose ir farmakopėuose minimi vaistai su gyvsidabriu buvo išrašomi pacientams. 10 iš 19 XX a. vaistų kainynuose minimų gyvsidabrio preparatų nebuvo paminėti receptų ir nuodų knygose. Dažniausiai gydytojų išrašomi gyvsidabrio junginiai buvo: *hydrargyrum metallicum*, *hydrargyrum oxydatum flavum*, *calomel*.

XIX a. I pusėje terapija gyvsidabrio junginiais greitai populiarėjo, 1801 m. jie sudarė 6 proc. visų cheminių vaistų, o 1830 m. – 24 proc. XX a. I pusėje jau buvo žinomas gyvsidabrio junginių toksinis poveikis, sukurti nauji vaistai sifiliui gydyti, bet gyvsidabrio junginiai vis dar skiriami pacientams ir sudarė apie 2 proc. visų receptų knygose užregistruotų cheminių vaistų. Nors gyvsidabrio junginių procentas mažėja, didėja ir cheminių preparatų, su kuriais yra lyginami gyvsidabrio preparatai, įvairovė. Taigi, atsižvelgiant į minėtą faktorių, gyvsidabrio preparatai XX a. išlieka skiriami panašiu dažniu kaip ir XIX a.

2. K. Buinevičiaus „Vidaus ligų vadovėlyje“ rekomenduojama gyvsidabrio junginius skirti kvėpavimo, virškinimo, odos, venerinių bei kitų infekcinių ligų gydymui. Prof. K. Buinevičius vidaus ligų gydymui aprašė 11 gyvsidabrio junginių skirtingų ligų gydymui ir simptomų šalinimui, dažniausiai minėjo kalomelį (gyvsidabrio chloridą). Visi vadovėlyje minėti gyvsidabrio junginiai aprašyti 1938 m. Lietuvos Respubliko farmakopėjoje.

3. 1939 m. profesiniame gydytojų žurnale „Medicina“ gyvsidabrio junginiai buvo aprašyti keturiuose straipsniuose: kalomelis - kaip priešškirmėlinis preparatas, gyvsidabrio jodidas – į vidų, karpų gydymui, įvairūs gyvsidabrio junginiai - sifilio gydymui. Lyginant su ankstesnių metų „Medicinos“ publikacijomis, nustatyta, jog XX a. IV dešimtmetyje gyvsidabrio junginių injekcijos ir įtrinimai vis dar skiriami kompleksiskai gydant sifilį.

9. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Rekomenduojama palyginti šio tyrimo rezultatus su panašių tyrimų, atliktų kitose valstybėse, rezultatais, tuo remiantis įvertinti gyvsidabrio junginių, naudotų terapijoje, toksiškumą ir galimus poveikius.

2. Taip pat rekomenduojama rasti panašaus laikotarpio tyrimų, apie gyvsidabrio junginių panaudojimą medicinos praktikoje, Baltijos šalyse ar Europoje, atlikti lyginamąją analizę su šiuo tyrimu, tokiu būdu Lietuvos duomenis įvertinant platesniame kontekste.

10. LITERATŪROS IR ŠALTINIŲ SĄRAŠAS

(1) O'Shea JG. 'Two minutes with venus, two years with mercury' mercury as an antisyphilitic chemotherapeutic agent. J R Soc Med 1990 Jun;83(6):392-395.

(2) Olson A. David. Mercury toxicity: Background, Etiology, Epidemiology [Internet]. 2017; Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/1175560-overview> Accessed 2018 Jan 08.

(3) Masur LC. A review of the use of mercury in historic and current ritualistic and spiritual practices. Altern Med Rev 2011 Dec;16(4):314-320.

(4) Clarkson TW. Human toxicology of Mercury. The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine 1998;11(2-3):303-317.

(5) Clarkson TW. The Toxicology of Mercury. Crit Rev Clin Lab Sci 1997 01/01;34(4):369-403.

(6) Pagel W. Paracelsus – An Introduction to Philosophical Medicine in the Era of the Renaissance : Karger Medical and Scientific Publishers; 1982. p. 23, 50-54.

(7) Thorburn AL. Fritz Richard Schaudinn, 1871-1906: protozoologist of syphilis. Br J Vener Dis 1971 12;47(6):459-461.

(8) Schmid J. Beautiful black poison [Internet]. 2009; Available at: <https://www.westonaprice.org/health-topics/environmental-toxins/beautiful-black-poison/> Accessed 2017 Dec.10.

(9) Parsons M, B., Percival B, J. A brief history of mercury and its environmental impact. In: Michael B. Parsons, Jeanne B. Perciva, editor. Mercury: sources, measurements, cycles, and effects Canada: Mineralogical Association of Canada; 2005. p. 1-20.

(10) Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, Friberg L. Chapter 33- Mercury. In: Gunnar F. Nordberg Bruce A. Fowler Monica Nordberg Lars T. Friberg, editor. Handbook on the toxicology of metals; 2007. p. 675-730.

(11) Power M. Cases of Dysentery, Treated with Calomel in Scruple Doses. *The Medico-Chirurgical Journal and Review* 1817 03;3(15):179-182.

(12) Swiderski RM. *Calomel in America: Mercurial Panacea, War, Song and Ghosts.* : BrownWalker Press; 2008. p. 43-69.

(13) Coulter LH. The homeopathic impact on orthodox Therapeutics. *Science and Ethics in American Medicine, 1800-1914.* p. 1982.

(14) PubChem.National Center for Biotechnology Information. Mercuric Cyanide. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11591> Accessed 2018-02-27, 2018.

(15) Wood B, Bache F. *The dispensatory of the United States of America.* 16 ed. Philadelphia: J.B. Lippincott; 1889. p. 774-798.

(16) Crinnion W. Environmental medicine, part three: long-term effects of chronic low-dose mercury exposure. *Altern Med Rev* 2000 June;5(3):209-223.

(17) Laužikas R, Kuncevičius A. The Dubingiai Microregion:The Radvila Family Ancestral Home. *Lituanus* 2015;61(1):21.

(18) Ragauskienė R. Mirties nugalėti nepavyko: Biržų ir Dubingių kunigaikščių Radvilų biologinė istorija (XV a. pabaiga–XVII a.) / Raimonda Ragauskienė. Vilnius: Lietuvos edukologijos universiteto leidykla; 2017. p. 46.

(19) Bulotaitė N. Jozefas Frankas: istorinė Vilniaus figūra ir neatsiejama VU dalis [Internet]. 2017; Available at: <http://naujienos.vu.lt/jozefas-frankas-istorine-vilniaus-figura-ir-neatsiejama-vu-dalis/> Accessed Feb. 18, 2017.

(20) Dručkutė G. Vilniaus įvaizdis Jozefo Franko Atsiminimuose. *Acta litteraria comparativa* 2009;4:140-149.

(21) Siudikas V. Choleros epidemijos lietuvoje 1831-1921 metais: daktaro disertacija. Kaunas: Lietuvos sveikatos mokslų universitetas. Prieiga per eLABa – nacionalinė Lietuvos akademinė elektroninė biblioteka; 1998.

(22) Frank J. Atsiminimai apie Vilnių. Vilnius: Mintis; 2001. p. 174, 194, 234, 441, 454, 524, 556, 563.

(23) Armonaitė G. Receptų, užregistruotų vilniaus universiteto vaistinėje 19 amžiaus pradžioje, turinio analizė: magistro darbas. Kaunas: Lietuvos sveikatos mokslų universitetas. Prieiga per eLABa – nacionalinė Lietuvos akademinė elektroninė biblioteka; 2017. p. 4, 23, 24, 32, 39, 40.

(24) Pernarauskytė L. Lietuvoje XIX a. pradžioje ir XX a. pradžioje vaistinių receptų knygose užregistruotų cheminių medžiagų lyginamoji analizė. Kaunas: Lietuvos sveikatos mokslų universitetas; 2018. p. 26, 31-35.

(25) Perkamaitė R. Kauno Petrašiūnų ir Tauragės apskrities Batakių kaimo gyventojams 1935 metais skirtų vaistų lyginamoji analizė: magistro darbas. Kaunas: Lietuvos sveikatos mokslų universitetas. Prieiga per eLABa – nacionalinė Lietuvos akademinė elektroninė biblioteka; 2017. p. 12, 27, 29, 35, 39, 41.

(26) Lapėnaitė A. Vilniaus universiteto ir Mintaujos Kummerau vaistinėse XIX amžiaus pradžioje užregistruotų receptų turinio lyginamoji analizė: magistro darbas. Kaunas: Lietuvos sveikatos mokslų universitetas. Prieiga per eLABa – nacionalinė Lietuvos akademinė elektroninė biblioteka; 2017. p. 14, 23, 24, 25, 35, 39.

(27) WorldCat. Available at: [http://www.worldcat.org/search?q=hydrargyrum&fq=&dblist=638&fc=yr: 25&qt=show more yr%3A&cookie](http://www.worldcat.org/search?q=hydrargyrum&fq=&dblist=638&fc=yr:25&qt=show_more_yr%3A&cookie) Accessed Dec. 15, 2017.

(28) Plotkin S, Gerber JS, Offit PA. Vaccines and Autism: A Tale of Shifting Hypotheses. *Clinical Infectious Diseases* 2009;48(4):456-461.

(29) The history of vaccines. Do vaccines cause autism? [Internet]. 2018; Available at: <https://www.historyofvaccines.org/content/articles/do-vaccines-cause-autism> Accessed Feb. 20, 2018.

(30) Bernhoft RA. Mercury Toxicity and Treatment: A Review of the Literature. *Journal of Environmental and Public Health* 2012;2012.

(31) Clarkson TW, Magos L, Myers GJ. The Toxicology of Mercury. *Current Exposures and Clinical Manifestations*. *N Engl J Med* 2003;349(18):1731-1737.

(32) E Watson G, Lynch M, Myers G, Shamlaye C, W Thurston S, Zareba G, et al. Prenatal exposure to dental amalgam: Evidence from the Seychelles Child Development Study main cohort. *2011* 11;142:1283-1294.

(33) Vaistų taksa. St. Petersburg; 1825.

(34) Vaistų taksa. Kaunas: „Prima“; 1924.

(35) Kainoraštis nr. 6. Kaunas: Sveikatos departamentas; 1939.

(36) Gudienė V. Socialiniai Lietuvos farmacijos bruožai XIX a.– XX a. pirmoji pusė: monografija. Kaunas: Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Leidybos namai; 2017. p. 38, 54, 27.

(37) Sveikatos departamento leidinys. Lietuvos farmakopėja I leidimas; 1938. p. 209-217.

(38) Batakių vaistinės nuodų knyga. ; 1930-1950.

(39) Lignugarienė A. Universitetinės klinikinės medicinos raida Kaune 1922-1940 metais. Kaunas: Lietuvos sveikatos mokslų universitetas; 2008.

(40) Buinevičius K. Širdies ir kraujagyslių ligos. I tomas. Kaunas: Akc. "Spindulio" B-vės spaustuvė; 1928.

(41) Buinevičius K. Kvėpavimo ir virškinimo organų ligos. II tomas. Kaunas: Akc. "Spindulio" B-vės spaustuvė; 1928.

(42) Buinevičius K. Vidaus ligų klinikos vadovėlis. Klinikinio tyrinėjimo metodika. Patologiškos konstitucijos. Apykaitos ir vidujinės sekrecijos ligos. Kraujo ir kraujo gaminamų organų ligos. Inkstų ir

šlapimo takų, kepenų, blužnies ligos. Terapeutinė technika. Ligonių slaugymas. Dijetetika. Klimato ir balneoterapija. Farmakoterapija. III tomas. Kaunas: Akc. "Spindulio" B-vės spaustuvė; 1929.

(43) Buinevičius K. Vidaus ligų klinikos vadovėlis. Intoksikacijos. Traumatizacijos. Simuliacijos. Alerginės ligos. IV tomas. Kaunas: Akc. "Spindulio" B-vės spaustuvė; 1930.

(44) Buinevičius K. Infekcinės ligos. V tomas. Kaunas: Akc. "Spindulio" B-vės spaustuvė; 1930.

(45) Stakulienė S. Lietuviškoji mokslinė medicinos periodika Lietuvoje XX a. trečiajame - penktajame dešimtmetyje (iki 1944 m.). Bibliografija : mokslo darbai 2002:57, 63.

(46) Gulbinas A. Lietuvos dermatovenerologų draugijos susirinkimo protokolas. "Medicina", Nr. 1; 1939.

(47) Baublys P. „Askaridai ir jų gydymas“ . "Medicina", Nr. 10-11; 1939. p. 920.

(48) Indrašius N. „Karpų gydymas“ . "Medicina", Nr. 8; 1939. p. 671.

(49) Hager H. Rukovodstvo k farmaceuticzeskoi i mediko-chimiczeskoi praktieke (A Manual on Pharmaceutical and Medical-Chemical Practice), St. Peterburg, vol. 4. ; 1893. p. 117.

(50) Dun F. Veterinary Medicines. : W. R. Jenkins; 1911. p. 291-292.

(51) Association AP, Meeting APA, Convention NP. Proceedings of the American Pharmaceutical Association at the Annual Meeting. : The Association; 1901. p. 894.

(52) Jakutienė G. Vaistų, pagamintų Viekšnių vaistinėje 1918 ir 1934 m. lyginamoji analizė: magistro darbas. Kaunas: Lietuvos sveikatos mokslų universitetas. Prieiga per eLABa – nacionalinė Lietuvos akademinė elektroninė biblioteka; 2016. p. 9, 12, 14, 26, 28, 36,.

(53) Sidaravičius B, Kaupelytė-Ragaišienė A. "Salvarsano sužalojimai". "Medicina", Nr. 7; 1931. p. 466.

(54) Kaminskas A. "Sifilio abortyviškas gydymas". "Medicina", Nr. 10; 1935. p. 705-720.

(55) Sidaravičius B. "Maliarija gydytų ligonių istorijos". "Medicina", Nr. 6; 1937. p. 466.

PRIEDAI

1 Priedas

Lentelė 4. 1825 m., 1924 m., 1939 m. vaistų taksose; 1801 – 1802 m. VU vaistinės, 1935 m. Petrašiūnų vaistinės receptų knygoje ir 1930 – 1950 m. Batakių vaistinės nuodų knygoje minimi gyvsidabrio junginiai

Gyvsidabrio junginiai	1825 m. vaistų taksoje minimi gyvsidabrio preparatai	1924 m. vaistų taksoje minimi gyvsidabrio preparatai	1939 m. vaistų kainoraštyje minimi gyvsidabrio preparatai	1930 – 1950 m. Batakių vaistinės nuodų knygoje užregistruoti gyvsidabrio preparatai	1801 – 1802 m. VU vaistinės receptų knygoje minimi gyvsidabrio preparatai	1830 m. Telšių vaistinės receptų knygoje minimi gyvsidabrio preparatai	1934 m. Petrašiūnų vaistinės receptų knygoje minimi gyvsidabrio preparatai
<i>Calomel</i>	+	+	+		+	+	
<i>Hydrargyrum bichloratum corosivum</i>	+	+	+	+	+		
<i>Hydrargyrum bijodatum rubrum</i>		+	+	+			
<i>Hydrargyrum bisulfuricum</i>			+				
<i>Hydrargyrum cyanatum</i>			+	+			
<i>Hydrargyrum jodatum flavum</i>			+				
<i>Hydrargyrum jodatum viride</i>		+	+				
<i>Hydrargyrum metallicum</i>	+	+	+		+	+	+
<i>Hydrargyrum nitricum oxydulatum</i>	+	+	+				
<i>Hydrargyrum oleinicum</i>			+				
<i>Hydrargyrum oxycyanatum</i>		+	+	+			+
<i>Hydrargyrum oxydatum flavum</i>	+	+	+	+			+
<i>Hydrargyrum oxydatum rubrum</i>	+		+				
<i>Hydrargyrum praecipitatum album</i>	+	+	+				+

Gyvsidabrio junginiai	1825 m. vaistų taksoje minimi gyvsidabrio preparatai	1924 m. vaistų taksoje minimi gyvsidabrio preparatai	1939 m. vaistų kainoraštyje minimi gyvsidabrio preparatai	1930 – 1950 m. Batakių vaistinės nuodų knygoje užregistruoti gyvsidabrio preparatai	1801 – 1802 m. VU vaistinės receptų knygoje minimi gyvsidabrio preparatai	1830 m. Telšių vaistinės receptų knygoje minimi gyvsidabrio preparatai	1934 m. Petrašiūnų vaistinės receptų knygoje minimi gyvsidabrio preparatai
<i>Hydrargyrum praecipitatum niger</i>	+						
<i>Hydrargyrum salicylicum</i>		+	+				
<i>Hydrargyrum sozodolicum</i>		+	+				
<i>Hydrargyrum sulfuratum rubrum</i>	+	+	+			+	
<i>Hydrargyrum sulfuricum neutrale</i>			+				
<i>Hydrargyrum benzoicum</i>		+					
<i>Hydrargyrum sulfuratum nigrum</i>	+						
<i>Hydrargyrum sulfuratum stibium nigrum</i>	+						
<i>Hydrargyrum suboxidum</i>	+						
<i>Ac. hydrargyri</i>	+				+		
<i>Hydrargyrum citricum</i>	+						

Lentelė 5. 1928 – 1930 m. K. Buinevičius "Vidaus ligų klinikos vadovėlyje" aprašomi gyvsidabrio junginiai

Preparato su Hg pavadinimas	Indikacijos	Vartojimo ypatumai	Šalutinis poveikis	Pastabos, perspėjimai	Šaltinis
<i>Calomel</i>	<i>Typhus abdominalis</i> (Vidurių šiltinė)	Geriamą po 0.1-0.2, 3-4 kartus	"Pavojus žarnoms prakiurti perdėtas"	Skiriamas kaip liuosuojantis preparatas, kartu su ricinos aliejumi bei vandens klizmomis	V dalis, 60psl
<i>Calomel</i>	<i>Cholera</i> (Cholera)	Kartu su kalio permanganatu: 1.5proc. skiedinio klizmomis, į vidų skiriami silpnesni skiediniai arba milteliai po 0.1-0.2	Neaptartas	Skiriama žarnyno dezinfekcijai	V dalis, 98psl
<i>Calomel</i>	<i>Dysenteria</i> (Dizenterija)	Geriamą po 0.1-0.2 kas 1 val. po 1 milt. 2-4 kartus	Neaptartas	Po to skiriama liuosuojanti druska-pasišalina išmatos kartu su bakterijomis, gleivėmis, krauju, skausmingas neproduktyvus noras tuštintis (tenezmai) sumažėja.	V dalis, 104-105psl
<i>Calomel</i>	<i>Meningitis cerebro-spinalis</i> (Meningokokinė infekcija)	Geriamą po 0.1 kas 2 val.	Neaptartas	Nėra	V dalis, 124psl

<i>Calomel</i>	Pleuritas	Nenurodyta	Neaptartas	Diurezės skatinimui, esant seroziniams eksudatams.	II dalis, 67psl
<i>Calomel</i>	Striktūros (tiesiosios žarnos susiaurėjimai), spastiški žarnų užkietėjimai, žarnų kirmėlės	Geriamo po 0.3-0.4	Neaptartas	Skiriamas kaip liuosuojančiai veikiantis preparatas	II dalis, 155psl; 162psl; 169psl
<i>Calomel</i>	<i>Cholelithiasis</i> (tulžies akmenligė)	Geriamo po 0.1 kas valandą	Neaptartas	Priepuolio metu, iki veikimo - kol pasirodys žali ekskrementai. Jei kalomelis neveikia tai po paskutinės dozės skiriama ricinos.	III dalis, 311-312psl
<i>Calomel; Hydrargyrum</i>	Kepenų sifilis	Mišinys. Kiekiai ir vart. būdas nenurodytas	Neaptartas	Kartu skiriami gyvsidabrio įtrinimai, kalomelis ir KJ. "Gerų rezultatų" pasiekiami tik jei kepenų audinys dar nėra galutinai surandėjęs.	III dalis, 318psl

<p><i>Hydrargyrum cinereum (Hydrargyrum oxydum)</i></p>	<p>Sistemiškai-Sifilis. Vietiškai - prieš <i>pediculus pubis</i> (pedikuliozė); esant žarnyno kirmėlėms (tepti <i>anus</i> sritį)</p>	<p><i>Ung. Hydrarg. cinereum</i> (išgryninto gyvs., skiestos azoto rūgšties ir amoniakinio vandens mišinys) 4.0</p>	<p>Gydymas neproduktyvus jei gydoma neracionaliai. Gali sukelti stomatitą, būdingi apsinuodijimai nes gerai rezorbuojasi ir jam būdingas ilgas atpalaidavimo laikas organizme, dėl to vartojant neracionaliai gali susidaryti perteklius.</p>	<p>Gabaliuką (4.0g.) šio tepalo sergantysis padalina per pusę ir įtrina į šlaunis, kitą dieną - blauzdas, trečią - šonus, ketvirtą - viršutines galūnes. Penktą dieną pertrauka, nusiprausiamas su muilu. Po to vėl kartojama, taip iki 30-40 įtrinimų. Šis gydymas dažnai kombinuojamas su gydymu KJ tirpalu, sieros voniomis. Jei įtrinimus daro ne pats pacientas - tą atliekantis asmuo turi dėvėti gumines pirštines. Svarbu pacientui gerai valytis dantis, plauti burną 8-10k./d. bertolieto druskos tirpalu, siekiant išvengti stomatito. Atsiradus stomatitui, seilėtekiui, dantenu skausmams, paraudimams, paburkimams, dantų klibėjimui, gydymą gyvs. laikinai nutraukti.</p>	<p>III dalis, 349-351psl; IV dalis 25psl.</p>
---	---	---	---	--	---

<i>Ernesol</i> (<i>Hydrargyrum salicylicum arsenicum</i>)	Sistemiškai. Sifilis.	Injekcinis tirpalas. Kiekis nenurodytas.	Neapartas	Kasdien po 1 injekciją. Mažiau skausmingo tos pačios dozės injekcijos į raumenį.	III dalis, 347psl
<i>Hydrargyrum benzoatum</i>	Sistemiškai. Sifilis.	Injekcinis tirpalas. 0.1 (mišinyje su NaCl 0.1, Aq.d.10.0)	Neapartas	Kasdien po 1 injekciją. Mažiau skausmingo tos pačios dozės injekcijos į raumenį.	III dalis, 347psl
<i>Hydrargyrum bichloratum (sublimatum)</i>	Plaučių tuberkuliozė	Injekcijomis į plaučių parenchimą. Taip pat dedama į spjaudykles skrepliams.	Iš visų gyvsidabrio junginių dažniausiai apsinuodijama sublimatu.	Siekiant apsaugoti kitus asmenis nuo užsikrėtimo, sergančiajam patartina skreplius spjaudyti į spjaudykles su sublimatu ar kitu dezinfekuojančiu skysčiu	II dalis, 51psl; IV dalis 25psl
<i>Hydrargyrum bichloratum (sublimatum)</i>	Vietišškai - prieš <i>pediculus pubis</i> (pedikuliozė)	Tepalas. 1.0 (mišinyje su <i>Acet. communis</i> 300.0)	Iš visų gyvsidabrio junginių dažniausiai apsinuodijama sublimatu.	Tepama galvos oda, prieš tai nuskutus plaukus	III dalis, 351psl
<i>Hydrargyrum bichloratum (sublimatum)</i>	Vietišškai - gydant nuo aknės ir šlakų	Tirpalas. 1.0 (mišinyje su <i>Spirit. vin., Aq. rosarum</i> aa 100.0)	Iš visų gyvsidabrio junginių dažniausiai apsinuodijama sublimatu.	Oda drėkinama šiuo tirpalu	III dalis, 351psl; IV dalis 25psl
<i>Hydrargyrum bichloratum (sublimatum)</i>	Sistemiškai. Sifilis.	Injekcijomis. 0.1 (mišinyje su NaCl 0.1, Aq.d.10.0.)	Iš visų gyvsidabrio junginių dažniausiai apsinuodijama sublimatu.	Kasdien po 1 injekciją. Mažiau skausmingo tos pačios dozės injekcijos į raumenį.	III dalis, 347psl; IV dalis 25psl

<i>Hydrargyrum bijodatum</i>	Sistemiškai. Sifilis.	Injekcijomis. 0.1 (mišinyje su KJ 0.1, Aq.d.10.0.)	Neaptartas	Kasdien po 1 injekciją. Mažiau skausmingo tos pačios dozės injekcijos į raumenį.	III dalis, 347psl
<i>Hydrargyrum bromatum</i>	Sistemiškai. Sifilis.	Injekcijomis. 0.15 (mišinyje su Aq.d.10.0)	Neaptartas	Kasdien po 1 injekciją. Mažiau skausmingo tos pačios dozės injekcijos į raumenį.	III dalis, 347psl
<i>Hydrargyrum cyanatum</i>	<i>Typhus exanthematicus</i> (beriamoji šiltinė)	Po 0.1 mišinyje kartu su NaCl ir vandeniui kartą dienoje švirkšti į raumenį arba veną	Neaptartas	Efektyviausias gydymas gyvsidabriu ir jodu - dažnai po injekcijos pastebimas temperatūros kritimas, bendras pagerėjimas	V dalis, 75psl
<i>Hydrargyrum oxycianatum</i>	Sistemiškai. Sifilis.	Injekcinis tirpalas. 0.1 (mišinyje su <i>Alypini</i> 0.05, Aq.d.10.0)	Neaptartas	Kasdien po 1 injekciją. Mažiau skausmingo tos pačios dozės injekcijos į raumenį.	III dalis, 347psl
<i>Hydrargyrum salicylicum</i>	Sistemiškai. Sifilis.	Injekcinis tirpalas. 1.0 (mišinyje su <i>paraffini liquidi</i> 10.0)	Neaptartas	Po 1 injekciją į raumenį 1- 2k./sav.	III dalis, 347psl