TO/708

BIBLIOTEKA CHEMICZNEGO P.W.

POLITECHNIKA WARSZAWSKA
Wydział Chemiczny
Instytut Chemii i Technologii
Nieorganicznej
BIBLIOTEKA
708

LEKI PRZECIWGRUŹLICZE

POD REDAKCJĄ
PROF. JANINY MISIEWICZ

AUTORZY

M. BURACZEWSKA, O. BURACZEWSKI, B. CHWALIBÓG, Z. GARNUSZEWSKI, B. HALIKOWSKI, S. HORNUNG, S. JABŁOŃSKA, M. JANISZEWSKA, B. KAMPIONI, M. KRAKOWSKA, H. KRUKOWSKA, S. KUCZBORSKI, J. MADEY, J. MISIEWICZ, A. PASZKOWSKA, J. PECYNA, R. SERAFINOWA, M. SERINI-BULSKA, T. URBAŃSKI, S. WESOŁOWSKI, J. VENULET, J. ZAJĄCZKOWSKA

KATEDRA
TECHNOLOGII ORGANICZNEJ II
POLITECHNIKA WARSZAWSKIEJ
ul. Koszykowa 75
Tel. 8-31-97

1956
WARSZAWA

PAŃSTWOWY ZAKŁAD WYDAWNICTW LEKARSKICH

S

TADEUSZ URBAŃSKI i JAN VENULET

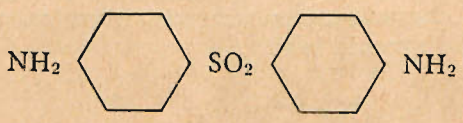
CHEMIA I FARMAKOLOGIA WSPÓŁCZESNYCH LEKÓW PRZECIWGRUŹLICZYCH

POCHODNE DWUFENYLOSULFONU

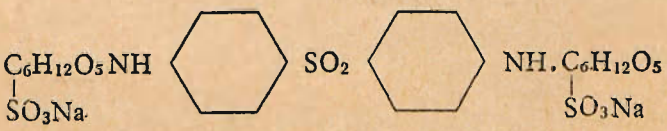
Rok 1935 był przełomowy w chemoterapii dzięki wprowadzeniu w użycie preparatu sulfonamidowego Prontosil, skutecznego w chorobach wywoływanych przez gronkowce. Nadzieje, że leki sulfonamidowe będą skuteczne również wobec gruźlicy, nie spełniły się, okazało się jednak, że niektóre sulfonamidy zakłócają metabolizm prątka gruźlicy. W szczególności sulfonamidy antagonizują działanie kwasu p-aminobenzoesowego, wytwarzanego przez prątki gruźlicy i niezbędnego do ich rozwoju. Próby *in vivo* wykazały, że niektóre z sulfonamidów mają również słabe działanie przeciw gruźlicy eksperymentalnej u zwierząt.

Spostrzeżenie to skierowało niektórych badaczy na drogę modyfikowania cząsteczki sulfonamidów, tak by wzmocnić ich działanie przeciwgruźlicze. W wyniku tych badań *Rist* (1939) zaproponował stosowanie p-dwuaminodwufenylosulfonu jako środka przeciwgruźliczego. Istotnie związek ten okazał się bardzo skuteczny w gruźlicy eksperymentalnej u zwierząt, ponieważ jednak odznacza się on dużą toksycznością, próbowano zmniejszyć ją przez łączenie preparatu z cząsteczkami cukrów, np. glikozy (Promin), galaktozy (Tibatina) albo z cząsteczkami aldehydu cynamonowego (Sulfetron). W niektórych przypadkach (Promin, Sulfetron) lepsze rozpuszczanie się substancji osiągano przez wprowadzanie grup sulfonowych. Najprostszym preparatem z grupami sulfonowymi był Diason.

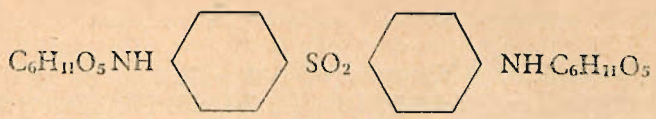
Zauważono też, że spośród preparatów sulfonamidowych najsilniej



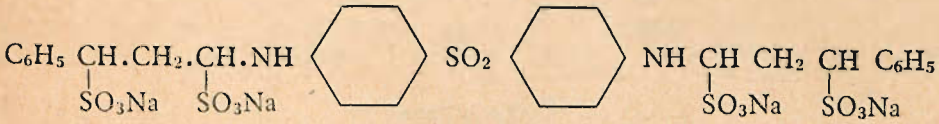
Dwuaminodwufenylosulfon



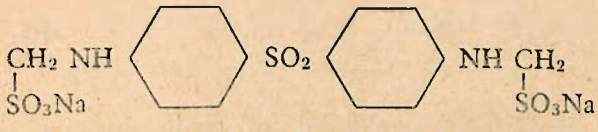
Promin (*Feldman*, 1940)



Tibatin

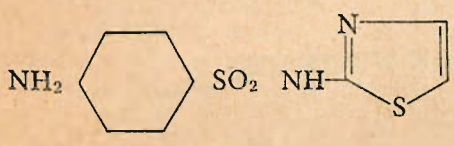


Sulfetron (*Gray, Henry Brownlee* 1943—1948)

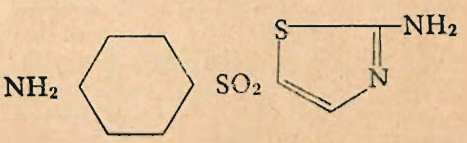


Diason (*Rainiss, Clemence* 1941, *Callomon* 1943)

w gruźlicy doświadczalnej u zwierząt działa sulfatiazol, tzw. Cibazol. Posłużyło to do opracowania modyfikacji dwuaminodwufenylosulfonu zawierającej pierścień tiazolowy taki sam jak w sulfatiazolu, tzw. Promizolu (*Feldman, Hinshaw, Mann,* 1944).



Sulfatiazol



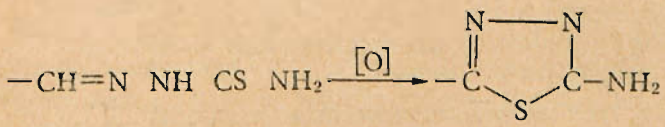
Promizol

Okazało się jednak, że działanie tych sulfonów w gruźlicy ludzkiej jest zupełnie niewystarczające. Ujawniła się tu ogromna różnica między działaniem leków u zwierząt i u ludzi. Natomiast sulfony okazały się lekiem skutecznym w przypadkach trądu (*Cochrane* 1947).

TIOSEMIKARBAZONY

Spostrzeżenie o czynności sulfatiazolu w gruźlicy doświadczalnej i o podobnym działaniu sulfatiodiazolu stały się punktem wyjścia do znalezienia nowej grupy środków przeciwgruźliczych skutecznych wobec gruźlicy u ludzi, a mianowicie tiosemikarbazonów.

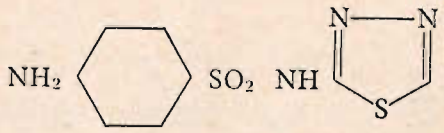
Pierścień tiodiazolowy jest genetycznie związany z grupą tiosemikarbazonową, gdyż ta ostatnia łatwo cyklizuje się we wspomniany pierścień pod wpływem środków utleniających:



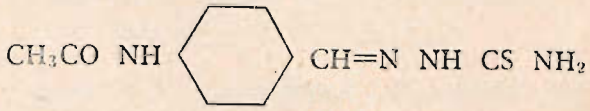
grupa tiosemikarbazonowa pierścień tiodiazolowy

Fakt ten posłużył *Behnischowi* do zaproponowania substancji wyjściowej — tiosemikarbazonów zamiast sulfatiodiazolu jako środków przeciwgruźliczych.

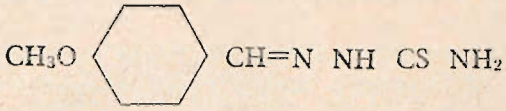
Wspólnie z *Domagkiem* i *Mietschem* (1946) ogłosił on pracę o kilku czynnych tiosemikarbazonach. TB I, TB II, TB III, TB IV, TB V i TB VI.



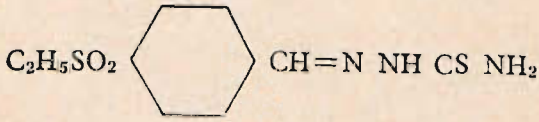
Sulfatiodiazol



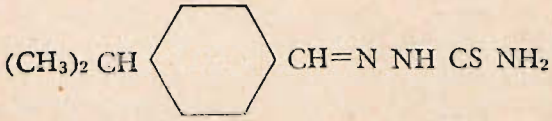
TB I, Conteben



TB II



TB III



TB IV

TB V

TB VI, Solvoteben

Z preparatów tych najszersze zastosowanie znalazł TB I, czyli Conteben, wykazujący dużą skuteczność w leczeniu gruźlicy błon śluzowych i przewodu pokarmowego. Preparat TB II okazał się w badaniach klinicznych

słabszy niż TB I. Preparaty TB III i TB V (ten ostatni otrzymuje się przez uwodornienie preparatu TB I) okazały się równie skuteczne jak i TB I. Wadą tych preparatów jest ich słaba rozpuszczalność.

Preparat TB VI, tzw. Solvoteben, ma tę zaletę, że jest rozpuszczalny w wodzie. Pomimo słabszego działania zyskał dzięki tej właściwości pewne zastosowanie kliniczne.

Wadą wszystkich tiosemikarbazonów jest jednak dość duża toksyczność. Tiosemikarbazony są pochodnymi hydrazyny. Fakt ten stał się punktem wyjścia badania hydrazydów — innej grupy pochodnych hydrazyny — pod względem ich czynności przeciwgruźliczej.

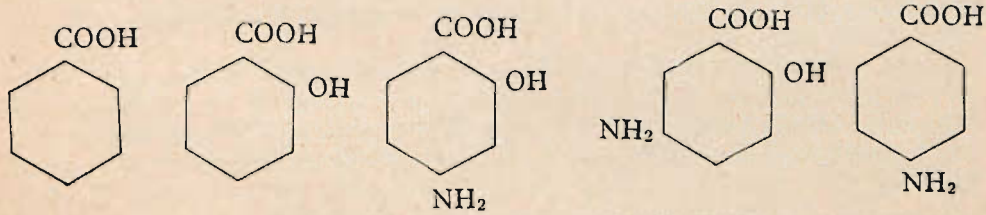
$NH_2 \cdot NH_2$

Hydrazyna

POCHODNE KWASU SALICYLOWEGO

W tym samym czasie *Lehmann* (1946) ogłosił swe badania, które doprowadziły go do propozycji stosowania kwasu p-aminosalicylowego jako środka przeciwgruźliczego.

Punktem wyjścia w osiągnięciu *Lenmanna* było spostrzeżenie *Bernheima* (1940—41), że kwasy benzoesowy i salicylowy dodane do pożywki, w której hoduje się prątki, zwiększają zapotrzebowanie prątków na tlen. *Lehmann* sądził, że oddychanie prątków w obecności kwasu p-aminosalicylowego ulegnie jeszcze większemu zakłóceniu. Późniejsze prace nie potwierdziły jednak tego przypuszczenia, niemniej PAS stał się cennym preparatem pomocniczym w leczeniu gruźlicy. Okazało się też, że kwas p-aminobenzoesowy dodany do pożywki antagonizuje działanie PAS-u.

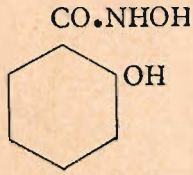


Kwas benzoesowy | Kwas salicylowy | Kwas 4-aminosalicylowy, inaczej p-aminosalicylowy (PAS) | Kwas 5-aminosalicylowy | Kwas p-aminobenzoesowy (PAB, PABA)

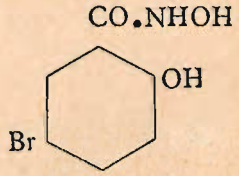
Badając rozmaite izomeryczne kwasy aminohydroksybenzoesowe, *Lehmann* stwierdził, że spośród najbardziej dostępnych izomerów najsilniejsze właściwości przeciwgruźlicze ma kwas 4-aminosalicylowy, tzw. PAS. Kwas 5-aminosalicylowy (nazwany w przemyśle również kwasem p-aminosalicylowym) jest znacznie słabszy w działaniu, a według innych autorów w ogóle nie wykazuje działania przeciwgruźliczego. Wydaje się, że spostrzeżenie to nie jest dostatecznie ścisłe w świetle dodatnich wyników stosowania na propozycję *Daniewskiego* (1951) kwasu 5-aminosalicylowego. Korzystne wyniki stosowania w klinice tego preparatu podał *Juraszek* (1951).

Inną grupę pochodnych kwasu salicylowego i jego analogów zapropo-

nował *T. Urbański* (1949), mianowicie kwas salicylo-hydroksamowy, który okazał się skuteczny *in vitro* oraz *in vivo* (*Legeżyński* i *S. Ślopek* 1949) przy niskiej toksyczności (*J. Venulet* 1953), a w próbach klinicznych *S. Hornunga* (1952) dał wyniki zachęcające. Pochodna bromowa tego kwasu, kwas 5-bromosalicylohydroksamowy (*T. Urbański* 1952), dała *in vivo* wyniki zbliżone do SM w przypadku gruźlicy o przebiegu przewlekłym (*S. Ślopek* 1952—53), a w klinice wyniki bardzo obiecujące, szczególnie w przypadkach gruźliczego zapalenia opon mózgowych, opornego na działanie streptomycyny (*S. Hornung* 1952—53).



Kwas salicylohydroksamowy T 2



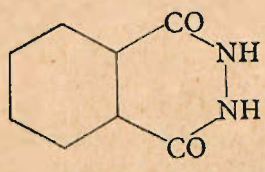
Kwas 5-bromosalicylohydroksamowy T 40

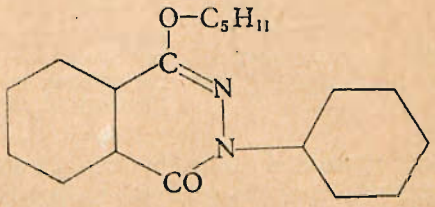
Obecnie w biochemii zwrócono uwagę na to, że kwasy hydroksamowe nie są substancjami obcymi organizmom żyjącym. Są one wytwarzane przez niektóre pleśnie (np. kwas aspergilowy przez *Aspergillus flavus*, nokardamina przez *Nocardia*); mogą one powstawać również w wyniku procesów enzymatycznych (*Speck* 1947, *Elliott* 1948, *Waelsch* 1949—50, *Virtanen* 1951, *Slavik* 1951).

HYDRAZYDY I ICH POCHODNE

Powodzenie, jakie zyskały tiosemikarbazony w klinicznym stosowaniu w gruźlicy, poddało myśl szukania innych związków, które byłyby pochodnymi hydrazyny.

Jouin i *Buu-Hoï* (1946) znaleźli, że ftalylohydrazyna („ftalazon", „ftalazyna") jest czynna *in vitro* wobec prątków gruźlicy. W dalszych pracach *Buu-Hoï* (1949) wykazał, że szereg pochodnych ftalylohydrazyny, np. 1-izoamylo-3-fenyloftalazon-4 jest szczególnie skuteczny *in vitro* oraz *in vivo*.





(ftalylohydrazyna) 1-izoamylo-3-fenyloftalazon-4

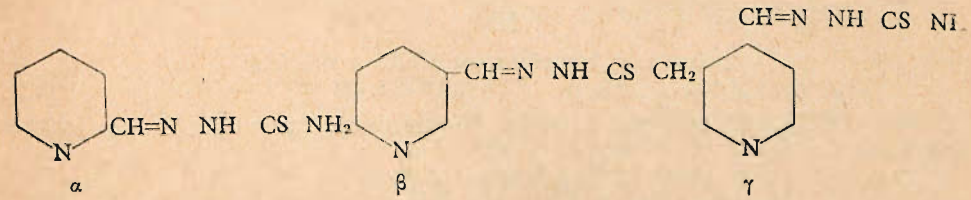
Z drugiej strony znana była praca *Chorine'a* (1945) o skutecznym działaniu nikotynamidu *in vitro* oraz *in vivo* na gruźlicę u świnek morskich.

Obydwa powyższe spostrzeżenia doprowadziły do odkrycia jednego z najsilniejszych środków przeciwgruźliczych, jakim okazał się h y d r a z y d k w a s u i z o n i k o t y n o w e g o.

Publikacja przynosząca rewelacyjne dane o pierwszych klinicznych badaniach tego preparatu ukazała się już w styczniu 1952 (m. in *Selikoff*,

Robitzek, Ornstein). Preparat użyty do tych badań zaproponowany został przez *H. H. Foxa.*

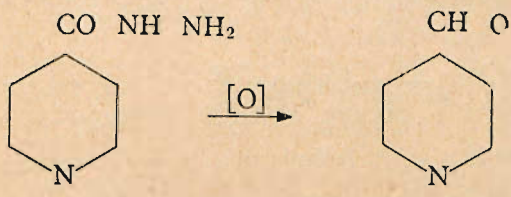
Osiągnięcie to było wynikiem syntezy i zbadania około 5000 substancji pod względem ich działania przeciwgruźliczego. Logiczna droga do HKIN wiodła przez kontynuację prac *Behnischa* i *Domagka. Fox* usiłował otrzymać tiosemikarbazony aldehydów pirydynowych, które w tym czasie przyrządzili również inni autorzy (*Levaditi* i in. 1950—51; *Grunberg, Leiwant* 1951, *Gardner, Smith, Wenis, Lee* 1951, *Hagenbach, Gysin* 1952, *J. Supniewski* 1952).



Tiosemikarbazony aldehydów pirydynowych

Preparaty te okazały się skuteczne *in vivo.* Do ich otrzymania potrzebne było wytworzenie odpowiednich aldehydów pirydynowych. *Fox* zastosował metodę otrzymywania aldehydów polegającą na utlenianiu hydrazydów odpowiednich kwasów pirydynowych.

Do otrzymania aldehydu izonikotynowego zastosował więc hydrazyd izonikotynowy:



Hydrazyd izonikotynowy Aldehyd izonikotynowy

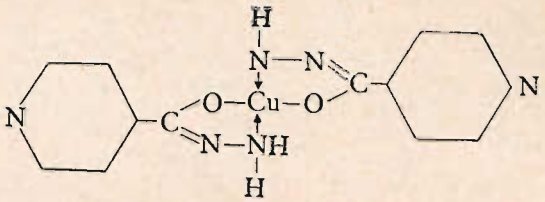
Okazało się, że sam hydrazyd kwasu izonikotynowego jest substancją niezwykle silną *in vitro* oraz *in vivo,* silniejszą niż tiosemikarbazon aldehydu z niego otrzymanego. Następnie *Domagk* i współpr. opublikowali (marzec 1952), iż opierając się głównie na spostrzeżeniu *Buu-Hoï* o działaniu przeciwgruźliczym hydrazydów, doszli w wyniku zbadania kilkuset hydrazydów do propozycji stosowania hydrazydu kwasu izonikotynowego niezależnie od *Foxa.*

W tym samym roku *J. Supniewski* (kwiecień 1952) ogłosił pracę, w której opisuje drogę, jaka doprowadziła go również do hydrazydu kwasu izonikotynowego. Podobnie jak *Fox,* zbadał on działanie przeciwgruźlicze szeregu tiosemikarbazonów pochodnych aldehydów pirydynowych: α, β i γ.

Ponieważ z tiosemikarbazonów tych najskuteczniejszy w działaniu przeciwgruźliczym okazał się tiosemikarbazon aldehydu γ, *Supniewski* zwrócił uwagę na szereg innych pochodnych γ — podstawionych pochodnych pirydyny, w tej liczbie na hydrazyd kwasu izonikotynowego.

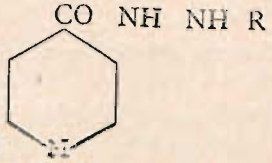
Hydrazyd kwasu izonikotynowego i jego pochodne szybko zyskały szerokie zastosowanie w klinice. Noszą one różne nazwy handlowe, jak: Rimifon, Nydrazid, Neoteben, Hydrazid, Izoniazid; preparaty polskie to Itocyd, Nicozyd.

Według *Fallaba* i *H. Erlenmeyera* (1952) HKIN tworzy połączenie kompleksowe z miedzią. Wydaje się to potwierdzać hipotezę *Carla* i *Marquardta* podaną wyżej.



połączenie kompleksowe HKIN z miedzią

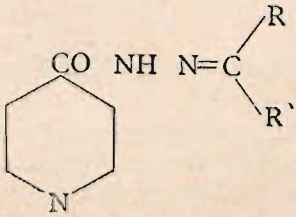
Prócz HKIN zastosowano również N-alkilowe jego pochodne o wzorze ogólnym



gdzie R jest rodnikiem alkilowym

np. Marsilid, w którym R jest $-CH\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}$

Inny szereg pochodnych uzyskiwanych przez kondensację HKIN z aldehydami i ketonami o wzorze ogólnym zaproponowała *Szczukina* ze



współpr. (1952). Jeden z tych produktów, tzw. F t i w a z y d znalazł zastosowanie kliniczne w leczeniu gruźlicy.

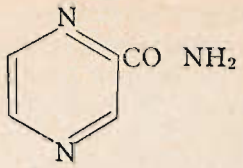
Ostatnio ukazały się wiadomości o skutecznych próbach klinicznych leczenia gruźlicy hydrazydem kwasu cyjanooctowego, noszącym nazwy: Réazide, Cyanazide, C E H :

$$NC \cdot CH_2 \cdot CO\ NH\ NH_2$$

(*Hartl*, 1954; *Schen*, 1954).

PREPARATY RÓŻNE

W tym samym czasie zespół chemików i lekarzy w Instytucie Mercka ustalił (1952), że amid kwasu pirazoinowego (tzw. Aldinamid) ma działanie przeciwgruźlicze *in vivo* trzykrotnie silniejsze niż PAS.



Amid kwasu pirazoinowego Aldinamid

Jest rzeczą interesującą, że ani sam kwas pirazoinowy, ani inne jego pochodne, np. hydrazyd, nie mają działania przeciwgruźliczego.

WŁAŚCIWOŚCI FIZYKO-CHEMICZNE OGNISKA GRUŹLICZEGO

Lek, który byłby skuteczny w leczeniu gruźlicy, musiałby poza wybitnym działaniem przeciwbakteryjnym posiadać małą toksyczność oraz szczególnie dobrą przenikliwość poprzez zdrowe i patologicznie zmienione tkanki chorego ustroju. Powinien z łatwością przekraczać barierę mózgowo-rdzeniową oraz wnikać do wnętrza komórek żernych i tam skutecznie atakować nagromadzone prątki. Że szczególne warunki panujące wewnątrz ustroju mają w tych sprawach istotnie podstawowe znaczenie, świadczy o tym chociażby fakt, że posiadamy niestety mało leków przydatnych w leczeniu gruźlicy mimo znajomości tak licznych ciał hamujących wzrost prątków w sztucznych warunkach hodowli. Tak więc przenikliwość leku w patologicznych warunkach ustrojowych oraz zmiany, jakim ulega jego działanie w obecności różnorodnych i złożonych składników tkanek, jest jednym z podstawowych kryteriów oceny leku. Niestety, znaczne trudności techniczne towarzyszące tym doświadczeniom nie pozwalają na zbyt szerokie prowadzenie tego rodzaju badań.

Wiedza nasza o przepuszczalności gruzełka nie jest zbyt obszerna. Wiemy, że mimo braku unaczynienia muszą do niego przenikać pewne ilości ciał odżywczych podtrzymujących byt komórek gruzełka oraz prątków. Wyrazem przepuszczalności gruzełka jest również jego wapnienie. Doświadczalnie wykazano, że wiele ciał wstrzykniętych dożylnie przenika do niego wcale nieźle. Należy tu szereg barwników przyżyciowych, jodki, chlorek żelazawy, w mniejszym lub większym stopniu leki przeciwgruźlicze. Wydaje się, że łatwość, z jaką różne ciała przenikają do gruzełka, zależy w znacznej mierze od stopnia wiązania się tych ciał z białkami. Im większą cząsteczkę posiada powstały kompleks, tym trudniej przenika on poprzez tkanki. Drobnocząsteczkowe koloidy przenikają stosunkowo łatwo, gdy tymczasem nie udawało się wykazać w gruzełku wielkocząsteczkowego *Ferrum saccharatum oxydatum*, po jego wstrzyknięciu dożylnym. HKIN, który nie wiąże się z białkami osocza, przenika do gruzełka lepiej niż adsorbowana na białkach SM i PAS.

Należy zaznaczyć, że adsorpcja leku na białkach krwi posiada duże znaczenie dla jego transportowania w ustroju i wydalania.

Odrębnym, aczkolwiek zbliżonym zagadnieniem jest przenikanie leku poprzez nekrotyczne masy serowate oraz wnikanie ich do komórek zawierających znaczne ilości sfagocytowanych prątków. Masy serowate posiadają odczyn kwaśny, a lek może do nich wniknąć jedynie na zasadzie dyfuzji; żeby to istotnie nastąpiło, musi on posiadać odpowiednie właściwości fizyko-chemiczne.

Rozmieszczenie leku w ustroju w znacznej mierze uwarunkowane jest

istnieniem w nim tych czy innych ugrupowań chemicznych decydujących o rozpuszczalności leku w składnikach ustroju. Liczne grupy lipofilne powodują np. gromadzenie się leku w ośrodkowym układzie nerwowym. Odwrotnie, przewaga grup hydrofilnych skierowuje niejako lek do mniej bogatych w lipidy części ustroju. Wydalanie leku przez nerki określone jest w znacznej mierze jego biegunowością *(Danielii, Hoeber)*.

Zasadowa SM źle dyfunduje do wnętrza komórek, natomiast związana z elektroujemnym barwnikiem, jak np. błękit trypanu, łatwiej tam przenika. Podobnie źle dyfunduje PAS; HKIN posiada stosunkowo dobrą przenikliwość.

W szczególnych warunkach życia śródkomórkowego dotarcie leku do prątków jest znacznie utrudnione, do wywołania bakteriostazy w tych warunkach niezbędne są znacznie wyższe jego stężenia *(Florey)*.

Wagę tego faktu najlepiej ilustruje poniższa tabela *(Staub)*.

Tabela 1

Wrażliwość prątków na lek w zależności od rodzaju hodowli

Preparat	Stężenie preparatu w mcg/ml hamujące wzrost rozwijających się w:	
	pożywce wg *Dubos*	śródkomórkowo
Streptomycyna	0,6	10,0
Terramycyna	12,5	12,5
Neomycyna	1,56	25,0
Wiomycyna	6,25	100,0
	1,56	100,0

HKIN lepiej niż inne leki przenika do wnętrza komórek. Wysokie dawkowanie obecnie używanych leków, umożliwiające uzyskanie tych stężeń, z reguły wywołuje niepożądane objawy uboczne i ogranicza wartość przetworu.

Poza właściwościami leku na jego przenikliwość wywiera wpływ również odczynowość ustroju oraz szereg czynników nieswoistych. Do roli ich jeszcze powrócimy.

FARMAKOLOGIA OGÓLNA LEKÓW PRZECIWGRUŹLICZYCH

Obecnie w świetle badań farmakologicznych, którym poddawany jest nowy lek przeciwgruźliczy, należy omówić dalsze pożądane jego właściwości. Kolejność badań doświadczalnych stosowana zazwyczaj przedstawia się następująco:

1) kontrola działania przeciwbakteryjnego *in vitro;*
2) ustalenie toksyczności leku w toku ostrego i przewlekłego zatrucia;
3) kontrola wartości leku w leczeniu doświadczalnej gruźlicy zwierząt;
4) dalsze badania farmakologiczne nad wchłanianiem leku, jego przemianą w ustroju i wydalaniem;
5) ostateczne i jedynie miarodajne ustalenie wartości leku w wyniku stosowania go w klinice.

Pierwszy punkt realizowany jest najczęściej za pomocą kontroli wzrostu prątków w pożywce zawierającej różne zawartości badanego preparatu. Działaniu leku poddaje się zazwyczaj szereg rodzajów prątków — saprofitycznych oraz zjadliwych dla ludzi i zwierząt.

W toku badania drugiej cechy ustala się dawkę śmiertelną leku (LD50) dla myszy i szczurów po jednorazowym jego zastosowaniu z uwzględnieniem różnych dróg wprowadzania preparatu.

Dalsze badania farmakologiczne zajmują się wpływem preparatu na podstawowe czynności ustroju. W ostrym doświadczeniu stwierdza się wpływ na ciśnienie krwi i oddychanie. Następnie za pomocą odpowiednich układów eksperymentalnych różnicuje się to działanie i wyjaśnia jego mechanizm. Do ustalenia, czy jest on ośrodkowy, czy też obwodowy, pomocna jest technika wykluczania poszczególnych części układu ośrodkowego, np. dekapitacja, a wreszcie doświadczenia na narządach wyosobnionych.

W ten sposób bada się wpływ leku na serce i naczynia obwodowe, nerkę, narządy zbudowane z mięśni gładkich (oskrzela, jelita). Wpływ na wątrobę kontroluje się próbami czynnościowymi. Inne elementy tego wpływu można prześledzić za pomocą pomiarów oddychania w aparacie Warburga. Stosując przez czas dłuższy subtoksyczne dawki preparatu kontroluje się zachowanie zwierząt, ich wagę, obraz krwi, mocz itp. oraz po zabiciu zwierząt ewentualnie zmiany w narządach wewnętrznych. Badania te mają na celu wykluczenie możliwości pojawienia się poważniejszych objawów ubocznych w czasie późniejszych prób klinicznych.

Wartość preparatu w leczeniu gruźlicy doświadczalnej ocenia się najczęściej na podstawie przebiegu zakażenia, śmiertelności zwierząt oraz wskaźnika zmian gruźliczych w narządach wewnętrznych w porównaniu z grupą kontrolną. Jako zwierząt doświadczalnych używa się zazwyczaj myszy białych i świnek morskich, niekiedy chomików. Miejscowy przebieg gruźlicy można obserwować na zakażonym oku królika. Prątki wprowadza się do organizmu różnymi drogami, najczęściej dożylnie i dootrzewnowo.

Dobry wynik leczenia osiągnięty na zwierzętach zakażonych donosowo jest szczególnie wartościowy, ponieważ przebieg gruźlicy w tych przypadkach jest najcięższy.

Kontrola wchłaniania leku, jego rozmieszczenie i wydalanie oraz przemiany w ustroju stanowią przejście do badań klinicznych.

Aby lek działał *in vivo*, musi on być dostatecznie łatwo wsysany, tak aby poziom jego we krwi w miejscu zakażenia był dostatecznie duży. Szybkość osiągnięcia tego poziomu oraz długotrwałość utrzymywania się go wyznaczają wielkość dawek oraz ich częstość. Badanie w tym kierunku jest ważnym czynnikiem pomocniczym przy ocenie nowego leku.

Najkorzystniej byłoby oczywiście, gdyby po doustnym podaniu leku następował szybki wzrost jego poziomu we krwi, który by z kolei obniżał się bardzo powoli. A więc szybkie wchłanianie z jelit i powolne wydalanie lub rozpad. W rzeczywistości nie łatwo jest osiągnąć te optymalne warunki. PAS wsysa się szybko, ale i szybko wydala, odwrotnie zachowuje się sulfetron. Możliwość regulowania tych procesów, np. za pomocą preparatów „depôt", nie zawsze istnieje.

Wydalanie leku do moczu określa się zazwyczaj metodami podobnymi do używanych przy badaniu poziomu leku we krwi. Praktycznie ważne jest, czy nerka wydala go przez kłębki, czy też przez kanaliki. Zestawienie szybkości wchłaniania i wydalania leku pozwala wnioskować o jego losie w ustroju i ewentualnych przemianach. Sprawne wchłanianie z przewodu pokarmowego połączone z szybkim znikaniem leku z krwi i znacznym wydalaniem do moczu świadczy o szybkim wydalaniu w niezmienionej postaci. Krzywa obciążenia posiada w tych przypadkach charakter

BIBLIOTEKA WYDZ. CHEMICZNEGO P.W.
TO 408

ostry ze stromymi ramionami wstępującym i zstępującym. Wysoki poziom we krwi, a niski w moczu dowodzi magazynowania leku, niski natomiast poziom we krwi i moczu przy dobrym wchłanianiu — przemawiają za rozpadem leku w ustroju *(Short)*.

Badania farmakologiczne stanowią podstawowe i niezbędne ogniwo łączące pracę chemika, bakteriologa i klinicysty. Cel ich nie polega tylko na tym, aby zabezpieczyć chorego przed ewentualnymi działaniami ubocznymi leku. Wnikliwie przeprowadzone badania nad działaniem leku, jego rozmieszczeniem i wydalaniem stanowią dla chemika istotną wskazówkę skierowującą jego prace ku nowym pochodnym o jeszcze znaczniejszym właściwościach terapeutycznych.

Dokładne poznanie leku umożliwia również nadanie mu odpowiedniej postaci zapewniającej maksymalne wykorzystanie przez ustrój oraz właściwą drogę wprowadzenia, ochronę przed działaniem czynników szkodliwych, jak np. sok żołądkowy, lub zabezpieczenie błony śluzowej przed wpływem drażniącym leku itp.

Dopiero po pomyślnym zakończeniu badań farmakologicznych nowy lek może być przekazany do kliniki.

Badania kliniczne opierają się na wynikach doświadczeń, muszą one ustalić odpowiedni dobór przypadków i ich liczbę, dawkowanie leku oraz zapewnić skrupulatną ocenę ubocznych działań powstawania lekooporności. Kontrola kliniczna nowego leku przeciwgruźliczego jest według współczesnych poglądów jednym z nielicznych przypadków, w których klinicysta może i powinien uczynić odstępstwo od zasady leczenia skojarzonego i stosować jedynie badany preparat.

Celem leczenia skojarzonego jest zapobieżenie lub zmniejszenie prawdopodobieństwa wytworzenia się lekooporności *(Kuczborski, Tanner, Baer i Wanner)*. Zagadnienie to w ogóle nie istniałoby, gdybyśmy w leczeniu gruźlicy mogli użyć silnie działających jadów protoplazmatycznych. Niestety, ze względu na ich niski wskaźnik chemoterapeutyczny jest to niemożliwe. Zagłada prątków i śmierć gospodarza następowałyby niemal jednocześnie. Z drugiej strony używając leków delikatniejszych, swoiście zaburzających, jedynie pewien fragment przemiany materii prątka, spotykamy się z niebezpieczeństwem wywołania lekooporności spowodowanej przystosowaniem się prątka do zmienionych warunków bytu i wypracowaniem nowych szlaków przemiany materii.

Ponieważ współczesne leki przeciwgruźlicze hamują odrębne mechanizmy przemiany materii prątka, jest więc bardziej prawdopodobne, że w przypadku jednoczesnego użycia tych leków przystosowanie się do ich łącznego działania będzie szczególnie trudne. Dla ilustracji podamy, że PAS utrudnia wyzyskanie przez prątek kwasu paraaminobenzoesowego, SM — inozytolu oraz hamuje utlenianie treoniny, seryny, kwasu fumarowego i pirogronowego, a HKIN hamuje utlenianie tyraminooksydazy i histaminazy.

Jest zrozumiałe, że przy jednoczesnym zablokowaniu wymienionych mechanizmów w czasie leczenia skojarzonego możliwości przystosowania się prątka do nowych warunków bytu będą znacznie mniejsze.

W ogólnym ujęciu zagadnienia lekooporności można mieć wątpliwość, czy wobec ogromnej zdolności przystosowawczej żywej materii wyścig pomiędzy przygotowywaniem nowych leków a wytwarzaniem się na nie oporności zakończy się istotnie całkowitym i trwałym zwycięstwem człowieka.

Ścisłe przestrzeganie naszkicowanego toku badań farmakologicznych

i pomyślny ich wynik na wstępnych szczeblach nie jest jeszcze niestety gwarancją osiągnięcia pożądanego efektu w klinice. Np. Promin działa dosyć słabo *in vitro*, leczy natomiast skutecznie gruźlicę doświadczalną świnek morskich, na gruźlicę ludzi zaś nie wpływa prawie wcale. Odwrotnie — PAS daje w klinice lepsze wyniki, niżby należało przypuszczać na podstawie badań *in vitro* oraz na zwierzętach *(Bloch)*.

W świetle powyższych przykładów, które zresztą można mnożyć, ciekawy jest pogląd szeregu autorów *(Bloch, Pinner, Suter* i in.), że jedynie miarodajne badania kliniczne należy rozpocząć zaraz po przekonaniu się *in vitro* o wartości leku oraz co ważniejsze po uzyskaniu pomyślnych wyników badań farmakologicznych. Tak właśnie postąpił *Lehman* oddając PAS na klinikę jeszcze przed otrzymaniem wyników uzyskanych w gruźlicy doświadczalnej. Postępowanie takie można uzasadnić i wziąć za nie odpowiedzialność tylko w tym wypadku, jeżeli lekarz-klinicysta stanie się czynnym i cierpliwym współeksperymentatorem nie zniechęcającym się niepowodzeniami *(Bloch)*. Właśnie w przypadku gruźlicy — tej najoporniejszej na leczenie sprawy zakaźnej — współpraca klinicysty i teoretyka jest szczególnie wartościowa i potrzebna. Lekarz-klinicysta musi naprawdę wnikać w istotę sprawy, żeby tam, gdzie sama praca laboratoryjna nie prowadzi do celu i zaczyna błądzić po omacku, wskazać badaniom dalszą drogę *(Bloch)*.

CZYNNIKI NIESWOISTE W CHEMOTERAPII GRUŹLICY

Jak pisaliśmy uprzednio, podstawową rolę w przebiegu gruźlicy odgrywa odczynowość ustroju. Niektóre wpływające na nią czynniki znalazły praktyczne zastosowanie w klinice. Dotyczy to zarówno czynników zewnątrzpochodnych, jak i wewnątrzpochodnych.

Ogólnie rzecz biorąc nieswoiste ich działanie może być zużytkowane jako korzystny modyfikator podłoża, na którym rozgrywa się proces zakaźny. Mechanizm tego działania jest różnorodny.

Szczególnie ciekawy jest wpływ uaktywnienia układu międzymózgowo-przysadkowo-nadnerczowego *(Szmielow, Fortier, Favez)*. Jak wiadomo, pobudzenie tej osi połączone ze wzmożoną produkcją ACTH i kortyzonu zmniejsza odczynowość mezenchymy i zwalnia bieg wytwórczych procesów łącznotkankowych. Z tego właśnie względu tak ACTH, jak i kortyzon uważane były za przeciwwskazane w gruźlicy. Istotnie w dobie poprzedzającej odkrycie wartościowych chemoterapeutyków postępowanie takie oznaczałoby niepożądane zahamowanie procesów czynnego ograniczania ogniska gruźliczego, zmniejszone jego włóknienie.

Szeroko stosowane leczenie sanatoryjne ograniczające docieranie do chorego różnorodnych bodźców tak fizycznych, jak i psychicznych powoduje wzmożenie procesów bliznowacenia niewątpliwie m. in. również w wyniku zmniejszenia aktywności osi przysadkowo-nadnerczowej.

Wydaje się rozumowo uzasadnione, że hamowanie procesów wytwórczych przy jednoczesnym wysokim dawkowaniu chemoterapeutyku może dać szczególnie pomyślne wyniki. W przeciwieństwie do początkowego sceptycyzmu wobec stosowania ACTH w gruźlicy we współczesnym piśmiennictwie spotyka się szereg zachęcających publikacji na ten temat *(Fortier, Paraf, Favez* i in.). Teoretycznie jest rzeczą obojętną, jakimi środkami zostanie osiągnięte pobudzenie osi przysadkowo-nadnerczowej, ważne jest natomiast, aby stosowany jednocześnie lek przeciw-

gruźliczy był istotnie środkiem skutecznym i stwarzającym dostateczną osłonę tego postępowania.

W świetle powyższych rozważań należy sądzić, że pogląd o bezwzględnym przeciwwskazaniu do stosowania ACTH w gruźlicy ulegnie zmianie w stosunku do tych przypadków, w których jest on podawany w skojarzeniu z silnym chemoterapeutykiem.

Rola witaminy C, wspomagająca higiogenezę nieomal każdej sprawy zakaźnej, przejawia się również i w przypadku gruźlicy. Jak wykazali na zwierzętach *F. Venulet* i *Danysz*, stosowaniu HKIN towarzyszy obniżenie poziomu witaminy C w ustroju; wyrównanie go przez zwiększony jej dowóz może niewątpliwie poprawić uzyskane wyniki lecznicze. Działanie to łączy się z wpływem witaminy C na czynność nadnerczy, których aktywizacja powoduje zwiększone zapotrzebowanie na tę witaminę.

Spośród innych czynników nieswoistych pewnego znaczenia w leczeniu gruźlicy skóry nabrała witamina D_2 (*Charpy* 1946). Mechanizm działania tego preparatu jest nie wyjaśniony. Na same prątki kalcyferol nie działa.

W niektórych postaciach gruźlicy stosowana bywa niekiedy tuberkulina. Silny odczyn miejscowy, jaki wywołuje ona w ognisku zapalnym, m. in. znacznie zwiększa przekrwienie tkanek i tym samym ułatwia przenikanie leku. Niewątpliwie silny ten bodziec mobilizuje również układ przysadkowo-międzymózgowy.

Kończąc należy podkreślić raz jeszcze, że poważnym ograniczeniem skuteczności dotychczasowych leków przeciwgruźliczych jest ich niedostateczne przenikanie przez różnorodne bariery ustrojowe. Jednocześnie ciała te działają bardzo silnie bakteriostatycznie *in vitro*. Z powyższego wynika, że dalsze sukcesy w dziedzinie chemoterapii gruźlicy mogą być osiągnięte przede wszystkim w wyniku poszukiwania preparatów o takich właściwościach fizyko-chemicznych, które umożliwiłyby pokonanie braków właśnie w dziedzinie przenikliwości leku.

Teoretycznie jest oczywiście prawdopodobne wykrycie preparatu o tak silnym działaniu bakteriostatycznym, że nawet przy małej przenikliwości zgromadzi się on w miejscu zakażenia w stężeniu dostatecznym do wstrzymania rozwoju prątków.