

PIOTR KUBIKOWSKI

ZASTOSOWANIE ANTYMETABOLITÓW W FARMAKOLOGII

Z Zakładu Farmakologii A. M. w Warszawie

Kier. prof. dr P. Kubikowski

Poznanie istoty działania wielu środków farmakologicznych wciąż jeszcze jest zagadnieniem aktualnym, absorbującym uwagę licznych badaczy. Trudne niejednokrotnie do wytłumaczenia, a jednak tak ważne zagadnienie usiłowano rozwiązać za pomocą różnych metod badawczych. Poznanie wielu cennych faktów, których dostarczyły badania prowadzone w tym kierunku, stanowi niewątpliwie duży postęp i przyczyniło się do wyjaśnienia licznych dotychczas niejasnych zjawisk zachodzących w ustroju żywym pod wpływem wprowadzonych leków. Nie zdołały one jednak całkowicie usunąć wielu jeszcze wątpliwości, które nadal nasuwają się przy rozważaniach nad poznaniem właściwych przyczyn warunkujących występowanie tych lub innych odczynów biologicznych w ustroju. Dlatego też wszelkie prace dotyczące zagadnienia zasługują na szczególną uwagę, zwłaszcza z punktu widzenia farmakologii.

Wiele cennych faktów, dotyczących tego zagadnienia, dostarczyła biochemia, której zdobycze w coraz większym stopniu wykorzystywane są dla potrzeb farmakologii. W oparciu o metody biochemiczne i biochemiczne rozumowanie można wyjaśnić szereg zagadnień farmakodynamiki.

W ostatnich dziesiątkach lat zaczęto coraz częściej wysuwać koncepcję, że działanie środków farmakologicznych polega w istocie na wpływie tych środków na czynność enzymów komórkowych. Przyznać należy, że koncepcja powyższa niewątpliwie ma wiele słuszności, jeśli się uwzględni fakt, że w każdym procesie zachodzącym w komórce zasadniczą rolę odgrywają odpowiednie enzymy.

Wg *Daniellego* (2) środki farmakologiczne działać mogą jako środki przENOŚNIKOWE, aktywujące bądź hamujące procesy enzymatyczne. Wiadomo, że pewne środki farmakologiczne z grupy witamin, jak np. tiamina, ryboflawina, amid kwasu nikotynowego i szereg innych, stanowią grupę czynną niektórych enzymów i zablokowanie tych grup prowadzić może do ciężkich zaburzeń w ustroju. Przekonano się również, że niektóre środki farmakologiczne wywołują duże zakłócenia czynności biologicznych w ustroju na drodze inaktywowania substratu dla odpowiednich enzymów, w związku z czym odpowiedni enzym nie może przejawiać swojej czynności. Udaje się to uzasadnić między innymi na przykładzie działania cyjanowodoru (HCN) i jego pochodnych.

Na zasadzie swoistego wpływu na odpowiednie enzymy wyjaśnić można mechanizm działania niektórych środków sympatykomimetycz-

nych z grupy sympatolu (pochodnych oksybenzenu) i efedryny (pochodnych benzenu).

Wg poglądu *Greena* (8) każda substancja znajdująca się w ilości śladowej w pożywieniu jest niezbędnym czynnikiem dla odpowiednich enzymów. Przypuszczenie to zostało potwierdzone dla witaminy B₁ (tiaminy), witaminy PP (amidu kwasu nikotynowego), witaminy B₂ (ryboflawiny) i in. Tym też tłumaczyć można fakt, że takie witaminy, jak A, D, K, kw. pteroiloglutaminowy, kwas pantotenowy, liczne hormony oraz wiele środków farmakologicznych wykazują swoje działanie po zastosowaniu ich w dawkach rzędu kilku mikrogramów na kilogram wagi, a nawet jeszcze mniejszych, jak to ma miejsce w odniesieniu do witaminy B₁₂.

Pogląd wysunięty przez *Greena* poparty został przez innych badaczy (*Woolley, Welch, Welch* i *Bueding, Danielli* (1)). Autorzy ci starają się sprowadzić zagadnienia farmakodynamiki do podstaw biochemicznych. Na poparcie słuszności tej koncepcji podają, że w bardzo wielu przypadkach działanie środków farmakologicznych tłumaczyć można jako typowe objawy rozwijającego się wtórnie na tle zakłócenia czynności odpowiednich enzymów. W takim ujęciu dany środek farmakologiczny uważać można jako antymetabolit, tj. substancję hamującą funkcję odpowiedniego metabolitu. Nazwą zaś metabolitu określa się substancje, które odgrywają zasadniczą rolę w procesach przemiany materii, jak np. witaminy, hormony, aminokwasy, węglowodany lub inne związki niezbędne dla poszczególnych faz procesów przemiany materii.

Dalsze badania prowadzone w tym kierunku pozwoliły na bliższe i bardziej wnikliwe poznanie tego zagadnienia. Przekonano się, że liczne związki zarówno uzyskane drogą syntetyczną, jak też niektóre pochodzenia naturalnego mogą wykazywać cechy antymetabolitów, gdy budowa ich chemiczna zbliżona jest do budowy odpowiedniego metabolitu.

Biologiczne działanie takich antymetabolitów przejawiać się może w różny sposób bądź jako charakterystyczny objaw niedoboru odpowiedniej witaminy, hormonu lub enzymu u wyższych zwierząt, bądź jako zahamowanie wzrostu u drobnoustrojów. Antymetabolity mogą także warunkować chemioterapeutyczne działanie leku przy infekcyjnych schorzeniach ludzi i zwierząt.

Podkreślić jednak należy, że nie wszystkie analogi metabolitów są ich antymetabolitami. Staje się to zrozumiałe, jeśli się uwzględni fakt, że analog jest związkiem wykazującym podobieństwo strukturalne z metabolitem. Antymetabolit natomiast charakteryzuje się nie tylko strukturalnym podobieństwem z metabolitem, ale również tymi biologicznymi właściwościami, które wiążą jego działanie na żywy organizm z działaniem metabolitu.

Przy nieznacznej zmianie chemicznej struktury danego metabolitu można uzyskać związek, który po wprowadzeniu do organizmu zwierzęcego lub mikroorganizmu wywołuje występowanie objawów niedoboru tego metabolitu. Dodać przy tym jednak należy, że wiele innych substancji może również działać antagonistycznie w stosunku do niektórych biologicznie ważnych związków, nie będąc przy tym typowymi antymetabolitami.

Tak np. wykazać można, że skrobia lub cukier podawane w nadmiarze zwierzętom działają antagonistycznie w stosunku do tiaminy. Dzieje się to wskutek tego, że przy zwiększeniu zawartości w pokarmie węglowodanów zwiększa się znacznie zapotrzebowanie zwierzęcia na tia-

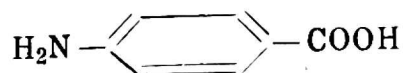
minę, co w efekcie prowadzi do niedoboru tej witaminy w ustroju. Za inny przykład służyć może nietypowy antagonizm pomiędzy węglanem wapnia i witaminą D. Dodawanie mianowicie większej ilości tej soli do pokarmu prowadzi do zaburzeń w gospodarce wapniowo-fosforowej zwierzęcia, co w konsekwencji zwiększa zapotrzebowanie przez ustrój witaminy D.

Wiadomo również, że niektóre substancje mogą reagować z biologicznie niezbędnymi substancjami niszcząc je przy tym, jak np. może to mieć miejsce z siarczanem sodu, niszczącym tiaminę, po podawaniu go w dużych ilościach zwierzętom z pokarmem.

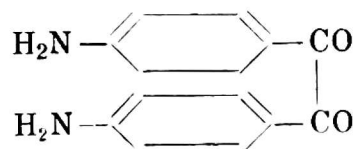
Badania prowadzone nad antymetabolitami nie tylko posiadały swoje znaczenie z punktu widzenia czysto naukowego, ale również były ściśle związane z zagadnieniem praktycznego stosowania tych czynników w lecznictwie. Nagromadzony w tej dziedzinie obszerny i różnorodny materiał umożliwia stworzenie teoretycznych koncepcji, pozwalających na wyjaśnienie roli i znaczenia zjawisk konkurencyjnego hamowania zarówno w procesach fizjologicznych, zachodzących w ustroju, jak również w patogenezie niektórych schorzeń. Analiza czynników warunkujących wybiórczość działania antymetabolitów pozwala na racjonalne i świadome wykorzystywanie tych związków również w dziedzinie chemioterapii i farmakologii. W tych dziedzinach zwłaszcza nauka o antymetabolitach znajduje w ostatnich latach szczególnie szerokie zastosowanie, stwarzając podstawę naukową do poszukiwań nowych środków leczniczych. Niemniej jednak nadal, jeszcze wielu zjawisk zachodzących w żywym ustroju pod wpływem wprowadzonych środków leczniczych nie da się rozwiązać na płaszczyźnie koncepcji antymetabolitów i nieustannie czynione dalsze próby powiązania przyczynowego dwóch cech związków chemicznych — budowy i działania biologicznego — nie zawsze kończą się powodzeniem.

ZALEŻNOŚĆ POMIĘDZY BUDOWĄ CHEMICZNĄ ANTYMETABOLITU A JEGO DZIAŁANIEM

Różnice w budowie chemicznej związków antagonistycznie działających w stosunku do metabolitów nie dają się jednak dotychczas ująć w ogólny schemat. Niemniej jednak znamy wiele przykładów wyraźnie ilustrujących, jak za pomocą często nieznaczących nawet zmian w budowie chemicznej metabolitu uzyskać można związek działający antagonistycznie w stosunku do danego metabolitu. Znane są liczne przykłady wskazujące, że bardzo różnorodne zmiany strukturalne dawać mogą czynne antymetabolity. Niejednokrotnie podwojenie cząsteczki wywołuje działanie antagonistyczne, jak wynika to z przykładu kw. p-aminobenzoesowego i 4,4'-dwuaminobenzeosowego.



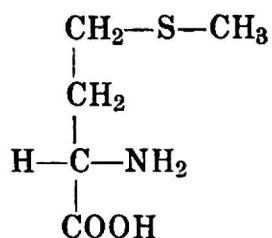
Kw. p-aminobenzoesowy



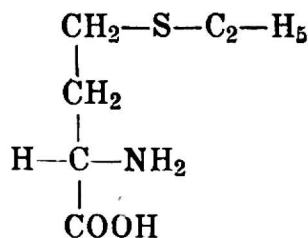
4,4'-dwuaminobenzyl

W niektórych przypadkach jedyną różnicę pomiędzy metabolitem i antymetabolitem stanowić może przestrzenne rozmieszczenie grup w cząsteczce. Przytoczyć tu należy przykładowo konkurencyjny antagonizm optycznych antypodów, jak to ma miejsce w przypadku naturalnych aminokwasów, np. d-leucyny i l-leucyny, d-tryptofanu i l-tryptofanu w działaniu na wzrost bakterii kwasu mlekowego.

Działanie antagonistyczne wykazywać też mogą homologi, np. metionina i etionina



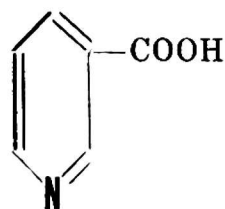
Metionina



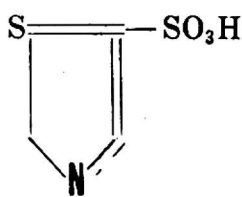
Etionina

Częstokroć porównując z metabolitem jego analog, znacznie się od niego różniący pod względem struktury chemicznej, stwierdzamy zamiast antagonizmu słabą aktywność odpowiedniego metabolitu, podczas gdy należałoby oczekiwać, że te strukturalnie zupełnie różne od metabolitu związki będą albo w ogóle nieczynne, lub jedynie okażą się jego słabymi konkurentami.

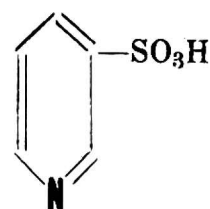
Za przykład może służyć kw. tiazolo-5-sulfonowy, który w doświadczeniach z gronkowcem złocistym wykazuje w słabszym stopniu aktywność kwasu nikotynowego, podczas gdy kw. pirydyno-3-sulfonowy jest antymetabolitem amidu kw. nikotynowego.



Kw. nikotynowy



Kw. tiazdo-sulfonowy



Kw. pirydyno-3-sulfonowy

Przy niektórych typach zmian strukturalnych cząsteczki metabolitu często powstają związki antagonistyczne, z którymi metabolit nie może konkurować, lub analogi, działanie których w ogóle jest nieodwracalne. Przyczyną tego może być stopień aktywności antymetabolitów, w danym przypadku zazwyczaj znacznie większy niż u odpowiadających im metabolitów.

Jako ogólną zasadę można przyjąć, że zazwyczaj nieznaczna zmiana struktury metabolitu prowadzi do wytworzenia się bardziej aktywnego antymetabolitu niż bardziej rozległa zmiana jego struktury.

Innym przykładem jest wykryty przypadkowo antagonizm pomiędzy strukturalnie bliskimi substancjami, a mianowicie acetylocholiną i allyloizopropylocholiną oraz innymi czwartorzędowymi zasadami amonowymi, a także pomiędzy acetylocholiną i atropiną.

Te obserwacje przeprowadzone przez farmakologów w okresie 1932—37 r. nie znalazły wytłumaczenia. Dopiero w roku 1937 Clark

wysunął hipotezę tłumaczącą konkurencyjny antagonizm pomiędzy acetylocholiną i czwartorzędowymi zasadami amonowymi. Autor zwrócił mianowicie uwagę na podobieństwo strukturalne substancji leczniczej i hormonu, widząc w tym podobieństwie możliwość wytłumaczenie sposobu działania tych środków leczniczych. Na przykładzie konkurencyjnego antagonizmu pomiędzy podobnymi strukturalnie środkami leczniczymi, takimi jak atropina i acetylocholina, *Clark* dochodzi do wniosku, że każdy z tych dwóch antagonistycznie działających czynników reaguje odwracalnie z jednym określonym receptorem komórki. Będąc raczej farmakologiem niż biochemikiem, *Clark* nie zwrócił uwagi na to, że jeden z antagonistów jest metabolitem (acetylocholina). Podkreślał on jednak, że acetylocholina stale występuje u zwierząt i na tej podstawie wnosił, że w ustroju każdego zwierzęcia istnieją prawdopodobnie określone receptory, do których ta substancja wykazuje swoiste powinowactwo.

Poglądy *Clarka* na sposób działania niektórych substancji leczniczych stanowią krok w poznaniu natury działania antymetabolitów w dziedzinie farmakologii. Początkowo nie wzbudziły one większego zainteresowania i uznania wśród farmakologów i dopiero po kilku latach w miarę rozwoju tej gałęzi nauki przekonano się o ich wartości, zresztą potwierdzonej dalszymi badaniami.

ZASTOSOWANIE ANTYMETABOLITÓW W CHEMIOTERAPII

Duże znaczenie dla chemioterapii schorzeń bakteryjnych miały odkrycia *Woodsa* (19) w 1940 r. Autor ten stwierdził, że bakteriostatyczne działanie sulfanilamidu i pochodnych związków sulfonamidowych całkowicie zostaje zahamowane przez kw. p-aminobenzoowy, przy czym działanie to posiada charakter konkurencyjny. Na tej podstawie można wnioskować, że mechanizm działania leków sulfonamidowych polega na wytworzeniu w komórce drobnoustroju niedoboru niezbędnego metabolitu — kwasu p-aminobenzoowego, bez którego organizm drobnoustroju nie jest w stanie rozmnażać się. Duże znaczenie tego metabolitu dla rozwoju niektórych drobnoustrojów wrażliwych na związki sulfonamidowe potwierdziły dwa ważne odkrycia, mianowicie: udało się wyodrębnić niektóre gatunki drobnoustrojów niezdolnych do rozwoju bez kw. p-aminobenzoowego (*Rubbo S. D., Gillespie J. M.* (13), *Petersen W. H., Peterson M. S.* (16)), a po wtóre udało się ustalić, że substancja ta jest częścią składową jednej z witamin, a mianowicie kw. pteroiloglutaminowego. W wyniku tego odkrycia zaczęto rozpatrywać związki sulfonamidowe jako strukturalne analogi danego metabolitu, przypisując im bakteriostatyczne działanie właśnie dzięki tym właściwościom.

Po stwierdzeniu, że kw. p-aminobenzoowy jest metabolitem, a związki sulfonamidowe są jego strukturalnie bliskimi antagonistami, *Fildes* (4) wyraził pogląd, że uzyskać można czynne związki chemioterapeutyczne przeciw schorzeniom infekcyjnym na drodze takiej zmiany struktury odpowiedniego metabolitu, która doprowadziłaby do utworzenia ich antagonistycznie działającego analogu. Myśl została niezwłocznie potwierdzona praktycznie. Sukcesy uzyskiwane przez wprowadzenie do lecznictwa coraz to nowych pochodnych sulfonamidowych oraz pierw-

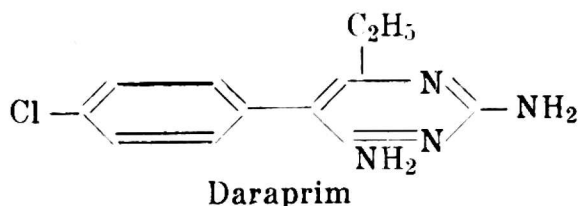
sze rewelacyjne wyniki stosowania penicyliny wzbudziły duże nadzieje na zwycięstwo nad schorzeniami bakteryjnymi.

W rzeczywistości badania Woodsa miały ogromne znaczenie, stworzyły bowiem logiczną podstawę pozwalającą zrozumieć działanie bardzo skutecznych i szeroko stosowanych w praktyce związków sulfonamidowych i dały nowy kierunek badaniom nad lekami chemioterapeutycznymi.

Stwierdzenie, że antymetabolity mogą być pożytecznymi środkami leczniczymi, jak to wynika z przykładu sulfonamidów, pozwalało przypuszczać, że inne antymetabolity mogą okazać się również skutecznymi lekami w praktyce. Prace prowadzone w tym kierunku doprowadziły do zsyntetyzowania kilku analogów czynników wzrostowych i przekonano się, że niektóre z nich rzeczywiście hamują rozmnażanie się szeregu drobnoustrojów, przy czym ich działanie można zahamować odpowiednimi metabolitami. Wspomnieć tu można o kwasie indoloakrylowym, hamującym wzrost bakterii *duru* na drodze antagonizmu z tryptofanem (Fildes (5), kw. pirydyno-3-sulfonowym wykazującym działanie antagonistyczne w stosunku do kwasu nikotynowego (Mc Ilwain (9), pirytiaminie wykazującej działanie antagonistyczne do tiaminy oraz pantoilotauryinie — antagoniście kw. pantotenowego (Snell E. E. 15), która okazała się skutecznym środkiem w leczeniu infekcji eksperymentalnej, wywołanej paciorkowcem hemolitycznym. Niektóre z tych analogów hamowały wprawdzie rozwój drobnoustrojów *in vivo*, nie wykazywały jednak wyraźnego działania *in vivo* i nie znalazły dotąd praktycznego zastosowania.

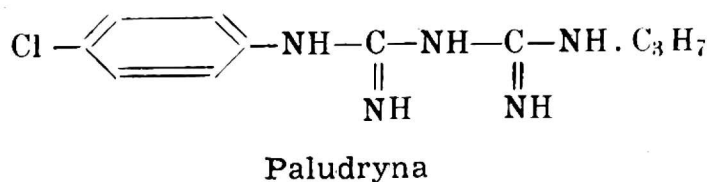
Jeszcze większe zainteresowanie wzbudził inny analog kwasu pantotenowego fenylopantotenon, który odznaczał się zdolnością hamowania wzrostu wielu mikroorganizmów, a równocześnie był nieszkodliwy dla zwierząt (Woolley D. W., Gollyer M. L. 17). Związek ten okazał się równie skuteczny, jak chinina w infekcji zarazkiem malarii (Marshall 12).

Wyniki te zapoczątkowały badania nad syntezą nowych środków przeciwwimniczych. Doprowadziło to do wykrycia kilku pochodnych pirymidyny skutecznych w leczeniu tego schorzenia. Podstawą tych badań były doniesienia stwierdzające, że uracyl, cytozyna i tymina wchodzi w skład kwasów nukleinowych, z których zwłaszcza kw. dezoksyrybonukleinowy odgrywa ważną rolę w podziale komórek. Na tej podstawie można byłoby przypuszczać, że antymetabolity zasad pirymidynowych mogą okazać się czynnikami skutecznymi przy leczeniu infekcji. Przebadano działanie kilkuset podobnych związków. System, którym się posługiwano była kontrola wzrostu szczepu *Lactobacillus casei*. Okazało się, że związki należące do grupy 2, 4-dwuamino 5-arylo-6-alkilopirymidyny działają zabójczo na *L. casei*, dla podtrzymania wzrostu których niezbędny jest kw. pteroiloglutaminowy. Przekonano się również, że toksyczność tych związków znacznie się zmniejsza w obecności tyminy (Falco E. A., Goodwin L. S., Hitchings G. H., Rillo J. M., Russel P. B. 3). Związki te okazały się skuteczne w leczeniu malarii eksperymentalnej. Największe zainteresowanie wśród nich wzbudził 5-p-chlorofenylo-6) etylowy analog dwuaminopirymidyny. (2,4-dwuamino (5-p-chlorofenylo (-6-etylopirymidyna). Związek ten stosowany w dawce dziennej 1 mg chroni zwierzęta (myszy) przed infekcją. Jest on przy tym mało toksyczny dla wyższych organizmów i dlatego mógł znaleźć zastosowanie w lecznictwie (Daraprin, Pirimetamina).



Drugą grupą preparatów przeciwzimmniczych zasługujących na uwagę to pochodne dwuguanidyny, które również odznaczają się antagonizmem do pochodnych pirymidyny.

Najbardziej aktywnym związkiem tej grupy, który znalazł szerokie zastosowanie w leczeniu, jest N' -n-chlorofenylo-N³-izopropylodwuguanidyna (Paludryna).

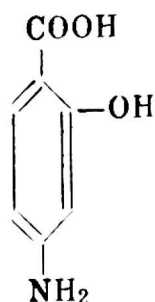


Działanie tych związków na *L. casei* hamuje kwas pteroiloglutaminowy. Wspomnieć poza tym należy, że niektóre z tych pochodnych jak np. 2-tio-4-5-2',4,-dwuchlorofenoksy-pirymidyna, chronią zwierzęta przed infekcją wirusową (wirus ospy). Związek ten wykazuje duże podobieństwo z tyminą i uracylem. Nie ustalono jednak, czy jest on antagonistą tych metabolitów.

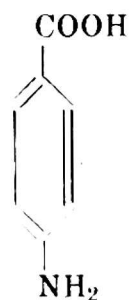
Podobnie jak pochodne pirymidyny o działaniu przeciwmalarycznym analogi te są znacznie mniej toksyczne dla wyższych zwierząt niż dla czynnika infekcyjnego. Przyczyna tego wybiórczego działania nie jest dotychczas zupełnie jasna. Dodać przy tym należy, że ilość związków wykazujących antagonistyczne działanie do wirusów jest nadzwyczaj mała.

Badania nad działaniem metabolitów przyczyniły się do wykrycia i poznania właściwości prątkobójczego kwasu paraaminosalicylowego, który znalazł szerokie zastosowanie w leczeniu gruźlicy.

Kwas p-aminosalicylowy PAS okazał się bardzo toksyczny dla prątków gruźlicy, a stosunkowo bardzo mało toksyczny dla wyższych zwierząt (*Lehmann J.* 10). Podawanie dużych dawek 10—20 g tego związku chorym na gruźlicę, a także zwierzętom laboratoryjnym zakażonym gruźlicą, daje bardzo wyraźny, choć nie całkowicie pełny efekt leczniczy.



Kw. p-aminosalicylowy (PAS)



Kw. p-aminobenzoesowy

Dodać należy, że w badaniach nad mechanizmem działania tego związku wykazano, iż utrudnia on przyswajanie tlenu przez laseczniki gruźlicy. Związek ten łącząc się z reduktorem bakterii wyłącza go

z przemiany materii. Kw. p-aminobenzoesowy działa antagonistycznie, wypierając kwas p.-aminosalicylowy z połączenia z reduktonem.

Znaczenie praktyczne w leczeniu gruźlicy posiada hydrazyd kw. izonikotynowego (Rimifon, Izoniazyd) oraz hydrazyd izopropylowy tego kwasu (Marsilid). Ze wszystkich leków przeciwgruźliczych związki te wykazały najsilniejsze właściwości tuberkulostatyczne. Mechanizm ich działania nie jest dostatecznie jeszcze poznany ani też nie są znane metabolity niweczące ich działanie.

Wiele jeszcze jednak spraw związanych z mechanizmem działania antymetabolitów jest niejasnych. Trudny jest również między innymi do wytłumaczenia mechanizm działania kwasu p-aminobenzoesowego PABA na riketsje. Wiadomo, że metabolit ten w minimalnych dawkach jest czynnikiem wzrostu dla wielu drobnoustrojów. Przeciwnie zaś w dużych dawkach hamuje wzrost riketsji, grzybów oraz niektórych bakterii.

ZASTOSOWANIE ANTYMETABOLITÓW W RÓŻNYCH DZIEDZINACH MEDYCyny

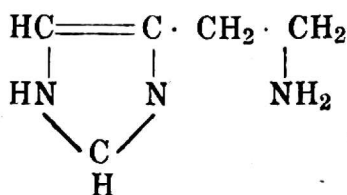
Zastosowanie antymetabolitów w lecznictwie nie ogranicza się jednak wyłącznie tylko do leczenia chorób infekcyjnych. Związki te znajdują również zastosowanie i w innych dziedzinach medycyny. W oparciu o koncepcję antymetabolitów można wytłumaczyć mechanizm działania wielu środków farmakologicznych. Poznanie również zasad działania antymetabolitów pozwala na zsyntetyzowanie wielu analogów odpowiednich metabolitów i skutecznego ich stosowania w leczeniu niektórych chorób.

W tym krótkim referacie trudno wymienić, nawet pobieżnie, liczne przykłady ilustrujące osiągnięcia doświadczalne o działaniu antymetabolitów i o ich wykorzystaniu w lecznictwie. Ograniczam się tylko do najważniejszych odpowiednio podbudowanych eksperymentalnie.

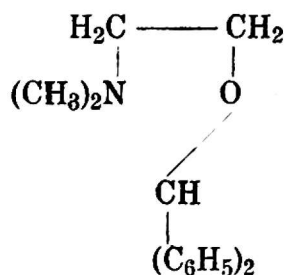
Jako jeden z takich przykładów służyć mogą środki przeciwhistaminowe, które — jak twierdzą *Wolley* (16) i *Gaddum* (17) — są typowymi antymetabolitami histaminy. Pogląd ten nie jest jednak podzielany przez wszystkich farmakologów i biochemików. Pierwsze związki o działaniu przeciwhistaminowym wykryte zostały przypadkowo w roku 1933 przez *Fourneau* i *Bovet* (6) w trakcie poszukiwania antagonistów adrenaliny. Związki te, pochodne etylenodwumetyloaminy, znosiły skurcz mięśni gładkich wywołany histaminą, odznaczały się jednak stosunkowo dużą toksycznością. Później zsyntetyzowane wykazują już znacznie bardziej korzystne właściwości. Dalsze badania prowadzone w tym kierunku wykazały, że związki tego typu są strukturalne analogami histaminy. Choć niewątpliwie nie zachodzi tu tak uderzające podobieństwo pomiędzy metabolitem i antymetabolitem, jak np. przy sulfanilamidzie i kw. p-aminobenzoesowym.

Uwidacznia się to na przykładzie wzorów strukturalnych histaminy, benadrylu, pirybenzamininy i antystyny.

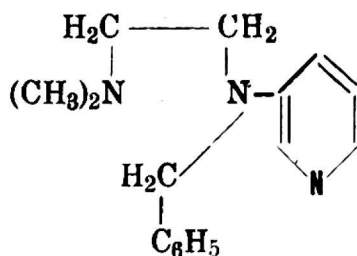
W miarę zmiany struktury chemicznej czynnych środków przeciwhistaminowych podobieństwo ich budowy z budową histaminy występuje mniej wyraźnie. Właściwości natomiast przeciwhistaminowe mogą być nie tylko nadal utrzymane, ale nawet jeszcze bardziej wyraźne, co



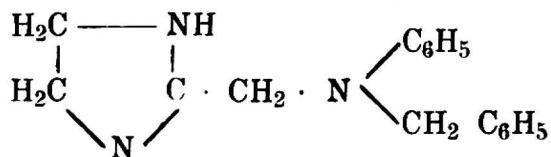
Histamina



Benadryl



Pirybenzamina



Antystyna

niezupełnie zgodne byłoby z założeniem. Jednakże można stwierdzić pewne wspólne właściwości chemiczne istotne dla tych związków. Prawie wszystkie związki tego typu posiadają azot w postaci aminy trzeciorzędnej. Wiele z nich posiada poza tym wspólne ugrupowanie amino-

etanowe $\text{CH}_2\text{---CH}_2\text{---N} \begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$ występujące również w histaminie. Niektóre

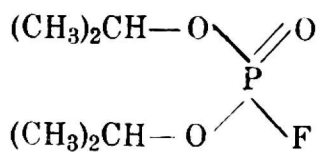
z nich np. antystyna (2-N-benzylo-N-fenylamino metylo-imidazolina), posiada układ imidazolowy. Istniejące więc podobieństwo budowy histaminy i środków przeciwhistaminowych musi nasuwać myśl, że działają one jako antymetabolity histaminy wchodząc w skład biologicznie ważnych ugrupowań na miejsce histaminy i w ten sposób uniemożliwiają jej działanie. Istnieje tu jednak szereg niejasności, nie dających się wytłumaczyć wymienionym rozumowaniem, gdyż z jednej strony znane są przypadki działania przeciwhistaminowego środków o zupełnie odrębnej budowie chemicznej od histaminy, a z drugiej strony związki bardzo podobne do tego metabolitu nie usuwają wszystkich objawów wywołanych przez histaminę, np. nie mogą wpływać na wzmożone wydzielanie soku żołądkowego wywołanego histaminą. Nie można również orzec, czy mechanizm działania wszystkich środków przeciwhistaminowych jest ten sam. Naturalnie nie należy łączyć tego typu aktywności z działaniem histaminazy fermentu niszczącego histaminę.

Możliwe, że swoiste działanie środków przeciwhistaminowych związane jest również z ich właściwościami miejscowo-znieczulającymi, parasympatykolitycznymi, przeciwskurczowymi i przeciwbólowymi.

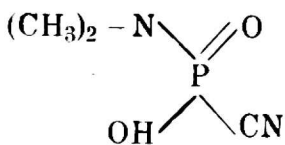
Cechy antymetabolitów posiadają także środki pobudzające układ cholinergiczny poprzez blokadę czynności esterazy cholinowej. Wiążą się one z esterazą cholinową uniemożliwiając w ten sposób rozpad acetylocholinoi.

Do środków cholinergicznycy działających na drodze tego mechanizmu należy alkaloid fizostygmina oraz związki syntetyczne, jak prostygmina, pirydostygmina i inne.

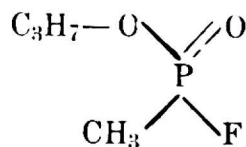
Związki te w słabszym lub silniejszym stopniu blokują odwracalnie czynność strazy cholinowej, zależnie od zmiany ugrupowań w cząsteczce. Trwale uszkadzają esterażę cholinową estry alifatyczne i aromatyczne kwasów fosforowych. Wiążą się one z esterazami i powodują ich inaktywizację we krwi i tkankach. Związki te odznaczające się bardzo dużą toksycznością dla zwierząt znalazły zastosowanie jako środki owadobójcze. Należy tu między innymi: pirofosforan czteroetylowy (TEPP), czterofosforan sześćoetylowy, amid pirofosforanu ośmionetylowego (OMPA), Parathion i in. Lotne estry fosforowe o nadzwyczaj silnym działaniu trującym mogą wywołać zatrucie nie tylko przez drogi oddechowe i przewód pokarmowy, ale również i przez skórę. Najmniej trujący z tej grupy DFP może mieć zastosowanie w lecznictwie. Inne, jak Tabun, Sarin, Soman itp. wytwarzane były jako gazy bojowe (Nervengase).



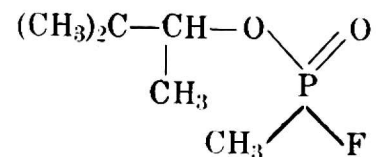
DFP — fluorofosforan dwuizopropylowy



Tabun

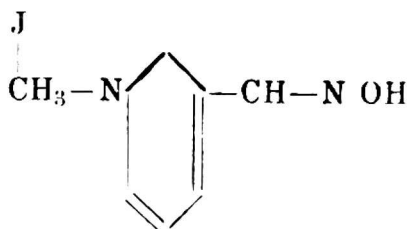


Sarin

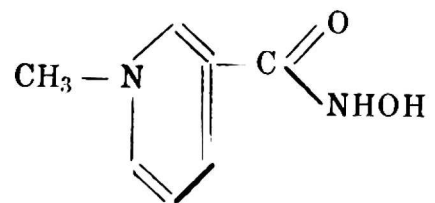


Soman

Blokowanie enzymu następuje tu prawdopodobnie wskutek silnego związania się tych środków w miejscu wiązania estrowego esteraży cholinowej i jej fosforylowanie. Antagonistycznie działające środki, jak np. kwas nikotyno-hydroksamowy może rozbijać ten kompleks i w ten sposób reaktywować czynność enzymu. (Waser (20) Podobnie działa również PAM (N-metylojodek 2-aldoksymo-pirydazyny).



PAM



Kw. nikotyno-hydroksamowy

*

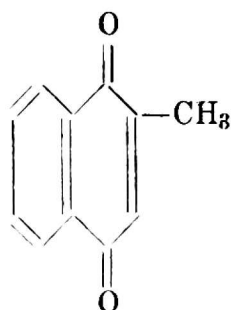
Na podobnej zasadzie działają środki sympatykomimetyczne z grupy sympatolu i efedryny. Związki należące do tych grup w odróżnieniu od związków należących do grupy adrenaliny nie wykazują wpływu pobudzającego na te elementy protoplazmatyczne, które pobudza bezpośrednio adrenalina, blokują jedynie działanie aminooksydazy niszczącej adrenaline.

*

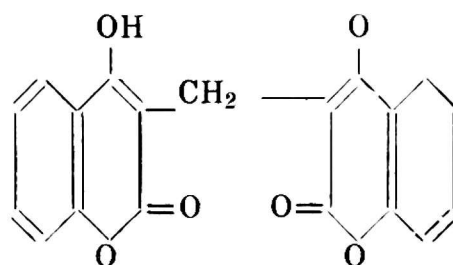
Jest rzeczą ważną, że niektóre objawy charakterystyczne dla niedoboru odpowiedniego metabolitu, czasem mogą być pożądane i okazać się korzystne w leczeniu lub zapobieganiu pewnych schorzeń. Jako przykład przytoczyć można znaną historię odkrycia właściwości związków dwukumarolowych.

Jak wiadomo, związki te znacznie przedłużają czas krzepliwości krwi, hamując w wątrobie syntezę protrombiny. Objaw powyższy jest również charakterystyczny dla niedoboru witaminy K. Przekonano się następnie, że witamina K znosi krwawienie wywołane przez 3,3-metyleno-bis-4-oksykumarynę, chociaż antagonizm pomiędzy tymi dwoma związkami nie posiada w pełni konkurencyjnego charakteru, a poza tym, mimo że dla zahamowania krwawienia wywołanego tym związkiem należy zastosować bardzo duże dawki witaminy K, to jednak w przypadku przedawkowania dwukumarolu podana w nadmiarze witamina K usuwa objawy krwawienia.

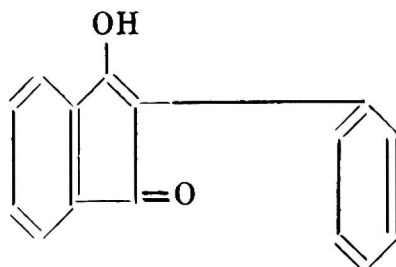
Poznanie właściwości 3,3-metyleno-bis-4-oksykumaryny (dwukumarolu) zapoczątkowało syntezę szeregu dalszych pochodnych, które znalazły obecnie szerokie zastosowanie w leczeniu i zapobieganiu stanom zakrzepowym. Są to: Pelentan, Marcoumar, Sintrom, Warfarin, Cyklokumarol.



Metylnaftochinon

3,3'-metyleno-bis-4-oksykumaryna
(Dwukumarol)

Podobne działanie wykazują również pochodne fenylo-indandionu znane pod nazwą Danilon, Dindewan, Hedulin i in. Są one również antagonistami witaminy K.



2-fenyloindan-1'3-dion

Również i w tym przypadku istniejący antagonizm znajduje swoje odzwierciedlenie w podobieństwie budowy chemicznej.

*

Innym przykładem wykorzystania w lecznictwie odpowiednio dobranych analogów odnośnych metabolitów służyć mogą związki wykazujące działanie antagonistyczne do kwasu foliowego.

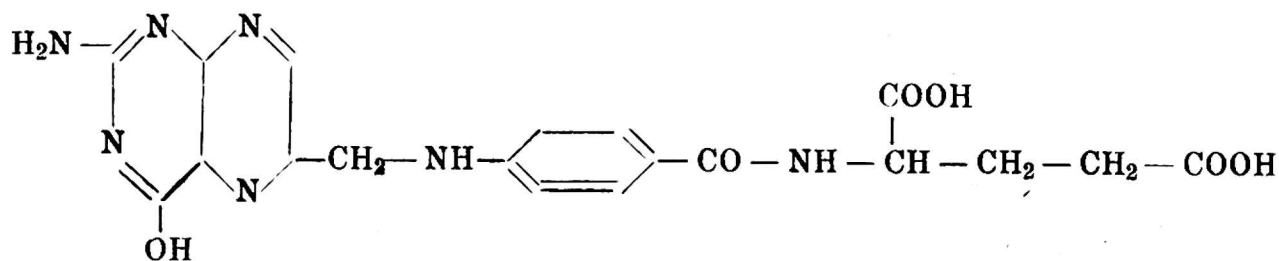
Kwas foliowy (pteroiloglutaminy) jest niezbędnym czynnikiem wzrostu dla niektórych bakterii. U zwierząt wyższych posiada on duży

wpływ na hematopoezę. Bierze on poza tym udział w syntezie nukleoproteidów, jąder komórkowych.

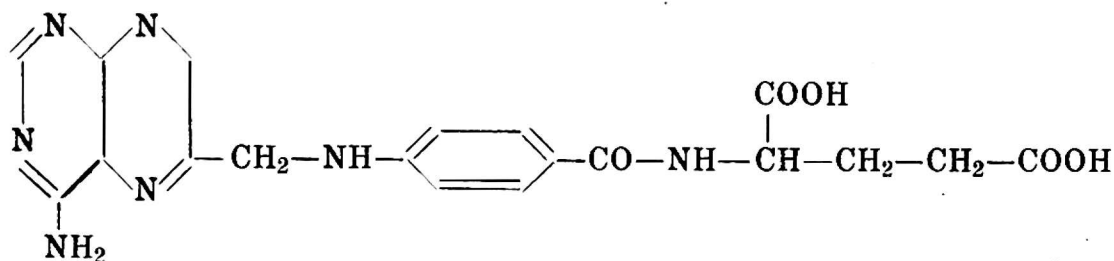
Jednym z charakterystycznych objawów niedoboru kwasu foliowego jest wyraźna leukopenia, ilość białych krwinek obniża się przy tym bardzo znacznie. Wiadomo również, że przy takich schorzeniach, jak białaczka, obserwuje się przeciwne zjawisko. W związku z tym powstała myśl stosowania antagonistów kwasu foliowego do leczenia tego schorzenia.

Jednym z takich analogów o działaniu antagonistycznym okazał się kwas 4-amino-pteroidloglutaminowy, czyli aminopteryna. Związek ten, uzyskany przez zastąpienie w kwasie foliowym grupy OH w pozycji H grupą NH₂, wykazuje działanie antagonistyczne w stosunku do kwasu pteroidloglutaminowego zarówno w mikroorganizmie, jak i u zwierząt wyższych. Zastosowany w ostrych postaciach białaczki dawał pewną poprawę wywołując dłuższe remisje. Okazał się jednakże zbyt toksyczny, w następstwie czego nie znalazł zastosowania w lecznictwie. Ponadto kw. foliowy nie znosi groźnych następstw zastosowanej w nadmiarze aminopteryny.

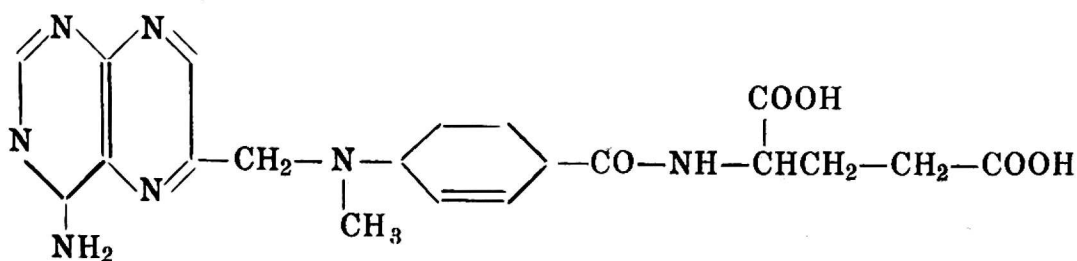
W celu zmniejszenia toksyczności i ewentualnie zwiększenia aktywaminopteryny, w której wodór w pozycji 10 zastąpiony został grupą działania antymetaboliczne, w których atomy wodoru w różnych położeniach cząsteczki zastąpiono grupami metylowymi (CH₃). Z pochodnych tych na większą uwagę zasługiwała ametoptyryna, metylowa pochodna aminopteryny, w której wodór w pozycji 10 zastąpiony został grupą metylową. Związek ten okazał się około 10 razy mniej toksyczny niż aminopteryna. Niemniej jednak wywiera on jeszcze szkodliwe działanie na szpik kostny i błonę śluzową przewodu pokarmowego oraz spermatogenezę.



Kw. pteroidloglutaminowy



Aminopteryna (Kw. 4-aminopteroidloglutaminowy)



Ametopteryna /kw.4-amino-10-metylo PG

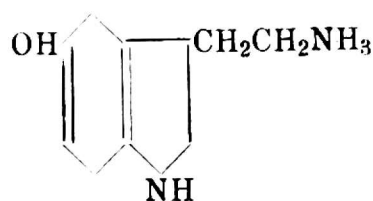
poprawę w niektórych postaciach nowotworów, nie leczą jednak tego schorzenia podobnie zresztą jak antybiotyki azateryna, antymetabolit aminokwasu seryny.

*

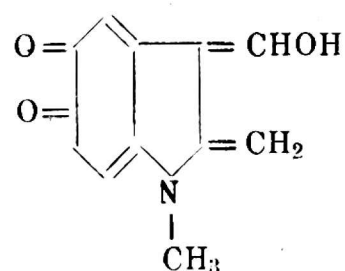
Ciekawie, ale niezbyt jeszcze jasno przedstawia się antagonizm pomiędzy serotoniną a jej niektórymi analogami. *Woolley* i *Shaw* sądzą, że 5-hydroksytryptamina (5-HT) zwana również serotoniną lub enteraminą jest niezbędnym czynnikiem utrzymującym normalne funkcje umysłowe. Niedobór metabolitu w mózgu może przypuszczalnie mieć wpływ na powstawanie chorób psychicznych. Ciekawe jest również, że niektóre środki, jak np. dwuetylamid kw. lisergowego, powodujące zaburzenia psychiczne podobne do schizofrenii, okazały się antagonistami serotoniny. Podobne właściwości posiada poza tym adrenochrom — produkt utlenienia adrenaliny oraz rezerpina zastosowana w dużych dawkach.

Należy tu podkreślić, że związki powyższe, wykazujące podobieństwo strukturalne z serotoniną poprzez grupę indolową, działają jako jej antymetabolity. Działanie antyserotoninowe nie przejawia się jednak zawsze objawami zaburzenia psychicznego, czego dowodem może być działanie np. 2-bromo-dwuetylo-kw. lysergowego. (Brom LSD), który jest nawet silniejszym antagonistą serotoniny niż LSD. *Woolley* i *Shaw* (18) zsyntetyzowali i poddali próbom klinicznym kilka typów antagonistów serotoniny, z których najbardziej zasługiwałyby na uwagę:

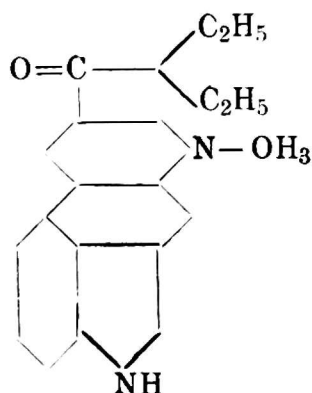
- 2-metylo-3-etylo-5-aminoindol,
- 2-metylo-3-etylo-5-nitroindol,
- 2-metylo-3-etylo-5-dwumetyloaminoidol,
- 2-5-dwumetyloserotonina,
- 2-metylo-5-chlorgramina (*Quadbeck* — 1954).



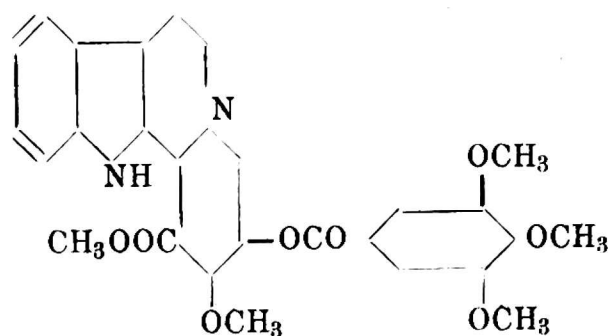
Serotonina



Adrenochrom

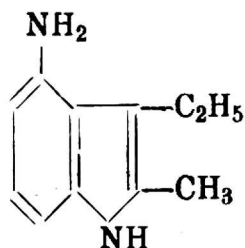


Dwuetyloamid kw. lisergowego

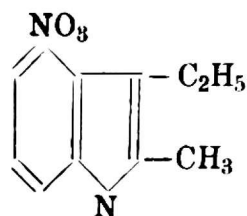


Reserpina

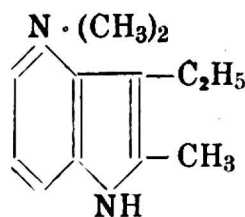
Związki te w eksperymencie wykazały działanie przeciwserotoninowe. Najsilniej działała chloropochodna. Związek ten okazał się czynnym nawet po podaniu doustnym, inne wykazały swój antagonizm jedynie *in vitro*.



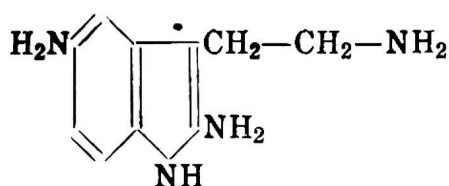
2-metylo-3-etylo-5-aminoindol



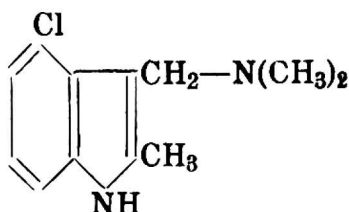
2-metylo-3-etylo-5-nitroindol



2-metylo-3-etylo-5 dwumetylo amioindol



2-5-dwumetyloserotonina



2-metylo-5-chlorogramina

Już z kilku przytoczonych w ciągu niniejszego referatu przykładów widać, że tak doniosłe w biochemii zjawisko, jakim jest istnienie i rola antymetabolitów wykracza znacznie poza ramy tej specjalności. Oczywiście nie jest ono w stanie wyjaśnić wszystkich przypadków antagonizmów leku, z którymi spotyka się farmakolog. Nie jest to zresztą ani konieczne, ani też możliwe. Omawiane zjawisko jest przecież tylko jednym z wielu, jakie zachodzą w żywym organizmie, i rozpatrywane być może tylko na poziomie komórki, podczas gdy w innych antagonizmach farmakologicznych biorą częstokroć udział różne narządy, co nadaje im bardziej czynnościowy charakter.

Dziś, kiedy farmakologia komórki przestaje być pojęciem głośnym, należy przypuszczać, że metodyka antymetabolitów odda szczególne usługi w rozwoju tej właśnie dziedziny.

PIŚMIENNICTWO

1. *Bladergroen W.*: Einführung in die Energetik und Kinetik biol. Vorgangs. Basel 1955. — 2. *Danielli J. F.*: cyt. wg *W. Bladergroena*. — 3. *Falco E. A., Goodwin L. S., Hitchings G. H., Rillo J. M., Rusell P. B.*: Brit. Journ. Pharmac., 1951, 7. — 4. *Fildes P.*: Lancet, 1940, 955. — 5. *Fildes P.*: Brit. Journ. Exp. Path., 1941, 22, 193. — 6. *Fourneau E., Bovet D.*: Arch. int. pharmac., 1941, 46, 193. — 7. *Gaddum J. W.*: Brit. Med. Journ., 1948, 867. — 8. *Green D. E.*: cyt. wg *W. Bladergroena* — Einführung in die

Energetik, Basel 55. — 9. *Mc Ilwain*: Brit. J. Exp. Pathol., 1940, 21, 136, i Bioch. J., 1943, 36, 417. — 10. *Lehmann J.*: Lancet, 1946, 151, 15.

11. *Kline N. S.*: Psychopharmacology, Washington 1956. — 12. *Marshall E. K.*: Federation Proc., 1946, 5, 298. — 13. *Rubbo S. D., Gillespie J. M.*: Nature, 1940, 146, 838. — 14. *Robson J. M., Keele C. A.*: Recent Advances in Pharmac. II, Ed. London. A. Churchill 1956. — 15. *Snell E. E.*: J. Biol. Chem., 1941, 139, 975. — 16. *Woolley D. W.*: Study of Antimetabolites, 1952. — 17. *Woolley D. W., Collyer M. L.*: J. Biol. Chem., 1945, 159, 263. — 18. *Woolley D. W., Shaw E.*: J. Biol. Chem. 1951, 189, 401. — 19. *Woods D. D.*: Brit. Journ. Exp. Path., 1940, 21, 74. — 20. *Waser P. G.*: Schw. Med. Wscht. 1957, 577, nr 20. — 21. *Venulet J. D.*: Współczesne problemy farmakoterapii, PZWL 1956.