

Problem kemoterapije tuberkuloze

Cerkovnikov, E.

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 1953, 9, 185 - 194**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:139487>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-17**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Farmaceutski glasnik

Glasilo Farmaceutskog društva Hrvatske

GOD. IX.

ZAGREB, MAJ 1953.

BR. 5.

NAUČNO-PRAKTIČNI DIO

E. Cerkovnikov:

Problem kemoterapije tuberkuloze

(Predavanje održano 23. II. 1953. na 32. sastanku Društva za eksperimentalnu medicinu u Zagrebu.)

(Primljeno 4. III. 1953.)

Pogubno djelovanje tuberkuloze na stanovništvo zemlje, kao i njen utjecaj na sudbinu naroda, stavljaju ovu bolest u red pitanja, kojih je rješavanje od važnosti ne samo s medicinskog nego i s društvenog gledišta. Današnje se društvo u svome dinamičkom razvoju veoma često susreće sa zaprekama, koje ova bolest stavlja na put njegovog napretka i blagostanja (33).

No tuberkuloza nije bolest sadašnjice. Na temelju arheoloških istraživanja, prilikom kojih su pronađeni kosturi ljudi s tipskim tuberkuloznim oznakama, može se pretpostaviti, da je ova bolest harala na zemlji još u prethistorijsko doba (13). No i sada, usprkos suvremenim metodama liječenja, popravljanju higijenskih uvjeta života, kao i primjeni dostignuća na području nauke o ishrani čovjeka, tuberkuloza je još uvijek teška i raširena bolest, s kojom se moraju boriti i internacionalne zdravstvene ustanove. Statistički je utvrđeno, da u SAD umire 15% ljudi između 15 i 45 godina od tuberkuloze. Kod nas je g. 1940. taj broj iznosio 25%. Prema podacima o mortalitetu u vremenu od g. 1918.—1933. broj umrlih od tuberkuloze na zemlji iznosio je 428.101, te je u to doba bolovalo više od dva milijuna ljudi od te bolesti (9). Ove brojke pokazuju strahovitu sliku rasipanja biološkog i materijalnog kapitala na zemlji!

Kako je tuberkuloza složen kompleks socijalno-medicinskih pitanja, to ona zahtijeva za svoje rješenje ne samo djelotvorna terapijska sredstva, nego i niz higijenskih, socijalno-ekonomskih i zakonskih mjera. Stoga su pri suzbi-

janju te bolesti i njenog štetnog djelovanja sudjelovali ljudi najrazličitijih struka, a među njima i kemičari.

U ovom referatu pokušat ćemo prikazati problem tuberkuloze s gledišta terapijskog kemičara. Tom prilikom upoznat ćemo se s novijim postignućima na području kemoterapije tuberkuloze, kao i pokušajima liječenja ove bolesti nekim kemijskim sredstvima.

Za tuberkulozu je karakteristično stvaranje »čvorića« u tkivu. To su kvrgasta tjelešca ili »tuberkuli«. Oni sadržavaju osim vezivnog tkiva, tuberkulobacila još i t. zv. »gigantske« stanice. Tuberkuli naginju k raspadanju. Izvana se ta bolest ispoljava u progresivnom gubitku na težini, groznici, kašlju i t. d.

Uzročnika tuberkuloze pronašao je Koch g. 1882. Taj je patogeni mikroorganizam nazvan »tuberkulobacil« ili »Mycobacterium tuberculosis«.

Ovi su bacili oko 3,5 μ dugački štapići. Oni napadaju svaki organ i tkivo. Za ovu je bolest ljudski organizam neobično osjetljiv. Utvrđeno je, da je oko 90% ljudi, koji žive u civiliziranom svijetu, zaraženo bacilima tuberkuloze. U Zagrebu je g. 1940. bilo zaraženo u dobi od 14—15 god. 65% školske mladeži (33). No na sreću veći dio ovih infekcija je neznatan, tako da ga dotična osoba i ne opaža. Međutim, ako se bolest počne naglo širiti, neobično ju je teško svladati.

Tuberkuloza je skoro jedinstven slučaj u medicini, gdje su uzročnici bolesti tako otporni prema kemoterapeutima. Ovo se tumači činjenicom, da će pri drugim bakterijskim oboljenjima, kojima su uzrok na pr. stafilokoki, gonokoki i streptokoki nakon relativno kratke borbe između organizma domaćina i patogenih mikroorganizama, podleći ili domaćin ili uzročnik infekcije. Zahvaljujući upotrebi suvremenih kemoterapeutika očekuje se većinom ozdravljenje bolesnika, odnosno uništenje bakterija. No pri tuberkulozi može organizam ostati dulje vremena bez vidljivih znakova borbe između bacila tuberkuloze i obrambenog sistema domaćina, koji znakovi nisu niti tako pouzdani, a niti sigurni, kao što to biva pri drugim zaraznih oboljenjima. Prema tome pri zarazi tuberkulozom nema mogućnosti, da se odmah pritekne u pomoć oboljelom organizmu. Osim toga organizam domaćina nije sposoban da brzo i potpuno svlada uzročnike ove bolesti, pa čak ni onda, kad je potpomognut kemoterapeutima.

Pri suzbijanju tuberkuloze postoji još jedna teškoća, a ta je, da se uzročnici ovog oboljenja katkada uvlače u šupljine tkiva, te time postaju teško pristupačni djelovanju lijekova. Tada je liječnik prisiljen da upotrebi poznate kirurške zahvate.

Težnja, da se na znanstvenoj osnovi pronađe valjan kemoterapeutik protiv te bolesti, datira od dana pronalaska uzročnika tuberkuloze. No za pronalazak takvog lijeka stoji na putu niz objektivnih teškoća. U prvom je redu bacil tuberkuloze veoma otporan prema mnogim kemijskim sredstvima, jer je zaštićen masnom ovojnicom, koja ga štiti od djelovanja mnogih sredstava, koja su inače za bacile pogubna. U drugom redu teško je organizirati ispitivanje djelotvornosti pojedinih supstancija, jer se pokazalo, da ima niz sredstava, koja posjeduju tuberkulostatsko djelovanje in vitro, dok su bez djelovanja in vivo, što je razumljivo s obzirom na činjenicu, da postoji velika razlika između umjetne hranjive podloge ili životinjskog organizma nižih

sisavaca s jedne strane, i visoko diferenciranog organizma čovjeka s druge strane. Bakterije, koje žive in vitro pod optimalnim uvjetima, u sasvim su drugim prilikama i sredini, nego kada se nalaze u živom organizmu. Tako se na pr. bakterije u živom organizmu moraju susresti s njegovim produktima metabolizma, toksinima, kao i s čitavim njegovim obrambenim sistemom, čega dakako nema, kad se one nalaze na hranjivoj podlozi.

Pokusi na životinjama imaju također svoje mane, jer različite životinje različito reagiraju na patogene bakterije. [Najpovoljniji su za određivanje tuberkulostatskog djelovanja spojeva zamorci (39).] Prema tome se pokusi na životinjama in vivo i in vitro moraju smatrati samo kao potrebna prethodna istraživanja, bez kojih nisu moguća ni klinička ispitivanja, koja odlučuju o vrijednosti dotičnih spojeva. A ni svaka supstancija, koja je djelotvorna in vivo, još ne mora postati lijekom, bilo da je otrovna, bilo da uzrokuje neugodne nuspojave, bilo da stvara rezistentne sojeve patogenih mikroorganizama. No usprkos svim spomenutim teškoćama učinjen je velik napredak na području kemoterapije tuberkuloze u poredbi s Kochovim tuberkulinom, odnosno anti-tuberkulinom (g. 1900).

U kratkim crtama prikazat ćemo suvremeno stanje kemoterapeutskih sredstava na području tuberkuloze.

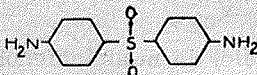
Sadašnji se tuberkulostatici mogu uglavnom podijeliti u dvije velike grupe: sintetski tuberkulostatici i antibiotici.

A) SINTETSKI TUBERKULOSTATICI

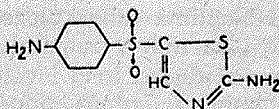
Sintetski tuberkulostatici pripadaju prema svojoj kemijskoj konstituciji u različite skupine organskih spojeva: sulfone, tiosemikarbazone aldehida, derivate aminosalicilne kiseline i piridinkarbonskih kiselina, hidrazide monokarbonskih kiselina.

1. Sulfoni $R-SO_2-R^1$

S historijskog gledišta sulfoni su prvi sintetski organski spojevi, koji su s izvjesnim uspjehom upotrebljeni za kliničko liječenje tuberkuloze (g. 1940). Prvi je predstavnik ove grupe lijekova 4,4'-diaminodifenilsulfon (32)



pokazao veoma toksična svojstva, pa se nije mogao upotrebiti za masovno liječenje tuberkuloze (25). Stoga je pokušano, da se uvođenjem pojedinih kemijskih grupa u temeljni spoj popravi njegova svojstva, t. j. smanji toksičnost, a poveća kemoterapeutski efekt. Kako je pokazala praksa, najbolji je derivat t. zv. »promizol« (p-aminofenil-2'-aminotiazolil-5-sulfon) (3, 12)

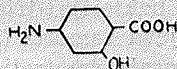


Dosada nije sa sigurnošću ustanovljen mehanizam djelovanja derivata sulfona.

2. Derivati salicilne kiseline

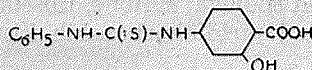
Bernheim (1900) (7) je ustanovio, da salicilati povećavaju potrošnju kisika uzročnika tuberkuloze. Ovo je otkriće skrenulo pažnju naučenicima na derivate salicilne kiseline.

Lehmann (22) je ispitao ovu pojavu na nizu derivata salicilne kiseline, pa je 1946. otkrio, da p-amino-salicilna kiselina (PAS)



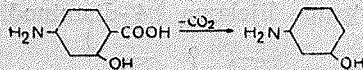
snažno tuberkulostatski djeluje. Ovaj su spoj brzo stali primjenjivati na klinika u liječenju plućne tuberkuloze. Međutim PAS ima veliku manu, da ga organizam brzo apsorbira i eliminira. Stoga je potrebno uzimati taj lijek u veoma velikim količinama, da bi se stvorila potrebna djelotvorna koncentracija u organizmu, što je dakako vezano uz teškoće za neke bolesnike. Pokušaji uvođenja odnosno zamjene pojedinih grupa u matičnoj supstanciji nisu doveli do znatno boljih sredstava (8, 11). Tim pokusima je utvrđeno, da je za djelotvornost spojeva tog tipa prijeko potrebno, da se u položaju dva nalazi fenolna grupa, zbog koje, ako se ona zamijeni s drugim kemijskim funkcijama ili atomima, matična supstanca gubi svoje tuberkulostatsko djelovanje. Prema tvrđenju nekih autora (13) esteri i soli PAS-a manje su djelotvorni od temeljnog spoja. No Freire (14) tvrdi, da su esteri djelotvorniji od p-aminosalicilne kiseline. Isti autor je pokazao da je hidrazid PAS-a bez ikakve tuberkulostatske aktivnosti (14) kao što su to uostalom i hidrazidi drugih aromatskih karbonskih kiselina.

Anmüller (1) je ustanovio, da se zamjenom aminske skupine u PAS-u s ostatkom N-feniltiomokraćevine dolazi do klinički interesantnog spoja:



No uvođenjem hidrazinskog ostatka u para-položaj dobivena je supstanca bez tuberkulostatskog djelovanja (1).

PAS nije stabilan, pa se na višim temperaturama raspada na CO₂ i na m-aminofenol.



Groshaw (17) je utvrdio, da m-aminofenol posjeduje tuberkulostatsko djelovanje in vitro, ali je bez ikakve aktivnosti in vivo. Bavin (5) je pokazao, da su rastopine ovog spoja manje toksične od PAS-a.

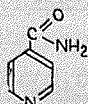
Premda je djelotvornost PAS-a znatno manja od nekih antibiotika, ipak se on veoma mnogo upotrebljava u terapiji tuberkuloze zajedno sa streptomycinom i to stoga, da sprječava stvaranje rezistentnih tuberkulobacila. PAS je aktivan i pri meningitisu, kao i u milijarnoj tuberkulozi.

Cinjenica da PAS, koji bacilima tuberkuloze povećava potrošnju kisika, u isto vrijeme štetno djeluje i na njihov razvitak, uvodi nas u kliničku problematiku tuberkuloze. Brza cirkulacija krvi i velika potrošnja kisika u pojedinim organima, kao što su bubrezi i pluća, upućuju nas u to, zašto upravo ove organe u prvom redu napadaju tbc. bacili. Razlog je u tome, što su tim patogenim mikroorganizmima za njihov opstanak prijeko potrebne velike koli-

čine kisika. Ovu pretpostavku potvrđuje i činjenica, da organi s manjom cirkulacijom krvi (jetra, slezena, koža) pokazuju izvjesnu rezistenciju prema ovim bacilima. Pod utjecajem takvih tuberkulostatika kao što je PAS, koji povećava tuberkulobacilu potrebu za kisikom, taj mikroorganizam ne može primiti od oštećenih krvnih sudova (gdje je izmjena kisika spala ispod normale) dovoljnu količinu kisika. Zbog toga se životne funkcije ne mogu normalno odvijati, te bacil tuberkuloze mora neminovno štetovati, štoviše uginuti (27).

3. Nikotinska kiselina i njeni derivati

Chorine (10) je g. 1945. ustanovio tuberkulostatsko djelovanje nikotinamida.

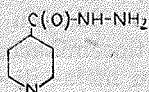


G. 1948. Mc. Kenzie (29) i Tanner (34) potvrdili su to svojim eksperimentima. Mc. Kenzie je postavio teoriju (29), da je tuberkulostatska aktivnost nikotinamida slična vitaminskom djelovanju, dok je naprotiv Chorine (10) dokazao, da nikotinska kiselina, koja posjeduje vitaminski efekt, nije djelotvorna protiv uzročnika tuberkuloze. Na temelju tih pokusa teško je vjerovati u ispravnost spomenute teorije.

Prema svojoj djelotvornosti nikotinamid jednak je PAS-u, ali uzrokuje neugodne nuspojave, kao na pr. proširenje krvnih sudova, oštećenje jetre i t. d.

Fox (13) je priredio (1952) niz derivata nikotinamida, te je pokazao, da ne djeluju tuberkulostatski. Samo 3-aminopiridinkarbonska kiselina-4 i njen metilni ester posjeduju izvjesnu aktivnost, ali su te supstancije za kliniku bez interesa.

Grunberg (18) je utvrdio (1950) veliko tuberkulostatsko djelovanje izonikotinilhidrazina



koji je bio priređen kao međuprodukt prilikom nekih sinteza. Nakon svestranih ispitivanja ovaj spoj je g. 1952. pušten u promet pod imenom »Rimifon« (Hoffmann la Roche) (15), »Neoteben« (Bayer), »Bacillin« (Chem. Werke, Minden) i t. d.

Ovaj je lijek specifičan za tuberkulozu. Prema tvrdjenju nekih autora (15), on se pri liječenju plućnih oboljenja pokazao izvrstan (15, 21) čak i onda, kad su PAS i streptomycin bili bez vidljivog djelovanja. Doza ovog lijeka iznosi 5 mg/kg na dan. Sada se provode sistematska masovna klinička ispitivanja, nakon kojih će se moći stvoriti konačan sud o tom novom tuberkulostatiku.

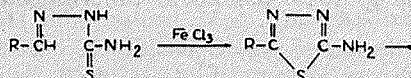
Kuschinsky (21) je ustanovio ove nuspojave pri upotrebi ovog lijeka: glavobolju, besanicu i probavne smetnje. U literaturi se opisuju i slučajevi akutne toksične psihoze, koja se javlja u bolesnika pri upotrebi ovog lijeka kroz četiri mjeseca (39).

4. Tiosemikarbazoni aldehida

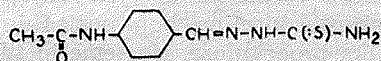
U red novijih tuberkulostatika idu tiosemikarbazoni nekih aldehida. Istraživanja su na tom području započela otkrićem Domagka, da sulfatiazol i sulfatiazin in vivo imaju izvjesno tuberkulostatsko djelovanje.



Ovi se spojevi priređuju ciklizacijom tiosemikarbazona odnosno aldehida u 5-supstituirane aminotriazole, iz kojih se prema poznatim metodama i sintetiziraju gore spomenuti N-supstituirani heterosulfonamidi.

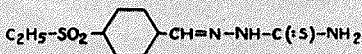


Kako postoji izvjesna veza između konstitucije tiosemikarbazona i strukture aminotriazola odnosno strukture navedenih sulfonamida, to su Domagk, Behnisch i suradnici (6) ispitali niz supstancija iz ovog reda, te su g. 1946. pronašli, da neke od njih imaju snažno tuberkulostatsko djelovanje, kao na pr. tiosemikarbazone p-acetilaminobenzaldehida:



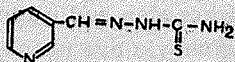
Ovaj je spoj našao primjenu u praksi pod imenima »Tibion«, »Conteben« i t. d. Tibion djeluje povoljno na plućnu tuberkulozu, kao i na tuberkulozne infekcije grla. Ne djeluje na meningitis ni na miliarnu tbc. Prilikom upotrebe izaziva usto niz neugodnih nuspojava: anemiju, smetnje u bubrezima i jetri, kao i oštećenja probavnog trakta (6). Upotrebljava se u smjesi sa PAS-om i streptomycinom [0,2 g + 10 g streptomicina (28)].

I u ovom je redu istražen niz supstancija (26,4), pa je pokušana zamjena aktivnih tiosemikarbazona aldehida sa sličnim derivatima. Ustanovljeno je, da su hidrazoni oksimi i semikarbazoni odnosno aldehida (kojih su tiosemikarbazoni djelotvorni), bez interesa za kliniku ili uopće bez tuberkulostatskog djelovanja (2, 6). Opaženo je, da tiosemikarbazoni supstituiranog benzaldehida, kod kojih se supstituenti nalaze u meta- ili orto-položaju, pokazuju smanjenu aktivnost prema para-derivatima. Zamjenom u para-položaju acetilaminske skupine kod ovih spojeva nije uglavnom došlo do boljih preparata od tibiona. Tako na pr. tiosemikarbazone p-etilsulfonilbenzaldehyd



ima gotovo isto djelovanje kao i tibion (26).

Levaditi (1950) je pokazao, da tiosemikarbazone nikotin-aldehida (24) ima veću aktivnost od tibiona.



No tiosemikarbazoni pikolin-aldehida bez ikakvog su tuberkulostatskog djelovanja, a oni izonikotin-aldehida su slabo aktivni.

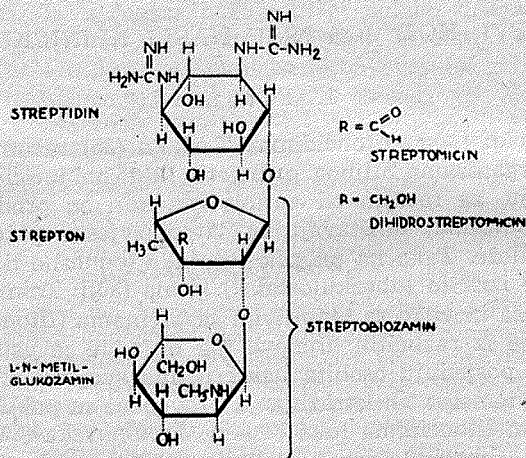
B) ANTIBIOTICI

Prema sadašnjem stvarnom stanju, za liječenje tuberkuloze antibiotici se smatraju važnijima od sintetskih lijekova. Dosada je ispitano nekoliko stotina antibiotika, ali samo nekoliko njih našlo je kliničku primjenu. To su na pr. streptomycin i dihidrostreptomycin.

Streptomycin je otkrio Waksman sa suradnicima (36) g. 1944., a dihidrostreptomycin Peck i suradnici g. 1946. (31).

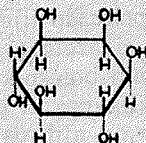
Streptomycin je produkt metabolizma *Streptomyces griseus*, a pokazao je veliku aktivnost u liječenju plućne tuberkuloze, meningitisa i milijarne tuberkuloze. Nažalost ni ovo sredstvo nije bez velikih mana, jer izaziva u bolesnika niz nuspojava: glavobolju, povraćanje, oštećenje bubrega, vrtoglavicu, razaranja krvnih tjelešaca i gluhoću. Osim toga se u liječenju streptomycinom stvaraju i t. zv. rezistentni sojevi bacila tuberkuloze, što dakako otežava dalje liječenje. Stoga se taj antibiotik u terapiji upotrebljava zajedno s PAS-om i drugim sintetskim antituberkuloznim sredstvima, kako bi se barem djelimično paralizirale te pojave.

Na konferenciji o kemoterapiji tuberkuloze u Atlanti (Georgia SAD) utvrđene su ove doze: 1 g streptomicina i 12 g PAS-a na dan, dalje 12 g PAS-a na dan i 1 g streptomicina na tjedan (28).

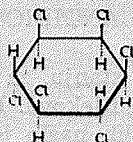


Streptomycin sastoji od streptidina (1,3-digvanidino-2, 4, 5, 6-tetra-hidroksicikloheksan) i streptobiozamina. Streptobiozamin je disaharid, koji sadržava N-metilglukozamin i jednu metilpentozu (strepton ili streptozu). Ovaj šećer posjeduje dvije aldehidne skupine.

Interesantno je naglasiti, da je streptidin digvanidin derivat inozitola.



Taj se produkt nalazi u mišićju srca, te se smatra metabolitom. On je također srodan po konstituciji i insekticidu gameksanu:



Drugi antibiotik, dihidrostreptomycin razlikuje se od streptomicina samo time, što u svom šećernom ostatku (streptobiozamin) sadržava hidroksimetilnu skupinu, dok streptomycin ima aldehidnu (formil).

Dihidrostreptomycin ima sve dobre osobine streptomicina, kao i sva njegova negativna svojstva, samo možda u nešto manjem opsegu (31).

Postoji još nekoliko antibiotika, koji se pokazao kao veoma aktivni tuberkulostatici. Međutim još nedostaje dovoljan eksperimentalni materijal, da bi se mogao stvoriti konačan sud o njihovoj kliničkoj vrijednosti. Tako je na pr. W a k s m a n 1949. (37) otkrio »Neomicin«, koji se pokazao veoma aktivan u teškim oboljenjima od tuberkuloze.

Antibiotik »Mycomycin« (J o h n s o n, 1947) (19), ma da se pokazao veoma aktivan in vivo protiv bacila tuberkuloze, ipak se ne može primijeniti u praktičke svrhe radi svoje nestabilnosti.

C) SPOJEVI, KOJI JOŠ NISU NAŠLI KLINIČKU PRIMJENU

1. Fitoncidi

Neki fitoncidi [pod »fitoncidi« T o k i n (35) razumije produkte metabolizma viših organizama biljnog podrijetla, koji baktericidno, odnosno bakteriostatski djeluju, za razliku od antibiotika, koji su produkti tvarne mijene nižih mikroorganizama] uništavaju in vitro izvjesne patogene bakterije, pa i bacile tuberkuloze. Tako na pr. sok češnjaka (odnosno djelotvorna sastavina »alicin«) djeluje izričito tuberkulostatski [R a o (30)]. Tokin je sa suradnicima proveo niz pokusa in vitro sa hlapljivim sastavinama (fitoncidi) nekog bilja, koje su dobivene iz različitih dijelova tog bilja, te je ustanovio, da fitoncidi češnjaka i luka posjeduju osobita baktericidna svojstva i prema uzročnicima tuberkuloze. Na temelju tih istraživanja provedeni su pokušaji liječenja tuberkuloze hlapljivim fitoncidi luka [Tokin, Jablonovska (35)] tako, da su bolesnici s plućnom tuberkulozom udisali kroz 30 dana po 30 sekunda na dan hlapljive fitoncide luka. Ustanovljeno je, da se stanje bolesnika poslije takvog liječenja znatno popravilo. No ni jedamput nije opaženo potpuno ozdravljenje bolesnika. Broj provedenih pokusa nije naveden.

2. Sumporni dioksid

K a r y o p h i l l i s (20) je pokušao liječiti tuberkulozu tako, da je davao bolesnicima pušiti »sumporne« cigarete (1 g duhana sa 5—10% sumpornog cvijeta). U toku od dva dana svaki bolesnik je popuštao oko 10 takvih sumpornih cigareta. Terapija se nastavlja nakon pauze od jednog tjedna. Pokusi su izvedeni na 42 osobe, te je 80% od njih osjetilo znatno poboljšanje. Autor to tumači tuberkulostatskim djelovanjem sumpornog dioksida, koji nastaje izgaranjem sumpora dodanog cigaretama.

3. Trietilenglikol

Zaslužuju pažnju eksperimenti Gräna (16), koji je pokušao spriječiti prenošenje tuberkuloze pomoću dezinfekcije zraka s trietilenglikolom, za koji je utvrdio, da ima izrazito tuberkulostatsko (tuberkulocidno ?) djelovanje.

Zaključak

Dosadašnja postignuća na području kemoterapije tuberkuloze daju nam velike perspektive za dalji uspjeh u rješavanju tog pitanja. No u isto vrijeme služe i kao opomena, da je kemoterapiji tuberkuloze potrebno pristupiti s veoma mnogo opreza, kako se preuranjenom upotrebom nekih premalo ispitanih kemoterapeutika ne bi stvorili povoljni preduvjeti za nastajanje novih virulentnijih uzročnika tog oboljenja. Tako bi naime to pitanje moglo postati još zamršenije sa štoviše i katastrofalnim posljedicama u svjetskom mjerilu!

Noviji rezultati na području suzbijanja tuberkuloze pokazuju nam, da je potrebno, u očekivanju novih pronalazaka, i dalje upotrebljavati kombinacije spomenutih tuberkulostatika uz prokušane preventivne mjere i uz provođenje odnosnih zakonskih socijalno-medicinskih mjera. Taj put će dovesti i do konačnog rješenja pitanja suzbijanja tuberkuloze u svijetu. Rješavanje tog problema od osobite je važnosti, jer se na temelju sadašnje naučne i stručne literature može zaključiti, da u centar pažnje ulazi polako druga jedna bolest, a to je rak, pa je potrebno, da se što veći broj stručnjaka i naučenjaka posveti suzbijanju te bolesti, koje masovni karakter sve više zabrinjuje.

(Iz Instituta za farmakologiju Med. fak. i iz Zavoda za organsku kemiju Farm. fak. Sveučilišta u Zagrebu.)

Die Chemotherapie in der Tuberkulose

Von E. Cerkovnikov

Zusammenfassung

Es wird eine Übersicht der wichtigsten bei der Heilung der Tuberkulose angewandten tuberkulostatisch und antibiotisch wirksamen Verbindungen angegeben, wie auch die Versuche einiger Autoren die chemotherapeutischen Eigenschaften der Muttersubstanz durch die Variierung der chemischen Zusammensetzung zu verbessern. Die Bemühungen gingen dahin — soweit es möglich war — den Zusammenhang zwischen der chemischen Konstitution und der tuberkulostatischen Wirkung festzustellen, bzw. die bakteriostatische Aktivität einiger Heilmittel auf die Tuberkelbazillen zu erklären (z. B. bei PAS).

Es wurde der Versuch bei der Heilung von Tuberkulose angewandten Phyttonziden und Schwefeldioxyd beschrieben, sowie die Verhinderung der Infektion durch die mit Triethylenglykol desinfizierte Luft.

Einige statische Angaben illustrieren die Sterblichkeit durch Tuberkulose in Jugoslawien und in der ganzen Welt.

Besondere Betonung fand die Wichtigkeit der Lösung des Tuberkulosenproblems nicht nur vom medizinischen sondern auch vom sozialen Standpunkt.

(Aus dem Institut für Pharmakologie der Medizinischen Fakultät und Institut für organische Chemie der Pharmazeutischen Fakultät der Universität in Zagreb.)

Literatura — Schrifttum

- 1) Anmüller, Ber. 85,760 (1952). — 2) Azparen, Chem. Ztrbl. 1952, 7389.
- 3) Bambas, J. Am. Chem. Soc. 67, 668 (1945). — 4) Barvin, J. Pharmacy a. Pharmacol. 4, 856 (1952). — 5) Barvin, Ibid. 2, 764-772 (1950). — 6) Benisch, Am. Rev.

Tuberc. 61, 1 (1950). — 7) Bernheim, Science 92, 204 (1940). — 8) Bretschneider, Monatshefte f. Chem. 82, 13 (1951). — 9) Cepulić, Suzbijanje tuberkuloze, Inz. za tuberk., Zagreb (1940). — 10) Chorine, Compt. Rend. Acad. Sci. 220, 150 (1945). — 11) Erlenmeyer, Helv. chim. Act. 31, 988 (1948). — 12) Feldman, Am. Rev. Tuberc. 50, 418 (1944). — 13) Fox, Chem. Educ. 29, 29 (1952). — 14) Freire, An. Inst. Pasteur 80, 89 (1951). — 15) Fust, Die Medicinische 1952, No. 15. — 16) Grünberg, Quart. Bull. Sea View Hosp. 13, 3-11 (1952). — 17) Johnson, J. Bact. 54, 28 (1947). — 18) Karyophilis, Chem. Ztrbl. 1952, 2707. — 19) Kuschinsky, Dtsch. Medic. Wochenschr. 77, 1079 (1952). — 20) Lehmann, Lancet 250, 14 (1946). — 21) Lehmann, Lancet 250, 14 (1946). — 22) Levaditi, Compt. Rend. Acad. Sci. 231, 1174 (1950). — 23) Lowe, Lancet 258, 145 (1950). — 24) Martin, Brit. J. Exp. Path. 31, 189 (1950). — 25) Martin, Aerzt. Wochenschr. 6, 985 (1951). — 26) Martin, Ibid. 6, 1011 (1951). — 27) Mc. Kenzie, J. Lab. Clin. Med. 33, 1249 (1948). — 28) Rao, Nature, 3888 (1946). — 29) Peck, J. Am. Chem. Soc. 68, 1390 (1946). — 30) Rist, Ann. Inst. Pasteur 64, 203 (1940). — 31) Savić, Jugoslavija u borbi protiv tuberkuloze, Zagreb (1930). — 32) Tanner, Helv. Med. Acta 18, 456 (1951). — 33) Tokin, Fitoncidi, Akad. Med. Nauk, Moskva (1948). — 34) Waksman (Schatz, Bugie), Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 55, 66 (1944). — 35) Waksman, Science 109, 305 (1949). — 36) Wilde, Mediz. Monatsschr. 1951, Heft I, 309. — 37) Phar. J. 169, 412 (1952), cit. Farm. Glas. 9, 35 (1953).

REFERATI

Farmakognozija.

FILMSKO PRIKAZIVANJE KOFLE-ROVE METODIKE (Predavanje s komentarom doc. dra. Dragana Markovića na 37. farm. kolokviju u Zagrebu, 10. IV. 1953.).

Predavač je prilikom svog boravka u Innsbrucku dobio od gđe. prof. dr. A. Kofler dva filma, koja obrađuju neke metode Koflera i njegove škole, pa ih je prikazao. On je zahvalio Farm. društvu Hrvatske, koje mu je pri nedavnom boravku delegacije društva u Austriji omogućilo da posjeti Innsbruck, naročito laboratorij prof. Koflera, gdje se upoznao s najnovijim postignućima na polju Koflerove metodike.

Na početku je predavač ukratko prikazao teorijske osnove, opisao i rastumačio pojedine scene iz prvog filma, kojega je naslov »Taljenje i kristalizacija«, a zatim je film prikazan. Tu je prvput bilo širem krugu slušalaca omogućeno, da vidi bar neke mogućnosti rada na Koflerovu aparatu za mikrotaljenje i da donekle dobije sliku o vrlo interesantnim zbivanjima, koja teku pred očima promatrača prije taljenja, za taljenja i za ohlađivanja taline, u smjesama supstancija ili u talini uz dodatak staklenih prašaka različitih indeksa loma svjetla. Sve ove pojave imaju svoje zakonitosti, posjeduju određene konstante, koje služe za ispitivanje identi-

teta, čistoće i sastava organskih spojeva, a i za kvantitativno određivanje komponenta smjesa.

Prije prikazivanja drugog filma čuli smo kratko objašnjenje o sadržaju pojedinih scena, koje su prikazivale pojedine pojave u područja polimorfije organskih spojeva. Mogućnosti dobivanja različitih instabilnih modifikacija, njihovih pretvaranja u stabilne i obrnuto, prikazane su na tipskim primjerima. Ovo područje nepoznato širem krugu farmaceuta i organskih kemičara uopće, može katkad dovesti do zabuna i krivih interpretacija rezultata, pa je potrebno pri različitim ispitivanjima voditi računa i o tim mogućnostima. Specijalno je važno poznavanje njihovo kod teorijskih izučavanja zakonitosti na području termodinamike.

Iako ne sasvim potpuno, prikazan je na ovim dvjema filmovima dobar dio Koflerovih metoda i tako je bilo moguće širem krugu kolega da dobiju sliku o mogućnostima rada i načinu istraživanja pomoću ovih mikrometoda, koje se sve više krče put u praktičnim i teorijskim laboratorijima. (Ref. dr. D.M.)

BILJEŠKE ZA STUDIJ UROĐENIČKE FARMAKOPEJE. (Dr. Jesus M. Bianco, Revista del Colegio de Farm. del D. F., Caracas, 1, 15 (1952.), No 5.)

Autor govori o američkim biljnim drogama, koje su tamošnji urođenici oдавно s uspjehom upotrebljavali, pa su