

RASTLANTIYA DAYANAN İLAÇ BULUŞLARI-II SÜLFONAMİTLER

Bu ilaçların tarihçesi, bir filme, bir kaç kitaba ve sayısız yazıya kaynak sağlamıştır. Sorumlu kişi Paul Ehrlich idi. İnanmaktaydık, kimi boyalar seçici olarak mikroorganizmaları boyadığından, dönüşümlü olarak bir selektif bakterisit kemoretapötik ajan bulmak mümkün olabilir. Ehrlich'in araştırmaları 1932'de streptokoklara karşı terapötik olarak etkili olan azo boyası prontosil'i bulan Gerhard Domagk tarafından sürdürüldü. İstihzayla sonradan bulunmuştu ki, aktif prensip kromoforlarda değil, fakat vücutta % 50 oranında kalan sülfonilamid'te yatmaktadır.

Diabet tedavisinde belirli sülfonamid türevlerinin kullanımı için temel oluşturacak ilk klinik deneysel bulgular 1942 başlarında elde edildi. Aynı tarihte, bir sulfanilamid türevinin tifo üzerindeki terapötik etkilerini araştırmakta olan M.Janbon ve meslektaşları, özellikle iyi beslenmemiş kimi hastalarda hipoglisemi'ninkileri andıran semptomlara sebep olan ilacı buldular. Hatta, kimi hastalar ağır nörolojik rahatsızlıklar göstererek öldüler. Kimyasal veriler diğer araştırmacıları bir dizi sülfonamid benzeri bileşiğin diabetli hastalar üzerinde klinik testlerinin yapılmasına sevk eden "düşük kan şekeri" değerler gösterdi. On seneden daha fazla bir süre sonra, 1955'te, Janbon ve grubunun yaptığı çalışma, tolbutamid'in ve hipoglisemik etkili diğer sulfonamidlerin bulunmasıyla olgulaştı.

Organik Cıvalı Diüretikler

Kimi farklı amaçlarla verilmelerinden dolayı terapötik açıdan kullanışlı olarak kabul edilen ilaçlara diğer örnekler, organik cıvalı diüretiklerdir. 1919'da Viyana'da tanıtılan yeni bir cıvalı ilaç konjenital sifilisi genç bir hastaya uygulandı. Bu zamanlar, hemşirelik alanında büyük değişimlerin olduğu zamanlardı, I. Dünya Savaşı evvelsin-

de, hemşireler tıp hizmetlisinden fazla bir şey değildi. Yeni şekilde eğitilmiş hemşireler kayıt tutma ve tabii ki idrar renk ve miktarının kaydına da dikkat gösterdiler. Bu ilacın enjeksiyonu, normal hastada 200 ila 500 ml arasındakine karşın, 1200 ml idrara neden oldu. İlaç, ilerlemiş konjestif kalp hastalığı olan bir başka sifilis hastası üzerinde kullanıldığında, birkez daha ilaç hayret verici diüretik özellikler gösterdi. Sonradan ortaya çıktı ki, ilaç diğer herhangi bir şeyden çok daha kuvvetli bir diüretikti.

Yaklaşık 30 yıl için, organik cıvalı diüretikler seçkin diüretikler oldular. Kullanımları azaldı, ama renal tübül fonksiyonların anlaşılmasına çok önemli katkılarda bulundular.

İsoniazid

1945 yılında, Ernst Huant'ın, sonradan ortaya çıkan mide bulantısını ve kusmayı azaltmak ve derinin X-ışınları toleransını arttırmak için radyasyon tedavisi gören hastalara nikotinamid uygulamak alışkanlığı vardı. Radyasyon öncelikle tümörlere yöneltiliyordu, fakat Huant kimi tüberkülozlu hastaların röntgen filmlerinde iyileşme belirledi ve bu delili tüberküloz uzmanlarını, bulavlarını test ettirmek hususunda harekete geçirmek için kullandı.

Dimenhidrinat

1947 yılında, Johns Hopkins' Allerji Kliniği-ne, saman nezlesi ve ürtikeri kontrol amacıyla deneysel ilaç araştırmaları yapılmak üzere dimenhidrinat adlı yeni bir ilaç yollandı. Hastalardan biri, ürtikerden etkilenmiş bir hamile kadındı. Bu hasta, hayatının büyük bir bölümünde araba tutmasından dolayı ıstırap çekmişti. Bir arabaya binmeden birkaç dakika evvel aldığı 50 mg di-



menhidrinat, kendisine tamamen bir rahatlama sağlıyordu. Araştırmacılar biri olan Dr. Leslie Gay, hastanın bulgularının önemini farkettiler ve kadına bir ilaç, bir plasebo verdi ve her plasebo alışında hastayı araba tuttu. Bu izole edilmiş durum, diğer araba ve uçak tutması kurbanları için araştırma yapılmasını hızlandırdı ve istisnasız, tüm hastalar bu ilaç yoluyla bu rahatsızlıktan kurtuldu.

Klorpromazin

İlk olarak 1952 yılında bir Fransız şirketi olan Rhone-Poulenc Laboratuvarları tarafından sentezlenen klorpromazin, antiemetik ve barbituratların etkilerini arttırıcı olarak farmakolojik etki gösterdi. Birçok ABD firmasında araştırmacılar ilaçla deneyler yaptılar, fakat kullanışlı bir ürün geliştirmek için gereken uzun ve pahalı uğraşmayı karşılamadığına karar verdiler. Sonunda, Smith Kline bunu göze aldı, çünkü araştırmacılar kuvvetlendiriciler üzerine karşılığını alamadıkları araştırmalarda çok zaman harcamışlardı. Mamafih, bu şirket de ilgisini kaybetti, bir zaman için daha fazla araştırma yapmayı bıraktı. Fakat, ilaca ilgi yeniden canlandı ve bulantı önleyici ve davranış üzerindeki etkileri yeniden incelendi. Sıçanlarla yapılan deneyler, etkilerin barbituratlarınkinden dikkati çekecek şekilde farklı olduğunu gösterdi. İlaç, yeni bir çeşit yatıştırıcı olarak ortaya çıktı ve başka bir amaçla araştırma yapan araştırmacılar için sürpriz oldu.

Amantadin

Nisan 1968'de, gribi önlemek için, 58 yaşında orta derecede şiddetli bilateral parkinson hastası bir kadın, günde iki kere 100 mg amantadin hidroklorür almaya başladı (Şaşırtıcıdır ki, bu, hala grip virüsü enfeksiyonları spesifik profilaksi ve tedavisi için uygun tek ilaçtır). Kadın ilacı kullanırken rijidite, tremor ve akinezi gibi, ilacın kesilmesi sonucu hemen yeniden ortaya çıkan parkinson semptomlarında azalma gözledi. Bu raporun sonrasında, üreticiler Parkinson hastalığından şikayetçi hastalarda kapsamlı bir klinik amantadin çalışması başlattılar.

Disülfiram

Disülfiram

Lastik endüstrisinde, lastik sertleştirmesinde antioksidan olarak kullanılan disülfiram, işçiler üzerinde garip bir etki yaptı: alkollü içki içildikten sonra bu maddeye maruz kalındığında, disülfiram-etanol reaksiyonu 1978 yılında, iki Danimarkalı hekim, antihelmintik potansiyeli hususundaki klinik araştırma sırasında disülfiram aldılar (Çünkü, bakırla birleşir; bu hayati metalin yokluğunun, bağırsak parazitlerini öldüreceğini umuyorlardı). Bir kokteyl partide ikisi de hastalandı ve çabucak anladılar ki, deneysel ilaç alkolle karşı tepkilerini değiştirmişti. Jens Hald ve Erik Jacobsen, ardından, ilacın kronik alkolizm tedavisine yardımcı kabul edilmesine yol açan farmakolojik ve klinik çalışmaları başlattılar.

Valproik Asit

Tamamıyla rastlantıya dayanan ilaç buluşlarına bir başka örnek olan valproik asit, uzun süre klinik araştırmacılar tarafından terapötik bizmut tuzu hazırlanmasında kullanıldı. Asit metilen-siyano-norkhelin'in antiepileptik özelliklerin belirlenmesi hususundaki farmakodinamik çalışmalarda, çözücü olarak kullanıldı; fakat bunu izleyen değişik bileşiklerle yapılan testler (birinin antiepileptik özelliğinin olmadığı bilinmekte), sadece çözücünün etken olduğunu ortaya koydu.

Siklasporin

1972 yılında, İsviçre'deki Sandoz laboratuvarlarında biyolojik olarak üretilen antifungal ajanlar için yapılan çalışmalarda bulundu. Araştırmacılar, birkaç maya ve bazı mantarları içeren dar bir spektrumla sınırlanmış antibiyotik aktivite buldular; fakat sonraki testler, ilacın o sırada klinik kullanımdaki diğer benzer ilaçlardan daha kuvvetli bir immünosupresif olduğunu ortaya koydu.

"Yetim İlaçlar"

Toplumda nadiren görülen hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar. Bu ilaçların 2/3'ü rastlantı eseri bulunmuşken, yalnızca yaklaşık 1/5'i "yetim bir hastalığa" tepki olarak bulunmuştur. Bu ilaçlar çoğu kez "yetim olmayan hastalıklar"

için ilaçların klinik testlerinde veya araştırmalarında ortaya çıkmıştır. Bu konudaki örnekler, miyoklonus tedavisi için olan L-5 hidroksitriptofan, kimi kronik abstrüktif akciğer hastaları için faydalı bulunan benzoamid ve şok tedavisi için dopamin'i kapsar.

*Kısaltarak çeviren: Ecz. Öğr. Berk İMER
Kaynak: Drug and Cosmetic Industry,
36-42 ve 80-81, August 1986.*

