

## اثر ژیدرازید اسید ایزونیکوتینیک در سل

نقارش :

دکتر عزت الله راسخ

مقدمه - در فوریه ۱۹۴۵ کورین (۱) عضو انستیتو پاستور فرانسه با همکاری مادموازل رنه (۲) نتیجه مطالعات خود را با امید نیکوتینیک یا ویتامین پپ به مجمع میکروب شناسی و در ماه مه همان سال باتفاق سورو (۳) به آکادمی طب عرضه داشتند. کورین در همان سال مطالعات بالینی خود را در مورد سل انسان با همکاری ادوارد سیوریر (۴) شروع کردند و خلاصه کارهایشان را در پرس مدیکال شماره ۴۵ ده نوامبر ۱۹۴۵ منتشر کردند نتایجی که گرفته شد بطور خلاصه از این قرار است :

- ۱- ویتامین پپ در جنام موش و سل خوک هندی بمقدار زیاد اثر معالجه شدید دارد که باهیچیک از داروهای تجربه دیگری قابل قیاس نیست .
- ۲- این خاصیت بواسطه اثر ویتامینی دارو نیست .
- ۳- بنظر می آید که این دارو اثر خاصی (۵) برای باسیل های نوع میکوباکتریوم که از آن جمله است میکرب سل و جنام دارد .

چون در اینموقع امید نیکوتینیک بمقدار روزانه چند گرم مصرف می شد که اغلب باعث ناراحتی های جهازهاضمه می گردید و از طرفی این ویتامین در اینموقع در فرانسه کم یاب بود و از طرف دیگر اطبائی چون برن و ویالیه (۶) در مجمع طبی بیمارستان های لیون در مارس ۱۹۴۶ عدم موفقیت این دارو را ذکر کردند این بود که کارهای کورین ناگهان خاتمه یافت.

باین ترتیب چند سالی بسکوت بر گزار شد تا در شماره اول مجله بیمارستان سیویو (۷) این جماعات را می خوانیم، آیا دوره جدیدی در شیمیوتراپی سل شروع شده است ؟ سرویس طبی بیمارستان سیویو درمان جدیدی را برای سل شروع کرده که

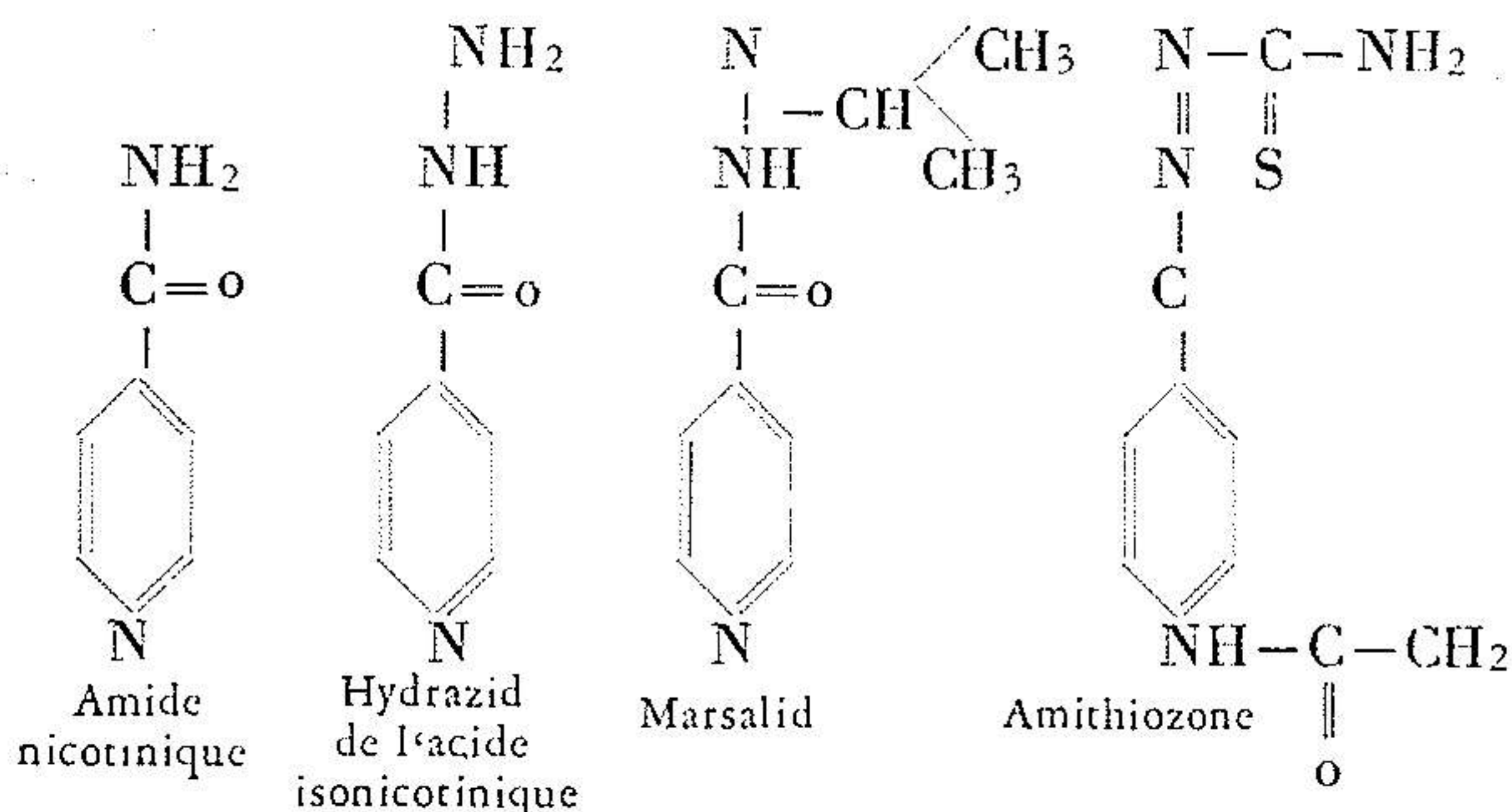
- |   |                     |
|---|---------------------|
| ۱ - Chorine                                     | ۲ - Renais          |
| ۳ - Sureau                                      | ۴ - Ed. Sivrière    |
| ۵ - Specifique                                  | ۶ - Brun - Viallier |
| ۷ - The Quarterly Bulletin of sea view Hospital |                     |

نتیجه آن خارق العاده است این دارو ئیدرازید اسید ایزونیکوتینیک و مشتقات آن اثر شیمیو تراپی شدیدی در تمام اقسام سل دارد.

باین ترتیب مشتقات جدیدی از ویتامین پ پ وارد صحنه تجربه و کلینیک شد که متأسفانه قبل از آنکه در خود امریکا و سایر ممالک تجربیات دامنه دارتر و طولانی تری بعمل آید موضوع بدست مطبوعات غیرطبی افتاد که سبب تبلیغات عجیب و گزاف گوئی ها شدید شد بطوری که به عامه چنین تفهیم شده بود که بزودی کلیه آسایشگاه های مسلولین بسته شده بیماران با خوردن روزانه چند قرص در مدت چند روز درمان می شوند عکس العمل زیان آور این تبلیغات که کوچک کردن ارزش کولاپسو تراپی و ایجاد سوشهای مقاوم می باشد در بسیاری از مرضی آنارشوم خود را گذارده برای جلوگیری از روشهای درمانی غلط در آتیه لازم است همکاران طیب با استفاده از پیشرفتهائی که در آزمایشگاه و کلینیک در مورد این دارو و سایر معالجات سل پیدا شده اثرات این مضار را جبران کند.

خواص شیمیائی و تجربیات آزمایشگاه - فرمولهای منبسطه ویتامین پ پ و

ئیدرازید اسید ایزونیکوتینیک و مشتقات آن باینقرار است :



ئیدرازید اسید ایزونیکوتینیک بر روی سل تجربی موش اثرش هفتصد برابر قوی تر از پاس وده تا بیست مرتبه قوی تر از استرپتومیسین می باشد بمقدار روزانه پانزده حتی ۹ میلی گرم بر حسب کیلو از مرک تمام موشهای تحت امتحان جلو گیری میکنند در

حالی که بمیزان ۱۲۰۰ میلی گرم بر حسب کیلو پاس اینکار را بنحو کامل انجام نمیدهد در روی محیط‌های کشت مایع و جامد باغلظت چند میکرو گرم این دارو از رشد و نمو میکرو بها جلوگیری می کند (۱) و باغلظت ۱۰ میکرو گرم خاصیت باکتری کشی واضح دارد (۲). خوک هندی که به باسیل فوق العاده حساس است پس از تلقیح و مداوای با این دارو در مدت ۳۰ روز عکس العمل تو بر کولینی فوق العاده شدیدش بوجه قابل توجهی تخفیف یافته پس از ۷۳ روز که آنها را کشته اند جز ضایعات مختصر در نعش آنها چیزی نیافتند. به خرگوش‌هایی که از راه داخل وریدی سوش‌های قوی از نوع سل گاوی تزریق شده اند عده ای که با این دارو محافظه شده اند بارادیو گرافی های مختلف ضایعات سلی در آنها دیده نشده در حالی که در آنها که درمان نشده اند باسل ارزنی پراکنده پس از ۳۰ روز مرده اند

آزمایشهای بالینی - اولین مواردی که با این دارو در امریکا بتوسط سلی کوف و روبیتزک (۳) در سل انسان مطالعه شد ۴۴ بیمار مبتلا به ذات‌الریه سلی تب دار بود که خلاصه آنرا به این ترتیب ذکر می کنیم بیست و هفت بیمار در امتحان مستقیم و پانزده بیمار پس از هموژنی زاسیون و دومورد پس از گرفتن مایع معده میکروب سل دیده شد این بیماران بطور متوسط هر کدام ۹ کیلو وزن کم کرده بودند. تب ۴۲ بیمار از ۴۴ بیمار بسرعت یعنی بین ۲ روز و ۲۲ روز پائین افتاد در مدت ۹ هفته بطور متوسط هر کدام هفت کیلو و نیم اضافه وزن پیدا کردند اشتها بهتر شد و بطور متوسط ۵۰ درصد بر مصرف مواد غذایی افزوده گردید. ابتدا اخلاط و بعد سرفه از بین رفته یا کم شده است در هشت مورد اخلاط میکروب از بین رفت اما در موارد دیگر فقط کم شد در هفده مورد حفره‌ها در رادیو گرافی کوچکتر شده در پنج مورد بنظر می آید که بکلی بسته است.

میزان روزانه از ۲ میلی گرم تا ۱۰ میلی گرم بر حسب کیلو وزن است سوش‌های مقاوم پس از سه ماه بنظر می آید که تشکیل نشده ( بطوریکه مطالعات بعدی نشان می دهد و مامتند که خواهیم شد صحیح نیست ).

باین ترتیب این تجربه کنندگان نتیجه می گیرند که ذات‌الریه سلی با این دارو

۱— Bacteriostatique

۲— Bactericide

۳— Selikoff—Robitzeck

درمان می شود. چون خوشبختانه فورمول منبسطه این دارو ساده و تهیه آن آسان است بزودی در بسیاری از ممالک کارخانجات شیمیائی مختلف به اسامی مخصوص آنرا تهیه و در معرض تجربه اطباء گذاردند و از اینقرار در مراکز بزرگی در امریکا فرانسه ایتالیا سوئیس و غیره بمیزان وسیعی تحت نظر پزشکان و اساتید فن این دارو در مورد سل انسانی تحت آزمایش درآمد که میشود از مجموع آنها نتایج ذیل را بطور خلاصه استخراج کرد.

مقدار دارو بطور متوسط ۵ میلی گرم بر حسب کیلو وزن و در ۳ نوبت روزانه داده می شود این مقدار روزانه گاه به ۱۰ و ۱۲ میلی گرم میرسد که ادامه آن باعث ناراحتی معمولاً نمیشود فقط گاهی باعث توقف از دیادوزن میگردد.

اثر دارو بر روی شخص سالم - درده مورد که بر روی اشخاص سالم بمقداری که به بیماران می دهند داده شد پس از ۲ تا ۴ هفته باعث اضافه وزن نگردید بنابراین بایستی نتیجه گرفت که این دارو خاصیت مخصوصی برای اشتها ندارد عوارض آن در شخص سالم بیش از بیمار است از آن جمله است سرگیجه و حالتی شبیه به مستی مانند آنکه بین تصمیم بکار و انجام آن فاصله پیدا شده باشد.

عهل دارو بر روی حال عمومی مسلول - اضافه شدن اشتها و خوش بینی و خوشحالی بخصوص در روزها و ماههای اولیه ای که دارو مورد استعمال پیدا کرده بود بعکس العمل روحی بیماران پس از معرفی این دارو از جانب جرائد بنام داروی معجزه (۱) میباشد روزهای اول مصرف دارو ممکن است قرمزی صورت و حالت التهاب حرارتی (۲) پیدا شود که بعداً کم میگردد. حال تحریک عصبی که گاهی باعث تشدید موازین دیسپیلینی است گاه مشاهده میگردد بعلاوه بنظر میآید که حساسیت بدن را رانسبت به الکل زیاد میکند بطوریکه یک گیلاس شراب ممکن است باعث مستی شود (این عوارض با فنوباریتال خوب میشود).

اثر دارو بر روی وزن - در روزهای اولیه اشتها زیاد میشود ولی این حالت دائم نبوده و بزودی بحال اول بر میگردد وزن هم همان منحنی را سیر میکند تا حدود یکماه وزن اضافه شده پس از آن بمیزان کمتری اضافه میشود و سپس ثابت میماند ممکن است علت بطور اضافه وزن از دیاد مقدار روزانه در ماههای اخیر باشد زیرا تجربه بر

روی خوک هندی نشان داده که اگر باین حیوان میزان ۲۵ میلی گرم بر حسب کیلو روزانه باوداده شود ازوزنش کم میشود در صورتیکه بمقدار کمتر بروزنش اضافه می گردد .

اثر دارو بر روی درجه حرارت - در بیمارانیکه تب جزئی دارند پس از چندروز از شروع درمان تب میافتد ولی بکرات دیده شده که پس از ورود به آسایشگاه واستراحت چند روزه درجه حرارت بیماران طبیعی میگردد پس ممکن است این افتادن تب مربوط به دارو نباشد .

اثر دارو بر روی اخلاط - در اغلب موارد اثر آن مساعد بوده اما عمومیت نداشته است در بعضی موارد اخلاط بقدری کم میشود که برای تجسس باسیل سل لازم است به انداختن لوله در معده متوسل شد (۱) گاهی رنگ اخلاط از حالت چرکی تغییر پیدا کرده صاف میشود ولی گاهی تفاوت نمیکند .

اثر بر روی باسیل کوخ - بطور متوسط در ۲۸ درصد موارد مختلفه میکرب سل در اخلاط از بین رفته این منفی شدن اغلب موازی با بهبودی رادیولوژی است اما نباید فراموش کرد که یکقسمت از این منفی شدن میکرب سل در اخلاط بعلمت آنستکه باسیل سل خاصیت رنگ آمیزی خود را از دست میدهد .

تغییرات رادیولوژی - ۱- ضایعات حفره ئی - کاورنهای قدیمی با جدار سخت تغییراتی در آنها معمولاً پیدا نمیشود حفره های تازه باین ترتیب شروع بکوچک شدن میکنند ابتدا دور کاورن نازک میشود و حدود آن بصورت خطی نمایان میگردد مثل آنکه از طرف داخل تراشیده شده باشد پس از مدتی تصویر آن مبهم میشود بقسمی که جای آن در رادیو اسکوپی بزحمت دیده میشود اما اغلب اوقات در صورت انجام توموگرافی این حفره پدیدار میگردد .

۲- ضایعاتی که بصورت لکه و دانه مشاهده میشود - در این ضایعات نیز در صورت تازه بودن دارو تأثیراتی کرده آنها را کم میکنند و یا از بین میرود اما در ضایعات قدیمی معمولاً بی اثر است مجموعاً بنظر میآید که اثر دارو بر روی حفره های تازه بیش از ضایعات بصورت لکه و دانه میباشد و علت این اختلاف شاید بر روی طرز تأثیر دارو است که محتملاً پس از تراش سطح داخلی حفره تازه از راه برنش ضایعات

را خارج کرده آنرا پاك ميکنند در صورتیکه در انواع دیگر مانند لکه‌ها و دانه‌ها چون در برنش باز نمیشوند این تراش انجام نمیشود.

۳- اثر بر روی غده‌های ناف ریه در جریان سل اولیه. بعلت آنکه دارو در محیط داخلی بدن خاصیت نفوذ قابل توجهی دارد وارد کانون‌های پنیری (۱) غده‌ها شده اثر مساعد در روی آنها دارد در اینجا هم بواسطه تراش داخلی غده باعث تخلیه آن میگردد و چون این تخلیه در موقع مداوای با انتی بیوتیک است خطر ایجاد کانون‌های جدید از بین میرود.

اشتداد بیماری در جریان درمان - در چند مورد دیده شده که تصاویر رادیو لژی در ضمن درمان شدت یافته است این موضوع اغلب پس از مدتی درمان پیش میآید و بنظر میآید که مربوط به مسئله مقاومت داروست و چون درمان مشترک این دارو با استرپتومیسین و پاس این اشتداد را کم کرده و مسئله تأیید میشود بطور مختصر میتوان گفت که از نظر رادیو لژیکی بایستی بیلان ذیل را بطور متوسط قابل قبول دانست، بهبودی رادیو لژیکی ۲۵ درصد، اشتداد ۸ درصد، لایتغیر ۶۷ درصد در گروه اخیر آنها را وارد میکنیم که یا هیچ تغییر نگرده‌اند و یا مختصر بهبودی که پیدا شده بایستی مربوط به استراحت بیمار دانست.

اثر دارو بر روی خون - سرعت سدیم اتاسیون تقریباً در تمام موارد تخفیف یافته است در فورمول لو کوسیتراغلب لو کوسیتوز همراه مختصر آئوزی نوفیلی مشاهده میشود مختصر کم خونی دیده میشود بطور متوسط در ثلث موارد مدت انعقاد خون طولانی میشود خونریزی از ریه (۲) در جریان معالجه زیاد دیده میشود این خونریزی گاه هم بصورت رعاف و بول الدم است شاید علت خونریزی های زیاد اثر وازوموتریس داروست که از نظر شیمیائی شبیه اسید نیکوتینیک میباشد.

عامل بسیار مهم که بایستی در تمام این موارد در نظر داشت آن چیز است که استادم باریتی (۳) آنرا سن ضایعات (۴) مینامد یعنی اثرات دارو بر حسب آنکه ضایعات چه اندازه طول کشیده باشد و چه مدت از عمر آنها گذشته باشد متفاوت است و اخیراً ضمن مقاله‌ای پروفیسور برنار آن تفاوت را با عدد و رقم بیان داشته است که خلاصه آن

۱ - caséux

۲ - hémoptysie

۳ - Bariéty

۴ - l'âge des lésions

بدینقرار است :

اثر دارو بر روی تب بیمار - در مورد ضایعات تازه پس از یکماه و دوماه و سه ماه بترتیب ۷۴ و ۸۲ و ۸۰ درصد و در مورد ضایعات قدیمی بترتیب ۶۸ و ۷۵ و ۷۲ درصد مشاهده میشود .

اثر دارو بر روی وزن - در گروه ضایعات تازه اضافه وزن در ماه اول و دوم و سوم بترتیب ۷۳ و ۸۵ و ۸۸ درصد مشاهده میشود در صورتیکه این تعداد در ضایعات قدیمی به ترتیب عبارتست از ۶۰ و ۷۳ و ۷۱ در ۱۰۰ .

در مورد امتحان اخلاط - پس از ۳ ماه در گروه اول ۷۳ درصد اخلاط از نظر میکرب سل منفی میشود در صورتیکه در ضایعات قدیمی فقط ۳۵ در ۱۰۰

علائم رادیولوژیکی - در سللهای تازه به ترتیب در ۳ ماه ضایعات بمیزان ۹ و ۲۵ و ۴۹ در ۱۰۰ بهبودی مییابد در صورتیکه در ضایعات کهنه فقط ۳ و ۹ و ۱۶ درصد می باشد .

بنابراین معلوم میشود که اولاً در تمام موارد اختلافی بر اثر دارو بین ضایعات جدید و قدیم موجود است و ثانیاً این اختلاف که در مورد علائم عمومی مانند تب و اضافه وزن کم و در حدود ۱۰ تا ۱۰ درصد میباشد برخلاف در مواردی که بین رفتن میکرب در اخلاط و علائم رادیولوژیکی زیاد است بطوریکه اختلاف در مورد منفی شدن اخلاط در حدود ۵۰ درصد و بهبودی رادیولوژیکی در حدود دو ثلث میباشد .

مسئله مقاومت به دارو (۱) از موقعیکه استرپتومیسین در آزمایشگاه و بعداً در کلینیک نشان داد که پس از مدتی مصرف اثرش بر روی میکرب سل تخفیف یافته از بین میرود یعنی میکرب نسبت به آن تاب مقاومت پیدا می کند هر آنتی بیوتیک جدیدی که وارد عمل می شود فوراً این فکر پیش می آید که آیا ممکن است میکرب نسبت به آن مقاوم شود یا خیر؟ در مورد این داروی جدید (نیدرازید اسید ایزونیکوتینیک) در ابتدا اطبای امریکائی در اظهارات اولیه خود مقاومت نسبت به آنرا ناچیز می دانستند ولی اظهارات چند ماه بعد آنان نشان داد که دچار اضطراب شدیدی شده اند در فرانسه از شروع تجارب اولیه ریست (۲) در آزمایشگاه اعلام خطر کرد و نشان داد که برای تجسس مقاومت به دارو نه باطریقیکه امریکائی ها در ابتدا بکار میبردند بلکه با راهی

که اومی رود این مقاومت خیلی زود پیدا می شود و آن راه اینست :

در صورتی که در لوله های آزمایشگاهی بمیزان در هر لوله ده میلیون باسیل که با (INH) مجاورت هرگز پیدا نکرده اند بکارند دو مسئله زیر را می توان دریافت .

۱- مقدار زیادی از این باسیل ها در محیط کشت یومانس (۱) با غلظتی از دارو به میزان ۵ در صد میلی گرم در سانتی متر مکعب یعنی در حدود ۲۰ تا ۶۰ برابر کمتر از میزان دارو در پلاسمای خون (یک تا سه گاما) از نشو و نمایشان جلو گیری میشود .

۲- در مجاورت این باسیلها مقدار کمی از آنها یعنی فقط میزان یک تاده در ۱ میلیون باسیل پیدا می شود که در مدت ۱۰ تا ۲۵ روز ایجاد کولونی هائی بزرگ می کنند که در مقابل غلظت شدید (INH) در سوشهای مختلف بین دو و نیم تا ۲۰ گاما در سانتی متر مکعب مقاومت می کنند یعنی این سوشها ۵۰ تا ۵۰۰ برابر مقاوم تر از توده معمولی باسیل است و در ضمن میزان مقاومت بالاتر از میزان موجود در پلاسمای مریض است این کولونی های مقاوم هم بنوبه خود ایجاد کولونی های جدیدی که تا ۱۰ گاما مقاومت می کند می نماید .

در مقام مقایسه با استرپتومیسین بایستی گفت ، که در مورد استرپتومیسین این مقاومت کمتر دیده می شود یعنی اولاً در حدود دو و نیم تا ۵ گاما در سانتی متر مکعب یعنی فقط در حدود چهار برابر بیشتر از مقاومت توده های معمولی باسیل و ثانیاً میزان مقاومت از حدود موجود در پلاسمای خون یعنی بین ۵ تا ۱۰ گاما بیشتر نیست معیناً با وجود این شرایط ظاهراً مساعد مقدار استرپتومیسین رزیستانس در کلینیک نسبتاً زیاد است با نتیجه که از این تجربه میگیریم بایستی پی به اهمیت مقاومت به دارو برده اشتباهات سالیان اول تجربه با استرپتومیسین را که بعلت ندانستن موضوع مقاومت قابل عفو است تکرار نکنیم، بیلان این اشتباهات بسیار تأسف آوراست می دانیم که ۸۰ درصد از مسلولین حفره دار که با استرپتومیسین درمان شده اند و معالجه پیدا نکرده اند سوش های مقاوم از اخلاط بیرون می دهند و مسلم است که افراد سالمی که از این بیماران آلوده می شوند ضایعات آنان از همان شروع بیماری بعلت وجود میکروبهای مقاوم به استرپتومیسین با این دار و قابل درمان نیست و می دانیم که تعداد بیماران مبتلا به مننژیت



سلی که از ابتدا مقاوم به استرپتومیسین هستند روز بروز در تزايد است. برای اینکه تصویری از مسئله بیماری که از ابتدا سوش میکرشان نسبت به آنتی بیوتیک مقاوم است داشته باشیم بعنوان نمونه این مثال را ذکر می کنیم: در طول بودو (۱) و همکارانش در سال ۱۹۵۱ پنجاه و دو بیمار که با آنان مراجعه کرده اند که نه با استرپتومیسین و نه با پاس درمان شده بودند مورد مطالعه قرار دادند از این تعداد ۱۲ نفر مقاوم به استرپتومیسین و ۵ نفر مقاوم به پاس که چهار نفر آنها در عین حال مقاوم به هر دو دارو بودند

بنابر این مسئله مشارکت آنتی بیوتیکها مطرح میشود.

مشارکت آنتی بیوتیکها (۲) - مشارکت آنتی بیوتیکها عملاً برای وصول بسه مقصود می باشد.

۱- برای حصول نتیجه بهتر با میزان کمتر آنتی بیوتیک.

۲- برای حذف خطرات مسمومیت حاد یا مزمن در جریان معالجه طولانی.

۳- برای عقب انداختن یا حذف کردن خطر مقاومت میکرب

در صورتیکه آنتی بیوتیک هائی که به مشارکت یکدیگر داده شوند اثر سینرژیک (۳) داشته باشند.

این سه مقصود حاصل است بطور مختصر شرکت سه آنتی بیوتیک مورد استعمال در سل راتحت مطالعه قرار دهیم.

۱- مشارکت استرپتومیسین پاس - بین مشارکتهای آنتی بیوتیکی از همه بهتر و قوی تر مشارکت پاس استرپتومیسین است زیرا در آزمایشگاه با مشارکت ربع میزان باکتریواستاتیک این دو همان نتیجه عاید میشود که با واحد باکتریواستاتیک هر کدام بطور علیحده.

این تجربه در کلینیک هم مورد تأیید است بطوریکه شرکت روزی یک گرم استرپتومیسین و پانزده گرم پاس در مدت سه ماه پنج درصد مقاومت پیدا شده در این نوع مشارکت می گوئیم سینرژی تشدید شده (۳) پیدا شده است.

۴- مشارکت استرپتومیسین I N H - این دو دارو که هر کدام بطور جداگانه

۱-Baudot      ۲-Association des antibiotiques

۳-Synergique      ۴-Synergie renforcée

خاصیت باکتریوستاتیک شدید دارند در موقع مشارکت مثل آنست که هیچ نوع اثر تقویتی بر روی یکدیگر ندارند (۱) مثلاً نتیجه‌ئی را که با نیم یا ربع یا یک هشتم میزان باکتریوستاتیک معمولی استرپتومیسین گرفته می‌شود عیناً همان است که با همان مقدار استرپتومیسین همراه میزان معادل INH داده شود در حقیقت در مشارکت این دو دارو اگر میزان یکی را ثابت کنند و دیگری را بتدریج کم نمایند آن آنتی بیوتیکی که میزان غلظتش شدیدتر است تأثیر می‌کند مثل آنکه آنتی بیوتیک دیگر اساساً در آنجا نبوده است.

۳- مشارکت پاس و INH - (۲) در روی محیط جامد نصف میزان باکتریوستاتیک پاس همراه نصف این میزان INH ایجاد کولونی‌های منزوی (۳ تا ۱۰ کولونی در لوله) می‌کند در صورتی که با واحد باکتریوستاتیک هر کدام کولونی ایجاد نمی‌شد در محیط کشت یومانس با همان غلظت تا روز چهارده کشت منفی است. یعنی همانطوریکه با واحد باکتریوستاتیک هر کدام منفی می‌شد بنابراین در محیط جامد اثر تقویت ناقص و در محیط مایع اثر تقویتی دارد.

۴- مشارکت پاس استرپتومیسین، INH - اثر تقویتی که پاس بر روی استرپتومیسین دارد بواسطه حضور INH کمتر و بیشتر نمیشود. اگر بر روی این مشارکت سه گانه میزان کافی اسید پارا آمینو بنزویک اضافه کنیم که اثر متضاد بر روی پاس داشته خاصیت آنرا منتفی می‌کند عمل باکتریوستاتیک این سه داروی مشترک تقلیل به یکی پیدا می‌کند زیرا پس از حذف خاصیت پاس بعلت حالت بی تفاوت (۳) که بین استرپتومیسین و INH موجود است فقط اثر آن آنتی بیوتیک که شدیدتر است نمایان می‌گردد.

با وجود آنچه در این تجربه آزمایشگاهی بنظر میرسد عملاً در موارد شدید مثل مننژیت‌های سلی این سه دارو توأمأ داده می‌شود.

### معالجه سلهای خارج ریوی با INH

۱- مننژیت سلی - بعنوان نمونه نتایجی را که فو که (۴) و همکارانش در

۱- Asynergie ou indifférence

۲- Effet additif partiel

۳- Indifference

۴- Fouquet

پاریس درسی مورد مننژیت سلی که یا قبلاً با استرپتومیسین مداوا می شده‌اند و یا عود کرده‌اند و بعداً تحت درمان با INH قرار گرفته‌اند ذکر می کنیم. یادآور می شویم که اولاً بعلمت تاریکی های زیادیکه هنوز در مورد معالجه باین داروی جدید وجود دارد این مداوا به تنهایی انجام نشده بلکه بامشارکت اتی بیوتیک های دیگر است ثانیاً نتایج درمان فوق العاده رضایتبخش است بطوریکه بیست و نه مورد از سی بیمار درمان شده‌اند.

برای درمان لازم است تزریق نخاعی استرپتومیسین انجام شود همچنین تزریق داخل نخاعی INH به میزان تقریبی ۲۰ میلی گرم در روز ضمیمه گردد درمان از راه عمومی استرپتومیسین و پاس داخل وریدی ضرورت تام دارد این طریقه درمان مشترک همانطور که قبلاً ذکر شد نتایجش فوق العاده درخشان است.

**سل های استخوانی و مفصلی -** در صد و پانزده مورد ابتدائی سلهای استخوانی و مفصلی که در بیمارستانها و آسایشگاههای اختصاصی این نوع بیماری در فرانسه جمع آوری شده و نتایج آن برای سه ماه اول بایکدیگر منطبق شده‌اند نتایج ذیل را می توان خلاصه کرد:

درمان با INH از راه دهان در سل استخوانی در ثلث موارد نتایج مساعدی داشته است بادر نظر گرفتن بی ضرر بودن دارو لازم است مدت مشاهدات که تا اخذ این ابروآسیونها به سه ماه محدود بوده از آن تجاوز نماید تا بتوان ملاحظیات قطعی تری بیان داشت.

معالجات موضعی به میزان کمی امتحان شده و بنظر می آید که در آبه های سلی نتایجش رضایت بخش باشد.

**سل مجاری ادرار -** در ماههای اول تجارب با INH در سلهای ریوی و خارج ریوی ضمن مقاله ئی کوولیر (۱) در پاریس نشان داد که این داروی جدید که روزانه بمقدار ۲۵۰ میلی گرم از راه دهان داده می شد در مدت یکماه درمان کوچکترین تاثیری در سل کلیه نکرده است البته با خوش بینی و امیدواری زیادی که در ماههای اول تجربه نسبت به این دارو بود این مقاله تا اندازه ئی ایجاد یأس کرد در نه بیمار که بامتحانات مسلم رادیولوژیکی مسلول کلیوی بوده‌اند بمقدار روزانه ۲۵۰ میلی

گرم پس از سه هفته تا یک ماه در تمام موارد در ادرار چرک و باسیل باقیماند در تمام موارد باسیلها خواص طبیعی خود را دارا بوده تعدادشان لایتغیر مانده است بیماران تحت درمان نسبت به دارو تحمل کامل داشته و اشتباهی خوبی پیدا کرده اند در ۲ مورد از ۹ مورد فوق الذکر که پس از قطع داروی جدید بجای آن استرپتومیسین و پاس بکار برده اند تأثیر کرده است.

امادر ضمن مقالات دیگر اطباء دیگری نشان دادند که اثر INH در سل مجاری ادرار بشرطیکه از راه خون باشد مؤثر است.

مقایسه INH و استرپتومیسین و پاس - گرچه در آزمایشگاه اثر INH ۷۰۰ برابر قویتر از پاس و ۱۰ تا ۲۰ و حتی ۱۰۰ مرتبه قویتر از استرپتومیسین است اما عمل در مورد سل انسانی بایستی آنرا با فاصله زیادی ضعیفتر از استرپتومیسین و پاس داخل وریدی قرار داد. اثر انتی بیوتیک در مقام مقایسه با پاس از راه خوراکی قویتر است. برای ختم کلام و اخذ نتیجه عباراتی را که بعنوان نتیجه استادم پروفیسور باریتی در ضمن مقاله ای نگاشته عیناً تکرار میکنیم.

- ۱- INH یکی از داروهای مؤثر ضد سل است.
- ۲- این دارو بایستی با دوره ممتد حداقل سه ماه تا هشت ماه مصرف شود.
- ۳- این دارو باید با مشارکت آنتی بیوتیک های دیگر خصوصاً پاس بصورت قطره قطره داخل وریدی استعمال شود و مخصوصاً استرپتومیسین را که تا اطلاعات بعدی آنتی بیوتیک عمده می باشد برای ذخیره آتیه نگاه داشت.
- ۴- باید همیشه در موارد بسیاری عود بیماری را که احتمالاً بعلت مقاومت اکتسابی (۱) باسیل سل نسبت به دارو پیدا میشود در نظر داشت مطالعات امروزی طرقتی را که برای جلوگیری از این مقاومت میباشد که عبارتست از میزان روزانه دارو و مشارکت با داروهای دیگر بطرز صحیح برای ما بیان میکند آتیه این نوع درمان ارتباط تمام با این موضوع دارد.
- ۵- اثر این دارو در تهیه بیمار برای عمل کولاپسوتراپی که مطمئن ترین طریقه درمان ثابت اشکال سل حفره دار می باشد بسیار مهم است خصوصاً در مواردیکه بعلت مقاومت به استرپتومیسین بیمار را با آن نمیشود برای درمان آماده کرد.
- ۶- اثر INH در سل پرده نخاع خصوصاً در مشارکت آنتی بیوتیکهای دیگر

بسیار خوب است .

باین ترتیب INH امروزیکی از عناصر مفید انتی بیوتیکهای متعددی است که در ضد سل مصرف می شود اما بهیچوجه آن داروی معجزه (۱) که چندی قبل وعده میدادند نیست .

### مدارك و ماخذ

1—A propos du traitement de la tuberculose par l'Hydrazide de l'acide isonicotinique Semaine des Hopitaux No. 51 — 52 1952 page 2203—2204.

2— شماره سوم — سال دهم آذرماه ۱۳۳۱ — نامه دانشکده پزشکی — دکتر عزیزی — دکتر رفعت

3— A Ravina les derivés hydrazinés de l'acide isonicotinique dans le traitement des tuberculoses expérimentales et humaine Presse medical No. 35, 21 Mai 1952.

4— A Ravina : Tuberculose et hydrazide de l'acide isonicotinique Presse medicale No. 57 13 septembre 1952

5 — N: Rist. la resistance du bacille tuberculeux à l'hydrazide isonicotinique Presse medicale No. 37 31 Mai 1952.

6—R. Couvelaire. J. R. Dehray et A. Desmonts — Cros — Decam sur l'action de l'hydrazide de l'acide iso — nicotinique dans le traitement de la tuberculose rénale. Presse medicale No. 41 14 Juin 1952.

7— la semaine medical No. 31 26 Avril 1952 la chimiotherpie de la tuberculose par les derivés des acides nicotiniques.

8— p. J. Coletsas ' de l'association I. N. H. Streptomycine . p.A. S. Revue de la Tuberculose No. 7 — 8 1952

9— Ed. Sivrière. l'hydrazide de l'acide isonicotinique dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Presse medicale No. 25 12 Avril. 1952

10—M. Delattre. Action de la pyrazinamide ou aldinamide sur la tuberculose experimentale et clinique Presse medicale No. 46 5 juillet 1952

11— Th. Wackes. E. C. Bonard. Notes sur l'isonicotinyl hydrazid ( I. N. H. ) Semaine medical No. 34. Supplement de la Semaine des Hôpitaux No 69 18 Septembre 1952.

12— Isoniazide ( I. N. H. ) et tuberculose : Revue de la tuberculose 5e serie. No. 1 — 2 1953. une serie d'articles redigés par : Mlle Lotte. F. Fouquet. Ch. Gernez—Reux.

### ۱—Droge miracle

- A. Breton. p. J. Coletsos. R. Benda. A. Duroux.  
p. E. Davy. p. Veran. W. Julien. Ed. Sevrière.  
Tauguy. p. Fabre. Morin. et. Sorrel.
- 13— Et. Bernarde. B. Kreis et Mme O. Brun. sur la résistance  
à l'isoniazide. Revue de la tuberculose. 5e serie No 3 1953.
- 14— M. Bariéty. p. Choubrac. Cl. Guérin. ph. Thibault. Manu-  
scrit d'un article qui paraîtra dans la revue des Praticien.
- 15— J. paraf. p. zivy. M. paraf. E. Rosenberg et G. Rapaud.  
Les aerosols vrais d'antibiotiques et la tuberculose pulmonaire.  
Presse medicale No. 30 2 Mai 1953
- 16— Sur l'importance du facteur «lesion recente» dans les effets  
de traitement de la tuberculose pulmonaire par l'isoniazide par.  
Etenine Bernard, B. Kreis et A. Liotte.  
Presse Medical No. 33 13 Mai 1953