

ZAKŁAD ANALIZY INSTRUMENTALNEJ,
AKADEMIA MEDYCZNA W BIAŁYMSTOKU.

Inhibitory dehydrogenazy aldehydowej

Wiele substancji, różniących się nawet bardzo budową chemiczną charakteryzuje się zdolnością hamowania aktywności dehydrogenazy aldehydowej. Związki te przyczyniły się do pełniejszego poznania mechanizmu reakcji katalizowanej przez dehydrogenazę aldehydową oraz charakterystyki izoenzymów dehydrogenazy aldehydowej. Niektóre z inhibitorów dehydrogenazy aldehydowej wykorzystywane są w terapii przeciwalkoholowej.

Metabolizm acetaldehydu

Acetaldehyd czyli aldehyd octowy powstaje z etanolu przy udziale dehydrogenazy alkoholowej (ADH) i w mniejszym stopniu mikrosomalnego systemu utleniającego (MEOS) i katalazy (5). Przemiana około 90 % etanolu do acetaldehydu zachodzi w wątrobie.

Acetaldehyd jest utleniony do octanu w reakcji katalizowanej przez dehydrogenazę aldehydową (ALDH). Reakcja ta jest nieodwracalna co umożliwia całkowitą biotransformację etanolu pojawiającego się w organizmie. Aktywność dehydrogenazy aldehydowej jest znacznie wyższa od aktywności dehydrogenazy alkoholowej. Powoduje to, że po spożyciu etanolu u ludzi zdrowych stężenie acetaldehydu jest około 1000 razy niższe od stężenia etanolu. W przypadku obniżenia aktywności dehydrogenazy aldehydowej dochodzi do zwiększenia stężenia acetaldehydu w wątrobie i we krwi. Przyczyny obniżenia aktywności dehydrogenazy aldehydowej i następującej acetaldehydemii po przyjęciu etanolu mogą być różne.

U pewnej liczby osobników występuje uwarunkowana genetycznie niska aktywność ALDH (10). Obniżenie aktywności dehydrogenazy aldehydowej obserwuje się w przewlekłej chorobie alkoholowej (29). Aktywność tego enzymu może być także hamowana środkami farmakologicznymi stosowanymi w leczeniu uzależnionych od alkoholu (1). Zwiększenie stężenia acetaldehydu zależy w dużej mierze od tego, aktywność którego z wątrobowych izoenzymów ALDH jest obniżona.

ALDH występuje w różnych frakcjach podkomórkowych hepatocytów szczura. ALDH o niskiej K_m (M acetaldehydu) występuje głównie w mitochondriach i w niewielkiej ilości w cytozolu. ALDH o wysokiej K_m (mM acetaldehydu) jest zlokalizowana w 75 % w mikrosomach i w 25 % w mitochondriach oraz w niewielkiej ilości w cytozolu (1,52). ALDH o niskiej K_m zlokalizowana jest w matriksie mitochondrium, a ALDH o wysokiej K_m w przestrzeni międzymbłonowej mitochondrium (52). Również u ludzi ALDH rozmieszczona jest w różnych strukturach komórkowych (28). Cytozol zawiera ALDH o niskiej K_m i wysokiej K_m , stanowiące łącznie około 30 % całkowitej aktywności wątrobowej ALDH. ALDH o niskiej i wysokiej K_m występuje także w mitochondriach. Mitochondrialna ALDH stanowi ponad 50 % całkowitej aktywności ALDH wątrobowej i ponad 60 % aktywności ALDH o niskiej K_m . Izoenzym o wysokiej K_m występuje także we frakcji mikrosomalnej. Odpowiada on za 10 % całkowitej aktywności ALDH. W czasie metabolizmu etanolu w wątrobie stężenie acetaldehydu może osiągać wartość 100-200 M (46). Zarówno u ludzi jak i szczurów za utlenianie acetaldehydu jest odpowiedzialna głównie ALDH o niskiej K_m zlokalizowana w mitochondriach. Wówczas ALDH o wysokiej K_m bierze niewielki udział w utlenianiu acetaldehydu. W przypadku hamowania ALDH o niskiej K_m wzrasta stężenie acetaldehydu i możliwy jest jego metabolizm przez ALDH o wysokiej K_m (46).

Inhibitory ALDH

Wiele związków chemicznych powoduje nietolerancję organizmu na etanol (tabela I). Są wśród nich leki o działaniu przeciwbakteryjnym, przeciwpasożytniczym oraz leki przeciwalkoholowe. Strukturę chemiczną niektórych z nich podano na rycinie 1. Zarówno u ludzi

Tabela 1

Substancje powodujące reakcję "disulfiramową"
(nietolerancję etanolu) oraz objawy nadwrażliwości na etanol

1-aminocyklopropanol	furazolidon ¹
cefamandol	gryzeofulwina ¹
cefmenoksym	łatamoksef
cefmetazol	mepakryna
cefoperazon	metronidazol ¹
cefotetan	nitrofazol
chloramfenicol	pirogalol
chlorpropamid	siarkowodór
cyjanamid wapnia*	tolazolina
czteroetyłek ołowiu	tolbutamid
disulfiram*	węgiel kostny
kwas etakrynowy ¹	
fentolamina	wodzian chloralu ¹

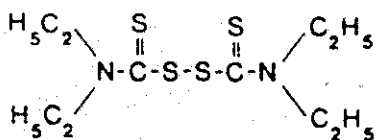
* - związki stosowane w leczeniu przeciwalkoholowym

1 - u ludzi środki te hamują raczej dehydrogenazę alkoholową niż aldehydową wywołując tzw. nadwrażliwość na etanol

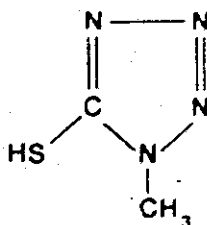
jak i u zwierząt eksperymentalnych przyjmowanie tych leków powoduje zaburzenia w wątrobowej biotransformacji etanolu. Ponieważ działanie tych związków polega na hamowaniu aktywności dehydrogenazy aldehydowej, dochodzi do akumulacji acetaldehydu w wątrobie i we krwi (1). Stężenie acetaldehydu we krwi wyznacza ilość utlenionego etanolu oraz stopień hamowania wątrobowej ALDH (tabela II) (34). Acetaldehyd jest związkiem wykazującym działanie toksyczne. Jest on aktywny chemicznie i około 10 razy bardziej toksyczny niż etanol (46). Acetaldehyd reaguje z grupami aminowymi, sulfhydryłowymi i hydroksylowymi wielu związków w tym białek i enzymów, dokonując ich modyfikacji strukturalnych i funkcjonalnych (42).

Zwiększone stężenie acetaldehydu powoduje u ludzi szereg objawów zwanych reakcją disulfiramową. Należą do nich tachykardia,

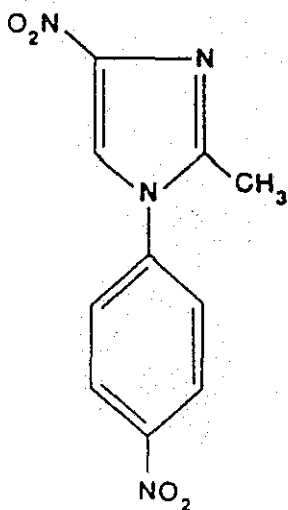
rozszerzenie naczyń obwodowych, spadek ciśnienia krwi, nudności, wymioty (47). Intensywność i utrzymywanie się tych objawów zależne jest od stężenia acetaldehydu, a także indywidualnych cech osobniczych związanych z reakcją organizmu na acetaldehyd. Nawet małe dawki etanolu mogą wywoływać stan euforii u pewnej liczby osób nie pijących nałogowo (4). Duża wrażliwość niektórych pacjentów na acetaldehyd może być przyczyną pojawienia się po spożyciu etanolu ostrych objawów zatrucia acetaldehydem, prowadzących w niektórych przypadkach nawet do zejścia śmiertelnego. Dotyczy to szczególnie pacjentów z chorobami układu krążenia, układu oddechowego oraz układu moczowego. Inhibitorami ALDH jest szereg



disulfiram



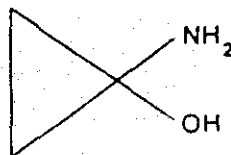
metylotetrazololol



nitrofazol



cyjanamid wapnia



1-aminocyklopropanol

leków stosowanych w tych schorzeniach oraz antybiotyków (tabela I) i wówczas dochodzi do szczególnie dużego nagromadzenia się acetaldehydu. Wiele związków hamuje metabolizm etanolu w wyniku obniżania aktywności dehydrogenazy alkoholowej (ADH) wywołując objawy nadwrażliwości. Dotychczas w leczeniu przeciwalkoholowym wykorzystywane były jedynie disulfiram i cyjanamid wapnia (38).

Tabela 2

Wpływ disulfiramu i cyjanamidu wapnia na aktywność dehydrogenazy aldehydowej o niskiej K_m w homogenacie wątroby szczura i stężenie acetaldehydu we krwi (34)

Podawane związki	Aktywność ALDH o niskiej K_m NADH/min/mg ^m białka	Stężenie acetaldehydu we krwi, μ
1. Kontrola	6,5 ± 0,3	—
2. Cyjanamid wapnia	1,3 ± 0,2	—
3. Disulfiram	4,0 ± 0,2	—
4. Etanol	6,6 ± 0,2	32 ± 1
5. Cyjanamid+etanol	2,1 ± 0,4	220 ± 28
6. Disulfiram+etanol	4,3 ± 0,8	51 ± 12
7. Etanol+cyjanamid	6,5 ± 0,9	33 ± 8
8. Etanol+disulfiram	5,8 ± 0,8	39 ± 12

Szczur otrzymywały dootrzewnowo cyjanamid (2mg/kg/ m.c.), disulfiram (300 mg/kg m.c.) i etanol (1,7 g/kg m.c.)

Szczurom grupy 2-4 podawano badne związki 60 minut przed pobraniem materiału do badań.

Szczurom grupy 5-6 podawano etanol 60 minut po podaniu inhibitora i 30 minut przed pobraniem materiału do badań.

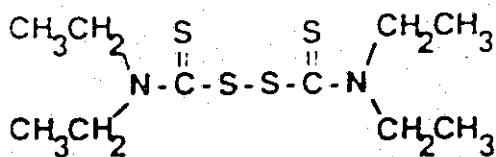
Szczurom grupy 7-8 podawano etanol 30 minut przed podaniem inhibitora i 60 minut przed pobraniem materiału do badań.

Disulfiram

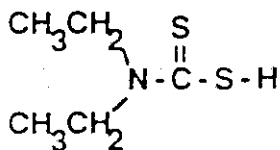
Działanie disulfiramu (dwusiarczek bis-/dietylokarbamolilowy/) polega na nieodwracalnej inhibicji cytozolowej i mitochondrialnej ALDH o niskiej K_m , co powoduje akumulację acetaldehydu w wątrobie i we krwi (25, 26). Mechanizm i molekularna interakcja między lekiem i enzymem nie są jednak do końca wyjaśnione. Vallari i Pietruszko (51) sugerowali, że disulfiram reaguje kolejno z dwoma grupami tiolowymi enzymu z utworzeniem dwusiarczku. Jednocześnie w reakcji powstają dwie cząsteczki dietyloditiokarbaminianu (DDTC), które w obecności substancji utleniających takich jak np. methemoglobina, cytochrom c mogą ulegać utlenianiu do disulfiramu. Tego typu mechanizm może tłumaczyć silne działanie inhibicyjne nawet pojedynczej dawki disulfiramu w stosunku do wielu cząsteczek ALDH. Do niedawna uważano, że disulfiram wiąże się kowalencyjnie z miejscem aktywnym enzymu (6). Przyjęto, że disulfiram jest niekompetycyjnym inhibitorem ALDH w stosunku do substratu i kompetycyjnym względem NAD (7). Późniejsze badania nie potwierdziły sugestii dotyczącej faktu, że disulfiram wiąże się z miejscem aktywnym wątrobowej ALDH (39). In vivo disulfiram nie doprowadza do całkowitego zahamowania aktywności enzymatycznej.

Disulfiram jest wolno wchłaniany z przewodu pokarmowego. Powoduje on nieodwracalną inhibicję ALDH, która trwa około 6-10 dni. Przywrócenie aktywności enzymatycznej jest możliwe dopiero po ponownej syntezie białek enzymatycznych (6).

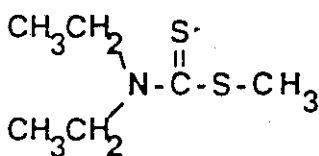
Maksymalnej, około 80 % inhibicji, dokonują dwie cząsteczki disulfiramu przypadające na jedną cząsteczkę tetramerycznego enzymu (39). W badaniach in vitro, izolowany z wątroby owiec cytozolowy enzym zachowuje 10 % początkowej aktywności (25), podczas gdy enzym mitochondrialny jest w 50 % aktywny (17). Potwierdza to fakt, że enzymy cytozolowe ludzi (16), wołu (43), owcy (25) i konia (9) są znacznie bardziej podatne na działanie inhibicyjne tego inhibitora niż enzymy mitochondrialne. Ponieważ mitochondria są głównym miejscem utleniania acetaldehydu u szczura (45) i małpy (21) i u ludzi (5), można przypuszczać, że podanie disulfiramu pozostawia jeszcze pewien limit zdolności utleniania acetaldehydu.



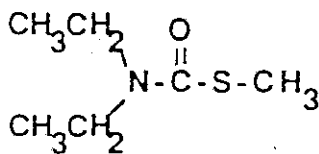
DISULFIRAM



DDTC



DDTC-Me



DETC-Me

Ostatnio stwierdzono, że disulfiram ulega metabolizmowi do dietylodiotiokarbaminianu (DDTC) (ryc. 2). DDTC może być w wątrobie i nerkach metylowany przy udziale transmetylasy S-adenozynometioniny z utworzeniem estru metylowego dietylodiotiokarbaminianu (DDTC-Me) (11). Powstawanie DDTC-Me wykazano po podaniu disulfiramu szczurom i stwierdzono, że jest związane z dostępnością donorów metylowych i katalizującego reakcję enzymu (15). DDTC-Me został wykazany w osoczu szczura (12), myszy (13), psa (13) i ludzi (14). Ważnym faktem w badaniu metabolizmu disulfiramu było stwierdzenie, że DDTC-Me hamuje mitochondrialną ALDH o niskiej K_m w warunkach *in vivo* (54). W badaniach porównawczych polegających na podaniu disulfiramu, DDTC, chondDDTC-Me szczurom stwierdzono, że związki te hamują mitochondrialną ALDH z wątroby w różnym stopniu, przy czym najsilniejsze działanie wykazuje DDTC-Me (53). Związki te wywołują także objawy psychofizyczne podobne do disulfiramu. Hamowanie w warunkach *in vivo* działania ALDH przez DDTC-Me potwierdziło, że aktywność inhibicyjna disulfiramu i DDTC związana jest z powstawaniem tego związku (54). DDTC-Me nie działa jednak hamująco na ALDH w warunkach *in vitro* (54). Sugeruje to, że warunkiem hamowania ALDH jest dalsze metabolizowanie DDTC-Me. Potwierdziła to przypuszczenie identyfikacja estru metylowego S-metylo-N,N-dietylotiokarbaminianu (DETC-Me) jako metabolitu DDTC-Me i jednocześnie silnego inhibitora mitochondrialnej ALDH o niskiej K_m w warunkach *in vivo* (24). Związek ten jest inhibitorem ALDH także w warunkach *in vitro*. DETC-Me wykazano, w osoczu szczurów po podaniu disulfiramu i DDTC-Me (18), a także w osoczu ludzi po podaniu disulfiramu (19). Powstawanie DETC-Me u ludzi i szczurów po podaniu disulfiramu potwierdzili także inni autorzy (24). W warunkach *in vivo* DETC-Me jest silniejszym inhibitorem ALDH niż poprzednie metabolity disulfiramu. ID_{50} DETC-Me jest 2,4 razy większe niż DDTC-Me i 8,6 razy większe niż disulfiramu (19). Maksymalne hamowanie ALDH przez DETC-Me występuje już po 30 minutach, DDTC-Me po 2 h, a disulfiram po 4 h (19, 54). Negatywna reakcja psychofizyczna występuje już po podaniu DETC-Me w ilości odpowiadającej 1/4 dawki disulfiramu (19). Siła działania inhibicyjnego DETC-Me w warunkach *in vitro* jest

znacznie mniejsza niż *in vivo* (19). Fakty te sugerują, że DETC-Me jest bliski końcowemu, ale nie ostatecznym metabolitem disulfiramu, odpowiedzialnym za hamowanie ALDH.

Disulfiram wykazuje znaczną toksyczność, która jest powodem zmian w zachowaniu się doprowadzającym niekiedy do psychoz i depresji. Disulfiram nie jest selektywnym inhibitorem wątrobowej ALDH. Hamuje on także aktywność -hydroksylazy dopaminy, wątrobowego mikrosomalnego systemu utleniającego zależnego od cytochromu P450 i enzymów glikolitycznych (1). W związku z tym związek ten może podwyższać poziom cholesterolu, triglicerydów i norepinefryny w surowicy krwi. Hamuje także biotransformację niektórych leków i modyfikuje ich działanie, co dotyczy m.in. fenytoiny i diazepam.

Cyjanamid wapnia

Cyjanamid wapnia jest związkami nierozpuszczalnym w wodzie. W soku żołądkowym w obecności HCl ulega on hydrolizie do formy rozpuszczalnej, którą jest cyjanamid o wzorze $H_2N-C \equiv N$. Związek ten jest absorbowany z przewodu pokarmowego do krwiobiegu (31). Posiada on jedynie ograniczoną zdolność hamowania aktywności wątrobowej ALDH. Cyjanamid przekształcany jest do aktywnego inhibitora ALDH na drodze metabolicznej aktywacji (32). Formą aktywną jest prawdopodobnie tautomer cyjanamidu, jakim jest karbodiimid o wzorze $HN=C=NH$ (41). Konieczność powstawania aktywnego inhibitora ALDH może wyjaśnić dlaczego, w warunkach *in vitro* nie obserwowano hamowania aktywności mitochondrialnej ALDH o niskiej K_m u myszy (8) i owcy (27).

Cyjanamid jest selektywnym inhibitorem wątrobowej ALDH. Hamuje on całkowicie aktywność mitochondrialnej ALDH o niskiej K_m . Hamuje także częściowo aktywność cytozolowej ALDH o niskiej K_m oraz mitochondrialnej, cytozolowej i mikrosomalnej ALDH o wysokiej K_m (3,32).

Cyjanamid wchłaniany jest szybko z przewodu pokarmowego ludzi i charakteryzuje się krótkim czasem działania, wynoszącym około 24 h (2). Wielokrotne dawki etanolu powodują u mężczyzn alkoholików i niealkoholików przyjmujących cyjanamid, obniże-

nie stężenia acetaldehydu po drugiej i dalszych dawkach etanolu w porównaniu do pierwszej (33). Acetaldehyd pochodzący z pierwszej dawki etanolu może wyprzeć skompleksowany z ALDH aktywny inhibitor powstający z cyjanamidu. W związku z tym acetaldehyd powstający po podaniu kolejnej dawki etanolu może być następnie łatwiej utleniany przez słabiej hamowaną ALDH. Dane te wskazują, że hamowanie ALDH jest prawdopodobnie odwracalne i inhibitor enzymu, może być wyparty przez acetaldehyd (33).

Cyjanamid wapnia posiada znacznie mniejszą toksyczność niż disulfiram (1). Charakterystyka obydwu tych związków wskazuje jednak, że nie są one najlepszymi lekami w terapii przeciwalkoholowej.

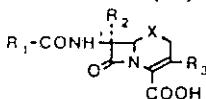
Nowe inhibitory ALDH

Nowymi inhibitorami ALDH o potencjalnej przydatności w leczeniu osób uzależnionych od alkoholu są: 1-aminocyklopropanol, metylotetrazoletriol i nitrofazol (ryc. 1).

1-aminocyklopropanol jest silnym inhibitorem ALDH zarówno w warunkach *in vitro* jak i *in vivo* (34, 48). Prekursorem tego związku jest pochodna cyklopropanonu (N5-/1-hydroksycyklopropylo/-L-glutamina) występująca w czernidłaku pospolitym (30). Prekursor ten ulega hydrolizie z powstaniem farmakologicznie aktywnego 1-aminocyklopropanolu (48). Związek ten podobnie jak cyjanamid szybko wchłania się z przewodu pokarmowego zwierząt eksperymentalnych. Wykazuje największe hamowanie aktywności ALDH po 2-24 h oraz podobnie do disulfiramu charakteryzuje się długim czasem działania wynoszącym około 140 h. 1-aminocyklopropanol powoduje zależne od dawki hamowanie aktywności wątrobowej ALDH o niskiej K_m , bez oddziaływania na ALDH o wysokiej K_m (47). Hamowanie ALDH o niskiej K_m polega prawdopodobnie na nieodwracalnej reakcji 1-aminocyklopropanolu z grupami sulfhydrylowymi ALDH (25). Wysoka toksyczność 1-aminocyklopropanolu uniemożliwia wykorzystanie go jako leku przeciwalkoholowego.

N-metylotetrazolotriol (NMTT) jest związkiem heterocyklicznym i jako taki wchodzi w skład wielu antybiotyków cefalosporynowych

(40). Antybiotyki te zawierają grupę N-metylotetrazoliotymetylową w pozycji 3 pierścienia cefalosporynowego (ryc. 3). Hamują one podobnie do disulfiramu enzymy metabolizujące acetaldehyd i powodują gromadzenie się tego związku u ludzi i szczurów (1, 35). Związkiem czynnym odpowiedzialnym za ten wpływ jest uwalniany z cząsteczki antybiotyku NMTT (35, 37). Antybiotyki zawierające N-metylotetrazoliotiol (np. latamoksef i cefamandol) powodują znacznie większy wzrost stężenia acetaldehydu od antybiotyków nie zawierających tego ugrupowania (np. cefotiam) (ryc. 4). Początkowo sądzono, że antybiotyki cefalosporynowe działają silniej jeżeli są podawane doustnie. Uwalnianie NMTT z ich cząsteczki przypisywano bakteriom jelitowym (49). Badania innych autorów nie potwierdziły tego faktu (36). Wysuwane są sugestie, że uwolnienie NMTT następuje w wyniku nieenzymatycznej degradacji antybiotyków (20). NMTT wydalany jest z żółcią ludzi i szczurów (50). NMTT jest szybko wchła-

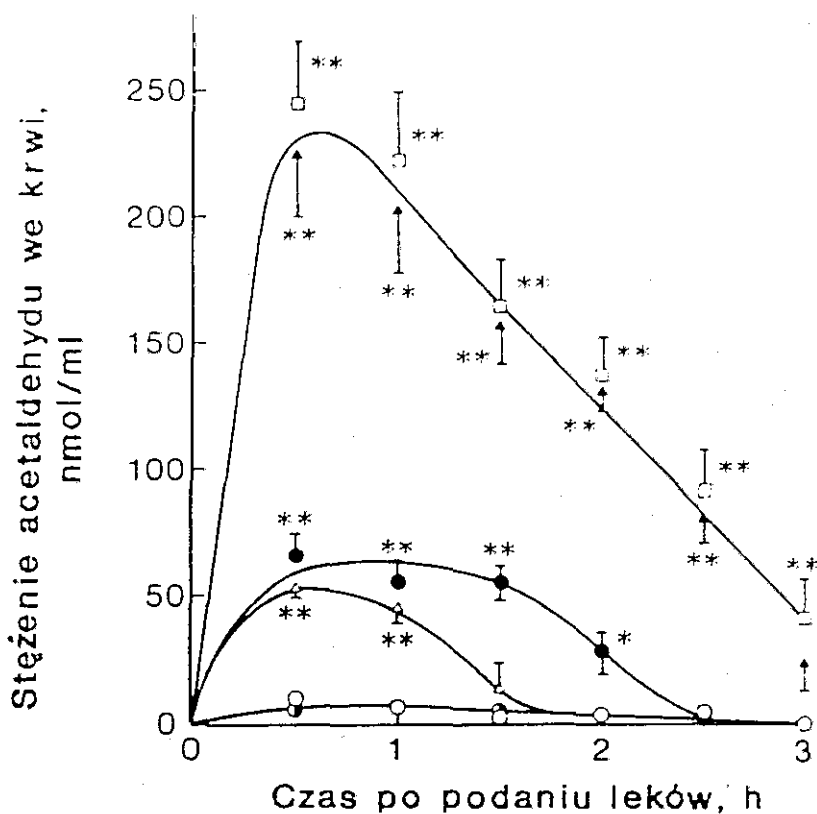


antybiotyki	R ₁	R ₂	R ₃	X	
Cefamandol		H		S	
Cefoperazon					
Cefmenoxim					
Cefmetazol	N≡C-CH ₂ -S-CH ₂ -	OCH ₃			O
Cefotetan					
Moxalactam					

Ryc. 3

niany i hamuje selektywnie wątrobową ALDH o niskiej Km oraz charakteryzuje się długim czasem działania inhibicyjnego (1). Wielkość

hamowania ALDH o niskiej K_m i wzrost stężenia acetaldehydu jest zależny od dawki. Podwyższenie poziomu acetaldehydu we krwi wywołane przez NMTT jest mniejsze od wywoływanego przez cyjanamid (1). Natomiast wielokrotne podawanie etanolu nie powoduje zmian hamowania ALDH o niskiej K_m przez NMTT, w przeciwieństwie do cyjanamidu. Może to świadczyć o tym, że NMTT nie jest wypierany z kompleksu z enzymem przez acetaldehyd. Dotychczasowe badania na szczurach i psach nie wykazały toksyczności NMTT przy jego krótkotrwałym stosowaniu (1). Estryfikacja grupy tiolowej NMTT prowadzi do powstania związku o przedłużonym działaniu, który mógłby być podawany nie częściej niż raz w tygodniu (1).



Ryc.4

Nitrofazol (2-metylo-4nitro-1-/4-nitrofenylo-imidazol/) jest lekiem przeciwalkoholowym nad którym prowadzono ostatnio badania na zwierzętach i na ludziach (44). Hamuje on aktywność mitochondrialnej ALDH o niskiej K_m wątroby szczura. Efekt hamowania występuje w krótkim czasie po podaniu tego związku. Hamowanie ma charakter nieodwracalny, a stopień inhibicji jest większy niż w przypadku tej samej dawki disulfiramu (1). Związek ten nie hamuje, w przeciwieństwie do disulfiramu, -hydroksylazy dopaminy, heksokinazy i degydrogenazy fosfatazy aldehydu glicerynowego (1). Pojedyncza dawka nitrofazolu podana ochotnikom wykazuje długotrwałe działanie. Podany alkoholikom wywołuje jednak często tachykardię i obniżenie ciśnienia utrzymujące się do 7 dni (1).

Podsumowanie

Przedstawione dane wskazują, że prowadzenie terapii przeciwalkoholowej za pomocą dotychczas stosowanych leków związane jest z wieloma trudnościami. Powstający w wyniku ich stosowania acetaldehyd wywołuje szereg objawów psychofizycznych, nieprzyjemnych w odczuciu chorego i niebezpiecznych. W indywidualnych przypadkach, ważna jest możliwość monitorowania zmian aktywności ALDH. Nie jest jednak proste w rutynowych badaniach określenie aktywności wątrobowej ALDH. Możliwość taką stwarza stwierdzenie, że disulfiram hamuje aktywność leukocytarnej i erytrocytarnej ALDH (23). Leukocytarne ALDH podobna jest do wątrobowej mitochondrialnej ALDH o niskiej K_m (23). Ponieważ za utlenianie acetaldehydu odpowiada przede wszystkim mitochondrialna ALDH, dlatego aktywność leukocytarnej ALDH podczas przyjmowania disulfiramu pośrednio odzwierciedla aktywność ALDH w wątrobie. W związku z tym proponuje się wykorzystanie leukocytarnej ALDH jako markera zmian aktywności ALDH wątrobowej w leczeniu disulfiramem (22).

Leki stosowane w terapii przeciwalkoholowej powinny spełniać szereg wymagań. Skuteczne leki przeciwalkoholowe powinny być selektywne w stosunku do ALDH, mieć szybki czas wchłaniania i długi czas działania. Powinny one mieć wysokie powinowactwo do enzymu, aby zapobiec jego wyparciu przez wysokie stężenia acetal-

dehydu w wątrobie spowodowane przyjęciem etanolu przez pacjentów. Pożądane byłoby, aby hamowanie ALDH było odwracalne. Możliwe byłoby wówczas szybkie przywrócenie aktywności enzymatycznej, w przypadku gdy terapia musiałaby być przerwana. Jest to szczególnie ważne w przypadku pacjentów, którzy w trakcie leczenia zaczęli w sposób niekontrolowany ponownie spożywać etanol i u których mogą wystąpić objawy zatrucia acetaldehydem. Kolejną zaletą inhibitora powinno być hamowanie przede wszystkim wątrobowej ALDH o niskiej K_m , która jest głównie odpowiedzialna za utlenianie acetaldehydu w warunkach fizjologicznych. Jeżeli aktywność ALDH o niskiej K_m jest hamowana, wzrasta stężenie acetaldehydu we krwi. W tym przypadku rolę tego izoenzymu przejmuje ALDH o wysokiej K_m . Jeżeli oba izoenzymy ALDH są trwale hamowane to powstający w wyniku spożywania etanolu acetaldehyd może powodować zmiany sercowo-naczyniowe i toksyczne uszkodzenie wątroby. Dobry lek przeciwalkoholowy nie powinien przejawiać działania toksycznego. Dotychczas poznane leki przeciwalkoholowe nie spełniają w pełni tych warunków.

Bibliografia

- 1. Brien J. F., Loomis C. W.: *Aldehyde dehydrogenase inhibitors as alcohol-sensitizing drugs: a pharmacological perspective*. Trends Pharmacol. Sci. 1985, 6, 477-480;
- 2. Brien J. F., Peachey J. E., Rogers B. J., Loomis C. W.: *A study of the calcium carbimide - ethanol interaction in man*. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1978, 14, 133-141;
- 3. Brien J. F., Tam G. S., Cameron R. J., Steenaert N. A. E., Loomis C. W.: *A comparative study of the inhibition of hepatic aldehyde dehydrogenases in the rat by methyltetrazoethiol, calcium carbimide and disulfiram*. Can. J. Physiol. Pharmacol. 1985, 63, 438-443;
- 4. Brown Z. W., Amit Z., Smith B. R., Sutherland E. A., Selvaggi N.: *Alcohol - induced euphoria enhanced by disulfiram and calcium carbimide*. Alcoholism-NY 1983, 7, 276-278;
- 5. Crabb D. W., Bosron W. F., Li T.-K.: *Ethanol metabolism*. Pharm. Ther. 1987, 34, 59-73;
- 6. Deitrich R. A., Erwin V. G.: *Mechanism of the inhibition of aldehyde dehydrogenase in vivo by disulfiram and diethylidithiocarbamate*. Mol. Pharmacol. 1971, 7, 301-307;
- 7. Deitrich R. A., Hellerman L.: *Diphosphopyridine nucleotide-linked aldehyde dehydrogenase*. J. Biol. Chem. 1963, 238, 1683-1689;
- 8. Deitrich R.

A., Troxell P. A., Worth W. S., Erwin V. G.: *Inhibition of aldehyde dehydrogenase in brain and liver by cyanamide*. Biochem. Pharmacol. 1976, 25, 2733-2737; -9. Eckfeldt J., Mope L., Takio K., Yonetani T.: *Horse liver aldehyde dehydrogenase. Purification and characterization of two isozymes*. J. Biol. Chem. 1976, 251, 236-240; -10. Eriksson C. J. P.: *Genetic aspects of the relation between alcohol metabolism and consumption in humans*. Mut. Res. 1987, 186, 241-247.

-11. Faiman M. D.: *Biochemical pharmacology of disulfiram*. W: E. Majchrowicz i E. P. Noble (red): *Biochemistry and Pharmacology of Ethanol*, vol 2. Plenum Press, New York 1979, 325-348; -12. Faiman M. D., Artman L., Haya K.: *Disulfiram distribution and elimination in the rat after oral and intraperitoneal administration*. Alcoholism: Clin. Exp. Res. 1980, 4, 412-419; -13. Faiman M. D., Dodd D. E., Hanzlik R. E.: *Distribution of S35 disulfiram and metabolites in mice, and metabolism of S35 disulfiram in the dog*. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 1978, 21, 543-567; -14. Faiman M. D., Jensen J. C., Lacoursiere R. B.: *Elimination kinetics of disulfiram in alcoholics after single and repeated doses*. Clin. Pharmacol. Ther. 1984, 36, 520-526; -15. Gessner T., Jakubowski M.: *Diethylthiocarbamic acid methyl ester. A metabolite of disulfiram*. Biochem. Pharmacol. 1972, 21, 219-230; -16. Greenfield N. J., Pietruszko R.: *Two aldehyde dehydrogenase from human liver. Isolation via affinity chromatography and characterization of the isozymes*. Biochem. Biophys. Acta 1977, 438, 35-45; -17. Hart G. J., Dickinson F. M.: *Some properties of aldehyde dehydrogenase from cheep liver mitochondrium*. Biochem. J. 1977, 163, 261-267; -18. Hart B. W., Yourick J. J., Faiman M. D.: *S-methyl-N,N-diethylthiolcarbamate: A metabolite of disulfiram and its potential role in the disulfiram-ethanol reaction*. Alcoholism: Clin. Exp. Res. 1988, 12, 317; -19. Hart B. W., Yourick J. J., Faiman M. D.: *S-methyl-N,N-diethylthiolcarbamate: A disulfiram metabolite and potent rat liver mitochondrial low Km aldehyde dehydrogenase inhibitor*. Alcohol 1990, 7, 165-169; -20. Hashimoto N., Tasaki T., Tanaka H.: *Degradation and epimerization kinetics of moxalactam in aqueous solution*. J. Pharm. Sci. 1984, 73, 369-373;

-21. Havre P., Margolis J. M., Abramms M. A.: *Subcellular site of acetaldehyde oxidation in monkey liver*. Biochem. Pharmacol. 1976, 25, 2757-2759; -22. Helander A., Carlsson S.: *Use of leukocyte aldehyde dehydrogenase activity to monitor inhibitory effect of disulfiram treatment*. Alcoholism: Clin. Exp. Res. 1990, 14, 48-52; -23. Helander C., Carlsson S., Totmar O.: *Effects of disulfiram therapy on aldehyde dehydrogenase activity in human leukocytes and erythrocytes*. Biochem. Pharmacol. 1988, 37, 3360-3363; -24. Johansson B., Petersen E. N., Arnold E.: *Diethylthiocarbamic acid methyl ester: A potent inhibitor of aldehyde dehydrogenase found in*

rats treated with disulfiram or diethylthiocarbamic acid methyl ester. *Biochem. Pharmacol.* 1989, 38, 1053-1059; -25. Kitson T. M.: *The effect of disulfiram on the aldehyde dehydrogenase of sheep liver.* *Biochem. J.* 1975, 151, 407-412; -26. Kitson T. M.: *Mechanism of inactivation of sheep liver cytoplasmic aldehyde dehydrogenase by disulfiram.* *Biochem. J.* 1983, 213, 0551-554; -27. Kitson T. M., Crow K. E.: *Studies on possible mechanisms for the interaction between cyanamide and aldehyde dehydrogenase.* *Biochem. Pharmacol.* 1979, 28, 2551-2556; -28. Koivula T.: *Subcellular distribution and characterization of human liver aldehyde dehydrogenase fractions.* *Life. Sci.* 1975, 16, 1563-1570; -29. Lieber C. S.: *Effects of chronic alcohol consumption on the metabolism of ethanol.* W: A. R. Liss (red.): *Genetics and Alcohol*, Inc., New York 1987, 164-172; -30. Lindberg P., Bergman R., Wickberg B.: *Isolation and structure of coprine, a novel physiologically active cyclopropanone derivative from Coprinus atramentarius and its synthesis via 1-aminocyclopropanol.* *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1975, 946-947;

-31. Loomis C. W., Brien J. F.: *Determination of carbimide in plasma by gas-liquid chromatography.* *J. Chromatogr.* 1981, 222, 421-428; -32. Loomis C. W., Brien J. F.: *Inhibition of hepatic aldehyde dehydrogenases in the rat by calcium carbimide (calcium cyanamide).* *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1983, 61, 1025-1034; -33. Loomis C. W., Brien J. F.: *Decrease in calcium carbimide (Calcium cyanamide)- induced inhibition of rat hepatic aldehyde dehydrogenases by multiple ethanol administration.* *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1984, 62, 544-550; -34. Marchner H., Tottmar O.: *A comparative study on the effects of disulfiram, cyanamide and 1-aminocyclopropanol on the acetaldehyde metabolism in rats.* *Acta Pharmacol. Toxicol.* 1978, 43, 219-232; -35. Matsubara T., Otsubo S., Ogawa A., Kawamoto K., Okamoto J., Sugeno K., Tochino Y., Yoshida T., Hirai E.: *Effects of beta-lactam antibiotics and N-methyltetrazoletiol on the alcohol-metabolizing system in rats.* *Japan. J. Pharmacol.* 1987, 45, 303-315; -36. Matsubara T., Otsubo S., Ogawa A., Nakao H.: *Effects of beta-lactam antibiotics on acetaldehyde - metabolizing system in germ-free rats.* *Japan. J. Pharmacol.* 1987, 45, 115-119; -37. Matsubara T., Otsubo S., Ogawa A., Okamoto J., Yoshizaki T., Nishiba Y., Tochino Y., Hirai E.: *A comparative study on the effects of disulfiram and -lactam antibiotics on the acetaldehyde-metabolizing system in rats.* *Japan. J. Pharmacol.*, 1985, 42, 333-343; -38. Peachey J. E., Zilm D. H., Robinson G. M., Jacob M., Cappell H.: *A placebocontrolled double blind comparative clinical study of the disulfiram and calcium carbimide - acetaldehyde mediated ethanol reactions in social drinkers.* *Alcoholism: Clin. Exp. Res.* 1983, 7, 180-187; -39. Sanny C. G., Weiner H.: *Inactivation of horse liver mitochondrial aldehyde dehydrogenase by disulfiram.* *Biochem. J.* 1987, 242, 499-503; -40. Shimada J., Miyahara T., Otsubo S., Yoshimatsu N., Oguma T.,

Matsubara T.: *Effects of alcohol-metabolizing enzyme inhibitors and beta-lactam antibiotics on ethanol elimination in rats.* Japan. J. Pharmacol. 1987, 45, 533-544;

-41. Shirota F. N., Demaster E. G., Nagasawa H. T.: *Studies on the cyanamide-ethanol interaction. Dimethylcyanamide as an inhibitor of aldehyde dehydrogenase in vivo.* Biochem. Pharmacol. 1982, 31, 1999-2004; -42. Skrzydlewska E., Roszkowska-Jakimiec W.: *Interakcja acetaldehydu z białkami.* Post. Hig. Med. Dośw. w druku; -43. Sugimota E., Takahashi N., Kitagawa Y., Chiba H.: *Intracellular localization and characterization of beef liver aldehyde dehydrogenase isozymes.* Ag. Biol. Chem. 1976, 40, 2063-2070; -44. Suokas A., Kupari M., Pettersson J., Lindrow K. O.: *Acetaldehyde catecholamine and cardiovascular response after the alcohol-aversive drug nifedipine and ethanol.* Acta Pharmacol. Toxicol. 1983, 53, suppl. 2, 7; -45. Svanas G. W., Weiner H.: *Aldehyde dehydrogenase activity as the rate-limiting factor for aldehyde metabolism in rat liver.* Arch. Biochem. Biophys. 1985, 36, 36-45; -46. Topel H.: *Biochemical basis of alcoholism: statements and hypotheses of present research.* Alcohol 1985, 2, 711-788; -47. Tottmar O., Hellstrom E.: *Blood pressure response to ethanol in relation to acetaldehyde levels and dopamine- β -hydroxylase activity in rats pretreated with disulfiram, cyanamide and coprine.* Acta Pharmacol. Toxicol. 1979, 45, 272-281; -48. Tottmar O., Lindberg P.: *Effects on rat liver acetaldehyde dehydrogenase in vitro and in vivo by coprine, the disulfiram-like constituent of Coprinus atramentarius.* Acta Pharmacol. Toxicol. 1977, 40, 476-481; -49. Turcan R. G., MacDonald C. M., Ings R. M. J., Coombes J. D.: *Inhibition of rate of ^{14}C production from [^{14}C]ethanol in rats given beta-lactam antibiotics with disulfiram-like effects.* Antimicrob. Agents Chemother. 1985, 27, 535-540; -50. Uchida K., Konishi M., Akiyoshi T., Igimi H., Asakawa S.: *Biliary excretion of latamoxef and N-methyltetraazoletiol in humans and rats.* J. Pharmacobiodyn. 1985, 8, 981-988;

-51. Vallari R. C., Pietruszko R.: *Human aldehyde dehydrogenase: mechanism of inhibition by disulfiram.* Science 1982, 216, 637-639; -52. Weiner H., Takahashi K.: *Role of magnesium and calcium ions in the regulation of mitochondrial aldehyde dehydrogenase.* W: E. Usdin, H. Weiner, M. B. H. Youdim (red). *Function and regulation of monoamine enzymes: basic and clinical aspects.* MacMillan, London 1981, 611-614; -53. Yourick J. J., Faiman M. D.: *Diethyldithiocarbamic acid-methyl ester: A metabolite of disulfiram and its alcohol sensitizing properties in the disulfiram-ethanol reaction.* Alcohol 1987, 4, 463-467; -54. Yourick J. J., Faiman M. D.: *Comparative aspects of disulfiram and its metabolites in the disulfiram-ethanol reaction in the rat.* Biochem. Pharmacol. 1989, 38, 413-421.

Spis rycin

Ryc. 1. Wzory chemiczne inhibitorów ALDH.

Ryc. 2. Przemiany disulfiramu (19).

Ryc. 3. Wzory chemiczne antybiotyków cefalosporynowych zawierających N-metylotetrazolotriol w pozycji 3 pierścienia cefalosporynowego.

Ryc. 4. Stężenie acetaldehydu we krwi szczurów otrzymujących etanol w ilości 1 mg/kg m.c., którym podano disulfiram i antybiotyki cefalosporynowe (40). Disulfiram, latamoksef (LMOX), cefamandol (CMD), cefotiam (CTM) i N-metylotetrazolotriol (NMTT) podawano w ilości 1 mg/kg m.c. kontrola (o), disulfiram (), LMOX (), CMD (), CTM (), NMTT ().