

Jerzy KRYSOSIK

## **Wartość lecznicza kwasu glutaminowego w stanach zatruc ciążowych**

**Лечебная ценность глутаминовой кислоты в случае токсикозов  
беременности**

**Therapeutic Value of Glutamic Acid in Toxaemias of Pregnancy**

Wyniki prac Braunsteina i Kritzmanna (4) nad rolą aminokwasów dwukarboksylowych stworzyły teoretyczne podstawy dla badań eksperymentalnych w klinice wielu jednostek chorobowych. Stwierdzili oni bowiem, że kwasowi asparaginowemu (KA) i kwasowi glutaminowemu (KG) przypada wyłączna rola powiązania rozlicznych dróg pośredniej przemiany azotowej ustroju. Podstawowa masa azotu większości aminokwasów przechodzi, w toku pośrednich przemian, przez stadium przemiany w kwas glutaminowy (KG) i kwas asparaginowy (KA) lub alaninę. Wymienione aminokwasy mogą również powstawać na drodze transaminacji innych aminokwasów i pośrednich produktów przemiany węglowodanowej i tłuszczowej, stanowiąc źródło nieprzerwanej ich syntezy w tkankach (36). Na równi z tymi dwoma aminokwasami jednoaminodwukarboksyłowymi podstawowe funkcje w przemianie azotowej ludzkiego organizmu spełniają ich amidy — asparagina i glutamina (3,39).

W toku badania fizjologicznych właściwości KG i KA stwierdzono, że KG odgrywa ważną rolę w przemianie tkanki mózgowej (56) i jego dodanie do dializowanych wyciągów tkanki mózgowej wznaga 4—5-krotnie syntezę acetylocholino (28). Ciekawe było stwierdzenie, że suma stężeń KG i glutaminy jest najwyższa w korze mózgowej i w sercu (27), narządach dla życia najważniejszych, posiadających również zdolność magazynowania ich w środowisku tlenowym (48). Aktualnemu wciąż zagadnieniu biologicznej roli układów oksydacyjno-redukcyjnych tkanki mózgowej i wiążącej się z nimi roli amoniaku poświęcone są prace Tashiro (49), Richtera (40) i Tsukady (52). W oparciu o wyniki tych prac Price i współpr. (38) zauważyli, że po podaniu chlorowodoru KG epileptykom, zmniejsza się ilość ataków „Petit mal”. Dane o fizjologicznej roli KG uzupełniły badania Ternera i współpr. (51), którzy wykazali jego udział w gospodarce elektrolitowej tkanki nerwowej.

Wprowadzony do lecznictwa przed dwunastoma laty KG zaczął sobie zdobywać popularność jako skuteczny lek w wielu chorobach wchodzących w zakres różnych specjalności medycyny. Dożylnie podanie soli sodowej KG pozwalało na

zmniejszenie głębokości śpiączki lub na całkowite wyprowadzenie z niej chorego, cierpiącego na cukrzycę (10, 31). Doustne stosowanie KG u dzieci upośledzonych pod względem psychicznym i intelektualnym (59, 60) uwieńczone zostało w wielu przypadkach nadzwyczaj pomyślnymi wynikami. Wyniki te udało się w latach ostatnich jeszcze bardziej zwiększyć i utrwalić przez wprowadzenie leczenia sprzężonego KG i innymi biokatalizatorami z grupy witamin (24).

Badania kliniczne nad leczniczą wartością KG w schorzeniach wątroby zapoczątkował *Walsh* (54, 55), który stwierdził pomyślny wpływ dużych dawek KG u chorych w śpiączce wątrobowej. Dyskusja, jaka się potem wywiązała na temat mechanizmu leczniczego działania KG w schorzeniach wątroby (1, 5, 43, 44, 45, 46, 47) nie została ostatecznie do chwili obecnej zamknięta, mimo wprowadzenia do zestawu metod analitycznych także techniki chromatografii bibułowej. Większość zarówno danych, jak i głosów w dyskusji, przemawia za tym, że KG włącza się aktywnie w zaburzony mechanizm cyklu ornitynowego *Krebsa* (1, 45). *Gros* i *Kirnberger* (16, 17, 18) posługując się próbą testacidową (13) stwierdzili nie tylko stopień uszkodzenia mięszu wątrobowego, lecz także w jakim stopniu podany KG wzmacnia tlenową, enzymatyczną przemianę materii w wątrobie. Z prac tych wynika, że wspomagające przemianę materii działanie KG nie ogranicza się tylko do wątroby i ośrodkowego układu nerwowego, lecz jest daleko rozleglejsze i obejmuje szereg tkanek i enzymatycznych układów narządowych. Biorąc pod uwagę współdziałanie KG w wątrobowych procesach utleniania enzymatycznego *Pentschew* (37) proponuje dla tego leku nazwę „Antyhypoxidin”.

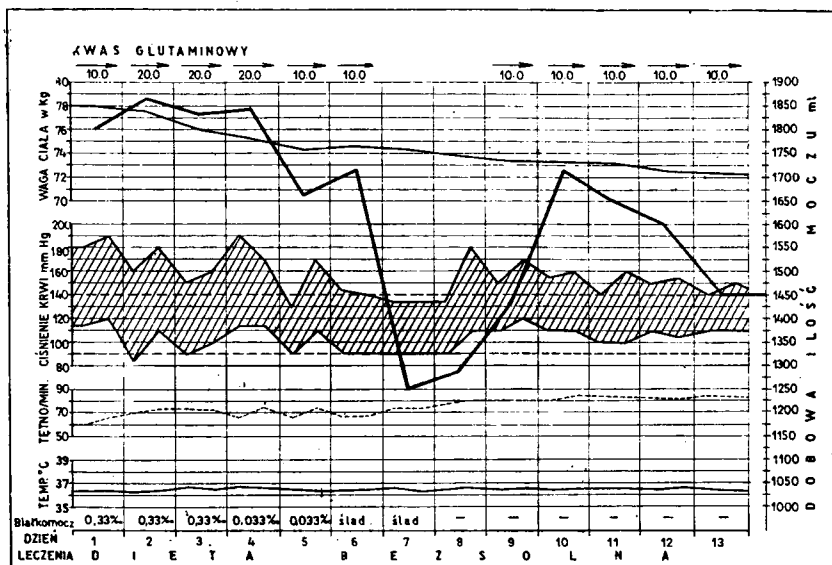
Z obszernej pracy *Nitschkoffa* i *Schuberta* (34) dowiadujemy się, że kwas glutaminowy zaczyna być coraz szerzej stosowany w leczeniu schorzeń wchodzących w zakres klinik chorób wewnętrznych. Można by dla przykładu wymienić chorobę Basedowa, chroniczne zapalenie miedniczek nerkowych, gościec pierwotnie przewlekły, sercową niewydolność krążenia, cukrzycę, zakaźne zapalenie wątroby.

Przedstawiony tu wycinkowo przegląd piśmiennictwa omawiającego leczniczą wartość KG nie wyczerpuje szerokiego kręgu zagadnień, które wiążą się ściśle z kliniką wielu innych jednostek i stanów chorobowych. By wykazać jak wpływa podawanie KG na stan ciężarnych z późnym zatruciem ciążowym przytaczamy w skrócie kilka historii chorób:

**Przypadek 1.** Chora D. Z. (L. ks. gł. 1130/561) lat 21. Pracownik umysłowy. Przeżyła w r. 1945 tyfus plamisty. Pierwsza miesiączka w 14 roku życia, następne regularne 28—29/3—4 dni, mierne, niebolesne. Ostatnia miesiączka 3 sierpnia — 7 sierpnia 1954 r. W pierwszej połowie ciąży czuła się dobrze. Od miesiąca obrzęki kończyn dolnych i brzucha, napadowe bóle głowy i mroczi przed oczyma. Dotychczas nie leczona. Przyjęta do Kliniki w 32 tygodniu ciąży ze znacznymi obrzękami kończyn dolnych i brzucha, nadciśnieniem (RR = 180/115) i białkomoczem (0,33‰). Skarży się na napadowe bóle głowy i mroczi przed oczyma.

Oftalmoskopowo: naczyńa tętnicze o połysku nieco szarawym. Zastosowano leczenie hormonalno-witaminowe z dodatkiem KG. Stan i samopoczucie chorej uległy bardzo znacznej poprawie już po 4 dniach leczenia. Po 6 dniach podawania KG, przerwano je na 2 dni, stosując nadal leczenie hormonalno-witaminowe. Wszechy podawania KG i jego wznowienie odbiło się wyraźnie na krzywej dobowego wydalania moczu i krzywej wagi ciała. Podczas leczenia chorej ubyło około 6 kg wagi, ustały bóle głowy i mroczi przed oczyma, obrzęki znikły całkowicie. Po 15 dniach leczenia chora wypisana z Kliniki w stanie dobrym z ciążą utrzy-

maną. Zgłosiła się ponownie dnia 3.V.1955 r. z nieznacznymi obrzękami na podudziach bez subiektywnych dolegliwości, z ciśnieniem normalnym. W dniu 5 maja 1955 r. urodziła siłami natury płód żywy, donoszony, płci męskiej wagi 2,7 kg. Połóg bez powikłań. Dnia 15 maja 1955 r. wypisana zdrowa z dzieckiem (ryc. 1).



Ryc. 1. Chora D. Z. lat 21. L. ks. gł. 1130/561. Stan przedzręczawkowy. Leczona kwasem glutaminowym.

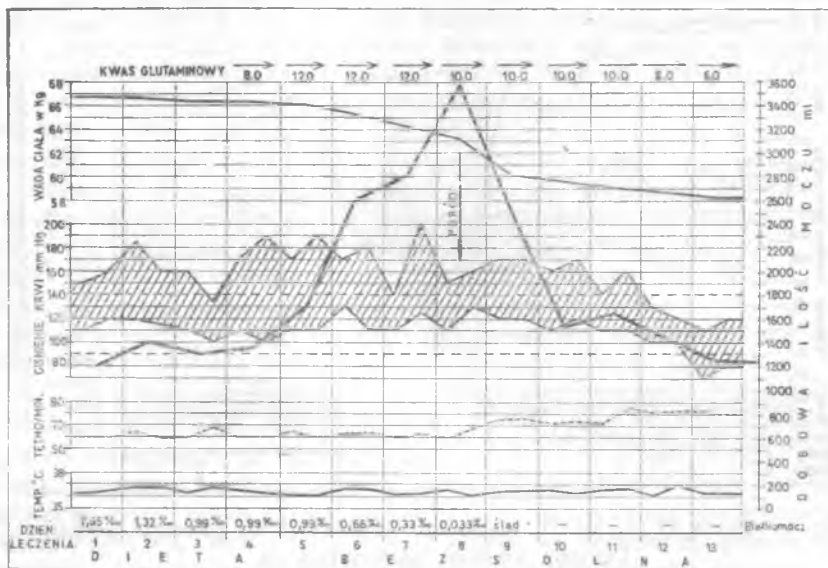
Patient D. Z., 21 years. Reg. No. 1130/561. Pre-eclamptic state. Treated with KG. Explanations in the text.

**Przypadek 2.** Chora Ch. J. (L. ks. gł. 816/382) lat 23. Pracownik umysłowy. W r. 1937 przebywała zapalenie płuc, w r. 1938 odrę, w r. 1949 usunięcie migdałków, w r. 1950 płonicę, w r. 1954 usunięcie wyrostka robaczkowego. Pierwsza miesiączka w 14 roku życia, następne regularne co 28/3—4 dni, miernie i obfite, niebolesne. Obecnie jest pierwszy raz w ciąży, która aż do ostatniego czasu przebiegała prawidłowo. Ostatnia miesiączka 5 lipca 1954 r. Przed trzema tygodniami zauważyła pojawienie się obrzęków na kończynach dolnych i podbrzuszu. Bólów głowy nie miała. Widzi dobrze. Do lekarza dotychczas nie zgłaszała się. Oczekiwany termin porodu — 12 kwietnia 1955 r.

Dnia 13 marca 1955 r. o godzinie 8.00 nagle straciła przytomność, po czym wystąpił atak drgawek. W drodze do Kliniki wystąpił drugi atak drgawek. Przybyła do Kliniki nieprzytomna. Zastosowano leczenie hormonalno-witaminowe, podano tlen. O godz. 12.30 chora odzyskała przytomność. Skarży się na silny ból głowy. Stwierdzono obrzęki całego ciała, nadciśnienie (RR = 150/110) i białkomocz (1,65‰).

Przez pierwsze trzy dni stosowano, poza bezsolną dietą, leczenie hormonalno-witaminowe, 40% glukozę oraz 25% MgSO<sub>4</sub> domięśniowo w dawce 10—25 ml na dobę. Począwszy od czwartego dnia, obok stosowanego nadal leczenia hormonalno-witaminowego rozpoczęto podawanie krystalicznego KG w opłatkach zawierających po 1,0 grama tego leku. Dawki dobowe uwidocznione są na wykresie (ryc. 2).

W ciągu pierwszych trzech dni leczenia ustąpiły bóle głowy i zmniejszyły się obrzęki na twarzy. Począwszy od czwartego dnia zwiększyła się diureza i obrzęki zaczęły ustępować z całego ciała, a waga ciała spadać. W ósmym dniu pobytu w Klinice wystąpiła czynność porodowa i po upływie 8 godzin chora urodziła żywy płód płci żeńskiej, wagi 2100 gramów. Stan i samopoczucie pacjentki w czasie porodu i położu dobre. Po 14 dniach pobytu w Klinice wypisana do domu w stanie dobrym. Dziecko zmarło w 32 godz. po urodzeniu.

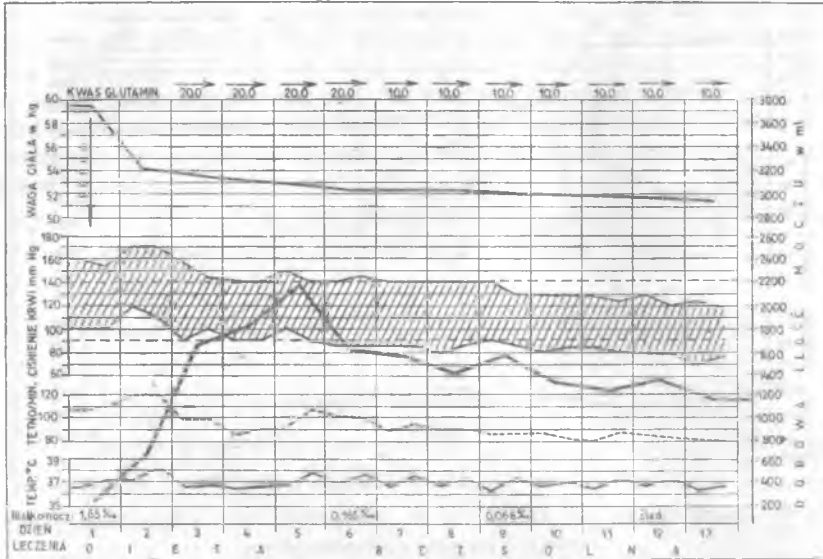


Ryc. 2. Chora Ch. J. lat 23. L. ks. gł. 816/382. Rzucawka ciążowa.  
Leczona kwasem glutaminowym.

Patient Ch. J., 23 years, Reg. No 816/382. Pregnancy eclampsia, Treated with KG.  
Explanations in the text.

**Przypadek 3.** Chora K. B. (L. ks. gł. 764/364) lat 28. Gospodyni domowa. Poważniejszych chorób nie przechodziła. Pierwsza miesiączka w 14 roku życia, następne regularne 28 4—5 dni mierne, niebolesne. Przed dwoma laty odbyła pierwszy poród o przebiegu normalnym; poióg bez powikłań. Dziecko żyje. Daty ostatniej miesiączki nie pamięta. Stan zdrowia podczas obecnej ciąży dobry. Przed dwoma tygodniami zauważyła pojawienie się obrzęków na podudziach. W ostatniej ciąży nie była badana przez lekarza. Czynność porodowa rozpoczęła się dnia 2 kwietnia 1954 r. o godzinie 14.30 z równoczesnym odejściem wód płodowych. Wobec tego, że rodząca była niespokojna i bredziła, zaniepokojona rodzina przywiozła ją do Kliniki o godz. 16.00; chora była w drugim okresie porodu, a o godz. 16.20 urodziła płód żywy, donoszony, płci żeńskiej wagi 2500 gramów. III okres porodu przebiegał bez powikłań. Przez cały czas porodu chora była półprzytomna. Znaczne obrzęki nóg, podbrzusza i twarzy, w moczu białka 1,65%, wałeczki szklisto-ziarniste 0—1 wpw., erytrocyty 0—6 wpw. Ciśnienie krwi 160/100. W 7 godzin po porodzie wystąpił pierwszy atak drgawek i chora straciła całkowicie przytomność. W ciągu następnej doby chora miała jeszcze 15 ataków drgawek, ogólny stan ciężki. Leczenie polegało na podawaniu przez pierwsze dwie doby hormonów i witaminów, tlenu

do wdychania, luminalu i penicyliny. Dnia 3 kwietnia 1954 r. o godz. 23.20 chora odzyskała przytomność, z ostatnich zdarzeń pamięta, że odwieziono ją do Szpitala. Obrzęki utrzymują się w tym samym stopniu; podobnie nadciśnienie i białkomocz. Od dnia 4.IV.1954 r. obok stosowanego w dalszym ciągu leczenia hormonalno-witaminowego, chorej zaczęto podawać KG w dawkach dobowych uwidocznionych na ryc. 3. Stan chorej zaczął się szybko poprawiać, po dalszych dwóch dniach ustąpiły obrzęki z twarzy a w ciągu następnych 4 dni również z podbrzusza i kończyn dolnych. Dalszy przebieg położu bez powikłań. Po 14 dniach pobytu w klinice chora wypisana wraz z dzieckiem w stanie dobrym do domu.

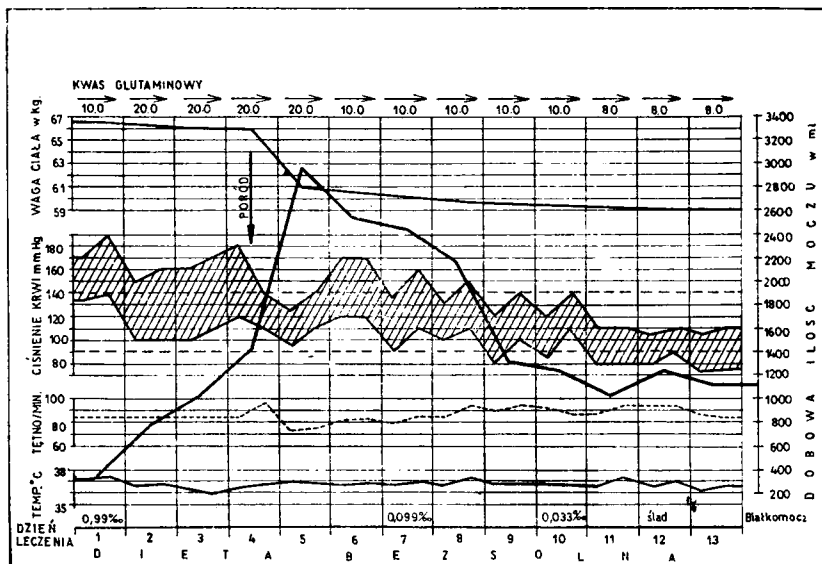


Ryc. 3. Chora K. B. lat 28. L. ks. gł. 764/364. Rzucawka położowa. Leczona kwasem glutaminowym.

Patient K. B., 28 years. Reg. No 764/364. Puerperal eclampsia. Treated with KG. Explanations in the text.

**Przypadek 4.** Chora G. L. (L. ks. gł. 2562.1405) lat 27. Księgowa. W dzieciństwie przeżyła zapalenie płuc. Pierwsza miesiączka w 18 roku życia; następne co 28—31/3—4 dni, mierne, niebolesne. W 1952 roku podczas pierwszej ciąży przechodziła zapalenie miedniczek nerkowych, a z powodu rzucawki porodowej rozwiązana cięciem cesarskim w szpitalu powiatowym. Dziecko niedonoszone zmarło wkrótce po urodzeniu. Ostatnia miesiączka 29.XI. — 2.XII.1953 r. Przewidywany termin porodu 6.IX.1954 r. W czasie obecnej ciąży była pod obserwacją lekarską i czuła się dobrze. Dnia 18.IX.1954 r. wieczorem wystąpiły bóle głowy, a następnego dnia dołączyły się wymioty. W nocy 18/19.IX.1954 nastąpiła całkowita utrata wzroku. W tym stanie przywieziona dnia 19.IX.1954 r. do kliniki. Tętno płodu dobre, czynności porodowej brak. Skarży się na bóle głowy. Stwierdza się obrzęki na kończynach dolnych, górnych i twarzy; Ciśnienie krwi 170/135, białkomocz 0,99%. Oftalmoskopowo: naczynia tętnicze sztywne, tarcze blade. W lewym oku, skroniowo od tarczy, drobne, stare zmiany barwikowe. Zastosowano leczenie hor-

monalno-witaminowe z glukozą i KG. Po trzech dobach leczenia chora odzyskała całkowicie wzrok, bóle głowy ustąpiły, diureza wzrastała z dnia na dzień, obrzęki zaczęły się zmniejszać. Dnia 22.IX, o godz. 1.00 rozpoczęła się czynność porodowa; o godz. 10.00 urodziła siłami natury płód żywy, płci żeńskiej, wagi 2850 gramów. Przebieg trzeciego okresu porodu normalny. Połóg bez powikłań. Obrzęki ustąpiły całkowicie w ciągu 6 dni po porodzie. Po 14 dniach pobytu w Klinice wypisana z dzieckiem w stanie dobrym (ryc. 4).



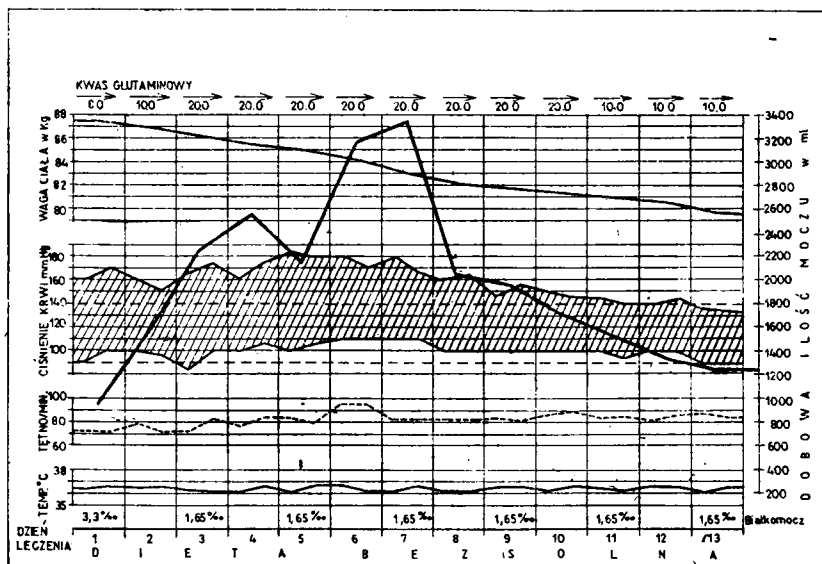
Ryc. 4. Chora G. L., lat 27. L. ks. gł. 2562/1405. Stan przedrzucawkowy. Leczona kwasem glutaminowym.

Patient G. L., 27 years. Reg. No. 2562/1405. Pre-eclamptic state. Treated with KG. Explanations in the text.

**Przypadek 5.** Chora S. M. (L. ks. gł. 2054/1473) lat 19. Rolniczka. Często chorowała na anginy. Pierwsza miesiączka w 15 roku życia, następne regularne 30/4—5 dni, obfite, niebolesne. Ostatnia miesiączka 20.II.—24.II.1954 r. Ciąża I. Przewidywany termin porodu 27.XI.1955 r. W czasie ciąży czuła się dobrze. Podaje, że od końca września męczyły ją już stosunkowo nieznaczne wysiłki; jednocześnie wystąpiły obrzęki całego ciała. Z powodu tego stanu badający lekarz skierował ją do Kliniki. Ciąża 32 tyg. bliźniacza. Chora budowy mocnej, na całym ciele rozległe obrzęki, ciśnienie krwi 160/90, białkomoc 3,3%. Chora niespokojna, skarży się na bóle głowy, źle śpi. Oftalmoskopowo: tętnice wąskie, sztywne o ścianach chropowatych. Zastosowano leczenie hormonalno-witaminowe i KG. Już po 9 dniach leczenia, zarówno subiektywny jak i obiektywny stan uległ znacznej poprawie, tak że chora chciała wrócić do domu. Jednak wobec utrzymującego się nadciśnienia i białkomoczu zatrzymano ją w Klinice jeszcze przez następne 5 dni. Po 14 dniach leczenia chora na żądanie własne i rodziny opuściła Klinikę z ciążą utrzymaną w stanie względnie dobrym, bez obrzęków i nadciśnienia z utrzymującym się jednak jeszcze białkomoczem (1,65%). W czasie leczenia straciła na wadze około 8 kg (ryc. 5).

Po tygodniu, podczas którego nie stosowała żadnego leczenia i nie przestrzegała zalecanej diety, zgłosiła się do kontroli podając, że wystąpiły ponownie napaadowe bóle głowy, na kończynach dolnych pojawiają się pod wieczór lub po wysiłkach obrzęki; łatwo się męczy nawet po minimalnych wysiłkach. Stwierdzono nawrót nadciśnienia 200/130, białkomocz, 1,65‰. Wobec takiego stanu radzono chorej usilnie pozostać w Klinice. Chora jednak, mimo ostrzeżeń o grożącym jej niebezpieczeństwie nie zgodziła się na leczenie w Klinice.

W 14 dni po opuszczeniu Kliniki, a w 7 dniu po kontrolnym badaniu, chorą przywieziono do Kliniki w stanie ciężkim, nieprzytomną po 4 napadach drgawek. Ponownie stwierdzono znaczne obrzęki całego ciała, nadciśnienie 170/140 oraz znaczny białkomocz (9,9‰), walcuszki szkliste i ziarniste. Ciąża bliźniacza 36 tygodniowa, czynności porodowej brak. Wysłuchuje się tętna obu płodów. Zastosowano leczenie hormonalno-witaminowe oraz kroplówkę doodbytniczą z 15 g KG. Stan chorej jednak się nie poprawił i po 10 dalszych napadach drgawek, po upływie 12 godzin, nie odzyskawszy przytomności chora zmarła. Badanie sekcyjne wykazało zmiany zwyrodnieniowe w wątrobie, nerkach, wybroczyny w błonach śluzowych i w mózgu.



Ryc. 5. Chora S. M. lat 19. L. ks. gł. 2054/1473. Stan przedrzucawkowy. Leczona kwasem glutaminowym.

Patient S. M., 19 years. Reg. No. 2054/1473. Pre-eclamptic state. Treated with KG. Explanations in the text.

Aby dokonać próby wyjaśnienia mechanizmu leczniczego działania KG trzeba się cofnąć wstecz i zapoznać z dotychczasowymi zdobyczami w dziedzinie badań nad etiologią późnych zatruc ciężowych.

Mimo zakrojonych na szeroką skalę badań laboratoryjnych nad azotowymi składnikami krwi i moczu ciężarnych w stanach przedrzucawkowych i w rzucawce, nie zdołano wyjaśnić ich patogenezy. Chyba w żąd-

nej innej jednostce chorobowej nie poddano tak licznym i wielostronnym badaniom płyny ustrojowe chorych kobiet, co w stanach późnych zatruc ciężowych. Nie udało się wprawdzie wykryć czynnika etio-patogenetycznego odgrywającego wyłączną rolę przyczynową w powstawaniu tej jednostki chorobowej, w toku jednak tych badań poznano zaburzenia szeregu ogniów pośredniej przemiany materii, powtarzające się mniej lub więcej regularnie. Niekiedy nawet wyniki liczbowe wymienionych niżej badań pokrywały się ściśle z przebiegiem klinicznym sprawy chorobowej. Ze znamioną regularnością stwierdza się w stanach późnych zatruc ciężowych:

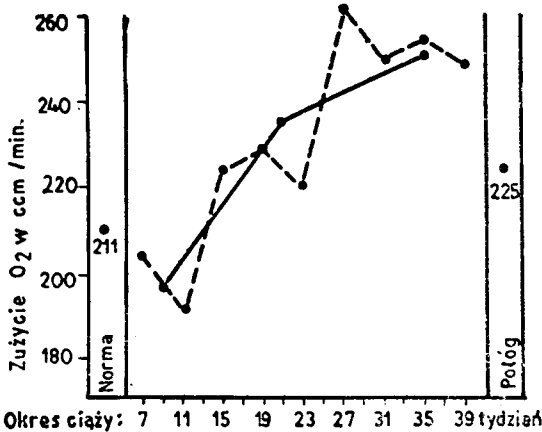
- 1) podwyższenie stężenia kwasu moczowego we krwi i moczu (58),
- 2) podwyższenie stężenia indykanu i bilirubiny w moczu (12),
- 3) podwyższenie stężenia aminokwasów aromatycznych i polipeptydów we krwi (23),
- 4) obniżenie stężenia azotu aminowego z średnio 4,3 mg<sup>0</sup>/<sub>0</sub> do 3,2 mg<sup>0</sup>/<sub>0</sub> (11),
- 5) normalne wartości stężenia azotu resztkowego (RN) (7),
- 6) przesunięcie widma białkowego krwi w stronę wielkocząsteczkowych globulin (szczególnie alfa-2 i beta-globulin) z jednoczesnym spadkiem albumin (53),
- 7) stosunkowo znaczną kwasicę względną, wyrównaną przez wzmożone tworzenie amoniaku komórkowego (2),
- 8) wzrost stężenia jonów chlorowych we krwi, a jonów sodowych w tkankach z jednoczesnym przechodzeniem jonów potasowych z tkanek do osocza (50),
- 9) normalne, a niekiedy nawet obniżone, wartości mocznika we krwi, mimo skąpomoczu lub bezmoczu (28),
- 10) zwiększoną gotowość tkanek do pęcznienia i magazynowania wody (41).

Dane te należy uzupełnić jeszcze jednym, niemniej ważnym zarówno dla dynamiki procesów przemiany materii, jak i dla życia ciężarnej i płodu faktem, że w miarę trwania ciąży wzrasta zapotrzebowanie ustroju matczynego na tlen (19), jak to ilustruje krzywa na ryc. 6.

Począwszy od 4 miesiąca, aż do ostatnich tygodni ciąży obniża się stopniowo specyficzno-dynamiczne działanie białka do 9—10%, wobec 20—40% u zdrowych kobiet nieciążarnych (25). Przemawia to za retencją białka, która wykracza daleko poza zapotrzebowanie konieczne do budowy tkanek płodu (30). Za przemożnym udziałem wątroby w białkowej przemianie materii i procesach detoksykacyjnych przemawiają dane doświadczalne Niendorfa (33) i Hellera (20), którzy przy pomocy próby „testacidowej” (14) stwierdzili w późnym zatruciu ciężowym znaczny spadek wydolności utleniania wątrobowego (ryc. 7). Zdaniem



Hellera (21), znalezione w późnym zatruciu ciężowym zaburzenie oksydacyjnego rozkładu kwasu p-oksyfenylopyrogronowego jest uwarunkowane nadmiernymi wymogami czynnościowymi ustroju lub też zmniejszeniem oksydacyjnych zdolności wątroby. Za takim uszkodzeniem wątroby przemawiają, naszym zdaniem, również pojawienie się we krwi matczynej i płodu aminokwasu argininy (9) oraz guanidyny (32) przy stale niskim poziomie mocznika we krwi (6). Godne podkreślenia jest również duże podobieństwo napadów drgawkowych jakie obserwuje się po wstrzyknięciu guanidyny lub po wycięciu przytarczyczek, kiedy również wzrasta poziom guanidyny (57), z eklamptycznymi napadami drgawek kloniczno-tonicznych.

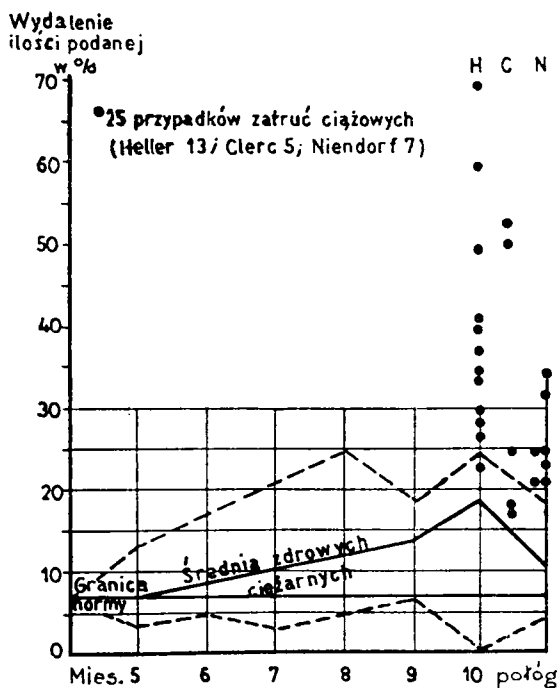


Ryc. 6. Krzywa zużycia tlenu przez ciężarną w okresie ciąży i połogu.  
Curve of oxygen intake by the woman during pregnancy and puerperium.

Z prac autorów angielskich (8, 11) wynika, że łożysko zachowuje się jak pompa, która odciąga aminokwasy z osocza matki i wprowadza je w wyższym stężeniu do krwiobiegu płodu. Autorzy ci przyjmują również, że stosunek stężenia azotu aminokwasowego w osoczu płodu do jego stężenia we krwi matki przedstawia się w stanach przedrzucawkowych i w rzucawce w sposób typowy, wynosząc zawsze mniej niż 1,5. Wartość ta w ciąży prawidłowej waha się natomiast w granicach 3,0—1,5.

Mając przed oczyma obraz kliniczny późnych zatruc ciężowych, rodzaj zmian anatomopatologicznych stwierdzanych u eklamptyczek po śmierci, jak również korzystając z wyników całego szeregu badań laboratoryjnych, przystąpiliśmy, w oparciu o dane dotyczące pośredniej przemiany azotowej, a przede wszystkim o procesy transaminacji, dezaminacji i dekarboksylacji aminokwasów w wątrobie, do przeanalizowania całokształtu tego zagadnienia. Zakładamy, że w przebiegu ciąży ustrój kobiety staje przed nowymi, właściwymi tylko dla tego stanu zadaniami. W ciągu 40 tygodni poza swym normalnym zapotrzebowaniem przyswoić

ma on około 100 g azotu, który obok wielu innych substancji potrzebny jest do zbudowania organizmu płodu. By związki te mogły być w pełni pobrane i wykorzystane, wymagana jest ponadto pewna ilość biologicznych endogennych i egzogennych biokatalizatorów w postaci fermentów, hormonów i witamin. Jeżeli równowaga pomiędzy organizmem matki, a nowopowstającym organizmem płodu nie zostanie zachwiana, ciąża przebiega fizjologicznie i owocem jej jest żywy i zdrowy płód. W tych jednak przypadkach, gdy rozwój płodu doprowadza do zubożenia ustroju matki (łożysko) o pewne, ważne dla jego sprawnego funkcjonowania substancje, równowaga pomiędzy matką i płodem zostaje zachwiana i w ustroju matki powstają pewne zaburzenia czynnościowe. Jeżeli zachwianie równowagi trwa dłuższy okres czasu, prowadzi to niechybnie do zmian anatomopatologicznych w narządach, niekiedy już nieodwracalnych. Pragniemy podkreślić, że całkowicie zgadzamy się z wprowadzonym przez Schroe d e r a (42) podziałem późnych zatruc ciążowych, gdyż znajduje on swoje potwierdzenie nie tylko w założeniach teoretycznych i względach dydaktycznych, ale pokrywa się także z klinicznymi postaciami tej jednostki chorobowej.



Ryc. 7. Wartości uzyskane w próbie testacidowej w przypadkach późnych zatruc ciążowych.

Values obtained in testacid test in cases of late pregnancy toxaeias.

Płód „ssać”, dzięki czynności łożyska, z krwi matki wolne aminokwasy, które zużywa do budowy białek swego organizmu, już przy normalnym przebiegu ciąży doprowadza do przesunięcia stężenia wolnych aminokwasów na swoją korzyść. W przypadkach późnych zatruc ciężowych przesunięcie to staje się jeszcze bardziej wyraźne, przy czym pozostałe w ustroju aminokwasy zatrzymują się jak gdyby w pewnym, dynamicznym poza tym, procesie przemian pośrednich. Matka, mimo że posiada dostateczne stężenie azotu aminowego we krwi nie może go we właściwy sposób wykorzystać. Takie względne zubożenie ustroju ciężarnej w aminokwasy prowadzi przede wszystkim do nieprawidłowego przebiegu procesów pośredniej przemiany materii, a w szczególności przemiany aminokwasów w wątrobie, tym centralnym laboratorium ludzkiego organizmu. Stan zaburzonej przemiany aminokwasowej w wątrobie niewątpliwie pogłębiają powstające w związku z tym niedobory biokatalizatorów powodujące hipowitaminozę. We krwi daje się zaobserwować nieco wzmożony poziom indykanu i bilirubiny. Przesunięcie widma białkowego surowicy przemawiałoby za uszkodzeniem procesu syntezy albumin w wątrobie. Potencjał oksydoredukcyjny wątroby obniża się, zapoczątkowując okres zmian zwyrodnieniowych; próba testacidowa wypada już w tym czasie patologicznie.

Powstaje jednak pytanie, które z ogniw pośredniej przemiany dotknięte zostaje w tym stanie rzeczy w pierwszym rzędzie?

Odpowiedź dają wyniki badań laboratoryjnych. Ponieważ we krwi pojawia się nieobecna w prawidłowej ciąży arginina, podnosi się przeto poziom guanidyny, nie towarzyszy temu jednak wzrost poziomu mocznika. W rezultacie występują objawy zatrucia ośrodkowego układu nerwowego w postaci ataków drgawek. Nasuwa się więc nieodparcie myśl powiązania tych danych z cyklem ornitynowym K r e b s a (26). W prawidłowych warunkach mocznik jako końcowy produkt przemiany azotowej powstaje z dwu drobin amoniaku i jednej drobiny dwutlenku węgla, przechodząc kolejno, jak to przedstawia schemat, przez poszczególne ogniwa cyklu ornitynowego. Katalizatorami tych wszystkich przemian są: ATP (kwas adenozynotrójfosforowy), kwas glutaminowy i kwas asparaginowy. K r e b s podkreśla, że żaden inny narząd ustroju poza wątrobą, nie jest zdolny do syntezy mocznika. Ponadto proces ten może się odbywać w ustroju tylko w warunkach tlenowych i przy zachowaniu struktury komórki wątrobowej.

W stanach natomiast patologicznych, przy zmniejszonym potencjale oksydacyjnym tkanki wątrobowej lub w wypadku braku, czy też niedostatecznej aktywności enzymów czy biokatalizatorów, gromadzą się toksyczne produkty przemiany materii zarówno matki, jak i płodu. Prowadzi to, naszym zdaniem, do zatrzymania zarówno kwaśnych produk-



pacjentki chętnie przyjmują podawany lek, nawet jeśli kuracja trwa dłuższy okres czasu. Wynika to najprawdopodobniej ze znacznej poprawy subiektywnego samopoczucia chorej i ze stosunkowo szybkiego ustępowania obrzęków, bólów głowy, i innych dolegliwości. Chore z lekkimi lub średnio ciężkimi stanami przedrzucawkowymi, pozostające przez pierwsze trzy—cztery doby od momentu przybycia do Kliniki na wyłącznym leczeniu hormonalno-witaminowym i bezsolnej diecie, oddawały w tym okresie czasu średnio od 800 do 1400 ml moczu na dobę. Po dodaniu zaś do tego leczenia dobowej dawki od 6,0 do 20,0 g KG ilość moczu oddanego w ciągu doby wzrastała nagle osiągając wartości w granicach 1800 ml do 3600 ml. Ten efekt diuretyczny obserwowaliśmy nie tylko w przypadkach z wyraźnymi obrzękami podudzi, brzucha, rąk i twarzy ale również wtedy, kiedy badanie kliniczne nie wykazywało na pozór zalegania i magazynowania wody w organizmie. Takie same wyniki uzyskali także Gros i Kirnberger (15). Diuretyczny efekt w czasie leczenia KG ustawał z chwilą, kiedy znikły widoczne czy też ukryte obrzęki (spadek wagi ciała), a zalegająca woda została z ustroju wydaloną. Podkreślenia godny jest fakt, że nie udało się nam stwierdzić tego diuretycznego działania u osób zdrowych, lub u chorych z brakiem zalegania wody w ustroju, np. w przypadkach niepowściągliwych wymiótów ciężarnych. Spostrzeżenie to potwierdzają zgodnie Nitschkoff i Schubert (34). Wyjaśnienie mechanizmu diuretycznego działania KG w przypadkach zatrzymania w ustroju wody będzie w najbliższej przyszłości zadaniem chemii klinicznej i fizjologii. Pewne sugestie w tym względzie mogłyby nasuwać zaobserwowane przez różnych autorów (22, 51) i omówione wyżej fakty bezspornego wpływu KG na wzmożenie syntezy acetylocholinoi i specyficznej roli KG w gospodarce elektrolitowej tkanki nerwowej. Z faktami powyższymi wiąże się również, zaobserwowany przez nas w około 70% leczonych przypadków późnych zatruc ciążyowych wpływ podawanego KG na spontaniczne wystąpienie akcji porodowej przed obliczonym terminem porodu. Akcja porodowa, która rozpoczynała się niekiedy już po trzech dobach podawania KG przebiegała prawidłowo a poród kończył się z reguły urodzeniem zdrowego, żywego dziecka. Dla dokładniejszej jednak analizy tego zjawiska potrzebne są, naszym zdaniem, pewne wstępne badania nad wpływem KG na leniwie i zbyt powoli przebiegające lub przewlekające się z powodu słabej akcji skurczowej macicy porody.

Badania te zostały w naszej Klinice już rozpoczęte — ich wyniki ogłosimy po uzyskaniu dostatecznego materiału dowodowego.

Ocena klinicznej wartości KG w leczeniu późnego zatrucia ciążyowego nie byłaby pełna, gdyby nie obejmowała omówienia wpływu tego leku na jeden z głównych trzech objawów w tym schorzeniu, a mianowicie na

nadciśnienie. W początkowym okresie naszych obserwacji klinicznych nad wartością KG w leczeniu nadciśnienia w przypadkach późnych zatruc ciężowych nie byliśmy w stanie wyciągnąć jakichkolwiek wiążących i uzasadnionych wniosków. Wynikało to częściowo i z tego, że stosowaliśmy obok KG cały szereg nowych preparatów hipotenzyjnych z grupy *Rauwolfia* (*Serpasil*, *Adelphan*) obok *Nepresolu*, jak i zalecany od dawna siarczan magnezu. W toku jednak stopniowego eliminowania tych preparatów lub łączenia ich pojedynczo z KG doszliśmy do przekonania, że sam KG nie wywiera specjalnego działania hipotenzyjnego w przypadkach nadciśnienia w późnych zatruciach ciężowych. Natomiast w połączeniu z siarczanem magnezowym jego działanie hipotenzyjne ujawnia się natychmiast. Spostrzeżenie to stało się podstawą myśli połączenia tych dwu związków w jeden preparat. Dzięki uprzejmości prof. L. Krówczyńskiego lek ten otrzymaliśmy w postaci 10% roztworu w ampułkach po 5 ml i 10 ml. Nasze poprzednie spostrzeżenia nie tylko zostały w pełni potwierdzone przez obserwacje kliniczne po zastosowaniu tego preparatu, ale ujawniły się jeszcze inne bardzo pomyślne i pożądane w tym schorzeniu działania. Dokładne badania tego preparatu (10% *solutio Magnesium Glutaminici* in amp. á 5 ml *pro injectione*) nad jego wartością kliniczną są w chwili obecnej w toku i o ich wynikach doniesiemy po uzyskaniu odpowiednich materiałów.

Reasumując powyższe, chcemy wyraźnie zaznaczyć, że nie chodziło nam o wykrycie jakiegoś nowego preparatu o wszechstronnym działaniu leczniczym, jakiegoś panaceum, lecz o wykazanie praktycznej, klinicznej wartości i specyficznego działania jednego ze znanych już związków, występującego powszechnie zarówno w świecie zwierzęcym, jak i roślinnym. KG nie jest bowiem żadnym ergonem, nie należy ani do grupy witaminów, ani do grupy hormonów, co więcej nie jest nawet aminokwasem egzogennym. Nie mniej jednak może się on okazać w pewnych stanach skutecznym środkiem leczniczym podobnie jak ciała czynne, występujące powszechnie w przyrodzie i spełniające fizjologiczną rolę biokatalizatorów lub fermentów w normalnych warunkach.

#### P I Ś M I E N N I C T W O

1. Amatuzio D. S., Nesbitt S.: Journ. Clin. Invest. XXIX, 1486, (1950),
2. Bokelmann i Scheringer: Arch. f. Gynaek. 153, 447, (1933),
3. Bonnes R. W.: Journ. Biol. Chem. 168, 345, (1947),
4. Braunstein A. E., Krietzmann M. G.: Enzymologia 2, 129, (1937),
5. Brugsch J.: Ztschr. Inn. Med. 4, 380, (1949),
6. Cadden J. F., Faris A. M.: Amer. Journ. Obst. & Gynec. 36, 77, (1938),
7. Cantarow A., Trumper M.: Clinical Biochemistry, Saunders Comp. 1950, s. 305.
8. Christensen N. H., Streicher J. A.: Journ. Biol. Chem. 175, 95, (1948),
9. Crumpler H. R., Dent, Lindan O.: Biochem. Journ. 47, 223, (1950),
10. Dawson R. M. C.: Biochem. Journ. 47, 386, 391, (1950),

11. Dent C. E., Walshe J.: *Brit. Med. Bulletin* 10, 247, (1954), 12. Dieckmann W. J.: *The Toxemias of Pregnancy*, H. Himpton 1952, s. 233, 13. Felix K., Leonhardi G.: *Z. Physiol. Chem.* 287, 141, (1951), 14. Felix K., Teske M.: *Z. Physiol. Chem.* 267, 173, (1941), 15. Gros H., Kirnberger E.: *Klin. Wschr.* 33, 72, (1955), 16. Gros H., Kirnberger E. J.: *Klin. Wschr.* 30, 780, (1952), 17. Gros H., Kirnberger E. J.: *Klin. Wschr.* 31, 849, (1953), 18. Gros H., Kirnberger E. J.: *Klin. Wschr.* 32, 645, (1954), 19. Hamilton H., ref. Keller R. J.: *Toxemias of Pregnancy*, Ciba Foundation Symposium 1950, 20. Heller L.: *Zbl. Gynaek.* 72, 1785, (1950), 21. Heller L.: *Zbl. Gynaek.* 135, 93, (1951), 22. John i Waelsch: *Journ. Biol. Chem.* 150, 485, (1943), 23. Johnson H. W.: *Surg. Gynec. & Obst.* 70, 513, (1940), 24. Klosa J.: *Therapie der Gegenwart* 5, 193, (1954), 25. Knipping H. W.: *Arch. Gynaek.* 116, 520, (1923), 26. Krebs H. A.: cyt. wg Skarżyńskiego B.: *Chemia Fizjologiczna*. PZWL, Warszawa 1950, II/121, 27. Krebs H. A., Eggleston L. V., Hems R.: *Biochem. Journ.* 44, 159, (1949), 28. Krystosik J.: badania własne, 29. Liebhart S.: *Referaty XII Zjazdu Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego*. PZWL, Warszawa 1956, s. 25, 30. Mahnert S.: *Arch. f. Gynaek.* 119, 407, (1923), 31. Mayer-Gross W., Walker J. W.: *Biochem. Journ.* 44, 92, (1949), 32. Minot A. S., Cutler J.: *Proc. Soc. Biol. Exper. & Med.* 26, 607, (1929), 33. Niendorf F.: *Zbl. Geburtsh.* 9, 10, (1949), 34. Nitschkoff S., Schubert H.: *Therapie der Gegenwart* 1, 19, (1956), 35. Nowicki W.: *Anatomia Patologiczna*. PAU, Kraków 1935, I/571, 36. Opieńska-Blauth J.: cyt. wg S. Liebhart (l. c. 27), 37. Pentschew A.: *Nervenarzt*, 26, 220, (1949), 38. Price S., Waelsch M., Putnam H.: *Journ. Amer. Med. Assoc.* 112, 1153, (1943), 39. Quastel J. H., Wheatley A. H. M.: *Biochem. Journ.* 26, 725, (1932), 40. Richter D., Dawson R. M. C.: *Journ. Biol. Chem.* 176, 1199, (1948), 41. Roettger H.: *Arch. Gynaec.* 184/1, 1, (1953), 42. Schroeder R.: *Die Schwangerschaft ein bes. Leistungsanspruch*. G. Thieme, Leipzig 1949, 43. Schwartz R., Phillips C. B., Gabuzda G. J., Davidson C. S.: *Journ. Lab. Clin. Med.* 42, 499, (1953), 44. Seegemiller J. E., Schwartz R., Davidson C. S.: *Journ. Clin. Invest.* 33, 984, (1954), 45. Selinger H.: *Aerztl. Wschr.* 3, 62, (1951), 46. Selingson D., Cornik G. J. M., Shorov V.: *Journ. Clin. Invest.* 31, 661, (1952), 47. Singh I. D., Barelay J. A., Cooke W. T.: *Lancet*, XXII, 354, (1954), 48. Stern J. R., Eggleston L. V., Hems R., Krebs H. A.: *Biochem. Journ.* 44, 410, (1949), 49. Tashiro S.: *Amer. J. Physiol.* 60, 519, (1922), 50. Taylor H. G., Warner R. C., Welch C. A.: *Amer. Journ. Obst. & Gynec.* 38, 748, (1939), 51. Turner C., Krebs H. A., Eggleston L. V.: *Biochem. Journ.* 47, 139, (1950), 52. Tsukada Y., Takagaki G.: *Nature* 173, 1138, (1954), 53. Tynecki J.; Krystosik J.: *Referaty XII Zjazdu Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego*. PZWL, Warszawa 1956, 54. Walshe J. M.: *Quart. Journ. Med.* 20, 421, (1951), 55. Walshe J. M.: *Lancet* XXII 1075, (1953), 56. Weil-Malherbe: *Biochem. Journ.* 30, 665, (1936), 57. Zbarski B. I., Iwanow I. I., Mardaszew S. R.: *Biologiczeskaja Chimija*, Medgiz, Moskwa, 1951, str. 224, 58. Zieliński T.: *Ginekologia Polska* 1, 97, (1954), 59. Zimmermann W., Buergemeister C., Putnam H.: *Arch. of Neurol.* 56, 489, (1946), 60. Zimmerman W., Ross H.: *Arch. Neurol. Psych.* 51, 446, (1944).

## Р Е З Ю М Е

Изучение физиологических свойств и роли глутаминовой кислоты (ГК), которую она выполняет в азотном обмене человеческого организма, позволило применять ее в качестве лекарственного средства при многих заболеваниях.

Автор применил ГК для лечения эклампсизмов и эклампсии у 60—ти беременных. Препарат вводился в организм *per os* в количестве 6 — 20 гр в сутки, внутривенно в виде 10% раствора кальциевой или магниевой соли в количестве 4 — 6 гр в сутки, а также в виде взвеси в дистиллированной воде путем капельного введения доректально (10 — 15 гр ГК в 500 — 1000 см<sup>3</sup> воды). Действие препарата было наиболее быстрым и эффективным при внутривенном его введении; гораздо медленнее проявлялось его действие при подаче *per os* или доректально. При лечении ГК больные никогда не жаловались на какие-либо страдания, свидетельствующие о побочном действии этого средства, применяемого даже в самых больших дозах. Суточное количество мочи, выделяемое больными, уже после первых суток лечения возрастало в два-три раза по сравнению с суточным выделением ее до лечения. Отеки на конечностях и туловище, а также паранхиматодные скрытые отеки исчезали бесследно уже после недельного лечения ГК (падение веса тела у больных). Введение ГК *per os* или доректально не оказывало заметного влияния на давление крови, повышенное у этих больных. Внутривенное введение магниевой соли ГК понижает у этих больных давление крови. Подобное действие не наблюдается при введении кальциевой соли ГК. Ни у одной из больных прибывших в клинику с симптомами эклампсизмов (49 больных) и леченных ГК судороги не выступали. Из 11 больных прибывших в клинику с эклампсией умерло 4. Во время клинических наблюдений установлено, что кальциевая соль ГК обладает свойствами возбуждать сокращение мускулатуры матки.

На основании результатов клинических наблюдений и лабораторных исследований — автором обсуждаются предположительные механизмы лечебного действия ГК и его солей: магниевой и кальциевой. Автор приводит пять сокращенных историй болезни.

## О Б Ъ Я С Н Е Н И Я К Р И С У Н К А М

- Фиг. 1. Больная Д.З. возраст 21 год. № по главной книге 1130/561. Преэклампсия. Леченная ГК. Объяснения в тексте.
- Фиг. 2. Больная Х.Я. возраст 23 года. № по главной книге 816/382. Эклампсия беременности. Леченная ГК. Объяснения в тексте.
- Фиг. 3. Больная К.Б. возраст 28 лет № по главной книге 764/364. Эклампсия послеродового периода. Леченная ГК. Объяснения в тексте.



- Фиг. 4. Больная Г.Л. возраст 27 лет. № по главной книге 2562/1405. Преэклампсия. Леченная ГК. Объяснения в тексте.
- Фиг. 5. Больная С.М. возраст 19 лет. № по главной книге 2054/1473. Преэклампсия. Леченная ГК. Объяснения в тексте.
- Фиг. 6. Кривая израсходования кислорода беременной во время беременности и в послеродовом периоде.
- Фиг. 7. Данные полученные на основании тестацидной пробы в случаях поздних токсикозов беременности.

---

## S U M M A R Y

The understanding of physiological properties of glutamic acid (KG) and of the part which it plays in nitrogen metabolism in human organism, allows to use it therapeutically in a great number of diseases.

The author applied KG in the treatment of pre-eclamptic and eclamptic states in 60 pregnant women. The preparation was administered orally in daily doses of 6 to 20 g, intravenously in the form of a 10 per cent solution of calcium or magnesium salt of KG in doses of 4 to 6 g daily, or in the form of suspension in distilled water used for anal drop infusion (10 to 15 g of KG in 500 to 1000 ml of water). KG showed fastest and most effective action when given intravenously; after oral or intranal administration its action was slower. Patients treated with KG never made complaints which might point to some side-effects of the preparation, even if it was used in the highest doses. The daily amount of urine increased after the first day of treatment twice or three times as much as the daily quantity before treatment. Oedematous swellings of the extremities or of the trunk as well as hidden parenchymatous oedema disappeared completely after one week of treatment with KG (decrease of body weight). Oral or intraanal administration of KG has no distinct influence on the increased blood pressure in the patients. Intravenous administration of magnesium salt of KG decreases the blood pressure in these patients. This action was not seen after administration of calcium salt of KG. Convulsions occurred in none of the 49 patients who had been brought to the Clinic in pre-eclamptic state and who were treated with KG. Of the 11 patients who arrived in the eclamptic state, 4 died. It was found during clinical investigations that calcium salt of KG can provoke contractions of the uterus muscle.

On the basis of clinical and laboratory findings the author discusses the possible mechanism of therapeutic action of KG and of its calcium and magnesium salts.

5 case-reports are included.

