

Renata Elżbieta Paliga

Instytut Historii Nauki im. L. i A. Birkenmajerów PAN

ORCID 0000-0003-2913-227X

## Od broni chemicznej do chemioterapii. Badania polskich lekarzy nad iperytem azotowym w latach 1947–1952

### From Chemical Weapons to Chemotherapy: Polish Medical Research on Nitrogen Mustard (1947–1952)

In 1946, American authorities informed the international community about the anti-cancer properties of nitrogen mustard, a substance classified as a chemical warfare agent (CWA). Mustard gas quickly attracted the attention of physicians worldwide, and medical journals soon began publishing reports describing clinical trials involving this compound. In Poland, research into the effects of nitrogen mustard (also known in Polish as *nitrogranulogen*) on the human body began as early as 1947. Most of the trials were conducted in Krakow by research teams led by Julian Aleksandrowicz.

This article analyzes the studies conducted by Polish physicians on the effects of nitrogen mustard on the human body and traces the evolving views on its potential use in the treatment of various diseases between 1947 and 1952. It also highlights the contribution of Polish doctors to the advancement of global oncology and other medical sciences in the 20<sup>th</sup> c.

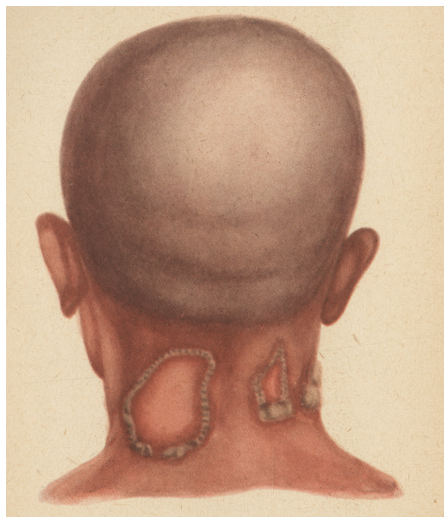
**Keywords:** nitrogen mustard, chemotherapy, clinical trials, history of science, physicians

**Słowa kluczowe:** iperyt azotowy, chemioterapia, doświadczenia kliniczne, historia nauki, lekarze

#### Wstęp

W XIX w. doszło do syntezy substancji chemicznych mających zdolność bojową. Ich użycie w bitwach miało dawać przewagę w walce, niszczyć zaplecze logistycznie na tyłach wroga oraz osłabiać armię przeciwnika<sup>1</sup>. Już w czasie wojny francusko-pruskiej w 1872 r.

1 M. Kloske, Z. Witkiewicz, *Broń chemiczna w XX i XXI wieku*, cz. 1, *Bojowe środki trujące do czasów odkrycia środków fosforoorganicznych*, „Biuletyn Wojskowej Akademii Technicznej” 2019, t. 68, z. 3, s. 98. Według auto-



Ryc. 1. Porażenie skóry płynnym iperytem (drugiego dnia) (źródło: B.I. Predtieczenski, *Zarys patologii i terapii porażeni bojowymi środkami trującymi*, Warszawa 1953, rys. 41)

użyto granatów wypełnionych arsenikiem i weratyną, a w bitwie pod Cuszimą w 1905 r. zastosowano granaty z tlenkiem azotu i tlenkiem węgla<sup>2</sup>.

I wojna światowa była okazją do testowania przydatności nowych technologii. Wprowadzono wówczas do boju karabiny maszynowe, samoloty i czołgi, ale również toksyczne substancje nazywane potocznie bronią chemiczną<sup>3</sup>. Zastosowano około 30 rodzajów substancji chemicznych<sup>4</sup>. W 1915 r. użyto w bitwach chlor i fosgen, a w 1917 r. – iperyt siarkowy, który dzięki własnościom parzącym stał się wówczas głównym gazem bojowym<sup>5</sup>.

Iperyty siarkowy (*siarczek 2,2'-dichloro-dietylowy* lub *siarczek dwuchloro-dwuetylowy*) – nazywany był przez Anglików gazem musztardowym ze względu na charakterystyczny zapach musztardy i chrzanu. Francu-

zi natomiast nadali mu nazwę „iperyt” od miejscowości Ypres w Belgii, w której został zastosowany pierwszy raz, w bitwie 12 lipca 1917 r.<sup>6</sup>

Iperyty<sup>7</sup> należą do bojowych środków trujących (BST), które występują najczęściej w postaci cieczy, ciał stałych i w formie gazów<sup>8</sup>. Istnieje wiele podziałów tych środków,

rów jednym z argumentów do stosowania broni biologicznej i chemicznej było zachowanie dóbr materialnych (broni, sprzętu), które mogłyby zostać przejęte przez zwycięzców. Wadą gazów bojowych była ich zależność od warunków pogodowych (głównie wiatru), co zmuszało walczących do stosowania masek przeciwgazowych.

2 T. Kubaczyk, *Broń chemiczna i biologiczna we współczesnym świecie*, Warszawa 2016, s. 21. Autor podaje datę bitwy pod Cuszimą – 1904 r. Weratyna, weratryna – trujący alkaloid z nasion krwawnika kichawca (*Achillea ptarinica* L.). Więcej o historii wykorzystania substancji chemicznych w armiach różnych państw w XIX w. i na przełomie XIX i XX w. zob. L. Konopski, *Historia broni chemicznej*, Warszawa 2009, s. 13–26; Ł. Drzewiński, *Bojowe środki trujące*, Olawa 2015, s. 11–13.

3 T. Kubaczyk, *Broń chemiczna*, s. 24.

4 Z. Zielonka, *Od kompanii do brygady, czyli historia rozwoju organizacyjnego polskich wojsk chemicznych*, [w:] *Wsparcie działań w operacjach wojska i reagowania kryzysowego. Studia i materiały*, red. N. Świętochowski, Wrocław 2019, s. 173.

5 Ibidem, s. 173, 174; E. Crodry, C. Perez-Armendariz, J. Hart, *Broń chemiczna i biologiczna: raport dla obywatela*, tłum. Z. Witkiewicz, Warszawa 2003, s. 189; M. Krauze, I. Nowak, *Broń chemiczna*, Warszawa 1984, s. 25.

6 T. Kubaczyk, *Broń chemiczna*, s. 23; J. Grochowski, J. Woliński, *Bojowe środki trujące. Zarys chemii i technologii*, Warszawa 1960, s. 78; M. Krauze, I. Nowak, *Broń chemiczna*, Warszawa 1984, s. 24, 25; Ł. Drzewiński, *Bojowe środki*, s. 36, 17 i inne.

7 Pisząc „iperyty”, autorka stosuje skrót myślowy. Sformułowanie dotyczy iperytu siarkowego (który był syntetyzowany jako pierwszy i użyty jako broń chemiczna w 1917 r.) oraz iperytu azotowego. Inne iperyty, jak iperyt bromowy czy iperyt tlenowy, nie są przedmiotem pracy. Iperyty – ogólnie – zbudowane są z heteroatomu siarki lub azotu, podstawionego grupami chloroetylowymi. Przykłady iperytów siarkowych: iperyt sulfid bis (2-chloroetylu), seskwiiperyt – 1,2 bis(2-chloroetylotio)etan; sulfid 2-chloroetylowo-chlorometylowy; bis (2-chloroetylotio)metan; bis-1,3-(2-chloroetylotio)propan; bis-1,3-(2-chloroetylotio)butan; bis-1,3-(2-chloroetylotio)pentan. Iperyty azotowe: iperyt azotowy HN1 – bis(2-chloroetylo) etyloamina, iperyt azotowy HN-2, bis(2-chloroetylo)metyloamina; iperyt azotowy HN-3 2,2,2-trichlorotrietyloamina – Ł. Drzewiński, *Bojowe środki trujące*, s. 35. Charakterystyczną cechą iperytów jest zapach. Iperyty siarkowy ma zapach musztardy, a azotowy – lekki zapach kwiatów, luizyt natomiast wydziela zapach podobny do pelargonii – M. Krauze, I. Nowak, *Broń chemiczna*, s. 80.

8 T. Kubaczyk, *Broń chemiczna*, s. 34, 36.

według różnych kryteriów<sup>9</sup>. Jego głównym działaniem na organizm człowieka jest powodowanie oparzeń, dlatego zalicza się go do grupy środków parzących, w których oprócz iperytów siarkowego i azotowego, znajdują się zsyntetyzowane w 1918 r. luizyt<sup>10</sup>.

Iperyty po kontakcie ze skórą powodują trudno gojące się oparzenia, a ich cechą charakterystyczną jest opóźnione występowanie objawów. Początkowym objawem skażenia jest lekkie zaczerwienienie skóry, które w miarę upływu czasu zamienia się w pęcherze i trudno gojące owrzodzenia<sup>11</sup>. Po pierwszym zastosowaniu iperytu siarkowego pod Ypres w lipcu 1917 r. lekarze podejrzewali, że wśród żołnierzy szerzy się szkarlatyna, ponieważ masowo występujące objawy – zmiany skórne, ogólne osłabienie i silny ból gardła – sugerowały szerzącą się w wojsku chorobę zakaźną<sup>12</sup>. Po dwudziestu czterech godzinach niegroźnie wyglądająca wysypka zamieniła się w pęcherze o różnych rozmiarach, które pękając ukazywały postępującą martwicę skóry. Poza tym iperyt uszkadzał śluzówki jamy ustnej, gardła, dróg oddechowych i oczu, prowadząc do łzawienia, duszności, ślepoty itp.<sup>13</sup>

Już w czasie działań I wojny światowej podjęto badania nad wpływem iperytu siarkowego na ustrój człowieka i zwierząt<sup>14</sup>. W dwudziestoleciu międzywojennym kontynuowano



Ryc. 2. Porażenie skóry podudzi drobnymi kramplami iperytu (drugiego dnia) (źródło: B.I. Predtieczenski., *Zarys patologii i terapii porażeń bojowymi środkami trującymi*, Warszawa 1953, ryc. 35)

- 9 Ibidem, s. 34. Autor podaje, że: „Bojowe środki trujące (zwane potocznie bronią chemiczną) dzieli się zazwyczaj na trzy grupy: 1. wg czasu toksycznego działania w terenie: materiały nietrwałe lotne, do szybkiego zaskakującego ataku (fosgen, sarin, cyjanowodór), materiały trwałe przeznaczone do trwałego skażenia terenu (VX, soman, iperyt) 2. wg charakteru porażenia – oddziaływania na organizm ludzki: uśmiercające (sarin VX, fosgen, cyjanowodór); obojętniające – psychotoksyczne; nękające; drażniące; 3. wg czasu wystąpienia objawów porażenia: szybko działające (sarin, VX, cyjanowodór), wolno działające (fosgen, iperyt)”. Inne podziały bojowych środków trujących oraz ich właściwości zob. M. Krauze, I. Nowak, *Broń chemiczna*, s. 61–73. Wcześniejszy podział i klasyfikacja bojowych środków trujących, przyjmujący taktyczne kryterium ich stosowania: trwałe środki trujące TST, nietrwałe środki trujące NST, dymy trujące DT. Podział toksykologiczny oparty na działaniu fizjologicznym BST: 1. parzące (iperyt, iperyt azotowy, luizyt i inne); 2. duszące (fosgen, dwufosgen, chloropikryna i inne); 3. ogólnie trujące (cyjanowodór, arsenowodór, tlenek węgla itp.); 4. drażniące (dwufenylochloroarsyna, adamsyt i inne); 5. łąwiące (chloropikryna, bromoaceton, chloroacetofenon i inne) – J. Grochowski, J. Woliński, *Bojowe środki trujące*, s. 35.
- 10 T. Kubaczyk, *Broń chemiczna*, s. 34.
- 11 Ibidem, s. 36.
- 12 Szkarlatyna (inna nazwa płonica – od czerwonej wysypki i gorączki), choroba zakaźna wywoływana przez bakterie – paciorkowce (*streptococcus*), w skupiskach ludzi może występować w formie lokalnej epidemii. Jednym z objawów zakażenia jest wysypka zmieniająca się w trakcie trwania choroby.
- 13 Ibidem, s. 23, 36. Iperyty kumulują się w glebie i może ona być toksyczna przez wiele miesięcy. Działanie iperytu jest zależne od panujących warunków: w temperaturze 15 °C utrzymuje się 7 dni, w temperaturze minus 15 °C może być skuteczny przez 8 tygodni.
- 14 J. Aleksandrowicz, J. Blicharski, A. Kostkowski, Z. Hanicki, *Kliniczne spostrzeżenia nad leczniczym wpływem iperytu azotowego w schorzeniach węzłów chłonnych*, „Przegląd Lekarski” 1949, r. 4, nr 1, s. 32.

prace doświadczalne<sup>15</sup>. Stwierdzono wówczas, że oprócz uszkodzenia skóry i śluzówek dróg oddechowych, iperyt siarkowy powoduje zmniejszenie liczby krwinek białych, czerwonych oraz płytek krwi i w konsekwencji prowadzi do śmierci<sup>16</sup>.

W latach trzydziestych XX w. rozwijał się przemysł chemiczny oraz trwały badania nad bronią chemiczną, co doprowadziło m.in. do syntezy iperytu azotowego w 1934 r.<sup>17</sup> W atmosferze narastających nastrojów wojennych oraz zagrożenia masowym wykorzystaniem broni chemicznej powoływano specjalne jednostki zajmujące się ochroną przed atakami chemicznymi, szkolono też ludność cywilną<sup>18</sup>.

Podczas II wojny światowej w USA kontynuowano badania nad iperytami, a po jej zakończeniu badano je również w krajach Europy<sup>19</sup>. Prowadzono tajne prace nad syntezą nowych substancji mogących mieć szerokie zastosowanie. W Polsce w 1948 r. na zlecenie Wojskowego Instytutu Technicznego, badania nad syntezą nowych iperytów (alkiloamin) prowadziła w Łodzi Anna Chrzęszczewska<sup>20</sup>.

Pierwsze doniesienia o leczniczym działaniu iperytu azotowego zostały opublikowane w 1946 r.<sup>21</sup> W czerwcu 1946 r. przewodniczący The Committee on Growth of the National Research Council USA ogłosił oficjalnie, że iperyt azotowy (określany wówczas potocznie jako *Nitrogen Mustard*) może mieć zastosowanie w terapii chorób nowotworowych, oraz zapowiedział „rozdanie” tego związku między instytucje naukowe i kliniki do dalszych badań klinicznych<sup>22</sup>. Oświadczenie to wywołało ogólnoswiatową sensację. Dawało nadzieję na możliwość leczenia chorób uważanych dotychczas za beznadziejne i prowadzące

- 15 Zob. badania nad iperytem siarkowym, o jego wpływie na bakterie, pierwotniaki, organizmy żywe na bazie bogatej literatury zagranicznej, W. Lindemann, *Iperyty*, Warszawa 1929; J. Aleksandrowicz, *Próby wyjaśnienia mechanizmu działania iperytu azotowego (Nitrogranulogen Mustard) oraz nowe możliwości jego leczniczego zastosowania w świetle własnych spostrzeżeń*, „Przegląd Lekarski” 1947, r. 3, nr 17–18, s. 550; G. Piller, *The History of Leukemia. A Personal Perspective*, „Blood Cells” 1993, z. 19, s. 521–524.
- 16 Zmiany określano głównie na podstawie rozmazu mikroskopowego krwi. Badanie szpiku kostnego u żywych ludzi jako metoda diagnostyczna została ogłoszona w 1929 r.; R.W. Gutt, *Rozwój nauk medycznych w Polsce w latach 1919–1951*, „Kwartalnik Historii Nauki i Techniki” 1991, t. 36, z. 1, s. 99.
- 17 T. Kubaczyk, *Broń chemiczna*, s. 26–27; L. Konopski, *Historia broni*, s. 60–76; A. Gilman, S. P. Philips, *The Biological Actions and Therapeutic Applications of the B-chloroethyl Amines and Sulfides*, „Science” 1946, t. 103, s. 409–415; H. Collumbe, *Medical Aspects of Mustard Gas Poisoning*, „Nature” 1947, t. 159, s. 151–153; M. Kloske, Z. Witkiewicz, *Broń chemiczna*, s. 113.
- 18 Z. Witkiewicz, Z. Makles, K. Szarski, *Broń chemiczna na ziemiach polskich*, „Wojskowy Przegląd Historyczny” 1999, t. 40, nr 1–2, s. 165.
- 19 Badania nad iperytem azotowym były tajne do 1946 r. Prace prowadzone w wojsku i na zlecenia wojska również w późniejszym czasie posiadały klauzulę tajności, szczególnie w zakresie dotyczącym wykorzystania bojowego.
- 20 Centralne Archiwum Wojskowe [CAW], sygn. IV.501.1/A, 1424, Teczka referatów. Referaty naukowe i sprawozdania z prac zleconych przez Instytut Techniczny, k. 1–7, Anna Chrzęszczewska (1892–1988). Pierwsze publikacje naukowe dotyczące tych prac, pojawiały się od 1951 r., np. A. Chrzęszczewska, Cz. Korzeniewski, *Przyczynki do chemii N-chlorowcoamin: 4:N, N'-dwuchloroamina kw. 4-4'azobenzenodwusulfonowego*, [w:] *Łódzkie Towarzystwo Naukowe, Sprawozdanie z czynności i posiedzeń za rok 1950*, r. 5, nr 1 (9), red J. Dylak, Łódź 1951, s. 112–119. O okolicznościach syntezy alkiloamin w latach czterdziestych XX w. w Polsce: K. Granowski, *Własności farmakodynamiczne iperytu azotowego metylo-dwu/beta-chloro-etylo/aminy oraz izopropyl/beta-chloroetylo/aminy*, „Rozprawy Wydziału Lekarskiego. Polska Akademia Umiejętności” ser. 1, 1951, t. 12, z. 7, s. 175–201.
- 21 Pierwsi amerykańscy badacze stosujący iperyt azotowy w chorobach nowotworowych: Cornelius P. Rhoads, Louis S. Goodman, Maxwell Mayer Wintrobe, William Dameshek, Morton J. Goodman, Alfred Gilman, Margaret T. McLennan, Leon O. Jakobson, Charles L. Spurr, Eleazar Guzman Barron, zob. J. Aleksandrowicz, J. Blicharski, A. Kostkowski, Z. Hanicki, *Kliniczne spostrzeżenia*, s. 33. Jedno z pierwszych doniesień o działaniu przeciwnowotworowym iperytu azotowego: C.P. Rhoads, *Nitrogranulogen Mustard in the Treatment of Neoplastic Disease: Officials Statement*, „Journal American Medical Association” 1946, t. 131, s. 656–658.
- 22 K. Granowski, *Własności farmakodynamiczne*, s. 1.

do śmierci. Rozpoczęto ogólnościatowe badania kliniczne z udziałem pacjentów<sup>23</sup>. Szybko w prasie medycznej zaczęły się pojawiać się doniesienia na ten temat. Informowano w nich, że już w 1942 r. iperyty azotowe poddano tajnym badaniom w Yale School of Medicine Alfreda Gilmana i Louisa Goodmana – leczono nim ludzi chorych na ziarnicę złośliwą i obserwowano pozytywne rezultaty<sup>24</sup>. Badacze amerykańscy stwierdzili, że iperyt azotowy działa na komórki ludzkie podobnie jak promienie Roentgena, niszczy układ białokrwienny i prowadzi do pancytopenii<sup>25</sup>. Fakt ten skierował uwagę uczonych w kierunku wykorzystania go w leczeniu chorób przebiegających z niekontrolowanym rozplemem leukocytów (szczególnie chłoniaki i białaczki)<sup>26</sup>.

Badanie wpływu iperytu azotowego na organizm ludzki stało się popularnym trendem również w Polsce. Pierwsze wyniki badań ogłoszono w prasie medycznej już w 1947 r. Badania kliniczne prowadzono w Krakowie, w II Klinice Chorób Wewnętrznych<sup>27</sup>. Inicjatorem tych pionierskich badań był Julian Aleksandrowicz, wokół którego skupił się zespół badaczy: Julian Blicharski, Zygmunt Hanicki, Adam Wolański i inni<sup>28</sup>. Obserwacje kliniczne nad iperytem azotowym prowadzono również w innych ośrodkach akademickich, np. w Łodzi (od 1947 r.), w Gdańsku, Warszawie i Wrocławiu, a wraz z popularyzacją metody leczenia – stosowano nitrogranulogen w celu leczniczym również w szpitalach miejskich i powiatowych: w Otwocku, Łęczycy, Cieszynie, Rzeszowie<sup>29</sup>. Niewątpliwie jednak najwięcej publikacji naukowych na temat badań klinicznych nad iperytem azotowym jako środkiem leczniczym w analizowanym okresie przedstawił zespół lekarzy krakowskich<sup>30</sup>.

- 23 L.S. Goodman, M.M. Wintrobe, W. Dameshek, M.J. Goodman, A. Gilman, M.T. McLennan, *Nitrogen Mustard Therapy; Use of Methyl-bis (Beta-chloroethyl) Amine Hydrochloride and Tris (Beta-chloroethyl) Amine Hydrochloride for Hodgkin's Disease, Lymphosarcoma, Leukemia and Certain Allied and Miscellaneous Disorders*, „Journal American Medical Association” 1946, t. 132, s. 126–132; R. Goldman, R.O. Egeberg, E.R. Ware, W.R. Evans, B.G. Fishkin, *Clinical Experience with Nitrogen Mustard Therapy*, „Archives of Internal Medicine (Chicago)” 1948, t. 82, z. 2, s. 125–139.
- 24 H. Shah et al., *Bis-chloroethyl Amino Components as Alkylating Agents on Nucleotides via Formation of Aziridinium Cation*, „World Journal of Pharmaceutical Research” 2016, t. 5, z. 10, s. 435.
- 25 A. Gilman et al., *Clinical Uses of 2, 3-dimercaptopropanol (BAL). X. The Treatment of Acute Systemic Mercury Poisoning in Experimental Animals with BAL, Thiosorbitol and BAL Glucoside*, „The Journal of Clinical Investigation” 1946, t. 25, z. 4, s. 549–556; F.S. Phillips et al, *Water and Electrolyte Balance in Dogs Intoxicated with Nitrogen Mustard*, „American Journal of Physiology-Legacy Content” 1948, t. 155, z. 2, s. 295–308; J. Aleksandrowicz, J. Blicharski, *Odczyn narządu krwiotwórczego u chorych leczonych dwuchloro-dwuetylo-metylamina, czyli iperytem azotowym*, „Przegląd Lekarski” 1948, r. 4, nr 7, s. 219; E. Boesen, W. Davis, *Chemioterapia nowotworów, leki cytotoksyczne*, Warszawa 1972, s. 15. U marynarzy zatopionego statku, który przewoził iperyt w czasie II wojny światowej, zauważono masowy objaw podobny do napromieniowania promieniami X. Wystąpiła u nich pancytopenia, czyli zmniejszenie (zanik) komórek szpiku kostnego – fakt powszechny w literaturze przedmiotu, np. M. Rubach, P. Siedlecki, *Początki chemioterapii w Polsce: w 40. rocznicę powstania pierwszej w kraju Kliniki Chemioterapii w Instytucie Onkologii w Warszawie*, „Nowotwory. Journal of Oncology” 2014, t. 64, z. 6, s. 544.
- 26 J. Hajman, *Iperyt azotowy i jego zastosowanie w lecznictwie*, „Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej” 1952, t. 22, z. 1, s. 1–17; W.D. Langley, M. Perry, *Nitrogen Mustard in the Treatment of Hodgkin's Disease*, „The Guthrie Journal” 1952, t. 21, z. 4, s. 172–180.
- 27 Ordynatorem II Kliniki Chorób Wewnętrznych był Tadeusz Tempka. J. Aleksandrowicz, *O iperytach*, „Przegląd Lekarski” 1947, r. 3, nr 12, s. 461–466; idem, *Próby wyjaśnienia*, s. 549. Sam Aleksandrowicz napisał retrospektywnie w 1951 r., że leczył iperytem już w 1946 r., co nie znajduje potwierdzenia w publikacjach – idem, *Lecznicze właściwości iperytu azotowego w świetle ankiety opartej na wypowiedziach 35 zakładów naukowo-leczniczych i badań własnych*, Kraków 1951, s. 2.
- 28 A.B. Skotnicki, *Historia krakowskiej hematologii*, „Przegląd Lekarski” 2000, t. 57, Suplement, s. 7–8.
- 29 J. Hajman, *Iperyt azotowy*, s. 3; J. Aleksandrowicz, *Lecznicze właściwości iperytu azotowego w świetle ankiety*, s. 8–16.
- 30 Autorski wniosek na podstawie kwerendy koniecznej to niniejszej pracy. Nie powstała dotychczas zbiorcza bibliografia dotycząca prac polskich lekarzy badających wpływ iperytu azotowego na organizm człowieka.

Wyniki badań ogłaszano podczas posiedzeń towarzystw naukowych. Wyniki swoich obserwacji prezentowali w Krakowskim Towarzystwie Lekarskim członkowie zespołu Aleksandrowicza, ale też inni badacze, np. Stanisław Legeżyński (1949 r.), Adam Musiał i Krystyna Klemańska (1949 r.) oraz Marian Wilczek (1949 i 1950 r.)<sup>31</sup>. Temat był sensacyjny i budzący zainteresowanie, dlatego prezentowano referaty na ten temat również w innych towarzystwach naukowych, np. w Łódzkim Towarzystwie Lekarskim referowała Janina Kowalczykowa (1949 r.), w Towarzystwie Badań nad Gruźlicą – Adam Biernacki (1949 r.), w Polskim Towarzystwie Ftyzjatrycznym w Krakowie – Józef Godlewski (1952 r.) i inni<sup>32</sup>. Badania nad iperytem azotowym ogłaszano także podczas zjazdów specjalistycznych, np. podczas Zjazdu Neurologów Polskich w Gdańsku 5–7 czerwca 1949 r., gdzie prezentował swoje osiągnięcia Michał Jarema, oraz na Zjeździe Mikrobiologów w 1948 r. we Wrocławiu – Stanisław Legeżyński, Stefan Ślopek, Julian Aleksandrowicz i inni<sup>33</sup>.

Podczas II Międzynarodowej Konferencji Hematologów, która odbyła się w Montreux w Szwajcarii 15–17 sierpnia 1949 r., jeden dzień obrad konferencji poświęcony był przedstawieniu międzynarodowych badań nad własnościami iperytu azotowego oraz możliwości wykorzystania tej substancji w leczeniu chorób hematologicznych<sup>34</sup>. Uczestnikiem konferencji był Aleksandrowicz, który prezentował prace Polaków.

W latach czterdziestych XX w. trwały prace chemików, które doprowadziły m.in. do syntezy pierwszego leku przeciwnowotworowego – chlormetyny. W 1949 r. oficjalnie zatwierdzono chlormetynę jako lek i zarejestrowano pod nazwą Mustargen<sup>35</sup>.

We współczesnych opracowaniach dotyczących historii onkologii, hematologii czy chemioterapii nie wspomina się o udziale polskich lekarzy w badaniach nad tym chemioterapeutycznym. Brakuje opracowania poświęconego obserwacjom klinicznym nad zastosowaniem iperytu azotowego w medycynie polskiej. O pracach Aleksandrowicza wspominają w pobieżny sposób jego następcy i wychowankowie, zazwyczaj we wspomnieniach i szkicach poświęconych historii krakowskiej hematologii<sup>36</sup>.

- 31 J. Kowalczykowa, *Biologiczne i lecznicze własności iperytu azotowego*, Łódzkie Towarzystwo Lekarskie, 05.1949 r.; S. Legeżyński, *Badania nad działaniem bakteriostatycznym iperytu azotowego*, Krakowskie Towarzystwo Lekarskie, 10.06.1949 r.; M. Wilczek, *Krakowskie Towarzystwo Lekarskie*, 02.1950 r.; idem, *Próby zastosowania nitrogranulogenu w schorzeniach ocznych*, Krakowskie Towarzystwo Lekarskie, 1.06.1949 r.; A. Musiał, K. Klemańska, *Doniesienie tymczasowe o 20 przypadkach zapalnych schorzeń oczu leczonych nitrogranulogেনem*, Posiedzenie Towarzystwa Lekarskiego w Krakowie, 1.06.1949 r.
- 32 A. Biernacki, *Dyskusja nad wykładem wygłoszonym w Polskim Towarzystwie Badań Naukowych nad Gruźlicą*, Warszawa 1.10.1949 r.; J. Aleksandrowicz, S. Legeżyński, S. Ślopek, *Badania nad działaniem iperytu azotowego na prątki gruźlicy*, Zjazd Mikrobiologów, Wrocław 1.10.1984 r. (w druku: „Medycyna Doświadczalna i Mikrobiologia”). J. Godlewski, *Demonstracja chorych na rozpadową gruźlicę płuc leczonych Nitrogranulogেনem i minimalnymi dawkami streptomycyny*, Towarzystwo Ftyzjatryczne w Krakowie, 10.01.1952 r.; J. Huczek-Głębocki, *Krytyczne uwagi o sprzężonym leczeniu ropni płuc iperytem azotowym i penicyliną*, Posiedzenie Naukowe Krakowskiego Towarzystwa Lekarskiego, 21.03.1951 r.; L. Kowalski, A. Kostkowski, *Wyniki spostrzeżeń nad stosowaniem iperytu azotowego w leczeniu zapalenia opłucnej, wirusowe zapalenie płuc, owrzodzenie powłok, wrzody żołądka*, Posiedzenie Naukowe Krakowskiego Towarzystwa Lekarskiego, 21.03.1951 r.
- 33 M. Jarema, *Pierwsze próby leczenia iperytem azotowym niektórych schorzeń nerwowych*, „Przegląd Lekarski” 1950, nr 6, s. 113–117; J. Aleksandrowicz, S. Legeżyński, S. Ślopek, *Badania nad działaniem iperytu*.
- 34 J. Aleksandrowicz, *Sprawozdanie z II Międzynarodowego Zjazdu Hematologów*, „Polski Tygodnik Lekarski” 1949, r. 4, dodatek nr 37, s. 244–247; Polska Akademia Nauk Archiwum w Warszawie [APAN], III–157, Materiały Ludwika Hirszfelda, 43, II Międzynarodowy Kongres Hematologów, Montreux 15–17.X.1949, Zaproszenie, k. 3–7.
- 35 W wielu opracowaniach, m.in.: S. Chmielewska et al., *Nowoczesne terapie celowane w leczeniu nowotworów jako alternatywa dla konwencjonalnej chemioterapii*, „Postępy Biologii Komórki” 2020, t. 47, nr 4, s. 365; B. Diethelm-Varela et al., *Nitrogen Mustards as Anticancer Chemotherapies: Historic Perspective, Current Developments and Future Trends*, „Current Topics in Medicinal Chemistry” 2019, t. 19, z. 9, s. 691–712.
- 36 A.B. Skotnicki, *Historia krakowskiej hematologii*, s. 7–8.

Niniejsze opracowanie jest pierwszą próbą analizy polskich badań nad działaniem terapeutycznym pochodnej iperytu azotowego, które prowadzono przed oficjalnym uznaniem tej substancji jako lek na świcie<sup>37</sup>.

Celem artykułu jest przedstawienie badań polskich lekarzy nad iperytem azotowym w terapii chorób nowotworowych i zapalnych w latach 1947–1952. Praca opiera się na analizie doniesień drukowanych w periodykach medycznych; w „Polskim Tygodniku Lekarskim”, „Przeglądzie Lekarskim”, „Medycynie Doświadczalnej”, „Archiwum Medycyny Wewnętrznej”, w dokumentach archiwalnych zdeponowanych w Centralnym Archiwum Wojskowym oraz w Archiwum Polskiej Akademii Nauk.

Cezurę artykułu wyznacza data pierwszej publikacji o zastosowaniu pochodnej iperytu azotowego w terapii w 1947 r. przez polskich lekarzy, a kończy ogłoszenie w 1952 r. podsumowania sporządzonego przez Juliana Aleksandrowicza<sup>38</sup>.

W polskich badaniach klinicznych używano substancji chemicznej, określanej po dzień dzisiejszy skrótem NH<sub>2</sub>, którą autorzy prac nazywali w latach czterdziestych XX w.: „dwuetylo metyloamina”. W artykule stosuje się zamiennie nazwy tej substancji, traktując je jako synonimy: iperyt azotowy, Nitrogranulogen (nazwa fabryczna preparatu używanego do badań przez zespół Aleksandrowicza), skrót N.M. (od *Nitrogen Mustard*) oraz skrót NH<sub>2</sub><sup>39</sup>.

Nitrogranulogen do badań uzyskał ówczesny dziekan Wydziału Farmaceutycznego UJ Janusz Supniewski<sup>40</sup>, a produkowany był w Zjednoczonych Zakładach Farmaceutycznych Wytwórnia nr 10 (wcześniej – dr. Wandera), później – przez Krakowskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”<sup>41</sup>.

- 37 W opracowaniach upamiętniających działalność klinik zakładanych w latach pięćdziesiątych XX w. podaje się stosowanie „pionierskich” lub „najprawdopodobniej pierwszy raz w Polsce” nitrogranulogenu w latach pięćdziesiątych XX w., co nie jest zgodne z prawdą i wynika z braku wiedzy o historii nauki w Polsce, ponieważ temat ten nie został dotychczas opracowany. Np. M. Rubach, P. Siedlecki, *Początki chemioterapii*, s. 544: „Prawdopodobnie pierwszą osobą w Polsce, która w latach pięćdziesiątych ubiegłego wieku zastosowała chemioterapię u chorych na nowotwory, był wybitny radiolog pracujący w warszawskim Instytucie Onkologii, profesor Janusz Buraczewski. Zakładając maskę chirurgiczną, podawał palisy cytotastatyki — nitrogranulogen”. Więcej o potrzebie badań nad historią polskiej hematologii – R.E. Paliga, *O potrzebie badań nad historią hematologii*, „Kwartalnik Historii Nauki i Techniki” 2021, z. 1, s. 205–221.
- 38 J. Aleksandrowicz, *Lecznicze właściwości iperytu azotowego (na podstawie ankiety nadesłanej z 34 klinik i szpitali)*, „Polski Tygodnik Lekarski” 1952, r. 7, nr 29–30, s. 917–922.
- 39 W ZSRR w latach pięćdziesiątych XX w. preparat produkowano pod nazwą Diamin – K. Mędraś, *Wpływ zapobiegawczego stosowania nitrogranulogenu (iperytu azotowego) u myszek szczepionych mięsakiem Crockera*, „Patologia Polska” 1951, r. 2, nr 4, s. 194–204.
- 40 K. Granowski, *Własności farmakodynamiczne*, s. 2; J. Aleksandrowicz, *Lecznicze właściwości iperytu azotowego w świetle ankiety*, s. 2. Janusz Supniewski (1899–1964), dziekan Wydziału Lekarskiego UJ, od 1956 profesor Akademii Medycznej w Krakowie, kierownik zakładu farmakologii PAN, w opracowaniach nazywany twórcą polskiej szkoły farmakologicznej. Inicjator nowych kierunków przemysłu chemicznego w Polsce. Członek Polskiej Akademii Umiejętności. Zob. J. Vetulani, B. Morawska-Nowak, *Janusz Supniewski as a Researcher of Psychotropic Drugs (on His 100th Birthday)*, „Polish Journal of Pharmacology” 2000, t. 52, z. 3, s. 167–177; R. Gryglewski, *Prof. Janusz Supniewski (1899–1964)*, „Archiwum Historii Medycyny” 1974, t. 37, z. 3, s. 383–385.
- 41 Powyższa informacja o pochodzeniu preparatu zawarta jest w większości artykułów lekarzy z Krakowa, m.in.: J. Aleksandrowicz, J. Blicharski, A. Kostkowski, Z. Hanicki, *Kliniczne spostrzeżenia*, s. 32; J. Aleksandrowicz, J. Blicharski, S. Legeżyński, S. Ślopek, J. Kowalczykowa, *Nowe możliwości leczenia nitrogranulogenem*, „Polski Tygodnik Lekarski” 1949, r. 4, nr 16, s. 481. Więcej o przemyśle farmaceutycznym i zmianach organizacji tego przemysłu po wojnie – A. Arkusz, *Krakowskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”. W okresie czwartego planu pięcioletniego (1971–1975)*, Kraków 2016, s. 26–28; J. Gałka, *Krakowskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”*, „Przemysł Chemiczny” 1993, nr 72/5, s. 187–191; K. Kurkowska-Bondarecka, *Historia polskiego przemysłu farmaceutycznego*, t. 3, Warszawa 1995 (Karty z historii polskiego przemysłu chemicznego); T. Kikta, *Przemysł farmaceutyczny w Polsce (1823–1939)*, Warszawa 2007; K. Maciszewska, *Farmaceutyczna wystawa w Muzeum Inżynierii Miejskiej*, „Farmacja Krakowska” 2011, r. 14, nr 4, s. 21; *Przemysł chemiczny PRL 1944–1964*, red. A. Kowalski, Warszawa 1967.

Nazwisko Aleksandrowicza w kontekście szczegółowej analizy wybranych publikacji, traktuję jako swego rodzaju sygnifikację badań zespołowych, prowadzonych przez lekarzy z II Kliniki Chorób Wewnętrznych UJ. Sam Aleksandrowicz we wszystkich artykułach używał liczby mnogiej („obserwowaliśmy”, „ustaliliśmy”)<sup>42</sup>. Potwierdzeniem słuszności tego założenia jest fakt, że Aleksandrowicz zamieścił wyraźne wskazanie pracy zespołowej w tytule opracowania podsumowującego działalność pierwszych lat kliniki, którą objął w 1950 r.: *Zespołowa Katedra i III Klinika Chorób Wewnętrznych A.M. w Krakowie na tle historii rozwoju krakowskiej interny*<sup>43</sup>. Jest to pierwsze w historii polskiej medycyny oficjalne odejście od dziewiętnastowiecznego pojęcia „szkół” skupiających działania wokół autorytetu jednostki. Oczywiście, zmiany nie były natychmiastowe ani radykalne. Ewolowały powoli przez formy zarządzania personelem, ogłaszanie zespołowego autorstwa publikacji lub wymienianie nazwisk pracowników niemedycznych klinik (dotychczas pomijanych w dokumentowaniu prac badawczych), których udział w samym procesie badań trudny jest dziś do ustalenia<sup>44</sup>. Dyskusja o ewolucji tego zjawiska w nauce polskiej oraz dywagacje o wpływie filozofii kolektywizmu marksistowskiego czy też modelu pracy zespołowej i multidyscyplinarnej, prezentowanego w nauce krajów zachodnich na ten proces wybiegają poza ramy niniejszego opracowania.

#### Badania nad nitrogranulogenem prowadzone przez zespół Juliana Aleksandrowicza w Krakowie w latach 1947–1952

Po 1945 r. odradzała się nauka polska. Szczególnie szybko uaktywniło się środowisko krakowskie, w którym kontynuowano tradycje związane z działalnością Polskiej Akademii Umiejętności<sup>45</sup>. Niewątpliwie szybkie podjęcie prac badawczych umożliwiło przetrwanie infrastruktury uniwersyteckiej w dobrym stanie technicznym. Informacja o możliwym zastosowaniu iperytu azotowego w leczeniu chorób nowotworowych budziła wielkie nadzieje.

Aleksandrowicz stworzył w II Klinice Chorób Wewnętrznych w Krakowie zespół lekarzy, którzy prowadzili prace nad zastosowaniem iperytu azotowego w praktyce klinicznej i leczeniu różnych chorób<sup>46</sup>. Od maja do jesieni 1947 r. zastosowano iperyt azotowy

42 Np. J. Aleksandrowicz, *Pierwsze próby kliniczne nad leczniczym wpływem iperytu azotowego w gruźlicy kręgosłupa ze szczególnym uwzględnieniem przypadków powikłanych porażeniami*, „Polski Tygodnik Lekarski” 1948, r. 3, nr 50, s. 1489–1490.

43 J. Aleksandrowicz, *III Klinika Chorób Wewnętrznych*, s. 5. Autor podkreślił, że tworzy ją zespół badaczy i jako kierownik kliniki preferował organizację opartą na pracy zespołowej.

44 Aleksandrowicz wymienił imię i nazwisko osoby, która zauważyła szybsze gojenie ran w przypadku stosowania iperytu z powodu nowotworu kręgosłupa: „Spostrzeżenie to, które wywarło przed nami nowe możliwości leczenia atonicznych ubytków powłok dokonane zostało przez ob. [obywatelkę] Julię Hofman” – idem, *Lecznicze właściwości iperytu azotowego w świetle ankiety*, s. 2.

45 *Rocznik Polskiej Akademii Umiejętności, rok 1946/1947*, Kraków 1948 – skład osobowy, publikacje, dziedziny, działalność.

46 Według współczesnych standardów można je zakwalifikować jako eksperymenty medyczne – obecnie „badania kliniczne” – z udziałem ludzi. Nie było aktów prawnych regulujących dopuszczalność takich badań ani warunków koniecznych do ich prowadzenia. Pierwsza Deklaracja Helsińska dotycząca warunków prowadzenia badań z udziałem ludzi dotycząca wyrażenia zgody i możliwości wycofania zgody została uchwalona w 1964 r. Innym dokumentem regulacyjnym był Międzynarodowy Pakt Praw Obywatelskich i Publicznych uchwalony przez Zgromadzenie Ogólne ONZ w 1966 r. (ratyfikowany przez Polskę 3.03.1977 r.) – Deklaracja Helsińska Światowego Stowarzyszenia Lekarzy (WMA), *Etyczne zasady prowadzenia badań medycznych z udziałem ludzi [The Helsinki Declaration of the World Medical Association (WMA). Ethical Principles of Medical Research Involving Human Subjects]*, „Polski Merkuriusz Lekarski” 2014, t. 36, z. 2, s. 298–301.

u 81 pacjentów i w tym samym roku opublikowano pierwsze doniesienia z obserwacji klinicznych<sup>47</sup>.

Wyniki obserwacji i badań nad toksyczną substancją chemiczną ogłaszano od 1947 r. na posiedzeniach Krakowskiego Towarzystwa Lekarskiego, przedstawiano szereg referatów w różnych towarzystwach naukowych oraz publikowano artykuły w periodykach medycznych<sup>48</sup>.

Do badań klinicznych wykorzystano substancję przygotowaną przez Supniewskiego, nazwaną: nitrogranulogen (ówczesna nazwa chemiczna – *dwuchloro-dwuetylo-metylamina*), który był przekazywany do kliniki w postaci proszku w ampułkach, odmierzonego po 10 mg<sup>49</sup>. Środek ten rozpuszczano w 10 ml soli fizjologicznej, po czym nabierano roztwór do strzykawki w odpowiedniej dawce<sup>50</sup>. Później rozcieńczano go jeszcze bardziej, „dobierając” sól fizjologiczną do strzykawki o pojemności 20 ml. Tak przygotowany preparat podawano bezpośrednio do żyły chorego. Czasami dochodziło do podania iperytu poza żyłę (na skutek błędu człowieka lub czynników niezależnych, np. pęknięcia naczynia), co powodowało bolesne nacieki zapalne, zatory żyłne i martwicę<sup>51</sup>. Prawidłowo podany nitrogranulogen również powodował podrażnienia i zapalenia żył, co wynikało z jego właściwości parzących, więc stwierdzono, że powinno się podawać iperyt azotowy szybko – tak, aby jego bezpośredni kontakt ze śródbłonkiem naczyń był jak najkrótszy.

Podczas stosowania nitrogranulogenu opisano wiele efektów niepożądanych. Najczęstszymi były: wymioty, nudności, biegunka, gorączka, zapalenia żył, bóle głowy. Aby monitorować stan chorych podczas leczenia, często powtarzano badanie mikroskopowe krwi obwodowej. W trakcie terapii iperytem azotowym obserwowano zmniejszenie liczby białych krwinek (leukocytów i limfocytów), a w skrajnych przypadkach również spadek liczby płytek krwi, który objawiał się skazą krwotoczną oraz niemożliwymi do zahamowania krwawieniami<sup>52</sup>. Były to efekty nieodwracalnego uszkodzenia szpiku kostnego. „Przedawkowanie [nitrogranulogenu – dop. R.E.P.] lub nadmierna wrażliwość osobnicza doprowadza do zmian wstecznych, której ostateczną postacią jest wieloukładowe

47 J. Aleksandrowicz, *Uwagi dotyczące leczniczego stosowania „Iperyty azotowego” (Nitrogen Mustard, N.M.) „Przegląd Lekarski”* 1947, r. 3, nr 20, s. 679; idem, *Próby wyjaśnienia*, s. 549–550. Autorzy podali w pierwszym artykule liczbę 66 badanych osób, a w drugim, późniejszym doniesieniu liczba pacjentów wzrosła do 81.

48 J. Aleksandrowicz, A. Wolański, *Zastosowanie naskórkowej próby do określenia osobniczej leczniczej dawki iperytu azotowego*, posiedzenie Krakowskiego Towarzystwa Lekarskiego, 15.10.1947 r.; J. Aleksandrowicz, J. Blicharski, Z. Hanicki, A. Wolański, *Przypadki ziarnicy złośliwej i nowotworów złośliwych leczonych iperytem azotowym*, Krakowskie Towarzystwo Lekarskie, 18.06.1947 r.; J. Aleksandrowicz, *Przypadek siatkowico-śródbłonkowicy, dwa przypadki owrzodzeń rakowych skórnych leczonych iperytem azotowym*, Krakowskie Towarzystwo Lekarskie, 16.10.1947 r.; J. Aleksandrowicz, R. Arent, J. Spettowa, *Przypadek złośliwego nowotworu śródpięcia z przejściem na układ kostny i z objawami ucisku rdzenia leczony dwuchloro-dwuetylo-metylaminą*, Krakowskie Towarzystwo Lekarskie, 29.10.1947 r.; J. Aleksandrowicz, *Pokaz rentgenogramów nowotworów płuc leczonych dwuchloro-dwuetylo-metylaminą*, Krakowskie Towarzystwo Lekarskie, 29.10.1947 r. i inne. Por. J. Aleksandrowicz, *Lecznicze właściwości iperytu azotowego w świetle ankiety*, s. 42–45.

49 Idem, *Uwagi dotyczące*, s. 679.

50 Ibidem, s. 680.

51 Ibidem. Iperyty jest substancją toksyczną o właściwościach parzących, więc po podaniu do żył chorych uszkadzały śródbłonek naczyń, co powodowało miejscowy stan zapalny i martwicę nie tylko naczyń, lecz również okolicznych tkanek. Nitrogranulogen po zetknięciu z ludzką tkanką powodował miejscowe oparzenia odpowiadające za dramatyczne powikłania. Często, szczególnie przy stosowaniu dawek wysokich, dochodziło do krzepnięcia krwi na skutek działania iperytu na białka w krwi krążącej. Zapalenia żył, ich zarostanie oraz utrata możliwości technicznego dostępu do krwioobiegu przyczyniły się do opracowania w przyszłości nowych metod podawania leków, np. opracowanie metody zakładania portów centralnych do dużych naczyń tętniczych i żylnych.

52 W doniesieniach z badań pochodzących z różnych ośrodków opisywano takie same lub bardzo podobne objawy niepożądane, np. J. Hajman, *Iperyty azotowy*; J. Aleksandrowicz, *Uwagi dotyczące*, s. 680 i inni. Do tej pory obserwuje się podczas chemioterapii wymienione powyżej objawy uboczne.

zniszczenie czynnego szpiku<sup>53</sup>. Niestety, badacze nie opisali szczegółowo niekorzystnych objawów klinicznych zgłaszanych przez pacjentów. Informacje te byłyby dziś bardzo interesujące, ponieważ od dawna nie stosuje się nitrogranulogenu ani odpowiadającej mu substancji chemicznej w terapii ze względu na jej toksyczność<sup>54</sup>.

## 1. Ustalanie dawkowania

Jedną z kluczowych kwestii było ustalenie dawki terapeutycznej nitrogranulogenu<sup>55</sup>. Początkowo lekarze z Krakowa podawali iperyt azotowy według zaleceń badaczy amerykańskich<sup>56</sup>. W pierwszych światowych publikacjach na ten temat w 1946 r. zalecano dawkowanie 0,4 mg iperytu azotowego na 1 kg masy ciała (mc) na jedną serię leczniczą. Przy czym nie precyzowano ani definicji serii leczniczej, ani koniecznych warunków, np. czasu trwania. Była to kolejna kwestia konieczna do ustalenia.

Po pierwszych próbach klinicznych Polacy stwierdzili, że zalecana dawka może być „ryzykowna”<sup>57</sup>. Nie sprecyzowano, czego dotyczyło ryzyko. Najprawdopodobniej były to toksyczne objawy o różnym nasileniu, mogące prowadzić nawet do gwałtownej śmierci (również w trakcie podawania leku). W artykułach poddanych analizie brakuje szczegółowych opisów skarg, które zgłaszali pacjenci po podaniu leku, a tym bardziej jakichkolwiek ujęć statystycznych niepożądanego działania nitrogranulogenu. Próbowano ustalić optymalną dawkę preparatu na podstawie doświadczeń własnych i danych pochodzących z innych światowych ośrodków<sup>58</sup>.

W pierwszych miesiącach badań (1947 r.) podawano iperyt azotowy, wzorując się na zaleceniach pochodzących z zagranicznej literatury przedmiotu. Badacze z innych krajów również nie byli zgodni co do zalecanej dawki terapeutycznej. Stosowano zazwyczaj iperyt azotowy – 0,1 mg na kg mc w trzech do dziesięciu dawkach dziennych<sup>59</sup>. W trakcie zdobywania doświadczeń praktycznych lekarze z Krakowa zdecydowali, aby stosować nitrogranulogen w dawce 0,1 mg na kg mc w czterech codziennych dożylnych porcjach. Leczenie powtarzano po czterotygodniowej przerwie pod warunkiem, że pozwalała na to stan układu krwiotwórczego pacjenta<sup>60</sup>. Zaobserwowano małą rozpiętość między dawką toksyczną a terapeutyczną oraz występowanie wielu objawów niepożądanych i niepowodzeń w leczeniu (w domyśle – śmierci pacjenta). To skłoniło lekarzy do zmniejszenia ilości podawanej substancji podczas kuracji leczniczej<sup>61</sup>. Po kilkudziesięciu eksperymentalnych

53 J. Aleksandrowicz, J. Blicharski, *Odczyny narządu*, s. 223. Wieloukładowe zniszczenie szpiku prowadzi do śmierci pacjenta.

54 Pozostała w użyciu maść stosowana zewnątrznie w leczeniu chłoniaków skóry.

55 Ustalenie dawki, której korzystne działanie przeważa nad objawami ubocznymi.

56 J. Aleksandrowicz, *Uwagi dotyczące*, s. 680.

57 Ibidem, s. 679.

58 Ibidem, s. 680. Np. Jakobson podawał *Nitrogen Mustard* w postaci methyl-dwu-(beta-chloretyl) chlorowodoru aminowego w dawkach po 0,1 mg na 1 kg wagi ciała, stosując na jedno leczenie do 7 zastrzyków. Goodman stosuje trój-(beta-chloretyl) chlorowodorek aminowy po 0,1 mg na 1 kg wagi ciała, nie przekraczając 8 mg na pojedynczą dzienną dawkę. Lek podaje dożylnie codziennie lub co drugi dzień w 3–6 dawkach, nie powtarza się leczenia częściej niż po 6–8 tygodniach.

59 Idem, *Próby wyjaśnienia*, s. 549.

60 Badano poziom krwinek białych, co koreluje z uszkodzeniem szpiku kostnego. Współcześnie również wykonuje się takie badania przed podaniem leczenia cytotoksycznego.

61 Idem, *Uwagi dotyczące*, s. 679. Ustalanie dawkowania nitrogranulogenu trwało długo, do lat sześćdziesiątych XX w. w różnych krajach stosowano różne schematy terapeutyczne. Nie było ogólnoswiatowych rekomendacji ani międzynarodowych badań klinicznych wg tych samych kryteriów. Lekarz indywidualnie podejmował decy-

badaniach klinicznych lekarze stwierdzili, że leczenie iperytami azotowymi jest rzeczą trudną, wymaga doświadczenia i cierpliwości w oczekiwaniu na rezultaty<sup>62</sup>.

Aleksandrowicz pisał: „Niepowodzenia, jakie przeżywaliliśmy w toku leczenia iperytem azotowym, były następstwem nie dających się przewidzieć odczynów ustroju, zależnych od osobniczych wrażliwości na ten związek chemiczny”<sup>63</sup>. Nie każdy pacjent reagował na podanie dożylnie nitrogranulogenu w ten sam sposób, lekarze określili to zjawisko jako „wrażliwość osobnicza na środek chemiczny”<sup>64</sup>. W celu ustalenia indywidualnego dawkowania iperytu azotowego posiłkowano się autorską metodą, tzw. naskórną próbą, która bazowała na właściwościach parzących iperytu azotowego. Na odtłuszczonej skórze przedramienia pacjenta, któremu próbowano ustalić odpowiednią dawkę nitrogranulogenu, nakładano kroplę alkoholowego roztworu iperytu azotowego o stężeniach: 1%, 0,1%, 0,01%. Wynik odczytywano po 24 godzinach i w zależności od reakcji skóry na substancję parzącą ustalano indywidualną dawkę<sup>65</sup>. Jeśli zaczerwienienie występowało przy zastosowaniu 1% roztworu iperytu – stosowano pełną dawkę leczniczą, czyli cztery iniekcje po 0,1 mg na kg mc (chory otrzymywał 0,4 mg na 1 kg mc na cykl terapii). Gdy odczyn skórny występował przy mniejszych stężeniach – podawano dawki „odpowiednio mniejsze”, przy czym w publikowanym materiale nie precyzowano, co to konkretnie znaczy<sup>66</sup>.

Zabieg „naskórnej próby” stał się w klinice krakowskiej swego rodzaju procedurą postępowania przed podaniem nitrogranulogenu. Po ogłoszeniu tej metody, stosowali ją lekarze z innych ośrodków. Badacze prowadzący terapię nitrogranulogenem poza kliniką Aleksandrowicza wzorowali się na jego pracach i często powoływali się w artykułach na pionierskie publikacje zespołu krakowskiego<sup>67</sup>. W kolejnych latach wypracowano schematy dawkowania nitrogranulogenu w zależności od rodzaju schorzenia, a dawki uznane za lecznicze w Polsce były zdecydowanie mniejsze niż zalecane przez zagraniczne gremia badawcze.

## 2. Badania nad ustaleniem wskazań klinicznych do stosowania iperytu azotowego

Wiele lat trwały badania nad ustaleniem, w jakich chorobach można zastosować iperyt azotowy z korzyścią dla pacjenta. W 1947 r. lekarze z Krakowa stosowali go głównie w schorzeniach nowotworowych, jednak ich obserwacje tylko częściowo pokrywały się ze spostrzeżeniami autorów amerykańskich<sup>68</sup>. Zmniejszanie guzów i nacieków nowotworo-

zję terapeutyczną co do wielkości zastosowanej u danego pacjenta dawki leku.

62 Ibidem, s. 679.

63 Ibidem, s. 680. Autor nie wymienił rodzaju kłopotów i niepowodzeń, lecz nie można wykluczyć śmierci pacjentów w trakcie doświadczeń. Dramatyczne objawy (np. nagłe zatory i zgony) podczas podawania dużych dawek toksycznej i parzącej substancji do żył musiało działać na lekarzy deprymująco.

64 J. Aleksandrowicz, A. Wolański, *Zastosowanie naskórnej próby do określenia osobniczej leczniczej dawki iperytu azotowego*, „Przegląd Lekarski” 1948, r. 4, nr 5, s. 159. Już na posiedzeniu Krakowskiego Towarzystwa Lekarskiego 15.10.1947 r. ogłoszono sposób wykonania próby.

65 Ibidem, *Zastosowanie naskórnej próby do określenia osobniczej leczniczej dawki iperytu azotowego*, „Polski Tygodnik Lekarski” 1948, r. 4, nr 3, s. 68.

66 J. Aleksandrowicz, *Uwagi dotyczące*, s. 680.

67 O „naskórnej próbie” wspomniano często w różnych publikacjach, podkreślając jej nowatorstwo i znaczenie praktyczne w podejmowaniu decyzji terapeutycznych.

68 J. Aleksandrowicz, *Próby wyjaśnienia*, s. 549.

wych było krótkotrwałe, a po zaprzestaniu podawania nitrogranulogenu choroba powracała do stanu wyjściowego<sup>69</sup>.

Niespodziewanie zaobserwowano jednak inne interesujące efekty po leczeniu iperytem, które nie zostały wcześniej przez nikogo ogłoszone. Stwierdzono m.in., że podanie nitrogranulogenu u chorych na nowotwory, w tym ziarnicę złośliwą, powoduje działanie przeciwbólowe, które według obserwacji lekarzy utrzymywało się średnio dwa tygodnie<sup>70</sup>. Kolejnym korzystnym działaniem iperytu azotowego opisanym przez krakowskich badaczy, było ustąpienie uczucia duszności u pacjentki chorej na nowotwór płuc przebiegający z zajęciem śródpiersia. Nie wyjaśniono mechanizmu tego zjawiska, ponieważ nie stwierdzono zmniejszenia guza w zdjęciu RTG klatki piersiowej, co usprawiedliwiałoby ustąpienie objawu duszności<sup>71</sup>. Obserwowano więc u pacjentów zarówno działania toksyczne, jak i korzystne terapeutycznie, co zachęcało do prowadzenia dalszych badań.

### 3. Badania nad zmniejszaniem guzów i nacieków nowotworowych pod wpływem nitrogranulogenu

Krakowscy lekarze stwierdzili, że nitrogranulogen nie wpływa znacząco na zmniejszenie rozmiaru nacieków nowotworowych i guzów, ponieważ jest to zjawisko krótkotrwałe<sup>72</sup>. Pacjenci leczeni iperytem azotowym z powodu nowotworów płuc, u których w obrazach RTG stwierdzano zmniejszenia cienia guza podczas takiego leczenia, po śmierci byli poddawani badaniu sekcijnemu. Na podstawie tych badań, które wykonywała anatomopatolog Janina Kowalczykowa stwierdzono, że zmniejszenie guzów jest wynikiem ograniczenia stanu zapalnego i przekrwienia „w ognisku rakowym”<sup>73</sup>. Stwierdzono, że zmniejszenie guza nie koreluje z uszkodzeniami w komórkach nowotworowych, które oceniano podczas badań mikroskopowych pobranych tkanek<sup>74</sup>. Uważano więc, że zmniejszenie wielkości cienia guza w obrazie rentgenowskim jest wyrazem cofania się odczynu zapalnego, a nie zmniejszenia guza nowotworowego<sup>75</sup>. Obserwacje utwierdziły badaczy w przekonaniu, że szybkie nawroty choroby nowotworowej (ziarnicy złośliwej, guzów nowotworowych i innych) po zaprzestaniu leczenia iperytem azotowym jest spowodowane tym, że nie usuwa on przyczyny choroby<sup>76</sup>.

### 4. Badania wpływu nitrogranulogenu na węzły chłonne i czynność szpiku kostnego

W latach 1947–1949 w klinikach krakowskich zastosowano pochodną iperytu azotowego u dwustu pięćdziesięciu osób w różnych chorobach przebiegających z powiększeniem węzłów chłonnych<sup>77</sup>. Poszukując odpowiedzi na pytanie, w jaki sposób iperyt

69 Ibidem.

70 Ibidem. Najdłuższy okres działania przeciwbólowego iperytu dotyczył raka sutka z przerzutami do kręgosłupa.

71 Ibidem.

72 Ibidem.

73 Ibidem.

74 Idem, *Lecnicze właściwości iperytu azotowego w świetle ankiety*, s. 3.

75 Idem, *Próby wyjaśnienia*, s. 549.

76 Idem, *Iperyty azotowy i jego nowo poznane właściwości lecznicze*, „Przegląd Lekarski” 1950, r. 5, nr 5, s. 160.

77 J. Aleksandrowicz, J. Blicharski, A. Kostkowski, Z. Hanicki, *Kliniczne spostrzeżenia*, s. 33.

azotowy działa na komórki nowotworowe, badano szpik kostny u chorych leczonych nitrogranulogenem<sup>78</sup>. Głównym celem badań szpiku było poznanie działania pochodnych iperytu azotowego na poszczególne elementy morfologiczne krwi oraz mechanizmu powstawania pancytopenii – obniżenia liczby krwinek wszystkich układów<sup>79</sup>. W tym celu pobierano szpik przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie terapii – w określonych dniach leczenia nitrogranulogenem<sup>80</sup>. Aleksandrowicz wykorzystał swoje doświadczenie praktyczne, ponieważ wykonywał biopsje szpiku w Krakowie już w latach trzydziestych XX w.<sup>81</sup> Szpik kostny pobierano metodą Michaiła Arnikina, nakłuwając mostek<sup>82</sup>.

U pacjentów leczonych nitrogranulogenem w trakcie terapii porównywano rozmazy krwi obwodowej i szpiku podczas badań pod mikroskopem. Badacze stwierdzili, że codzienne podawanie trzech do sześciu zastrzyków z pochodną iperytu azotowego w czasie trzech do pięciu tygodni powodowało zmiany widoczne w badaniach mikroskopowych. Stwierdzono, że pod wpływem leku pojawiały się zmiany w krwinkach czerwonych, białych i w płytkach krwi, jednak po zaprzestaniu podawania preparatu często następował powrót do stanu sprzed leczenia<sup>83</sup>. Podczas tych badań zauważono też zwiększoną liczbę zniszczonych krwinek<sup>84</sup>. Na podstawie obserwacji klinicznych i badań mikroskopowych badacze wnioskowali, że spadek liczby białych krwinek we krwi obwodowej pod wpływem leczenia (objaw tak pożądanym podczas leczenia chorób nowotworowych krwi) był następstwem nie tylko zahamowania ich dojrzewania w szpiku, lecz również bezpośredniego niszczenia przez substancję chemiczną. Poza tym uważali, że nitrogranulogen wywołuje nie tylko miejscowe odczyny nazwane przez nich „reparacyjnymi” (chodziło o działanie przeciwzapalne), lecz także daje odczyn ogólny organizmu, czyli że nitrogranulogen w nieznanym sposobie stymuluje odporność<sup>85</sup>.

Kolejnym etapem badań klinicznych nad działaniem nitrogranulogenu było poznanie jego wpływu na powiększone chorobowo węzły chłonne. W tym celu wykonywano biopsje nieprawidłowych węzłów, pobrane tkanki oceniano pod mikroskopem (badanie histopatologiczne) i porównywano z mielogramem, czyli mikroskopowym

78 J. Aleksandrowicz, J. Blicharski, *Odczyn narządu*, s. 220. Wymienione badania dotyczyły jedenastu pacjentów chorych na ziarnicę złośliwą, cztery przypadki mięsaka limfatycznego i białaczki, dwa przypadki mięsaków, trzy przypadki guza śródpiersia o niewyjaśnionej naturze, jeden przypadek mięsaka kostnego, trzy przypadki pierwotnych raków płuc, jeden przypadek owrzodzenia rakowatego okolicy pachwiny, jeden przypadek nadnerczaka, jeden przypadek raka języka, dwa przypadki gruczlicy węzłów chłonnych, jeden przypadek raka macicy z przerzutami, jeden przypadek mięsaka limfatycznego uogólnionego.

79 Ibidem, s. 219.

80 Ibidem. Szpik pobierano w: 7., 14., 21., 28. dniu terapii, czyli cztery razy, co tydzień.

81 W 1946 r. Aleksandrowicz opublikował książkę na podstawie materiału badawczego uzyskanego podczas biopsji wykonywanych w Krakowie w latach 1933–1939. Na podstawie tej pracy uzyskał habilitację; J. Aleksandrowicz, *Schorzenia narządów krwiotwórczych w świetle badań bioptycznych szpiku kostnego, śledziony i gruczołów chłonnych*, Kraków 1946. Książka Aleksandrowicza była pierwszą polską publikacją na ten temat. Nazwana została w jednym z opracowań „podręcznikiem” – A.B. Skotnicki, *Historia krakowskiej hematologii*, s. 8–9.

82 Michaił Innokijentjewicz Arinkin (1875–1948) rosyjski lekarz wojskowy, profesor Akademii Medyko-Chirurgicznej w Petersburgu, członek Akademii Nauk Medycznych ZSRR. Ogłoszenie metody badania przyżyciowego szpiku (1926 r.) zrewolucjonizowało metody diagnostyczne w hematologii i wpłynęło na rozwój medycyny doświadczalnej – R.W. Gutt, *Rozwój nauk*, s. 99; E.D. Bayrd, *The Bone Marrow on Sternal Aspiration in Multiple Myeloma*, „Blood” 1948, t. 3, z. 9, s. 987–1018. Zob. sposób pobierania szpiku w latach czterdziestych i pięćdziesiątych XX w., A. Wierzbowska, *Badanie szpiku*, „Diagnostyka Laboratoryjna” 1974, t. 10, z. 5, s. 349–351; R. Machowicz, *Historia przeszczepiania szpiku w Polsce*, „Nowotwory” 2014, t. 64, z. 5, s. 460–465.

83 J. Aleksandrowicz, J. Blicharski, *Odczyn narządu*, s. 222.

84 J. Aleksandrowicz, J. Blicharski, A. Kostkowski, Z. Hanicki, *Kliniczne spostrzeżenia*, s. 33.

85 J. Aleksandrowicz, J. Blicharski, *Odczyn narządu*, s. 222.

badaniem pobranego szpiku kostnego<sup>86</sup>. Substancję podawano pacjentom w trzech do sześciu dawkach po 0,02–0,1 mg na kg mc, po czym wykonywano biopsje węzłów w celu mikroskopowego zbadania pobranego materiału<sup>87</sup>. Szpik kostny natomiast pobierano u każdego pacjenta leczonego iperytem azotowym po siedmiu, czternastu i dwudziestu jeden dniach od zakończenia leczenia. W rozmazie szpiku kostnego obserwowano zniszczone komórki, co według badaczy potwierdzało działanie cytotoksyczne iperytu na komórki szpiku oraz jego toksyczny wpływ na chromosomy<sup>88</sup>. Opisywano też zwiększoną liczbę komórek czynnej mezenchymy i histiocytołów w badanym szpiku, co interpretowano jako dowód walki organizmu z odczynem zapalnym<sup>89</sup>. Kolejnym argumentem potwierdzającym hipotezę o przeciwzapalnym działaniu nitrogranulogenu było stwierdzenie w preparatach zwiększonej liczby komórek układu siateczkowo-śródbłonkowego<sup>90</sup>.

Reasumując: w chorobach nowotworowych przebiegających z zajęciem węzłów chłonnych Aleksandrowicz obserwował pozytywny, ale krótkotrwały efekt działania iperytu azotowego. Pisał:

Mechanizm działania N.M. [Nitrogranulogenu] tłumaczono dotychczas tak jego cytotoksycznym wpływem, jak i uszkodzeniem układów chromosomalnych. Zwłaszcza w szybko dzielących się komórkach. Naszym zdaniem, tłumaczenie to winno znaleźć uzupełnienie, nasuwa się bowiem pytanie, dlaczego N.M. nie niszczy szybko namnażających się komórek w białaczkach szpikowych limfatycznych, w rakach i mięsakach, i tym samym nie leczy tych schorzeń, lecz ogranicza się przede wszystkim do zmniejszenia węzłów chłonnych zmienionych nowotworowo<sup>91</sup>.

Badacze stwierdzili, że pod wpływem nitrogranulogenu doszło do zmniejszenia bardzo powiększonych węzłów chłonnych, ale w szpiku utrzymywał się rozplam nowotworowy<sup>92</sup>. Skoro terapia iperytem azotowym nie zlikwidowała przyczyny, czyli patologicznego tworzenia komórek nowotworowych w szpiku kostnym, to nawrót choroby był kwestią czasu. Nie potrafiono wyjaśnić tego zjawiska, a jedynym logicznym uzasadnieniem zmniejszenia węzłów było przypisanie nitrogranulogenowi właściwości prze-

86 Mielogram – obraz mikroskopowy szpiku kostnego uzyskiwany przez biopsję szpiku z mostka w celu określenia odsetkowego składu komórkowego szpiku kostnego. Lekarze wykonywali badania szpiku i porównywali obraz mikroskopowy szpiku i preparatów z biopsji węzłów chłonnych (ibidem).

87 J. Aleksandrowicz, J. Blicharski, A. Kostkowski, Z. Hanicki, *Kliniczne spostrzeżenia*, s. 33.

88 Ibidem.

89 Mezenchymalne komórki macierzyste (*mesenchymal stem cells*, MSCs) – multipotencjalne komórki, które znajdują się w szpiku kostnym; są odpowiedzialne za produkcję i naprawę komórek obecnych w szpiku kostnym, m.in. tłuszcz, mięśnie; A. Uccelli, L. Moretta, V. Pistoia, *Immunoregulatory Function of Mesenchymal Stem Cells*, „*European Journal Immunology*” 2006, t. 36, s. 2566–2573; A. Tocci, L. Forte, *Mesenchymal Stem Cell: Use and Perspectives*, „*The Hematology Journal*” 2003, t. 4, z. 2, s. 92–96.

90 „Układ siateczkowo-śródbłonkowy”, w XX w. nazywany też „układem Miecznikowa” od nazwiska odkrywcy zjawiska fagocytozy, obecnie nazywany jest układem fagocytarnym. Jest to układ komórek wychodzących się z mezenchymy, fagocytów jednojądrzastych, które są ściśle powiązane z układem odpornościowym. Więcej: I. Piotrowski, K. Kulcenty, W. Suchorska, *Historia badań nad rolą zapalenia w onkologii (History of Inflammation Research in Oncology)*, „*Zeszyty Naukowe WCO*” („*Letters in Oncology Science*”) 2019, t. 16, z. 3, s. 119–124. Badania nad układem siateczkowo-śródbłonkowym prowadzono intensywnie w dwudziestolecu międzywojennym, m.in. prof. Franciszek Venulet, Henryk Gnoiński i inni. Jego funkcja i znaczenie w fizjologii człowieka było poznawane do lat siedemdziesiątych XX w.

91 J. Aleksandrowicz, *Próby wyjaśnienia*, s. 549.

92 Ibidem, s. 459, 550.

ciwzupalnych. Aleksandrowicz stwierdził więc na podstawie prowadzonych badań, że nitrogranulogen działa najskuteczniej w pierwotnych i wtórnych zapaleniach węzłów chłonnych.

Badania kliniczne prowadzone w Krakowie potwierdziły również, że zastosowanie iperytu azotowego wpływa na skuteczność działania radioterapii w leczeniu chorób nowotworowych<sup>93</sup>.

## 5. Badania nad działaniem przeciwwzupalnym nitrogranulogenu

Szczególnie interesującym objawem, który zaobserwowali lekarze w Krakowie podczas leczenia iperytem, było szybsze gojenie różnego rodzaju ran (odleżyn, nacieków nowotworowych, ran po naświetlaniach promieniami Roentgena itp.). Odkrycie było dziełem przypadku<sup>94</sup>. Pacjent skierowany na leczenie nitrogranulogenem z powodu nowotworu kręgosłupa z porażeniami nerwów po zastosowaniu iperytu doznał olbrzymiej poprawy klinicznej – m.in. ustąpiły ubytki neurologiczne, czyli porażenia nerwów, i niedowład mięśni. Guz nowotworowy okazał się ropniem gruczłowym kręgosłupa, który pod wpływem leczenia perforował, opróżniając zawartość. Wyciek ropy spowodował ustąpienie ucisku na nerwy i wycofanie porażenia<sup>95</sup>. Kolejnym przypadkiem, który być może przesądził o wieloletnich pracach zespołu Aleksandrowicza, było zastosowanie iperytu azotowego u pacjentki z poprzecznym porażeniem rdzenia kręgowego w przebiegu choroby nowotworowej kręgowców piersiowych. Po zastosowaniu u niej nitrogranulogenu nie stwierdzono poprawy neurologicznej, lecz zupełnie niespodziewanie doszło do gojenia przewlekłych owrzodzeń i zakażonych ran<sup>96</sup>. Rany i odleżyny pokryły się naskórkiem w ciągu siedmiu do dziesięciu dni, co było spektakularnym zjawiskiem. Poza tym u chorej całkowicie ustąpiły przewlekłe dolegliwości bólowe. Poszukując przyczyny obserwowanej reakcji, Aleksandrowicz wykonał biopsję szpiku kostnego i jego ocenę histopatologiczną. Na podstawie tych badań stwierdził po raz kolejny, że iperyt pobudza mezenchymę, co według niego wyjaśniało działanie przeciwwzupalne i przeciwbólowe nitrogranulogenu<sup>97</sup>. Poszukiwania wyjaśnienia mechanizmu działania przeciwwzupalnego tej substancji stały się na kilka lat głównym nurtem badań dla zespołu Aleksandrowicza. W 1947 r. było to nowe spostrzeżenie kliniczne, nieogłoszone dotychczas w publikacjach naukowych na świecie, dlatego Aleksandrowicz chętnie prezentował swoje tezy w trakcie konferencji i na spotkaniach naukowych.

Zastanawiano się, czy obserwowany efekt terapeutyczny wynikał z działania miejscowego (określano to zjawisko mianem „odczynu organizmu”), czy też innych – ogół-

93 J. Aleksandrowicz, J. Blicharski, A. Kostkowski, Z. Hanicki, *Kliniczne spostrzeżenia*, s. 33. Pisano, że powoduje „uwrażliwienie na promieniowanie X”.

94 J. Aleksandrowicz, *O nowych właściwościach dwuchloro-dwuetylo-metylaminy (działanie przyspieszające zabliznianie się ran powłok)*. *Doniesienie tymczasowe I*, „Polski Tygodnik Lekarski” 1948, r. 3, nr 10, s. 298–300; idem, *Lecznicze właściwości iperytu azotowego w świetle*, s. 3.

95 Ibidem.

96 Idem, *O nowych właściwościach dwuchloro-dwuetylo-metylaminy*, s. 298. Leczenie owrzodzeń troficznych u chorych unieruchomionych przez kilka lat (z powodu chorób przewlekłych, urazów, porażen) są bardzo trudne. W latach czterdziestych nie dysponowano możliwościami skutecznej terapii w takich przypadkach, więc poprawa i gojenie u opisanego pacjenta z pewnością budziły emocje. Nie może dziwić entuzjazm w podjęciu badań nad tym zjawiskiem.

97 Ibidem, s. 298–300. Stwierdził to zjawisko u 9 osób. Mezenchyma to tkanka łączna zarodkowa, galaretowata, z komórkami gwiaździstymi, z której powstają rozwojowo inne tkanki: łączna, mięśniowa.

noustrojowych działań<sup>98</sup>. Stosując iperyt azotowy w leczeniu ran i owrzodzeń badacze prowadzili dokumentację wizualną, a zdjęcia dołączali do publikowanych artykułów. Przedstawili m.in. dobre efekty leczenia oparzeń męskich narządów płciowych, które były skutkiem radioterapii (naświetlań leczniczych) z powodu raka prącia<sup>99</sup>. Poza tym opisali przypadek pacjenta z rakiem języka, u którego obrzęk tkanek gardła uniemożliwiał przyjmowanie pokarmu. Po zastosowaniu iperytu azotowego objawy te ustąpiły, a remisja choroby trwała trzy miesiące, co zdaniem lekarzy uchroniło chorego od śmierci głodowej<sup>100</sup>. Badacze nie zdołali wówczas wytłumaczyć mechanizmu obserwowanego zjawiska i pisali jedynie: „Iperyty azotowy wywiera jakiś nieswoisty wpływ, przyspieszający ustępowanie klinicznych objawów zapalenia”<sup>101</sup>.

W Krakowie prowadzono też prace zespołowe, multidyscyplinarne w badaniu właściwości leczniczych pochodnych iperytu azotowego. Julian Aleksandrowicz wraz z Janiną Kowalczykową (anatomopatolog), Stefanem Śłopkiem (bakteriolog i immunolog) i Stanisławem Legeżyńskim (bakteriolog i immunolog) podjął badania nad zastosowaniem iperytu azotowego w trudno gojących się ranach i stanach wymagających – jak określili badacze – stymulacji sił odpornościowych ustroju<sup>102</sup>. Iperyty azotowy podawano dożylnie w dawce od 0,1 do 0,3 mg na kg mc w jednym okresie leczenia (pacjent ważący 60 kg otrzymywał 6 do 12 mg nitrogranulogenu). Dawka jednorazowa wynosiła od 0,02 do 0,05 mg na kg mc i była powtarzana kilka razy w odstępach dwudziestu czterech godzin. W niektórych przypadkach powtarzano leczenie iperytem po czterech lub dwudziestu ośmiu dniach<sup>103</sup>. Zaobserwowano, że po podaniu dożylnym nitrogranulogenu ustępowało przekrwienie i obrzęk zapalny, zmniejszał się ból i pojawiała się żywa tkanka ziarninująca, która zapoczątkowywała proces gojenia. Iperyty azotowy stosowano szczególnie często jako leczenie z wyboru w przypadkach niereagujących pozytywnie na inne formy leczenia, np. w wysiękowym zapaleniu opłucnej i gruźliczym zapaleniu otrzewnej<sup>104</sup>. We wspomnianych przypadkach obserwowano wchłonięcie wysięku zapalnego w ciągu kilku dni (zniknął płyn w opłucnej, w płucach), normowały się parametry stanu zapalnego w badaniu krwi chorych, a zdrowie szybko ulegało poprawie.

Obserwowane zjawiska skłoniły badaczy do podjęcia doświadczeń na zwierzętach. Zakażano paciorkowcem (bakteria *streptococcus*) świnki morskie i badano wpływ iperytu azotowego na przebieg choroby. Zakażone zwierzęta w większości ginęły, natomiast grupa otrzymująca iperyty azotowy – żyła mimo zakażenia. Obserwacje doprowadziły do wniosków, że działanie nitrogranulogenu pobudza odporność organizmu i wspomaga działanie antybiotyków<sup>105</sup>.

98 J. Aleksandrowicz, J. Blicharski, *Odczyn narządu krwiotwórczego*, s. 223.

99 Ibidem.

100 Był to czas ograniczonych możliwości leczenia dożylnego, nie znano żywienia pozajelitowego, dlatego kwestia przyjmowania pokarmów przez chorych miała w terapii podstawowe znaczenie.

101 J. Aleksandrowicz, J. Blicharski, A. Kostkowski, Z. Hanicki, *Kliniczne spostrzeżenia*, s. 33.

102 Ibidem; J. Aleksandrowicz, *O nowych właściwościach dwuchloro-dwuetylo-metylaminy*, s. 298–300.

103 Ibidem. Najprawdopodobniej w przypadku, kiedy dotychczasowa terapia nie przyniosła spodziewanych efektów.

104 J. Aleksandrowicz, J. Blicharski, S. Legeżyński, S. Śłopek, J. Kowalczykowa, *Nowe możliwości leczenia*, s. 482.

105 Ibidem, s. 485.

## 6. Badania nad zastosowaniem iperytu azotowego w leczeniu gruźlicy

Szczególne miejsce w badaniach nad właściwościami leczniczymi nitrogranulogenu zajmowały prace nad jego zastosowaniem w leczeniu gruźlicy. Obserwacje i prace badawcze prowadzono w Polsce przez wiele lat w różnych zespołach badawczych i ośrodkach. Zostaną one przedstawione w odrębnym artykule<sup>106</sup>.

### Badania nad działaniem nitrogranulogenu prowadzone w różnych ośrodkach i specjalnościach medycznych

U schyłku lat czterdziestych i na początku pięćdziesiątych XX w. rosło zainteresowanie lekarzy stosowaniem iperytu azotowego w leczeniu różnych schorzeń. Podejmowano próby terapii nie tylko w ośrodkach akademickich, lecz również w szpitalach miejskich i powiatowych.

W latach 1947–1952 badano np. przydatność nitrogranulogenu w leczeniu różnych chorób w wielu klinikach Uniwersytetu Jagiellońskiego. W I Klinice Chorób Wewnętrznych UJ (kierownikiem był wówczas Leon Tochowicz)<sup>107</sup> od czerwca 1947 do października 1949 r. leczono iperytem azotowym pięćdziesięciu jeden chorych, głównie ze wskazań onkologicznych<sup>108</sup>. Nitrogranulogen do badań pochodził z tego samego źródła, które zaopatrywało zespół Aleksandrowicza<sup>109</sup>. Substancja, opisywana przez badaczy jako „chlorowodorek 2-chloro-2-etylo-metylaminy”, stosowana była w dawkach od 0,05 do 0,1 mg na kg mc. Terapia trwała zazwyczaj sześć dni. Ilość podanego iperytu azotowego na jedną serię leczniczą oscylowała średnio w granicach 30 mg substancji. Proszek iperytu azotowego rozpuszczano w dużej ilości soli fizjologicznej (NaCl 0,9), lek podawano za każdym razem w inne naczynia żyłne<sup>110</sup>. Wszystkie opisane działania można uznać za prewencyjne z powodu opisanego wcześniej toksycznego działania nitrogranulogenu na śródbłonek naczyń, po to, aby uniknąć wystąpienia zakrzepowego zapalenia żył. Wnioski z badań były tożsame z obserwacjami innych badaczy. Stwierdzono, że w białaczkach przewlekłych iperyt wywołuje nieznaczne i krótkotrwałe działanie oraz niewielkie zmniejszenie węzłów chłonnych, potwierdzono też jego działanie przeciwbólowe<sup>111</sup>. Ustalono, że dawką bezpieczną dla pacjentów jest stosowanie 0,1 mg na kg mc nitrogranulogenu w czterech do sześciu dozach w odstępach jed-

106 J. Aleksandrowicz, J. Blicharski, M. Lewy, R. Misiaczek, A. Wolański, *Wyniki prób leczenia gruźlicy płuc iperytem azotowym*, „Przegląd Lekarski” 1948, r. 4, nr 20, s. 645; J. Aleksandrowicz, J. Blicharski, S. Legeżyński, S. Śłopek, J. Kowalczykowska, *Nowe możliwości leczenia*, s. 486; J. Aleksandrowicz, Z. Grabczyńska, I. Gutmanowa, B. Kukła, J. Józwa, T. Mucha, J. Pachońska, *Wpływ iperytu azotowego na ustępowanie porażen w gruźliczym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych leczonych Streptomycyną*, „Polski Tygodnik Lekarski” 1949, r. 4, nr 40, s. 1182 i inne.

107 Leon Tochowicz (1897–1965), internista, kardiolog, określany jako twórca „krakowskiej szkoły kardiologicznej”, trzykrotny rektor Akademii Medycznej w Krakowie.

108 M. Pietrzyk, *Wyniki leczenia ziarnicy złośliwej oraz schorzeń nowotworowych iperytem azotowym (z I Kliniki Chorób Wewnętrznych w Krakowie, kierownik – Leon Tochowicz)*, „Patologia Polska” 1950, r. 1, nr 3–4, s. 427; Podano nitrogranulogen „w 8 przypadkach ziarnicy złośliwej, 4 przypadkach białaczek, 2 przypadkach siatkowicy, w 37 schorzeniach rakowych” (nazwy stosowane w latach czterdziestych XX w.), czyli różnego rodzaju procesach nowotworowych.

109 Ibidem, s. 428.

110 Ibidem.

111 Ibidem, s. 457.

nodniowych. W celu monitorowania stanu pacjentów i zapobiegania powikłaniom, często wykonywano morfologię krwi i oznaczano poziom białych krwinek<sup>112</sup>. W ramach prewencji podawano też roztwory żelaza lub preparaty witaminowe i wątrobowe<sup>113</sup>. Jeśli wystąpiły uporczywe wymioty – zmniejszono dawkę lub opóźniono podanie kolejnej.

Były to pierwsze zalecenia przeciwdziałania objawom ubocznym, występującym podczas chemioterapii chorób nowotworowych, które w swoim ogólnym założeniu nie zmieniły się do dnia dzisiejszego.

Prace kliniczne prowadzone w I Klinice Chorób Wewnętrznych UJ potwierdziły, że iperyt azotowy powoduje zmniejszenie guzów i poprawę apetytu. Nie obserwowano poprawy po stosowaniu nitrogranulogenu w ostrych białaczkach i szpiczakach, ale uzyskiwano ją w większości przypadków ziarnicy złośliwej. Była co prawda krótkotrwała – od sześciu do siedmiu tygodni – ale dawała nadzieję na opracowanie skutecznej metody leczenia<sup>114</sup>. Ważnym spostrzeżeniem było uzyskanie dobrych efektów leczniczych przy leczeniu skojarzonym, czyli stosowaniu iperytu azotowego i jednoczesnym naświetlaniu promieniami Roentgena<sup>115</sup>.

Nitrogranulogen stosowano również w Łodzi, w Oddziale Wewnętrznym szpitala miejskiego. Jakub Hajman w latach 1947–1949 prowadził badania kliniczne u stu osób<sup>116</sup>. Początkowo używał nitrogranulogenu, podobnie jak Aleksandrowicz, wzorując się na doniesieniach zagranicznych, w dawkach od 0,1 do 0,2 na kg mc, lecz od 1949 r. zmniejszył je do połowy<sup>117</sup>. W publikacjach opisał działania niepożądane: zapalenie żył, ich zarostanie lub zakrzepy. W celu uniknięcia powikłań stosował szybkie wlewy dożylnie iperytu w dużym rozcieńczeniu<sup>118</sup>. Całkowita dawka nitrogranulogenu podawanego pacjentowi w trakcie kuracji nie przekraczała 100 mg. Obserwował też u leczonych pacjentów wymioty i niechęć do jedzenia. Po wieloletnich badaniach lekarz potwierdził większość spostrzeżeń ogłaszanych przez zespół Aleksandrowicza, m.in. o tym, że nitrogranulogen działa przeciwbólowo oraz hamująco na układ białokrwinkowy<sup>119</sup>. Badacz zaobserwował również, że w przewlekłych białaczkach szpikowych działanie iperytu jest natychmiastowe (zmniejszenie liczby krwinek białych we krwi obwodowej następuje w krótkim czasie), lecz efekt jest krótkotrwały<sup>120</sup>. Stosując iperyt azotowy w ostrej białaczce, nie uzyskał poprawy, natomiast w terapii białaczki limfatycznej przewlekłej – uzyskane wyniki były podobne do uzyskiwanych podczas stosowania promieni Roentgena. Wnioski z jego obserwacji klinicznych potwierdzały doniesienia innych badaczy<sup>121</sup>.

112 Ibidem.

113 Ibidem, s. 428.

114 Ibidem, s. 429.

115 Ibidem.

116 J. Hajman, *Iperyty azotowy i jego zastosowanie*, s. 3. Stosował nitrogranulogen w: ostrej białaczce limfatycznej, białaczce limfatycznej przewlekłej, białaczce szpikowej przewlekłej, w półpaścu, astmie, zapaleniu oskrzeli, w gruźlicy węzłów chłonnych, w ziarnicy złośliwej, zapaleniu wysiękowym opłucnej, gościu stawowym, w różnych nowotworach złośliwych, gruźlicy kręgosłupa, gruźlicy stawu biodrowego, w zapaleniu szpiku kostnego, w przewlekłym zapaleniu migdałków z wadą serca i w odleżynach. Są to nazwy chorób, które używano w omawianej epoce. Nie było jeszcze międzynarodowej i wspólnej klasyfikacji chorób hematologicznych.

117 Ibidem, s. 4.

118 Autor powołał się na osiągnięcia radzieckiej medycyny, pisząc, że Rosjanie wstrzykiwali iperyt pod ciśnieniem i przepłukiwali żyły solą fizjologiczną.

119 Ibidem, s. 3.

120 Ibidem, s. 4.

121 Ibidem, s. 4. Leczenie półpaśca iperytem przebiegało następująco: chory otrzymywał cztery razy iniekcję 1 mg iperytu co drugi dzień. Pacjenta wypisano ze szpitala w stanie całkowitego wyleczenia – J. Horodeński, *Leczenie półpaśca*, „Przegląd Lekarski” 1950, r. 6, nr 3, s. 77–79.

Również Hajman zaobserwował działanie sugerujące właściwości przeciwzapalne iperytu azotowego. Po zastosowaniu nitrogranulogenu zyskał poprawę kliniczną – ustąpienie objawów duszności – u pacjentki leczonej z powodu astmy oskrzelowej. Używał jednorazowe dawki substancji: 4 mg i 1 mg co drugi dzień<sup>122</sup>.

Jakub Hajman stosował iperyt azotowy u pacjentów chorych na gruźlicę przebiegającą z zajęciem węzłów chłonnych i uzyskał zmniejszenie ich rozmiarów u wszystkich chorych. Poza tym odnotował dobre efekty w leczeniu ziarnicy złośliwej, co było spostrzeżeniem sprzecznym w stosunku do obserwacji ogłoszonych przez zespół Aleksandrowicza. W tym schorzeniu lekarz stosował nitrogranulogen w dawce wynoszącej średnio 40 do 50 mg (czasami do 90 mg). Badał wpływ dawki iperytu na zachowanie elementów morfologicznych krwi i stwierdził, że podczas stosowania dużych dawek następowało znaczne zmniejszanie liczby krwinek białych w rozmazie krwi. Jego badania potwierdziły poza tym, że działanie nitrogranulogenu na krew jest podobne do promieni Roentgena.

Podobnie jak zespół Aleksandrowicza, nie zaobserwował skutecznego i długotrwałego wpływu nitrogranulogenu na leczenie złośliwych nowotworów. Wyraził pogląd, że nitrogranulogen jest środkiem o dużych możliwościach leczniczych, natomiast jego wadą jest duża toksyczność<sup>123</sup>.

W Klinice Neurologicznej UJ prof. Edmund Brzezicki oraz Józef Horodeński z Oddziału Neurologiczno-Psychiatrycznego Szpitala Św. Łazarza stosowali nitrogranulogen w chorobach niereagujących na inne metody leczenia, m.in. w zapaleniu nerwów obwodowych, w niedowładach kiłowych, w trudno gojących się ranach i odleżynach<sup>124</sup>. Stosowano tam nitrogranulogen w dawkach 0,01 do 0,02 mg na kg mc, powtarzając iniekcje dwa do pięciu razy<sup>125</sup>. Sporządzono analizę statystyczną, która wykazała skuteczność działania iperytu azotowego u leczonych pacjentów: w 34,5% przypadków zaobserwowano znaczną poprawę, w 7,3 % – małą poprawę, a brak poprawy u 5,4%. Nawrót choroby wystąpił w 12,7% przypadków<sup>126</sup>. We wnioskach końcowych badacze stwierdzili, że iperyt powoduje pobudzenie tkanki nerwowej oraz działa przeciwobrzękowo, co skutkuje cofaniem niedowładów i porażen<sup>127</sup>.

Ciekawe obserwacje dotyczyły leczenia półpaśca, ponieważ iperyt wyraźnie zmniejszał dolegliwości bólowe u pacjentów<sup>128</sup>. Aleksandrowicz w 1952 r., sporządzając podsumowanie badań polskich lekarzy, stwierdził, że w przypadku leczenia tego schorzenia nitrogranulogen wykazywał największą skuteczność<sup>129</sup>.

122 Hajman opisał przypadek pacjentki chorej na astmę oskrzelową i zapalenie pęcherzyka żółciowego, u której po leczeniu iperytem azotowym wszelkie dolegliwości całkowicie ustąpiły.

123 J. Hajman, *Iperyty azotowy i jego zastosowanie*, s. 1–17.

124 J. Aleksandrowicz, J. Horodeński, *Iperyty azotowy w leczeniu schorzeń układu nerwowego*, „Przegląd Lekarski” 1950, nr 4, s. 97–104; lidem, *Nitrogranulogen (Nitrogen Mustard) in the Treatment of Diseases of Nervous System*. „Bulletin de l’Akademie Polonaise des Sciences et des Lettres. Classe de Medicine” 1949, s. 230–231; M. Jarema, *Kliniczne spostrzeżenia nad działaniem iperytu azotowego w zaburzeniach troficznych po uszkodzeniach nerwów obwodowych*, „Przegląd Lekarski” 1949, r. 5, nr 8, s. 265–267.

125 lidem, *Iperyty azotowy*, s. 98.

126 J. Aleksandrowicz, *Lecznicze własności iperytu azotowego*, „Nowiny Lekarskie” 1950, nr 17–18, s. 268.

127 Por. M. Jarema, *Pierwsze próby*; J. Horodeński, *Leczenie półpaśca*, s. 77–79.

128 Neuralgia w półpaścu jest bardzo silna, bóle często wyprzedzają pojawienie się zmian skórnych o kilka dni.

129 Ibidem, s. 77–79.

Nitrogranulogen stosowano również w schorzeniach jamy ustnej<sup>130</sup>. Zabiegi w jamie ustnej są obciążone dużym ryzykiem wystąpienia powikłań zapalnych, dlatego doniesienia o przeciwwzapalnych możliwościach iperytu azotowego musiały zwrócić uwagę stomatologów. W Oddziale Stomatologicznym Państwowego Szpitala Klinicznego w Krakowie podawano nitrogranulogen w dawce 0,1 mg na dzień na kg mc, dwa do czterech razy w odstępach dwudziestu czterech godzin. Wskazaniami do terapii iperytem był np. ból po usunięciu zęba, zapalenie okostnej, zapalenie przyzębia i pozapalny obrzęk twarzy. Stwierdzono, że nitrogranulogen uśmierza ból do czterdziestu ośmiu godzin od zastosowania oraz hamuje objawy zapalne<sup>131</sup>.

Iperyty azotowy stosowano również w schorzeniach okulistycznych, a szczególnie interesujące były korzystne efekty po zastosowaniu tej substancji w leczeniu zapalenia nerwu wzrokowego. Eksperymentalne leczenie zastosowano w Klinice Okulistycznej UJ (Marian Wilczek, Krystyna Klemańska i Adam Musiał)<sup>132</sup>. Prof. Marian Wilczek pisał: „Zadziwiające jest działanie tego leku w niektórych beznadziejnych przypadkach zaniku oraz w niektórych zapaleniach n. wzrokowego”<sup>133</sup>.

Kolejne wskazania lecznicze do zastosowania nitrogranulogenu obejmowały tzw. choroby kobiece. Stosowano nitrogranulogen w chorobach narządu rodowego – zapaleniu przydatków, naciekach zapalnych zlokalizowanych w przymaciczu i w innych schorzeniach ginekologicznych<sup>134</sup>. Z treści ankiet wypełnionych przez personel medyczny wynikało, że stosowanie iperytu azotowego w chorobach zapalnych związanych z ginekologią i położnictwem skracało pobyt pacjentek w szpitalu<sup>135</sup>.

Badano również wpływ iperytu na procesy metaboliczne. Jerzy Adamczyk w I Klinice Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Wrocławskiego (ówczesny kierownik: Edward Szczeklik) badał wpływ związku „methyl-bis-beta-chlorethyl-amina” na poziom cukru we krwi, przy czym nie stwierdzono takiego wpływu<sup>136</sup>.

Prace nad iperytem azotowym w terapii różnych chorób prowadzono także w Łodzi, Warszawie, Wrocławiu, Gdańsku, Rzeszowie, Ostrołce i innych ośrodkach. W klinikach chirurgicznych Gdańska i Wrocławia stosowano nitrogranulogen w leczeniu martwicy skóry występującej po oparzeniach i powstałych po naświetlaniu promieniami Roentgena. Zauważono, że przyspiesza on ziarninowanie i gojenie przewlekłego stanu zapalnego ran.

130 M. Górzanka, *Nitrogranulogen w schorzeniach jamy ustnej*, „Przegląd Lekarski” 1950, r. 4, nr 15–16, s. 708–709; eadem, *Iperyty azotowy (nitrogranulogen) w lecznictwie ogólnym i próby jego stosowania w schorzeniach jamy ustnej*, „Czas Stomatologii” 1952, r. 5, nr 3, s. 66–70.

131 J. Aleksandrowicz, *Sprawozdanie z II Międzynarodowego Zjazdu*, s. 244–247.

132 Idem, *Lecznice właściwości iperytu azotowego (na podstawie ankiety [...])*, s. 917 – tam adresy i nazwy klinik, oddziałów i szpitali, w których stosowano nitrogranulogen.

133 K. Wiśniewska, *Iperyty azotowy w walce ze schorzeniami oczu*, „Problemy” 1950, r. 6, nr 1, s. 65.

134 Przymacicz – termin anatomiczny. W dużym uproszczeniu to przestrzeń pomiędzy otrzewną wysięlającą macicę, jajniki i jajowody, w której to przestrzeni często dochodzi do zbierania się płynów zapalnych i innych treści patologicznych.

135 M. Wilczek, *Próby zastosowania nitrogranulogenu w schorzeniach ocznych*; A. Musiał, K. Klemańska, *Doniesienie tymczasowe o 20 przypadkach*; i idem, *Doniesienie o czterdziestu przypadkach zapalnych schorzeń oczu leczonych iperytem azotowym*, „Przegląd Lekarski” 1950, r. 6, nr 5, s. 169–171; I. Filipkowska, A. Konstantynowicz, *Próby zastosowania nitrogranulogenu w ginekologii*, „Przegląd Lekarski” 1949, r. 5, nr 15–16, s. 481–483; S. Banach, *Rola iperytu w leczeniu zapaleń ginekologicznych*, „Przegląd Lekarski” 1952, r. 8, nr 6, s. 176–177; Z. Chelchowska, *Wyniki stosowania iperytu azotowego przed napromieniowaniem raków części pochwowej macicy (doniesienie tymczasowe)*, [w:] *Streszczenie referatów na VI Zjazd Przeciwrakowy*, Kraków 1952, s. 21–22.

136 J. Adamczyk, *Wpływ iperytu azotowego na poziom cukru we krwi*, „Przegląd Lekarski” 1950, r. 6, nr 15–16, s. 552–562.

Stosowano w tych przypadkach 0,1 mg nitrogranulogenu na jedną dawkę. Podkreślano też dodatkowe zalety terapii tym środkiem, a były nią: niska cena i dostępność substancji, którą produkowano w kraju<sup>137</sup>.

Na początku lat pięćdziesiątych XX w. iperyt azotowy stosowano w szpitalach miejskich, powiatowych i sanatoriach, głównie w celu uzyskania działania przeciwzapalnego. W szpitalu w Łęczycy leczono nim choroby zakaźne, tj. dur brzuszny i promienicę<sup>138</sup>. Stosowano go też w chorobach zapalnych stawów, chorobach reumatycznych, w chorobach wirusowych, np. mononukleozie zakaźnej czy w wirusowym zapaleniu płuc lub astmie oskrzelowej<sup>139</sup>.

W Powiatowej Poradni Skórno-Wenerologicznej w Grodkowie i Szpitalu Powiatowym w Niemodlinie stosowano nitrogranulogen w chorobach skóry. Leczono tam czternastu pacjentów z chorobami skóry o podłożu alergicznym; w pięciu przypadkach leczono łuszczycę oraz w jednym przypadku – chorobę posurowiczą<sup>140</sup>. Nitrogranulogen rozpuszczano w roztworze soli fizjologicznej i podawano dożylnie codziennie lub co drugi dzień przez 10 dni. Stosowano ciekawe rozwiązania techniczne – mieszano w strzykawce krew pacjenta z rozpuszczonym lekiem. Metodę tę stosowano najprawdopodobniej w celu złagodzenia objawów toksycznych, lecz nie można wykluczyć, że badano w ten sposób, czy krew pacjenta pod wpływem leku nie ulegnie szybkiemu krzepnięciu<sup>141</sup>. Podawano nitrogranulogen w dawce jednorazowej, bez względu na masę ciała. Pierwszego dnia było to jednorazowo 0,75 mg nitrogranulogenu, następne dawki zawierały po 0,25 mg leku (dawki dla osób dorosłych). Wysokość dawki lekarze ustalali indywidualnie, według „oddziaływania ustroju”<sup>142</sup>. Przed leczeniem i po leczeniu badano morfologię krwi oraz oceniano obraz rozmazu krwi obwodowej. Codziennie porównywano też stan skóry. Zazwyczaj pozytywny efekt występował już po jednym cyklu terapii. Jeśli nie uzyskano poprawy – leczenie powtarzano dwu- lub trzykrotnie. W podsumowaniu badań klinicznych w 1951 r. stwierdzono, że nitrogranulogen stosowany w dawkach 0,75 mg i 0,25 mg wpływa leczniczo na alergiczne choroby skóry. Zmiany skórne cofały się lub ulegały poprawie. W chorobach dermatologicznych stosowano mniejsze dawki niż zalecane w leczeniu chorób nowotworowych, co według badaczy pozwoliło uniknąć istotnych objawów ubocznych<sup>143</sup>. Badacze w podsumowaniu prac stwierdzili, że działanie iperytu należy tłumaczyć właściwościami przeciwzapalnymi i odczulającymi<sup>144</sup>.

W latach 1947–1952 stosowano nitrogranulogen u ludzi i prowadzono doświadczenia z udziałem zwierząt. Zaznaczyć należy, że nie służyły one wstępnym badaniom warunkującym dopuszczalność badań substancji z udziałem pacjentów. Często wykonywano je

137 J. Aleksandrowicz, *Lecznicze właściwości iperytu azotowego (na podstawie ankiety [...])*, s. 917.

138 Ibidem, s. 918.

139 Ibidem.

140 A. Migdał, H. Kałużyński, *Próby leczenia chorób alergicznych skóry nitrogranulogenem*, „Polski Tygodnik Lekarski” 1952, r. 7, nr 41, s. 1278. Choroba posurowicza – reakcja organizmu na obcogatunkową surowicę (lub lek) podaną w celu uodpornienia czynnego.

141 Nitrogranulogen jako substancja toksyczna i parząca mogła powodować koagulację białek krwi. Do dzisiaj można spotkać opisy, że iperyt azotowy powodował krzepnięcie krwi, np. T. Kubaczyk, *Broń chemiczna*, s. 37.

142 A. Migdał, H. Kałużyński, *Próby leczenia chorób alergicznych*, s. 1281. W artykule nie wyjaśniono znaczenia tego sformułowania, najprawdopodobniej było ono tożsame ze znaczeniem „naskórnej próby” – J. Aleksandrowicz, J. Wolański, *Zastosowanie naskórnej próby*, s. 159.

143 Nie stwierdzili po stosowaniu nitrogranulogenu zapalenia wątroby ani uszkodzenia układu krwiotwórczego.

144 A. Migdał, H. Kałużyński, *Próby leczenia chorób alergicznych*, s. 1281.

później, w celu poszukiwania mechanizmów działania nitrogranulogenu lub potwierdzenia zjawisk obserwowanych podczas leczenia ludzi. Wyniki eksperymentów z udziałem zwierząt i wnioski płynące z tych badań były odmienne.

W Zakładzie Anatomii Patologicznej Uniwersytetu Wrocławskiego Zygmunt Albert badał, czy podanie iperytu azotowego myszom wpłynie na proces wszczepiania do ich organizmów komórek nowotworowych. Iperyty azotowy podawano zwierzętom doświadczalnym, a następnie zaszczepiano im komórki nowotworowe. Próbowano ocenić w ten sposób, czy iperyt wpłynie prewencyjnie na zachorowanie zwierząt na wszczepiony nowotwór<sup>145</sup>. Paradoksalnie, u myszy, które otrzymały iperyt „profilaktycznie” (z założeniem ochrony przed wszczęciem nowotworu), komórki mięsaka rozwijały się szybciej, a agresywny przebieg procesu nowotworowego prowadził do śmierci zwierząt. Stwierdzono poza tym, że myszy z grupy kontrolnej, którym nie podano nitrogranulogenu, a również wszczepiono nowotwór – żyły dłużej. Na tej podstawie badacze stwierdzili, że iperyt azotowy obniża naturalne obronne siły organizmu zwierzęcia<sup>146</sup>. Były to wnioski przeciwstawne do ogłaszanych przez Aleksandrowicza:

W próbach zapobiegawczego podawania nitrogranulogenu hipoteza Aleksandrowicza wydaje się być sprzeczna z naszymi wynikami, gdyż w tym przypadku obciążenie nowotworu nie malała w porównaniu z grupą kontrolną, ale przeciwnie, nastąpił gwałtowny wzrost mięsaka<sup>147</sup>.

Autorzy badań przypuszczali, że powiększanie się nowotworu mimo podawania nitrogranulogenu potwierdza tezę, że działanie związków iperytowych nie polega wyłącznie na uszkodzeniu chromosomów i wpływie na podział komórkowy. „Należy sądzić, że wchodzi tu w grę jeszcze inne, dotychczas niewyjaśnione czynniki”<sup>148</sup>. Zygmunt Albert zauważył, że iperyt azotowy wywoływał powstanie nowotworów u myszy doświadczalnych<sup>149</sup>. Gdy ogłoszono wyniki badań, na łamach prasy lekarskiej wywiązała się polemika między Aleksandrowiczem a Albertem, w której badacze komentowali uzyskane przez siebie wyniki badań, konkludując o odrębności między organizmem człowieka i zwierząt oraz konieczności dalszych prac nad obserwowanymi zjawiskami<sup>150</sup>. Aleksandrowicz, podsumowując swoje badania, pisał:

Należy stwierdzić, że w lecznictwie stosuje się na wielką skalę wiele związków, które mają właściwości rakotwórcze nie tylko dla zwierząt, ale również dla człowieka. Mimo to, środki te są nadal z powodzeniem stosowane i należy wątpić, aby np. rozmaite postacie energii promiennej, przetwory hormonowe, przetwory smoły

145 Badania nad możliwością „przeszczepiania chorób nowotworowych” w celu badaniu etiologii tych chorób prowadzono już od XIX wieku. Były szczególnie popularne w dwudziestoleciu międzywojennym.

146 Z. Albert, M. Brojakowska, *Wpływ nitrogranulogenu*, s. 972.

147 Ibidem.

148 Ibidem. Nie odkryto jeszcze helisy DNA oraz mechanizmu alkilacji, powodującego zmiany w DNA komórek nowotworowych przez zmianę białek.

149 J. Aleksandrowicz, *Lecznicze właściwości iperytu azotowego (na podstawie ankiety [...])*, s. 922.

150 Idem, *Uwagi na marginesie pracy prof. Z. Alberta i M. Brojakowskiej pt. „Wpływ nitrogranulogenu (iperytu azotowego) na wzrost przeszczepialnego mięsaka Crockera u myszy”*, „Polski Tygodnik Lekarski” 1950, r. 5, nr 7, s. 278–279; Z. Albert, *Odpowiedź na uwagi doc. Juliana Aleksandrowicza ogłoszone w związku z pracą Z. Alberta i M. Brojakowskiej pt. „Wpływ nitrogranulogenu (iperytu azotowego) na wzrost przeszczepialnego mięsaka Crockera u myszy”*, „Polski Tygodnik Lekarski” 1950, r. 5, nr 7, s. 279.

pogazowej, jak sacharyn itp. „wyszły z użycia tylko dlatego, że można w warunkach doświadczalnych wywołać nimi nowotwór<sup>151</sup>.”

W 1950 r. Aleksandrowicz objął kierownictwo III Kliniki Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Krakowie<sup>152</sup>. Jego zespół kontynuował tam badania kliniczne z użyciem nitrogranulogenu, głównie w kontekście jego działania przeciwzapalnego. W latach 1950–1952 publikował prace będące podsumowaniem dotychczasowych badań. Pisał, że wiązano z iperytem azotowym wielkie nadzieje, lecz jego możliwości lecznicze są ograniczone z powodu bardzo dużej toksyczności. Na początku lat pięćdziesiątych XX w. w Polsce uzyskiwano największe korzyści w paliatywnym, czyli objawowym, leczeniu wybranych chorób nowotworowych<sup>153</sup>.

Ogólnoświatowe badania nad iperytem azotowym i rozwój medycyny (genetyka i nowoczesna mikroskopia) przekładały się na poznawanie mechanizmu jego działania na poziomie molekularnym. W 1950 r. powszechna była wiedza o tym, że iperyt azotowy powoduje uszkodzenie materiału genetycznego. Uważano, że pod wpływem dużych stężeń iperytu pękają chromosomy, była też znana korelacja między objawami toksycznymi a stosowaną dawką<sup>154</sup>.

Z pewnością zastanawiano się, dlaczego wnioski z polskich badań klinicznych dotyczących skuteczności działania iperytu azotowego w chorobach nowotworowych są odmienne od doniesień z krajów zachodnich. Aleksandrowicz wyraził przypuszczenie, że efekt terapeutyczny może zależeć od dawki iperytu, że w mniejszych dawkach substancja „działa w pewnej mierze cytotoksycznie, ale nie wywołuje efektu «antymitotycznego», czyli przeciwnowotworowego”<sup>155</sup>. Szukano argumentów potwierdzających słuszność takiego postępowania. Badacze podkreślali, że dzięki stosowaniu mniejszych dawek w trakcie leczenia nie dochodzi do uszkodzenia jajników i jąder, które zachowują zdolność do produkcji komórek płciowych, a człowiek zachowuje zdolność rozrodczą<sup>156</sup>.

Stwierdzenie, że dawki 10-krotnie mniejsze niż te, które dotychczas stosowano, wywierają wybitne korzystne działanie, pozbawione ubocznych wpływów, zdają się rozszerzać zakres dotychczasowych wskazań dla iperytu azotowego, którego granic nie można jeszcze ustalić<sup>157</sup>.

Badacze w Polsce uważali, że iperyt azotowy wpływa na zmniejszenie objawów zapalenia i zmniejsza wysięki, przez co guzy ulegają zmniejszeniu, zmniejsza się też ucisk na nerwy, ustępuje ból, a upośledzona czynność narządu wraca na jakiś czas do normy. Miejscem działania iperytu azotowego według nich nie była komórka nowotworowa, lecz jej

151 J. Aleksandrowicz, *Lecznicze właściwości iperytu azotowego (na podstawie ankiety [...])*, s. 922. Dziś znane są nowotworowe właściwości cytotatyków, a pochodne iperytu azotowego wykazują te własności w szczególności w sposób.

152 A.B. Skotnicki, *Historia krakowskiej hematologii*, s. 9.

153 J. Aleksandrowicz, *Lecznicze własności*, s. 266.

154 M. Pietrzyk, *Wyniki leczenia ziarnicy złośliwej*, s. 427.

155 J. Aleksandrowicz, *Lecznicze własności*, s. 266. Określenie dla zahamowania podziału komórki nowotworowej.

156 To ważny współcześnie aspekt zachowania rozrodczości po leczeniu cytotoksycznym, być może uwzględniony przez Aleksandrowicza pod wpływem ówczesnych prac Andrzeja Danysza – A. Danysz, *Wpływ iperytu azotowego metylo-dwu, B-chloroetyloaminy na gonady*, „Sprawozdania Polskiej Akademii Umiejętności” 1949, t. 50, nr 5, s. 255–256.

157 J. Aleksandrowicz, *Lecznicze własności*, s. 268.

podścielisko i otoczenie<sup>158</sup>. Jednym z argumentów, które potwierdzały to spostrzeżenie, był fakt zaobserwowania cofania choroby i zmniejszenia guzów nowotworowych w przypadkach przebiegających z dużym odczynem zapalnym<sup>159</sup>.

Zespół Aleksandrowicza poświęcił kilka lat badań poznawaniu działania przeciwzapalnego nitrogranulogenu. W podsumowaniu tych badań autor stwierdził, że zastosowano iperyt u ok. 600 pacjentów w chorobach zapalnych w różnych klinikach: neurologicznej, internistycznej, pediatrycznej, chirurgicznej, ginekologicznej i okulistycznej<sup>160</sup>.

Analizując doniesienia zespołu Aleksandrowicza z lat 1947–1950, można stwierdzić, że stanowisko lekarzy dotyczące działania iperytu azotowego na organizm człowieka nie ulegały zmianie. Po czterech latach intensywnych badań Aleksandrowicz podtrzymywał wnioski formułowane już na początku prac, mimo płynących z całego świata doniesień o stosowaniu pochodnych iperytu azotowego w chorobach nowotworowych. Zespół Aleksandrowicza konsekwentnie realizował kierunek badawczy podjęty w 1947 r.

Aby podsumować badania kliniczne nad działaniem pochodnej iperytu azotowego u ludzi, Aleksandrowicz wysłał ankietę do ośrodków, w których według jego wiedzy stosowano nitrogranulogen w celu leczniczym. Zebrał w ten sposób dane o badaniach klinicznych nad iperytem azotowym, które były prowadzone w Polsce w latach 1947–1950. Syntetyczne opracowanie ukazało się w formie monografii (w maszynopisie) w Krakowie w 1951 r.<sup>161</sup> oraz w postaci artykułu, który opublikowano w 1952 r.<sup>162</sup>

Aleksandrowicz zebrał dane o dwóch tysiącach przypadków zastosowania klinicznego iperytu azotowego w leczeniu różnych schorzeń<sup>163</sup>. Był to duży materiał badawczy. Obserwacje kliniczne w większości ośrodków trwały od 3 do 12 miesięcy, a w niektórych przypadkach – 50 miesięcy. Podawano nitrogranulogen w dawkach od dziesięciu do pięćdziesięciu razy mniejszych od stosowanych w innych krajach w leczeniu nowotworów<sup>164</sup>. W Polsce dobre efekty uzyskiwano stosując nitrogranulogen w zapaleniach nerwów i neuralgiach, również w ginekologii oraz w chorobach stawów. Przy czym Aleksandrowicz stwierdził, że doniesienia z polskich ośrodków wykazywały gorsze rezultaty w leczeniu schorzeń stawów niż podawane przez autorów zagranicznych. Po analizie przesłanego materiału stwierdził, że najlepsze efekty odnoszono w leczeniu półpaśca, ponieważ uzyskano wyleczenie we wszystkich przypadkach w ciągu trzech do pięciu dni. Z treści ankiet wynikało ponadto, że stosowanie iperytu azotowego skracało czas pobytu chorych w szpitalu<sup>165</sup>.

Szczególne znaczenie według Aleksandrowicza miało stosowanie iperytu azotowego w przypadkach oporności na leczenie antybiotykami:

Za bezwzględne wskazanie do leczenia iperytem azotowym uważamy wszystkie przypadki nie oddziałujące na leczenie antybiotykami. Opieramy się tutaj na nie-

158 Ibidem, s. 266.

159 Ibidem.

160 Ibidem, s. 267.

161 Idem, *Lecznicze właściwości iperytu azotowego w świetle ankiety* – maszynopis, najprawdopodobniej jedyny dostępny w Polsce w Bibliotece Jagiellońskiej, sygn. 289926. W tym miejscu autorka dziękuje dr Barbarze Wasiewicz (Katedra Historii Medycyny UJ CM) za udostępnienie materiału.

162 Idem, *Lecznicze właściwości iperytu azotowego (na podstawie ankiety [...])*, s. 917–922.

163 Idem, *Lecznicze właściwości iperytu azotowego w świetle ankiety*, s. 11–23.

164 Idem, *Lecznicze właściwości iperytu azotowego (na podstawie ankiety [...])*, s. 922.

165 Ibidem, s. 917.

zwykle cennych spostrzeżeniach zespołu pracowników prof. Legeżyńskiego, które dowodzą nie tylko uczynnienia antybiotyków, ale również przywrócenia zarazkom wrażliwości na nie, zwłaszcza tym zarazkom, które w toku leczenia stały się odporne na streptomycynę lub penicylinę<sup>166</sup>.

## Podsumowanie

Badania kliniczne nad iperytem azotowym rozpoczęto w Polsce kilka miesięcy po światowych doniesieniach o jego przydatności w leczeniu chorób nowotworowych. Pierwsze publikacje o obserwacjach klinicznych pojawiły się w polskiej prasie medycznej już w 1947 r. Zastosowano substancję uzyskaną w drodze syntezy przez Janusza Supniewskiego w Krakowie, którą nazwano nitrogranulogenem, a później produkowano pod tą samą nazwą<sup>167</sup>.

Badania kliniczne nad zastosowaniem iperytu azotowego zapoczątkował zespół lekarzy pod kierownictwem Juliana Aleksandrowicza. W miarę upływu czasu rosło zainteresowanie tą metodą terapii w innych ośrodkach akademickich: we Wrocławiu, Łodzi, Gdańsku, Warszawie, ale również w szpitalach miejskich czy powiatowych<sup>168</sup>. Poszerzano zespoły badawcze, prowadzono próby stosowania nitrogranulogenu w terapii różnych schorzeń u ludzi, eksperymentowano na organizmach zwierząt, a w laboratoriach badano procesy immunologiczne i biochemiczne.

W analizowanym materiale brakuje jednak standaryzacji kryteriów badawczych, nie ma również opracowań statystycznych ogłaszanych wyników.

Aleksandrowicz koordynował badania nad iperytem w Polsce w latach 1947–1952, czego dowodzi nie tylko imponujący dorobek publikacyjny sygnowany jego nazwiskiem, lecz też traktowanie jego osiągnięć jako punktu odniesienia do własnych badań przez innych. Lekarze spoza zespołu Aleksandrowicza powoływali się na jego osiągnięcia i stosowali w praktyce wypracowane i ogłoszone metody leczenia<sup>169</sup>. Przede wszystkim od niego pochodziła inicjatywa zebrania rozproszonych danych i opracowania podsumowania wieloletnich prac klinicznych, prowadzonych nad iperytem azotowym w terapii różnych chorób w Polsce.

Większość doniesień o badaniach klinicznych nad iperytem azotowym zawierała dokładne opisy przypadków chorobowych, a sposób ich przedstawienia nie odbiegał od sposobu prowadzenia dokumentacji medycznej, tzn. historii chorób. Różne artykuły przedstawiały przypadki kazuistyczne: ewolucję objawów choroby podstawowej podczas leczenia iperytem oraz efekty terapii. W publikacjach chętnie informowano o sukcesach uzyskanych podczas leczenia, pomijano natomiast występujące objawy niepożądane (lub wspominano o nich pobieżnie i mało konkretnie). Powikłania po podaniu nitrogranuloge-

166 Ibidem, s. 920–921.

167 J. Aleksandrowicz, J. Blicharski, A. Kostkowski, Z. Hanicki, *Kliniczne spostrzeżenia*, s. 32; E. Boesen, W. Davis, *Chemioterapia nowotworów*, s. 16.

168 J. Aleksandrowicz, *Lecznicze właściwości iperytu azotowego w świetle ankiety*, s. 11–23.

169 Podczas analizy publikacji naukowych z lat 1947–1952 nie sposób oprzeć się wrażeniu, że brakowało dialogu naukowego między badaczami – zob. J. Aleksandrowicz, *Uwagi na marginesie dwóch prac dra Andrzeja Myćki pt. Dwa przypadki ciężkiego uszkodzenia i niewydolności układu krwiotwórczego wywołane przez przewlekłe krwawienie (PTL 1947 nr 24) oraz chorobę Vaqueza (PTL 1948, nr 3)*, „Polski Tygodnik Lekarski” 1948, r. 3, nr 19, s. 599–560. Odpowiedź na uwagi przez dr. Andrzeja Myćkę w tym samym dziale, pod uwagami Aleksandrowicza, „Polski Tygodnik Lekarski” 1948, r. 3, nr 19, s. 560–602.

nu, szczególnie te, które występowały gwałtownie i prowadziły do dramatycznych konsekwencji, budziły u niektórych lekarzy wątpliwości natury moralnej. W kilku artykułach cytowano sentencje łacińskie, np. *primum non nocere* czy też *salus aegroti suprema lex exto*, rozważając o aspektach etycznych podczas prowadzenia doświadczeń nad bardzo toksyczną substancją z udziałem chorych ludzi<sup>170</sup>.

Jednym z najważniejszych wyzwań podczas badań nad nitrogranulogenem było ustalenie dawki terapeutycznej. Początkowo stosowano iperyt azotowy według zaleceń badaczy z USA, jednak szybko zmniejszono dawki z powodu występujących objawów niepożądanych i poważnych powikłań. Zaobserwowano, że tolerancja substancji jest trudna do przewidzenia i różni się u poszczególnych pacjentów. Poszukując optymalnej i indywidualizowanej metody terapeutycznej opracowano tzw. naskórną próbę (Aleksandrowicz i Wolański)<sup>171</sup>. Po trzech latach prowadzonych badań wypracowano w Krakowie standard dawkowania nitrogranulogenu w zależności od wskazania klinicznego, czyli rodzaju choroby, którą postanowiono leczyć iperytem<sup>172</sup>. Do końca 1949 r. zastosowano iperyt azotowy u sześciuset chorych i ustalono, że największe korzyści uzyskano po podaniu następujących dawek nitrogranulogenu: 0,01–0,25 mg na kg mc, aby uzyskać działanie przeciwzapalne, 0,025–0,05 mg na kg mc w celu gojenia trudnych ran, 0,05–0,1 mg na kg mc w leczeniu ziarnicy złośliwej i niektórych nowotworów. Ustalono też cykle lecznicze. Najczęściej stosowano nitrogranulogen cztery razy w odstępach 24 godzin<sup>173</sup>. Były to dawki znacznie mniejsze od uznanych na świecie za terapeutyczne w leczeniu chorób nowotworowych. W 1950 r. Chemical Warfare Service of the USA ogłosił oficjalnie, iż dawkowanie dla nitrogranulogenu (NH<sub>2</sub>) 0,1 mg na kg mc przez cztery dni działa korzystnie terapeutycznie<sup>174</sup>.

W latach pięćdziesiątych XX w. Aleksandrowicz stosował dawkę dzienną 0,005–0,03 mg na kg mc, czyli od 10 do 50 razy mniejszą niż zalecali zachodni badacze. Nitrogranulogen podawano 2 do 6 razy w odstępach dwudziestu czterech godzin, a cykl leczenia powtarzano w razie potrzeby kilkakrotnie po 3 do 6 tygodni<sup>175</sup>. W XX w. nie zmieniła się droga podawania iperytu azotowego w celu leczniczym. Nitrogranulogen podawano dożylnie, w dawkach pojedynczych 0,2–0,6 mg na kg mc, przy czym warunkiem niezbędnym, kwalifikującym do leczenia, była prawidłowa czynność szpiku u pacjenta<sup>176</sup>.

Wśród polskich lekarzy w 1949 r. panowało przekonanie w Polsce, że związki iperytu azotowego nie spełniły pokładanych w nich nadziei i tylko w niektórych schorzeniach przedłużają życie na krótki czas (np. w ziarnicy złośliwej czy chłoniakach)<sup>177</sup>.

Badania prowadzone przez Polaków nie potwierdziły trwałych korzyści w leczeniu chorób nowotworowych, jednak podkreślano obserwowane działanie przeciwzapalne.

170 M. Jarema, *Pierwsze próby*, s. 113–117. Jeśli nie uzyskiwano poprawy, występowały powikłania lub jakiegokolwiek wątpliwości do korzyści zastosowanego leczenia – nie stosowano drugiej serii wstrzyknięć. Autor pisał: „jak zwykle czynią to inni przy leczeniu iperytem azotowym schorzeń układów krwiotwórczych lub innych chorób”. *Primum non nocere* – po pierwsze nie szkodzić; *salus aegroti suprema lex exto* – dobro chorego największym prawem.

171 J. Aleksandrowicz, J. Wolański, *Zastosowanie naskórnej próby*, s. 68–69.

172 J. Aleksandrowicz, *Uwagi na marginesie*, s. 278.

173 Ibidem.

174 K. Granowski, *Własności farmakodynamiczne*, s. 7. W latach sześćdziesiątych również stosowano powszechnie dawkę 0,1 mg/kg mc – A. Kurnatowski, *Badania wpływu*, s. 7.

175 J. Aleksandrowicz, *Lecznicze własności*, s. 267.

176 E. Boesen, W. Davis, *Chemioterapia nowotworów*, s. 79.

177 Z. Albert, M. Brojakowska, *Wpływ nitrogranulogenu*, s. 969; J. Aleksandrowicz, J. Blicharski, A. Kostkowski, Z. Hanicki, *Kliniczne spostrzeżenia*, s. 33.

Już w 1947 r. Aleksandrowicz uważał, że nitrogranulogen działa przeciwzapalnie na tkanki otaczające nowotwory, co powodowało np. zmniejszenie guzów. Aleksandrowicz przypisywał sobie i badaczom z Krakowa pierwszeństwo odkrycia przeciwzapalnego działania iperytu azotowego i podkreślał, że zjawisko to może mieć duże znaczenie praktyczne w leczeniu wielu chorób. Zastrzegał jednak, że konieczne są dalsze prace badawcze w celu odkrycia mechanizmu tego działania. Podejrzewał również, że iperyt azotowy wpływa na układ odpornościowy i w jakiś nieznany sposób wzmacniania organizm oraz aktywuje go do walki z procesem zapalnym i nowotworowym.

Mimo obserwowanej poprawy klinicznej i bezsprzecznie dobrego efektu terapeutycznego w czasie stosowania nitrogranulogenu nie udało się jednak w latach czterdziestych XX w. udowodnić tego mechanizmu. Stan ówczesnej nauki nie mógł wytłumaczyć obserwowanych przez Aleksandrowicza zjawisk.

Zasadne są pytania, czy wieloletnie badania nad działaniem pochodnych iperytu azotowego w Polsce wpłynęły na rozwój światowej medycyny, czy przyczyniły się w jakikolwiek sposób do utworzenia standardów terapii w chorobach onkologicznych.

W literaturze przedmiotu pojawiają się opinie (Aleksander B. Skotnicki), że Aleksandrowicz jako pierwszy na świecie zaobserwował działanie immunosupresyjne pochodnych iperytu azotowego<sup>178</sup>. Aby ocenić, czy istotnie można retrospektywnie wysnuć taki wniosek, warto poddać analizie okoliczności i fakty historyczne. Nitrogranulogen (NH<sub>2</sub>) został zarejestrowany za granicą w 1949 r. jako lek o działaniu przeciwnowotworowym. Nie nęgowano dorobku Polaków ani wartości ich obserwacji, jednak brakowało wówczas dowodów naukowych, by potwierdzić jego działanie przeciwzapalne. Referat wygłoszony przez Aleksandrowicza na II Międzynarodowej Konferencji Hematologów w Szwajcarii w 1949 r. o przeciwzapalnych właściwościach iperytu azotowego wzbudził duże zainteresowanie.

Jednak dla badaczy w krajach zachodnich w latach czterdziestych XX w. priorytetem było potwierdzenie działania przeciwnowotworowego iperytu azotowego. Zalecenia dawkowania (0,1 mg na kg mc i więcej) wynikały z odkrycia na przełomie lat czterdziestych i pięćdziesiątych XX w. mechanizmu działania iperytu azotowego na materiał genetyczny komórek nowotworowych (oczywiście bez szczegółów dotyczących uszkodzenia spirali DNA i alkilacji, ponieważ struktury te nie były jeszcze znane).

Prace Polaków potwierdzały krótkotrwałe efekty po leczeniu nowotworów iperytem azotowym, podkreślały olbrzymią toksyczność zalecanych dawek, co nie mogło uzyskać akceptacji wpływowych czynników (m.in. lobbystów przemysłu farmaceutycznego) sponsorujących badania nad nowymi lekami<sup>179</sup>.

Najprawdopodobniej najważniejszą przyczyną rozbieżności w badaniach klinicznych prowadzonych w Polsce i krajach zachodnich nad iperytem azotowym było zacofanie technologiczne i brak odpowiedniego finansowania. Powojenna rzeczywistość ekonomiczna i narastająca izolacja polityczna Polski przekładała się na efekty prac naukowych. Metody badawcze zastosowane przez zespół Aleksandrowicza były przestarzałe. Wykonywanie biopsji narządów i rozmazy szpiku w latach trzydziestych XX w. mogły być uważane

178 A.B. Skotnicki, *Historia krakowskiej hematologii*, s. 8–9. Obserwowane przez zespół Aleksandrowicza zjawiska działania przeciwzapalnego zostały wytłumaczone i potwierdzone przez naukę pod koniec XX w.

179 Wniosek na bazie oczywistych i znanych powszechnie mechanizmów lobbingu farmaceutycznego. Podobnie, w zawołowany sposób we wstępie – B. Koszarowski, *Wstęp* [w:] *Chemioterapia nowotworów*, red. M. Madej, Warszawa 1988, s. 4.

za nowoczesne narzędzia diagnostyczne, jednak po technologicznym przyspieszeniu na świecie po II wojnie światowej nie mogły same w sobie udzielić odpowiedzi na pytania dotyczące mechanizmu działania iperytu azotowego na komórki. Byłoby to możliwe przez rozszerzenie analiz materiału biologicznego pobranego tą metodą oraz wykorzystanie nowoczesnej mikroskopii (elektronowej), cytochemii, i innych szybko rozwijających się w tym czasie technik diagnostyki molekularnej, wykorzystywanych w badaniach biochemicznych.

Przeszkodą na drodze rozwoju naukowego zespołu Aleksandrowicza i potwierdzenia słuszności obserwacji o własnościach, jak to określano wówczas „przeciwwzpalnych”, był brak narzędzi badawczych.

Aleksandrowicz podjął olbrzymi trud. Próbował przenieść na grunt polskiej powojennej nauki nowoczesną wówczas metodologię prac naukowych. Z jego inicjatywy podejmowano prace wielodyscyplinarne i zespołowe. Badacz chętnie współpracował z ludźmi o ustalonym autorytecie naukowym: Ludwikiem Hirszfeltem, Stanisławem Legeżyńskim, Stefanem Śłopkiem, Jerzym Jakubowskim, Zygmuntem Albertem, Janiną Kowalczykową i utrzymywał kontakty z uznanymi uczonymi na świecie, m.in. za pośrednictwem Hirszfelda z osobistościami światowej hematologii<sup>180</sup>. Zabiegał też o utrzymanie dobrych relacji z władzami administracyjnymi (dzięki czemu stało się możliwe prowadzenie badań w miejskich i powiatowych szpitalach) oraz z przedstawicielami elit władzy w nowej partyjnej rzeczywistości. Przedstawiał wyniki swoich badań na krajowych i międzynarodowych konferencjach, zjazdach i spotkaniach towarzystw naukowych. Biorąc pod uwagę okoliczności polityczne, organizacyjne i ekonomiczne po wojnie, dokonania Aleksandrowicza i jego zespołu były imponujące.

W latach pięćdziesiątych XX w. badacze w Polsce zgodnie pisali o konieczności prowadzenia dalszych prac, ponieważ mechanizm obserwowanego działania przeciwwzpalnego po stosowaniu nitrogranulogenu nie został wyjaśniony. Jednak w latach pięćdziesiątych badania takie traciły znaczenie praktyczne, ponieważ pojawiły się nowe leki stosowane w chorobach zakaźnych i infekcyjnych (np. w leczeniu gruźlicy), m.in. streptomycyna i izoniazyd (1951 r.) – antybiotyki syntetyczne, które wykorzystano w leczeniu przewlekłych ran oraz owrzodzeń, i inne.

W analizowanym okresie badania Polaków nad działaniem nitrogranulogenu nie miały wielkiego znaczenia dla rozwoju światowej medycyny. Izolacja Polski, również naukowa, wynikająca z uwarunkowań politycznych, nie sprzyjała współpracy międzynarodowej, a tylko taka w ówczesnych warunkach mogła umożliwić utrzymanie światowego poziomu badań w polskiej medycynie. Pogłębiała się zimna wojna, ale też przepaść ekonomiczna, co miało przełożenie na poziom nauki w Polsce. Rozwój nauk medycznych i ścisłych w krajach zachodnich i możliwości technologiczne – szczególnie w USA – spowodowały, że polskie obserwacje kliniczne i doniesienia kazuistyczne niepoparte dowodami, których uzyskanie wymagało zastosowania nowoczesnej technologii i nakładów finansowych, nie mogły sprostać wymogom nowoczesnej nauki medycznej na świecie.

Jednak publikacje Polaków zawierające dokładne opisy historii chorób czy wykazanie korelacji objawów niepożądanych występujących u pacjentów po stosowanych dawkach

180 APAN, III–157, 58, Listy, k. 1 – list od światowej sławy hematologa – William Damesheck do Juliana Aleksandrowicza.

nitrogranulogenu oraz wnioski o konieczności ich indywidualnego doboru mogły przyczynić się do opracowania metod podawania leków cytotoksycznych i do szukania nowych analogów iperytu o mniej toksycznym działaniu. Praktyczne umiejętności zdobyte w krótkim czasie dotyczące sposobu przygotowania toksycznej substancji parzącej pozwoliły na szybkie wypracowanie metody bezpiecznego (zarówno dla personelu pielęgniarskiego, jak i pacjentów) podawania leku, która była później stosowana bez większych modyfikacji<sup>181</sup>. Niewątpliwie, publikacje prac zespołu Aleksandrowicza ośmieliły innych lekarzy w Polsce do stosowania nitrogranulogenu i przyczyniły się do rozwoju chemioterapii w powojennej Polsce. A rejestracja Nitrogranulogenu jako leku przeciwnowotworowego w 1949 r. spowodowała rozwój chemioterapii i onkologii na świecie.

## Zakończenie

W latach czterdziestych XX w. trwały prace nad syntezą pochodnych iperytu azotowego w celu wykorzystania ich w przemyśle chemicznym, tekstylnym oraz w medycynie<sup>182</sup>. Badania chemików doprowadziły m.in. do odkrycia chlorowodoru chlormetyny, który stał się pierwszym lekiem przeciwnowotworowym z grupy iperytów azotowych<sup>183</sup>. W 1949 r. oficjalnie zatwierdzono chlormetynę (mechloretamina, bis-2-chloretylo-metyloamina) jako lek i zarejestrowano w USA pod nazwą Mustargen<sup>184</sup>. W Polsce jako Nitrogranulogen, w ZSRR – Embichin i Duamina, w Szwajcarii – Ciba-Dichloren itp.<sup>185</sup>

Do końca XX w. stosowano nitrogranulogen w leczeniu chorób nowotworowych, w białaczkach szpikowych, limfatycznych, w ziarnicy złośliwej, czerwienicy prawdziwej

181 Aleksandrowicz już w 1949 r. pisał, że nitrogranulogen należy podać szybko po rozpuszczeniu, ponieważ zmienia swoje właściwości. Optymalny czas podania – od 15 do 30 min po rozpuszczeniu proszku. Podobne informacje zapisano w podręcznikach do chemioterapii w latach siedemdziesiątych XX w., np. w broszurze z 1976 r., która była dostępna w wewnętrznym użytku szpitalnym: „HN2, chlormetine, nitrogranulogen, Nitrogen Mustard, Mustargen, Caryolysine jest substancją podawaną tylko dożylnie, po rozpuszczeniu w 0,9% soli fizjologicznej z zastrzeżeniem konieczności natychmiastowego podawania, ponieważ roztwór zachowywał trwałość tylko 15 min. Dawka stosowana dla pacjenta od 3 do 30 mg” – P. Siedlecki, *Wybrane schematy leczenia chemicznego nowotworów*, Warszawa 1976, s. 4.

182 Anna Chrząszczewska, która podjęła prace na zlecenie Wojskowego Instytutu Technicznego (obecnie: Wojskowy Instytut Techniczny Uzbrojenia) nad alkiloaminami syntetycznymi, uzyskała substancje, badane klinicznie w latach sześćdziesiątych XX w. w kontekście ich wykorzystania w leczeniu nowotworów – A. Kurnatowski, *Badania wpływu nowych analogów iperytu azotowego na nowotwór przeszczepialny NK/Ly*, rozprawa habilitacyjna, Katedra Anatomii Patologicznej Akademii Medycznej w Łodzi, Łódź 1963; A. Chrząszczewska, W. Kirkor, W. Dawid, W. Szalecki, *Estry kwasów karboksylowych 2-hydroksyetyloamin i ich pochodne VI. Chlorowodorek O-acetyloaminobenzoensanu N-bis-/2-chloroetylo/2-aminoetylowego, oraz chlorowodorek 2,2-dwu-/o-acetyloaminobezoiloksy/-2-chlorotrójetyloaminy*, „Acta Chimica” 1960, z. 6, s. 41–47; A. Chrząszczewska, W. Kirkor R. Skowroński, *Esters of Carboxylic Acids of 2-Hydroxyethylamines and Their Derivatives. I. Synthesis of N-bis-/2-chloroethyl/-2-aminoethyl o-acetylaminobenzoate and Triethanolamine tri-p-benzoste*, „Acta Chimica” 1958, z. 3, s. 4147; K. Granowski, *Własności farmakodynamiczne iperytu azotowego*, s. 175–201.

183 Np. S. Chmielewska et al., *Nowoczesne terapie*, s. 365; B. Diethelm-Varela et al., *Nitrogen Mustards as Anticancer Chemotherapies*, s. 691–712.

184 FDA (Food and Drug Administration) zatwierdziła chlormetynę (Mustargen) jako lek alkilujący. Leki alkilujące (np. cyklofosfamid, chlorambucyl, tiotepa, busulfan, temozolomid, marnosulfan, cisplatyna) to substancje, których cytotoksyczne działanie polega na przyłączaniu rodników alkilowych do DNA, RNA lub białek, co powoduje zaburzenia podstawowych procesów genetycznych: replikacji i transkrypcji, a także innych procesów metabolicznych. Jest to jedyna grupa leków cytostaticznych, które działają niezależnie od fazy cyklu komórkowego – S. Chmielewska i inni, *Nowoczesne terapie*, s. 365; L. Sreerama, *Alkylating Agents* [w:] *Encyclopedia of Cancer*, red. M. Schwab, Berlin, Heidelberg 2011, s. 132–136.

185 J. Aleksandrowicz, *Lecznicze właściwości iperytu azotowego w świetle ankiety*, s. 1; E. Boesen, W. Davis, *Chemioterapia nowotworów*, s. 242; H. Shah et al., *Bis-chloroethyl Amino*, s. 449.

w różnych rodzajach nowotworów. Najlepsze efekty lecznicze uzyskano w przypadku leczenia ziarnicy złośliwej (choroba Hodgkina)<sup>186</sup>. W tym ostatnim schorzeniu nitrogranulogen został lekiem z wyboru do końca XX w.

Prace nad działaniem immunomodulującym i immunosupresyjnym pochodnych iperytu azotowego ewoluowały wraz z rozwojem nauki: medycyny, chemii, biochemii, immunologii, farmakologii i innych, kiedy po wielu latach od odkrycia własności potencjalnie leczniczych, poznano jego działanie. Stwierdzono, że nitrogranulogen stosowany w dawce 400–600  $\mu\text{g}$  (0,4–0,6 mg) na kg mc działa cytostatycznie i immunosupresyjnie<sup>187</sup>.

Do lat siedemdziesiątych XX w. wytworzono trzy i pół tysiąca środków alkilujących, pochodnych iperytu azotowego, o potencjale leczniczym<sup>188</sup>. Na świecie zarejestrowanych jest obecnie około 80 cytostatyków, z czego w codziennej praktyce onkologicznej używa się ok. 30<sup>189</sup>. Leki przeciwnowotworowe mają różną budowę chemiczną, a jedną z grup są pochodne iperytu azotowego, nazywane alkiloaminami, ponieważ mechanizm ich działania to alkilowanie, czyli przeniesienie grupy<sup>190</sup> alkilowej z jednego związku na drugi i sieciowanie podwójnej nici DNA, zapobiegające podziałowi komórek nowotworowych<sup>191</sup>. Obecnie stosuje się następujące pochodne iperytu azotowego: mechloreتامinę, cyklofosfamid, melfalan, chlorambucyl, ifosfamid. Pochodną nitrogranulogenu stosuje się teraz tylko miejscowo, w leczeniu chłoniaków skóry<sup>192</sup>.

W 1962 r. powstała pochodna iperytu azotowego – cyklofosfamid<sup>193</sup>. Do tej pory jest najczęściej używanym lekiem w chorobach nowotworowych, poza tym wykorzystuje się jej potencjał w terapii chorób z autoimmunoagresji (np. reumatoidalne zapalenia stawów)<sup>194</sup>.

Obserwacje Polaków, potwierdzające działanie immunomodulujące alkiloamin, były jednymi z pierwszych na świecie<sup>195</sup>. Powstawały w czasie, kiedy rosło wśród lekarzy rozczarowanie iperytami azotowymi z powodu ich toksycznego działania. Zygmunt Albert pisał w 1949 r.:

Wprost niespodziewane wyniki, jakie osiąga doc. Aleksandrowicz i wielu innych lekarzy w Polsce i za granicą po stosowaniu środków iperytowych w chorobach

186 Ibidem, s. 16; W.D. Langley, H.M. Perry, *Nitrogen Mustard*, s. 172–180.

187 I. Całkosiński, *Przebieg doświadczalnego zapalenia opłucnej po stosowaniu nitrogranulogenu (NTG) i 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioksyny (TCDD)*, Wrocław 2005, s. 33.

188 E. Boesen, W. Davis, *Chemioterapia nowotworów*, s. 36.

189 A. Bułakowska, *Synteza potencjalnych cytostatyków pochodnych 1, 3, 5-triazyny*, rozprawa doktorska, Katedra i Zakład Chemii Organicznej Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej w Gdańsku, Gdańsk 2005, s. 3 (dostęp on-line: [pbc.gda.pl/Content/5947/bu%C5%82akowska\\_anita\\_062096.pdf](http://pbc.gda.pl/Content/5947/bu%C5%82akowska_anita_062096.pdf) [dostęp 20.04.2024]).

190 Grupa alkilowa, „alkil” – fragment organicznego związku chemicznego, jednowartościowa grupa utworzona przez oderwanie jednego atomu wodoru.

191 H. Shah et al., *Bis-chloroethyl amino*, s. 451.

192 Ibidem.

193 Cyklofosfamid jest związkiem immunosupresyjnym o działaniu alkilującym, który przez aktywację cytochromu P-450 przechodzi w związek aktywnie działający. Jest on najczęściej do tej pory stosowanym lekiem w terapii różnych nowotworów – A. Dmoszyńska, E. Starosławska, K. Giannopoulos, *Terapia metronomiczna w hematologii: nadzieje i fakty*, „Acta Haematologica Polonica” 2015, t. 46, z. 5, s. 353–358.

194 A.B. Skotnicki, J. Aleksandrowicz, M. Retinger-Grzesiula, A. Zduńczyk, S. Grochmal, J. Huczyński, *Stwardnienie rozsiane – immunopatogeneza, dotychczasowa strategia terapeutyczna oraz projekt skojarzonej terapii immunotropowej*, „Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej” 1983, t. 37, z. 1, s. 3; E. Ograczyk et al., *Immunosupresja – wymagający sprzymierzeniec na trudne czasy*, „Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej” 2015, t. 69, s. 1299–1312.

195 A.B. Skotnicki, *Historia krakowskiej hematologii*, s. 8–9. Autor uważa, że były to pierwsze na świecie spostrzeżenia; B. Skotnicki, J. Aleksandrowicz, M. Retinger-Grzesiula, A. Zduńczyk, S. Grochmal, J. Huczyński, *Stwardnienie rozsiane – immunopatogeneza*, s. 6: „Zastosowanie leków alkilujących u chorych z SM wprowadziła pod koniec lat czterdziestych w Krakowie szkoła Aleksandrowicza (1947, 1950 1960)”.

nienowotworowych, częściowo rehabilitują te środki, które aczkolwiek szybko wzniciły nasze nadzieje na wyleczenie złośliwych nowotworów, ale też niestety rychło je zgasiły<sup>196</sup>.

Poznanie mechanizmu działania nitrogranulogenu i stosowanie go w różnych chorobach (np. stwardnieniu rozsianym (SM) – chorobie neurodegeneracyjnej) zajmowało Juliana Aleksandrowicza do końca kariery zawodowej<sup>197</sup>. Wyjaśnienie działania nitrogranulogenu i innych pochodnych iperytu azotowego nastąpiło w końcowych latach XX w. po odkryciach immunologii, immunochemii, genetyki, farmakologii i innych nauk<sup>198</sup>.

## Bibliografia

### Źródła archiwalne

Polska Akademia Nauk Archiwum w Warszawie [APAN], III–157, Materiały Ludwika Hirsfelda, 43, II Międzynarodowy Kongres Hematologów w Montreux, 15–17.X.1949 r., Zaproszenie, Program; 58, Listy.

Centralne Archiwum Wojskowe [CAW], IV.501.1/A, 1424, Teczka referatów. Referaty naukowe i sprawozdania z prac zleconych przez Instytut Techniczny.

### Źródła drukowane

Aleksandrowicz J., Blicharski J., Kostkowski A., Hanicki Z., *Kliniczne spostrzeżenia nad leczniczym wpływem iperytu azotowego w schorzeniach węzłów chłonnych*, „Przegląd Lekarski” 1949, r. 4, nr 1, s. 32–48.

Aleksandrowicz J., *Próby wyjaśnienia mechanizmu działania iperytu azotowego (Nitrogranulogen Mustard) oraz nowe możliwości jego leczniczego zastosowania w świetle własnych spostrzeżeń*, „Przegląd Lekarski” 1947, r. 3, nr 17–18, s. 549–590.

Aleksandrowicz J., Blicharski J., *Odczyny narządu krwiotwórczego u chorych leczonych dwuchloro-dwuetylo-metylamina, czyli iperytem azotowym*, „Przegląd Lekarski” 1948, r. 4, nr 7, s. 219–299.

196 Z. Albert, *Odpowiedź na uwagi doc. Juliana Aleksandrowicza*, s. 279.

197 Niektóre z późniejszych publikacji na ten temat: J. Aleksandrowicz, *The Antiphlogistic Properties of Nitrogranulogen Mustard (NH2) and Its Use in Clinical Practice*, „Bulletin of Polish Medical Science and History” 1960, z. 4, s. 147–154; J. Aleksandrowicz, E. Kubatko, Z. Szmigiel, *Z kazuistyki leczenia chorób nerwów wzrokowych nitrogranulogenem*, „Polski Tygodnik Lekarski” 1965, t. 20, s. 1507–1508; J. Aleksandrowicz, J. Blicharski, M. Retinger, A.B. Skotnicki, A. Zduńczyk, *Niektóre aspekty immunopatogenezy stwardnienia rozsianego i perspektywy terapeutyczne*, „Polski Tygodnik Lekarski” 1981, t. 35, s. 1363–1365; B. Skotnicki, J. Aleksandrowicz, M. Retinger-Grzesiula, A. Zduńczyk, S. Grochmal, J. Huczyński, *Stwardnienie rozsiane – immunopatogeneza*, s. 1–33.

198 M. Wasik, A. Górski, *Nitrogranulogen: a Strong Inhibitor of Human Lymphocyte Proliferation*, „Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis” 1989, t. 37, z. 1–2, s. 49–54; J. Imiela et al., *Successful Nitrogranulogen Treatment of Severe Nephrotic Syndrome in Glomerulonephritis – Case Report*, „Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej” 1992, t. 87, z. 3, s. 225–227; A. Górski et al., *The Immunobiological Effects of Nitrogranulogen. I. Summarizing the Results of the Immunological Studies to Date*, „Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej” 1991, t. 86, z. 2, s. 65–67; Z. Rancewicz et al., *The Immunobiological Effects of Nitrogranulogen. I. Effect of Nitrogranulogen on Laboratory and Clinical Parameters in Patients with Primary Glomerulopathies*, „Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej” 1991, t. 86, z. 2, s. 68–74; J. Armata et al., *Hodgkin’s Disease in Two Children of Mother Treated with Nitrogranulogen*, „Polski Merkuriusz Lekarski” 1998, t. 23, z. 4, s. 273–274 i inne.

- Aleksandrowicz J., *Sprawozdanie z II Międzynarodowego Zjazdu Hematologów*, „Polski Tygodnik Lekarski” 1949, r. 4, dodatek nr 37, s. 244–247.
- Aleksandrowicz J., Legeżyński S., Ślopek S., *Badania nad działaniem iperytu azotowego na prątki gruźlicy*, Zjazd Mikrobiologów, Wrocław 1.10.1948 r.
- Aleksandrowicz J., *Lecznicze właściwości iperytu azotowego w świetle ankiety opartej na wypowiedziach 35 zakładów naukowo-leczniczych i badań własnych*, Kraków 1951.
- Aleksandrowicz J., *Lecznicze właściwości iperytu azotowego (na podstawie ankiety nadesłanej z 34 klinik i szpitali)*, „Polski Tygodnik Lekarski” 1952, r. 7, nr 29–30, s. 917–922.
- Aleksandrowicz J., Blicharski J., Legeżyński S., Ślopek S., Kowalczykowska J., *Nowe możliwości leczenia nitrogranulogenem*, „Polski Tygodnik Lekarski” 1949, r. 4, nr 16, s. 481–487.
- Aleksandrowicz J., *Pierwsze próby kliniczne nad leczniczym wpływem iperytu azotowego w gruźlicy kręgosłupa ze szczególnym uwzględnieniem przypadków powikłanych porażeniami*, „Polski Tygodnik Lekarski” 1948, r. 3, nr 50, s. 1489–1490.
- Aleksandrowicz J., Wolański A., *Zastosowanie naskórkowej próby do określenia osobniczej leczniczej dawki iperytu azotowego*, Krakowskie Towarzystwo Lekarskie, 15.10.1947 r.
- Aleksandrowicz J., Blicharski J., Hanicki Z., Wolański A., *Przypadki ziarnicy złośliwej i nowotworów złośliwych leczonych iperytem azotowym*, Krakowskie Towarzystwo Lekarskie, 18.06.1947 r.
- Aleksandrowicz J., *Przypadek siatkowico-śródbłonkowicy, dwa przypadki owrzodzeń rakowych skórnych leczonych iperytem azotowym*, Krakowskie Towarzystwo Lekarskie, 16.10.1947 r.
- Aleksandrowicz J., Arent R., Spettowa J., *Przypadek złośliwego nowotworu śródpiersia z przejściem na układ kostny i z objawami ucisku rdzenia leczony dwuchloro-dwuetylo-metylaminą*, Krakowskie Towarzystwo Lekarskie, 29.10.1947 r.
- Aleksandrowicz J., *Pokaz rentgenogramów nowotworów płuc leczonych dwu-chloro-dwuetylo-metylaminą*, Krakowskie Towarzystwo Lekarskie, 29.10.1947 r.
- Aleksandrowicz J., *Uwagi dotyczące leczniczego stosowania „Iperyków azotowych” (Nitrogen Mustards, N.M.)*, „Przegląd Lekarski” 1947, r. 3, nr 20, s. 679–681.
- Aleksandrowicz J., Wolański A., *Zastosowanie naskórnej próby do określenia osobniczej leczniczej dawki iperytu azotowego*, „Przegląd Lekarski” 1948, r. 4, nr 5, s. 159.
- Aleksandrowicz J., Wolański A., *Zastosowanie naskórnej próby do określenia osobniczej leczniczej dawki iperytu azotowego*, „Polski Tygodnik Lekarski” 1948, r. 4, nr 3, s. 68–69.
- Aleksandrowicz J., *Iperyk azotowy i jego nowo poznane właściwości lecznicze*, „Przegląd Lekarski” 1950, r. 5, nr 5, s. 160–166.
- Aleksandrowicz J., *Schorzenia narządów krwiotwórczych w świetle badań bioptycznych, szpiku kostnego, śledziony i gruczołów chłonnych*, Kraków 1946.
- Aleksandrowicz J., *O nowych właściwościach dwuchloro-dwuetylo-metylminy (działanie przyspieszające zabliznianie się ran powłok). Doniesienie tymczasowe I*, „Polski Tygodnik Lekarski” 1948, r. 3, nr 10, s. 298–300.
- Aleksandrowicz J., Blicharski J., Lewy M., Misiaczek R., Wolański A., *Wyniki prób leczenia gruźlicy płuc iperytem azotowym*, „Przegląd Lekarski” 1948, r. 4, nr 20, s. 645–649.
- Aleksandrowicz J., Grabczyńska Z., Gutmanowa I., Kukla B., Józwa J., Mucha T., Pachońska J., *Wpływ iperytu azotowego na ustępowanie porażen w gruźliczym zapaleniu opon mózgo-*

- wo-rdzeniowych leczonych Streptomycyną, „Polski Tygodnik Lekarski” 1949, r. 4, nr 40, s. 1181–1182.
- Aleksandrowicz J., Horodeński J., *Iperyty azotowy w leczeniu schorzeń układu nerwowego*, „Przegląd Lekarski” 1950, nr 4, s. 97–104.
- Aleksandrowicz J., Horodeński J., *Nitrogranulogen (Nitrogen Mustard) in the Treatment of Diseases of Nervous System*, „Bulletin de l’Akademie Polonaise des Sciences et des Lettres. Classe de Medicine” 1949, s. 230–231.
- Aleksandrowicz J., *Lecznicze własności iperytu azotowego*, „Nowiny Lekarskie” 1950, nr 17–18, s. 266–269.
- Aleksandrowicz J., *Uwagi na marginesie pracy prof. Z. Alberta i M. Brojakowskiej pt. „Wpływ nitrogranulogenu (iperytu azotowego) na wzrost przeszczepialnego mięsaka Crockera u myszy”*, „Polski Tygodnik Lekarski” 1950, r. 5, nr 7, s. 278–279.
- Aleksandrowicz J., *The Antiphlogistic Properties of Nitrogranulogen mustard (NH<sub>2</sub>) and Its Use in Clinical Practice*, „Bulletin of Polish Medical Science and History” 1960, z. 4, s. 147–154.
- Aleksandrowicz J., Kubatko E., Szmigel Z., *Z kazuistyki leczenia chorób nerwów wzrokowych nitrogranulogenem*, „Polski Tygodnik Lekarski” 1965, t. 20, s. 1507–1508.
- Aleksandrowicz J., Blicharski J., Retinger M., Skotnicki A.B., Zduńczyk A., *Niektóre aspekty immunopatogenezy stwardnienia rozsianego i perspektywy terapeutyczne*, „Polski Tygodnik Lekarski” 1981, t. 35, s. 1363–1365.
- Adamczyk J., *Wpływ iperytu azotowego na poziom cukru we krwi*, „Przegląd Lekarski” 1950, r. 6, nr 15–16, s. 552–562.
- Albert Z., *Odpowiedź na uwagi doc. Juliana Aleksandrowicza ogłoszone w związku z pracą Z. Alberta i M. Brojakowskiej pt. „Wpływ nitrogranulogenu (iperytu azotowego) na wzrost przeszczepialnego mięsaka Crockera u myszy”*, „Polski Tygodnik Lekarski” 1950, r. 5, nr 7, s. 279.
- Armata J. et al., *Hodgkin’s Disease in Two Children of Mother Treated with Nitrogranulogen*, „Polski Merkuriusz Lekarski” 1998, t. 23, z. 4, s. 273–274.
- Banach S., *Rola iperytu w leczeniu zapaleń ginekologicznych*, „Przegląd Lekarski” 1952, r. 8, nr 6, s. 176–177.
- Bayrd E.D., *The Bone Marrow on Sternal Aspiration in Multiple Myeloma*, „Blood” 1948, t. 3, z. 9, s. 987–1018.
- Biernacki A., *Dyskusja nad wykładem wygłoszonym w Polskim Towarzystwie Badań Naukowych nad Gruźlicą*, Warszawa 1.10.1949 r.
- Collumbine H., *Medical Aspects of Mustard Gas Poisoning*, „Nature” 1947, t. 159, s. 151–153.
- Danysz D., *Wpływ iperytu azotowego metylo-dwu, B-chloroetyloaminy na gonady*, „Sprawozdania Polskiej Akademii Umiejętności” 1949, t. 50, nr 5, s. 255–256.
- Diethelm-Varela B. et al., *Nitrogen Mustards as Anticancer Chemotherapies: Historic Perspective, Current Developments and Future Trends*, „Current Topics in Medicinal Chemistry” 2019, t. 19, z. 9, s. 691–712.
- Dmoszyńska A., Starosławska E., Giannopoulos K., *Terapia metronomiczna w hematologii: nadzieje i fakty*, „Acta Haematologica Polonica” 2015, t. 46, z. 5, s. 353–358.
- Filipkowska I., Konstantynowicz A., *Próby zastosowania nitrogranulogenu w ginekologii*, „Przegląd Lekarski” 1949, r. 5, nr 15–16, s. 481–483.

- Godlewski J., *Demonstracja chorych na rozpadową gruźlicę płuc leczonych Nitrogranulogenem i minimalnymi dawkami streptomycyny*, Towarzystwo Ftyzjatryczne w Krakowie, 10.01.1952 r.
- Gilman A., Philips S.P., *The Biological Actions and Therapeutic Applications of the B-chloroethyl Amines and Sulfides*, „Science” 1946, t. 103, s. 409–415.
- Gilman A. et al., *Clinical Uses of 2, 3-dimercaptopropanol (BAL). X. The Treatment of Acute Systemic Mercury Poisoning in Experimental Animals with BAL, Thiosorbitol and BAL Glucoside*, „The Journal of Clinical Investigation” 1946, t. 25, z. 4, s. 549–556.
- Goldman R., Egeberg R.O., Ware E.R., Evans W.R., Fishkin B.G., *Clinical Experience with Nitrogen Mustard Therapy*, „Archives of Internal Medicine (Chicago)” 1948, t. 82, z. 2, s. 125–139, DOI 10.1001/archinte.1948.00220260015002.
- Goodman L.S., Wintrobe M.M., Dameshek W., Goodman M.J., Gilman A., McLennan M.T., *Nitrogen Mustard Therapy; Use of Methyl-bis (Beta-chloroethyl) Amine Hydrochloride and Tris (Beta-chloroethyl) Amine Hydrochloride for Hodgkin’s Disease, Lymphosarcoma, Leukemia and Certain Allied and Miscellaneous Disorders*, „Journal American Medical Association” 1946, t. 132, s. 126–132.
- Górzanka M., *Nitrogranulogen w schorzeniach jamy ustnej*, „Przegląd Lekarski” 1950, r. 4, nr 15–16, s. 708–709.
- Górzanka M., *Iperyty azotowy (nitrogranulogen) w leczeniu ogólnym i próby jego stosowania w schorzeniach jamy ustnej*, „Czas Stomatologii” 1952, r. 5, nr 3, s. 66–70.
- Granowski K., *Własności farmakodynamiczne iperytu azotowego metylo-dwu/beta-chloroetylo/aminy oraz izopropylo/beta-chloroetylo/aminy*, „Rozprawy Wydziału Lekarskiego. Polska Akademia Umiejętności” ser. 1, 1951, t. 12, z. 7, s. 175–201.
- Hajman J., *Iperyty azotowy i jego zastosowanie w leczeniu*, „Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej” 1952, t. 22, z. 1, s. 1–17.
- Horodeński J., *Leczenie półpaśca*, „Przegląd Lekarski” 1950, r. 6, nr 3, s. 77–79.
- Huczek-Głębocki J., *Krytyczne uwagi o sprzężonym leczeniu ropni płuc iperytem azotowym i penicyliną*, Posiedzenie Naukowe Krakowskiego Towarzystwa Lekarskiego, 21.03.1951 r.
- Imiela J. et al., *Successful Nitrogranulogen Treatment of Severe Nephrotic Syndrome in Glomerulonephritis – Case Report*, „Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej” 1992, t. 87, z. 3, s. 225–227.
- Jarema M., *Pierwsze próby leczenia iperytem azotowym niektórych schorzeń nerwowych*, „Przegląd Lekarski” 1950, r. 6, nr 4, s. 113–117.
- Jarema M., *Kliniczne spostrzeżenia nad działaniem iperytu azotowego w zaburzeniach troficznych po uszkodzeniach nerwów obwodowych*, „Przegląd Lekarski” 1949, r. 5, nr 8, s. 265–267.
- Kowalski L., Kostkowski A., *Wyniki spostrzeżeń nad stosowaniem iperytu azotowego w leczeniu zapalenia opłucnej, wirusowe zapalenie płuc, owrzodzenie powłok, wrzody żołądka*, Posiedzenie Naukowe Krakowskiego Towarzystwa Lekarskiego, 21.03.1951 r.
- Kowalczykowska J., *Biologiczne i lecznicze własności iperytu azotowego*, Łódzkie Towarzystwo Lekarskie, 05.1949 r.
- Legeżyński S., *Badania nad działaniem bakteriostatycznym iperytu azotowego*, Krakowskie Towarzystwo Lekarskie, 10.06.1949 r.
- Lindemann W., *Iperyty*, Warszawa 1929.

- Migdał A., Kałużyński H., *Próby leczenia chorób alergicznych skóry nitrogranulogenem*, „Polski Tygodnik Lekarski” 1952, r. 7, nr 41, s. 1277–1281.
- Mędraś K., *Wpływ zapobiegawczego stosowania nitrogranulogenu (iperytu azotowego) u myszek szczepionych mięsakiem Crockera*, „Patologia Polska” 1951, r. 2, nr 4, s. 194–204.
- Musiał A., Klemańska K., *Doniesienie tymczasowe o 20 przypadkach zapalnych schorzeń oczu leczonych nitrogranulogenem*, Posiedzenie Towarzystwa Lekarskiego w Krakowie, 1.06.1949 r.
- Musiał A., Klemańska K., *Doniesienie o czterdziestu przypadkach zapalnych schorzeń oczu leczonych iperytem azotowym*, „Przegląd Lekarski” 1950, r. 6, nr 5, s. 169–171.
- Philips F.S. et al., *Water and Electrolyte Balance in Dogs Intoxicated with Nitrogen Mustard*, „American Journal of Physiology-Legacy Content” 1948, t. 155, z. 2, s. 295–308.
- Pietrzyk M., *Wyniki leczenia ziarnicy złośliwej oraz schorzeń nowotworowych iperytem azotowym (z I kliniki Chorób Wewnętrznych w Krakowie, kierownik – Leon Tocho-wicz)*, „Patologia Polska” 1950, r. 1, nr 3/4, s. 424–459.
- Predtieczenski B.I., *Zarys patologii i terapii porażen bojowymi środkami trującymi*, Warszawa 1953.
- Rhoads C.P., *Nitrogranulogen Mustard in the Treatment of Neoplastic Disease: Officials Statement*, „Journal American Medical Association” 1946, t. 131, s. 656–658.
- Rocznik Polskiej Akademii Umiejętności, rok 1946/1947*, Kraków 1948.
- Wilczek M., *Próby zastosowania nitrogranulogenu w schorzeniach ocznych*, Krakowskie Towarzystwo Lekarskie, 1.06.1949 r.
- Wiśniewska K., *Iperyty azotowy w walce ze schorzeniami oczu*, „Problemy” 1950, r. 6, nr 1, s. 65.

### Literatura przedmiotu

- Aleksandrowicz J., *O iperytach*, „Przegląd Lekarski” 1947, r. 3, nr 12, s. 461–466.
- Aleksandrowicz J., *III Klinika Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Krakowie w latach 1950–1955*, Kraków 1955.
- Arkuszyński A., *Krakowskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”. W okresie czwartego planu pięcioletniego (1971–1975)*, Kraków 2016.
- Boesen E., Davis W., *Chemioterapia nowotworów, leki cytotoksyczne*, Warszawa 1972.
- Bułańska A., *Synteza potencjalnych cytostatyków pochodnych 1, 3, 5-triazyny*, rozprawa doktorska, Katedra i Zakład Chemii Organicznej Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej w Gdańsku, Gdańsk 2005 (dostęp on-line: [pbc.gda.pl/Content/5947/bu-%C5%82akowska\\_anita\\_062096.pdf](http://pbc.gda.pl/Content/5947/bu-%C5%82akowska_anita_062096.pdf) [dostęp 20.04.2024]).
- Całkosiński I., *Przebieg doświadczalnego zapalenia opłucnej po stosowaniu nitrogranulogenu (NTG) i 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioksyny (TCDD)*, Wrocław 2005.
- Chelchowska Z., *Wyniki stosowania iperytu azotowego przed napromieniowaniem raków części pochwowej macicy (doniesienie tymczasowe) [w:] Streszczenie referatów na VI Zjazd Przeciwrakowy*, Kraków 1952, s. 21–22.
- Chmielewska S. et al., *Nowoczesne terapie celowane w leczeniu nowotworów jako alternatywa dla konwencjonalnej chemioterapii*, „Postępy Biologii Komórki” 2020, t. 47, nr 4, s. 337–426.
- Chrzęszcewska A., Kirkor W., Skowroński R., *Esters of Carboxylic Acids of 2-hydroxyethylamines and Their Derivatives. I. Synthesis of N-bis-/2-chloroethyl/-2-aminoethyl*

- o-acetylamino benzoate and Triethanolamine Tri -p-benzoste, „Acta Chimica” 1958, z. 3, s. 41–47.
- Chrzęszczewska A., Korzeniewski Cz., *Przyczynki do chemii N-chlorowcoamin: 4:N, N'-dwuchloroamina kw. 4-4'azobenzenodwusulfonowego*, [w:] Łódzkie Towarzystwo Naukowe, *Sprawozdanie z czynności i posiedzeń za rok 1950*, r. 5, nr 1 (9), red. J. Dylik, Łódź 1951, s. 112–119.
- Croddy E., Perez-Armendariz C., Hart J., *Broń chemiczna i biologiczna: raport dla obywatela*, tłum. Z. Witkiewicz, Warszawa 2003.
- Deklaracja Helsińska Światowego Stowarzyszenia Lekarzy (WMA), *Etyczne zasady prowadzenia badań medycznych z udziałem ludzi [The Helsinki Declaration of the World Medical Association (WMA). Ethical Principles of Medical Research Involving Human Subjects]*, „Polski Merkurusz Lekarski” 2014, t. 36, z. 2, s. 298–301.
- Drzewiński Ł., *Bojowe środki trujące*, Oława 2015.
- Gałka J., *Krakowskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”*, „Przemysł Chemiczny” 1993, nr 72/5, s. 187–191.
- Górski A. et al., *The Immunobiological Effects of nitrogranulogen. I. Summarizing the Results of the Immunological Studies to Date*, „Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej” 1991, t. 86, z. 2, s. 65–67.
- Grochowski J., Woliński J., *Bojowe środki trujące. Zarys chemii i technologii*, Warszawa 1960.
- Gryglewski R., *Prof. Janusz Supniewski (1899–1964)*, „Archiwum Historii Medycyny” 1974, t. 37, z. 3, s. 383–385.
- Gutt R.W., *Rozwój nauk medycznych w Polsce w latach 1919–1951*, „Kwartalnik Historii Nauki i Techniki” 1991, t. 36, z. 1, s. 87–132.
- Kikta T., *Przemysł farmaceutyczny w Polsce (1823–1939)*, Warszawa 2007.
- Kloske M., Witkiewicz Z., *Broń chemiczna w XX i XXI wieku, cz. 1, Bojowe środki trujące do czasów odkrycia środków fosforoorganicznych*, „Biuletyn Wojskowej Akademii Technicznej” 2019, t. 68, z. 3, s. 95–118.
- Krauze M., Nowak I., *Broń chemiczna*, Warszawa 1984.
- Kubaczyk T., *Broń chemiczna i biologiczna we współczesnym świecie*, Warszawa 2016.
- Konopski L., *Historia broni chemicznej*, Warszawa 2009.
- Kurkowska-Bondarecka K., *Historia polskiego przemysłu farmaceutycznego*, t. 3, Warszawa 1995 (Karty z historii polskiego przemysłu chemicznego).
- Kurnatowski A., *Badania wpływu nowych analogów iperytu azotowego na nowotwór przeszczepialny NK/Ly*, rozprawa habilitacyjna, Katedra Anatomii Patologicznej Akademii Medycznej w Łodzi, Łódź 1963.
- Langley W.D., Perry M., *Nitrogen Mustard in the Treatment of Hodgkin's Disease*, „The Guthrie Journal” 1952, t. 21, z. 4, s. 172–180.
- Machowicz Z., *Historia przeszczepiania szpiku w Polsce*, „Nowotwory” 2014, t. 64, z. 5, s. 460–465, DOI 10.5603/njo.2014.0075.
- Madej M., *Chemioterapia nowotworów*, Warszawa 1988.
- Ograczyk E. et al., *Immunosupresja – wymagający sprzymierzeniec na trudne czasy*, „Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej” 2015, t. 69, s. 1299–1312.
- Paliga R.E., *O potrzebie badań nad historią hematologii*, „Kwartalnik Historii Nauki i Techniki” 2021, z. 1, s. 205–221, DOI 10.4467/0023589xkhnt.21.008.13392.

- Piller G., *The History of Leukemia. A Personal Perspective*, „Blood Cells” 1993, z. 19, s. 521–524.
- Piotrowski I., Kulcenty K., Suchorska W., *Historia badań nad rolą zapalenia w onkologii (History of Inflammation Research in Oncology)*, „Zeszyty Naukowe WCO” („Letters in Oncology Science”) 2019, t. 16, z. 3, s. 119–124, DOI 10.21641/los.2019.16.3.157.
- Przemysł chemiczny PRL 1944–1964*, red. A. Kowalski, Warszawa 1967.
- Rancewicz Z. et al., *The Immunobiological Effects of Nitrogranulogen. I. Effect of Nitrogranulogen on Laboratory and Clinical Parameters in Patients with Primary Glomerulopathies*, „Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej” 1991, t. 86, z. 2, s. 68–74.
- Rubach M., Siedlecki P., *Początki chemioterapii w Polsce: w 40. rocznicę powstania pierwszej w kraju Kliniki Chemioterapii w Instytucie Onkologii w Warszawie*, „Nowotwory. Journal of Oncology” 2014, t. 64, z. 6, s. 544–550, DOI 10.5603/NJO.2014.0097.
- Shah H. et al., *Bis-chloroethyl Amino Components as Alkylating Agents on Nucleotides via Formation of Aziridinium Cation*, „World Journal of Pharmaceutical Research” 2016, t. 5, z. 10, s. 433–453.
- Siedlecki P., *Wybrane schematy leczenia chemicznego nowotworów*, Warszawa 1976.
- Skotnicki A., *Historia krakowskiej hematologii*, „Przegląd Lekarski” 2000, t. 57, Suplement, s. 7–16.
- Skotnicki B., Aleksandrowicz J., Retinger-Grzesiuła M., Zduńczyk A., Grochmal S., Huczyński J., *Stwardnienie rozsiane – immunopatogeneza, dotychczasowa strategia terapeutyczna oraz projekt skojarzonej terapii immunotropowej*, „Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej” 1983, t. 37, z. 1, s. 1–32.
- Sreerama L., *Alkylating agents* [w:] *Encyclopedia of Cancer*, red. M. Schwab, Berlin, Heidelberg 2011, s. 132–136.
- Tocci A., Forte L., *Mesenchymal Stem Cell: Use and Perspectives*, „The Hematology Journal” 2003, t. 4, z. 2, s. 92–96, DOI 10.1038/sj.thj.6200232.
- Uccelli A., Moretta L., Pistoia V., *Immunoregulatory Function of Mesenchymal Stem Cells*, „European Journal Immunology” 2006, t. 36, s. 2566–2573.
- Wasik M., Górski A., *Nitrogranulogen: a Strong Inhibitor of Human Lymphocyte Proliferation*, „Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis” 1989, t. 37, z. 1–2, s. 49–54.
- Wierzbowska A., *Badanie szpiku*, „Diagnostyka Laboratoryjna” 1974, t. 10, z. 5, s. 349–351.
- Witkiewicz Z., Makles Z., Szarski K., *Broń chemiczna na ziemiach polskich*, „Wojskowy Przegląd Historyczny” 1999, t. 40, nr 1–2, s. 163–171.
- Vetulani J., Morawska-Nowak B., *Janusz Supniewski as a Researcher of Psychotropic Drugs (on His 100th Birthday)*, „Polish Journal of Pharmacology” 2000, t. 52, z. 3, s. 167–177.
- Zielonka Z., *Od kompanii do brygady, czyli historia rozwoju organizacyjnego polskich wojsk chemicznych*, [w:] *Wsparcie działań w operacjach wojska i reagowania kryzysowego. Studia i materiały*, red. N. Świętochowski, Wrocław 2019, s. 171–201.

dr m. med. **Renata Elżbieta Paliga** – lekarz, pediatra, chirurg dziecięcy, specjalista medycyny rodzinnej, od 12 lat zajmująca się zawodowo również historią medycyny. Zainteresowania badawcze: ewolucja polskiej nauki medycznej na tle medycyny światowej XX w., organizacja opieki zdrowotnej w warunkach pokoju i wojny.

e-mail: [renata.paliga@ihnpan.pl](mailto:renata.paliga@ihnpan.pl)

Data zgłoszenia artykułu: 6 sierpnia 2024

Data przyjęcia do druku: 13 marca 2025