



farmacja polska

TOM 70 · NR 1
ROK 2014
ISSN 0014-8261

czasopismo Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego

„Farmacja Polska” ukazuje się raz w miesiącu. Prenumeratorem czasopisma są farmaceuci, apteki ogólnodostępne i szpitalne, hurtownie farmaceutyczne, producenci środków farmaceutycznych i materiałów medycznych. Pismo dociera też do samorządu aptekarskiego, Naczelnej Izby Lekarskiej, okręgowych izb lekarskich, lekarzy wojewódzkich oraz niektórych bibliotek.

Cena prenumeraty krajowej na rok 2014 wynosi 233,10 zł (w tym 5% VAT), zagranicznej 200 USD. Emeryci – członkowie Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego otrzymują zniżkę 50%, toteż na blankiecie wpłaty należy podać numer emerytury.

W dziale finansowym PTFarm można nabywać pojedyncze zeszyty czasopisma. Prenumeratę należy opłacać w dowolnym banku lub urzędzie pocztowym na rachunek bankowy:

Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne
Millennium SA 29 1160 2202 0000 0000 2770 0281

Farmacja Polska zamieszcza płatne reklamy. Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść ogłoszeń.

Redakcja nie zwraca niezamówionych materiałów. Prezentowane przez autorów prace są wyrazem ich poglądów naukowych i redakcja nie ponosi za nie odpowiedzialności.

Farmacja Polska jest indeksowana w Chemical Abstracts, Analytical Abstracts, Biochemical Abstracts, International Pharmaceuticals Abstracts i EMBASE (Excerpta Medica).

INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL

Czasopismo jest także indeksowane w Index Copernicus (ICF=9) oraz umieszczone na liście czasopism punktowanych Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (3 pkt).

WSZELKIE PRAWA ZASTRZEŻONE

KOMITET REDAKCYJNY

dr hab. Iwona Arabas (Warszawa),
dr Lucyna Bułaś (Sosnowiec),
mgr Lidia Czyż (Rzeszów),
prof. dr hab. Zbigniew Fijałek (Warszawa),
prof. dr hab. Barbara Filipek (Kraków),
dr Katarzyna Hanisz (Łódź),
prof. dr hab. Renata Jachowicz (Kraków),
prof. dr hab. Roman Kaliszan (Gdańsk),
prof. dr hab. Aleksander A. Kubis (Wrocław),
dr Jadwiga Nartowska (Warszawa),
mgr Zbigniew Niewójt (Warszawa),
prof. dr hab. Krystyna Olczyk (Sosnowiec),
prof. dr hab. Daria Orszulak-Michalak (Łódź),
prof. dr hab. Jan Pachecka (Warszawa),
prof. dr hab. Janusz Pluta (Wrocław),
prof. dr hab. Wiesław Sawicki (Gdańsk),
dr hab. Agnieszka Skowron (Kraków),
dr Elwira Telejko (Białystok),
prof. dr hab. Marek Wesołowski (Gdańsk),
prof. dr hab. Witold Wieniawski (Warszawa),
dr hab. Katarzyna Winnicka (Białystok)

REDAKCJA

Redaktor naczelny: dr Bożena Karolewicz

Redaktor techniczny: Tomasz Kuc

ADRES REDAKCJI

00-238 Warszawa, ul. Długa 16, tel. 22 831 02 41 w. 12

WYDAWCA

Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

Dział Wydawnictw – Redaktor prowadzący: Hanna Plata

00-238 Warszawa, ul. Długa 16

tel./faks 22 635 84 43

tel. 22 831 02 41 w. 15

Kolportaż: tel. 22 831 79 63 w. 19, 20

e-mail: wydawnictwa@ptfarm.pl, zamowienia@ptfarm.pl

Adres dla autorów: redakcja@ptfarm.pl

Strona PTFarm w Internecie: <http://www.ptfarm.pl>

ISSN 0014-8261

Skład i łamanie: Foxrabbıt Designers, www.foxrabbıt.pl

Druk: Oficyna Wydawniczo-Poligraficzna Zygmunt Siemieniak, Ząbki, tel. 22 781 51 02, faks 22 398 78 15, www.siemieniak.pl

Nakład: 5000 egz.

Printed on acid-free paper.



farmacja polska

TOM 70 · NR 1
ROK 2014

ISSN 0014-8261

czasopismo Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego

Spis treści

- 3 OPIEKA FARMACEUTYCZNA** · Błędy związane z wydawaniem leków, sytuacja w Polsce i na świecie
Piotr Merks, Michał Byliniak, Krzysztof Słomiak, Katarzyna Szczęśniak, Paweł Wegrzyn, Katarzyna Krupa
- 15 NOWE PEPTYDY** · Kisspeptyny – perspektywy w farmakoterapii
Andrzej Polski, Regina Kasperek, Karolina Sobótka-Polska, Ewa Poleszak
- 18 HISTORIA MEDYCZYNY I FARMACJI** · Historia zwalczania bólu przez człowieka
Wojciech Giermaziak
- 31 RECENZJE** · Kilka słów o książce Jadwigi Brzezińskiej pt. *Problemy farmaceutyczne w Kołobrzegu do 1945 r.*
Barbara Kuźnicka

Farmacja po dyplomie

- 34 FARMAKOPEA** · Nowości dotyczące roślinnych surowców leczniczych w polskich i europejskich monografiach farmakopealnych 2009–2013. Część I
Halina Ekiert, Radosław Ekiert, Bożena Muszyńska
- 48 POLIMERY W FARMACJI** · Kwas hialuronowy i jego pochodne jako składniki współczesnych produktów leczniczych, kosmetyków i suplementów diety
Karolina Sobczak-Żmuda, Beata Pasker, Marian Sosada
- 55 BIAŁKA ORGANIZMU** · Rola α_1 -kwaśnej glikoproteiny surowicy krwi ludzkiej w procesie wiązania leków
Jolanta Sochacka, Ilona Lipska

Table of Contents

- 3 PHARMACEUTICAL CARE** · Dispensing errors the current situation in Poland and in the world
Piotr Merks, Michał Byliniak, Krzysztof Słomiak, Katarzyna Szczęśniak, Paweł Wegrzyn, Katarzyna Krupa
- 15 NEW PEPTIDES** · Kisspeptins – perspectives in the pharmacotherapy
Andrzej Polski, Regina Kasperek, Karolina Sobótka-Polska, Ewa Poleszak
- 18 MEDICINE AND PHARMACY HISTORY** · History of pain eradication by man
Wojciech Giermaziak
- 31 REVIEWS** · A few words about the book entitled „Pharmaceutical problems in Kołobrzeg to 1945” – Jadwiga Brzezińska
Barbara Kuźnicka

Postgraduate pharmacy

- 34 PHARMACOPEA** · Novel medicinal plant raw materials in Polish and European Pharmacopoeial monographs 2009–2013. Part. 1
Halina Ekiert, Radosław Ekiert, Bożena Muszyńska
- 48 POLYMERS IN PHARMACY** · Hyaluronic acid and its derivatives as a component of contemporary pharmaceuticals, cosmetic products and dietary supplements
Karolina Sobczak-Żmuda, Beata Pasker, Marian Sosada
- 55 THE PROTEINS OF THE ORGANISM** · Role of human serum α_1 -acid glycoprotein in the binding of drugs
Jolanta Sochacka, Ilona Lipska

Błędy związane z wydawaniem leków, sytuacja w Polsce i na świecie

Piotr Merks¹, Michał Byliniak², Aleksandra Olszewska³, Krzysztof Słomiak⁴, Justyna Kaźmierczak⁵, Katarzyna Szczęśniak⁶, Paweł Węgrzyn⁷, Katarzyna Krupa⁸

¹ Zakład Farmacji Klinicznej i Opieki Farmaceutycznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

² Okręgowa Izba Aptekarska, Warszawa

³ Locum Pharmacist, Kingston-upon-Thames, Londyn, Wielka Brytania

⁴ Zakład Higieny, Bioanalizy i Badania Środowiska, Śląski Uniwersytet Medyczny

⁵ Wydział Farmacji, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁶ Wydział Lekarski, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁷ Polskie Stowarzyszenie Standardów Bezpiecznej Farmakoterapii

⁸ Połacieniec & Iwanowski Adwokaci i Radcowie Prawni

Adres do korespondencji: Piotr Merks, Zakład Farmacji Klinicznej i Opieki Farmaceutycznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, e-mail: piotr.merks@wum.edu.pl

Wprowadzenie i określenie celu pracy

Z uwagi na brak pełnych danych statystycznych, ocena skali nieprawidłowości związanych z wydawaniem produktów leczniczych jest niezwykle trudna do przeprowadzenia. Niemniej jednak, przyjmuje się, że błędy tej klasy nie pozostają bez wpływu na wszystkie ogniwa systemu ochrony zdrowia w naszym kraju. Należy pamiętać, że w procesie tym nieustannie akcentuje się rosnącą w krajach Unii Europejskiej rolę i pozycję farmaceuty, nie tylko ze względu na to, iż jest to zawód zaufania publicznego, ale także z uwagi na wagę świadczonych przez niego usług na płaszczyźnie prowadzenia skutecznej i bezpiecznej farmakoterapii pacjenta. Dlatego też podjęcie próby zdefiniowania pojęcia „błąd w sztuce aptekarskiej” oraz nakreślenia jego skutków prawnych wydaje się w pełni uzasadnione. Jednak przed przystąpieniem do realizacji tak określonego zadania należy podkreślić pionierski charakter przedmiotowego opracowania.

Należy zauważyć, że żaden polski akt normatywny nie posługuje się pojęciem „błąd w sztuce aptekarskiej”. Termin ten nie występuje także w orzecznictwie sądów powszechnych oraz administracyjnych. Co więcej, także w piśmiennictwie zagadnienie to pojawia się niezwykle rzadko. W wielu krajach błędy w wydawaniu leków, tzw. *dispensing errors*, są bardzo często rozstrzygane w sądach

Dispensing errors the current situation in Poland and in the world

Due to the lack of complete statistical data, the assessment of the scale of dispensing errors related to process of providing medicinal products is extremely difficult to estimate in Poland. However, it is assumed that errors of this class are not without effect on patients' health. It is vital to remember that the role of the pharmacist is to supervise the process of medicines dispensing by eliminating the potential errors. This crucial task is a part of providing high standard of services provided via the community and hospital pharmacy to achieve the success of patient pharmacotherapy. Therefore, an article that attempts to define the term of "Pharmaceutical malpractice" and its legal consequences seem to be a paper that has not been addressed yet. Prior to the implementation of such a responsibly it is necessary to emphasize the pioneering nature of this summary.

Keywords: Pharmacy, dispensing errors, medical errors.

© Farm Pol, 2014, 70(1): 3–14

i są prawnie uznane za tzw. *criminal offence*, czyli przestępstwo. Chcąc więc przewyciężyć trudności wynikające ze znikomej rodzimej terminologii, należy odwołać się do doświadczeń z błędami w sztuce wśród innych profesji.

Pomocne może okazać się w szczególności odwołanie do dość bogatego piśmiennictwa związanego z „błędami w sztuce lekarskiej”, przez które rozumie się „postępowanie sprzeczne z uznanymi zasadami wiedzy medycznej”[1], „naruszenie przez

lekarza wykonującego czynność leczniczą obowiązującego w relacji do tej czynności zespołu reguł i zasad postępowania zawodowego, których źródłem jest nauka i praktyka medyczna” czy wreszcie „naruszenie przez lekarza (świadomego tego, że podejmuje czynność medyczną) obowiązujących go w konkretnym wypadku, wypracowanych na gruncie nauki i praktyki reguł postępowania zawodowego wobec dóbr prawnych w postaci życia i zdrowia człowieka, które na gruncie prawa stanowi podstawę dla stwierdzenia naruszenia obowiązku ostrożności” [2, 3].

Warto odwołać się również do leksykalnego zdefiniowania zwrotu „błąd w sztuce”. Według słownika języka polskiego błąd to „mylne mniemanie, fałsz, niezgodność z istotnym stanem rzeczy”. Natomiast sztuka zdefiniowana jest w słowniku jako „umiejętność, biegłość w wykonywaniu czegoś, talent, kunszt, mistrzostwo”. Tak rozumiana sztuka musi być interpretowana z uwzględnieniem „wymagań wiedzy w danej dziedzinie”, przez co należy rozumieć aktualne, podstawowe zasady, standardy przyjęte współcześnie w określonej branży, zawarte w dostępnej literaturze i przekazywane studentom wyższych uczelni.

Przenosząc powyższe rozważania na grunt szeroko rozumianego prawa farmaceutycznego, można przyjąć, że błędem w sztuce aptekarskiej jest postępowanie sprzeczne z regułami i zasadami postępowania zawodowego, określonymi przez wiedzę i praktykę farmaceutyczną [4]. Takie ujęcie błędu w sztuce aptekarskiej ma więc charakter obiektywny i jest zależne od aktualnego stanu wiedzy, natomiast nie jest zależne od partykularnych cech osoby, która popełniła błąd, takich jak doświadczenie zawodowe czy wiek farmaceuty. Jednak należy zaznaczyć, że sformułowana powyżej definicja, ze względu na szeroką i zróżnicowaną paletę usług farmaceutycznych świadczonych w aptekach, stanowi dopiero swoiste preludium dla dalszych rozważań mających na celu doprecyzowanie jej zakresu.

Odwołując się do brzmienia art. 86 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (dalej: „PrFarm”), wydaje się, że można wyróżnić trzy rodzaje błędów w sztuce aptekarskiej, które odpowiadają zakresowi usług farmaceutycznych świadczonych w aptekach (zarówno otwartych jak i szpitalnych), a mianowicie [5]:

- błąd w wydawaniu produktów leczniczych i wyrobów medycznych, obejmujący nie tylko wydawanie leków innych niż wskazane w receptycie czy zapotrzebowaniu z oddziału szpitalnego, ale również sytuacje sprzedaży aptekom otwartym oraz szpitalnym leków przeterminowanych, leków wycofanych z obrotu lub sprzedaż w aptekach otwartych określonych leków bez recepty;

- błąd w sporządzaniu leków recepturowych lub leków aptecznych;
- błąd w udzielaniu informacji o produktach leczniczych i wyrobach medycznych.

Przechodząc do kwestii odpowiedzialności farmaceutów za popełnione błędy w sztuce aptekarskiej, wskazać należy, że w obowiązującym stanie prawnym można wyróżnić trzy płaszczyzny, na których odpowiedzialność ta może się pojawić, tj.: zawodową, cywilną i karną.

Podstawy odpowiedzialności zawodowej farmaceutów zostały określone w art. 45 ustawy z dnia 19 kwietnia 1991 r. o izbach aptekarskich [6]. Zgodnie ze wskazanym przepisem, członkowie samorządu aptekarskiego podlegają odpowiedzialności zawodowej przed sądami aptekarskimi za postępowanie sprzeczne z zasadami etyki i deontologii zawodowej oraz przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania zawodu aptekarza. Sądy dyscyplinarne po stwierdzeniu popełnienia błędu w sztuce uprawnione są do wymierzenia kary w postaci upomnienia, nagany, zawieszenia prawa wykonywania zawodu farmaceuty na okres od 3 miesięcy do 3 lat oraz pozbawienia możliwości wykonywania zawodu farmaceuty. Odpowiedzialność w tym zakresie ma zawsze charakter osobisty i jest niezależna od formy wykonywania zawodu w danej aptece.

W bardziej złożony sposób przedstawia się zaś kwestia odpowiedzialności cywilnej farmaceutów. Odpowiedzialność ta ukształtowana jest bowiem na zasadzie winy. Jej zakres z kolei uzależniony jest od formy wykonywania zawodu przez farmaceutę.

Jeżeli farmaceuta jest zatrudniony w aptece na podstawie umowy o pracę, to zgodnie z dyspozycją art. 114 ustawy z dnia 26 czerwca 1974 r. Kodeks pracy ponosi on odpowiedzialność materialną za szkodę wyrządzoną pracodawcy ze swej winy, wskutek niewykonania lub nienależytego wykonania obowiązków pracowniczych (w tym błędu w sztuce aptekarskiej), według zasad określonych w prawie pracy [7]. W tym przypadku więc aptekarz odpowiada za zachowanie zawinione, przy czym w przepisach prawa pracy nie zostało ustanowione domniemanie winy aptekarza (pracownika). Oznacza to, że pracodawca zobowiązany jest udowodnić farmaceucie zaistnienie wszystkich elementów powodujących jego odpowiedzialność (w tym także winę). Ponadto kwestia winy, jako jedna z bardziej złożonych w prawie cywilnym, musi być rozpatrywana kazuistycznie. Przykładowo wytworzenie leku, który wyrządził szkodę, zgodnie z receptą wystawioną przez lekarza, zasadniczo zwalnia farmaceutę od odpowiedzialności cywilnej. Jeżeli jednak błąd popełniony w receptycie jest dostrzegalny przy zachowaniu

należytej staranności wynikającej z zasad wiedzy, odpowiedzialność za wyrządzoną szkodę może spoczywać na farmaceutyce, który w takim przypadku powinien odmówić realizacji recepty lub skontaktować się z lekarzem, który ją wystawił.

Należy wskazać, że aptekarz odpowiada na zasadach wyrażonych w prawie pracy zarówno wówczas gdy jego zachowanie jest umyślne, jak i nieumyślne, co ma znaczenie dla wysokości należnego od niego odszkodowania. Wina umyślna zachodzi wówczas, gdy aptekarz chce wyrządzić szkodę albo, przewidując możliwość jej popełnienia, godzi się na to. Z winą nieumyślną natomiast mamy do czynienia wtedy, gdy aptekarz przewiduje możliwość wyrządzenia szkody, jednak szkody tej nie chce spowodować i przypuszcza bezpodstawnie, że mimo jego niewłaściwego postępowania, szkoda nie wystąpi. Poza tym wina nieumyślna ma miejsce także wówczas, gdy aptekarz w ogóle nie przewiduje możliwości powstania szkody, jednak w danych okolicznościach mógł i powinien był możliwość taką przewidzieć [8]. Wyrządzenie szkody pracodawcy z winy umyślnej farmaceuty pociąga za sobą obowiązek jej naprawienia w pełnym rozmiarze, bez względu na wysokość wynagrodzenia pracownika (art. 122 k.p.). Natomiast w przypadku wyrządzenia szkody z winy nieumyślnej, pracodawca ponosi odpowiedzialność za tę szkodę w pełnym zakresie, przy czym przysługuje mu regres do farmaceuty, który wyrządził szkodę, jednak nie wyższy niż do wysokości trzymiesięcznego wynagrodzenia farmaceuty, przysługującego w dniu powstania szkody (art. 119 k.p.).

W przypadku gdy farmaceuta jest zatrudniony na podstawie umowy cywilno-prawnej, jego odpowiedzialność względem właściciela apteki za błędy w sztuce aptekarskiej jest oparta na art. 471 ustawy z dnia 23 kwietnia 1964 r. Kodeks cywilny, który stanowi, że „dłużnik obowiązany jest do naprawienia szkody wynikłej z niewykonania lub nienależytego wykonania zobowiązania, chyba że niewykonanie lub nienależyte wykonanie jest następstwem okoliczności, za które dłużnik odpowiedzialności nie ponosi”[9]. Dla powstania odpowiedzialności farmaceuty, poza przesłankami wskazanymi powyżej, konieczne jest również jego zawinienie, rozumiane zasadniczo jako niezachowanie przez farmaceutę należytej staranności, co wynika z art. 472 k.c.[10]. Przy czym należy mieć na uwadze, że w postanowieniach umowy cywilno-prawnej mogą znaleźć się takie, które modyfikują (tj. rozszerzają lub ograniczają) odpowiedzialność aptekarza względem właściciela apteki (art. 473 § 1 k.c.).

Niezachowanie należytej staranności przez farmaceutę w prawie cywilnym, w przeciwieństwie do

prawa pracy, objęte jest domniemaniem prawnym. Oznacza to, że w przypadku gdy aptekarz chciałby zwolnić się z odpowiedzialności, musiałby udowodnić, że dochował należytej staranności przy wykonywaniu czynności zawodowych, a mimo to szkoda powstała.

Ochroną dla farmaceuty przed roszczeniami z tytułu odpowiedzialności za szkody wyrządzone błędami w sztuce aptekarskiej może być zawarcie umowy ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej, które w obecnym stanie prawnym jest dla farmaceutów co do zasady dobrowolne. Przedmiotem ubezpieczenia jest odpowiedzialność cywilna ubezpieczonego (farmaceuty, technika farmaceutycznego, samej apteki) za szkody wyrządzone osobie trzeciej w związku z wykonywaniem usług farmaceutycznych/działalnością zawodową. Powszechnie przyjmuje się, że szkoda może być efektem działania lub zaniechania ubezpieczonego. Z reguły ubezpieczenie obejmuje szkody na osobie będące efektem uszkodzenia ciała, rozstroju zdrowia i śmierci, które mogą przybrać postać straty, jaką poniósł poszkodowany (np. pokrycie kosztów leczenia, rehabilitacji), jak i utraconych korzyści (np. utrata dochodów w trakcie choroby). Ubezpieczenie obejmuje również szkody rzeczowe powstające wskutek uszkodzenia, zniszczenia lub utraty rzeczy. W rachubę wchodzi również utrata potencjalnych korzyści z rzeczy. Należy zauważyć, że w przypadku odpowiedzialności majątkowej za szkody wynikające z działania lub zaniechania podmiotów ubezpieczonych mamy do czynienia zarówno z odpowiedzialnością kontraktową, jak i deliktową. W przypadku odpowiedzialności *ex contractu* szkoda jest następstwem niewykonania lub nienależytego wykonania zobowiązania, natomiast o odpowiedzialności *ex delicto* mówimy w przypadku wystąpienia czynu niedozwolonego.

Farmaceuta, który popełnił błąd w sztuce aptekarskiej może być pociągnięty również do odpowiedzialności karnej, wynikającej zarówno z przepisów prawa farmaceutycznego, jak i zasad ogólnych prawa karnego. Na przykład, zgodnie z art. 124 PrFarm oraz art. 126 PrFarm, już samo wprowadzanie do obrotu produktu leczniczego, który nie jest zarejestrowany w Polsce lub dla którego upłynął termin ważności podlega grzywnie, karze ograniczenia wolności albo pozbawienia wolności do lat 2. Przy czym w tym wypadku nie musi wystąpić szkoda u pacjenta, aby farmaceuta został pociągnięty do odpowiedzialności karnej.

Niezależnie od odpowiedzialności karnej wynikającej z przepisów prawa farmaceutycznego, farmaceuta za wyrządzenie szkody wydaniem błędnego produktu leczniczego może być także pociągnięty do odpowiedzialności na zasadach

ogólnych prawa karnego. Takie zachowanie może zostać bowiem zakwalifikowane jako przestępstwo, gdyby na przykład okazało się, że niedopełnienie przez farmaceutę obowiązku wyczerpuje znamiona nieumyślnego spowodowania śmierci człowieka, wywołania ciężkiego uszczerbku na zdrowiu lub innego naruszenia czynności narządu ciała lub rozstrój zdrowia. Odpowiedzialność ta również uzależniona jest od winy, która jednak w ujęciu prawnokarnym rozumiana jest w sposób odmienny niż w prawie cywilnym. Należy, bowiem zwrócić uwagę, że na gruncie prawa cywilnego sam fakt naruszenia obowiązku staranności przesądza o zaistnieniu winy, zaś w prawie karnym okoliczność ta może jedynie przesądzić o bezprawności czynu, nie przesądzając jednak o winie sprawcy. Przez winę w prawie karnym rozumie się bowiem psychiczne zaangażowanie sprawcy w dokonywany czyn. W zależności od stopnia świadomości i natężenia złej woli sprawcy, prawo karne wyróżnia winę umyślną, której istotą jest zamiar (bezpośredni lub ewentualny) popełnienia czynu zabronionego, oraz winę nieumyślną, której istotą jest brak tego zamiaru. Zamiar bezpośredni zachodzi wtedy, gdy sprawca chce popełnić czyn zabroniony, świadomie dążąc do popełnienia przestępstwa. Natomiast zamiar ewentualny ma miejsce wówczas, gdy sprawca przewiduje możliwość popełnienia przestępstwa i godzi się na to, jednocześnie nie dążąc do jego popełnienia. Jeżeli zaś chodzi o winę nieumyślną, to może ona przybrać postać lekkomyślności, która zachodzi wówczas, gdy sprawca przewiduje możliwość popełnienia przestępstwa, lecz bezpodstawnie przypuszcza, że zdoła go uniknąć, albo niedbalstwa mającego miejsce wówczas, gdy sprawca nie przewiduje możliwości popełnienia czynu zabronionego, choć powinien i może go przewidzieć. Warto zwrócić uwagę na fakt, że odpowiedzialność farmaceuty za nieumyślne spowodowanie śmierci jest surowa, ponieważ grozi za nią kara pozbawienia wolności od 3 miesięcy do lat 5.

Z zestawień przygotowanych przez Naczelnego Rzecznika Odpowiedzialności Zawodowej Aptekarzy za lata 2001–2003 wynika, że błędy w wydawaniu produktów leczniczych i wyrobów medycznych stanowią ok. 10% wszystkich skarg na farmaceutów skierowanych do rzeczników odpowiedzialności zawodowej (2001 r. – 9,2%, 2002 r. – 11,6%, 2003 r. – 9,6%). O wiele rzadziej odnotowywane są błędy w sporządzaniu leków recepturowych lub leków aptecznych. W analogicznym okresie ilość skarg w tym zakresie oscylowała w okolicach 1% wszystkich skarg (2001 r. – 0,6%, 2002 r. – 0,6%, 2003 r. – 1,3%). Przy czym zestawienie nie obejmuje danych dotyczących trzeciej

kategorii błędów, tj. błędów w udzielaniu informacji o produktach leczniczych i wyrobach medycznych [11].

Dla porównania, z ewidencji spraw o odszkodowania za szkody wyrządzone przez służbę zdrowia w latach 2010–2012, sporządzonej przez Ministerstwo Sprawiedliwości Departament Strategii i Regulacji wynika, że spośród 256 spraw, które zostały rozpoznane przez sądy rejonowe w 2010 r., 62 sprawy uwzględniono w całości lub w części, w 2011 r. z 219 spraw całkowicie lub częściowo uwzględniono 51 spraw, zaś w 2012 r. spośród 264 spraw w całości lub w części uwzględniono 52 sprawy. Jeżeli natomiast chodzi o sprawy, które zostały rozpoznane przez sądy okręgowe, to w 2010 r. spośród 484 spraw całkowicie lub częściowo uwzględniono 125 spraw, w 2011 r. z 550 spraw w całości lub w części uwzględniono 140 spraw, zaś w 2012 r. z 537 spraw uwzględniono w całości lub w części 148 spraw.

Postawę farmaceuty należy również oceniać w świetle nakazu, o którym mowa w art. 8 Kodeksu Etyki Aptekarza Rzeczypospolitej Polskiej uchwalonego na VI Krajowym Zjeździe Aptekarzy w dniu 22 stycznia 2012 r., stanowiącego, że farmaceuta, w razie popełnienia pomyłki merytorycznej podczas czynności zawodowych, jest zobowiązany do podjęcia niezwłocznych działań mających na celu naprawienie pomyłki dla zapobieżenia jej skutkom [12]. Analiza konkretnych przypadków błędów w sztuce aptekarskiej wskazuje, że farmaceuci ze starannością podchodzą do swoich obowiązków. Należy życzyć sobie, aby w wypadku błędów w sztuce, regułą było podejmowanie przez zainteresowanych farmaceutów dynamicznych działań zmierzających do „sanacji błędu”. Wydaje się, że dodatkowym narzędziem służącym skutecznemu wykrywaniu i eliminowaniu błędów w sztuce popełnianych zarówno przez lekarzy, techników farmaceutycznych, jak i samych farmaceutów, będzie wdrożenie do polskich aptek mechanizmów opieki farmaceutycznej.

Błąd lekowy

Mając na uwadze powyższe spostrzeżenia, warto podjąć próbę zdefiniowania pojęcia „błąd lekowy”. Z analizy codziennej praktyki zawodowej farmaceutów w naszym kraju wynika, że mogą to być zdarzenia możliwe do zapobieżenia, powodujące lub prowadzące do nieprawidłowego użytkowania leku lub szkody dla pacjenta, podczas gdy lek jest pod kontrolą pracownika służby zdrowia, pacjenta lub konsumenta. Za główne źródło takich nieprawidłowości uznaje się obecnie przede wszystkim osoby przepisujące leki, zlecające ich odpowiednie dawki (lekarze), osoby

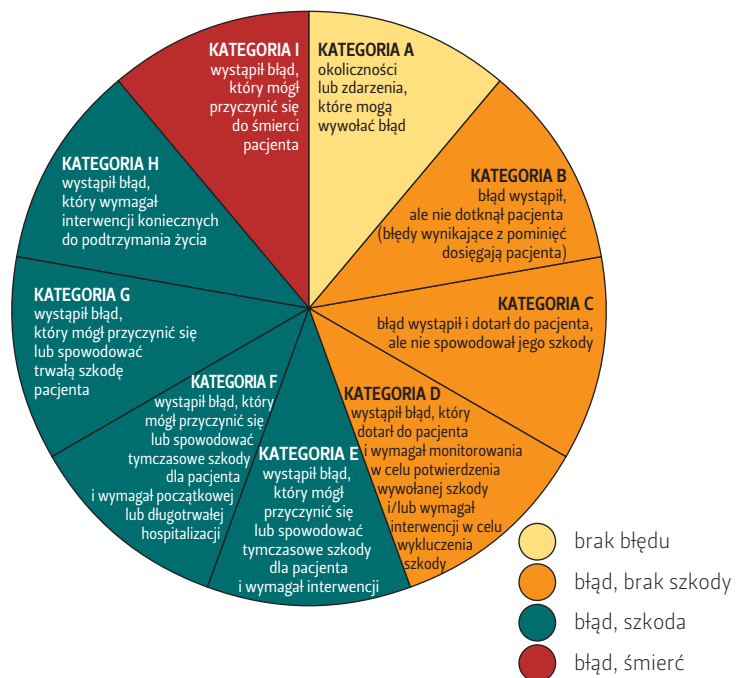
Tabela 1. Typy błędów lekowych

Rodzaje błędów lekowych	Charakterystyka
Błędy podczas przepisywania	błędny wybór produktu leczniczego (na podstawie wskazań, CI, znanych alergii, stosowanej terapii lekowej), dawki, postaci leku, jego dawkowania drogi i szybkości podania, stężenia, oraz instrukcje autoryzowane przez lekarzy, nieczytelne recepty lub zamówienia lekowe, które prowadzą do szeregu znaczących błędów
Błędy wynikające z pominięć lub zaniedbań	niezastosowanie się do zaleceń dotyczących wskazanego dla pacjenta dawkowania przed podaniem kolejnej dawki lub nieprzepisanie produktu leczniczego, który jest wskazywany; niezastosowanie się do zaleceń dotyczących wskazanej dla pacjenta dawki z wyłączeniem odmowy pacjenta i klinicznej decyzji lub innego ważnego powodu
Błędy wynikające z nieprawidłowego czasu administracji	podawanie leków poza predefiniowanym okresem czasu jego planowanej administracji
Błędy wynikające z wydania nieautoryzowanego/niewłaściwego leku	wydanie lub podanie pacjentowi leku nieautoryzowanego przez upoważnionego lekarza
Błędy wynikające z nieprawidłowej dawki	wydanie lub podanie pacjentowi leku w dawce, która jest > lub < od ilości wskazanej przez lekarza albo podanie pacjentowi zwielokrotnionej dawki
Błędy wynikające z nieprawidłowej postaci dawkowania	wydanie lub podanie pacjentowi produktu leczniczego w innej postaci niż ta wskazana przez lekarza, np. bezpośrednie podanie koncentratu KCl zamiast podania poprawnie przygotowanego rozcieńczonego roztworu KCl (co jest zgodne z charakterystyką produktu leczniczego) lub podania przygotowanego przemysłowo gotowego do użycia roztworu KCl
Błędy wynikające z nieprawidłowego przygotowania leku lub jego roztworu	produkt leczniczy nieprawidłowo sformułowany lub manewrowany przed wydaniem lub podaniem pacjentowi; zgodnie z wymogami obowiązującej rezolucji unijnej nr CM/ResAP(2011)1 błędy tego typu minimalizuje się, stosując leki bądź ich roztwory w formach gotowych do podania pacjentom, zwanych powszechnie lekami RTU (ready to use) [13]
Błędy wynikające z nieprawidłowej drogi podania	nieprawidłowa droga podania właściwego leku
Błędy wynikające z nieprawidłowej techniki podania	nieprawidłowa procedura lub technika podawania leku inne niż niewłaściwa droga podania
Błędy wynikające z rozkładu leku	wydanie lub podanie przeterminowanego leku, albo produktu leczniczego, którego integralność fizycznych lub chemicznych właściwości postaci dawkowania uległa zmianie
Błędy wynikające z nieprawidłowego monitorowania	niezastosowanie się do zalecanych schematów dotyczących kontroli prawidłowości i wykrywania problemów albo nieprawidłowe korzystanie z odpowiednich danych pochodzących z badań klinicznych lub laboratoryjnych w celu odpowiedniej oceny reakcji chorych na przepisaną terapię
Błędy dotyczące compliance	nieprawidłowe zachowanie pacjenta w zakresie przestrzegania przepisanych zaleceń lekowych
Inne błędy lekowe	wszelkie błędy lekowe, które nie zostały zawarte w żadnym z wyżej predefiniowanych typów

* Gdy na rynku danego kraju dostępny jest odpowiednik w formie niewymagającej dodatkowego przygotowania do podania pacjentowi, farmaceuta musi mieć możliwość odmowy przygotowania produktu leczniczego w aptece, a jeśli to dotyczy lecnictwa zamkniętego, to jest on zobowiązany do wprowadzania do farmakoterapii w szpitalu gotowych do podania pacjentom leków lub ich roztworów

wydające leki (farmaceuci), personel podający/aplikujący leki (pielęgniarski) i oraz samego pacjenta.

Kategoria błędów lekowych może obejmować wiele nieprawidłowości. Wśród najważniejszych wymienia się: błędy występujące podczas wypisywania recepty (lecnictwo otwarte) lub zamówienia (lecnictwo zamknięte/szpitalne), błędy wynikające z pominięć lub zaniedbań, nieprawidłowego czasu zażycia leku lub jego infuzji, błędy wynikające z wydania nieautoryzowanego lub niewłaściwego leku, nieprawidłowej dawki, postaci leku, nieodpowiedniego przygotowania leku, niewłaściwej drogi lub techniki podania leku, a także błędy wynikające z trwałości postaci leku, błędy związane z monitorowaniem procesu farmakoterapii danym lekiem lub niskim compliance. Jednym z punktów klasyfikacji błędów lekowych mogą być m.in. ogólne konsekwencje, jakie przynoszą one w kontekście polskiego pacjenta. Ich szczegółowa klasyfikacja została zilustrowana w tabeli 1, a na rycinie 1 opisaliśmy indeks kategoryzowania błędów lekowych.



Rycina 1. Indeks kategoryzowania błędów lekowych [14]

Kategoryzacja błędów lekowych

- **Kategoria A** – występuje możliwość wywołania błędu
- **Kategoria B** – wystąpił błąd, ale nie dosięgnął pacjenta
- **Kategoria C** – błąd dosięgnął pacjenta, ale nie wywołał jego szkody
- **Kategoria D** – błąd wymagał monitorowania lub interwencji w celu wykluczenia szkody
- **Kategoria E** – błąd skutkował tymczasową szkodą i wymagał interwencji
- **Kategoria F** – błąd skutkował tymczasową szkodą i wymagał hospitalizacji
- **Kategoria G** – błąd skutkował permanentną szkodą
- **Kategoria H** – błąd wymagał interwencji koniecznej do podtrzymania życia
- **Kategoria I** – błąd przyczynił się lub skutkował śmiercią

Błędy związane z wydawaniem leków

- **Nieprawidłowości pojawiające się na każdym etapie procedury wydawania leków** (błędy te mogą osłabić zaufanie, jakim darzą farmaceutów pacjenci i współpracujący z nimi lekarze oraz zwiększyć ryzyko związanych z tym sporów sądowych).
- **Wybór niewłaściwego stężenia produktu** (najczęściej występują, gdy opakowania dwóch lub więcej produktów leczniczych mają podobny wygląd, etykietę lub nazwę).

- Inne potencjalne błędy podczas wydawania leków, w tym: niewłaściwa dawka, lek lub pacjent.

Typowe błędy, z jakim mamy do czynienia w zagranicznych oraz polskich aptekach przedstawione zostały na **rycinie 2**. Natomiast na **rycinie 3** zilustrowane jest źródło potencjalnych błędów, czyli niestannie wypisana recepta.

Poprawa wydawania leków

- Używanie w miarę możliwości nazw generycznych, np.: Furosemide (Frusemide) zamiast Lasix, Diclofenac zamiast Voltaren, Domperidone zamiast Motilium.
- Eliminowanie leków o podobnych nazwach.
- Zachowanie ostrożności w przypadku produktów leczniczych o podobnym wyglądzie.

Poprawa – procedura wydawania leków

- Szkolenie personelu.
- Określenie atrybutów produktów leczniczych, które powinny być sprawdzone leki po wydaniu powinny podlegać kontroli krzyżowej.
- Sprawdzenie przez lekarza recepty przed wydaniem pozycji pacjentom.

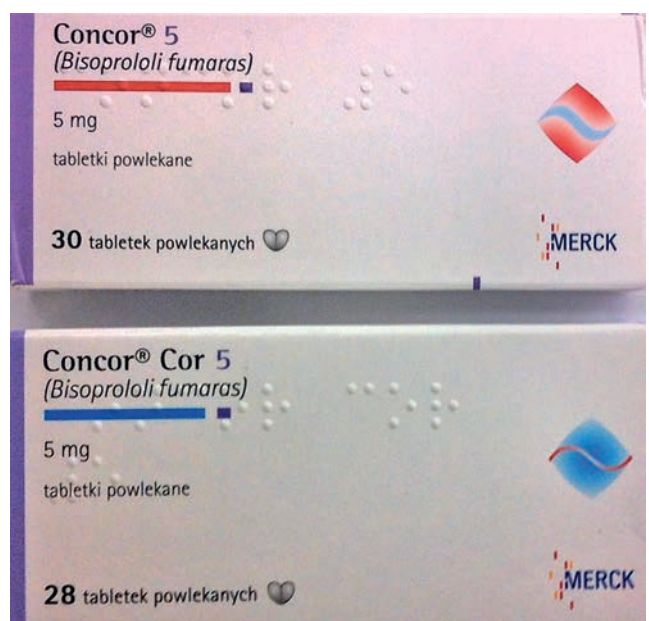
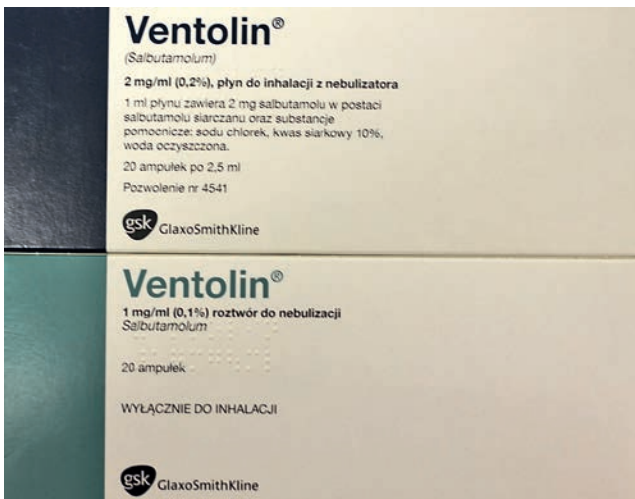
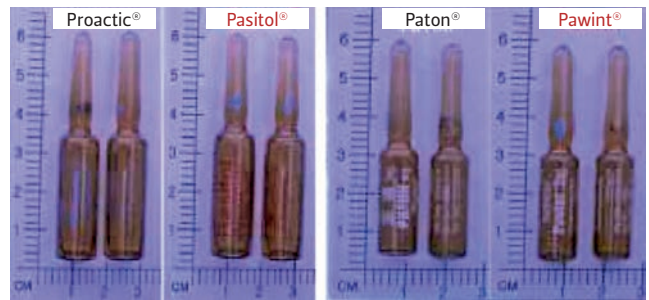
Minimalizacja błędów lekowych

- Zagwarantowanie bezpiecznego miejsca dla procesu wydawania leków.
- Używanie różnych marek lub separowanie produktów leczniczych wyglądających podobnie.
- Praktykowanie zwyczajów dobrego gospodarowania.
- Wiedza w zakresie leków wysokiego ryzyka.
- Ograniczanie zakłóceń do minimum i utrzymanie obciążenia podczas pracy na bezpiecznym i możliwym do zarządzania poziomie.

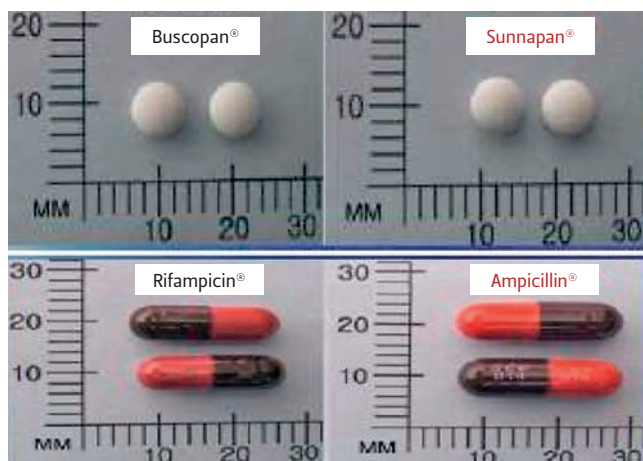


Rycina 2. Przykłady leków, które mogą być pomyłone za granicą i w Polsce

Aminophylline	Amitriptyline
Carbamazepine	Carbimazole
Chlorpromazine	Chlorpropamide
Daonil®	Danol®
Losec®	Lasix®
Senokot®	Seroxat®
Inderal®	Ipral®
Trental®	Tegretol®



Rycina 2. Przykłady leków, które mogą być pomyłone za granicą i w Polsce; cd.



Rycina 2. Przykłady leków, które mogą być pomyłone za granicą i w Polsce; cd.

Leki wysokiego ryzyka

Leki wysokiego ryzyka to farmaceutyki, które powodują zwiększone ryzyko potencjalnych zagrożeń dla pacjentów, wywołując poważne problemy z ich zdrowiem wtedy, gdy są one błędnie wykorzystywane w procesie farmakoterapii (zły dobór dawki, stężenia czy formy podania leku). Konieczne jest przypomnienie farmaceutom, lekarzom oraz personelowi pielęgniarskiemu, a więc wszystkim osobom współodpowiedzialnym za prowadzenie bezpiecznej farmakoterapii, jak ważne jest nie tylko właściwe dawkowanie leków wysokiego ryzyka, ale także wprowadzenie odpowiednich standardów ich zamawiania, magazynowania oraz przygotowywania i podawania pacjentom. Nieodzwonne jest właściwe i pod pełną kontrolą przechowywanie takich leków w aptece i na oddziałach szpitalnych, a także oznakowania ich w odpowiedni sposób za pomocą właściwych etykiet. W przypadku leków wysokiego ryzyka nie wystarczy wdrożenie procedury podwójnej

kontroli krzyżowej wydawania leków na oddziały szpitalne *double checks*. W większości krajów Unii Europejskiej, a także poza Unią, m.in. w USA, Kanadzie, Australii, prowadzone jest dokładne monitorowanie błędów medycznych, wynikających z nieodpowiedniego stosowania leków wysokiego ryzyka, na podstawie raportów spływających ze szpitali do właściwych krajowych struktur. Lista leków wysokiego ryzyka powstała poprzez wytypowanie przez lekarzy praktyków, farmaceutów klinicznych i farmakologów klinicznych zrzeszonych w organizacjach odpowiedzialnych za propagowanie założeń prowadzenia bezpiecznej farmakoterapii, i jest wciąż aktualizowana. Informacje dotyczące wprowadzania na listę leków wysokiego ryzyka nowych produktów farmaceutycznych można znaleźć na stronach Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) [15]. Aktualnie obowiązująca lista zmodyfikowana została na przełomie październik 2011–styczeń 2012 przez grono 772 ekspertów medycznych i zawiera leki wysokiego ryzyka najczęściej



Rycina 3. Jednym z głównych czynników generujących błędy w wydawaniu leków są niestarannie wypisane recepty

wykorzystywane w farmakoterapii przez szpitale oraz lekarzy prowadzących własne praktyki lekarskie [16].

Przyczyny pomyłek w polskich aptekach

Nieprawidłowe wydanie leku pacjentowi jest najczęściej związane z niedochowaniem odpowiedniej staranności przez osobę realizującą receptę, należy jednak zwrócić uwagę na czynniki, które mają znaczący wpływ na prawdopodobieństwo wystąpienia pomyłki.

Recepty wypisywane odręcznie

Jedną z najistotniejszych przyczyn błędnego wydania leków pacjentowi jest nieprawidłowe odczytanie odręcznego pisma lekarza. Przepisy regulujące zasady wystawiania recept dopuszczają możliwość odręcznego wystawienia recepty, wskazując jedynie na konieczność czytelnego naniesienia treści [17]. W praktyce okazuje się, iż kryterium czytelności jest nieokreślone i recepta czytelna dla jednego farmaceuty może zostać błędnie odczytana przez kolejnego.

Kolejnym elementem, który w połączeniu z odręcznym wystawieniem recepty może spowodować groźne w skutkach dla pacjentów pomyłki, są podobne nazwy leków lub nazwy, które, pomimo pozornych różnic, są trudne do odróżnienia w przypadku użycia pisma ręcznego. W wielu przypadkach odróżnienie tych nazw ze względu na występowanie leków w identycznych dawkach bez kontaktu z lekarzem jest niemożliwe. W tabeli 2 przedstawiliśmy najczęściej występujące pomyłki w aptekach ogólnodostępnych w Polsce.

Tabela 2. Typowe błędy popełnianie w polskich aptekach

Nazwa 1	Nazwa 2
Bisocard 5 mg (Bisoprololum)	Bisacodyl 5 mg (Bisacodylum)
Loratan (Loratadinum)	Lorafen (Lorazepamum)
Atrox 10 mg (Atorvastatinum)	Atarax 10 mg (Hydroxyzinum)
Encorton 5 mg (Prednisonum)	Encortolon 5 mg (Prednisolonum)
Antiprost 5 mg (Finasteridum)	Antipres 5 mg (Bisoprololum)
Vermox (Mebendazolium)	Duomox (Amoxicillinum)
Pronoran 50 mg (Piribedilum)	Pramolan 50 mg (Opipramolum)
Mercilon (Desogestrelum + Ethinylestradiolum 0,15 mg + 0,02 mg)	Marvelon (Desogestrelum + Ethinylestradiolum 0,15 mg + 0,03 mg)
Digoxin (Digoxinum)	Doxepin (Doxepinum)
Buventol (Salbutamolium)	Bunondol (Buprenorphinum)
Locoid krem (Hydrocortisoni butyras)	Locacid krem (Tretinoinum)

Podobny wygląd opakowania

Prawidłowe odczytanie recepty niestety nie gwarantuje prawidłowego wydania leku pacjentowi. Znacząca liczba pomyłek wynika z błędów w kompletacji leków dla pacjenta. Pomimo obowiązku kontroli skompletowanych leków przed ostatecznym ich wydaniem pacjentowi, zmęczenie oraz rutyna są częstą przyczyną wydania nieprawidłowych leków. Występowaniu tego rodzaju błędów sprzyjają podobnie wyglądające opakowania oraz brak ich wyraźnego rozdzielenia w miejscu magazynowania.

Nieprecyzyjne przepisy

Kolejną znaczącą przyczyną leżącą u podstawy występowania części błędów związanych z wydaniem nieprawidłowej dawki lub wielkości opakowania są skomplikowane, nieprzejrzyste i często zmieniane przepisy regulujące zasady wydania leków.

Jednym z przykładów sytuacji, w której zmiana przepisów mogła mieć znaczący wpływ na bezpieczeństwo pacjentów jest zasada dotycząca ustalania dawki w przypadku nieokreślenia jej przez osobę wystawiającą receptę i zmiana tej zasady, jaka zaszła w marcu 2012 r oraz jej konsekwencje dla pacjentów przyjmujących lek Acenocumarol.

Przepis obowiązujący w do 09.03.2012 r. regulował ww. kwestię w następujący sposób:

„§ 16. 1. Jeżeli na receptycie nie wpisano danych niezbędnych do wystawienia recepty, wpisano je w sposób nieczytelny albo niezgodny z rozporządzeniem, osoba wydająca lek może ją zrealizować w następujących przypadkach:

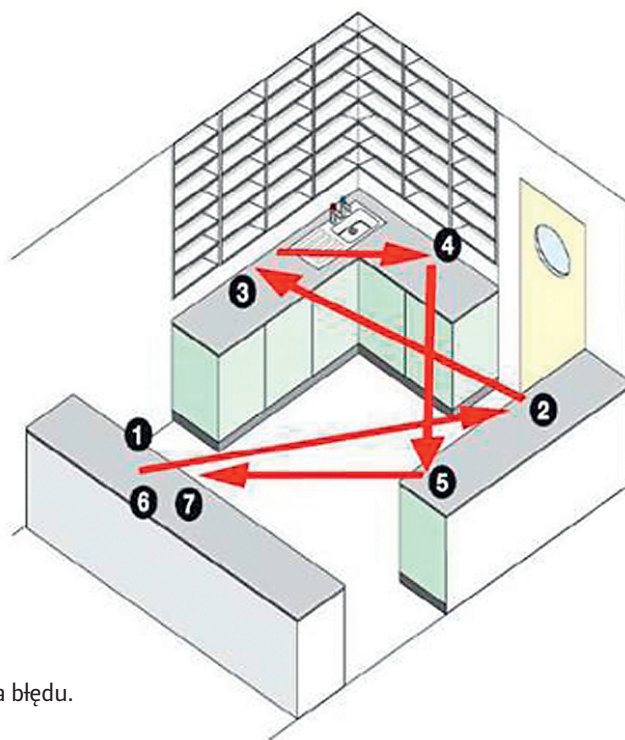
d) dawkę leku – osoba wydająca lek przyjmuje, że jest to **najmniejsza dostępna dawka leku określona:**

– w wykazach refundowanych leków i wyrobów medycznych – w przypadku leków lub wyrobów medycznych wymienionych w tych wykazach” [18].

Od 10.03.2012 r. regulacja przyjęła następujący kształt:

„§ 16. 1. Jeżeli na receptycie nie wpisano danych, wpisano je w sposób nieczytelny, błędny lub niezgodny z rozporządzeniem, osoba wydająca może ją zrealizować w następujących przypadkach:

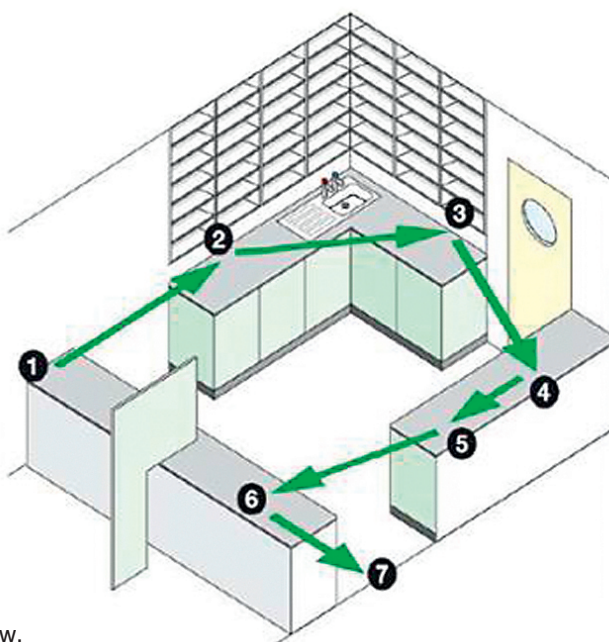
- ❶ otrzymanie recepty i kontrola kliniczna
- ❷ wykonanie etykiety
- ❸ gromadzenie leków
- ❹ dokładna kontrola
- ❺ przechowywanie wydanych leków
- ❻ zebranie leków i końcowa kontrola dokładności
- ❼ konsultacja pacjenta



Dezorientacja w organizacji pracy, która może zwiększać ryzyko wystąpienia błędów.

Rycina 4. Nieprawidłowa procedura dyspensowania leków

- ❶ otrzymanie recepty i kontrola kliniczna
- ❷ wykonanie etykiety
- ❸ gromadzenie leków
- ❹ dokładna kontrola
- ❺ przechowywanie wydanych leków
- ❻ zebranie leków i końcowa kontrola dokładności
- ❼ konsultacja pacjenta



Nieprzerwana i logiczna organizacja pracy przyczynia się do zmniejszenia liczby błędów.

Rycina 5. Prawidłowa procedura dyspensowania leków

- 1) jeżeli na receptce nie wpisano, wpisano w sposób nieczytelny, błędny lub niezgodny z rozporządzeniem:
- c) dawkę leku (...) – osoba wydająca przyjmuje, że jest to **najmniejsza dawka dopuszczona do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej**” [18, 19].

W 2012 r. na rynku dostępne były dwie dawki leku Acenocumarol – 1 mg (nierefundowana) oraz 4 mg (refundowana). W związku ze zmianą brzmienia przepisów, przeprowadzoną 10 marca 2012 r. (tekst nowej regulacji ogłoszono 9 marca 2012 r.), ta sama recepta, zawierająca zapis:

Rp.
Acenocumarolum 1 op 1 × 1/4 tabl.

powinna zostać zrealizowana:

- do 9 marca 2012 r. poprzez wydanie 1 opakowania leku Acenocumarol 4 mg,
- od 10 marca 2012 r. poprzez wydanie 1 opakowania leku Acenocumarol 1 mg,

co mogło skutkować dla pacjenta zastosowaniem leku w dawce 4× niższej.

Na **rycinach 4 i 5** przedstawiono zmiany w procesie wydawania leków, mające na celu eliminację błędów w sztuce oparte na modelu anglosaskim i amerykańskim.


Dlaczego raportowane są błędy lekowe?

- w celu poprawy bezpieczeństwa pacjentów
- w celu rozwoju cennych serwisów edukacyjnych

Kto powinien raportować błędy lekowe?

- farmaceuci
- pielęgniarki
- lekarze
- inni pracownicy służby zdrowia

Wszystkie błędy lekowe powinny być raportowane na specjalnie do tego celu przygotowanym formularzu (**rycina 6**).

 PRZEWODNICZĄCY ODRĘCZNIK Ministry of Health Malaysia www.pnarmacy.gov.my 100 US-766742UR PRK 03-7866206		FORMULARZ RAPORTUJĄCY BŁĘDY LEKOWE		BPF/104/ME/01	
Sprawozdawcy nie muszą dostarczać jakichkolwiek indywidualnych informacji w zakresie zdrowia, w tym nazwisk lekarzy i pacjentów, nazw obiektów służby zdrowia lub daty urodzenia (wiek jest dopuszczalny).					
1 Data wydarzenia: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> dd/mm/yy Czas wydarzenia: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> hh/mm (24hr)		Rodzaj obiektu: * Państwowy / Prywatny <input type="checkbox"/> Szpital <input type="checkbox"/> Przychodnia <input type="checkbox"/> Apteka <input type="checkbox"/> Inne: _____		Lokalizacja: <input type="checkbox"/> Oddział <input type="checkbox"/> A&E <input type="checkbox"/> Przychodnia <input type="checkbox"/> Apteka <input type="checkbox"/> Inne: _____	
2 Opis błędu z uwzględnieniem jego charakterystyki/sekwencji zdarzeń i środowiska pracy (np.: przy rozpoczęciu nowej zmiany, przy brakującej liczbie pracowników, w godzinach szczytu). Jeśli ilość miejsca jest niewystarczająca, proszę dołączyć osobną kartkę.		3 Podczas jakiego procesu wystąpił błąd? <input type="checkbox"/> Przepisywanie <input type="checkbox"/> Wydawanie (w tym wypełnianie) <input type="checkbox"/> Administracja <input type="checkbox"/> Inne (Proszę sprecyzować): _____			
4 Czy błąd dotknął pacjenta? Czy nieprawidłowy lek, jego dawka lub postać została wydana lub zażyta przez pacjenta? <input type="checkbox"/> TAK <input type="checkbox"/> NIE		4.2 Proszę zaznaczyć odpowiednią kategorię błędu (Wybierz jeden) BRĄK BŁĘDU <input type="checkbox"/> A Potencjalny błąd, okoliczności/zdarzenia, które mogły przyczynić się do wystąpienia incydentu BŁĄD, BRĄK SZKODY <input type="checkbox"/> B Rzeczywisty błąd - nie dosięgnął pacjenta <input type="checkbox"/> C Rzeczywisty błąd - nie wywołał szkody <input type="checkbox"/> D Wymagane dodatkowe monitorowanie - bez wywołania szkody		BŁĄD, SZKODA <input type="checkbox"/> E Leczenie/wymagana interwencja - przyczyna tymczasowej szkody <input type="checkbox"/> F Początkowa długotrwała hospitalizacja - przyczyna tymczasowej szkody <input type="checkbox"/> G Przyczyna trwałych uszkodzeń <input type="checkbox"/> H Wydarzenie bliskie śmierci BŁĄD, ŚMIERĆ <input type="checkbox"/> I Śmierć	
4.1 Opis bezpośrednich skutków dotyczących pacjenta (np.: śmierć, rodzaj uszkodzenia, dodatkowe monitorowanie pacjenta).					
5 Wskazać możliwą przyczynę błędów i czynnik/czynniki na nie wpływające: <input type="checkbox"/> Niedoświadczony personel <input type="checkbox"/> Nieprzestrzeganie określonych procedur w pracy <input type="checkbox"/> Podobny wygląd leków/opakowań Inne (Proszę sprecyzować): _____		<input type="checkbox"/> Godziny szczytu <input type="checkbox"/> Nieczytelne recepty <input type="checkbox"/> Niedokładna/niedostępna informacja/dokumentacja pacjenta		<input type="checkbox"/> Rozmieszczenie zapasów/problemy z przechowywaniem <input type="checkbox"/> Podobnie brzmiące nazwy leków <input type="checkbox"/> Nieprawidłowe etykiety/ instrukcje na pokrywcę lub butelce/pojemniku z wydanym lekiem	
6 Kto z poniższych pracowników służby zdrowia zainicjował błąd? <input type="checkbox"/> Lekarz <input type="checkbox"/> Farmaceuta <input type="checkbox"/> Pielęgniarka <input type="checkbox"/> Asystent farmaceuty <input type="checkbox"/> Asystent lekarza <input type="checkbox"/> Inni: _____		7 Którzy inni przedstawiciele służby zdrowia byli również zaangażowani w wystąpienie błędu? <input type="checkbox"/> Lekarz <input type="checkbox"/> Farmaceuta <input type="checkbox"/> Pielęgniarka <input type="checkbox"/> Asystent farmaceuty <input type="checkbox"/> Asystent lekarza <input type="checkbox"/> Inni: _____		8 Którzy przedstawiciele służby zdrowia wykryli błąd lub potencjalne niebezpieczeństwo? <input type="checkbox"/> Lekarz <input type="checkbox"/> Farmaceuta <input type="checkbox"/> Pielęgniarka <input type="checkbox"/> Asystent farmaceuty <input type="checkbox"/> Asystent lekarza <input type="checkbox"/> Inni: _____	
9 Jeśli to możliwe, proszę podać dane pacjenta (bez żadnych identyfikatorów). Wiek: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> *lata/miesiące Płeć: <input type="checkbox"/> Mężczyzna <input type="checkbox"/> Kobieta Diagnoza: _____					
10 Należy wypełnić poniższe rubryki dla produktu/produktów, których dotyczy błąd. Jeśli ilość miejsca jest niewystarczająca dla dodatkowych produktów, proszę dołączyć osobną kartkę. W kwestii podobnych opakowań należy wypełnić rubryki 10.4-10.7.					
Charakterystyka produktu	Produkt nr 1 (zamierzony)	Produkt nr 1 (błąd)			
10.1 Marka/Nazwa produktu					
10.2 Nazwa generyczna (substancja czynna)					
10.3 Dawka, częstotliwość, czas trwania, droga					
10.4 Producent					
10.5 Postać dawkowania					
10.6 Siła/Steżenie					
10.7 Rodzaj i wielkość pojemnika					

Rycina 6. Formularz raportujący błędy lekowe

Podsumowanie

Pracownicy służby zdrowia powinni brać odpowiedzialność za identyfikację czynników wpływających na błędy lekowe i za wykorzystywanie tej wiedzy do redukcji częstotliwości ich występowania. Błędy lekowe nie mogą zostać zignorowane zarówno ze względu na ryzyko wystąpienia sporów, jak również ze względu na dobre samopoczucie pacjenta. Rozwiązania dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych muszą zostać zmodernizowane. Niektóre przypadki błędów stanowią dla pacjentów większe ryzyko poważnych zachorowań lub nawet śmierci. Zapobieganie działaniom niepożądanym leków, które wynikają z błędów, może zmniejszyć prawdopodobieństwo ich wystąpienia. W związku z tym należy promować interdyscyplinarne podejście do rozwiązania problemu.

Otrzymano: 2013.11.03 · Zaakceptowano: 2013.11.25

Piśmiennictwo

1. Nesterowicz M.: Prawo medyczne, Toruń 2000: 133.
2. Filar M.: Lekarskie prawo karne, Zakamycze 2000: 110.
3. Liszewska A.: „Odpowiedzialność karna za błąd w sztuce lekarskiej”, Zakamycze 1998: 28.
4. Kielbus M, Bujny J.: Błąd w sztuce aptekarskiej, Aptekarz Polski 2008.
5. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (j.t. Dz.U. z 2008 r. nr 45, poz. 271, ze zm.).
6. Ustawa z dnia 19 kwietnia 1991 r. o izbach aptekarskich (j.t. Dz.U. z 2008 r. nr 136, poz. 856, ze zm.).
7. Ustawa z dnia 26 czerwca 1974 r. Kodeks pracy (j.t. Dz.U. z 1998 r. nr 21, poz. 94, ze zm.).
8. Romer M.: Prawo pracy. Komentarz, Warszawa 2009, Lex Polonica. (Dostęp on-line 03.11.2013).
9. Ustawa z dnia 23 kwietnia 1964 r. Kodeks cywilny (Dz.U. z 1964 r. nr 16, poz. 93, ze zm.).
10. Czachórski W.: Szersze rozważania na temat odpowiedzialności odszkodowawczej oraz pojęcia winy: Zobowiązania. Zarys wykładu, Warszawa 2004, s. 326 i n.; System Prawa Prywatnego. Prawo zobowiązań – część ogólna, tom VI, pod red. A. Olejniczak, Warszawa 2009: 38 i n.
11. Ejsmont Ł.: Gdy zdarzy się błąd Manager Apteki, nr 1 Rocznik 2009, (Dostęp on-line 03.11.2013).
12. Kodeks Etyki Aptekarza Rzeczypospolitej Polskiej uchwalony na VI Krajowym Zjeździe Aptekarzy w dniu 22 stycznia 2012 r.
13. Rezolucja Unii Europejskiej nr CM/ResAP(2011)1 o wymogach dotyczących zapewniania jakości i bezpieczeństwa stosowania produktów farmaceutycznych przygotowywanych w aptekach na specjalne potrzeby pacjentów przyjęta przez Komitet Ministrów w dniu 19 stycznia 2011, www.mz.gov.pl. (Dostęp on-line 03.11.2013).
14. World Health Organization (WHO) 2013, www.who.int (Dostęp on-line 03.11.2013).
15. Institute for Safe Medication Practices (ISMP) List of High-Alert Medications 2013, www.ismp.org. (Dostęp on-line 03.11.2013).
16. Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 8 marca 2012 r. w sprawie recept lekarskich.
 - 1) § 2. 1. Wystawienie recepty polega na:
 - 1) czytelnym oraz trwałym naniesieniu na awersie recepty, w tym za pomocą wydruku, treści obejmującej dane określone w rozporządzeniu
17. Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 17 maja 2007 r. w sprawie recept lekarskich.
18. Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 8 marca 2012 r. w sprawie recept lekarskich.
19. Zapytajonet.pl http://zapytaj.onet.pl/Category/002,006/2,25380920,Proszba_o_rozzytanie_recepty.html (Dostęp on-line na dzień: 26.11.2013)

Kisspeptyny – perspektywy w farmakoterapii

Andrzej Polski¹, Regina Kasperek¹, Karolina Sobótka-Polska², Ewa Poleszak¹

¹ Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

² Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Adres do korespondencji: Ewa Poleszak, Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Chodźki 1, 20-093 Lublin, e-mail: ewa.poleszak@umlub.pl

Historia odkrycia kisspeptyn

Gen KiSS-1, który znajduje się na długim ramieniu chromosomu 1 (początkowo sądzono, że znajduje się na chromosomie 6), został po raz pierwszy zidentyfikowany w 1996 r. i sklasyfikowany jako gen hamujący metastazę [1]. Trzy lata później odkryto receptor GPR-54, który jest kodowany przez ten gen. Został on opisany jako receptor wiążący się z białkiem G (*G-protein coupled receptor*). Gen KiSS-1 jest homologiczny w sekwencji do dwóch wcześniej dobrze poznanych receptorów galaninowych (ok. 45% podobieństwa). Badania pokazały jednak, że galanina nie wiąże się *in vitro* z receptorem GPR-54, kontynuowano więc poszukiwania peptydów będących ligandami omawianych receptorów [2]. Zostały one odkryte w 2002 r. i nazwane kisspeptynami (KP). Jednakże dopiero rok później powiązano ich działanie z regulacją układu rozrodczego [3].

Kisspeptyna zawierająca 145 aminokwasów pełni rolę prohormonu, a produktem jej rozpadu od C-amidowego końca jest jej biologicznie czynna forma – kisspeptyna-54 (KP-54), która zwna jest również metastatyną. Jednakże peptydem o największym powinowactwie do receptora GPR-54 jest kisspeptyna-10 (KP-10) [2]. Odkryte zostały również inne aminokwasy – kisspeptyna 13 i 14 (odpowiednio KP-13 i KP-14), które są wydzielane przez trofoblasty [4, 5]. Układ kisspeptyny/GPR-54 został odkryty nie tylko u ssaków, ale również u ryb [3].

Działanie hormonalne

Dojrzewanie płciowe oznacza osiągnięcie po raz pierwszy dojrzałości gamet i wystąpienie pierwszej owulacji. Następuje wtedy pełna aktywacja osi podwzgórze-przysadka-gonady (HPG), co wiąże się

Kisspeptins – perspectives in the pharmacotherapy · KiSS-1 gene is responsible for encoding kisspeptins and was discovered in 1996. Seven years later kisspeptins and their role in maturation and fertility were discovered. That action was due to the activation of the hypothalamus-pituitary-gonadal axis, which increases the synthesis and release of gonadotropin. As a result, this increases the release of follicle-stimulating hormone and lutropin from the anterior pituitary and sex hormones into the blood. Kisspeptins also play a role during the menstrual cycle in women and has protective role during pregnancy. Kisspeptins inhibit the migration of melanoma cells *in vitro* and impede the metastasis of the tumor. Congenital anomalies of the system leads to hypogonadotropic hypogonadism, with a reduced amount of sex hormones, sexual immaturity and underdevelopment of the gonads. Studies carried out on rodents and preliminary clinical trials showed interesting effects in the treatment of infertility.

Keywords: kisspeptin, KiSS-1, gonadotrophins, puberty, infertility.

© Farm Pol, 2014, 70(1): 15-17

ze wzrostem syntezy i uwalniania gonadoliberyny (GnRH) w mózgu [6]. Sygnał do rozpoczęcia łańcucha fizjologicznych reakcji, których celem jest uzyskanie przez organizm zdolności do rozrodu, daje kisspeptyna. Bez tego sygnału organizm ssaków zatrzyma się na pewnym etapie i nigdy nie osiągnie w pełni dojrzałości płciowej [7].

Kisspeptyna działa na generator pulsów GnRH, stymulując produkcję GnRH i przez układ wrotny przysadki dociera do komórek gonadotropowych, pobudzając wydzielanie gonadotropin [8]. W efekcie powoduje to wzrost uwalniania hormonu folikulotropowego (FSH) i luteotropowego (LH) z przedniego płata przysadki oraz hormonów płciowych do krwi – testosteronu, estrogenu i progesteronu [9]. Całkowite hamowanie zjawiska następuje przez uprzednie podanie antagonisty GnRH – acyliny. Następuje wtedy blokada

zdolności kisspeptyny do stymulacji gonadotropin u ssaków. Jak pokazują wyniki badań nad kisspeptyną, podanie jej zarówno obwodowo, jak i centralnie znacząco zwiększa wydzielanie obydwu gonadotropin u wielu rodzajów ssaków [10, 11]. Kisspeptyna działa zarówno podczas dojrzewania płciowego, jak również w trakcie regulacji cyklu miesięczkowego. Jej działanie stymulujące odnosi się nie tylko do wydzielania GnRH, ale również bezpośrednio do gonadotropin, szczególnie w fazie przedowulacyjnej [12].

Pozostałe działania

Kisspeptynę-54 nazywa się także metastatyną, gdyż hamuje migrację komórek melanoma *in vitro*, a tym samym utrudnia metastazę guza. Podczas progresji rozwoju nowotworu ekspresja genu KiSS-1 zmniejsza się, w wyniku czego zanikają mechanizmy spowalniające jego rozwój. W komórkach zaś, w których ekspresji podlega receptor GPR-54, kisspeptyna hamuje ich chemotaksję i inwazję oraz ułatwia płućną metastazę komórek melanoma z receptorami GPR-54, co wykazał Messenger i wsp. [12]. Stymulacja GPR-54 zapoczątkowuje apoptozę komórek, co może mieć duże znaczenie w procesach nowotworzenia [4].

W ciąży stwierdzono podwyższone stężenie kisspeptyny, co powoduje zwiększoną sekrecję oksytocyny i pełni rolę ochronną. KP-10 pobudza intensywnie hydrolizę fosfoinozytoli, mobilizację wapnia oraz uwalnianie kwasu arachidonowego w komórkach. Reguluje działanie pozakomórkowej kinazy (*extracellular signal regulated kinase* $1/2$, ERK $1/2$) oraz białka aktywującego mitogen p-38 (*mitogen activating protein*, MAP-38). Hamuje ponadto działanie fosfatazy alkalicznej (PLC) oraz fosfokinazy C (PK-C) [4].

Układ KiSS-1

Badania wykazały, że duże ilości mRNA ulegających transkrypcji z genu KiSS-1 znajdują się obok neuronów regulujących wydzielanie dla GnRH, co potwierdza wpływ kisspeptyny na wydzielanie w neuronach GnRH. Podobnie duże ilości mRNA-transkrypty genu kodującego receptor GPR-54 ulega ekspresji w przodmózgowiu, w komórkach neuronalnych i dendrytach komórek immunoreaktywnych, mających bezpośredni wpływ na sekrecję GnRH. Duże ilości mRNA dla KiSS-1 odnaleziono w obrębie jądra przykomorowego przednio-brzusznego – AVPV i łukowatego – ARC, w jego przedziale środkowym (głównie) i bocznym oraz w niektórych komórkach jądra przedwzrokowego i nielicznych komórkach ciała migdałowatego. mRNA dla KiSS-1 znajduje się również w komórkach

galki bladej i skorupy u ludzi, natomiast u myszy dotychczas nie rozpoznano transkryptów KiSS-1 w żadnych obszarach pozawzgorzowych [9].

Ekspresja genu KiSS-1 jest regulowana przez hormony steroidowe na zasadzie sprzężenia zwrotnego z udziałem jąder: przykomorowego przednio-brzusznego – AVPV i łukowatego – ARC. U osobników męskich dzieje się to za pośrednictwem inhibiny B, która hamuje sekrecję FSH. Jak wykazały badania, receptory dla androgenów, estrogenów i progesteronu ulegają ekspresji w obszarach podwzgórza wspólnych dla ekspresji KiSS-1 między innymi w jądrach AVPV oraz ARC. U osobników żeńskich natomiast jądro AVPV bierze udział w tworzeniu dodatkowej pętli sprzężenia zwrotnego działania estrogenów, wpływając na zwiększone wydzielanie GnRH w okresie preowulacyjnej sekrecji LH [10].

Wrodzone nieprawidłowości tego układu prowadzą do: izolowanego hipogonadyzmu hipogonadotropowego ze zmniejszoną ilością hormonów płciowych, niedojrzałości płciowej, niedorozwoju gonad. Mutacje genu kodującego białko GPR-54 są bardzo rzadkie. Najpoważniejsze z nich, najbardziej zaburzające sygnalizację między ligandem (kisspeptyną) a receptorem, są zamiany cysteiny na argininę w pozycji 223 (C223R), warunkujące zaburzenia budowy w 5 spirali przezłonowej, oraz argininy na leucynę w pozycji 297 (R297L), dające nieprawidłowości w 3 spirali pozakomórkowej – ta ostatnia mutacja ma nieco mniejszy wpływ na sygnalizację receptor-ligand [13].

Potencjał kliniczny

Wykazano, że podanie kisspeptyny myszom pozbawionym genu GPR-54 powodowało obniżenie poziomu gonadoliberyny, co objawiało się znacznie zmniejszonym wydzielaniem hormonów płciowych (hipogonadyzm, czyli dysfunkcja słabo rozwiniętych jąder lub jajników), zahamowaniem okresu dojrzewania i nieplodnością. Wstrzyknięcie tym myszom kisspeptyny dootrzewnowo, która w normalnych warunkach zwiększyłaby stężenie LH i FSH we krwi, nie wywołało żadnych widocznych efektów. Uzyskane wyniki wskazują na działanie kisspeptyny zależne od receptora GPR-54 [14].

Jak wskazują najnowsze badania, użycie KP u nieplodnych kobiet znacząco zwiększa u nich ilość wydzielanych hormonów płciowych. Jednakże przewlekłe używanie tych peptydów prowadzi do zmniejszenia wydzielania gonadotropin [15].

Badania Dhillon opublikowane na zjeździe Towarzystwa Endokrynologicznego w San Francisco w 2013 roku wykazały, że podawanie kisspeptyny płodnym kobietom aktywuje produkcję hormonów płciowych [16]. W swojej pracy przebadał on

działanie kisspeptyny u kobiet, u których z powodu braku równowagi hormonalnej doszło do zatrzymania cyklu miesięczkowego. Wykazano, że kisspeptyna powoduje aż 48-krotny wzrost poziomu LH i 16-krotny wzrost poziomu FSH we krwi w porównaniu do grupy kontrolnej. Badania te wskazują, że KP jest bardzo obiecującym kandydatem do zastosowania w terapii bezpłodności.

Kisspeptyny mogą znaleźć zastosowanie również w procedurze zapłodnienia *in vitro*. W Wielkiej Brytanii przyszło na świat pierwsze dziecko poczęte nową odmianą metody zapłodnienia pozaustrojowego, polegającej na stymulacji hormonalnej kobiety, którą stosuje się w celu pozyskania komórek jajowych. Zamiast jednego z hormonów podawanych standardowo stymulowanym pacjentkom podano kisspeptynę [17].

Podsumowanie

Odkrycie systemu kisspeptyna/GPR-54 i jego roli w płodności jest jednym z najbardziej ekscytujących odkryć w neuroendokrynologii w ostatnich latach i zaowocowało powstaniem wielu prac naukowych, przyczyniając się do lepszego poznania płodności i próby walki z coraz częściej występującą niepłodnością. Najnowsze badania przeprowadzone na ludziach wykazały korzystny wpływ kisspeptyny w leczeniu niepłodności, wykorzystując metodę *in vitro*.

Otrzymano: 2013.11.13 · Zaakceptowano: 2013.12.07

Piśmiennictwo

1. Lee J.H., Miele M.E., Hicks D.J., Phillips K.K., Trent J.M., Weisman B.E., Welch D.R.: KiSS-1, a novel human malignant melanomametastasis-suppressor gene. *J. Natl. Cancer Inst.* 1996, 88(23): 1731-1737.
2. Kotani M., Detheux M., Vandenberghe A., Communi D., Vanderwinden J.M., Le Poul E., Brezillon S., Tyldesley R., Suarez-Huerta N., Vandeput F., Blaupain C., Schiffmann S.N., Vassart G., Parmentier M.:

The Metastasis Suppressor Gene KiSS-1 Encodes Kisspeptins, the Natural Ligands of the Orphan G Protein-coupled Receptor GPR54. *J. Biol. Chem.* 2001, 276(37): 34631-34636.

3. Sztuka A., Zdrojewicz Z.: Kisspeptin – hormone of puberty? *Adv. Clin. Exp. Med.* 2006, 15(5): 949-952.
4. Bilban M., Ghaffari-Tabrizi N., Hintermann E., Bauer S., Molzer S., Zoratti C., Malli R., Sharabi A., Hiden U., Graier W., Knöfler M., Andreea F., Wagner O., Quaranta V., Desoye G.: Kisspeptin-10, a KiSS1/metastin-derived decapeptide, is a physiological invasion inhibitor of primary human trophoblasts. *J. Cell Sci.* 2004, 117(8), 1319-1328.
5. Gutiérrez-Pascual E., Leprince J., Martínez-Fuentes A.J., Ségalas-Milazzo I., Pineda R., Roa J., Duran-Prado M., Guilhaudis L., Desperrois E., Lebreton A., Leonor P., Pinilla L., Tonon M.C., Malagón M.M., Vaudry H., Tena-Sempere M., Castaño J.P.: *In vivo* and *in vitro* structure-activity relationships and structural confirmation of kisspeptin-10-related peptides. *Mol. Pharmacol.* 2009, 76(1): 58-67.
6. Pinilla L., Castellano J.M., Romero M., Tena-Sempere M., Gaytán F., Aguilar E.: Delayed puberty in spontaneously hypertensive rats involves a primary ovarian failure independent of the hypothalamic KiSS-1/GPR-54/GnRH system. *Endocrinology.* 2009, 150(6): 2889-2897.
7. Tsutsui K., Bentley G.E., Kriegsfeld L.J., Osugi T., Seong J.Y., Vaudry H.: Discovery and evolutionary history of gonadotrophin inhibitory hormone and kisspeptin: new key neuropeptides controlling reproduction. *J. Neuroendocrinol.* 2010, 22(7), 716-727.
8. Roa J., Tena-Sempere M.: KiSS-1 system and reproduction: comparative aspects and roles in the control of female gonadotropic axis in mammals. *Gen. Comp. Endocrinol.* 2007, 153(1-3): 132-140.
9. Dhillon W.S., Chaudhri O.B., Patterson M., Thompson E.L., Murphy K.G., Badman M.K., McGowan B.M., Amber V., Patel S., Ghatei M.A., Bloom S.R.: Kisspeptin-54 stimulates the hypothalamic-pituitary gonadal axis in human males. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005, 90(12): 6609-6615.
10. Gottsch M.L., Cunningham M.J., Smith J.T., Pupa S.M., Acohido B.V., Crowley W.F., Seminara S., Clifton D.K., Steiner R.A.: A role for kisspeptins in the regulation of gonadotropin secretion in the mouse. *Endocrinology.* 2004, 145(9), 4073-4077.
11. Shahab M., Mastrorandi G., Seminara S.B., Crowley W.F., Ojeda S.R., Plant T.M.: Increased hypothalamic GPR54 signaling: a potential mechanism for initiation of puberty in primates. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005, 102(6), 2129-2134.
12. Messenger S., Chatzidaki M.E., Ma D., Hendrick A.G., Zahn D., Dixon J., Rosemary R., Thresher R.R., Malinge I., Lomet D., Carlton M.B.L., Colledge W.H., Caraty A., Aparicio S.A.: Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005, 102(5), 1761-1766.
13. Semple R.K., Achermann J.C., Ellery J., Farooqi I.S., Karet F.E., Stanhope R.G., O'rahilly S., Aparicio S.A.: Two novel missense mutations in g protein-coupled receptor 54 in a patient with hypogonadotropic hypogonadism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005, 90(3), 1849-1855.
14. Dhillon W.S.: Kisspeptin: A novel regulator of reproductive function. *J. Neurol.* 2008, 20(8): 963-970.
15. Dhillon W.: Timeline: kisspeptins. *The lancet diabetes & endocrinology.* 2013, 1(1): 12-13.
16. <http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/7945600.stm> (stan z 06.11.2013).
17. Heaven D.: World's first baby born 'from natural' IVF. *New Sci.* 2013, 218 (2922): 10.

Historia zwalczania bólu przez człowieka

Wojciech Giermaziak

Główna Biblioteka Lekarska im. Stanisława Konopki, Warszawa

Adres do korespondencji: Wojciech Giermaziak, ul. Chocimska 22, 00-791 Warszawa

History of pain eradication by man · In the fight against pain primitive man tried to use his knowledge acquired through observation of the surrounding nature. Observation of animal behavior led him to make similar or more effective measures to make the existence more tolerable. The man quickly discovered that everything that surrounds him can be both, the source of his suffering, as well as a panacea for the ailments, with the appropriate application. With time, he began to search, by trial and error, a better ways of using the resources of nature and their means for himself. Until now, almost every day, we learn about the discovery of beneficial, therapeutic effect of some plants for the functioning of the part or whole body. The entire time of his existence, a man, to relief his pain, used properties of many plants. Poppy – because of this plant properties – trough the millennia was a cause of both, immense suffering and even death of many people, as well as deliverance from the terrible suffering caused by disease. In order to improve the treatment of pain there was formed the International Association of the Study of Pain, and in Poland – Polish Society for the Study of Pain.

Keywords: pain, medication, IASP, PTBB.

© Farm Pol, 2014, 70(1): 18–30

Człowiek od początku swojego istnienia doświadcza bólu, który może charakteryzować się najrozmaitszymi cechami: czasem trwania, źródłem pochodzenia, siłą (natężeniem) oddziaływania, umiejscowieniem w organizmie człowieka, stopniem obezwładnienia fizycznego i psychicznego człowieka.

Od zarania ludzkości człowiek podejmuje też najrozmaitsze działania w celu złagodzenia bądź wyeliminowania każdej dolegliwości, która zawsze jest przyczyną pogorszenia jakości życia.

Zjawisko bólu jest obecne w życiu człowieka od narodzin do śmierci, jest jednym z najczęściej odczuwanych przez człowieka doznań czuciowych i oznak odzwierciedlających stan fizyczny i psychiczny naszego organizmu.

Opisy bólu i techniki jego leczenia można znaleźć już we wczesnej historii. Leczenie bólu zostało opisane na babilońskich tablicach glinianych, egipskim papirusie oraz pozostałościach antycznej Persji i Troi. Wyraz *ból* pochodzi od łacińskiego słowa *poena*, co oznacza karę. W dawnych czasach wierzono, że ból jest spowodowany przez demony albo że jest to kara od bogów. Aby czcić bogów, wznoszono im świątynie. Kapłani używali zaklęć i ofiar jako leku na ból. „Złe moce” wysysane były „rurką bólu” i przenoszone na przedmioty martwe. Demony odstraszano zaklęciami, amuletami i czarami. Członkowie prymitywnych ludów zwracali się o pomoc do szamanów. Poza urokami i czarami, „lekarze” tych plemion używali gorąca, zimna, nacisku, masażu, trepanacji i ziół do leczenia bólu [1]. Obserwując zachowania chorych zwierząt, człowiek próbował postępować podobnie, np. przemywanie ran mogło być wynikiem obserwacji wylizywania przez psy nieczystości z ran. Z upływem czasu człowiek zaczął podejmować próby zabiegów operacyjnych bez żadnego znieczulenia. W dążeniu do ulżenia sobie w cierpieniu podczas zabiegów sięgano po coraz to skuteczniejsze środki. Najczęściej stosowano w tym celu substancje działające narkotycznie, znajdujące się w liściach, łodygach, kwiatach czy korzeniach roślin. Najwcześniej używane zioła to: mak, mandragora, konopie, lulek czarny i dzbanecznik [2].

Egipski papirus z ok. 1550 roku p.n.e. opisuje leczenie „bólów w ciele” za pomocą mieszaniny piwa, jałowca i pszenicy, którą chory musiał połykać przez cztery dni.

Jedną z popularnych metod leczenia bólu w starożytności było korzystanie ze źródeł naturalnej elektryczności. Źródła te to promienie drętwy, węgorza i elektrycznego zębaczka (ryby z Nilu), których terapeutyczna rola została zapisana w płaskorzeźbach z egipskich grobowców. Ryby te znane były również Grekom i Rzymianom i używali

elektroterapii w celu uśmierzania podagry i bólu głowy. Prymitywne plemiona nadal używają elektrycznych ryb w celach terapeutycznych. Prąd elektryczny produkowany przez te ryby jest taki sam w zakresie napięcia i częstotliwości, co współczesne instrumenty do leczenia bólu, takie jak elektryczny przezskórny symulator nerwów.

W okresie neolitycznym uśmierzenie bólu osiągnęto przez trepanację czaszki. Polegała ona na wywierceniu dziury w czaszce w celu uwolnienia duchów. Jeszcze dzisiaj niektóre plemiona dokonują trepanacji, która, w ich przekonaniu, leczy ból głowy.

Okolo 2600 lat p.n.e. Chińczycy zaczęli leczyć ból przy użyciu akupunktury. Wierzyli, że praktycznie każdy znak lub symptom można wyleczyć poprzez nakłuwanie skóry igłami, aby w ten sposób wyciągnąć nadmiar siły yin lub yang. Do leczenia bólu reumatycznego stosowali też dużo środków zawierających efedrynę, żeń-szeń i wierzbę.

Egipcjanie natomiast wierzyli, że ból wywołany był duchami umarłych, które po zmroku wchodziły do ciała poprzez nozdrza lub uszy. Leczenie bólu polegało na pozbyciu się tych duchów poprzez wymioty, oddawanie moczu, kichanie i pocenie się. We wczesnym Egipcie używano również leków przeciwbólowych pochodzenia roślinnego, takich jak: *Hyoscyamus Niger*, *Cannabis Indica*, *Papaverum Somniferum*, *Salix Alba* czy *Mandragora Officinalis*.

Przez wieki rośliny używane były jako leki przeciwbólowe w wielu kulturach. W Babilonie ziół do uśmierzania bólu używano 2250 lat p.n.e., a w Egipcie zanotowano użycie opium w 1550 r. p.n.e. W „Odysei” Homer mówi, że Helena Trojańska wrzuciła do wina, które pili, lek do uspienia bólu.... Rośliną najdłużej i najczęściej używaną do leczenia bólu był mak i pochodne od niego opium [1].

W okresie średniowiecza w słynnej wówczas szkole lekarskiej w Salerno stosowano doodbytnicze wlewy różnych środków w celu zmniejszenia bólu podczas zabiegów chirurgicznych. Zmierzch rozwoju medycyny, jaki nastąpił w średniowieczu, był spowodowany wpływem Kościoła na medycynę, zwłaszcza po ogłoszeniu po raz pierwszy w 1162 r. zasady *Ecclesia abhorret a sanguine*, tzn. „Kościół wzdraga się przed krwią”. W ślad za tym bulle papieskie i synody zaczęły zabraniać duchownym, niemal jedynym przedstawicielom medycyny, wykonywania krwawych zabiegów operacyjnych. Zabiegi te stopniowo zaczęli wykonywać golibrody, zwani balwierzami, czy też łąziebniacy pracujący w łązniach. Początkowo wykonywali prostsze zabiegi, jak wycinanie odcisków, stawianie baniek, przykładanie pijawek, itp., a z czasem podejmowali się coraz trudniejszych operacji, np.: składanie

złamanych kości, przecinali ropnie i inne. Spowodowało to całkowite oddzielenie chirurgii od medycyny. Problem zadawania bólu fizycznego podczas operacji był rozwiązywany w zasadzie tylko przez stosowanie środków usypiających w postaci narkotyków podawanych w gąbce do ust. Była to metoda mało skuteczna, a przy tym bardzo trująca. Od XVI wieku stopniowo odstępowano od tej metody, a starano się wykonać zabieg w jak najkrótszym czasie, by oszczędzić cierpień choremu. W ciężkich operacjach doprowadzano operowanego do omdlenia przez dokonanie upustu krwi z żył łokciowych, podawano duże dawki opium lub też upajano alkoholem [2].

Wiedza o bólu zapoczątkowała swój znaczny rozwój dopiero w XIX w., jednakże zjawisko to na przestrzeni wieków znajdowało swoje miejsce w kręgu zainteresowań uczonych. Hipokrates (460–377 p.n.e.), uznawany za ojca medycyny, uważał ból za objaw choroby. W swoim dziele *Corpus Hippocraticum*, uznawanym za podwaliny medycyny, wyraził przekonanie, że siedliskiem wszelkich doznań jest mózg, a nie serce, jak to było uznawane od czasów kultury i medycyny egipskiej. Arystoteles (384–322) uważał ból za nieprzyjemność, która może powstać wskutek nadmiernego działania bodźców przyjemnych. Czucie bólu uważał za pasję duszy i lokował w sercu. Galen (130–201), osobisty lekarz Marka Aureliusza, opisał układ nerwowy, wyróżniając mózg, nerwy czuciowe i ruchowe. Jego zdaniem ból powstaje przy naruszeniu ciągłości tkanek i przy nagłych zmianach w rozmieszczeniu płynów ustrojowych i odczuwany jest w mózgu. Awicenna (980–1037) wyróżniał 15 postaci bólu. Uważał ból za efekt naruszenia ciągłości ciała lub wynik nagłej zmiany temperatury. Leonardo da Vinci (1442–1519) zapoczątkował epokę renesansu wieloma odkryciami, także w dziedzinie medycyny. Przeprowadzał m.in. sekcje zwłok i badania – ze względu na ograniczenia religijne – na zwierzętach. Wykonał znakomite ryciny anatomiczne z opisem nerwów, dróg i ośrodków bólu, które umiejscawiał w mózgu. Twierdził, że ból związany jest z czuciem dotyku, a powstaje w wyniku nadmiernego natężenia bodźca, co jest potwierdzeniem teorii intensywności uznawanej do dziś. Kartezjusz (1596–1650) jako pierwszy naszkicował drogę, jaką przebywa impuls bólowy od miejsca działania bodźca do mózgu [3].

W XVI wieku Bombastus von Hohenheim Paracelsus odkrył nasenne działanie białego witrionu (*Vitriolum album*, siarczan cynkowy), jednakże odkrycie nie spotkało się z żadnym odzewem. Specyfik ten znany był już w XV w. Basiliusowi Valentinusowi. W pierwszej połowie XVI w. Valeris Cordus, niemiecki lekarz, autor licznych prac naukowych, odkrył substancję działającą nasennie – eter, którą

nazwał olejem wiotriolowym słodkim (*oleum vitrioli dulco*). Niestety i to odkrycie nie zostało właściwie wykorzystane [2].

Wiek XIX był złotym wiekiem odkryć nowych leków przeciwbólowych. W 1848 r. pojawiła się pierwsza naukowa książka o bólu, napisana przez E.H. Webera, w której podał podstawy anatomiczne i fizjologiczne bólu. W 1804 r. F.W. Sertürner wyizolował z opium alkaloid, który nazwano morfiną. Odkrycie to zapoczątkowało badania nad bólem i mechanizmami przeciwbólowymi, które w latach siedemdziesiątych przyniosły wykrycie receptorów opioidowych i endogennych peptydów przeciwbólowych – endorfin [3].

Prowadzono też badania nad smołą, wierząc, że pozwoli to na odkrycie nowych produktów medycznych. Rzeczywiście doprowadziło to do odkrycia acetanilidy, prekursora paracetamolu. Lek ten zdobył szeroką popularność u schyłku XIX wieku, chociaż był on wysoce toksyczny. Poszukiwanie leków o podobnych właściwościach przeciwbólowych co acetanilidy, ale o mniejszej toksyczności, doprowadziło do odkrycia paracetamolu w 1893 r.

Innym odkryciem XIX wieku było zsyntetyzowanie aspiryny przez H. Dresera w 1899 r.; jednego z najlepszych leków, jakie zna medycyna. Jej korzenie sięgają wcześniejszych czasów. Aktywny składnik aspiryny pochodzi z kory wierzby, którą ludzie od dawna stosowali w medycynie. W 400 r. p.n.e. Hipokrates podobno użył wyciągu z liści wierzby w celu uśmierzania bólu porodowego. Dwa tysiące lat później, w 1763 r. Królewskie Towarzystwo Medyczne stwierdziło, że wyciąg z kory wierzby jest skuteczny w leczeniu gorączki. Aspiryna zyskała szeroką popularność. Mimo tego lekarze zawsze mieli wątpliwości, co do jej stosowania, z powodu podrażnienia żołądka, które wywoływała, szczególnie przy użyciu dość dużych dawek przy leczeniu reumatyzmu. To spowodowało dalsze poszukiwania bardziej bezpiecznych środków. W wyniku 25-letnich poszukiwań powstały leki znane jako niesteroidowe leki przeciwzapalne.

W 1917 r. Ludwik Zembrzusi, ordynator oddziału chirurgicznego Warszawskiego Szpitala dla Dzieci, pisał, iż na przełomie XVII i XVIII wieku korzystano w małych krótkotrwałych zabiegach u niemowląt ze snu naturalnego, w wyjątkowych sytuacjach stosowano sen magnetyczny – rodzaj hipnozy. Sen hipnotyczny został zastosowany w 1829 r. podczas amputacji piersi rakowej przez Cloqueta. Hipnozę – jako metodę znieczulenia podczas porodów – wykorzystywano w XIX i w pierwszej połowie XX wieku [4]. Znieczulenie miejscowe uzyskiwano przez ucisk wywierany na pnie nerwowe lub ucisk elastyczny na całą kończynę. W celu zminimalizowania cierpienia podczas

zabiegów operacyjnych polecano możliwie jak najszybsze i delikatne operowanie. Stosowane metody nie przynosiły jednak efektów zadowalających, co doprowadzało lekarzy prędzej czy później do zniechęcenia. Alfred-Armand-Louis-Marie Velpeau (1795–1867), francuski anatom i chirurg, stwierdził, że uniknięcie bólu podczas wykonywania operacji jest chimerą, za którą nie warto jest się ugańnić [5]. W 1845 r. w Ameryce po raz pierwszy do usypiania zastosowany został eter [6]. Pierwsza naukowa wzmianka o eterze pochodzi z pierwszej połowy XVI wieku od Valeriusa Cordusa z Wittenbergii, który opisał syntezę środka nazywanego wówczas *oleum dulci vitrioli*. Nazwa eter pojawiła się po raz pierwszy w 1730 r., sformułowana przez Frobeniusa [7]. Znieczulające właściwości eteru opisał w 1818 Faraday, lecz jego wyniki zostały przemilczane [7]. W Polsce pierwszą operację z użyciem eteru siarkowego przeprowadził prof. Ludwik Bierkowski 6 lutego 1847 r., usuwając u pacjentki sutek z powodu raka [2]. Nowy sposób usypiania spotkał się z wielkim uznaniem znanego lekarza-chirurga prof. Aleksandra Le Brunna, jednakże nie stosowano go w praktyce dziecięcej, natomiast w 1847 r. zastosowano po raz pierwszy na dziecku chloroform (odkryty w 1831 r.) [8]. Chloroformowanie wyparło wkrótce eter i zaczęto je stosować coraz śmieiej również u dzieci [8]. Już w grudniu 1847 r. prof. Aleksander Le Brunn wykonał pierwszą operację z użyciem chloroformu [7]. Wiele zgonów, jakie miały miejsce w kolejnych 20 latach od odkrycia chloroformu, wywołało konieczność udoskonalenia środka, by stał się on całkowicie bezpieczny dla pacjenta. Pożądanych rezultatów nie przyniosło też mieszanie chloroformu z innymi środkami, m.in. z eterem [8]. W XX wieku to jednak eter zdominował światową anestezjologię. W Polsce stosowano eter do znieczulenia miejscowego przez podanie bezpośrednio na ranę za pomocą przyrządu skonstruowanego przez Richardsona, który w 1866 r. jako pierwszy zastosował znieczulenie miejscowe eterem [7].

Do usypiania używano na początku serwetki zwilżonej środkiem usypiającym, w XX wieku powszechne było stosowanie masek: Esmarcha, Schimmeluscha lub Juillarda. W przypadku podawania eteru najlepsza była maska Ombredanne'a. Po pierwszych próbach z podawaniem maski ze środkiem odurzającym zaniechano tego z powodu licznych powikłań (zapaść). Skuteczniejszą metodą podania środka było regularne nakrapianie, zastosowane po raz pierwszy przez Skinnera [9].

Przed podaniem narkozy chorego przygotowano przez uprzednie podanie czystej morfiny (0,01) bądź mieszanki morfiny ze skopolaminą w celu ułatwienia wystąpienia narkozy [9]. Dodanie skopolaminy pozwalało na podanie mniejszej ilości środka

usypiającego, ponadto skopolamina wzmacniała działanie morfiny [9].

Leki przeciwbólowe zaliczane są do leków działających na układ nerwowy. Są wśród nich leki porażające ośrodkowy układ nerwowy (*neuroparalytica*), w kolejności działające na: korę mózgową, rdzeń mózgowy i rdzeń kręgowy, środki pobudzające układ nerwowy, środki działające na układ nerwowy wegetatywny oraz leki działające na obwodowe zakończenia nerwowe – miejscowo kojące. Do grupy pierwszej zalicza się leki usypiające (*narcotica*), leki uspokajające (uspokajające, przeciwkurczowe, przeciwbólowe i nasenne) oraz leki przeciwgorączkowe (*antipyretica*). W grupie ostatniej znalazła się kokaina i środki na niej bazujące oraz ortoform i środki pokrewne [9].

Działanie przeciwbólowe można osiągnąć poprzez zastosowanie wielu różnych środków, np.: przeciwgorączkowych, przeciwreumatycznych, przeciwzapalnych. W większości nie wywołują one całkowitego odurzenia, lecz czasowe znieczulenie [9]. Do środków przeciwbólowych należy morfina, w zależności od dawki posiadająca działanie znieczulające bądź odurzające. Morfina zmniejsza wrażliwość czuciową kory mózgowej, a także zmniejsza lub całkowicie znosi zdolność odczuwania bólu. Ma właściwości przeciwbólowe i jednocześnie uspokajające i opanowujące bezsenność, częstą przy silnych bólach, poprzedzona jednak stanem silnego pobudzenia i euforii. Jest środkiem niebezpiecznym, wywołującym stan przyzwyczajania, prowadząc w konsekwencji do uzależnienia i ewentualnego przedawkowania. Morfina i środki pochodne dają szereg nieprzyjemnych skutków ubocznych, np.: nudności i wymioty, silne pocenie i zatrzymanie moczu, podrażnienie układu oddechowego. Przedawkowanie objawiało się porażeniem oddechu i zatrzymaniem serca. Wskazania do podania morfiny podano w „Farmakoterapii klinicznej” z 1937 r.: „najważniejszym przyczynkiem stosowania morfiny jest kojenie silnego bólu w zapaleniu opłucnej, otrzewnej, kamicy żółciowej, wątrobowej, nerkowej”. Zalecano stosowanie morfiny tylko w przypadku jednorazowego silnego bólu, podkreślano, by nigdy nie podawać jej w przypadku bólu przewlekłego (np. neuralgii), by nie wywołać morfinizmu. Zalecano także ostrożność przy podawaniu morfiny w bólach serca [9]. Wyraźne przeciwwskazania do stosowania morfiny były w przypadku: dzieci i starszych, osłabionych osób dorosłych, kobiet ciężarnych i karmiących, w stanach duszności oraz hysterii, padaczce, gdzie zamiast uspokojenia zwykle następował stan pobudzenia i rozdrażnienia [9]. Właściwości przeciwbólowe posiada przetwórczy maku lekarskiego – kodeina, znana przede wszystkim jako środek przeciwkaszlowy. Przy redukcji kaszlu w naturalny sposób uśmierza ból. Podobne

działanie ma dionina, czyli chlorowodorek etylomorfiny. Dionina polecana była także jako środek przeciwbólowy w chorobach oczu, wywołując znieczulenie miejscowe, mimo iż wywoływała często zatrucia i inne zaburzenia, np. ból [9]. Podobnie jak morfina, dionina wywoływała uzależnienia. Mniejsze działanie przeciwbólowe posiada trująca heroina. Do zmniejszenia bólów porodowych można było stosować amnezynę. Amnezyna nie zmniejszała parcia. Składa się z chininy, morfiny i tym podobnych narkotyków, które w tym zespole sprowadzają sen, znieczulający ból, a nieszkodliwy dla przebiegu porodu [9].

Nowymi lekami uśmierzającymi ból głowy były *acidum hydrobromicum*, czyli kwas bromowodny, a rozcieńczony kwas bromowodny stosowany był ogólnie przy m.in. bólach głowy [10]. Ponadto zalecany był acetalin, do nacierania czoła i skroni przy bólach głowy, zawierający przede wszystkim *spiritus vani* oraz *aetheris acetici* i mentol [11]. Bromek etylu (*aethyle brodata*) został odkryty w 1829 r., a jego znieczulające właściwości zostały wykazane w 1865 r. i potwierdzone przez Turnbulla.

Na nerwobóle twarzowe, międzyżebrowe, lędźwiowe zalecano mieszaninę kamfory i alkoholu.

Do leczenia bólu głowy wprowadzono jod i rtęć, ale środki te nie zostały jeszcze dostatecznie zbadane, żeby można było wprowadzać je na szeroką skalę. Dawno już wiadome było, że china pomaga na ból głowy. Okazało się, że prawie wszystkie środki, takie jak: china, przeciwgorączkowe, pomagają na ból głowy, a więc kwas salicylowy i jego sole, antypiryna, fenacytyna i wiele innych. Środki te można stosować jedynie doraźnie [12].

Do środków znieczulających podczas porodu zaliczano nowokainę i antypirynę, roztwór piramidonu, a także paraldehyd, uretan, luminal. Znieczulano też rodzącą poprzez pędzlowanie śluzówki nosa kokainą 5, 10 lub 20%. Wykryto związek między nosem a narządami płciowymi [13]. Za najlepszy i najbezpieczniejszy w praktyce ginekologicznej środek znieczulający w znieczuleniach lędźwiowych niektórzy lekarze uznawali tropacocainę „Mercka”. Zejścia śmiertelne po zastosowaniu środka miały miejsce w 0,03% znieczuleń [14, 15].

Kokaina stosowana była jako środek lokalnie znieczulający, m.in. do narkozy miejscowej podczas laparotomii, a także w laryngologii, stomatologii, przy bólach [16]. Stosowano ją także podczas resekcji żołądka, operacjach krtani. Jej działanie było znacznie dłuższe po dodaniu adrenaliny. Ból, jaki wywoływała, hamowano potem morfiną [16].

Tropokainy używano do znieczuleń lędźwiowych w zabiegach chirurgicznych, a w pierwszych latach XX wieku zastępowano ją nowokainą [17]. Demalgon stosowano na ból zębów, także przed zabiegami usuwania zębów i bólach po nich, bólach przy

stanach zapalnych przyzębia, przed zmianą opatrunków w miejscach wrażliwych oraz przed operacjami [18].

Awertyna należała do środków znieczulających, a w razie jej niepełnego zadziałania stosowano dopełniające uspienie eterem lub działaniem miejscowego środka znieczulającego. Do miejscowego znieczulenia stosowano roztwór perkaliny. W razie wystąpienia powikłań do przerwania narkozy awertynowej stosowano koraminę [19, 20].

Ze względu na wąską granicę między dawką znieczulającą a trującą, a co za tym idzie – wysoką śmiertelność w stosowaniu tropokainy i stowainy, po 1913 r. ich stosowanie znacząco malało na rzecz nowokainy [17].

Nowokainę, poprzez jej wstrzykiwanie, zastosowano z powodzeniem w 1930 r. w leczeniu choroby Dercuma, charakteryzującej się dolegliwymi bólami [21].

Znieczulenia miejscowe, do których uzyskania stosowano nowokainę, okazywały się nieskuteczne lub też prowadziły do powikłań. Powikłania mogły wystąpić przy znieczulaniu prącia w operacji stulejki w wyniku zbyt dużej ilości środka znieczulającego, powikłanie polegające na porażeniu obwodowym nerwu twarzonego przy znieczuleniu żuchwowym, mogące wystąpić ciężkie zaburzenia ze strony czynności oddechowej przy wykonywaniu znieczulenia nerwów międzyżebrowych czy też przy znieczulaniu lędźwiowym [22].

Znieczulenie rdzeniowe, wprowadzone w chirurgii przez Biera w 1899 r., było znacznym osiągnięciem w metodyce zwalczania bólu bez uspienia ogólnego. Sam zabieg nie był bardzo skomplikowany, nie sprawiał też wielkiego bólu, a dawał znieczulenie dużych obszarów ciała. Pomimo znacznej jednak śmiertelności wskutek znieczulenia rdzeniowego, wielu lekarzy okazało się jej zwolennikami i uznawało za słuszne doskonalenie jej w praktyce chirurgicznej [23].

Odnotowano skuteczne zadziałanie cibalginy w przypadkach ciężkich napadów migreny. Zastrzyki dożylnie 2,3 cm³ cibalginy powodowały natychmiastowe ustąpienie dolegliwości, eliminowały też bóle głowy u kobiet w czasie miesiączki [24]. Czopki z cibalginą, zamiast dotychczas używanych preparatów morfinowych, zaczęto stosować po operacjach ginekologicznych oraz w przypadkach cięcia cesarskiego. W cięższych przypadkach działanie cibalginy wspomagano morfiną, w innych wystarczała sama cibalgina [25].

Zszywanie wszelkich uszkodzeń krocza powstałych w czasie porodu powinno się odbywać w znieczuleniu miejscowym, gdyż uspienie nie jest wskazane. Do znieczulenia używano 1% roztworu perkainy z dodatkiem adrenaliny, używanej z uwagi na małą toksyczność i długotrwałe działanie

znieczulające [26]. Perkaina „Ciba” z uwagi na swoje właściwości, głównie mniejszą toksyczność, stosowana była do znieczulania oczodołów przy operacjach ocznych [27]. Stosowano ją także do nerwu nosowo-podniebiennego w operacjach przegrody nosowej. „Wbrew zalecaniu C. Hirscha po daniu do roztworu perkainy kwasu karbolowego, tak jak to bywa też z tutokainą, spotęgowania działania w głąb nie zauważono” [28]. Stosowane wcześniej środki znieczulające uznano jako nienadające się do ciężkich operacji brzusznych z uwagi na ich krótkie działanie. Przy użyciu perkainy do znieczuleń lędźwiowych godzinę przed zabiegiem wstrzykiwano choremu morfinę lub pantopon, a w przypadku nieomagi sercowej dodatkowo kofeinę, a kwadrans przed zabiegiem robiło się zastrzyk z efedryny. Działanie perkainy jest na tyle długie, że unika się stosowania dodatkowej narkozy [29]. Roztwór perkainy wkraplano do gałki ocznej, a także wstrzykiwano pod spojówkę, pod skórę lub pod gałkę oczną z adrenaliną. Nie powodowało to żadnych podrażnień i zalecano ją do wykonywania różnych zabiegów oftalmologicznych [30]. Stosowano również maść perkainową w świadczeniu, operacjach, popękaniu skóry, guzkach krwawnicowych i popękanych brodawkach piersiowych, przy zmianach opatrunków oraz chorym na raka w celu zmniejszenia bólu [31]. W operacjach ginekologicznych perkaina z powodzeniem stosowana była do znieczuleń miejscowych bez żadnych niepożądanych objawów [32].

W 1878 r. pojawiła się na rynku phenacetyna, czyli paraoksyetyloacetanilid, lek syntetyczny wytworzony przez Duisberga [33]. Obydwa leki były jednocześnie środkami zwalczającymi ból i gorączkę, miały również właściwości przeciwzapalne. Firma Bayer wprowadziła na rynek też inne leki przeciwbólne: aspirinę (kwas acetylosalicylowy) w 1899 r. i jej wzmocnioną o trójwartościowy azot wersję pyramidon. Pyramidon okazał się lekiem najsilniejszym z dotychczasowych produktów firmy Bayer [33]. W „Farmakoterapii klinicznej” z 1937 r., wydanej zatem zaledwie około rok wcześniej przed wydawnictwem zakładów Bayera, zaznaczono jednak bezpodstawność stosowania kwasu salicylowego w nerwobólach, bólach głowy i podobnych, mimo iż czysty kwas acetylosalicylowy motipirin polecany był w stanach bólowych w grypach oraz reumatyzmie [9]. Polecanym w przypadku silnego bólu w gościu, grypie i rwie kulszowej był pochodny aspiryny saletyl (*aethylum salicylicum*), nie wywołujący podrażnień żołądka [9].

Silne właściwości przeciwbólne posiadała antypiryna, stosowana szczególnie w przypadkach, w których nie działał kwas acetylosalicylowy. Zastosowanie znalazła w nerwobólach, bólach głowy, „strzelających bólach wjadowych”. Ponadto

skutecznie uśmierzano nią bóle pooperacyjne – podawano wtedy jako środek miejscowo znieczulający [9].

Do miejscowych znieczuleń służyła też werytryna, m.in. w neuralgiach w dawce 0,01 z dodatkiem 10,0 alkoholu [16]. Podobnie jak antypiryna w nerwobólach, gościcu, „strzelających bólach wiądowych”, ale i w bólach głowy, zębów i migrenie, potwierdzono skuteczność stosowania piramidonu. Przeciw nerwobólom stosować polecano fenacetynę, szczególnie połączoną ze środkami przeciwgorączkowymi [9].

Łagodnym, lecz silnym środkiem przeciwbólowym była criogenina (*cryogeninum*, fenylo-semikarbazyd), stosowana powszechnie w gruźlicy płuc [9].

W 1910 r. dr Schaefer zaobserwował miejscowo znieczulające działanie chininy, odtąd w jego klinice powszechnie stosowany był chlorek chininy z mocznikiem w celu znieczulenia poprzez iniekcję. Pasta chininowa natomiast była powszechnie używanym środkiem do znieczulania miazgi zębowej [9].

Środkiem krótko stosowanym w pierwszej połowie XX wieku była salipiryna (*salipyrinum*), czyli salicylan antypiryny, 58% antypiryny i 42% kwasu salicylowego. Znajdowała zastosowanie w bólach kobiecych oraz w nerwobólach i gościcowym zapaleniu wsierdza [9]. W nerwobólach, rwie kulszowej i bólach mięśniowych pourazowych stosowano chlorin, alkohol fenylo-dwumetylo-pyrazolonotrójchloro-butylowy, podawany zewnętrznie w postaci maści. W bólach reumatycznych zastosowanie miała maść chlorinal na bazie chlorinu oraz mentolu [9].

Narkotyczne działanie podtlenku azotu (substancję tę uzyskał już w 1771 r. J. Priestley) odkrył w 1799 r. H. Davy. Prowadząc badania nad tą substancją, stwierdził uśmierzające ból działanie, a także krótkotrwałe uśpienie, po którym następowało bardzo wesołe przebudzenie, co sprawiło, że nazwał podtlenek azotu gazem rozweselającym. Pierwsze bezbolesne usunięcie zęba pod narkozą gazu rozweselającego miało miejsce w 1864 r., natomiast pierwsza poważniejsza operacja z zastosowaniem podtlenku azotu odbyła się w 1868 r., stosowano go razem z 10% tlenem [2, 16]. Do znieczuleń ogólnych stosowane również były: chlorek metylenu, czterochlorek metanu, chlorek etylu, chlorek etylenu, chlorek etylidenu, bromek etylu, bromoform, jodoform. Większość tych środków wpływała szkodliwie na serce [16].

Wśród polskich środków leczniczych, wg listy z 1927 r., środkami przeciwbólowymi były: Balsam Bengalski (zastępuje *baume bengue*, balsam benguego) o składzie menthol, *methyl. salicyl. cum lanolino* (ester metylo-salicylowy, mentol, lanolina)

oraz o podobnym składzie: balsam mentolowo-salicylowy i balsam *methyli salicylici comp.* – stosowane w rwie, gościcu, nerwobólach [34]. Podczas operacji razem z morfiną próbowano podawać skopolaminę, znajdującą się w lulku czarnym, wywoływano głęboką narkozę, jednak nie znano jej odpowiedniego dawkowania, stąd uważano tę metodę za ryzykowną. Dodatkowo podrażniała układ oddechowy oraz osłabiała serce [35].

Przy leczeniu bólu rolę swoją odegrały alkaloidy wilczej jagody – atropina, działająca na zakończenia nerwu błędnego – przy nerwobólach żołądka, rwie kulszowej [36]. Atropina była także polecana jako środek przeciwdziałający bólom w kardialgii oraz nerwobólach [9].

Przyczyn bólów sercowych jest wiele, a mogą powstawać wskutek zmęczenia, w przewlekłym nadciśnieniu, w zwężeniu i niedomykalności aorty, w zwężeniu zastawki dwudzielnej i tętnicy płucnej, w napadowym częstoskurczu i falowaniu serca, wrodzonych schorzeniach serca i innych. W leczeniu tych dolegliwości zalecano stosowanie euphylliny w połączeniu z naparstnicą – śródmięśniowo lub śródżylnie, w czopkach lub mikroklysmach albo wewnątrznie [37].

Preparat o nazwie allonal, będący związkem chemicznym pochodnej kwasu barbiturowego z pochodną antypiryny, łączył w sobie działanie przeciwbólowe z działaniem nasennym i uspokajającym. Wytwarzany był przez firmę F. Hoffman La Roche Ska. Działanie leku wypróbowano w przypadkach licznych i różnorodnych. W przypadku duru brzuszego uporczywe bóle głowy i bezsenność ustępowały w bardzo krótkim czasie po podaniu leku, zwalczał suchy kaszel, w jednym przypadku zastosowano lek do łagodzenia silnych bólów z powodu tyfusowego zapalenia ochrzęstnej żebrowej, podawano lek chorym na różę powiklaną ropieniem lub u osobników przeczulonych, ze stanami znacznego niepokoju, uzyskując złagodzenie bólów i uspokojenie pacjentów. Jedynie w przypadku chorego, u którego wystąpiła ostra psychoza allonal nie poskutkował i musiano zastosować pantopon i skopolaminę. Podawano allonal w przypadkach koklusu i stwierdzono zmniejszenie częstotliwości i natężenia napadów kaszlu, uspokojenie, zmniejszenie gorączki, przy czym nie stwierdzano niepożądanych działań ubocznych [38].

Ogromne cierpienie w przypadkach rozwiniętego ostrego gościca łagodzone, a chorobę skutecznie w ciągu kilku dni leczono salicylanem sodu. Niestety lek ten jest przeciwwskazany u chorych jednocześnie na gościc i zapalenie nerek. Za doskonałą w takich przypadkach uznano suchą gorącą kąpiel, która w krótkim czasie likwiduje oba schorzenia [39].

Narkoza – zniesienie świadomości i odczuwania bólu – stosowano do niej eter i chloroform,

czyli środki łatwo przenikające do komórki, mające działanie narkotyczne. Eter podawano przez 10–12 płatków gazy lub poprzez maskę nasączoną środkiem. W drugiej połowie XIX wieku próbowano podawać eter dożylnie oraz doodbytniczo i żołądkowo, ale sposoby te wywoływały podrażnienia i zaniechano ich. Wprowadzanie narkozy dożylnie prowadziło do zatorów i zakrzepów [35]. Metodę wziewną uznawaną za najbezpieczniejszą stosowano prawie wyłącznie [35].

W celu uzyskania uspienia ewipanowego stosowano roztwór ewipanu. Podczas wykonywania laparotomii zużywano 15–20 cm³ ewipanu. Dla chorych na wątrobę stosowano bardzo małe ilości środka. Przypadek zapaści usuwano, stosując koraminę. W przypadku nieosiągnięcia stanu uspienia dodawano eter. Nie stwierdzono zakrzepów, wymiotów, czasem zdarzały się pooperacyjne niezżyty oskrzeli lub zapalenia płuc. Bóle następne eliminowano, podając 0,02 g morfiny przed zabiegiem [40].

Eter został odkryty w 1540 r., lecz jego stosowanie rozpoczęto dopiero w 1814 r., kiedy to przypadkowo wykryto narkotyzujące działanie eteru – przez przypadkowe rozbicie butelki z tym środkiem. Początkowo usypiano chorego poprzez podanie chloroformu do wdychania, aż do osiągnięcia stanu odurzenia [9]. Pierwszą operację z użyciem eteru przeprowadzono w 1846 r. (Warren), w roku następnym po raz pierwszy użyto chloroformu (James Young Simpson) [35]. Właściwości znieczulające ogólnie posiadają także chlorek etylu i bromek etylu, jednak od dawna wiedziano, że wystarczają one na krótkie, 5–10-minutowe zabiegi. Używane przez chirurgów i dentystów – działają przez parę, która zamraża tkanki i w ten sposób je znieczula [35]. Wśród środków mających działanie czasowo znieczulające najważniejsza była kokaina. Dla medycyny odkryta w połowie XIX wieku, po raz pierwszy zastosowana w 1884 r. Znieczulające działanie kokainy opisał po raz pierwszy rosyjski uczone Anrep w 1880 r. [41]. W 1937 r. podkreślano, iż wyparła ona na dobre konieczność uspienia pacjenta w wielu przypadkach. Kokaina należy do środków nazywanych *anaesthetica dolorosa*, wywołujących w pierwszej kolejności pobudzenie, a dopiero potem stan odurzenia i znieczulenia.

W 1884 r. okulista Koller przeprowadził operację rogówki ze znieczuleniem miejscowym kokainą, w tym samym roku udaną operację z użyciem kokainy wykonał Kacaurov [35, 41]. Powszechnie stosowana była w laryngologii przy chorobach gardła, krtani, przy owrzodzeniu jamy ustnej w gruźlicy poprzez pędzlowanie gardła. Kokaina była niezwykle przydatna w chirurgii w znieczuleniach miejscowych, błony śluzowej i powierzchni skóry, „gdyż działa silnie i daleko w głąb” [35].

Kokainę stosowano też do znieczuleń przykręgowych, np. przy bólach wyrostka i dróg żółciowych [35].

Nowokaina – podana samotnie działa 5 razy słabiej od kokainy. Z dodatkiem adrenaliny i chlorku sodu działała dłużej. Natomiast dodanie 0,4% roztworu siarczanu potasu pozwalało na zmniejszenie dawki nowokainy. Podawano ją do znieczulenia lędźwiowego i krzyżowego [35].

Do usuwania bólu pooperacyjnego używano orthoform i nirwanol, czyli ester metylowy kwasu paraamidometaoksybędzwinowego. Na rany i błony śluzowe podawano anestetykę, gdyż wywoływała długotrwały efekt znieczulający [35]. Psykaina – o silnym działaniu znieczulającym. W położnictwie w celu zmniejszenia bólów porodowych stosowane były czopki zawierające 0,03 eupaweryny, 0,0005 atropin. metylobromat. i 0,15 dwumetylamino fenazonu, podawane tym kobietom, u których spodziewano się długotrwałego, bolesnego porodu [42].

W początkach wieku XX znana była też metoda uśmierzania bólu poprzez wywołanie uprzednio większego bólu. *Anaesthetica dolorosa* – były to środki wywołujące tzw. znieczulenie bolesne. „Do tej grupy należą kwasy i zasady, fenol w 5% roztworem, chinina, eukupina, pochodne mocznika. Środki te działają na nerwy chemicznie, najpierw wywołują ból wskutek podrażnienia, który z czasem mija, wtedy występuje znieczulenie. Wszystkie te środki utrudniają jednak gojenie się ran, a przy dłuższym trwającym znieczuleniu mogą wywołać zgorzel tkanek” [35].

Do małych operacji, wrywania zębów, drobnych zabiegów chirurgicznych używany był bromoethyl, wywołujący kilkuminutową narkozę [43].

Zioła lecznicze: ocet ołowny – sporządza się z niego maść chłodzącą stosowaną przy bólach miejscowych [43].

Dr Jerzy Jasiński przeprowadził w 1936 r. analizę skuteczności różnych metod znieczulania w chirurgii. Od 90 lat stosowano narkozę inhalacyjną i usypianie drogą odbytniczą, od 30 lat wykonywano znieczulenia miejscowe, rdzeniowe i uspienia dożylnie. Pomijając przypadki, w których wskazania do zastosowania jakiegoś znieczulenia oceniono niewłaściwie, to jedno zejście śmiertelne przypadało na 5112 uspien eterowych, 2075 chloroformowych, 10000 awertynowych i 2524 znieczuleń rdzeniowych. Środkami wywołującymi najcięższy wstrząs pooperacyjny są chloroform i awertyna. Awertyna prowadzi do zmniejszenia ilości krwi krążącej o 20–25%, eter o 10–15%, uspienie narcylenowe nie wywiera żadnego wpływu na ilość krwi krążącej. Etylen i narcylen odrzucono z uwagi na to, że są środkami wybuchowymi. Zwracał uwagę na to, że w wielu przypadkach znieczulenia

miejscowe były bardziej korzystne dla chorego niż usypianie [44].

Wśród środków zalecanych przez Władysława Biegańskiego do domowej apteczki dworskiej znalazły się powszechnie stosowane środki przeciwbólowe: aspiryna w tabletkach albo opłatkach, opium w tabletkach albo proszkach przy „bolesciach w żołądku lub kiszce”, ale tylko u dorosłych. Znalazła się w niej też fenacetyna w proszkach pomocna przy bólu głowy, spirytus mentolowy 10% do nacierania przy bardzo silnym bólu głowy [45]. Na ból zębów pomagać miała mieszanka składników w równej części: chloratum hydratum i kamfory, kokainy. Dodatkowo warto było policzek posmarować chlo-roformem [45].

Preparaty farmaceutyczne z pospolitego zieleńca, czyli szaleju lub szaleńca (*Hyoscyamus Niger*), były znane jako środki uspokajające i jednocześnie rozkurczowe i przeciwbólowe. W bulku znajdują się alkaloidy: hioscyamina izomeryczna z atropiną i hioscyana (skopolamina) z kokainą [46].

Wśród roślin trujących Biegański wymienia te, które skutkują w przypadku silnego bólu: alkaloidy pokrzyka, czyli wilczej wiśni (*atropa belladonna* L.), atropina, hioscyamina i belladonna, były używane jako środki uspokajające i jednocześnie usmierzające ból. Podobnie działała akonityna, alkaloid tojadu, mordownika (*acotinum napellus*), który niekiedy stosowano na bóle towarzyszące gośćcowi i newralgii, w użyciu wewnętrznym i zewnętrznym [46].

Co zaleca Biegański do ogródka szkolnego: tojad: „Używa się w postaci nalewki spirytusowej do wcierania jako środek kojący przy bólach, darcicach.”; pokrzyk, lulek, mięta pieprzowa (*mentha piperita*), mak usypiający, kozłek lekarski [47].

O niezawodnych sposobach leczenia bólu głowy przy febrze pisał na łamach „Dziennika Zdrowia” Leopold Lafontaine: „Kto zniesie dobry kielich wina, może śmiało jeden gram opium zażyć [...] to ulży ból głowy” [48]. Występuje też w obrobie opium wobec tych, którzy się tego środka boją: „Przecież w całym zapasie lekarstw nie masz mocniejszego i zbawienniejszego środka, jak opium, które cuda czyni” [48]. Na ból zębów towarzyszący ekstrakcji stosować zalecał napar z szalwii, rumianku lub melisy [48]. Przypomina też o opium, czyli soku makowym, jako „jedynym antidotum starożytnych”, podkreślając, iż „tylko najgwałtowniejszy stopień bólów dopuszcza używania opium” [48].

Wielkie ilości makowca, jak podkreślał Bronisław Koskowski [49], zawierał popularny w czasach starożytnych teriak (teriak, driakiew), wynaleziony przez lekarza Nerona – Nikandra Kolofeńskiego (wysławiany w wierszach Nerona); pierwsze informacje na temat teriaku pochodzą sprzed ok. 2000 lat p.n.e. Informacja o tym leku, lecz już

w ograniczonym składzie (w starożytnym teriaku było ok. 70 różnych substancji, w omawianym – tylko 16), pojawiła się w pierwszej farmakopei pruskiej z 1779 r. (choć w farmakopei z 1782 r. już jej nie ma). Swoją długą żywotność w lecznictwie bólu teriak zawdzięczał prawdopodobnie obecności opium i swojemu działaniu przeciwbólowemu [50]. Lista zastosowań dla teriaku była długa – wśród nich znajduje się leczenie bólu głowy i bólów żołądkowych [50].

„Z odkryciem pochodnych chinoliny (w 1882 r. Fischer otrzymał z chinoliny kairynę – była to pierwsza na świecie udana synteza środka leczniczego), krezoli i kwasu salicylowego zaczął się nowy okres, mianowicie leków syntetycznych, który w farmakopei spowodował przewrót, jeśli nie zupełny, to nadzwyczaj głęboko sięgający” [49].

Pirazolon (pyrazolon) – w 1833 r. Knorr dokonał pierwszej syntezy pirazolonu, otrzymując antipyrinę [49].

Ponieważ ból oznaczał zazwyczaj chorobę, to w poradnikach leczenie bólu było jednoznaczne z leczeniem konkretnej choroby. Rzadko w drukach XIX-wiecznych pojawia się ból jako choroba, zazwyczaj jako ból głowy wymieniany jest pośród chorób, na które podawany jest przepis. W drukach XVIII-wiecznych właściwie nie spotyka się bólu jako samoistnej choroby.

Jedną z chorób nerwowych – neuralgia twarzy (newralgia), czyli nerwu trójdzielnego – wywoływała ból tak potężny, że jedynym leczniczym środkiem natychmiast kojącym była morfina podawana poprzez wstrzyknięcie [51].

Przy napadach bólu migrenowego podawać zalecano: migreninę, aspirynę, fenacytynę, piramidon oraz antymigrenowy sztyfcik [51]. Wszystkie te środki należało zażywać w znacznej ilości. Wśród ziół leczniczych wymienione zostały te, którymi można było zmniejszyć ból: baldrian, czyli kozłek lekarski, rumianek, mięta. Szczególnie podkreślono wartość olejku eterycznego w baldrianie, mającym działanie rozkurczowe, a więc jednocześnie przeciwbólowe, pomagające przy bólach menstruacyjnych, kurczach brzucha. Zalecano picie herbaty [52].

W 1927 r. firma „Magister Klawe” na liście własnych leków umieściła Bromergon z głównym składnikiem czystym bromem, jako środek jednocześnie stosowany w padaczce, hysterii, płasawicy, dychawicy nerwowej, nerwicy serca i bólach głowy i tym podobnych [53]. Bóle głowy zaliczane tu były do chorób nerwowych.

Alkaloidów opium używano głównie jako środków przeciwbólowych oraz uspokajających i nasennych. Powszechnie stosowano opium w medycynie ludowej. Za środek przeciwbólowy lud uważał mięte pieprzową, lecz był to łagodny środek

przeciwbólowy przy bólach wewnętrznych, miejscowo też znieczulający [54]. Przy bólach zębów podawano lukrecję, kupowaną w aptece, przy bólach brzucha – okłady z ciasta gorczycznego [54]. Wymienione rośliny zostały wykorzystane w medycynie. Oprócz okładów z gorzycy stosowano na wsi również okłady z warzuchy chrzanu (*Cochlearia armorata* L.) [54]: Właściami uspokajającymi, ale też przeciwbólowymi charakteryzował się zapomniany w medycynie już w XX wieku sok z sałaty siewnej, tzw. *lactucarium*, którego działanie było prawdopodobnie bardzo podobne do właściwości opium [54]. Lud korzystał też z olejków eterycznych zawartych m.in. w sośnie zwyczajnej, żywotniku zachodnim, bieluniu dzięgierszawa (*Datura stramonium* L.), czosnku pospolitym czy szaleju jadowitym (*Cicuta virosa* L.), które miały lekkie działanie znieczulające, pomocne w bólach neuralgicznych lub reumatycznych [54]. Znieczulające właściwości związków sterydowych odkryto na początku lat 40. XX wieku. W 1941 r. Seyle, prowadząc doświadczenia na zwierzętach, stwierdził, że niektóre związki sterydowe użyte w dużej ilości mają działanie narkotyczne (np. dezoksykortykosteron, progesteron, pregnandiol) [55], wykazując przy tym brak wstępnego okresu pobudzenia.

Insulina jako środek przeciwbólowy została wprowadzona do leczenia przez Jakuba Węgierkę, pioniera polskiej diabetologii. Węgierko zauważył skuteczność działania insuliny w przypadku zwalczania bólu w kamicy nerkowej, rwie kulszowej, gościecu, migrenie, bólach mięśniowych, stawowych, w władzie, poprzez wprowadzenie chorego w lekki stan niedocukrzenia, w którym, jak twierdził, ból nie jest odczuwalny [56]. Przeprowadzane w latach 50. XX wieku badania dowodziły, że twierdzenie Węgierki jest nie do końca prawdziwe, gdyż stan nieodczuwania bólu jest krótkotrwały, tj. występuje tylko w okresie niedocukrzenia, ponadto działa tylko w przypadkach bólu o charakterze wegetatywnym [56].

Kurara jako środek powodujący zwiotczenie, a w konsekwencji porażenie mięśni, został zastosowany w anestezjologii w 1942 r. przez Griffitha w chirurgii klatki piersiowej oraz jamy brzusznej [57]. Była używana w medycynie w połączeniu z powszechnie stosowanymi środkami narkotycznymi, pozwalając na znaczne spłycenie narkozy [58].

Chirurgiczne leczenie bólu, tzw. chordotomia, to niezbędny środek w leczeniu bólu, którego nie można usunąć w inny sposób. Metodę tę opracował w 1911 r. amerykański neurolog Spiller, w tym samym roku wykonano pierwszą taką operację [59].

Łagodzenie bólów porodowych stanowiło problem lekarzy od czasów najdawniejszych. W wieku XV rodzącym podawano lulek, w połowie wieku XIX – eter i chloroform [60]. Kobiętom nerwowym

polecano podawać podtlenek azotu (nieczęsto stosowany, gdyż kobiety nie chciały podczas porodu zakładać maski) i popularny na przełomie lat 40. i 50. XX wieku w Wielkiej Brytanii – trylen, czyli trójchloretylen. Środek ten znieczulał znacznie lepiej niż tlenek azotu, mógł być jednak stosowany tylko przez 6 godzin. Znieczulanie rodzących morfiną i skopolaminą zaczęto stosować od początku wieku XX, jednak zaniechano tego ze względu na hamowanie czynności porodowej i wysokie prawdopodobieństwo zamartwicy płodu. Pod koniec lat 40. XX wieku podawano rodzącym mieszaninę małej ilości morfiny z belladoną, która zapobiegała podobnym skutkom. Do łagodzenia bólu porodowego stosowano pochodne opium – np. tekodynę. W latach 30. XX wieku w Europie w pierwszej fazie porodu proponowano podawać tzw. skopan w postaci likieru, czyli mieszkankę pantoponu i skopolaminy zmieszanych z alkoholem i gliceryną.

Lata II wojny światowej przyniosły w Ameryce próby ze znieczuleniem lędźwiowym nadoponowym, poprzez podanie pochodnych nowokainy. Wcześniej stosowano łatwiejsze podoponowe wstrzykiwanie nowokainy, dające całkowite znieczulanie dolnej połowy ciała przez 2 godziny, z możliwością kolejnych wstrzykiwań [60].

W 1939 r. O. Eisleb i O. Schumann opisali właściwości przeciwbólowe dolantyny (in. lidol, chlorowodorek estru etylowego kwasu N-metylo-4-piperdylo-phenylokarbonowego), pokrewnego atropinie środka oddziałującego na korę mózgową bez porażenia ośrodków wegetatywnych. Skuteczność tej metody znieczulania potwierdzano w Klinice Położniczo-Ginekologicznej Akademii Medycznej w Poznaniu w końcu lat 40. XX wieku [60]. Chlorowodorek dolantyny był środkiem 10- lub 5-krotnie słabszym od morfiny, krótko działającym i wywołującym przyzwyczajenie, dlatego wkrótce po odkryciu lek wycofano z powszechnego użycia. Później zainteresowano się nim w końcu lat 40. XX wieku [61]. Już na początku lat 50. dolantynę stosowano do znieczulenia ogólnego w chirurgii dziecięcej, a kilka lat później rozszerzono na całą chirurgię [61].

Badania nad bólem nie są jeszcze na takim etapie, a same doznania bólowe są tak zróżnicowane, że mimo tak wszechobecnego i tak szeroko opisywanego zjawiska, jakim jest ból, dotychczas nie udało się wypracować satysfakcjonującej jego definicji [62].

Ból (łac. *dolor*, gr. *algos*, *odyne*) według definicji przyjętej w 1979 r. przez Komisję Taksonomii Międzynarodowego Stowarzyszenia Badania Bólu: „...jest nieprzyjemnym, doznaniem czuciowym i emocjonalnym związanym z rzeczywistym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanki, lub opisywanym w kategoriach takiego uszkodzenia” [63].

Znaczny rozwój wiedzy o bólu nastąpił od XIX wieku, lecz dopiero w ostatnim okresie rozumienie bólu jako zjawiska znacznie się pogłębiło. W czasie II wojny światowej, a zwłaszcza bezpośrednio po jej zakończeniu, ma miejsce początek rozwoju nauki o bólu. W latach 1940–1950 G. Weddell, H.H. Woolard, P.P. Lele, D.C. Sinclair i inni udowodnili, że czucie bólu jest odrębnym rodzajem czucia, posiada własne receptory – wolne zakończenia nerwowe, własne drogi przewodzenia i ośrodki. To potwierdzenie teorii swoistości nie wyklucza przewodzenia impulsów bólowych innymi drogami przy natężonym bodźcu. W 1965 r. R. Melzack i P.T. Wall ogłosili teorię tłumaczącą przepływ bodźców bólowych przez tylny róg rdzenia i możliwość ich zahamowania drażnieniem włókien przewodzących szybciej. Teoria ta jest powszechnie znana jako teoria przepustu rdzeniowego, teoria „bramkowania”, teoria „kontroli bramkowej”, teoria „bramkowej kontroli bólu”, teoria „wrót bólu”, czy też „bramy strażniczej” [3, 62, 64, 65]. W 1971 r. J.R. Vane opisał kaskady kwasu arachidonowego, wyjaśniając jednocześnie mechanizm działania aspiryny i wszystkich niesteroidowych środków przeciwbólowych i przeciwzapalnych oraz powstania bólu zapalnego. W 1975 r. I. Hughes odnalazł w mózgu swoiste receptory komórkowe dla morfiny, co sugerowało istnienie endogennych substancji o podobnej budowie i działaniu, co w rok później doprowadziło do wykrycia tych substancji nazwanych endorfinami. Były to odkrycia, które pozwoliły na wyjaśnienie wielu zjawisk związanych z przewodzeniem i odbiorem bólu oraz na bliższe poznanie układów antynocycyptywnych na różnych szczeblach układu nerwowego [3].

W 1973 r. powstało Międzynarodowe Stowarzyszenie Badania Bólu – IASP. Założycielem Stowarzyszenia jest doktor John J. Bonica, anestezjolog i autor znaczących publikacji na temat leczenia bólu [62]. Jemu właśnie przypisuje się ideę utworzenia poradni bólu. Był pierwszym lekarzem, który w 1946 r. głosił koncepcję wielospecjalistycznego leczenia bólu przewlekłego. W 1960 r. utworzył pierwszą wielospecjalistyczną poradnię przeciwbólową. Był to zespół składający się z przedstawicieli tradycyjnych specjalności, szczególnie zainteresowanych problematyką bólu. Są w nim chirurdzy, neurologi, psychiatry, psychologowie, którzy spotykają się z pacjentami zarówno indywidualnie, jak grupowo. Wymiana doświadczeń między specjalistami prowadzi do ustalenia planu leczenia.

Międzynarodowe Stowarzyszenie Badania Bólu jest organizacją, w której znaleźli się wybitni specjaliści różnych dziedzin zajmujących się bólem. Wyniki prowadzonych przez nich badań przyczyniły się do poprawy leczenia bólu.

Początki rozwoju leczenia przeciwbólowego w Polsce sięgają końca lat sześćdziesiątych. Zapoczątkowany był przez anestezjologów, którym problem zwalczania bólu był zawsze bliski. W tym czasie, w Instytucie Onkologii w Gliwicach, dr Bolesław Rutkowski rozpoczął stosowanie pentazocyny łącznie z hydroksyzyną u chorych cierpiących z powodu bólu nowotworowego. Uzyskane wyniki leczenia przedstawił na zorganizowanym przez Oddział Poznański Towarzystwa Anestezjologów Polskich w 1972 r. sympozjum w Poznaniu, które poświęcone było stosowaniu nowych środków przeciwbólowych w anestezjologii. Pierwsze próby leczenia bólu za pomocą metod fizykalnych przeprowadzono w 1972 r. w Instytucie Onkologii w Gliwicach, u chorych cierpiących z powodu nowotworu. Rok później, w październiku 1973 r., w tymże Instytucie, została oficjalnie powołana pierwsza w Polsce poradnia przeciwbólowa [66]. Twórcą jej był dr n. med. Bolesław Rutkowski. W 1975 r. w Akademii Medycznej w Warszawie powstała następna wielospecjalistyczna poradnia przeciwbólowa, skupiająca oprócz anestezjologów psychiatrę i psychologa oraz stałych konsultantów. W 1977 r. zorganizowała pierwszy kurs w zakresie patofizjologii i leczenia bólu. Podsumowaniem pierwszych trzymiesięcznych kursów dla lekarzy z całej Polski było opublikowanie w 1980 r. skryptu „Ból i jego leczenie” pod redakcją B. Kamińskiego i M. Borzęckiego [1]. W latach następnych 1976–1978 powołane zostały poradnie leczenia bólu w Katowicach, Poznaniu, Krakowie, Łodzi. Według danych z ankiet osobowych członków Sekcji Badania i Leczenia Bólu, na terenie całego kraju działa obecnie około 80 poradni leczenia bólu. Liczba ta nie obejmuje poradni prywatnych. Większa liczba poradni przypada na regiony przemysłowe. Większość poradni prowadzona jest przez anestezjologów, a tylko kilka obsługuje neurologi. W przeważającej części są to poradnie jednoosobowe, posługujące się jedną lub kilkoma metodami leczenia [66].

Istotnym postępowaniem w zakresie poprawy skuteczności, jak i bezpieczeństwa leczenia przeciwbólowego było wprowadzenie przez Polskie Towarzystwo Badania Bólu (PTBB) certyfikacji szpitali oraz oddziałów szpitalnych w zakresie programu „Szpital bez bólu” (SBB). Do dziś ponad 100 szpitali oraz 20 oddziałów szpitalnych z powodzeniem zakończyło proces certyfikacyjny i uzyskało certyfikat „Szpital bez bólu”. Program ten opiera się na działaniu w ramach szpitali i oddziałów szpitalnych wzorowanych na powszechnie działających w innych krajach zespołach zajmujących się leczeniem bólu (*Acute Pain Service*, APS) [67].

Międzynarodowe Stowarzyszenie Badania Bólu zaleca wielodyscyplinarne leczenie chorych z bólem przewlekłym, zwracając uwagę nie tylko na aspekt fizyczny (somatyczny), lecz także na potrzebę

postępowania psychologicznego, społecznego, rekreacyjnego i zawodowego u chorych z inwalidztwem spowodowanym bólem przewlekłym. Zwraca się uwagę na postępowanie wielokierunkowe, z uwzględnieniem nie tylko metod leczenia anestezyjologicznego, chirurgicznego czy farmakologicznego, lecz także programów rehabilitacyjnych, terapii poznawczej, behawioralnej czy technik wspomagających, w celu uzyskania większej sprawności, nawet pomimo utrzymywania się doznań bólowych [1].

Najczęściej stosowanymi metodami leczenia bólu w naszych przychodniach są: akupunktura, elektrostymulacja, leczenie laserem, blokady, psychoterapia, rzadziej ganglioliza zwojów nerwowych i termolezja. Interdyscyplinarnych poradni w naszym kraju działa zaledwie kilka. Mieszczą się one najczęściej w ośrodkach akademickich lub przy wielodyscyplinarnych poradniach miejskich i wojewódzkich. W skład takich zespołów wchodzi najczęściej: anestezjolog, neurolog, psycholog, lekarz rehabilitacji oraz konsultanci: ortopeda, radiolog, psychiatra, neurochirurg, reumatolog, a w razie potrzeby inni specjaliści. Działalność lecznicza poradni przeciwbólowych dotyczy wszystkich zespołów bólowych, począwszy od zespołów bólowych kręgosłupa, bólów głowy, barku, bólów neuropatycznych i bólu nowotworowego.

W Polsce nie istnieje dotychczas żadna regulacja prawna dotycząca organizacji poradni leczenia bólu. Sekcja Badania i Leczenia Bólu przy Towarzystwie Anestezjologów Polskich została powołana w 1976 r. W niedługim czasie po utworzeniu tej sekcji, utworzono podobną sekcję przy Polskim Towarzystwie Neurologicznym. W 1978 r. powołano Komisję Patofizjologii Bólu przy Komitecie Nauk Neurologicznych Polskiej Akademii Nauk, której zadaniem była koordynacja działalności naukowej pomiędzy zespołami badawczymi i klinicznymi zajmującymi się leczeniem bólu ostrego i przewlekłego.

Polski Oddział Międzynarodowego Stowarzyszenia Badania Bólu został powołany na VI Światowym Kongresie Bólu w Adelajdzie, Australia, w kwietniu 1990 r. Jego pierwszym przewodniczącym został doc. dr Jerzy Garstka.

W grudniu 1991 r. zostało zarejestrowane Polskie Towarzystwo Badania Bólu, będące faktycznie polskim oddziałem Międzynarodowego Stowarzyszenia Badania Bólu, zrzeszające 198 członków różnych specjalności. Towarzystwo zarejestrowane zostało w Sądzie Wojewódzkim w Poznaniu.

W 1993 r. Polskie Towarzystwo Badania Bólu przystąpiło do Europejskiej Federacji Międzynarodowego Towarzystwa Badania Bólu. Zgodnie z obowiązującymi zasadami, Przewodniczący Polskiego oddziału wchodzi w skład Kolegium tej organizacji, tj. EFIC. Zadaniem tej Federacji jest umożliwienie współpracy w zakresie szkoleń i wymiany

doświadczeń naukowych i klinicznych pomiędzy lekarzami zajmującymi się leczeniem bólu w różnych krajach.

Od 2000 r. Polskie Towarzystwo Badania Bólu wydaje własne czasopismo, kwartalnik „Ból”. Prace dotyczące leczenia bólu ostrego i przewlekłego dotychczas publikowane były najczęściej w czasopiśmie „Anestezjologia i Intensywna Terapia” [66].

Międzynarodowe Stowarzyszenie Badania Bólu zaleca interdyscyplinarne leczenie chorych z bólem z uwzględnieniem aspektów czysto klinicznych, a także potrzeby postępowania psychologicznego, społecznego, rehabilitacyjnego i zawodowego, które ma na celu przywrócenie sprawności, nawet mimo utrzymywania się doznań bólowych.

Zalecane są następujące metody leczenia bólu:

- farmakologiczne;
- inwazyjne (anestezyjologiczne, chirurgiczne);
- rehabilitacyjne;
- psychologiczne;
- alternatywne i uzupełniające [68].

Farmakoterapia obejmuje nieopiodowe oraz opiodowe leki przeciwbólowe (inaczej analgetyki) oraz leki wspomagające. Celem leczenia jest podniesienie jakości życia chorej osoby i w miarę możliwości przywrócenie jej aktywności społecznej i zawodowej.

Leczenie farmakologiczne bólu przewlekłego bazuje na tak zwanej drabinie analgetycznej, czyli schemacie stosowania leków przeciwbólowych. Zdefiniowany on został przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) w 1986 r. Schemat ten polega na bardzo prostym podziale środków przeciwbólowych na trzy grupy. Na pierwszym stopniu drabiny znajdują się analgetyki nieopiodowe, stosowane w bólu o umiarkowanym nasileniu. Drugi szczebel drabiny to słabe opioidy, trzeci zaś to silne opioidy. W przypadku bólu o średnim bądź silnym natężeniu stosuje się kolejno najpierw słabe, później zaś mocne opioidy. Ponadto na każdym stopniu drabiny mogą być stosowane różne leki wspomagające, określane lekami uzupełniającymi. Nie są one klasyfikowane jako analgetyczne, jednakże powszechne jest stosowanie ich w terapii bólu.

Zmieniające się nasilenie bólu jest głównym wskaźnikiem wyboru leku. Należy przy tym umiejętnie balansować pomiędzy siłą analgetyczną leku a przewidywanym jego działaniem ubocznym, możliwym do zaakceptowania przez pacjenta. W tak rozumianej terapii podstawową regułą jest: „właściwy lek, we właściwej dawce, we właściwym czasie” [68].

Plan leczenia polega na dobraniu odpowiedniego leku w zależności od rodzaju bólu i jego natężenia, aż do osiągnięcia bezbolesności. Jeśli leki I stopnia przestają być skuteczne, należy dodać lek z grupy opiodów. Leki trzeciego stopnia drabiny analgetycznej nie wykazują zjawiska efektu pułapowego.

Ich działanie przeciwbólowe jest zawsze wprost proporcjonalne do zastosowanej dawki, czyli każde zwiększenie dawki powoduje nasilenie działania przeciwbólowego. Jedynym ograniczeniem ich stosowania może być wystąpienie objawów niepożądanych, trudnych do leczenia i nietolerowanych przez chorego.

Istotą schematu WHO jest podkreślenie, że w terapii bólu obowiązują także ogólnie przyjęte zasady leczenia objawowego [68]:

- dawka leku dobierana jest indywidualnie dla każdego chorego i jego bólu, tak aby zapewnić właściwy dla danego leku czas bezbolesności (zazwyczaj 4–8 godz., 12 godz. w przypadku preparatów morfiny retard lub 72 godz. w przypadku TTS fentanylu i TTS buprenorfiny);
- stałe utrzymywanie stężenia terapeutycznego leku;
- podawanie kolejnych dawek w regularnych odstępach czasu – „według zegara”, a nie „w razie bólu”;
- zmiana na lek silniejszy, jeżeli słabszy przestaje być skuteczny;
- kojarzenie leków przeciwbólowych o różnych mechanizmach działania;
- uzupełnianie leczenia lekami wspomagającymi (adiwantowymi);
- wybór doustnej drogi podawania zawsze, jeżeli jest to tylko możliwe.

Współcześnie prowadzone obserwacje wskazują, że co najmniej 42% chorych nie otrzymuje leczenia przeciwbólowego zgodnie z zalecanymi standardami, a nawet w ośrodkach wyspecjalizowanych 9–20% chorych nie uzyskuje zadowalającej analgezji. Natomiast według Polskiego Towarzystwa Badań Bólu (PTBB) – w 80% przypadków chorym może pomóc lekarz pierwszego kontaktu. Pozostali pacjenci powinni być kierowani do specjalistycznych Poradni Leczenia Bólu.

Wskazania do skierowania do poradni leczenia bólu według Wytocznych Polskiego Towarzystwa Badań Bólu dotyczące leczenia bólu przewlekłego to [68]:

- nieskuteczność standardowego leczenia,
- brak możliwości ustalenia rozpoznania przyczyny bólu przewlekłego,
- diagnostyka i leczenie bólów koincydentalnych,
- nasilone działania uboczne leków przeciwbólowych,
- szybkie narastanie zapotrzebowania na opioidy,
- szczególne sytuacje wskazujące na możliwość zastosowania specjalistycznych metod leczenia przeciwbólowego,
- diagnostyka i leczenie psychologiczne pacjentów z bólem przewlekłym.

Piśmiennictwo

1. Hilgier M.: Historia i leczenie bólu przewlekłego, Nowa Medycyna, 2001, R. 8, z. 110, nr 2, s. 2–4. <http://www.czytelniamedyczna.pl/1628,historia-i-leczenie-bolu-przewleklego.html>. Dostęp 5.09.2013.
2. Drygas A.: Walka z bólem w aspekcie historycznym, Farmacja Polska, 1983, 39(4): 225–228.
3. Domżał T. M.: Ból podstawowy objaw w medycynie, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1996: 12–15.
4. Trębicka-Kwiatkowska B.: Uwagi o psychoprofilaktycznych metodach zwalczania bólów porodowych, „Wiadomości Lekarskie” 1962, 15(14): 1013–1014.
5. Zembrzusi L.: O znieczuleniu ogólnym i miejscowym u dzieci, Odczyty kliniczne, 1917, seria XXI, z.10, nr 250, s. 2.
6. Wiktor Z.: Kartka z dziejów narkozy (w 100 rocznicę pierwszych prób), Polish Medical Weekly (Polski Tygodnik Lekarski). Dodatek 1948, 3(14): 108 podaje, że pierwsza operację z użyciem eteru przeprowadził amerykański chirurg C.W. Long w 1942 r.
7. Sokół S.: Z dziejów znieczulenia ogólnego w Polsce, Polish Medical Weekly (Polski Tygodnik Lekarski). Dodatek 1948, 3(16): 125–135.
8. Zembrzusi L.: O znieczuleniu ogólnym i miejscowym u dzieci, Odczyty kliniczne, 1917, seria XXI, z. 10, nr 250, s. 3–4.
9. Łowicki J.A., Brejtman M.J.: Farmakoterapia kliniczna, Warszawa 1937: 74–542.
10. Wenda K., Wiorogórski W.: Nowe leki ich własności i zastosowanie, Warszawa 1884: 5.
11. Podbielski J., Rostański M.: Polski manual farmaceutyczny, Warszawa 1932: 1.
12. Sterling W.: O bólu głowy i jego leczeniu według Moebiusa, Oppenheima, Dubois i innych autorów, Warszawa 1910: 57.
13. Zaleski W.: O środkach uśmierzania bolesności podczas porodu, Praktyka Lekarska.
14. Jaschke Rud. Th.: Znieczulenie lędźwiowe jako najlepszy sposób znieczulenia w ginekologii, (red.) St. Legeżyński, Praktyka Lekarska, Spółka Wydawnicza Lekarska, Kraków-Lwów-Warszawa 1931, 5(1): 158.
15. Sola Suris J.: Znieczulenia lędźwiowe tropakoiną „Praktyka Lekarska” (red.) St. Legeżyński, Spółka Wydawnicza Lekarska, Kraków-Lwów-Lódź-Warszawa 1932, 6: 78–79.
16. Koskowski W.: Farmakologia, Lwów 1933: 143–197.
17. Rodziński R.: O nowym sposobie znieczulenia dolnych obszarów ciała, Polska Gazeta Lekarska 1923, 17: 297.
18. Bardasz-Drukierowa A.: Demalgon – nowy środek uśmierzający ból, Polska stomatologia 1933, 11(5): 145.
19. Trojan E.: Doświadczenia z nowszymi środkami znieczulającymi na Klinice Chirurgicznej Uniwer. w Szegedzie, Praktyka Lekarska, (red.) St. Legeżyński, Spółka Wydawnicza Lekarska, Kraków-Lwów-Lódź-Warszawa, 1934, 8: 32.
20. Wollesen J.M.: Narkoza awertywna, „Praktyka Lekarska”, (red.) Legeżyński St., Spółka Wydawnicza Lekarska, Kraków-Lwów-Lódź-Warszawa, 1934, 8: 32.
17. Rodziński R.: O nowym sposobie znieczulenia dolnych obszarów ciała, Polska Gazeta Lekarska 1923, 17: 297.
21. Boller R.: Leczenie choroby Dercuma zapomocą wstrzykiwań nowokainy, Praktyka Lekarska, (red.) Wacław Moraczewski, Spółka Wydawnicza Lekarska, Kraków-Lwów-Lódź-Warszawa 1935, 9: 78–79.
22. Hilarowicz H.: O niepowodzeniach i niebezpieczeństwach przy niektórych sposobach znieczulenia miejscowego, Praktyka Lekarska, (red.) Krzyżanowski K., Spółka Wydawnicza Lekarska, Kraków-Lwów-Lódź-Warszawa 1927, 1: 90–93.
23. Hilarowicz H.: O wartości praktycznej znieczulenia rdzeniowego, Praktyka Lekarska, (red.) Krzyżanowski K., Spółka Wydawnicza Lekarska, Kraków-Lwów-Lódź-Warszawa 1928, 2: 12–15.
24. Knoblich M.: Przyczynek do leczenia migreny cybalginą w postaci wstrzykiwań dożylnych, Praktyka Lekarska, (red.) Moraczewski W., Spółka Wydawnicza Lekarska, Kraków-Lwów-Lódź-Warszawa 1935, 9: 45–46.
25. Scherz Th.: Pooperacyjne uśmierzanie bólów czopkami z cibalginą, Praktyka Lekarska, (red.) Moraczewski W., Spółka Wydawnicza Lekarska, Kraków-Lwów-Lódź-Warszawa 1935, 9: 130–131.
26. Walther P.: Każde pęknięcie krocza w czasie porodu winno być zeszyte. Użycie znieczulenia miejscowego, Praktyka Lekarska, (red.) Moraczewski W., Spółka Wydawnicza Lekarska, Kraków-Lwów-Lódź-Warszawa 1935, 9: 130.
27. Liebermann L.: W sprawie wskazań dla znieczulania oczodolów oraz uwagi o nowym środku dla znieczulania, Praktyka Lekarska, (red.) Legeżyński St., Spółka Wydawnicza Lekarska, Kraków-Lwów-Warszawa 1931, 5: 112.
28. Birkholz: O działaniu wgląd roztworów perkaliny, stosowanych do znieczulania błon śluzowych, Praktyka Lekarska, (red.) Legeżyński

Otrzymano: 2013.11.23 · Zaakceptowano: 2013.12.17

- St., Spółka Wydawnicza Lekarska, Kraków-Lwów-Warszawa 1931, 5: 159.
29. Moosmann, Nader: Nasze doświadczenia z perkainą, stosowaną do znieczuleń lędźwiowych, *Praktyka Lekarska* (red.) Legeżyński St., Spółka Wydawnicza Lekarska, Kraków-Lwów-Lódź-Warszawa 1934, 8: 90.
 30. Potvin: Nowy środek znieczulający w oftalmologii, s. 108.
 31. Morvan R.: Znieczulenie skóry przez stosowanie perkainalu, s. 169.
 32. Kei J.: Stosowanie miejscowego znieczulenia w operacjach ginekologicznych zamiast morfiny, *Praktyka Lekarska* (red.) Legeżyński St., Spółka Wydawnicza Lekarska, Kraków-Lwów-Lódź-Warszawa 1932, 6: 80.
 33. Pięćdziesiąt lat istnienia środków leczniczych Bayer 1888-1938, [b.m.], [b.r. po 1938], s. 23.
 34. Środki lecznicze wyrobu krajowego, Warszawa 1927: 9-10.
 35. Modrakowski J.: Farmakologia z toksykologią i recepturą, (oprac. Trzaskaczówna H., Warszawa 1930, 1: 23-91.
 36. Nothnagel, Rossbach, *Farmakologija*, [brak tłum.], Warszawa 1883: 688.
 37. Musset J. H.: Bóle sercowe, *Praktyka Lekarska*, (red.) Krzyżanowski K., Spółka Wydawnicza Lekarska, Kraków-Lwów-Warszawa 1930, 4: 24.
 38. Gacał R., Krzyżanowski M.: Allonal "Roche" w chorobach zakaźnych, *Praktyka Lekarska*, (red.) Krzyżanowski K., Spółka Wydawnicza Lekarska, Kraków-Lwów-Warszawa 1930, 4: 35-38.
 39. Terlecki E.: Sucha gorąca kąpiel w leczeniu ostrego gościa wielostanowego, nerwobólów (rwa kulzowa) i zapalenia nerek, *Praktyka Lekarska*, (red.) Krzyżanowski K., Spółka Wydawnicza Lekarska, Kraków-Lwów-Warszawa 1930, 4: 50-53.
 40. Decker R.: Pełna narkoza dożylna zapomocą ewipanu sodowego, „*Praktyka Lekarska*” (red.) Oraczewski W., Spółka Wydawnicza Lekarska, Kraków-Lwów-Lódź-Warszawa 1935, 9: 46-47.
 41. Saper J.: Wpływ dołędźwiowo podanych środków znieczulających na obraz histologiczny mózgu i rdzenia zwierząt, *Neurologia, Neurochirurgia i Psychiatria Polska* 1954, 4(1): 47.
 42. Krug J.: O stosowaniu mieszaniny eupaweryny, atropiny i dwumetylaminofenazonu, „*Praktyka Lekarska*” (red.) Oraczewski W., Spółka Wydawnicza Lekarska, Kraków-Lwów-Lódź-Warszawa 1935, 9: 47.
 43. Hromus: Zielnik lekarski czyli opis ziół leczniczych z podaniem ich uprawy i zastosowania, [Chrzanów] [b.r.], s. 3-31.
 44. Jasiński J.: O znieczulaniu w chirurgii, *Praktyka Lekarska*, (red.) Wacław Moraczewski, Spółka Wydawnicza Lekarska, Kraków-Lwów-Lódź-Warszawa 1936, 10: 77-92.
 45. Biegański J., Rychter S.: *Apteczka przy dworze, szkole, plebanji i fabryce i pierwsza pomoc w nagłych wypadkach*, Warszawa 1924: 26-27.
 46. Biegański J., Rychter S.: *Nasze zioła lekarskie i ich stosowanie w leczeniu*, Warszawa 1924: 33-38.
 47. Biegański J.: *Ogródek lekarski przy szkole*, Warszawa 1922: 15-30.
 48. *Dziennik Zdrowia dla wszystkich stanów*, 1802, 7: 300-366.
 49. Koskowski B.: *Nauka o przyrządzaniu leków i ich postaciach*, Warszawa 1927, 1: 9-13.
 50. Stocki E.: O driakwi i mityrdacie, *Wiadomości Lekarskie* 1962, 15(16): 1229-1232.
 51. Winternitz, Schulz i in, *Lekarz ratujący zdrowie*, Katowice 1929, 1: 521-569.
 52. Winternitz, Schulz i in, *Lekarz ratujący zdrowie*, Katowice 1930, 2: 1092.
 53. *Towarzystwo Przemysłu Chemiczno-Farmaceutycznego „Magister Klawe” S.A. Preparaty*, Warszawa 1927: 8.
 54. Skomoroch W.: *Ludowe leki roślinne w oświeceniu lekarskim*, Lwów 1937: 21-35.
 55. Geneja M., Sward J.: Znieczulenie sterydowe w operacjach ginekologicznych, *Wiadomości Lekarskie* 1962, 15: 13.
 56. Brzecki A.: Działanie insuliny w stanach bólowych, *Przegląd Lekarski*, 1955, 11, seria 2(10): 310-313.
 57. Goliszek-Kucharska J., Telko M.: Zastosowanie kurary w zabiegach ginekologicznych, „*Ginekologia Polska*” 1957, 28(3): 281.
 58. Słoiński J.: Pytania i odpowiedzi, *Wiadomości Lekarskie* 1953, 6(4): 235-236.
 59. Rudowski W.: Doświadczenia z chordotomią, *Polski Przegląd Chirurgiczny* 1947, 19(1): 69.
 60. Simm S.: Zagadnienie bólów porodowych oraz wpływu dolantyny i skopolaminy na przebieg porodu, „*Ginekologia Polska*” 1950, 21(4-6): 703-722.
 61. Pokrzywnicki S.: Znieczulenie błony śluzowej bez użycia kokainy lub środków zastępczych, *Polski Tygodnik Lekarski* 1954, 9(43): 1386-1387.
 62. Melzack R., Wall P. D.: *Tajemnica bólu*, (tłum. E. Wesolek, Wydawnictwo WAM, Kraków 2006: 4-332.
 63. Merskey H., Bogduk N., editors.: *Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms*. 2nd red. Seattle: IASP Press 1994: 210-11.
 64. Brzeziński K.: Ból przewlekły w praktyce lekarza rodzinnego. Cz. I. Neurofizjologia i psychiczny aspekt bólu, [w:] *Problemy pracy lekarza rodzinnego i zdrowie populacji*, *Medycyna ogólna* 2002, 7, T. 8(4): 285.
 65. Dobrogowski J., Kuś M., Sedlak K., Wordliczek J.: *Ból i jego leczenie*, Springer PWN, Warszawa, 1996: 26.
 66. J. Garstka: *Rozwój leczenia przeciwbólowego w Polsce*, Zakład Anestezjologii i Leczenia Bólu, Instytut Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Akademia Medyczna, Poznań, s. 1-2. <http://pliki.ptbb.send.pl/garstka.htm>. Dostęp 13.09.2013.
 67. Woron J.: *Znaczenie prawidłowego leczenia bólu*, <http://www.rynekzdrowia.pl/Leczenie-Bolu/Znaczenie-prawidlowego-leczenia-bolu,127518,1019,3.html>. Dostęp: 21.11.2013.
 68. Steciwo A., Kurpas D.: *Podstawowe zasady leczenia ostrego i przewlekłego bólu w praktyce lekarza rodzinnego*, *Terapia*, 2006: 53-60.

Kilka słów o książce Jadwigi Brzezińskiej pt. *Problemy farmaceutyczne w Kołobrzegu do 1945 r.*

Barbara Kuźnicka

Doktor Jadwiga Brzezińska jest autorką ponad 1000 publikacji z zakresu historii farmacji, drukowanych w prasie krajowej i zagranicznej. Wśród nich znajdują się cenne opracowania monograficzne. Uwieńczeniem wieloletniej pracy dokumentacyjnej jest również ostatnio wydana książka pt. *Problemy farmaceutyczne w Kołobrzegu do 1945 r.* (2013), będąca rezultatem obronionej w 1990 r. rozprawy doktorskiej. W bardzo osobistej wypowiedzi Autorka pochyla się pamięcią nad dwiema zmarłymi bliskimi osobami, które wspomagały ją w pracy twórczej, niełatwej – wobec równoczesnej pracy zawodowej. Promotor, profesor Witold Włodzimierz Głowacki, wspierał Autorkę nie tylko radami merytorycznymi, ale również życzliwością, pomagającą przełamać trudy benedyktyńskiej wprost pracy, która towarzyszyła studiom nad niemieckimi w większości źródłami. Było to możliwe dzięki „fascynacji pracą naukową”, o czym wspomina we wstępie, a także osobowości męża Władysława, dialektologa i autora słowników (1922–1998), który wspierał pasję działalności badawczej Autorki. Ten dualizm charakteryzuje Jadwigę Brzezińską we Wstępie przejmującym określeniem: „Wspólna radość twórcza towarzyszyła nam w ciągu życia”.

Praca nad dziejami aptekarstwa w Kołobrzegu to wieloletnie badania unikalnych źródeł, głównie w języku niemieckim, których analiza umożliwia dokonanie porównań i ocen z dorobkiem europejskim w dziedzinie historii aptekarstwa. Trzeba tu od razu podkreślić imponujący warsztat historyczny, z jakim doktor Jadwiga Brzezińska bezbłędnie wkracza w sferę interpretacji i komentarzy. Cennym uzupełnieniem narracji są aneksy (w wykazie 28 aneksów), liczne tabele i 157 rycin. W bibliografii źródeł rękopiśmiennych i drukowanych wymienione są głównie 2 archiwa: Archiwum Państwowe Szczecin (AP Szcz.), w tym następujące zespoły: Domkapitel Kolberg, Archiwum Książąt Szczecińskich (AKS), Magistrat Kolberg, Reichskammergericht, Zbiór

Leppera, Regierung Koslin, Landrat Kolberg, Zespół Wojewódzki Szczecin oraz Archiwum Państwowe Koszalin (AP Kosz.) – w tym Zespół Amtsgericht Kolberg. Wśród źródeł drukowanych wymienione są prace oryginalne oraz liczne opracowania.

Treść książki niewiele odbiega od tekstu dysertacji doktorskiej. Nowym rozdziałem – opracowanym już po uzyskaniu doktoratu – jest historia kołobrzesckiej fabryki farmaceutyczno-kosmetycznej w latach 1840–1945.

Spis treści obszernej, bo obejmującej 401 stron książki, przedstawia się następująco:

Wstęp

- I. Pierwotne sposoby zaopatrywania się ludności Kołobrzegu w środki lecznicze.
- II. Pierwsze wiadomości o aptece w Kołobrzegu po lokacji miasta w 1255 r.
- III. Warunki powstawania dalszych placówek aptecznych.
 1. Zaspakajanie zaopatrzenia farmaceutycznego przez jedną aptekę do 1653 r.
 2. Potrzeba dalszych aptek oraz jego późniejsze ograniczenie ich ilości (1653–1850).
 3. Warunki sprzyjające powiększeniu ilości aptek (1850–1945).
- IV. Wnętrze XVI-wiecznej apteki w Kołobrzegu na podstawie inwentarza z 1589 r.
- V. Aptekarskie akta prawne XVII-wiecznego Kołobrzegu.
 - A. Akta jednostronne:
 1. Przywilej z 1618 r. zapewniający wyłączność prowadzenia jednej apteki w mieście,
 2. Przywilej Apteki Miejskiej w Kołobrzegu z 1658 r.,
 3. Kołobrzescka ordynacja aptekarska z 1644 r.,
 4. Późniejsze ordynacje dzielnicowe z 1681 i 1713 r. obowiązujące aptekarzy w Kołobrzegu,
 5. Aptekarskie taksy kołobrzesckie z XVII r. i późniejsze ogólnokrajowe,

- B. Akta dwustronne:
 1. Umowy o dzierżawę Apteki Miejskiej z 1658, 1670 i 1694 r.
- VI. Zmienny status prawny Apteki Miejskiej w Kołobrzegu.
- VII. Charakter i funkcja apteki filialnej w Kołobrzegu (1864–1874).
- VIII. Zagadnienia kwalifikacji zawodowych aptekarzy i ich pozycja społeczna w XVII i XIX w.,
- IX. Elementy polskości w dawnym Kołobrzegu.
- X. Kontrola czynności aptek kołobrzeskich.
- XI. Aspekty deontologiczne w rotach przysięg aptekarzy kołobrzeskich.
- XII. Początki i rozwój fabryki farmaceutyczno-kosmetycznej w Kołobrzegu (1840–1945).

Ostatnia część książki zawiera Podsumowanie, Aneksy, Wykaz aneksów, Wykaz tabel, Wykaz ilustracji, Bibliografię i Summary.

Tak szczegółowy spis treści wskazuje na ogromną rozległość chronologiczną, zastosowaną w badaniach, a następnie w przygotowaniu do druku książki. Początków tej wędrówki po szlakach zaczątków i następnie rozwoju aptekarstwa w Kołobrzegu Autorka dopatruje się w słowiańskim grodzie wczesnego średniowiecza, w okresie intensywnego handlu lądowego i morskiego bogatymi zasobami soli i bursztynu. Kołobrzeg w wiekach X i XI był też ważnym ośrodkiem rzemiosła i wymiany towarów. Przedmiotem handlu były również środki lecznicze. W tzw. kramach aptecznych znajdowały się surowce pochodzenia roślinnego i zwierzęcego, a także przyprawy.

Wyraźny rozwój Kołobrzegu jako miasta intensywnego handlu rozpoczyna się w XIII wieku dzięki bogactwu, jakim była produkcja soli z miejscowych solanek, eksportowana do miast w Polsce. Szczególny jednak rozkwit przypada na wiek XIV i XV, kiedy Kołobrzeg stanowił trzecie co do wielkości miasto na Pomorzu Zachodnim. Wzrost liczebności mieszkańców i charakterystyczne dla średniowiecza epidemie spowodowały konieczność zabezpieczeń zdrowia mieszkańców. Działalność cyrulików, fizyków miejskich, szpitala dla chorych zakaźnie uzupełniały powstające apteki.

Pierwsze wzmianki o powstaniu apteki pochodzą z 1340 r., a więc z tego samego okresu, w którym powstawały apteki w innych miastach Polski – w Krakowie, Szczecinie i w Gdańsku. Późniejsze informacje pojawiają się kolejno w latach 1380 (o aptece na ulicy Aptekarskiej, Apothekergasse) i 1493, natomiast w końcu XV w. powstała, obok „starej”, także nowa apteka, która należała do Rady Miejskiej. Stara apteka przy ul. Aptekarskiej uległa zniszczeniu podczas powodzi miasta wskutek sztorumu w 1497 r. i przestała istnieć.

Kłęski wojenne i epidemie spowodowały regres w rozwoju miasta. Pod koniec XVI wieku

w Kołobrzegu istniała tylko jedna apteka, mieszcząca się w ratuszu. Jej zasoby to 600 pozycji; były to tzw. leki proste i złożone, preparaty roślinne, zwierzęce i chemiczne, a także przyprawy korzenne. Istnienie jedynej apteki kołobrzesckiej nacechowane było ostrą walką konkurencyjną z kupcami-materialistami i kramarzami-korzennikami. W 1653 r. powstała druga apteka w Kołobrzegu. Perypetie z założeniem trzeciej apteki w mieście, a potem jej likwidacją odsłaniają kulisy i słabości systemu koncesyjnego. Dopiero w 1875 r. zaczęła trwać egzystencję trzecia apteka w Kołobrzegu, usytuowana w dzielnicy uzdrowskiej, a w 1931 r. czwarta – po drugiej stronie rzeki Parsęty. Zawile losy rozwoju aptek kołobrzeskich omówiła Autorka, dokumentując je imponującą liczbą 264 przypisów.

W kolejnych rozdziałach omówiono głównie akta prawne z zakresu działalności aptek, kwalifikacje aptekarzy, a także aspekty deontologiczne w przysięgach aptekarzy kołobrzeskich i kontrole czynności aptek.

Do szczególnych zasług doktor Jadwigi Brzezińskiej trzeba zaliczyć zamieszczenie niezwykle ważnego rozdziału pt. *Elementy polskości w dawnym Kołobrzegu*. Już na samym wstępie przedstawione są charakterystyczne opinie 2 uczonych, na które powołuje się Autorka (s. 189): „W okresie, z którego mamy pierwsze wzmianki o aptekach w tym mieście, trwał silny tu jeszcze żywioł słowiański. W ciągu tysiąclecia słowiański lud pomorski z uporem walczył o zachowanie własnej niezawisłości politycznej, kultury i języka; przeżywał tragedię stopniowego i nieuchronnego zatapiania się w masie germańskiej” (wg Władysława Brzezińskiego); „Na początku XIII w. Pomorze Zachodnie miało charakter równie słowiański jak Wielkopolska, Małopolska czy Kujawy” (K. Ślawnski).

Procesowi germanizacji ludności słowiańskiej w XVI i XVII w. najdłużej opierały się uboższe warstwy mieszkańców Kołobrzegu. Różnice narodowościowe nasiliły się szczególnie w latach 1631–1648, kiedy Kołobrzeg był twierdzą (do 1873 r.), zbudowaną przez Szwedów i miejscem stacjonowania dużego garnizonu wojskowego. Wśród zesłańców znajdowali się również więźniowie polscy. W 1839 r. więźniem był m.in. arcybiskup poznańsko-gnieźnieński, Marcin Dunin-Suligowski. Od połowy XIX w. zmienił się charakter miasta, które przeistoczyło się w modny ówczesnie nadmorski kurort i uzdrowisko. Wśród kuracjuszy było wielu Polaków, przybywających przede wszystkim z Poznania, ale również z Królestwa Polskiego. Zaowocowało to m.in. założeniem tzw. „kołobrzesckiego Watykanu”, powstałego z darowizn. Było to sanatorium (Zakład Kąpielowy św. Marcina), Dom Parafialny i kościół pod wezwaniem św. Marcina,

w którym odbywały się nabożeństwa i kazania w języku polskim.

Akcentem polskim bardzo ważnym w dziejach farmacji było objęcie kierownictwa – w imieniu właścicielki, wdowy po aptekarzu – Apteki Nadwornej II, w latach 1883–1888, przez Leonarda Kostrzeńskiego. W działalności jego odnotowano zawarcie umowy w 1887 r. z Radą Miejską na dostawę leków dla biednych leczonych w miejscowym szpitalu. Leonard Kostrzeński (1852–1930) był wybitnym historykiem farmacji, autorem wielu znaczących dzieł, m.in. opracował „Materiały do historii aptek wielkopolskich (1929 i 1936).

Według opracowania „Leksykon Polactwa w Niemczech” (Opole, 1939, s. 375): w 1905 r. w Kołobrzegu mieszkało 533 Polaków. Rozdział

o elementach polskości w dawnym Kołobrzegu kończy Autorka gorzką refleksją: „Wrogość i antagonizmy narodowościowe zostały rozbudzone dopiero przed II wojną światową. Były wynikiem politycznej ekspansji na Wschód, a następnie jej skutków” (s.198).

W podsumowaniu przedstawionych w tytule *Kilku słów...* pragnę powiedzieć, że: doktor Jadwiga Brzezińska, nieustrudzona autorka wielu publikacji i żarliwa organizatorka życia społecznego historyków farmacji, bogactwem swojej działalności niejednokrotnie zaskakiwała, tym razem również, przedstawiając wzorowe dzieło naukowe o nieprzemijającej wartości dla historii.

Otrzymano: 2013.11.19 · Zaakceptowano: 2013.11.29

Nowości dotyczące roślinnych surowców leczniczych w polskich i europejskich monografiach farmakopealnych 2009–2013. Część I

Halina Ekiert¹, Radosław Ekiert², Bożena Muszyńska¹

¹ Katedra i Zakład Botaniki Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

² Krakowskie Zakłady Zielarskie Herbapol w Krakowie S.A.

Adres do korespondencji: Halina Ekiert, Katedra i Zakład Botaniki Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, e-mail: mfekiert@cyf-kr.edu.pl, halina.ekiert@uj.edu.pl

Novel medicinal plant raw materials in Polish and European Pharmacopoeial monographs 2009–2013. Part. 1

In the period 2009–2013, the following new pharmacopoeial documents valid in Poland were published: Pol. Ph. VIII – Supplement 2009 and Pol. Ph. VIII – Supplement 2010 (which were translations of the European Pharmacopoeia 6th edition – Supplements 6.3–6.5 and 6.6–6.8), the next 9th edition of the Polish Pharmacopoeia (translation of Eur. Ph. 7th edition, 7.0–7.2), Pol. Ph. IX – Supplement 2012 (translations of Eur. Ph. 7th edition – Supplements 7.3–7.5) and new 8th edition of the European Pharmacopoeia and Supplement 8.1 to this document.

The first part of this article highlights novelties among herbal substances authorized for marketing on European and Polish markets of medicinal products and described in Pol. Ph. VIII – Supplements 2009 and 2010, and Pol. Ph. IX. These novelties encompass mostly medicinal plant raw materials originating from East Asian plant species long used in far-eastern medicine, including traditional Chinese medicine (TCM). These medicinal plant raw materials are sources of specific compounds: flavonoids, lignans, saponins, polysaccharides and alkaloids. Pol. Ph. VIII – Supplement 10 contains a novelty which is a hallmark of the Polish edition, namely, it presents “national monographs” i.e. monographs of medicinal plant raw materials or herb mixtures used in traditional Polish medicine since tens of years.

The present article details botanical, chemical and pharmacological characteristics of plant species that provide new medicinal plant raw materials, knowledge of which seems indispensable for pharmacists working both at universities and in pharmacies.

Keywords: Pol. Ph. VIII Supplement 2009, Pol. Ph. VIII Supplement 2010, Polish Pharmacopoeia IX, medicinal plant raw materials, new medicinal plant species.

Wstęp

W styczniowym numerze Farmacji Polskiej z 2012 r. ukazały się dwa bardzo wartościowe opracowania poddające ocenie VIII wydanie Farmakopei Polskiej (FP VIII) [1]. Jedno z nich przedstawia swisty przegląd surowców roślinnych w kolejnych wydaniach Farmakopei Polskiej, od wydania I do VIII, podkreślając nowości w FP VIII [2]. Drugie poświęcone jest wykorzystaniu różnych metod analitycznych, głównie chromatograficznych i elektroforetycznych, zalecanych przez FP VIII w analizie substancji i preparatów leczniczych, w tym w potwierdzaniu tożsamości, w standaryzacji i badaniu czystości surowców roślinnych [3].

Pierwsze z opracowań nie objęło jednak zmian i nowości, które pojawiły się w Suplemencie 2009 i w Suplemencie 2010 do FP VIII (równoważnych odpowiednio z Suplementami do European Pharmacopoeia 6.3–6.5 oraz 6.6–6.8) [4, 5]. Oba suplementy wprowadzają kilka nowych, bardzo ważnych z terapeutycznego punktu widzenia surowców roślinnych.

W obowiązującym od 2011 r. IX wydaniu Farmakopei Polskiej – FP IX (równoważnym z European Pharmacopoeia 7.0–7.2) lista nowych surowców została podtrzymana. Wprowadzone zostały pojedyncze nowe surowce roślinne [6]. W Suplemencie 2012 do FP IX lista nowości jest bardzo duża [7].

W ostatnich miesiącach 2013 r. ukazało się, zgodnie z harmonogramem wydawniczym European Pharmacopoeia, kolejne wydanie, ósme, tego dokumentu. Lista nowych surowców roślinnych zatwierdzonych do oficjalnego wykorzystania w lecznictwie

jest w tym dokumencie również znaczna [8]. Supplement 8.1 do European Pharmacopoeia, opublikowany w ostatnich dniach września 2013 r., wprowadza kolejne trzy nowe surowce roślinne [9].

Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie głównych zmian dotyczących listy roślinnych surowców leczniczych w wymienionych dokumentach, które ukazały się w latach 2009–2013. Ponadto celem pracy jest krótka charakterystyka botaniczno-chemiczno-farmakologiczna nowych gatunków roślin leczniczych będących źródłem nowych surowców. Rośliny te nie są znane w środowiskach farmaceutycznych ani w akademickich, ani w związanych z zawodem aptekarskim. Dużą grupę nowych gatunków stanowią wschodnioazjatyckie rośliny, znane m.in. w tradycyjnej medycynie chińskiej (TCM).

W części I niniejszego opracowania zaplanowano przedstawienie nowości dotyczących surowców roślinnych w Supplementach 2009 i 2010 do FP VIII oraz w IX wydaniu FP, wraz z charakterystyką nowych gatunków roślin.

Część II poświęcona będzie analizie nowych surowców i charakterystyce dostarczających ich nowych gatunków roślin wprowadzonych do lecznictwa polskiego w Supplementie 2012 do FP IX.

W części III zaplanowano prezentację nowych gatunków roślin i otrzymywanych z nich surowców roślinnych wprowadzonych do lecznictwa europejskiego przez European Pharmacopoeia, 8th Edition i Supplement 8.1 do tego dokumentu.

Nowe surowce roślinne w Supplementie 2009 do FP VIII

Supplement 2009 wprowadza kilka nowych surowców roślinnych (tabela 1). W tej grupie pojawia się po raz pierwszy nowy surowiec – owoc cytryńca chińskiego (*Schisandrae chinensis fructus*) pochodzący z gatunku wschodnioazjatyckiego – z cytryńca chińskiego (*Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill). Surowiec ten jest źródłem bardzo cennych lignanów dibenzocyklooktadienowych, działających m.in. hepatoprotekcyjnie i adaptogennie [10–12].

Nowością są także dwa surowce olejkowe pozyskiwane z gatunków śródziemnomorskich. Jednym z nich jest olejek eteryczny lawendy szerokolistnej – *Spicae aetheroleum*, otrzymywany z kwitnących szczytowych partii pędów lawendy szerokolistnej (*Lavandula latifolia* Medik). Olejek ten różni się składem jakościowym i ilościowym od znanego olejku z lawendy lekarskiej (*Lavandula officinalis* L.) [13–14].

Zaskakujący jest drugi nowo wprowadzony surowiec olejkowy – olejek eteryczny z ziela kopru włoskiego – *Foeniculi amari herbae aetheroleum*, różniący się kompozycją i składem ilościowym

Tabela 1. Nowe surowce roślinne w Supplementie 2009 i w Supplementie 2010 do FP VIII

Surowce roślinne		
nazwa w j. łacińskim	nazwa w j. polskim	rok wydania suplementu
<i>Ephedrae herba</i>	ziele przęśli	Supl. 2010
<i>Foeniculi amari herbae aetheroleum</i>	olejek eteryczny z ziela kopru włoskiego	Supl. 2009
<i>Pisi amylum</i>	skrobia grochowa	Supl. 2009
<i>Schisandrae chinensis fructus</i>	owoc cytryńca chińskiego	Supl. 2009
<i>Spicae aetheroleum</i>	olejek eteryczny lawendy szerokolistnej	Supl. 2009

poszczególnych składników od klasycznego olejku pozyskiwanego z owoców odmiany gorzkiej [15].

W grupie surowców polisacharydowych – *Amyla*, zwraca uwagę dopuszczenie do wykorzystania po raz pierwszy skrobi grochowej – *Pisi amylum*, otrzymywanej z nasion grochu siewnego – *Pisum sativum* L. oraz skrobi maniokowej otrzymywanej z bulwiastych korzeni bocznych manioka jadalnego – *Manihot esculenta* Crantz [16]. Tę ostatnią dopuszcza się do otrzymywania skrobi poddanej częściowej modyfikacji chemicznej – nowego surowca określanego jako *Amylum hydroxypropylum* – skrobi hydroksypropylowej.

Monografie narodowe i inne nowości w Supplementie 2010 do FP VIII

W Supplementie 2010 w grupie nowości pojawiają się trzy gatunki z rodzaju *Ephedra* – *E. sinica* Stapf – przęśl chińska, *E. intermedia* Schrenk et C. A. Mey – przęśl średnia i *E. equisetina* Bunge – przęśl skrzypowa, występujące na kontynencie azjatyckim, dostarczające surowca o wspólnej nazwie *Ephedrae herba*, bogatego w (–)efedrynę i pokrewne alkaloidy [17, 18] (tabela 1).

Kolejną ważną zmianą jest dopuszczenie do stosowania w lecznictwie polskim tradycyjnie wykorzystywanych krajowych pojedynczych surowców oraz mieszanek ziołowych, pod zbiorczą nazwą **monografie narodowe**¹ (tabela 2 i 3).

Tabela 2. Monografie narodowe pojedynczych surowców roślinnych – Supplement 2010 do FP VIII

Surowce roślinne	
nazwa w j. łacińskim	nazwa w j. polskim
<i>Cichorii radix</i>	korzeń cykorii podróżnika
<i>Helichrysi flos</i>	kwiat kocanek
<i>Majoranae herba</i>	ziele majeranku
<i>Phaseoli pericarpium</i>	owocnia fasoli
<i>Rubi fruticosi folium</i>	liść jeżyny fałdowanej

¹ monografia narodowa – monografia figurująca wyłącznie w polskim wydaniu farmakopei

Tabela 3. Monografie narodowe mieszanek ziołowych – Suplement 2010 do FP VIII

Mieszanki ziołowe	
nazwa w j. łacińskim	nazwa w j. polskim
<i>Species ad gargarisma</i>	zioła do płukania gardła
<i>Species advulnantes</i>	zioła ułatwiające gojenie
<i>Species antibecheicae</i>	zioła przeciwkaszlowe
<i>Species antidiarrhoicae</i>	zioła przeciwbiegunkowe
<i>Species antipyreticae</i>	zioła przeciwgorączkowe
<i>Species cholagogae</i>	zioła żółciopędne
<i>Species digestivae</i>	zioła poprawiające trawienie
<i>Species diureticae</i>	zioła moczopędne
<i>Species expectorantes</i>	zioła wykrztuśne
<i>Species loxantes</i>	zioła przeczyszczające
<i>Species metabolicae I</i>	zioła metaboliczne I
<i>Species metabolicae II</i>	zioła metaboliczne II
<i>Species sedativae</i>	zioła uspokajające
<i>Species stomachicae</i>	zioła wzmagające trawienie

Większość tych pojedynczych surowców, jak i mieszanek ziołowych posiadała swoje monografie w szóstym wydaniu Farmakopei Polskiej (FP VI) [19].

W grupie pojedynczych surowców znalazły się:

- kwiat kocanek – surowiec flawonoidowy, korzeń cykorii – surowiec goryczkowy, owocnia fasoli – surowiec aminowo-aminokwasowy, ziele majeranku – surowiec olejkowy, liść jeżyny – surowiec garbnikowy [20, 21].

Nazwy łacińskie wymienionych pojedynczych surowców przypomina **tabela 2**.

Mieszanki ziołowe (w liczbie 15), ich nazwy i wynikające z nich aplikacje przypomina **tabela 3**.

Nowe surowce roślinne w FP IX

W FP IX po raz pierwszy pojawiają się zupełnie nowe, dotychczas niewykorzystywane w oficjalnym lecznictwie europejskim surowce, których źródłem są wschodnioazjatyckie gatunki roślin, od dawna znane m.in. w tradycyjnej medycynie chińskiej (**tabela 4**).

Tabela 4. Nowe surowce roślinne w FP IX

Surowce roślinne	
nazwa w j. łacińskim	nazwa w j. polskim
<i>Astragali mongholicii radix</i>	korzeń traganka mongolskiego
<i>Stephaniae tetrandrae radix</i>	korzeń stefanii
<i>Scutellariae baicalensis radix</i>	korzeń tarczycy bajkalskiej
<i>Sophorae japonicae flos immaturus</i>	pąki kwiatowe perełkowca japońskiego

Tę grupę reprezentują przede wszystkim dwa surowce, jeden saponinowo-polisacharydowy – korzeń traganka mongolskiego – *Astragali mongholicii radix*, pozyskiwany z dwóch odmian (*varietas*) – *Astragalus mongholicus*, drugi alkaloidowy – korzeń stefanii – *Stephaniae tetrandrae radix*, otrzymywany ze stefanii – *Stephania tetrandra* S. Moore [22–24].

Kolejny nowy surowiec – korzeń tarczycy bajkalskiej (*Scutellaria baicalensis radix*) pochodzi również z gatunku wschodnioazjatyckiego, tarczycy bajkalskiej – *Scutellaria baicalensis* Georgi, dotychczas niefarmakopealnego gatunku wykorzystywanego już od pewnego czasu w lecznictwie europejskim [25, 26].

Jeszcze innym nowym, dotychczas niefarmakopealnym reprezentantem flory wschodnioazjatyckiej jest *Styphnolobium japonicum* (L.) Schott (syn. *Sophora japonica* (L.)), gatunek, którego niedojrzałe pąki kwiatowe – *Sophorae japonicae flos immaturus* od dawna stanowią światowe przemysłowe źródło pozyskiwania rutozydu. Pod wymienioną nazwą stanowią one kolejny, nowy surowiec farmakopealny [23, 27].

Krótką charakterystyka botaniczno-chemiczno-farmakologiczna wybranych gatunków roślin dostarczających nowych surowców opisanych w monografiach farmakopealnych 2009–2011

W poniższej charakterystyce uwzględniono dużą grupę gatunków roślin pochodzenia azjatyckiego, głównie z obszaru Azji południowo-wschodniej, ponadto dwa gatunki z innych obszarów geograficznych (południowa Europa – obszar śródziemnomorski, Ameryka Południowa), dostarczających nowych, leczniczych surowców roślinnych. W opisie gatunków azjatyckich przyjęto kolejność uwzględniającą główne grupy składników chemicznych warunkujących ich efekty terapeutyczne.

Gatunki azjatyckie

Surowce flawonoidowe

Scutellaria baicalensis Georgi – tarczycza bajkalska (*scullcap*, *Baikal scullcap*) to bylina z rodziny *Lamiaceae* – Jasnotowate [25–32] (**rycina 1**). Gatunek ten posiada naturalne stanowiska we wschodniej części Rosji, w okolicach jeziora Bajkał, w Mongolii, Chinach, Japonii i Korei.

Lodygi tego gatunku są proste, gałęziste, dorastają od 25 do 60 cm wysokości. Roślina ma drobne liście lancetowate, ząbkowane, ustawione naprzeciwległe. Na szczytach pędów wykształca

fioletowoniebieskie kwiaty o budowie wargowej. Części podziemne to krótkie kłącze z korzeniem palowym, z którego wyrastają korzenie boczne.

Gatunek ten jest uprawiany w Azji, na różnych wysokościach nad poziomem morza, nawet na wysokości 8 tys. m. Jest wytrzymały na ujemne temperatury, nawet do minus 15°C. W Polsce gatunek ten jest uprawiany na specjalnych plantacjach. Najłatwiej jednak zobaczyć go można w kolekcjach ogrodów botanicznych. Roślinę można mnożyć z nasion.

Surowcem farmakopealnym jest korzeń tarczycy bajkalskiej – *Scutellariae baicalensis radix*. Dla celów leczniczych surowiec pozyskuje się z roślin 3–4-letnich; dopiero w takim surowcu zawartość związków czynnych (flawonoidy) jest odpowiednio wysoka (ok. 20%).

Pierwsze wzmianki o wykorzystywaniu walorów leczniczych korzeni w Chinach pochodzą z ok. 1065 roku p.n.e. Korzeń jest surowcem w Farmakopei Chińskiej i Japońskiej. Od 2007 r. ma też swoją monografię w Farmakopei Międzynarodowej, wydawanej przez WHO [25].

Głównymi składnikami surowca są związki flawonoidowe, ponadto pochodne fenylopropanoidowe, diterpeny – pochodne neoklerodanu oraz irydoidy. Najważniejszymi związkami w grupie flawonoidów są flawony, pochodne 5,6,7-trihydroksyflawonu – bajkaleina, wogonina oraz ich połączenia glikozydowe, bajkalina (7-O-glukuronid bajkaleiny) i wogozyd (**rycina 2**). W surowcu pochodzenia chińskiego zawartość flawonów wynosi ok. 20%, w tym 12% to bajkalina [25–32].

Przepisy FP IX wymagają zawartości bajkaliny nie mniejszej niż 9,0% (w przeliczeniu na suchą masę) [6].

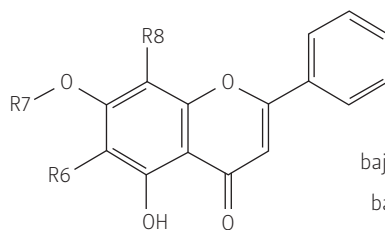
Flawonoidy obecne w surowcu wykazują działanie hepatoprotekcyjne i żółciopędne, przeciwoleńnikowe i antyoksydacyjne, przeciwmiażdżycowe oraz przeciwzakrzepowe. Z innych istotnych aplikacji na uwagę zasługuje działanie przeciwalergiczne i przeciwastmatyczne. Od dawna wykorzystuje się efekt przeciwzapalny, przeciwbakteryjny, przeciwwirusowy i przeciwgrzybiczy [28, 29].

Surowcowi przypisuje się także działanie adaptogenne wynikające z efektu stymulacji układu immunologicznego i działania antyoksydacyjnego. Nowsze badania udowadniają ponadto działanie przeciwnowotworowe surowca [28, 29, 31, 32, 33].

Tarczycy bajkalska ze względu na działanie przeciwzapalne, przeciwalergiczne oraz zdolność inhibicji tyrozynazy (działanie wybielające skórę) znalazła też ważną pozycję w produkcji kosmetyków [34, 35].



Rycina 1. *Scutellaria baicalensis* Georgi – tarczycy bajkalska (<http://thegreenfarmacygarden.com>)

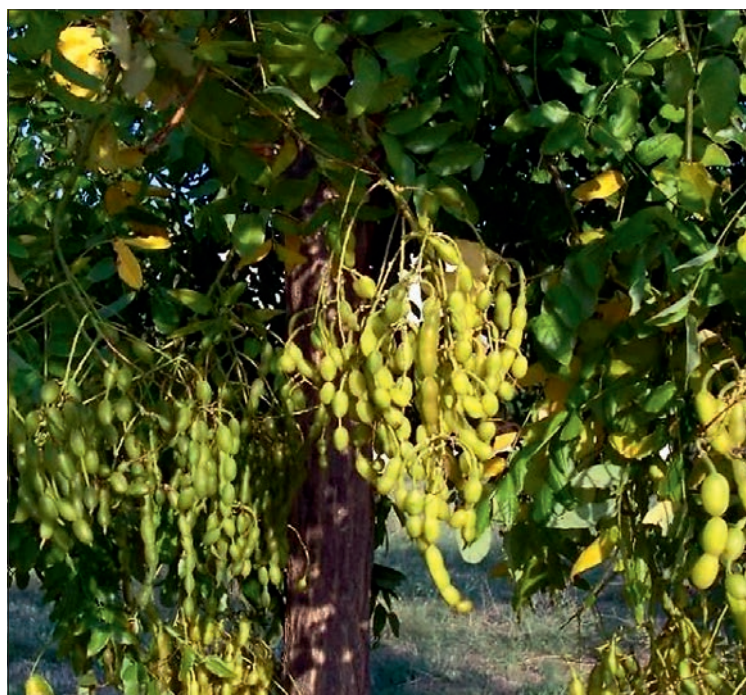


	R6	R7	R8
bajkaleina	OH	H	H
bajkalina	OH	GlcA	H
wogonina	H	H	OCH ₃

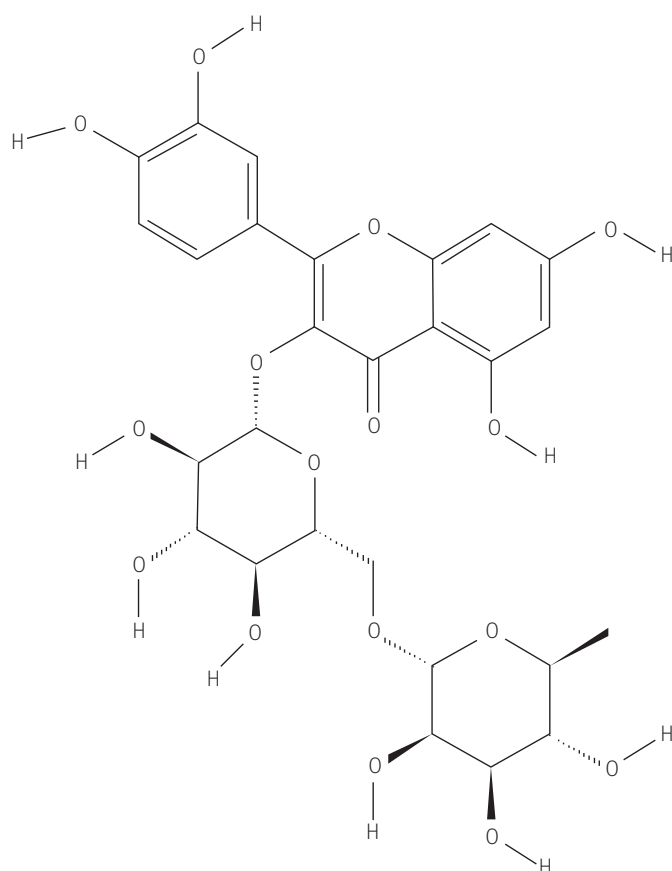
(GlcA – β-D-glukopyranuronozyl)

Rycina 2. Związki flawonoidowe, jedne z głównych składników korzeni tarczycy bajkalskiej

Styphnolobium japonicum (L.) Schott (syn. *Sophora japonica* L.) – perelkowiec japoński, syn. sofora japońska, szupin japoński (*pagoda tree*, *japanese pagoda tree*, *umbrella tree*) to dochodzące do 20–25 m, a nawet do 30 m wysokości drzewo



Rycina 3. *Styphnolobium japonicum* (L.) Schott (*Sophora japonica* L.) – perelkowiec japoński (http://digilander.libero.it/felrig/photos/styphnolobium_japonicum.htm)



Rycina 4. Rutozyd – główny składnik pąków kwiatowych perelkowca japońskiego

liściaste z rodziny *Fabaceae* – Bobowate [23, 27] (**rycina 3**). Gatunek ten posiada swoje naturalne stanowiska w Chinach i Korei. W Japonii jest sadzony od wielu wieków.

Korona tego gatunku jest szeroka, kulista, na szczycie parasolowato zaokrąglona, co podkreśla jedna z wymienionych nazw tego gatunku w języku angielskim – *umbrella tree*. Perelkowiec tworzy bardzo charakterystyczne pędy, na których tle wyróżniają się wystające białe przetchlinki w formie płamek (przetchlinki – struktury umożliwiające wymianę gazową). Liście perelkowca są nieparzystopierzastozłożone, z 7–17 jajowatych całobrzegich listków. Ich długość dochodzi do 25 cm. Liście wyrastają na końcach pędów, są ułożone skrętolegle.

Roślina wytwarza kremowobiałe kwiaty motylkowe, o długości do 1,5 cm. Są one skupione w szczytowe luźne wiechy. Kwiaty mają przyjemny zapach. Po przekwitnięciu kwiatów powstają owoce – grube strąki o długości do 8 cm, o żółtzielonym zabarwieniu. Strąki posiadają bardzo wyraźne przewężenia pomiędzy poszczególnymi nasionami.

Perelkowiec jest powszechnie uprawiany na różnych kontynentach – w Azji, Ameryce Północnej i w Europie, w suchych i ciepłych rejonach. Rozmnażany jest z nasion, lubi stanowiska nasłonecznione. Może przemarzać.

W wielu częściach świata gatunek ten jest rozpoznawany jako gatunek ozdobny, drzewo ogrodowe lub przydrożne. W Polsce perelkowca można podziwiać w parkach (głównie w zachodniej Polsce) oraz w kolekcjach ogrodów botanicznych.

Surowcem farmakopealnym są wysuszone, nieotwarte pąki kwiatowe – *Sophorae japonicae flos immaturus*. Zawierają one duże ilości związków flawonoidowych, głównie rutozydu. Jest to od dawna znane i wykorzystywane przemysłowe źródło otrzymywania rutozydu.

Rutozyd (3-O-rutynozyd kwercetyny), znany pod zwyczajową nazwą – rutyny, występuje w surowcu w ilości 15–20% (**rycina 4**). Niektóre źródła podają jeszcze wyższą zawartość, 20–30%. Ekstrakcja rutozydu z tego surowca nie jest skomplikowana, gdyż ten związek dominuje ilościowo we frakcji flawonoidów. W celu uzyskania czystego rutozydu prowadzi się ekstrakcję wodą o temperaturze wrzenia, a następnie krystalizację.

Przepisy farmakopei (FP IX) wymagają odpowiedniej zawartości flawonoidów w przeliczeniu na rutozyd, z czego samego rutozydu minimum 15,0% [7].

Główny składnik surowca – rutozyd, stosowany jest w niewydolności krążenia obwodowego, w leczeniu żylaków, hemoroidów, drobnych wybroczyn i krwawień. Związek ten poprawia elastyczność

naczyń krwionośnych, wzmacnia ściany naczyń kapilarnych i uszczelnia je. Wykazano również jego właściwości antyoksydacyjne oraz przeciwoleńnikowe [20–23].

Surowiec lignanowy

Schisandra chinensis (Turcz.) Baill. – cytryniec chiński (*chinese magnolia vine*) to dwupienne pnącze z rodziny *Schisandraceae* – Cytrynicowate [10–12, 37–46] (**rycina 5**). Gatunek ten posiada swoje naturalne stanowiska w Azji wschodniej – we wschodniej części Rosji, w Primorsku, na Wyspach Kurylskich, w południowej części wyspy Sachalin, ponadto w północno-wschodnich Chinach, w Korei i Japonii.

Pędy nadziemne tego gatunku osiągają do 8 m długości, są zdrewniałe. Liście mają kształt elipsyczny, jajowaty lub podłużnie jajowaty, są ostro zakończone. Osiągają 5–11 cm długości i 2–7 cm szerokości. Gatunek ten posiada białe, drobne kwiaty o średnicy 1,5 cm skupione w gronokształtne kwiatostany. Po przekwitnięciu kwiatów żeńskich powstają owoce zawierające od 1 do 2 nerkowatych nasion. Dojrzałe owoce są czerwone.

Gatunek ten jest uprawiany w celach leczniczych, kulinarnych oraz kosmetycznych w Chinach i Rosji. W Ameryce Północnej i w Europie jest uprawiany na małą skalę, głównie jako owocodajny gatunek ogrodowy. Czasami sadzony jest jako gatunek ozdobny w parkach. Głównym źródłem surowca (owoców) w krajach europejskich, USA i Japonii jest import z Chin.

Gatunek ten jest wytrzymały na niskie temperatury. Znosi temperatury do minus 30°C. Najbardziej sprzyjają jego wegetacji stanowiska z dużym dostępem światła, osłonięte od wiatru.

Surowcem farmakopealnym są dojrzałe, wysuszone owoce – *Schisandrae chinensis fructus*. Surowiec jest od dawna znany i wykorzystywany w celach leczniczych w Chinach, Korei, Japonii, również w Rosji. Posiada monografie zarówno w Farmakopei Chińskiej (2005), Japońskiej (2006), Koreańskiej (2007) oraz od 2007 r. w Farmakopei Międzynarodowej (Farmakopea WHO) [10, 11, 45].

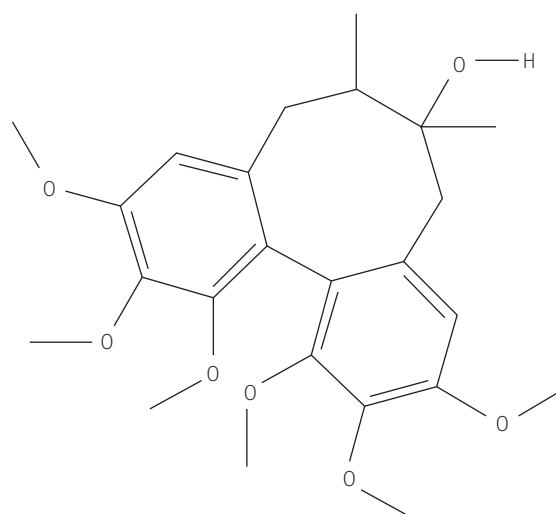
Owoce cytryńca chińskiego znane pod nazwą Bei-Wuweizi (owoc o pięciu smakach) stosowane były od tysięcy lat w tradycyjnej medycynie chińskiej. Poszczególne części owoców posiadają smak słodki, słony, kwaśny, cierpki (ściągający) i gorzki. Smak słodki według wierzeń wpływał korzystnie na żołądek, smak słony i kwaśny odpowiadał za funkcjonowanie wątroby i gonad, smak cierpki i gorzki za funkcje serca i płuc. Surowiec był znany również w tradycyjnej medycynie rosyjskiej [10].

Głównymi składnikami surowca są lignany dibenzocyklooktadienowe, określane nawet



Rycina 5. *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. – cytryniec chiński (<http://betterideasnow.com/category/health/>)

w profesjonalnych opracowaniach jako „lignany cytryńca chińskiego” [40]. Liczba wyizolowanych i zidentyfikowanych lignanów wynosi około trzydziestu (wg monografii WHO) [11]. Zawartość tych związków waha się od 7,2 do 19,2% s.m. Dominującymi ilościowo związkami są: schizandryna (syn. schizandrol A), 0,2–0,7%; gomisylna (syn. schizandrol B), 0,1–3,0%; deoksy-schizandryna (syn. schizandryna A), 0,1–9,0%; γ -schizandryna (syn. schizandryna B), 0,1–5,0%; gomisylna N (syn. pseudo- γ -schizandryna B), 0,1–0,5% (**rycina 6**).



Rycina 6. Schizandryna – lignan dibenzocyklooktadienowy, jeden z głównych składników owoców cytryńca chińskiego



Rycina 7. *Astragalus mongholicus* var. *mongholicus* (*A. membranaceus* Bunge var. *mongholicus* (Bunge) P. K. Hsiao) – traganek błoniasty mongolski (<http://www.bjkepu.gov.cn/shtp/Flora2009/12/>)

Towarzyszającymi lignanom składnikami owoców są związki triterpenowe, sterole roślinne, witaminy C i E, kwasy organiczne, węglowodany (monosacharydy i polisacharydy), liczne biopierwiastki. W owocach występuje również olejek eteryczny zawierający w swoim składzie mono- i seskwiterpeny [45].

Farmakopea Polska wymaga standaryzacji surowca na zawartość schizandryny (nie mniej niż 0,4%) [4].

Owoce cytryńca wykazują działanie hepatoprotekcyjne, ergogeniczne i adaptogenne. Udowodniono również ich przeciwzapalne i przeciwwrzodowe działanie. Bardzo istotne jest działanie antyoksydacyjne i przeciwnowotworowe oraz korzystny wpływ na centralny system nerwowy (m.in. działanie antydepresyjne, uspokajające, poprawiające koncentrację) [41–45].

Owoce posiadają też istotną pozycję w produkcji kosmetyków. Ich bogaty skład chemiczny korzystnie wpływa na kondycję skóry, decydując m.in.

o efekcie nawilżenia, łagodzenia podrażnień, rewitalizacji oraz zwężenia naczyń kapilarnych [12].

Szczegółowe informacje dotyczące walorów terapeutycznych, kosmetycznych i kulinarnych (suplementy diety) owoców cytryńca przedstawił zespół pracowników Katedry Botaniki Farmaceutycznej UJ CM i Katedry Chemii Nieorganicznej i Analitycznej UJ CM w artykule opublikowanym na łamach Farmacji Polskiej w 2012 r. [12].

Propozycje wykorzystania chromatografii cienkoinwarstwowej z detekcją denzytometryczną do standaryzacji suplementów diety, preparatów leczniczych i w badaniach biotechnologicznych cytryńca, ten sam zespół opublikował na łamach Journal of Functional Foods [46].

Z kolei aktualny stan badań biotechnologicznych i ocenę możliwości ich wykorzystania w celu zabezpieczenia surowca dla celów leczniczych, kosmetycznych i kulinarnych zespół Katedry Botaniki Farmaceutycznej UJ CM przedstawił w monografii opublikowanej w 2013 r. w wydawnictwie Studium Press LLC [47].

Surowce saponinowe

Astragalus mongholicus var. *mongholicus* (syn. *Astragalus membranaceus* Bunge var. *mongholicus* (Bunge) P. K. Hsiao) – traganek błoniasty mongolski (*astragalus*) jest rośliną wieloletnią z rodziny Fabaceae – Bobowate o wysokości 60–150 cm [22, 23, 48, 49] (**rycina 7**).

Gatunek ten posiada naturalne stanowiska w Chinach, Korei, Mongolii i na Syberii.

Liście tego gatunku są nieparzystopierzastozłożone. Poszczególne listki tworzące strukturę liści są szeroko eliptyczne. Kwiaty o budowie motylkowej są żółtawe, drobne, skupione w grona. Roślina wytwarza włókniste korzenie o zabarwieniu żółto-brązowym.

Gatunek ten jest uprawiany w celach komercyjnych w północnej części Chin i w Korei.

Surowcem farmakopealnym są korzenie – *Astragali mongholicus* radix. Głównymi składnikami surowca są saponiny triterpenowe (astragalozyny I–X), izoastragalozyny (I–IV), sojasaponina I oraz polisacharydy, m.in. astragalan, astragaloglukan (**ryciny 9 i 10**). W surowcu występują też izoflawony – pochodne kalikozyny i formononetyny. Przepisy farmakopealne wymagają minimum 0,04% zawartości astragalozyny IV w surowcu [6].

Surowiec ma działanie adaptogenne, porównywalne z korzeniem żeń-szenia. Wykazuje działanie immunostymulujące, pobudza m.in. fagocytozę i syntezę interferonu. Wykorzystywany jest w stanach osłabienia, przy nawracających stanach infekcyjnych (m.in. przeziębienie, stany zapalne wątroby, choroba wrzodowa żołądka, biegunki).

W lecznictwie korzysta się ponadto z działania moczopędnego i hipotensyjnego tego surowca.

Kolejne badania udowadniają działanie przeciwzakrzepowe oraz działanie inotropowe dodatnie na mięsień serca. Surowiec normalizuje poziom cukru we krwi. Pomocniczo wykorzystywany jest w lecznictwie onkologicznym. Potwierdzono również możliwość stosowania go w leczeniu męskiej niepłodności [22, 23, 48, 49].

Przepisy FP dopuszczają do wykorzystania jako równocenny surowiec korzenie z *Astragalus mongholicus* var. *dahuricus* (D.C.) Podlech (syn. *Astragalus membranaceus* Bunge) – traganka błoniaste-go [50] (rycina 8).

Roślina ta występuje na terenie Mongolii. Wy różnia się niebieskofioletową kolorystyką kwiatów. Jest niższa (15–65 cm wysokości). Skład chemiczny korzeni jest zbliżony do korzeni traganka błoniaste-go mongolskiego. Bogata jest frakcja izoflawonów.

Surowce alkaloidowe

Stephania tetrandra S. Moore – stefania, to roślina wieloletnia, pnącze z rodziny Menispermaceae – Miesięcznikowate [24, 27, 51] (rycina 11). Pędy tego gatunku wyrastają z krótkiej zdrewniałej bulwy, pnąc się na wysokość do ok. 4 metrów. Liście ułożone są na pędach spiralnie. Charakterystyczną cechą liści jest umiejscowienie ogonków liściowych blisko środkowej części blaszki liściowej.

Gatunek ten posiada naturalne stanowiska na Tajwanie.

Surowcem farmakopealnym jest *Stephaniae tetrandrae radix* – korzeń stefanii. W korzeniu występują alkaloidy izochinolinowe: tetrandryna, fangchinolina, cyklanolina oraz flawonoidy [24, 51] (rycina 12). Standaryzacja surowca wymaga oznaczenia sumy zawartości alkaloidów – tetrandryny i fangchinoliny (nie mniej niż 1,6%), w przeliczeniu na tetrandrynę [6].

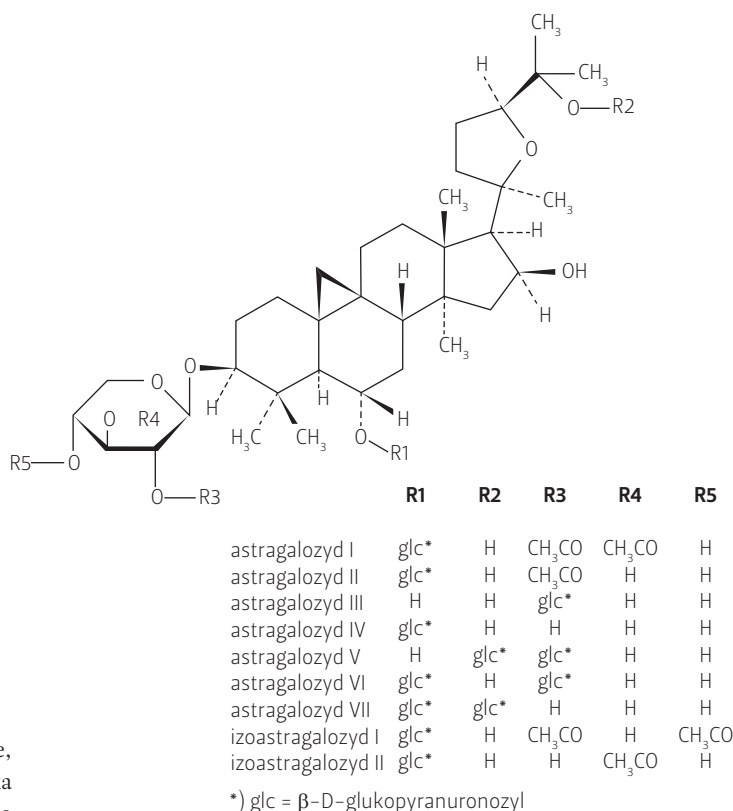
Surowiec ten obniża ciśnienie krwi, działa wiatropędnie i diuretycznie. Efekty te wynikają z właściwości rozkurczania mięśniówki gładkiej przez tetrandrynę. Surowiec działa ponadto przeciwpalnie [24, 27, 51].

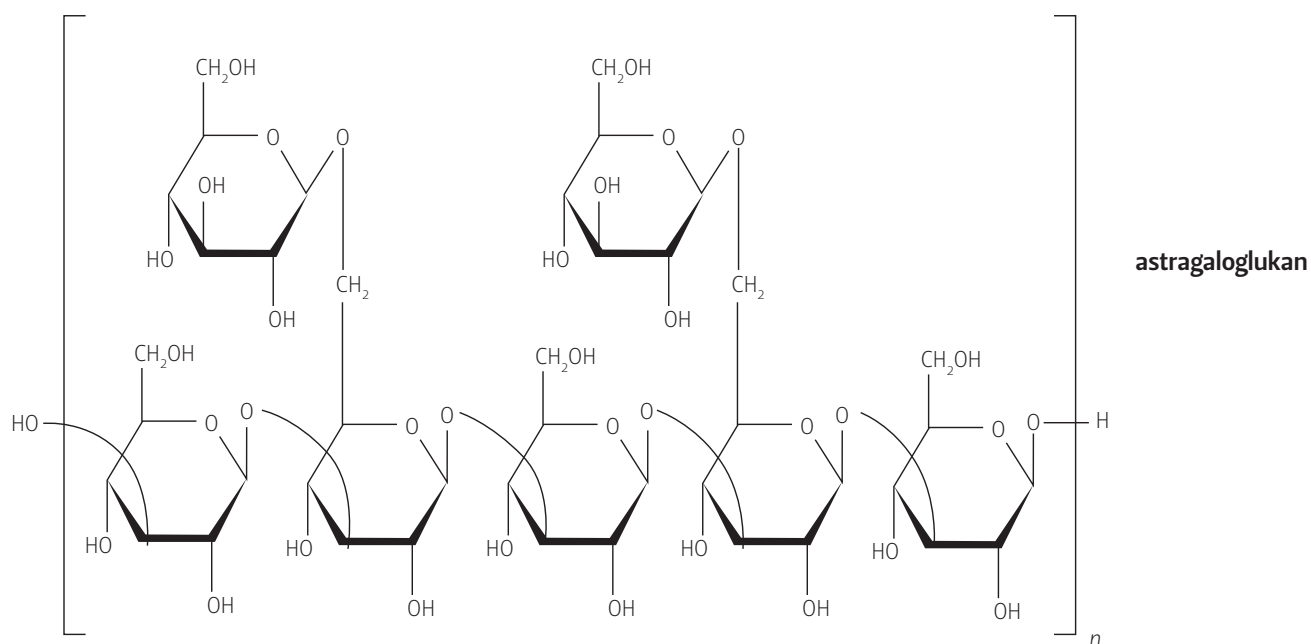
Ephedra sp. – rodzaj przęśl (*ephedra, desert tree*) z rodziny Ephedraceae – Przęśłowate (*Gymnospermae* – Nagozalążkowe) obejmuje około 50 różnych krzewiastych gatunków [17, 18, 52, 53]. Rośliny te występują głównie na półkuli północnej, w południowo-zachodniej części Ameryki Północnej, w Ameryce Środkowej, w Europie (obszar śródziemnomorski), w północnej Afryce, środkowej

Rycina 9. Astragalozydy – saponiny triterpenowe, jedna z dwóch głównych grup składników korzeni traganka błoniastego mongolskiego i błoniastego



Rycina 8. *Astragalus mongholicus* var. *dahuricus* (D.C.) Podlech (*A. membranaceus* Bunge) – traganeł błoniasty (<http://www.bjkepu.gov.cn/shtp/Flora2009/12/>)





Rycina 10. Astragaloglukan – polisacharyd, jeden z głównych składników korzeni traganka błoniastego mongolskiego i błoniastego

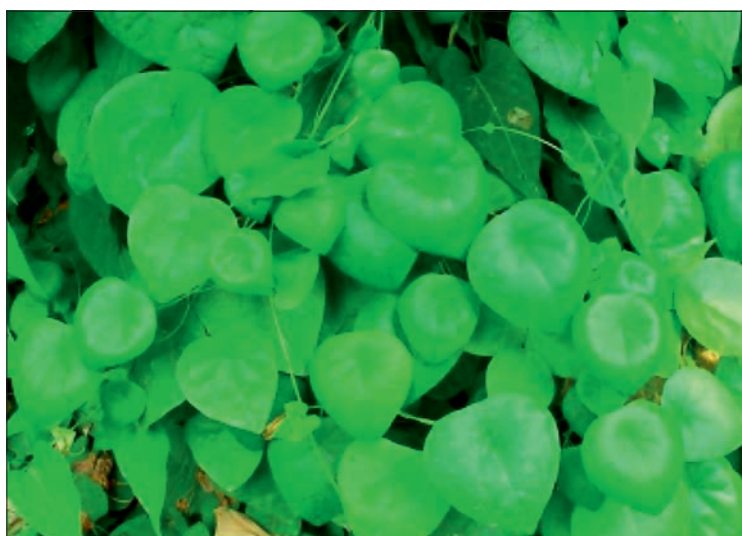
i wschodniej Azji. Na półkuli południowej występują rzadziej, w Ameryce Południowej, od jej południowych krańców aż po Patagonię.

Przepisy FP wyróżniają trzy gatunki, które można wykorzystać w celach leczniczych: *Ephedra sinica* Stapf, *E. intermedia* Schrenk et C. A. Mey i *E. equisetina* Bunge. Nie wszystkie gatunki przeszli zawierają istotny terapeutycznie składnik (-)efedrynę. Istnieją gatunki bezalkaloidowe [17, 18, 54, 55].

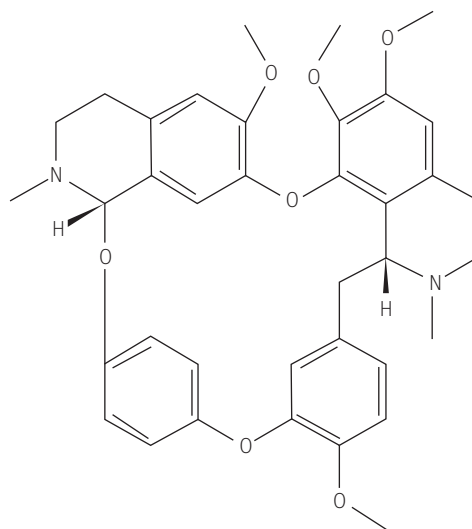
***Ephedra sinica* Stapf – przęśl chińska** występuje we wschodniej Azji (**rycina 13**). Gatunek ten jest rozgałęzionym krzewem, osiąga wysokość od 15 cm do 1,5 m. Posiada niemal bezlistne gałązki,

w kolorze szarozielonym. Kwiaty męskie są bardzo małe, bez płatków korony, tworzą kłoski. Kwiaty żeńskie wykształcone są w formie mięsistych szyszek, w kolorze czerwonym.

Surowcem jest *Ephedrae herba* – ziele przęśli. Jako główne składniki surowiec zawiera alkaloidy: (-)efedrynę (w ilości 40–90% całkowitej zawartości alkaloidów) i (+)pseudoefedrynę. Inne alkaloidy występują w śladowych ilościach, są to: (-)norefedryna, (+)norpseudoefedryna, (-)metyloefedryna i (+)metylopseudoefedryna (**rycina 14**). Całkowita zawartość alkaloidów dochodzi do ok. 2%.



Rycina 11. *Stephania tetrandra* S. Moore – stefania ([http:// www.tcm-china.info](http://www.tcm-china.info))



Rycina 12. Tetrandryna – alkaloid izochinolinowy, główny składnik korzeni stefanii



Rycina 13. *Ephedra sinica* L. – przęśl chińska (<http://www.plantarium.ru/page/image/id/63546.html>)

Przepisy farmakopealne wymagają nie mniej niż 1,0% efedryny w surowcu [5].

W ziele wykazano także obecność innych związków: m.in. flawonoidów, lignanów, garbników, katecholu i polisacharydów [17, 18].

Surowiec ze względu na zawartość efedryny działa rozszerzająco na oskrzela, zwęża naczynia krwionośne. Wykorzystywany jest głównie w leczeniu astmy oskrzelowej i hipotonii, w nieżytach nosa i zapaleniu zatok. Czysta efedryna jest analeptykiem, pobudza centralny system nerwowy, wzmacnia koncentrację, likwiduje uczucie zmęczenia, głodu i bólu. Dłuższe stosowanie tego związku prowadzi do uzależnienia.

Ephedra intermedia – Schrenk et C. A. Mey. – przęśl średnia, pochodzi z południowo-zachodniej i centralnej Azji. Zawiera mniejsze ilości (-)efedryny, do (1,15%) i (+)pseudoefedryny (0,084%).

Ephedra equisetina Bunge – przęśl skrzypowa, występuje w środkowej Azji (Tienszan). (-)Efedryna i (+)pseudoefedryna występują w tym gatunku odpowiednio w ilościach 1,25% i 0,58%.

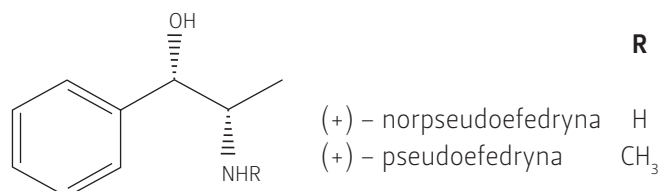
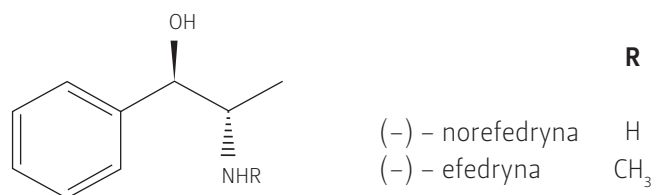
We wcześniejszych wydaniach Farmakopei Polskiej figurowała jedynie monografia (-)efedryny w postaci rozpuszczalnego chlorowodoru. Nowością jest wprowadzenie do wykazu surowców ziele przęśli.

Gatunki roślin z innych obszarów geograficznych

Surowiec olejkowy

Lavandula latifolia Medik – lawenda szerokolistna (*broadleaf lavender*, *spike lavender*) to półkrzewiasty, niekiedy krzewiasty gatunek z rodziny *Lamiaceae* – Jasnowate [13, 14] (**rycina 15**).

Naturalne stanowiska posiada na terenie Europy południowej i południowo-zachodniej. Gatunek ten



Rycina 14. Główne składniki ziele różnych gatunków przęśli

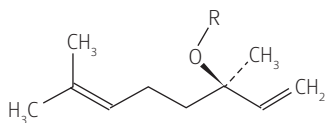
dorasta do 90 cm wysokości. Jego liście są podługnie lancetowate, czasami łopatkowate, posiadają podwinięty brzeg, są owłosione. W okresie kwitnienia gatunek ten wytwarza kwiaty wargowe o barwie niebieskofioletowej, skupione w luźne kłosokształtne kwiatostany, występujące na szczytach łodyg.

Gatunek ten uprawiany jest na południu Francji oraz w środkowej Europie.

Surowcem farmakopealnym jest pozyskiwany z kwiatów, tuż przed ich rozkwitnięciem, *Spicae aetheroleum* – olejek eteryczny lawendy szerokolistnej (określany też mniej profesjonalnie jako olejek spikowy). Olejek przypomina zapachem olejek z lawendy lekarskiej (*L. officinalis*) i olejek rozmarynowy. Wyczuwalny jest wyraźnie zapach cyneolu i kamfory.



Rycina 15. *Lavandula latifolia* Medik – lawenda szerokolistna (http://sophy.u-3mrs.fr/Photo-cp/Lau/Lavandula_latifolia.jpg)



linalol R = H
 octan linalylu R = CO-CH₃

Rycina 16. Linalol i octan linalylu – główne składniki olejku z kwitnących pędów lawendy szerokolistnej

W olejku tym zidentyfikowano ponad 40 różnych związków chemicznych [13, 14]. Dominującymi składnikami olejku są alkohole, takie jak: linalol, octan linalylu, borneol, cyneol, seskwiterpeny (**rycina 16**). W odróżnieniu od olejku lawendowego (z lawendy lekarskiej) występuje znaczna ilość kamfory. Wewnętrznie stosowany olejek z lawendy szerokolistnej działa: uspokajająco, przeciwstresowo, rozkurczowo, przeciwbólowo, a zewnętrznie na skórę: przeciwzapalnie, antyseptycznie i dezodorująco. Przytoczone efekty farmakologiczne wynikają z faktu, że monoterpény wchodzą w reakcje z błonami biologicznymi, zmieniając aktywność kanałów jonowych, neuroprzebiegów i receptorów. W aromaterapii popularne jest stosowanie tego olejku w celu zapobiegania bólom głowy, w migrenach i w napięciu nerwowym. Jest on także wykorzystywany na dużą skalę w produktach kosmetycznych (np. do produkcji mydeł).

Olejek ten wykorzystywany jest również w weterynarii.

Surowiec węglowodanowy

Manihot esculenta Crantz (*Manihot utilissima* Pohl) – maniok jadalny, maniok gorzki – (*cassava*, *cassava*, *manioc*, *mandioca*, *tapioca gari*) jest krzewem z rodziny *Euphorbiaceae* – Wilczomleczowate [16] (**rycina 17**).



Rycina 17. *Manihot esculenta* Crantz (*M. utilissima* Pohl) – maniok jadalny ([http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Yuca_\(Manihot_esculenta\).jpg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Yuca_(Manihot_esculenta).jpg))

Gatunek ten pochodzi z północnej Brazylii. Roślina dorasta do 1,5–3,0 m wysokości. Wytwarza sercowato-dłoniaste liście 3–7-klapowe. Wyrastają one na długich ogonkach. Błazki liściowe są od górnej strony ciemnozielone, spodem sinozielone. Nerwy są pomarańczowo nabiegłe.

Drobne brudnożółte kwiaty skupione są w groźniaste kwiatostany.

Gatunek ten wytwarza bulwiaste korzenie boczne o znacznych rozmiarach, 30–45 cm długości, osiągające wagę 4–10 kg. Korzenie są na zewnątrz brązowe, wewnątrz białe lub żółtawobiałe.

Maniok jest uprawiany na szeroką skalę w różnych rejonach na kuli ziemskiej – w Brazylii, Paragwaju, Boliwii, Meksyku, w Afryce równikowej, na Madagaskarze, w Indiach, Malezji, na Nowej Gwinei i na Wyspach Samoa.

Surowcem farmakologicznym jest skrobia maniokowa. Skrobia występuje w bulwach korzeniowych w ilości 20–40%. Zmielone wysuszone bulwy wykorzystuje się w celu uzyskania mąki maniokowej, z której uzyskuje się po przemyciu wodą mąkę skrobiową, tzw. kassawę (*cassava*). Prażona mąka zbita w kuleczki to tzw. tapioka.

Bulwy są podstawowym artykułem spożywczym w krajach strefy międzyzwrotnikowej.

Surowe bulwy są trujące, zawierają glikozyd cyjanogeny – manihotoksynę, która w wyniku hydrolizy uwalnia cyjanowodor. Suszenie, gotowanie lub pieczenie likwiduje niebezpieczeństwo.

Skrobia maniokowa jest dopuszczona do wykorzystania w produkcji tzw. skrobi hydroksyprowyowej.

Nowy surowiec

pozyskiwany ze znanej rośliny leczniczej

Foeniculum vulgare Mill. subsp. *capillaceum* var. *vulgare* i var. *dulce* – koper włoski, odmiana gorzka i słodka to dwuletnia lub wieloletnia roślina z rodziny *Apiaceae* – Selerowate [15].

Gatunek ten pochodzi z rejonu Morza Śródziemnego i Azji Mniejszej. Uprawiany jest na szeroką skalę głównie w Indiach i Argentynie, ponadto w krajach europejskich, w Azji, Ameryce Północnej (głównie w USA). W Polsce prowadzone są również uprawy tego gatunku, głównie w południowej, środkowej i zachodniej części kraju.

Tradycyjnie wykorzystywane surowce z tego gatunku to owoce i oddestylowany z nich olejek eteryczny. Są to surowce m.in. o działaniu rozkurczającym, wiatropędym, wykrztuśnym, moczopędym i mlekopędym [15, 20–23].

Nowością w Suplemencie 2009 do FP VIII jest *Foeniculi amari herbae aetheroleum* – olejek eteryczny z ziela kopru włoskiego, odmiany gorzkiej, o innym składzie chemicznym niż olejek pozyskiwany z owoców tej odmiany.

Głównymi składnikami olejku z owoców są: anetol (ok. 65%), fenchon (ok. 14%) i metylochawikol (ok. 5%). W lodygach i liściach dominuje anetol (odpowiednio: ok. 37% i 30%), α -felandren (ok. 13% i ok. 25%), α -pinen (ok. 14% i 25%). Ponadto w lodygach występuje znaczna zawartość γ -terpinenu (ok. 10%). W kwitnących baldachach wchodzących w skład ziela głównymi związkami są anetol (ok. 54%) i węglowodory monoterpene, α -pinen (ok. 13%) oraz felandren (ok. 11%) [15].

Nowości w Suplemencie 2012 do FP IX – ogólne informacje

Suplement 2012 do FP IX wprowadza kilkanaście nowych surowców pochodzenia roślinnego oraz jeden surowiec grzybowy [7] (tabela 5). Kilka nowych surowców pochodzi z roślin leczniczych występujących w obszarze wschodnioazjatyckim (Chiny, Japonia, Korea), na Syberii, w Malezji, Indonezji. Są to różne gatunki dzięgła, atraktylodesu, opornika, drynaria oraz eleuterokok smukły. Są to w większości gatunki od dawna wykorzystywane m.in. w tradycyjnej medycynie chińskiej (TCM) oraz koreańskiej i rosyjskiej [16, 23, 50, 56].

Inny nowy gatunek to od dawna znana Indianom północnoamerykańskim roślina – pluskwica groniasta, wykorzystywana dotychczas w lecznictwie europejskim jako niefarmakopealny gatunek.

Kolejne nowe gatunki roślin pochodzą z innych obszarów geograficznych – z Australii (jeden z gatunków drzewa herbacianego – *Melaleuca quinquenervia* (Cav.) S. T. Blake oraz z południowej Europy i Azji Mniejszej (urzet bawierski).

Nowością jest propozycja wykorzystania gorzknika kanadyjskiego w leczeniu homeopatycznym. Gatunek ten figuruje już od kilku lat jako gatunek farmakopealny (począwszy od FP VIII), lecz do zastosowania w lecznictwie alopacyjnym.

Suplement 2012 do FP IX wprowadza obok licznych monografii narodowych dotyczących preparatów galenowych także monografię olejku eterycznego gorzycznego.

Nowy surowiec grzybowy – *Poria*, skleroty podziemne *Wolfiporia extensa*, w formie przypominającej mały orzech kokosowy, od dawna wykorzystywany jest w TCM.

Główne grupy surowców, których dostarczają nowe gatunki roślin, to surowce olejkowe, flawonoidowe, kumarynowe oraz triterpenowe [24, 25, 30, 53, 54]. Nowe surowce olejkowe reprezentuje m.in. kora z korzenia eleuterokoka smukłego, kłącze z dwóch gatunków atraktylodesu, wymieniony gatunek drzewa herbacianego. Surowce flawonoidowe, w tym izoflawonoidowe, to: kłącze drynarii oraz dwa gatunki opornika. Surowców kumarynowych dostarczają trzy gatunki dzięgła, surowców

Tabela 5. Nowe surowce roślinne i surowiec grzybowy w Suplemencie 2012 do FP IX

Surowce roślinne	
nazwa w j. łacińskim	nazwa w j. polskim
<i>Aconthopanax gracilistylis cortex</i>	kora eleuterokoka smukłego
<i>Angelicae dahuricae radix</i>	korzeń dzięgła dahurskiego
<i>Angelicae pubescentis radix</i>	korzeń dzięgła omszonego
<i>Angelicae sinensis radix</i>	korzeń dzięgła chińskiego
<i>Atractylodis lanceae rhizoma</i>	kłącze atraktylodesu chińskiego
<i>Atractylodis macrocephalae rhizoma</i>	kłącze atraktylodesu wielkogłównego
<i>Cimicifugae rhizoma</i>	kłącze pluskwicy groniastej
<i>Drynariae rhizoma</i>	kłącze drynarii
<i>Isatidis radix</i>	korzeń urzetu barwierskiego
<i>Niaouli typo cineolo aetheroleum</i>	olejek eteryczny niaouli, typ cyneolowy
<i>Puerariae lobatae radix</i>	korzeń opornika łatkowatego
<i>Puerariae thomsonii radix</i>	korzeń opornika tomskiego
<i>Thymi typo thymolo aetheroleum</i>	olejek eteryczny tymiankowy, typ tymolowy
<i>Sinapis aetheroleum</i> ^{A)}	olejek eteryczny gorzyczny
<i>Hydrastis canadensis ad preparationes homoeopathicas</i> ^{B)}	gorzknik kanadyjski do preparatów homeopatycznych
<i>Poria</i> ^{C)}	poria (grzybnia przetrwalnikowa) <i>Wolfiporia extensa</i> (syn. <i>W. cocos</i> , <i>Poria cocos</i>)

^{A)} monografia narodowa

^{B)} surowiec homeopatyczny

^{C)} surowiec pochodzenia grzybowego

triterpenowych korzeni pluskwicy groniastej, eleuterokoka smukłego oraz *Poria*.

Szczegółową charakterystykę botaniczno-chemiczno-farmakologiczną nowych gatunków roślin dostarczających nowych surowców farmakopealnych figurujących w Suplemencie 2012 FP IX zaplanowano w części II niniejszego opracowania.

Nowości w European Pharmacopoeia, 8th Edition i w Suplemencie 8.1 – ogólne informacje

Najnowsze wydanie European Pharmacopoeia, 8th Edition i Supplement 8.1 do tego dokumentu wprowadzają kilkanaście kolejnych nowych surowców pochodzenia roślinnego [8, 9] (tabela 6). Dużą grupę nowych surowców stanowią te pozyskiwane z roślin posiadających swoje naturalne stanowiska wyłącznie lub głównie w Chinach i znane z wykorzystywania w tym obszarze od dawna ze względu na walory lecznicze. Tę grupę roślin reprezentują: *Salvia miltiorrhiza* Bunge, *Amomum villosum* Lour., *Coix lacryma jobi* L. subsp. *ma-yueh* (Rom. Caill.) T. Koyama, *Eucommia ulmoides* Oliv. i *Clematis armandii* Franch. *Fraxinus rhynchophylla* Hance wprowadzony po raz pierwszy przez FP VIII jako źródło liści może być źródłem nowego surowca – kory [51, 56].

Tabela 6. Nowe surowce roślinne w European Pharmacopoeia, 8th Ed. (2013) i w Suplemencie 8.1^(*) (2013)

Nazwy surowców w j. łacińskim
<i>Clematidis armandii caulis</i>
<i>Coicis semen</i>
<i>Curcumae longae rhizoma</i>
<i>Ecliptae herba</i>
<i>Eucommiae cortex</i>
<i>Fraxini rhynchophyllae cortex</i>
<i>Piperis fructus</i>
<i>Piperis longi fructus</i>
<i>Prunellae spica</i>
<i>Quillajae cortex</i>
<i>Ribes nigri folium</i>
<i>Salviae miltiorrhizae radix et rhizoma</i>
<i>Sophorae japonica flos</i>
<i>Amomi fructus</i> ^(*)
<i>Amomi fructus rotundus</i> ^(*)
<i>Dioscoreae oppositifoliae rhizoma</i> ^(*)

Nieco szerszy obszar występowania na terenie Azji, obejmujący także Chiny, reprezentują kolejne nowe gatunki roślin leczniczych – *Eclipta prostrata* L. (Japonia, Nepal, Indie, Indochiny), *Dioscorea oppositifolia* L. (wschodnia część Azji). Najnowsze wydanie European Pharmacopoeia wprowadza też trzy nowe gatunki z rodzaju *Piper* – *Piper nigrum* L. (południowa część Indii) oraz *Piper longum* L. i *Piper retrofractum* Vahl (Indonezja i Malezja) [23, 51, 56].

Jeden z nowych gatunków farmakopealnych – *Quillaja saponaria* Molina S. L. – występuje na naturalnych stanowiskach na kontynencie południowoamerykańskim (Chile, Peru, Boliwia, Brazylia). Gatunki europejskie reprezentowane są przez *Ribes nigrum* L. i *Prunella vulgaris* L. Ostatni z wymienionych gatunków występuje ponadto w Azji (Indie, Chiny) [51, 56].

Wymienione nowe gatunki farmakopealne dostarczają różnych grup surowców. Są to głównie surowce: triterpenowe, diterpenowe, olejkowe, irydooidowe, kumarynowe, flawonoidowe oraz pseudoalkaloidowe [20, 21, 23, 51, 56]. Triterpeny stanowią zasadniczą grupę biologicznie aktywnych związków m.in. w łodygach *Clematis armandii* i w korzeniu *Quillaja saponaria*. Surowce diterpenowe reprezentuje korzeń *Salvia miltiorrhiza*. Owoce dwóch gatunków *Amomum* sp. oraz trzech gatunków *Piper* sp. są źródłem olejków eterycznych. Irydoidy występują w korze *Eucommia ulmoides*, kumaryny w korze *Fraxinus rhynchophylla*. Flawonoidy są głównymi składnikami liści

Ribes nigrum. Pseudoalkaloid – piperyna, występuje w owocach trzech gatunków *Piper* sp.

Dokładna charakterystyka nowych gatunków figurujących w European Pharmacopoeia, 8th Edition i w Suplemencie 8.1 będzie przedstawiona w części III niniejszego opracowania.

Podsumowanie

1. Przedstawiona analiza nowości dotyczących surowców roślinnych w polskich i europejskich monografiach farmakopealnych 2009–2013 udowadnia ciągle, ogromny rozwój oferty fitoterapeutycznej, wynikający z procesu globalizacji.
2. Analiza ta dowodzi ogromnego znaczenia etnobotanicznych i etnofarmakologicznych wskazań w wprowadzaniu nowych gatunków roślin do lecznictwa europejskiego, w tym polskiego.
3. Największa liczba nowych gatunków roślin pochodzi z obszaru Azji południowo-wschodniej i bardzo często wynika ze wskazań tradycyjnej medycyny chińskiej, również, ale rzadziej, ze wskazań tradycyjnej medycyny koreańskiej i rosyjskiej.
4. Nowością w polskich wersjach dokumentów są ponadto monografie narodowe, obejmujące tradycyjnie wykorzystywane w Polsce pojedyncze surowce roślinne i mieszanki ziołowe.
5. Popularyzacja wiedzy dotyczącej nowych gatunków roślin pochodzących z innych obszarów geograficznych, wprowadzanych do europejskiego systemu leczniczego, wydaje się być koniecznością.

Podziękowanie

Autorzy niniejszego opracowania składają serdeczne podziękowania Panu mgr. Marcinowi Tomzie za profesjonalne przygotowanie manuskryptu.

Otrzymano: 2013.11.06 · Zaakceptowano: 2013.11.27

Piśmiennictwo

1. Farmakopea Polska VIII. Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne, Warszawa, 2008.
2. Znajdek-Awiżeń P., Matławska J., Krauze-Baranowska M.: Surowce roślinne w Farmakopeach Polskich I–VIII. *Farmacja Pol.* 2012, 68: 32–38.
3. Ekiert R. J., Krzek J., Cholewa P.: Wykorzystanie technik chromatograficznych i elektroforetycznych w analizie substancji i preparatów farmakopealnych. *Farmacja Pol.* 2012, 68: 63–68.
4. Farmakopea Polska Wyd. VIII Suplement 2009. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Warszawa, 2009.
5. Farmakopea Polska Wyd. VIII Suplement 2010. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Warszawa, 2010.
6. Farmakopea Polska Wyd. IX. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Warszawa, 2011.

7. Farmakopea Polska Wyd. IX Suplement 2012. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Warszawa, 2012.
8. European Pharmacopoeia, 8th Ed., Council of Europe, Strasbourg 2013.
9. European Pharmacopoeia, 8th Ed., Supplement 8.1. Council of Europe, Strasbourg 2013.
10. Ekiert R.: Cytryniec – niedoceniony dar chińskiej medycyny. *Lek w Polsce*. 2005, 15: 88–92.
11. *Fructus Schisandrae*, In: WHO monographs on selected medicinal plants, World Health Organisation, Geneva 2007, 3: 296–313.
12. Szopa A., Ekiert R., Ekiert H.: Cytryniec chiński (*Schisandra chinensis*) – nowy farmakopelny gatunek: badania chemiczne, biologiczna aktywność, znaczenie lecznicze, walory kosmetyczne, metody analityczne oraz badania biotechnologiczne. *Farmacja Pol.* 2012, 68: 832–834.
13. *Aetheroleum Lavandulae*, In: WHO monographs on selected medicinal plants, World Health Organisation, Geneva 2007, 3: 219–228.
14. Barazandeh M. M.: Essential oil composition of *Lavandula latifolia* Medik from Iran. *J. Essent. Oil Res.* 2002, 14: 104–104.
15. Góra J., Lis A.: Najcenniejsze olejki eteryczne. Część I. Monografie Politechniki Łódzkiej, Wyd. Politechniki Łódzkiej, Łódź 2012.
16. Podbielkowski Z., Sudnik-Wójcikowska B.: Słownik roślin użytkowych, Wyd. VII, PWRiL, Warszawa 2003.
17. *Ephedra*, In: Herbal Medicines, Barnes J., Anderson L. A., Philipson J. D., Pharmaceutical Press, London, 2007: 243–246.
18. *Herba Ephedrae*, In: WHO monographs on selected medicinal plants, World Health Organisation, Geneva 1999, 1: 145–153.
19. Farmakopea Polska VI, Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne, Warszawa, 2002.
20. Kohlmünzer S.: Farmakognozja, Wyd. V unowocześnione, Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2007.
21. Matławska I. (red.): Farmakognozja, Wyd. Uniwersytetu Medycznego im K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań 2008.
22. *Radix Astragali*, In: WHO monographs on selected medicinal plants, World Health Organisation, Geneva 1999, 1: 50–58.
23. Van Wyk B-E., Wink M.: Rośliny lecznicze świata. Ilustrowany przewodnik. Wyd. I. MedPharm Polska, Wrocław 2008.
24. Choi H. S., Kim H. S., Min K. R., Lim H. K., Chang Y. K., Chung M. W.: Antiinflammatory effects of fangchinoline and tetrandrine. *J. Ethnopharmacol.* 2000, 69: 173–179.
25. *Radix Scutellariae*, In: WHO monographs on selected medicinal plants, World Health Organisation, Geneva 2007, 3: 314–327.
26. *Scullcap*, In: Herbal Medicines, Barnes J., Anderson L. A., Philipson J. D., Pharmaceutical Press, London, 2007: 530–532.
27. Strzelecka H., Kowalski J. (red.): Encyklopedia zielarstwa i ziołolecznictwa. Wyd. Naukowe PWN, Warszawa 2000.
28. Niedworak J.: Tarczycza bajkalska – cenna roślina lecznicza. *Wiadomości Zielarskie*. 2000, 42: 10–11.
29. Krauze-Baranowska M., Majdan M., Wilczańska A.: Gatunki z rodzaju *Scutellaria* o potencjalnym znaczeniu leczniczym. *Panacea*. 2007, 19: 14–17.
30. Xiaofei S., Xirui H., Xiaoying H., Maoxing L., Ruxue Z., Pengcheng F., Quanlong Z., Zhengping J.: The genus *Scutellaria*, an ethnopharmacological and phytochemical review. *J. Ethnopharmacol.* 2010, 128: 279–313.
31. Li – Weber M.: New therapeutic aspects of flavones: the anticancer properties of *Scutellaria* and its main active constituents wogonin, baicalein and baicalin. *Cancer Treat. Rev.* 2009, 35: 57–68.
32. Parajuli P., Joshee N., Rimando A.M., Mittal S., Yadav A.K.: *In vitro* antitumor mechanisms of various *Scutellaria* extracts and constituent flavonoids. *Planta Med.* 2009, 75: 41–48.
33. Karpińska E.: Właściwości przeciwzapalne i przeciwnowotworowe *Scutellaria baicalensis* Georgi. *Postępy Fitoterapii*. 2010, 11: 215–223.
34. Shu Xiao Xian: Zastosowanie tarczycy bajkalskiej w preparatach kosmetycznych. *Pol. J. Cosmetol.* 1999, 2: 115–118.
35. Brzezińska E., Koška G.: Związki biologicznie czynne tarczycy bajkalskiej: otrzymanie, analiza i zastosowanie w kosmetyce. *Pol. J. Cosmetol.* 2000, 3: 187–196.
36. Color atlas of Chinese traditional drugs. Vol. 1. National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products (ed.) Beijing, Science Press, 1987.
37. Liu Y. H., Luo X. R., Wu R. F., Zhang B. N. – Flora of China, Vol. 30 (1), Science Press, pp. 252, 1996.
38. Sinityna T. A., Sorokin A. A.: Interactive agricultural ecological atlas of Russia and neighboring countries, [www.agroatlas.ru/en/content/related/Schisandra chinensis/map](http://www.agroatlas.ru/en/content/related/Schisandra_chinensis/map), 2005.
39. Wu Z. Y., Raven P. H., Hong D. Y.: Flora of China, Science Press, Beijing and Missouri Botanical Garden Press, St. Louis, Vol. 7, 2008.
40. Hancke J., Burgos R., Ahumada F.: *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. *Fitoterapia*. 1999, 70: 451–471.
41. Tiantong B., Gengtao L., Zhenyu S.: A comparison of the pharmacologic actions of constituents isolated from *Fructus Schizandrae*. *Chin. Med. J.* 1980, 93: 41–47.
42. Li L. N.: Biologically active components from traditional Chinese medicines. *Pure & Appl. Chem.* 1998, 70: 547–554.
43. Panassian A., Wikman G.: Pharmacology of *Schisandra chinensis* Baill. An overview of Russia research and uses in medicine. *J. Ethnopharmacol.* 2008, 118: 183–212.
44. Lee K. H., Morris-Natschke S., Qiah K., Dong Y., Yang X., Zhou T., Belding E., Wu S. F., Wada K., Akiyama T.: Recent progress of research on herbal products used in traditional Chinese medicine: the herbs belonging to the divine husbandman’s herbal foundation canon. *J. Trad. Compl. Med.* 2012, 2: 6–26.
45. Szopa A.: Badania nad akumulacją wybranych grup biologicznie aktywnych metabolitów wtórnych w kulturach *in vitro* *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. – Praca doktorska, UJ – Collegium Medicum, Kraków, 2013.
46. Ekiert R. J., Szopa A., Ekiert H., Krzek J., Dzik E.: Analysis of lignans in *Schisandra chinensis* fruits, leaves, biomass from *in vitro* cultures and food supplements. *J. Funct. Foods*, 2013, 5: 1576–1581.
47. Szopa A., Ekiert H.: *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. (Chinese magnolia vine) *in vitro* cultures. In: *Recent Progress in Medicinal Plants, Biotechnology and Genetic Engineering II*, Vol. 39, chapter 15, Studium Press LLC, Houston 2013.
48. Siclair S.: Chinese herbs: A clinical review of *Astragalus Ligusticum* and *Schisandrae*. *Altern. Med. Rev.* 1998, 3: 338–344.
49. Cho W., Leung K.: *In vitro* and *in vivo* immunomodulating and immunorestorative effects of *Astragalus membranaceus*. *J. Ethnopharmacol.* 2007, 113: 132–141.
50. Wang J. L., Xu H. M., Li W. H., Hua Z., Zhang S. J.: Studies on chemical constituents of *Astragalus dahuricus*. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2008, 33: 414–416.
51. Hoppe H. A. Drogenkunde, Bd. 1. Angiospermen, 8. Auflage, W. Gruyter Verlag, Berlin, New York 1975.
52. Abourashed R., El-Alfy A., Khan I., Walker L.: *Ephedra* in perspective – a current review. *Phytother. Res.* 2003, 17: 703–712.
53. Ickert-Bond S. M., Rydin C., Renner S. S.: A fossil – calibrated relaxed clock for *Ephedra* indicates an Oligocene age for the divergence of Asian and New World clades and Miocene dispersal into South America. *J. System. and Evolut.* 2009, 47: 444–456.
54. Brossi A.: The alkaloids: Chemistry and pharmacology. Vol. 35.
55. Ian-fang Cui: Analysis of alkaloids in Chinese *Ephedra* species by GC methods. *Phytochem. Analysis*. 1991, 2: 116–119.
56. Hoppe H.A. Drogenkunde Bd. 3. Supplement 8, Auflage, W. Gruyter Verlag, Berlin, New York 1987.
57. <http://thegreenfarmacygarden.com> (stan 2.10.2013) – ryc. 1
58. http://digilander.libero.it/felrig/photos/styphnolobium_japonicum.htm (stan 2.10.2013) – ryc. 3
59. <http://betterideasnow.com/category/health/> (stan 2.10.2013) – ryc. 5
60. <http://www.bjkepu.gov.cn/shtp/Flora2009/12/> (stan 2.10.2013) – ryc. 7, 8.
61. <http://www.tcm-china.info> (stan 30.09.2013) – ryc. 11.
62. <http://www.plantarium.ru/page/image/id/63546.html> (stan 2.10.2013) – ryc. 13.
63. http://sophy.u-3mrs.fr/Photo-cp/Lau/Lavandula_latifolia.jpg (stan 7.10.2013) – ryc. 15.
64. [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Yuca_\(Manihot_esculenta\).jpg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Yuca_(Manihot_esculenta).jpg) (stan 7.10.2013) – ryc. 17.

Kwas hialuronowy i jego pochodne jako składniki współczesnych produktów leczniczych, kosmetyków i suplementów diety

Karolina Sobczak-Żmuda, Beata Pasker, Marian Sosada

Katedra i Zakład Technologii Środków Leczniczych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

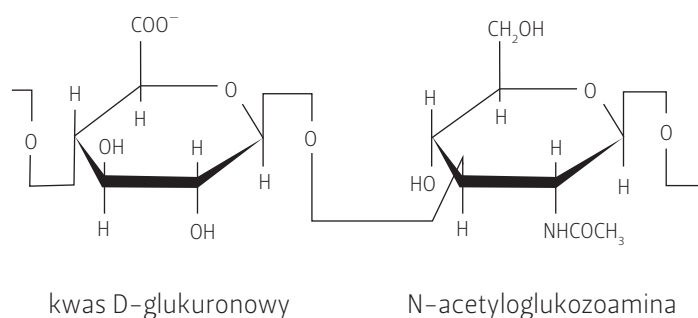
Adres do korespondencji: Marian Sosada, Katedra i Zakład Technologii Środków Leczniczych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Jedności 8, 41-200 Sosnowiec, e-mail: msosada@sum.edu.pl

Hyaluronic acid and its derivatives as a component of contemporary pharmaceuticals, cosmetic products and dietary supplements

Hyaluronic acid (HA) belongs to group of glycosaminoglycans (GAG) which contains a fibre connective tissues. It is a linear high molecular polysaccharide composed of repeating units of disaccharide of D-glucuronic acid and N-acetylglucosamine. HA is characterized by peculiar physico-chemical properties. In curative products, medical or cosmetic devices it is used in a free form and sodium salt form, because in the human body HA occurs in the salt form. Formerly HA was extracted from rooster combs, and now it is mainly produced by bacteria from *Streptococcus sp.* In medicine main directions application of HA is orthopaedics, ophthalmology, gynaecology. Commonly is used in esthetic medicine, cosmetology and dietary supplements.

Keywords: hyaluronic acid, physicochemical properties of hyaluronic acid, dietary supplements with hyaluronic acid, pharmaceutical with hyaluronic acid.

© Farm Pol, 2014, 70(1): 48-54



Ryc. 1. Powtarzająca się jednostka HA zawierająca amid kwasu D-glukuronowego i N-acetylglikozaaminę [19]

Budowa i właściwości fizykochemiczne kwasu hialuronowego

Kwas hialuronowy (HA) należy do grupy glikozaminoglikanów (GAG) tworzących włókna tkanki łącznej. Jest liniowym polisacharydem zbudowanym z dwóch podjednostek: kwasu D-glukuronowego oraz N-acetylglikozaaminy połączonych ze sobą wiązaniami β -1,3 i β -1,4-glikozydowymi (**rycina 1**) [1, 2].

HA posiada jednorodną strukturę, a długość łańcucha to 2,5 μ m. Masa cząsteczkowa podjednostki disacharydowej w HA wynosi ok. 400 daltonów. HA jako jedyny z GAG może składać się z dużej ilości podjednostek dwucukrowych dochodzących do 10000, czego efektem jest bardzo duża masa cząsteczkowa w granicach 4×10^6 daltonów [1, 3].

HA występuje prawie we wszystkich organizmach żywych, w tym także w organizmie człowieka: w tkance łącznej, ciałku szklistym oka, pępowinie czy maziówce stawów. Średnia zawartość tego kwasu u dorosłego człowieka wynosi około 15 gramów, z czego połowa znajduje się w skórze [4, 5].

Właściwości HA wynikają przede wszystkim ze struktury, objętości układu oraz stężenia. HA w środowisku naturalnym występuje głównie pod postacią soli sodowej, czyli hialuronianu sodu (HANa). W organizmach żywych, w obecności wody, HA tworzy cząsteczki połączone wiązaniami wodorowymi, co określa się mianem higroskopijności [2]. Wodne roztwory kwasu wykazują właściwości wiśkoelastyczne (lepkoelastyczne) [4]. Dzięki temu HA ma wpływ za poziom nawilżenia, eliminowanie tarcia oraz przywieranie do siebie elementów tkanek. W roztworach wodnych (w stężeniu poniżej 1 mg/ml) cząsteczka kwasu hialuronowego

przyjmuje postać lewoskrętnej helisy, ustabilizowanej wiązaniami wodorowymi. Jedna cząsteczka HA jest w stanie prawie 1000-krotnie zwiększyć swoją objętość. 1 g potrafi związać do 6 litrów wody [5].

HA powszechnie znany jest jako substancja nawilżająca. W zależności od masy zdolność penetracji przez naskórkową tego związku zmienia się. Przy przekroczeniu 100 kDa przenikanie przez zdrowy naskórek jest mocno ograniczone. Nawilżenie polega wówczas głównie na tworzeniu warstwy okluzyjnej na powierzchni naskórka [6].

Grupa karboksylowa przy kwasie glukuronowym w cząsteczce HA nadaje polimerowi charakter polianionu w środowisku o fizjologicznym pH. Ujemny ładunek cząsteczki HA posiada wpływ na zwiększenie objętości. Stabilizowany jest za pomocą wiązań wodorowych [3, 7, 8].

Wyżej opisane właściwości fizykochemiczne pozwoliły na wykorzystanie HA w technologii postaci leku. HA może służyć jako substancja pomocnicza wykorzystywana w formach kosmetycznych oraz w postaciach leku. Przy czym szybka degradacja polimeru HA ogranicza jego zastosowanie w postaciach leku o przedłużonym uwalnianiu [9].

Źródła kwasu hialuronowego

Po raz pierwszy HA został wyizolowany w 1934 r. z bydłowej soczewki oka [1]. W późniejszym czasie jedną z metod otrzymywania tego związku była izolacja z kogucich grzebieni. W przypadku zwierzęcego pochodzenia substancji znacznym ograniczeniem w późniejszym zastosowaniu w medycynie są potencjalne właściwości uczulające. W chwili obecnej najczęściej otrzymuje się HA metodami biotechnologicznymi z bakterii rodzaju *Streptococcus*, a najczęściej z gatunku *Streptococcus zooepidemicus* [10, 11]. Ograniczeniem może być w tym wypadku ryzyko mutacji szczepu hodowlanego i produkcja niepożądanych substancji [12]. Z tego względu szczególny nacisk kładzie się na oczyszczenie surowego produktu [13]. Znane są również próby otrzymania HA z genetycznie modyfikowanych bakterii gatunku *Escherichia coli* i *Bacillus subtilis* [14]. W latach 50. XX wieku w okulistyce po raz pierwszy został zastosowany HA pochodzący z pępowiny płodu [1]. Na przełomie lat 60. i 70. użyto go w zabiegach witrektomii oraz na początku lat 80. w chirurgii zaćmy [14, 15]. Niedawno podjęto próbę wyizolowania kwasu hialuronowego z wątroby ryby *Aetobatus narinari* [16].

Modyfikacje chemiczne kwasu hialuronowego

Budowa chemiczna HA, a w szczególności obecność grup funkcyjnych, stwarza różnorodne

możliwości modyfikacji. Powszechnie znane są połączenia HA lub jego soli z różnymi substancjami. Są to reakcje sieciowania polimeru. Wyróżnia się tu sieciowanie bezpośrednie, sieciowanie takich samych pochodnych kwasu hialuronowego oraz sieciowanie różnych pochodnych kwasu hialuronowego. Modyfikacje chemiczne mogą być dokonywane zarówno przy grupie karboksylowej oraz przy grupie hydroksylowej. Grupa aminowa może ulec dezacylowaniu. Niewyjaśnione jest do chwili obecnej położenie atomu węgla, przy którym zachodzi reakcja na grupie karboksylowej. Przypuszcza się, iż reakcja zachodzi przy węglu C6 w N-acytolo-glukozaminie, ponieważ jest tam lepsza dostępność. Wcześniej większość reakcji sieciowania czy innych była przeprowadzana w środowisku wodnym. Obecnie reakcje przeprowadza się również w rozpuszczalnikach organicznych, takich jak dimetyloformamid oraz dimetylosulfotlenek. W niektórych przypadkach, aby móc wykonać modyfikacje, istnieje potrzeba przekształcenia HA w HANA albo w sól tetrabutylamoniową [2, 13, 14].

Na przestrzeni lat HA poddano szeregom reakcji, wśród których modyfikacjom poddano grupy karboksylową, hydroksylową, acetamidową oraz zmodyfikowano pochodne kwasu hialuronowego. Grupę karboksylową poddano m.in. amidacji, czyli powstaniu amidu; reakcji Ugi, czyli wieloskładnikowej reakcji zachodzącej między ketonem lub aldehydem a aminą, izonitrylem oraz kwasem karboksylowym; estryfikacji czy utlenianiu w obecności nadtlenu sodu. Dzięki modyfikacjom przy grupie hydroksylowej otrzymano etery, hemiacetale czy karbaminiany. Grupę acetamidową, jak już wcześniej wspomniano, poddano dezacylowaniu. Otrzymane pochodne HA poddaje się kolejnym reakcjom sieciowania, a także innym reakcjom chemicznym [2] (tabela 1). Ze względu na podatność na działanie enzymów czy trudności w przenikaniu przez błony biologiczne lub chęć uzyskania modyfikowanego uwalniania substancji HA zamyka się w liposomach lub poddaje powlekanii [2]. Reakcje sieciowania, którym się go poddaje, mają na celu przedłużenie trwałości tego związku w skórze [17].

Aktywność biologiczna kwasu hialuronowego

Naturalnie występujący w organizmie HA posiada krótki okres półtrwania ok. 1–2 dni. Zarówno proces biosyntezy, jak i biodegradacji kwasu hialuronowego zachodzi w macierzy zewnątrzkomórkowej. W organizmie ludzkim HA może być syntetyzowany dzięki obecności odrębnej grupy białek (enzymów), nazywanych syntazami hialuronowymi: HAS1, HAS2 oraz HAS3, zlokalizowanych

Tabela 1. Modyfikacje chemiczne kwasu hialuronowego (HA) [2]

Grupy modyfikowane w cząsteczce HA	Typ reakcji	Aktywator	Odczynnik	Rozpuszczalnik
-COOH	amidowanie	karboimidy	EDC*, NHS*	woda (pH 4,75–7,5) lub DMSO*
		CMPI*	CMPI*, trietyloamina	DMF* lub DMSO*
		CDMT* 1,1'-karbonylo-diimidazol	CDMT*, NMM* 1,1'-karbonylo-diimidazol	woda/acetonitryl DMSO*
	kondensacja Ugi		formaldehyd, diamina, izocyjanian cykloheksylu	woda (pH 3)
	estryfikacja	diazometan	trimetylosylo diazometan, kwas octowy	DMSO*
halogenki alkilowe		jodki lub bromki alkilowe	DMSO*	
di-p-tozylantetraetylenoglikol bisepoksydy		di-p-tozylantetraetylenoglikol eter diglicydylo-1,4-butanodiolu	DMSO* woda (kwas octowy, pH 2–5)	
utlenianie	nadjodan sodu	nadjodan sodu	woda	
-OH	eteryfikacja	biepoksydy	1,2,3,4-diepoksybutan eter diglicydylo-1,4-butanodiolu	woda (0,2 M NaOH, pH>13 woda (0,25 M NaOH, pH>13)
			eter diglicydyloetylenoglikolu i eter poliglicydylopoliglicerolu	woda (1M NaOH, pH 14)
			epichlorohydryna lub diepoksyoctan	woda (pH 10 potem pH4)
		diwinylosulfon	sulfon diwinylowy	woda (0,2 M NaOH, pH>13)
		siarczek etylenu	siarczek etylenu, DTT*	woda (pH 8,5–10)
	tworzenie hemiacetali	aldehyd glutarowy	aldehyd glutarowy	woda (pH 2)
	estryfikacja	bezwodnik alkilobursztynowy	bezwodnik oktenylobursztynowy	woda (pH 9)
		karboksylany aktywowane chlorkami acylowymi bezwodnik metakrylowy		DMSO* woda (pH 8–10)
	tworzenie karbaminianów	bromonitryl		woda (pH 9–10)
	-NHCOCH ₃	deacetylowanie/amidowanie	siarczan hydrazyny	

* EDC – 1-etylo-3-(3-dimetyloaminopropyl)karboimid; NHS – N-hydroksymid kwasu bursztynowego; CMPI – jodek 2-chloro-1-metylopirydyniowy; DMF – dimetyloformamid; DMSO – dimetylosulfotlenek; CDMT – 2-chloro-4,6-dimetoksy-1,3,5-triazyna; NMM – N-metylomorfolina; DTT – dichlorodifenylotrchloroetan

w błonie komórkowej [4]. Natomiast biodegradacji towarzyszą specyficzne enzymy zwane hialuronidazami: HYAL1, HYAL2, HYAL3. Pewien wpływ na ten proces mają reaktywne formy tlenu. Cząsteczki HA degradowane są w wątrobie i następnie wydalone przez nerki [18].

Uwodniony HA funkcjonuje w skórze jak sito kontrolujące transport wody oraz ograniczające przenikanie patogenów. Utrzymuje wiskoelastyczne właściwości tkanek, takich jak: ciało szkliste, chrząstki czy struny głosowe [18].

Wiązanie HA w ustroju zależy od obecności hialadheryn, czyli białek wiążących. Należy do nich receptor błonowy CD44, RHAMM (*receptor for hyaluronan mediated motility*), LYVE-1 (*lymph vessel endothelial hyaluronan receptor-1*), HARE (*hyaluronan receptor for endocytosis*), Toll4 (TLR4), receptor LEC (*liver endothelial cells*) oraz ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*). CD44 w połączeniu z HA wpływa m.in. na proces angiogenezy, czyli tworzenia naczyń włosowatych. Receptor RHAMM znajdujący się w błonie komórkowej może odgrywać rolę koreceptora integralnych receptorów białek błonowych, natomiast RHAMM

wewnątrzkomórkowy może brać udział w formowaniu cytoszkieletu [4, 15].

Deficyt HA może zmieniać skład substancji pozakomórkowej tkanki łącznej, maziówki stawów, ciała szklistego oka oraz substancji wypełniającej przestrzenie przy krążkach międzykręgowych kręgosłupa. Może wpływać również na wygląd zewnętrzny skóry czy włosów, powodując zmniejszenie napięcia skóry oraz spadek nawilżenia [8]. Widocznym efektem zmniejszenia napięcia skóry są bruzdy (zmarszczki) skóry twarzy oraz całego ciała. Niedostateczna ilość HA w maziówce stawów może przyczynić się do powstania schorzeń narządu ruchu. Poza tym uważa się, iż schorzenia okulistyczne mogą również wynikać ze spadku stężenia HA [19].

Ważnym aspektem, o którym należy wspomnieć, jest udział HA w procesie gojenia się ran. W ostatnim etapie gojenia się ran w procesie przebudowy tkanki aktywność HA odgrywa istotną rolę. Drobnocząsteczkowe fragmenty HA stymulują wytwarzanie czynników TGF- β 1 (*transforming growth factor-beta 1*) i TGF- β 2 (*transforming growth factor-beta 2*), które odpowiadają za tworzenie blizny.

Wielkocząsteczkowy HA nasila natomiast ekspresję TGF- β 3 (*transforming growth factor-beta 3*) – czynnika wzrostowego znacząco redukującego proces bliznowacenia.

Uznano wspomagający wpływ HA na przebieg każdego etapu w procesie gojenia się ran. W pierwszym, nazywanym hemostazą, HA łączy się z białkami fibrylarnymi, wspomagając tamowanie wpływu krwi z uszkodzonych naczyń. Po hemostazie następuje proces zapalny, w którym HA spełnia podwójną rolę. Mniejsze cząsteczki indukują stan zapalny. Pojawienie się czynników stanu zapalnego jest sygnałem do wytwarzania HA w postaci polimeru. HA posiada właściwości wiązania mediatorów stanu zapalnego, przy czym wpływa na intensywność stanu zapalnego w miejscu zranienia. W trzecim etapie, jakim jest ziarninowanie, HA odgrywa kluczową rolę. Bierze udział w różnicowaniu się komórek naskórka, a także w rozwoju naczyń krwionośnych [20, 21].

Produkty lecznicze i wyroby medyczne

HA jest szeroko wykorzystywany w lecznictwie. Głównie stosowany jest w postaci czystego HA oraz w postaci HANA. W tej grupie preparatów można wyróżnić produkty zarejestrowane jako leki oraz wyroby medyczne. Szeroki wachlarz możliwości wykorzystania HA (w różnych schorzeniach oraz na różnych obszarach ciała) doprowadził do wytworzenia różnych postaci, tj. płynów i kropli do oczu, ampulek, ampułkostrzykawk, kremów, maści, żeli, globulek dopochwowych oraz czopków [5]. Endre A. Balazs w 2004 r. sklasyfikował kierunki medyczne, w których HA znalazł szczególne zastosowanie, nadając im przedrostek wisko-, nawiązujący do wiskoelastycznych właściwości HA. Są to: wiskochirurgia (wszczepianie implantów; w okulistyce czy laryngologii), wiskopowiększanie (wypełnianie przestrzeni pozakomórkowej), wiskoseparacja (wiskoelastyczne żele, płyny), wiskosuplementacja (wymiana lub uzupełnienie płynów tkankowych), wiskoprotekcja (formy żeli lub płynów w celu ochrony), wiskoregulacja (w celu modulowania aktywności komórek) [22]. Pochodne HA z powodzeniem stosuje się w okulistyce, ortopedii czy ginekologii, ponadto w leczeniu stopy cukrzycowej, ran pooperacyjnych i oparzeniowych, w chorobie zwyrodnieniowej stawów (głównie kolanowy), a także podjęto próby leczenia przewlekłego zapalenia ścięgna Achillesa [19]. Kwas hialuronowy w postaci biopolimeru znalazł również zastosowanie w produkcji preparatów farmaceutycznych, których zasadą działania jest modyfikowane uwalnianie leków [13, 23]. Ponadto kwas hialuronowy o dużej masie cząsteczkowej stosowany jest w preparatach miejscowych wspomagających

i przyspieszających gojenie ran skóry oraz przy leczeniu oparzeń [13].

W okulistyce HA znalazł zastosowanie w terapii „zespołu suchego oka”, którego cechuje nieprawidłowy skład jakościowy bądź ilościowy filmu łzowego. Stosowany HANA w kroplach do oczu zwiększa stabilność filmu łzowego oraz wiąże wodę, co zwiększa nawilżenie powierzchni oka. Utrzymuje się na powierzchni gałki ocznej również podczas mrugania. Preparaty wiskoelastyczne zawierające HANA stosowane są w chirurgii zaćmy, w wewnątrzgałkowych wszczepieniach soczewek, w chirurgii rogówki, jaskry, laserowej chirurgii, a także przy zaopatrywaniu urazów oka [15, 24] (tabela 2).

W ortopedii stosuje się wiskosuplementację polegającą na usunięciu zmienionego płynu stawowego i dostawowej suplementacji HA. Jako naturalny składnik płynu stawowego wpływa na jego lepko-sprężyste właściwości oraz przyczynia się do utrzymania homeostazy stawu. Celem iniekcji dostawowych jest głównie poprawa warunków biomechaniki stawu. Poprawa ruchomości stawu może dodatkowo zmniejszać dolegliwości bólowe związane ze schorzeniem [25, 26] (tabela 3).

Korzystne efekty przynosi stosowanie HA w ginekologii. Przeprowadzono badania, w których oceniano rezultaty stosowania HANA jako substancji przeciwdziałającej powstawaniu zrostów w jamie macicy po zabiegach histeroskopowych. Dowiedziono, że aplikacje HANA zmniejszają powstawanie zrostów. Zadawalające efekty przynosi również stosowanie globulek dopochwowych zawierających

Tabela 2. Wybrane wyroby medyczne zawierające kwas hialuronowy w postaci soli sodowej stosowane w okulistyce [15]

Nazwa preparatu	Postać preparatu	Pojemność [ml]	Zawartość [mg]/[ml]	Producent
Discovisc	r-r do wstrzykiwań	1	16,5	ALCON
Healon	r-r do wstrzykiwań	0,4/0,55/0,85	10	ABBOTT
Hyabak	krople do oczu	10	1,5	THEA
Hylo-comod	krople do oczu	10	1	URSA-PHARM
Hialeye	krople do oczu	10	2; 4	BLAU-FARMA
Benein	krople do oczu	15	2	TEVA

Tabela 3. Wybrane produkty lecznicze (PL) i wyroby medyczne (WM) zawierające kwas hialuronowy i jego pochodne stosowane w ortopedii w postaci roztworu do wstrzykiwań [15]

Nazwa preparatu	Postać kwasu hialuronowego	Pojemność [ml]	Zawartość [mg]/[ml]	Producent	Kategoria
Synvisc	hialuronian sodu	2	8	GENZYME	PL
Hyalgan	hialuronian sodu	2	10	FIDIA/SANOPI	PL
Durolane	kwas hialuronowy	3	20	SMITH & NEPHEW	WM
Synocrom	hialuronian sodu	2	10	CROMA	WM
Hyaluron hexal	hialuronian sodu	2	10	HEXAL	WM

Tabela 4. Wybrane wyroby medyczne zawierające kwas hialuronowy w formie soli sodowej stosowane w ginekologii w postaci globulek [36–41]

Nazwa preparatu	Zawartość [mg] w 1 globulce	Producent
Cicatridina	5	FARMA-DERMA
Mucovagin	5	VERCO
Apivaginum	13	APIPOL FARMA
Feminella hyalosoft	5	CSC ANGELINI
Xaluron	5	HELP
Hydrovag	10	BIOMED

HANA w leczeniu ran szyjki macicy. Obecnie uważa się, iż globulki dopochwowe z HANA można stosować nie tylko po zabiegach chirurgicznych czy po porodzie, ale również u kobiet, u których występuje suchość pochwy [27, 28] (tabela 4).

HA wykorzystywany jest również w terapii opóźniania wzrostu guzów nowotworowych oraz przyspieszania ich apoptozy. Obecność kwasu uwrażliwia komórki nowotworowe na działanie leków, przy czym pozwala na ograniczenie ilości stosowania chemioterapeutyków [29].

Tabela 5. Wybrane wyroby kosmetyczne zawierające kwas hialuronowy i jego pochodne [42–48]

Nazwa preparatu	Forma	Postać kwasu hialuronowego	Producent
Hialuron-filler	krem	hialuronian sodu	EUCERIN
Liftactiv retinol ha	krem	hialuronian sodu	VICHY
Isolift	krem	kwas hialuronowy	URIAGE
Redermic	krem	hialuronian sodu	LA ROCHE-POSAY
Mesotherapist	krem	hialuronian sodu	DERMIKA
Hialiq 3D	krem	hialuronian sodu	DERMIKA
Densitum 45+	koncentrat	kwas hialuronowy	SVR
Hydrating B5	fluid	hialuronian sodu	SKIN CEUTICALS
Krem nawilżający 30+	krem	kwas hialuronowy	ZIAJA

Tabela 6. Preparaty kwasu hialuronowego (HA) stosowane w medycynie estetycznej w formie żelu [50–51]

Nazwa preparatu	Opakowania [ml]	Stężenie HA [mg]/[ml]	Producent
Juvederm ultra 2	0,55	24	ALLERGAN
Juvederm ultra 3	0,55	24	ALLERGAN
Juvederm ultra 4	0,8	24	ALLERGAN
Juvederm voluma	2	20	ALLERGAN
Surgiderm 18	0,8	18	ALLERGAN
Surgiderm 24xp	0,8	24	ALLERGAN
Surgiderm 30xp	0,8	24	ALLERGAN
Surgiderm 30	0,8	24	ALLERGAN
Surgilips	0,8	20	ALLERGAN
Surgilift	1	13,5	ALLERGAN
Hylaform	0,6; 1,2	6	Biomatrix Inc.
Restylane	0,4; 0,7	20	Q Med

Produkty kosmetyczne i medycyny estetycznej

HA uważany jest za jedną z najlepszych substancji nawilżających, ochronnych oraz przeciwstarzeniowych stosowanych w kosmetyce. Ze względu na dużą cząsteczkę HA działa jedynie powierzchniowo. Jako składnik kosmetyków nie przenika w głąb skóry właściwej. Pozostając na powierzchni naskórki, nawilża i wygładza go poprzez utworzenie warstwy okluzyjnej, obniżając przy tym przeznaskórkową utratę wody (*transepidermal water loss*, TEWL) oraz stając się barierą dla substancji szkodliwych [6]. Powszechnie z dobrym skutkiem stosuje się go w kremach, preparatach do pielęgnacji oczu, tonikach, maseczkach oraz innych formach kosmetycznych. W produktach kosmetycznych przeważnie stosuje się go w postaci HANA. Obecnie na rynku kosmetycznym pojawia się coraz więcej wyrobów zawierających HA (tabela 5).

W medycynie estetycznej HA wykorzystywany jest od 15 lat. Stosuje się go w formie implantów, a także w postaci żeli częściowo oraz całkowicie nasyconych wodą. Częściowo wysycone chłoną wodę z otoczenia, dając efekt wypełnienia, skąd pochodzi ich nazwa „wypełniacz”. Zwykle podaje się je za pomocą wstrzyknięć, co eliminuje ryzyko infekcji oraz skraca okres rekonwalescencji [30, 31]. Najczęściej stosowany jest w celu poprawienia wyglądu skóry twarzy. Wypełnia się bruzdy nosowo-wargowe oraz usta, uwydatnia kości policzkowe oraz koryguje dolinę łez. Ponadto wyspecjalizowane preparaty stosuje się w celu powiększenia piersi. Wraz z rozwojem badań prowadzonych nad przedłużeniem trwałości HA w skórze człowieka okres ten wydłużył się od 12 do ok. 24 miesięcy [32, 33] (tabela 6).

Suplementy diety

Inną bardzo ważną grupą preparatów zawierających kwas hialuronowy są suplementy diety. Suplementy diety nie są produktami leczniczymi, ale też nie uważa się ich za produkty spożywcze. Stosuje się je zwykle jako uzupełnienie diety w braku składników. Na rynku farmaceutycznym pojawił się HA w postaci preparatu doustnego. W tej formie może być on stosowany jako składnik odżywczy, wchłaniany przez system żołądkowo-jelitowy, a następnie uwalniany do krwi i krwiobiegiem dostarczany do tkanek [34, 35]. HA zamykany jest zwykle w kapsułkach razem z innymi składnikami odżywczymi, m.in. witaminami. Zawartość HA w suplementach waha się w granicach 5–40 mg w jednej kapsułce. Ze względu na zastosowanie pojawił się podział tego typu preparatów. Pierwsza grupa to suplementy stosowane w ortopedii, których głównym zadaniem jest poprawienie funkcjonowania

Tabela 7. Wybrane suplementy diety zawierające kwas hialuronowy (HA) oraz hialuronian sodu (HANA) w formie kapsułek [52–57]

Nazwa preparatu	Postać kwasu hialuronowego	Zawartość [mg] w kapsułce	Producent	Zastosowanie
Hialumax Duo	HANA	40	OLIMP LABORATORIE	
Arthoblock	HANA	5	-/-	
Arthoblock forte	HANA	25	-/-	dysfunkcje układu ruchu
Relastan	HA	22	NOVASCON PHARMACEUTICALS	
Collaflex	HA	35	OLEOFARM	
Injuv	HA	6,3	SOFT GEL TECHNOLOGIES Inc.	
Colahial	HA	10	GORVITA	problemy skórne
Skinelle 35+	HA	14	TEVA	

stawów. Natomiast suplementy diety stosowane w celu poprawienia kondycji skóry nazywa się nutrikosmetykami. Przeznaczeniem stosowania nutrikosmetyków jest głównie nawilżenie oraz zmniejszenie objawów starzenia się skóry [33] (tabela 7).

Podsumowanie

Kwas hialuronowy (HA) należy do grupy glikozaaminoglikanów (GAG) tworzących włókna tkanki łącznej. Jest naturalnym składnikiem tkanek ludzkich, nie wywołującym odczynów alergicznych oraz nieposiadającym właściwości drażniących. Dużą zaletą tego związku jest biodegradacja w organizmie przez endogenne enzymy (hialuronidazy), dzięki czemu nie ma obaw o kumulowanie się niebezpiecznych produktów w organizmie.

Ze względu na wysoką wydajność produkcji obecnie HA otrzymuje się głównie z bakterii z rodzaju *Streptococcus* sp.

Uwodniony HA funkcjonuje w skórze jak sito kontrolujące transport wody oraz ograniczające przenikanie patogenów. Pomaga również utrzymać wiskoelastyczne właściwości tkanek, takich jak: ciało szkliste, chrząstki stawowe czy struny głosowe. Zmniejszenie się ilości kwasu hialuronowego w wyniku fizjologicznego procesu starzenia się skutkuje przede wszystkim znacznym ograniczeniem elastyczności i napięcia skóry. Niedostateczna ilość hialuronianu w maziówce stawów może przyczyniać się do powstania schorzeń narządu ruchu. Poza tym uważa się, iż schorzenia okulistyczne mogą również wynikać ze spadku ilości kwasu hialuronowego.

HA uważany jest za jedną z najefektywniejszych substancji nawilżających, ochronnych oraz przeciwstarzeniowych stosowanych w kosmetologii. Jako składnik kosmetyków nie wnika w głąb skóry, jedynie pozostając na jej powierzchni. Poprawia nawilżenie naskórka, ograniczając ucieczkę wody z powierzchniowych warstw. W medycynie estetycznej HA stosowany jest w iniekcjach mających na celu korygowanie zewnętrznych oznak starzenia

się skóry. Ze względu na krótką trwałość substancję tę poddaje się szeregom reakcji, mającym na celu przedłużenie stabilności, np. sieciowaniu polimerów.

HA oprócz kosmetologii i medycyny estetycznej powszechnie stosowany jest w lecznictwie. Są to preparaty zawierające zarówno HA, a także jego pochodne w postaci soli. Z powodzeniem stosowany jest w leczeniu schorzeń związanych ze stawami, w okulistyce czy ginekologii. W tym celu stosuje się również różne formy preparatów w postaci ampulek, maści, kremów czy globulek. W roztworach do wstrzykiwań zamyka się HANA, natomiast w suplementach diety HA. Preparaty iniekcyjne charakteryzują się większą zawartością HANA. Ogółem produkty dostępne na rynku zawierają w przeważającej ilości HANA w stosunku do HA. W postaci soli sodowej HA występuje naturalnie w każdym organizmie żywym. HANA jest postacią stabilniejszą od HA, co wpływa na dłuższy okres utrzymywania się w tkankach.

Otrzymano: 2013.12.04 · Zaakceptowano: 2013.12.20

Piśmiennictwo

1. Necas J., Bartosikova L., Brauner P., Kolar J.: Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. *Vet Med (Praha)* 2008, 53(8): 397–411.
2. Schante C.E., Zuber G., Herlin C., Vandamme T.F.: Chemical modifications of hyaluronic acid for the synthesis of derivatives for a broad range of biomedical applications. *Carbohydrate Polymers* 2011, 85: 469–489.
3. Lu X., Kamat M.N., Huang L., Huang X.: Chemical Synthesis of a Hyaluronic Acid Decasaccharide. *J Org Chem.* 2009, 74(20): 7608–7617.
4. Jurzak M., Włodarska K., Garnarczyk A., Gojniczek K.: Kwas hialuronowy – glikozaaminoglikan o wielokierunkowym działaniu. *Dermatol Estet* 2008, 10(4): 240–248.
5. Nowak J.Z.: Hialuronian: aspekty biochemiczne i funkcjonalne. *Magazyn Lekarza Okulisty* 2010, 4(1):37–49.
6. Gajos A.: Nawilżające humektanty. *Świat Farmacji* 2009, 9: 33–35.
7. Żurowska K.: Kwas hialuronowy – natura, zastosowanie i rola w organizmie. *Medycyna Estetyczna Anti-Aging* 2009, 3: 32–36.
8. Pierzchała E.: Nietypowe zastosowanie kwasu hialuronowego w korekcji estetycznej. *Dermatol Estet* 2008, 10(2): 99–102.
9. Liu F., Liu L., Li X. i wsp.: Preparation of chitosan-hyaluronate double-walled microspheres by emulsification – coacervation method. *J Mater Sci: Mater Med* 2007, 18: 2215–2224.
10. Izawa N., Serata M., Sone T., Omasa T., Ohtake H.: Hyaluronic acid production by recombinant *Streptococcus thermophilus*. *J Biosci Bioeng* 2001, 111(6): 665–670.

11. Liu L., Liu Y., Du G., Chen J.: Microbial production of hyaluronic acid: current state, challenges and perspectives. *Microbial Cell Factories* 2011, 10: 99.
12. Patil K.P., Patil D.K., Chaudhari B.L., Chincholkar S.B.: Production of Hyaluronic acid from *Streptococcus zooepidemicus* MTCC 3523 and its wound healing activity. *J Biosci Bioeng* 2011, 111(3): 286–288.
13. Czajkowska D., Milner-Krawczyk M., Kazanecka M.: Kwas hialuronowy – charakterystyka, otrzymanie i zastosowanie. *Biotechnol Food Sci* 2011, 75(2): 55–70.
14. Vorvolakos K., Isayeva I.S., Luu H-M. D., Patwardhan D.V., Pollack S.K.: Ionically cross-linked hyaluronic acid: wetting, lubrication and viscoelasticity of a modified adhesion barrier gel. *Medical Devices: Evidence and Research* 2011, 4: 1–10.
15. Nowak J.Z.: Hialuronian: aspekty praktyczne i preparaty. *Magazyn Lekarza Okulisty* 2010, 4(2): 95–104.
16. Sadhasivam G., Muthuvel A., Pachaiyappan A., Thangavel B.: Isolation and characterization of hyaluronic acid from the liver of marine stingray *Aetobatus narinari*. *Int J Biol Macromol* 2013, 54: 84–89.
17. Zhao X.: Synthesis and characterization of a novel hyaluronic acid hydrogel. *J Biomater Sci Polym Ed* 2006, 17: 419–433.
18. Xu X., Jha A.K., Harrington D.A., Farach-Carson M.C., Jia X.: Hyaluronic Acid-Based Hydrogels: from a Natural Polysaccharide to Complex Networks. *Soft Matter* 2012, 8(12): 3280–3294.
19. Jaszczuk A., Ostrowska J., Kleszczewska E.: Kwas hialuronowy – jego właściwości oraz wykorzystanie w kosmetyce i medycynie. *Pol J Cosmetol* 2009, 12(3): 185–189.
20. Simeon A., Wegrowski Y., Bontemps Y. i wsp.: Expression of glycosaminoglycans and small proteoglycans in wounds: modulation by the tripeptide-copper complex glycyl-L-histidyl-L-lysine-Cu²⁺. *J Invest Dermatol* 2000, 115: 962–968.
21. Olczyk P., Komosińska-Vassev K., Winsz-Szczotka K., Kuźnik-Trocha K., Olczyk K.: Hialuronian – struktura, metabolizm, funkcje i rola w procesach gojenia ran. *Postepy Hig Med Dosw. (online)* 2008, 62: 651–659.
22. Nowak J.Z.: Hialuronian: aspekty praktyczne i preparaty. *Mag Lek Okul* 2010, 4(2): 95–104.
23. Oh E.J., Park K., Kim K.S., Kim J., Yang J-A., Kong J-H., Lee M.Y., Hoffman A.S., Hahn S.K.: Target specific and long-acting delivery of protein peptide and nucleotide therapeutics using hyaluronic acid derivatives. *Journal of Controlled Release* 2010, 141: 2–12.
24. Benelli U., Nardi M., Posarelli C., Albert T.G.: Tear osmolarity measurement using the TearLab™ Osmolarity System in the assessment of dry eye treatment effectiveness. *Contact Lens and Anterior Eye* 2010, 33(2): 61–67.
25. Widuchowski J., Widuchowski W., Łukasik P., Kwiatkowski G., Faltus R., Szcześniak M.: Ocena wpływu dostawowych iniekcji kwasu hialuronowego na zmniejszenie dolegliwości bólowych oraz poprawę funkcji stawu kolanowego u chorych z objawową artrozą i objawowymi uszkodzeniami chrząstki stawowej. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja* 2009, 11(1): 81–85.
26. Lester D.K., Zhang K.: Gait analysis of knee arthritis treated with hyaluronic acid *The Journal of Arthroplasty* 2010, 25(8): 1290–1294.
27. Rechberger T., Monist M.: Zastosowanie terapeutyczne kwasu hialuronowego w ginekologii. *Ordynator Leków* 2005, 11–12(49–50): 22–25.
28. Karaosmanoglu O., Cogendez E., Sozen H., Asoglu M.R., Akdemir Y., Eren S.: Hyaluronic acid in the treatment of postmenopausal women with atrophic vaginitis *Int J Gynaecol Obstet* 2011, 113(2): 156–157.
29. Toole B.P., Ghatak S., Misra S.: Hyaluronan oligosaccharides as a potential anticancer therapeutic. *Curr Pharm Biotechnol* 2008, 9: 249–252.
30. Raspaldo H.: Volumizing effect of a New hyaluronic acid sub-dermal facia filler: a retrospective analysis based on 102 cases. *J Cosme Laser Ther* 2008, 10: 134–142.
31. Tezel A., Fredrickson G.H.: The science of hyaluronic acid dermal fillers. *J Cosmet Laser Ther* 2008, 10: 35–42.
32. Callan P., Goodman G.J., Carlisle I., Liew S., Muzikants P., Scamp T., Halstead M.B., Rogers J.D.: Efficacy and safety of hyaluronic acid filler in subjects treated for correction of midface volume deficiency: a 24 month study. *Clin Cosm Invest Dermatol* 2013, 6: 81–89.
33. Deborah S., Sarnoff S., Gotkin R.H.: Six steps to the “Perfect” lip. *J Drugs Dermatol* 2012, 11(9): 1081–1088.
34. Thang P.: Analiza cech choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego oraz ocena efektywności zastosowania doustnej terapii kwasem hialuronowym w leczeniu osób w podeszłym wieku cierpiących na cukrzycę. *Hanoi* 2011.
35. Schwartz S.R., Park J.: Ingestion of BioCell Collagen®, a novel hydrolyzed chicken sternal cartilage extract; enhanced blood microcirculation and reduced facial aging signs. *Clin Interv Aging*. 2012, 7: 267–73.
36. Farma-Derma. Produkty. <http://www.cicatridina.com>, (stan z 28.11.2013).
37. Verco. Produkty. <http://verco.com.pl>, (stan z 28.11.2013).
38. Apipol Farma. Produkty. www.apipol.com.pl, (stan z 28.11.2013).
39. CSC Angelini. Produkty. <http://www.csc-pharma.com>, (stan z 28.11.2013).
40. Help Pharmaceuticals. Produkty. <http://www.help.com.gr>, (stan z 28.11.2013).
41. Biomed. Produkty. www.biomed.pl, (stan z 28.11.2013).
42. Eucerin. Produkty. www.eucerin.com, (stan z 28.11.2013).
43. Vichy. Produkty. www.vichy.pl, (stan z 28.11.2013).
44. Uriage. Produkty. www.labo-uriage.com, (stan z 28.11.2013).
45. La Roche-Posay. Produkty. www.laroche-posay.pl, (stan z 28.11.2013).
46. Dermika. Produkty. www.dermika.pl, (stan z 28.11.2013).
47. SVR. Produkty. <http://www.svr.pl>, (stan z 28.11.2013).
48. Skin Ceuticals. Produkty. <http://www.skinceuticals.pl>, (stan z 28.11.2013).
49. Ziaja. Produkty. www.ziaja.com, (stan z 28.11.2013).
50. Eccleston D., Murphy D.K.: Juvederm® Volbella™ in the perioral area: a 12-month prospective, multicenter, open-label study *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2012, 5: 167–172.
51. Carruthers J., Carruthers A.: Metody wypełniania tkanek miękkich stosowane w kosmologii. *Seria Dermatologia Kosmetyczna*. Wyd. 2 Wrocław: Elsevier Urban&Partner 2011.
52. Olimp Labs. Produkty. <http://olimp-labs.com>, (stan z 28.11.2013).
53. Novascon. Produkty. www.novascon.pl, (stan z 28.11.2013).
54. Oleofarm. Produkty. <http://oleofarm.pl>, (stan z 28.11.2013).
55. Soft Gel. Produkty. www.soft-gel.com, (stan z 28.11.2013).
56. Gorvita. Produkty. www.gorvita.com.pl, (stan z 28.11.2013).
57. Teva. Produkty. www.teva.pl, (stan z 28.11.2013).

Rola α_1 -kwaśnej glikoproteiny surowicy krwi ludzkiej w procesie wiązania leków

Jolanta Sochacka, Ilona Lipska

Zakład Chemii Ogólnej i Nieorganicznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Adres do korespondencji: Jolanta Sochacka, Zakład Chemii Ogólnej i Nieorganicznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec, e-mail: jsochacka@sum.edu.pl

Wprowadzenie

Wiązanie i transport substancji przyjmowanych jako leki jest jedną z ważnych funkcji białek surowicy krwi ludzkiej. Lek, dostawszy się do krwi, wiąże się z białkami i szybko dochodzi do ustalenia się stanu równowagi pomiędzy stężeniem leku w surowicy i stężeniem leku w kompleksie lek-białko. Oddziaływanie leku z białkiem dla większości leków jest procesem dynamicznym i odwracalnym. Działanie farmakologiczne może wywierać tylko niezwiązana część leku, która krąży we krwi, przenika przez ściany naczyń krwionośnych i podlega procesowi wiązania z tkankami docelowymi. Frakcja leku związana ze względu na wielkość utworzonego kompleksu z białkiem nie przenika przez błony komórkowe i nie wykazuje aktywności biologicznej. Wiązanie z białkiem powoduje zmniejszenie dostępności leku do tkanek i wydłużenie czasu półtrwania leku w osoczu oraz chroni lek przed szybkim zmetabolizowaniem. Frakcja związana pełni także rolę rezerwy, z której lek jest stopniowo uwalniany celem przywrócenia stanu równowagi między cząsteczkami związanymi i niezwiązanymi, gdy zostaje wyczerpana ilość cząsteczek wolnego leku.

Struktura chemiczna leku determinuje jego własności fizykochemiczne i ma decydujący wpływ na sposób wiązania z białkiem surowicy, natomiast stopień wiązania leku zależy od całkowitego stężenia leku w ustroju, stężenia białka w surowicy krwi oraz od obecności innych leków konkurujących o miejsce wiążące i innych białek wiążących dany lek. Powinowactwo leku do białka charakteryzuje stała wiązania (stała asocjacji) K_a , która ma kliniczne znaczenie, gdy wynosi co najmniej $1 \times 10^4 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$ [1, 2, 3].

Role of human serum α_1 -acid glycoprotein in the binding of drugs

Human α_1 -acid glycoprotein (AGP, ORM) has two main biological functions: it is classified among the acute-phase proteins showing immunological and inflammatory activities, and it is involved in binding and transport of endogenous substances, and wide variety of basic and neutral drugs. AGP molecule consists of a heavily glycosylated single polypeptide chain. Variability of AGP glycosylation is responsible for protein heterogeneity. In addition, AGP shows genetic polymorphism, therefore can exist as a mixture of four main genetic variants ORM1 (F1, F2 and S) and ORM2 (A). The variations in AGP concentration and variable relative proportions of ORM1 and ORM2 variants between the healthy individuals depend on the phenotype, but can also be different between individuals of the same phenotype. Increases or decreases in AGP concentration occur in several inflammatory states and pathological conditions. Large differences in the binding of various drugs to the ORM1 and ORM2 variants indicate a specific drug binding role of each variant in both healthy people and patients with various diseases. Changes of the serum concentration and genetic polymorphism of the AGP can affect pharmacological action of drugs that bind to it.

Keywords: α_1 -acid glycoprotein, genetic polymorphism, drug-binding selectivity.

© Farm Pol, 2014, 70(1): 55-62

Biologiczne właściwości α_1 -kwaśnej glikoproteiny

α_1 -kwaśna glikoproteina (AGP, ORM) zaliczana jest do dodatknych białek ostrej fazy. Pojawienie się w organizmie stanu zapalnego powoduje wzrost stężenia AGP i stanowi najwcześniejszą i wielokierunkową linię obrony organizmu wobec zaburzenia homeostazy. AGP hamuje aktywność enzymów lizosomalnych, posiada właściwości inhibitora

enzymów proteolitycznych, aktywuje układ dopełniacza, bierze udział w procesie krzepnięcia krwi poprzez hamowanie lub nasilenie agregacji płytek krwi oraz wiąże i neutralizuje patogeny [4, 5]. Również istotną rolą AGP jest wiązanie i transport substancji pochodzenia endogennego i leków, głównie o charakterze zasadowym i obojętnym [6].

Stężenie AGP w surowicy zdrowego dorosłego człowieka wynosi 0,55–1,40 g/L [6], w wielu przypadkach jest wyższe u mężczyzn niż u kobiet, jak również zwiększa się z wiekiem. Obniżone stężenie tego białka odnotowano u wcześniaków (0,09–0,10 g/L), noworodków (0,12–0,34 g/L) i dzieci od jednego miesiąca do jednego roku życia (0,40–0,52 g/L). Kobiety po menopauzie mają wyższy poziom AGP w porównaniu do kobiet młodych, natomiast podczas ciąży następuje obniżenie stężenia do poziomu 0,40–0,70 g/L [6].

Stężenie AGP w stanach patologicznych zwiększa się o co najmniej 25%. Biorąc pod uwagę wzrost ilości tego białka w osoczu po zadziałaniu czynnika szkodliwego, klasyfikuje się AGP jako białko silnie aktywne (2 do 5-krotny wzrost stężenia). Analizując natomiast dynamikę zmian stężenia AGP w surowicy, zalicza się go do białek II rzutu (wzrost stężenia po 24–48 godz. od zadziałania negatywnego bodźca, osiągnięcie poziomu maksymalnego po 72–96 godz., eliminacja od 10 dni do kilku tygodni). Najczęściej stany zapalne organizmu powodują powolny wzrost AGP, osiągając po 5 dniach wartości dwukrotnie wyższe od wyjściowych [7, 8].

Okolo 3–5-krotne podwyższenie stężenia AGP powyżej zakresu wartości prawidłowych obserwuje się w przypadku infekcji wirusowych i bakteryjnych, oparzeń termicznych, niektórych chorób nowotworowych, przewlekłego ropiejącego zapalenia jelita grubego, tocznia rumieniowatego, malarii, posocznicy, zapalenia nerek i niektórych chorób psychicznych [6]. Z kolei okolo 2-krotne podwyższenie stężenia AGP odnotowano w przypadku miażdżycy, artretyzmu, zawału mięśnia sercowego, niektórych chorób nowotworowych, chorób układu oddechowego i po zabiegach chirurgicznych na tkankach miękkich oraz kostnych [9, 10, 11]. Obniżone stężenie AGP występuje w przypadku ciężkich chorób wątroby, w zespołach utraty białka, niedożywieniu, w stanach wyniszczenia organizmu na różnym tle oraz podczas zażywania niektórych leków [6, 9, 12].

Struktura AGP. Polimorfizm genetyczny i mikroheterogeniczność AGP

Cząsteczka AGP jest glikokonjugatem zawierającym pojedynczy łańcuch polipeptydowy złożony z 183 aminokwasów (rdzeń białkowy) i pięć rozgałęzionych łańcuchów glikanowych (część cukrowa) związanych kowalencyjnie wiązaniem

N-glikozydowym z resztami asparaginyłowymi (Asp(N)-15, -38, -54, -75, -85) łańcucha polipeptydowego. Analiza natywnego AGP wyizolowanego z surowicy krwi wykazała, że AGP nie jest białkiem homogenicznym; wykazuje polimorfizm genetyczny w rdzeniu białkowym i mikroheterogeniczność części cukrowej [13, 14].

Genetyczny polimorfizm AGP (ORM) tłumaczony jest obecnością trzech różnych genów kodujących białko, genu AGP-A, -B i -B', dla których różne loci umiejscowione są na chromosomie 9 [15, 16, 17]. Wariant ORM1 (ORM1 F1, ORM1 F2 i ORM1 S) kodowany jest przez trzy allele genu AGP-A, wariant ORM2 (ORM2 A) kodowany jest przez geny AGP-B/B'. ORM2 jest zasadniczo monomorficzny w populacji Europejskiej, polimorfizm jest obserwowany w populacji czarnych w USA i w licznych populacjach w Azji [18]. Różnice pomiędzy wariantami ORM1 A i ORM1 F oraz ORM1 S wynikają z różnic w sekwencji aminokwasów w łańcuchu polipeptydowym. Spośród 183 reszt aminokwasowych wariantu ORM1 A, 22 reszty różnią się położeniem w porównaniu do reszt występujących w pozostałych wariantach, natomiast różnice pomiędzy wariantami ORM1 mogą dotyczyć substytucji pięciu lub mniej niż pięciu reszt (ORM1 F1 ma Gln38/Val174, ORM1 F2 ma Gln38/Met174 i ORM1 S ma Arg38/Val174 [14]. Ponadto warianty ORM1 i ORM2 różnią się liczbą reszt metioninyłowych (Met, M), wariant ORM1 zawiera tylko jedną resztę w pozycji M111, wariant A dwie reszty w pozycji M111 i M156 w sekwencji reszt aminokwasowych (**rycina 1**). Ze względu na małe różnice w sekwencji aminokwasowej warianty F1, F2 i S wymienia się często jako ORM1 F*S.

W ogólnej populacji obserwowane są najczęściej trzy główne fenotypy AGP, ORM1 F*S/ORM2 A, ORM1 F/ORM2 A i ORM1 S/ORM2 A. Warianty ORM1 F1 i ORM1 S występują na całym świecie, wariant ORM1 F2 jest wspólny dla całej populacji Europejskiej [20]. Wszystkie inne warianty stanowią mniej niż 1% populacji [21]. Częstość występowania określonego fenotypu zależy od rasy i regionu geograficznego. Przykładowo w populacji Francuskiej i Szwajcarskiej częstość występowania ORM1 F*S/ORM2 A, ORM1 F/ORM2 A i ORM1 S/ORM2 A wynosi odpowiednio 58,1%, 35,1% i 6,8% [16, 22]. Względne proporcje pomiędzy wariantami ORM1 i ORM2 zależą od fenotypu, najczęściej stosunek ORM1:ORM2 wynosi 3:1, ale mogą być także indywidualne w tym samym fenotypie [23, 24]. Proporcje te wraz ze stężeniem mogą zmieniać się w różnych patologicznych stanach organizmu, na przykład u chorych na nowotwory złośliwe (**tabela 1**) [17, 22].

Różnice w strukturze I-rzędowej ORM1 F*S w stosunku do ORM2 A nie mają wpływu na II- i III-rzędową strukturę białka. β -harmonijka, α -helisa i β -nici są elementami II-rzędowej struktury AGP,


```

1           10           20           30           40           50
A  QIPLCANLVP VPITNATLDR ITGKWFYIAS AFRNEEYNKS VQEIQATFFY
F*S QIPLCANLVP VPITNATLDQ ITGKWFYIAS AFRNEEYNKS VQEIQATFFY

           60           70           80           90           100
A  FTPNKTEDTI FLREYQTRQN QCFYNSSYLN VQRENGTYSR YEGGREHVAH
F*S FTPNKTEDTI FLREYQTRQD QCIYNTTYLN VQRENGTISR YVGGQEHFAH

           110          120          130          140          150
A  NLELRDTKTL MFGSYLDDEK NWGLSFYADK PETTKEQLGE FYEALDCLC
F*S LLILRDTKTY MLAFDVNDEK NWGLSVYADK PETTKEQLGE FYEALDCLRI

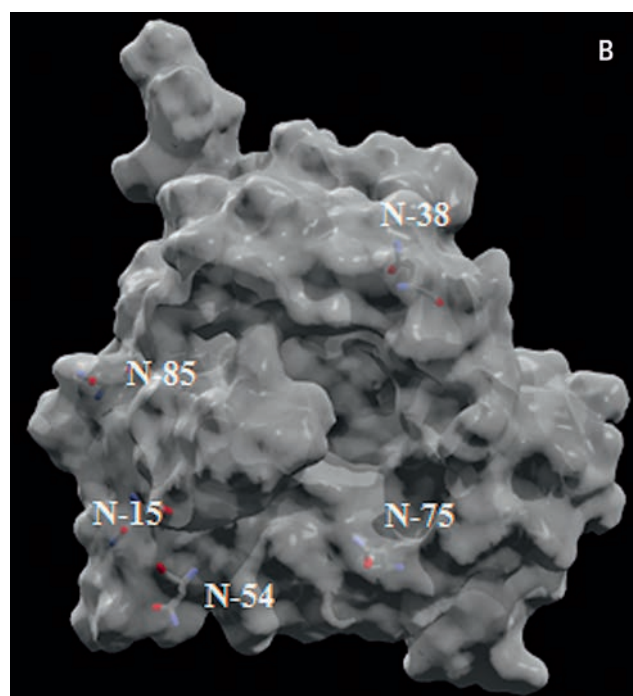
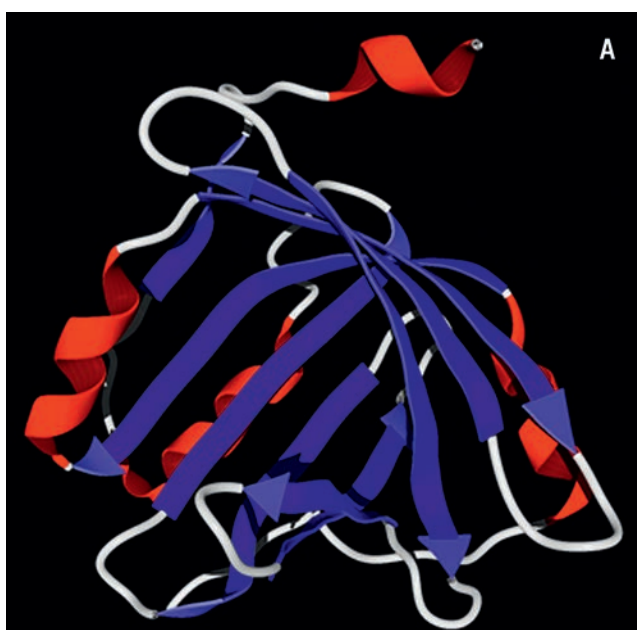
           160          170          180          183
A  PRSDVMYTDW KKDKCEPLEK QHEKERKQEE GES
F*S PKSDVVYTDW KKDKCEPLEK QHEKERKQEE GES
    
```

Rycina 1. I-rzędowe struktury wariantów genetycznych ORM1 F*S i ORM2 A ludzkiej AGP [19]. Różnice w sekwencji aminokwasów są podkreślone i pogrubione. Aminokwasy oznaczono za pomocą międzynarodowych kodów jednoliterowych

przy czym β -harmonijka jest elementem dominującym i stanowi około 40% wszystkich elementów. AGP wykazuje typową dla lipokalin III-rzędową strukturę stabilizowaną przez dwa wiązania disiarczkowe między resztami cysteinyłowymi (C5-C147, C72-C165) i zawierającą w części centralnej strukturalny motyw β -baryłki, otoczonej przez osiem antyrównoległych β -nici, która tworzy główne miejsce wiążące dla wszystkich lipokalin [25] (rycina 2A).

Tabela 1. Porównanie stężenia AGP i proporcji wariantów ORM1 i ORM2 w osoczu ludzi zdrowych i chorych na nowotwory złośliwe [17]

	Stężenie AGP (g/L)	%	
		ORM1 F*S	ORM2 A
Grupa kontrolna (n=16)	0,5	76,3	23,7
Grupa chorych (n=43)			
chłoniak, rak jajnika, czerniak	2,0	88,7	11,3



Rycina 2. Komputerowy model cząsteczki AGP (PDB ID: 3kq0 [26]); A – model wstęgowy struktury AGP z elementami II-rzędowej struktury oznaczonymi kolorem czerwonym (α -helisa), niebieskim (β -harmonijka) i białym (β -zwrot); B – powierzchnia AGP z zaznaczonymi pięcioma resztami asparaginyłowymi (N), które przez wiązania N-glikozydowe łączą się z grupami polisacharydowymi. Rycinę opracowano przy pomocy programu komputerowego Molegro Virtual Docker (MVD version: 6.0, Molegro A CLC bio company, 2013)

Każdy z pięciu asparaginozwiązanych heteropolisacharydów AGP zawiera identyczny rdzeń penta-sacharydowy $\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ (2 cząsteczki N-acetyloglukozaminy, GlcNAc i 3 cząsteczki mannozy, Man), od którego odchodzą dwa, trzy lub cztery łańcuchy boczne (GalGlcNAc) zwane antenami, zawierające jedną cząsteczkę GlcNAc i jedną cząsteczkę galaktozy. Pozycję końcową zajmuje przyłączony do galaktozy kwas sialowy (kwas N-acetylonuraminowy) oraz fukoza przyłączona do GlcNAc. Około 30% kontrolnej ludzkiej surowicy nie zawiera fukozy związanej z łańcuchem bocznym. Natomiast wysoki stopień fukozytacji jest związany z niskim stężeniem lub całkowitą nieobecnością di-antennowych glikanów i z wysokim stężeniem glikanów tri- i/lub tetra-antennowych [13]. Teoretycznie możliwe jest powstanie ponad 10^5 glikoform AGP wynikających z różnych kombinacji w budowie glikanów przy pięciu miejscach glikozylacji, jednak w normalnej ludzkiej surowicy wykrywane jest tylko od 12 do 20 glikoform AGP. Ta mikroheterogeniczność AGP ściśle zależy od aktualnego stanu organizmu. W warunkach fizjologicznych proporcje określonych glikoform są stałe, natomiast zmieniają się w stanach patologicznych. Przykładowo, wyraźny wzrost liczby struktur di-antennowych występuje w ostrych stanach zapalnych, natomiast w przewlekłych stanach zapalnych następuje wzrost struktur tri- i tetra-antennowych [27]. Zmiany w glikozylacji występują w reumatoidalnym zapaleniu stawów, alkoholowej marskości wątroby i zapaleniu wątroby, przy nadciśnieniu tętniczym, a także u kobiet w ciąży [28–31].

Wiązanie leków przez AGP

AGP obok albuminy jest głównym białkiem surowicy wiążącym i transportującym leki. Wiąże ponad 300 leków, głównie o charakterze zasadowym, wśród których dużą grupę stanowią leki stosowane w psychiatrii, niektóre leki o charakterze kwasowym (np. antykoagulanty zawierające pochodne kumaryny) i leki o charakterze obojętnym (hormony steroidowe) [32]. Leki o charakterze kwasowym wiążące się do AGP nie zawierają w strukturze grupy karboksylowej, dlatego nie wiążą się do AGP na przykład kwasy salicylowy i walproinowy [33].

Fizjologiczne stężenie albuminy w surowicy jest około 50-krotnie wyższe od stężenia AGP, stąd w przypadku leków wiążących się zarówno do albuminy, jak i do AGP, ilościowo więcej leku jest związane z albuminą. Natomiast wartości stałych asocjacji leków do AGP mogą być tego samego rzędu, jak dla leków wiązanych z albuminą lub nawet wyższe, szczególnie dla leków zasadowych. Przykładowo, powinowactwo do AGP w stosunku do albuminy jest 11 razy większe dla dipirydamolu, 16 razy większe dla prazosyny, 18 razy większe dla chinidyny i 1000 razy większe dla tiorydazyny [6]. Ponieważ stężenie AGP może wykazywać duże wahania (obniżyć się lub zwiększać) w różnych stanach fizjologicznych i patologicznych, tak więc i wiązanie leków do AGP, głównie zasadowych i obojętnych, może ulegać zmianom i w konsekwencji wpływać na stężenie wolnego leku we krwi. Wiązanie leków do AGP może mieć znaczenie kliniczne w przypadku leków, dla których AGP jest głównym białkiem wiążącym i w przypadku leków silnie wiążących się z AGP (>80%). Na przykład w chorobie Crohna i reumatoidalnym zapaleniu stawów, w przebiegu których stężenie AGP dramatycznie wzrasta, obserwowane jest znaczące obniżenie stężenia niezwiązanej chlorpromazyny, dizopiramidu, propranololu i lidokainy, co w konsekwencji znacząco ogranicza ich działanie farmakologiczne. Również w patologicznych stanach organizmu, objawiających się zmniejszeniem stężenia albuminy o różnym nasileniu (choroby wątroby, nerek, rozległe oparzenia, masywne urazy mechaniczne), stężenie wolnego leku wykazującego zbliżone powinowactwo do albuminy i AGP (np. diazepaminy) zależy od stężenia AGP [6, 34]. Z kolei, gdy w surowicy występuje niedobór AGP, zwiększone stężenie niezwiązanego leku dotyczy jedynie leku zasadowego, a zwiększone stężenie wolnego leku o charakterze kwasowym lub obojętnym występuje tylko w niedoborze albuminy. Badania *in vitro* prowadzone przez Bailey i wsp. wykazały, że w przypadku lidokainy i fenytoiny, które wiążą się z większym powinowactwem do AGP aniżeli do albuminy, wzrastające stężenie AGP może prowadzić od ponad dwu- do sześciokrotnego zwiększenia wiązania tych leków, a więc zdecydowanego obniżenia stężenia w surowicy wolnego leku czynnego farmakologicznie (tabela 2) [35]. Wzrost stężenia AGP w surowicy może być również jednym z mechanizmów odpowiadających za rozwój oporności na dany lek, jak to ma miejsce w przypadku Imatinibu stosowanego w leczeniu białaczki, którego zwiększone wiązanie z AGP powoduje obniżenie jego efektywnego poziomu w komórkach [36, 37]. Wzrost stężenia AGP u pacjentów zakażonych HIV może skutkować zwiększeniem wiązania i tym samym obniżeniem skuteczności inhibitorów proteazy ważnego

Tabela 2. Wiązanie (%) leków do albuminy i AGP surowicy krwi ludzkiej w zależności od stężenia białka w roztworze w badaniach *in vitro* [35]

Lek	Stężenie AGP (g/L)			Stężenie albuminy (g/L)		
	2,0	1,2	0,6	40,0	30,0	20,0
Lidocainum	46%	37%	7%	23%	18%	14%
Phenytoinum	23%	17%	8%	76%	71%	62%

składnika mieszanek stosowanych w terapii anty-retrowirusowej. W badaniach *in vitro* wykazano, że inhibicyjny wpływ inhibitorów proteazy na replikację dzikich typów i mutantów wirusów HIV-1 był zniesiony po dodaniu AGP [38, 39].

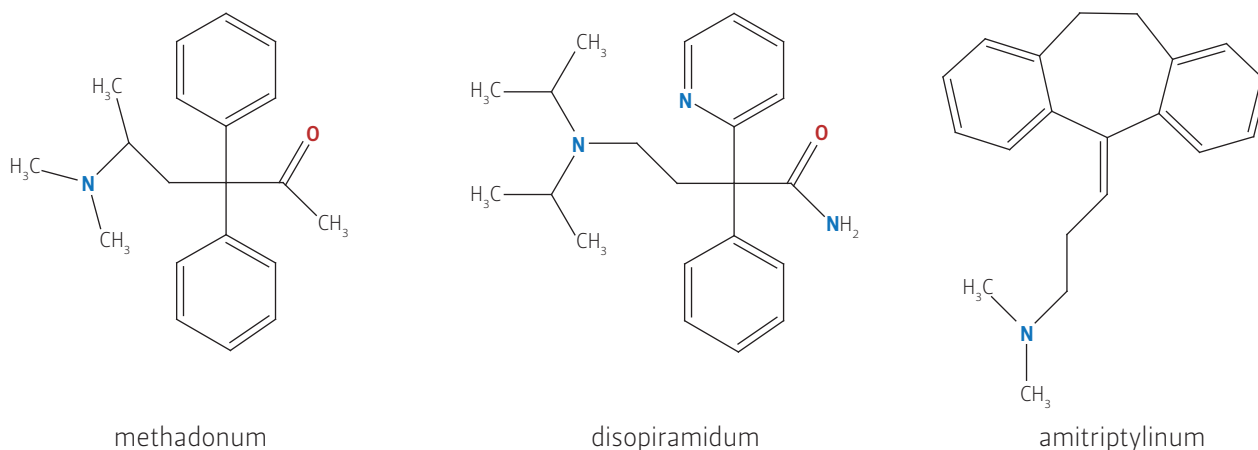
Większość leków wiążących się z AGP nie wykazuje selektywności względem określonego wariantu genetycznego, jednak w licznych badaniach wykazano, że niektóre leki wiążą się wyłącznie z wariantem ORM2 A lub z wariantem ORM1 F*S (tabela 3). Stąd genetyczny polimorfizm AGP w obrębie populacji może być odpowiedzialny za indywidualne różnice w powinowactwie do danego leku, dla którego AGP jest białkiem transportującym [40]. Badania prowadzone przez Li i wsp. w populacji w rejonie Nanjing (Chiny) w grupie zdrowych ochotników z różnymi fenotypami ORM1 (heterozygota ORM1 F*S oraz homozygoty ORM1 F i ORM1 S) wykazały, że stężenie wolnej postaci chinidyny (lek przeciwartymiczny) w osoczu było 2-krotnie większe u osób z fenotypem ORM1 F w odniesieniu do pozostałych dwóch grup [41]. Warto podkreślić jest także, że leki, które wiążą się selektywnie do wariantu ORM2 A wykazują strukturalne podobieństwo, a mianowicie zawierają III-rzędową grupę aminową i co najmniej dwa pierścienie aromatyczne (rycina 3). Takiej zależności nie stwierdzono w przypadku leków wykazujących wysokie powinowactwo do wariantu ORM1 F*S lub wiążących się do obu wariantów [40]. Potwierdzono również ograniczone przechodzenie z krwi do mózgu leków wiążących się do wariantu ORM2 A w sytuacji, kiedy wariant ten jest dominujący i wyłącznie zaangażowany w wiązanie leku. Przeciwnie, leki które wiążą się wyłącznie lub częściowo do ORM1 łatwo pokonują barierę krew-mózg [42]. Warianty AGP mogą wykazywać również stereoselektywność w wiązaniu niektórych leków przyjmowanych w postaci racematu (mieszanina (+)-(R) i (-)-(S) enancjomeru). (-)-(S) enancjomery warfaryny i acenokumarolu wykazują około 2-krotnie większe powinowactwo do wariantu ORM1 F*S aniżeli (+)-(R) enancjomery [6, 43, 44]. Wiążąca stereoselektywność została również wykazana dla (-)-(S) enancjomeru propranololu, co jest o tyle istotne, że ta forma enancjomeru jest 100 razy bardziej aktywna aniżeli (+)-(R) propranolol [45].

Leki wiązane są wyłącznie do rdzenia białkowego. Heterogeniczność części cukrowej, która jest ważna dla pełnienia przez AGP różnych funkcji biologicznych nie wpływa na proces wiązania leków. Ponadto, reszty cukrowe znajdujące się na powierzchni białka (rycina 2B) nie są zasocjowane z miejscem wiążącym i nie wpływają na jego strukturę [2, 46, 47]. Miejsce wiążące dla ligandów, niezależnie od wariantu genetycznego AGP, znajduje się wewnątrz struktury β -baryłki, natomiast budowa

Tabela 3. Powinowactwo wybranych leków do wariantów genetycznych AGP [40]

Lek	K_d (L·mol ⁻¹)		$\frac{K_d \text{ ORM2 A}}{K_d \text{ ORM1 F*S}}$
	ORM2 A	ORM1 F*S	
Lek o charakterze zasadowym (ładunek dodatni w fizjologicznym pH surowicy krwi)			
Narkotyczny przeciwbólowy			
Methadonum	++	-	-
Przeciwhistaminowy			
Cetirizinum	+	+	1
Diphenhydraminum	++	+	8,2
Promethazinum	++	+	9
Przeciwartymiczny, znieczulający miejscowo			
Lidocainum	+	+	2
Przeciwartymiczny			
Disopyramidum	+++	-	-
Propafenonum	+++	++	15,4
Quinidinum	++	++	0,9
Obniżający ciśnienie			
Prazosinum	+	++	0,17
Propranololum (β -adrenolityk)	++	++	1,2
(S)-Propranololum	++	++	1,3
(R)-Propranololum	+	++	0,6
Rozszerzający naczynia wieńcowe			
Dipyridamolium	++	+++	0,06
Psychoanaleptyk (nieselektywny inhibitor wychwytu zwrotnego monoamin)			
Amitriptylinum	+++	+	45,5
Clomipraminum	++	++	2,5
Desipraminum	++	+	11,7
Imipraminum	++	+	3,4
Nortryptylinum	++	+	27,2
Psychotropowy (pochodna fenotiazyny lub benzodiazepiny)			
Chlorpromazinum	++	++	1
Thioridazinum	+++	+++	0,7
Diazepamum	+	+	1,5
Lek o charakterze kwasowym (ładunek ujemny w fizjologicznym pH surowicy krwi)			
Przeciwwkrzepowy (z grupy kumaryny)			
Warfarinum	-	+++	-
Lek o charakterze obojętnym (ładunek obojętny w fizjologicznym pH surowicy krwi)			
Hormon, progestagen			
Progesteronum	++	++	1,1
Obniżający ciśnienie (antagonista wapnia)			
Isradipinum	++	++	1,1

Objaśnienia: K_d stała asocjacji leku do białka; + $K_d > 1 \times 10^4$ L·mol⁻¹; ++ $K_d > 1 \times 10^5$ L·mol⁻¹; +++ $K_d > 1 \times 10^6$ L·mol⁻¹; - nieoznaczona



Rycina 3. Chemiczne struktury leków o charakterze zasadowym

miejsca wiążącego wynika z I-rzędowej struktury wariantu ORM1 i ORM2. Obecność określonych reszt aminokwasowych w tych miejscach tłumaczy zdolność wiązania ligandów o różnym charakterze chemicznym i odpowiada za rodzaj utworzonych oddziaływań (steryczne, elektrostatyczne i wiązania wodorowe) podczas powstawania kompleksu lek-białko. Istotny dla procesu wiązania jest charakter chemiczny leków; cząsteczki leków o charakterze zasadowym w roztworze surowicy o pH 7,4 mają ładunek dodatni, a cząsteczki leków o charakterze kwasowym przy tym samym pH mogą być częściowo lub całkowicie zdysocjowane (tabela 3) [9, 32, 34, 40].

W wiązaniu leków z AGP biorą udział różne reszty aminokwasowe miejsca wiążącego. Reszty His97 i His100 zaangażowane są w wiązanie warfaryny i propranololu [19], reszty Trp25 i Trp160 w wiązanie progesteronu [25], reszty od Tyr91 do Arg105 w wiązanie flunitrazepamu [48]. Przyjmuje się więc, że trzy regiony w sekwencji aminokwasów są odpowiedzialne za wiązanie leków: region w sąsiedztwie reszty Trp25, His100 oraz Trp160. Sekwencja reszt w sąsiedztwie pozycji 25 i 160 jest wysoce konserwatywna w obu wariantach i dlatego, chociaż obie reszty są ważne dla wiązania ligandów, nie są odpowiedzialne za wiązanie specyficzne. Ponieważ najwięcej różnic w łańcuchu polipeptydowym występuje w regionie obejmującym resztę w pozycji 100, uważa się że ten region jest odpowiedzialny za selektywne wiązanie leków w obu wariantach. Hydrofobowa część miejsca wiążącego (kieszeni) w wariantcie ORM1 F*S utworzona jest przez 19 reszt aminokwasowych w następujących pozycjach: Tyr27, Phe32, Lys39, Ile44, Gln45, Ala46, Phe48, Tyr65, Thr77, Arg90, Val92, Gly93, Glu96, Met111, Asn121, Gly123, Leu124 i Tyr127 [43]. Reszty w tych samych pozycjach tworzą miejsce wiążące w wariantcie ORM2 A,

z tą różnicą, że w pozycji 77 znajduje się seryna (Ser) i w pozycji 92 kwas glutaminowy (Glu). Również reszty aminokwasowe w pozycji 98 i 115 tworzące wejście do hydrofobowej kieszeni różnią się w dwóch wariantach. W wariantcie ORM1 F*S są to Phe98/Asp115, natomiast w wariantcie ORM2 A są to Val98/Tyr115. Różnice te w istotny sposób naruszają rozmiar i hydrofobowy charakter kieszeni, czyniąc kieszeń w wariantcie A mniejszą i bardziej hydrofobową w porównaniu do F*S. Szczegółowe badania dotyczące specyficznego wiązania warfaryny i propafenonu do AGP wykazały, że w wiązanie warfaryny zaangażowane były reszty His97, His100 i Trp122 w wariantcie ORM1 F*S, a w wiązanie propafenonu reszta Glu92, His100 i Trp122. Powstała więc hipoteza, że reszty w pozycji 92 mogą pełnić kluczową rolę w selektywnym wiązaniu propafenonu i innych leków o charakterze zasadowym do wariantu ORM2 A oraz warfaryny i innych leków o charakterze kwasowym do wariantu ORM1 F*S (nishi). Kation amoniowy w cząsteczce zasadowego propafenonu może tworzyć wiązanie jonowe z anionem karboksylanowym reszty Glu92, natomiast anion warfaryny może tworzyć wiązanie jon-jon z atomem azotu w pierścieniu imidazolowym reszty histydynylowej (His97 i His100) obdarzonym ładunkiem dodatnim [49]. Możliwe jest również, że mniejszy rozmiar kieszeni w wariantcie ORM2 A może być przeszkodą steryczną dla wiązania cząsteczek kumaryny o dużej objętości molekularnej [2, 34, 43].

Podsumowanie

Biorąc pod uwagę fakt wysokiego powinowactwa niektórych zasadowych leków (np. amitriptylina, imipramina, metadon) wyłącznie do wariantu ORM2 A oraz leków o charakterze kwasowym (np. warfaryna) wyłącznie do wariantu ORM1 F i/lub S,

należy uznać, że ludzkie AGP ma co najmniej dwa oddzielne miejsca wiążące dla swoich ligandów: jedno przypisane wariantowi ORM2 i jedno przypisane wariantowi ORM1. Zatem funkcjonalne różnice pomiędzy genetycznymi wariantami AGP mogą tłumaczyć występujące indywidualnie uwarunkowane genetycznie, różnice w działaniu terapeutycznym niektórych leków, a nawet brak efektywności leków podawanych w normalnej terapeutycznej dawce. Ponadto obserwowane w przebiegu różnych stanów chorobowych zwiększone stężenie AGP i zmiana ekspresji wariantów genetycznych prowadząca do zmiany w proporcji pomiędzy ORM1 i ORM2 może być odpowiedzialna za zmienioną farmakokinetykę i farmakodynamikę niektórych leków.

Otrzymano: 2013.11.13 · Zaakceptowano: 2013.12.02

Piśmiennictwo

- Lindup W.E., Orme M.C.: Plasma protein binding of drugs. *Br. Med. J.* 1981, 282: 212–214.
- Otagiri M.: A molecular functional study on the interactions of drugs with plasma proteins. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2005, 20(5): 309–323.
- Hervé F., Urien S., Albengres E., Duché J.C., Tillement J.P.: Drug binding in plasma. A summary of recent trends in the study of drug and hormone binding. *Clin. Pharmacokinet.* 1994, 26(1): 44–58.
- Koj A.: Białka ostrej fazy – po 25 latach. *Diagn. Lab.* 2010, 46(1): 7–14.
- Hochepped T., Berger F.G., Baumann H., Libert C.: α_1 -acid glycoprotein: an acute phase protein with inflammatory and immunomodulating properties. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003, 14: 25–34.
- Israilli Z.H., Dayton P.G.: Human alpha-1-glycoprotein and its interactions with drugs. *Drug Metab. Rev.* 2001, 33(2): 161–235.
- Koj A.: Reakcja ostrej fazy i klasyfikacja białek ostrej fazy. *Diagn. Lab.* 1985, 21(6): 261–266.
- Koj A.: Definition and classification of acute phase proteins. W: Gordon A.H., Koj A. red. *The acute phase response to injury and infection.* Amsterdam, New York, Oxford: Elsevier 1985, 139–144.
- Kremer J.M.H., Wilting J., Janssen L.H.M.: Drug binding to human alpha-1-acid glycoprotein in health and disease. *Pharmacol. Rev.* 2009, 40(1): 1–47.
- Markuszewski J., Wierusz-Kozłowska M., Woźniak W., Leśniewska K., Sobieska M.: Odpowiedź ostrej fazy po endoprotezoplastyce stawu biodrowego i w aseptycznym obłuzowaniu implantu. *Chir. Narz. Ruchu Ortop.* 2007, 72(5): 305–309.
- Kuras M., Kukula J., Sokalski J., Sołkiewicz E.: Zmiany stężeń białek ostrej fazy po zabiegach chirurgicznych – przegląd piśmiennictwa. *Dental Forum* 2006, 34(1): 69–73.
- Groblewska M., Mroczko B., Szmítowski M.: Białka surowicy – przydatność kliniczna oznaczenia i rozdziału elektroforetycznego w przebiegu różnych chorób. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2003, CIX, 6(6): 641–650.
- Fournier T., Medjoubi N.N., Porquet D.: Alpha-1-acid glycoprotein. *Biochim. Biophys. Acta* 2000, 1482: 157–171.
- Imre T., Schlosser G., Pocsfalvi G., Siciliano R., Molnár-Szöllösi E., Kremmer T., Malorni A., Vékey K.: Glycosylation site analysis of human alpha-1-acid glycoprotein (AGP) by capillary liquid chromatography – electrospray mass spectrometry. *J. Mass. Spectrom.* 2005, 40: 1472–1483.
- Dente L., Pizza M.G., Metspalu A., Cortese R.: Structure and expression of the genes coding for human alpha 1-acid glycoprotein. *EMBO J.* 1987, 6: 2289–2296.
- Eap C.B., Cuendet C., Baumann P.: Orosomucoid (alpha-1-acid glycoprotein) phenotyping by use of immobilized pH gradients with 8 M urea and immunoblotting. A new variant encountered in a population study. *Hum. Genet.* 1988, 80: 183–185.
- Budai L., Ozohanics O., Ludányi K., Drahos L., Kremmer T., Krenyecz J., Vékey K.: Investigation of genetic variants of α_1 acid glycoprotein by ultra-performance liquid chromatography–mass spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem.* 2009, 393: 991–998.
- Cerri N., De Ferrari F.: Genetic polymorphism of orosomucoid (ORM1 and ORM2) in Lombardy (Italy). *Int. J. Leg. Med.* 1992, 104: 325–328.
- Nishi K., Ueno M., Murakami Y., Fukunaga N., Akuta T., Kadowaki D., Watanabe H., Suenaga A., Maruyama T., Otagiri M.: A site-directed mutagenesis study of drug-binding selectivity in genetic variants of human α_1 -acid glycoprotein. *J. Pharm. Sci.* 2009, 98(11): 4316–4326.
- Tokita K., Schmid K.: Variants of alpha-1-acid glycoprotein. *Nature* 1963, 200: 266.
- Hervé F., Gomas E., Duché J.C., Tillement J.P.: Evidence for differences in the binding of drugs to the two main genetic variants of human α_1 -acid glycoprotein. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1993, 36: 241–249.
- Duché J.C., Hervé F., Tillement J.P.: Study of the expression of the genetic variants of human α_1 -acid glycoprotein in healthy subjects using isoelectric focusing and immunoblotting. *J. Chromatogr. B* 1998, 715: 103–109.
- Yuasa I., Umetsu K., Vogt U., Nakamura H., Nanba E., Tamaki N., Iriyama, Y.: Human orosomucoid polymorphism: molecular basis of the three common ORM1 alleles, ORM1*F1, ORM1*F2, and ORM1*S. *Hum. Genet.* 1997, 99(3): 393–398.
- Zsila F., Mady G.: Biliverdin is the endogenous ligand of human serum α_1 -acid glycoprotein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008, 372: 503–507.
- Kopecký V. Jr., Ettrich R., Hofbauerová K., Baumruk V.: Structure of human α_1 -acid glycoprotein and its high-affinity binding site. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003, 300: 41–46.
- PDB ID: 3kq0; Crystal structure of human alpha 1 acid glycoprotein. RCSB, Research Collaboratory for Structural Bioinformatics. Protein Data Bank. An Information Portal to Biological Macromolecular Structures <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do> (stan z 01.05.2013).
- Korczyńska I., Hrycaj P., Łącki J.K.: Białka ostrej fazy we współczesnej diagnostyce medycznej. *Post. Nauk Med.* 2011, 2: 3–10.
- Chłodzińska A., Chrostek L., Cylwik B.: Zaburzenia glikozylacji białek w chorobach reumatycznych. *Pol. Merk. Lek.* 2012, XXXIII, 194: 112–116.
- Chrostek L., Cylwik B.: Zaburzenia w glikozylacji białek w chorobach wątroby. *Pol. Merk. Lek.* 2011, XXXI, 181: 60–64.
- Pawlaczyk K., Sobieska M., Gabriel M.: Wpływ krótko- i długotrwałego wzrostu ciśnienia tętniczego na profil uwalniania białek ostrej fazy. *Arterial Hypertension* 2002, 6(4): 285–290.
- Raynes J.: Variations in the relative proportions of microheterogeneous forms of plasma glycoproteins in pregnancy and disease. *Biomed. Pharmacother.* 1982; 36(2): 77–86.
- Hervé F., Duché J.C., d'Athis P., Marché C., Barré J., Tillement J.P.: Binding of disopyramide, methadone, dipyrindamole, chlorpromazine, lignocaine and progesterone to the two main genetic variants of human alpha 1-acid glycoprotein: evidence for drug-binding differences between the variants and for the presence of two separate drug-binding sites on alpha 1-acid glycoprotein. *Pharmacogenetics* 1996, 6(5): 403–415.
- Urien S., Albengres E., Zini R., Tillement J.P.: Evidence for binding of certain acidic drugs to α_1 -acid glycoprotein. *Biochem. Pharmacol.* 1982, 31(22): 3687–3689.
- Maruyama T., Furue M.A., Hibino S., Otagiri M.: Comparative study of interaction mode of diazepam with human serum albumin and alpha 1-acid glycoprotein. *J. Pharm. Sci.* 1992, 81: 16–20.
- Bailey D.N., Briggs J.R.: The binding of selected therapeutic drugs to human serum α_1 -acid glycoprotein and to human serum albumin *in vitro*. *Ther. Drug Monit.* 2004, 26(1): 40–43.
- Gambacorti-Passerini C., Zucchetti M., Russo D., Frapolli R., Verga M., Bungaro S., Tornaghi L., Rossi F., Pioltelli P., Pogliani E., Alberti D., Corneo G., D'Incalci M.: α_1 -acid glycoprotein binds to imatinib (STI571) and substantially alters its pharmacokinetics in chronic myeloid leukemia patients. *Clin. Cancer Res.* 2003, 9: 625–632.
- Fitos I., Visy J., Zsila F., Mady G., Simonyi M.: Selective binding of imatinib to the genetic variants of human α_1 -acid glycoprotein. *Biochim. Biophys. Acta* 2006, 1760(11): 1704–1712.
- Bilello J.A., Bilello P.A., Prichard M., Robins T., Drusano G.L.: Reduction of the *in vitro* activity of A-77003, an inhibitor of human immunodeficiency virus protease, by human serum alpha 1-acid glycoprotein. *J. Infect. Dis.* 1995, 171(3): 546–551.
- Barry M., Gibbons S., Back D., Mulcahy F.: Protease inhibitors in patients with HIV disease. Clinically important pharmacokinetic considerations. *Clin. Pharmacokinet.* 1997, 32(3): 194–209.
- Hervé F., Caron G., Duché J.-C., Gaillard P., Rahman N.A., Tsantili-Kakoulidou A., Cerrupt P.-A., d'Athis P., Tillement J.-P., Testa B.: Ligand specificity of the genetic variants of human α_1 -acid glycoprotein: generation of a three-dimensional quantitative structure-activity relationship model for drug binding to the A variant. *Mol. Pharmacol.* 1998, 54: 129–138.

41. Li J.H., Xu J.Q., Cao X.M., Ni L., Li Y., Zhuang Y.Y., Gong J.B.: Influence of the ORM1 phenotypes on serum unbound concentration and protein binding of quinidine. *Clin. Chim. Acta* 2002, 317(1-2): 85-92.
42. Jolliet-Riant P., Boukef M.F., Duché J.C., Simon N., Tillement J.P.: The genetic variant a of human alpha 1-acid glycoprotein limits the blood to brain transfer of drugs it binds. *Life Sci.* 1998, 62(14): PL219-PL226.
43. Hazai E., Visy J., Fitos I., Bikádi Z., Simonyi M.: Selective binding of coumarin enantiomers to human α_1 -acid glycoprotein genetic variants. *Bioorg. Med. Chem.* 2006, 14(6): 1959-1965.
44. Zsila F.: Overlapping ligand specificity of P-glycoprotein and serum α_1 -acid glycoprotein: evidences and potential implications. *Curr. Drug Metab.* 2007, 8(6): 563-593.
45. Imamura H., Komori T., Ismail A., Suenaga A., Otagiri M.: Stereoselective protein binding of alprenolol in the renal diseased state. *Chirality* 2002, 14(7): 599-603.
46. Zsila F., Fitos I., Bencze G., Kéri G., Órfi L.: Determination of human serum α_1 -acid glycoprotein and albumin binding of various marketed and preclinical kinase inhibitors. *Curr. Med. Chem.* 2009, 16(16): 1964-1977.
47. Albani J.R.: Progesterone binding to the tryptophan residues of human α_1 -acid glycoprotein. *Carbohydr. Res.* 2006, 341(15): 2557-2564.
48. Chuang V.T., Hijioka M., Katsuki M., Nishi K., Hara T., Kaneko K., Ueno M., Kuniyasu A., Nakayama H., Otagiri M.: Characterization of benzodiazepine binding site on human α_1 -acid glycoprotein using flunitrazepam as a photolabeling agent. *Biochim. Biophys. Acta* 2005, 1725: 385-393.
49. Urien S., Brée F., Testa B., Tillement J.P.: pH-dependence of warfarin binding to alpha 1-acid glycoprotein (orosomucoïd). *Biochem. J.* 1993, 289: 767-770.