

Roczniki Naukowe

Wrocławskiego Oddziału PTFarm



☛ **Zeszyt nr 1** ☛

**Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne
Oddział Wrocławski**

**Roczniki Naukowe
Wrocławskiego Oddziału
PTFarm**

NR 1

Wrocław 1996

Wstęp

Chciałbym z przyjemnością przekazać Członkom Wrocławskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego pierwszy egzemplarz zbioru referatów wygłoszonych na posiedzeniach naukowych.

Publikacja ta finansowana ze składek zostanie udostępniona Członkom Oddziału.

Obecny zeszyt zawiera referaty wygłoszone na posiedzeniach Oddziału i Sekcji w ostatnim okresie, a następne zeszyty będą wydawane w cyklu rocznym.

Edycja ta ma na celu utrwalenie działalności naukowej naszego Oddziału, pozwoli także na śledzenie referowanych postępów z nauk farmaceutycznych Członkom regionu.

Prezes Zarządu Oddziału
prof. dr hab. Aleksander A. Kubis

Farmaceutyczno-Chemiczna Spółdzielnia Pracy

L • A • B • O • R

założona w 1948 r.

51-162 Wrocław, ul. Długosza 49, tel./fax (071) 253-085 (6)

produkuje:

- substancje farmaceutyczne (synteza)

- leki gotowe:

Chloropernazinum tabl. 0,01 g

Heptaminol tabl. 0,15 g

Nefrecil tabl. 0,1 g

Pernazinum tabl. 0,025 g i 0,1 g

Sal Carolinum tabl. musujące 0,32 g

- preparat diagnostyczny Acidan

Farmacja Polska

DWUTYGODNIK

Zachęcamy do prenumeraty dwutygodnika Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego „Farmacja Polska”, najstarszego czasopisma poświęconego naukowym i zawodowym problemom farmacji. Wśród wydawanych obecnie czasopism farmaceutycznych „Farmacja Polska” jest jedynym systematycznie publikującym artykuły służące stałemu doskonaleniu, których autorami są starannie dobrani specjaliści w danych dziedzinach.

W „Farmacji Polskiej” znajdziecie Państwo artykuły z zakresu postępów w technologii postaci leku, biofarmacji, terapii monitorowanej, a także poświęcone historii farmacji, sprawom zawodowym, informacje o życiu naukowym w kraju i za granicą oraz kronikę Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego.

Stałym dodatkiem do „Farmacji Polskiej” jest biuletyn „Od Krajowego Inspektora Farmaceutycznego”, zawierający między innymi wykazy hurtowni farmaceutycznych, urzędowe wykazy nowozarejestrowanych leków i ważniejsze decyzje Krajowego Inspektora Farmaceutycznego.

*Prenumeratę „Farmacji Polskiej” można uzyskać wpłacając w dowolnym banku lub urzędzie pocztowym kwotę **156,0 zł** na rachunek bankowy: **Bank Gdański IV O/W-wa Nr 300009-18803-131**. Okres prenumeraty obejmuje rok kalendarzowy od 1 stycznia do 31 grudnia i Prenumeratorzy otrzymują cały rocznik bez względu na datę dokonania wpłaty.*

BIOTRAKSON®

CEFTRIAKSON

Producent



INSTYTUT
BIOTECHNOLOGII
I ANTYBIOTYKÓW



Cefalosporyna
III generacji
o przedłużonym
działaniu
stosowana
raz na dobę

DO LECZNICTWA
ZAMKNIĘTEGO
I KONTYNUACJI
LECZENIA POSZPITALNEGO

BIOTRAKSON 1 g (ceftriaksone) – cefalosporyna III generacji o bardzo szerokim spektrum działania przeciwbakteryjnego, przeznaczona do podawania dobowego i domięśniowego. **Wskazania:** zakażenia dolnych dróg oddychawczych, zakażenia w obrębie jamy brzusznej i miednicy małej, zakażenia układu moczowo-płciowego, tętniak, posocznica, zwichnięcia kręgosłupa i stawów, zapalenie opon mózgowych, zakażenia skóry i tkanek miękkich oraz profilaktyka w zabiegach operacyjnych. **Typowe dawkowanie:** noworodki nie więcej niż 50 mg/kg masy ciała w 2-3 dawkach; niemowlęta i dzieci od 25 do 80 mg/kg masy ciała; dzieci od 12-go roku życia i dorośli zwykłe 1g/dobę, zakażenia bardzo ciężkie max. 4g/dobę w 2 dawkach. **Działania niepożądane:** bardzo rzadko zakażenia ze strony przewodu pokarmowego (biegunka, nudności, wymioty), miejscowe oddziaływanie (wypływy, zapalenie skóry, świąd, twardnienie, zmiany w otoczeniu kłwi). **Środki ostrożności:** Nie stosować u pacjentów uczulonych na cefalosporyny. W przypadku nadwrażliwości na penicyliny antybiotyk należy podawać bardzo ostrożnie ze względu na możliwość reakcji krzyżowej. Ceftriaksone w ciąży stosować tylko w poważnym trymieście I i w okresie karmienia.

Informacje o leku udziela Instytut Biotechnologii i Antybiotyków, 02-515 Warszawa, ul. Świralskiego 5, tel. (0-22) 49-60-51 w. 254

Dystrybutor

HURTOWNIA LEKÓW
Macierzysz k/Warszawy
tel. (0-22) 722-32-84(87)

spółka z o.o.




Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne JELFA SA

producent leków przeciwzapalnych, hormonalnych, psychotropowych,
wielowitaminowych, organopreparatów, cytostatyków, kardiologicznych, stomatologicznych
– przedstawia niektóre z nich, których produkcja została ostatnio uruchomiona.

CIMETIDINE płyn do wstrzykiwań 200 mg/2 ml
Wskazany w chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy. Lek przeznaczony dla pacjentów hospitalizowanych oraz chorych, którzy nie mogą przyjmować formy doustnej.

CYTRIBIN tabletki powlekane
Tri-potassium dicitrato bismuthate.
Działa bakteriobójczo wobec *Helicobacter pylori*. Stosowany w leczeniu owrzodzeń trawiennych.

FAMOTIDINE tabletki powlekane 40 mg
Lek przeciwwrzodowy z grupy antagonistów receptorów histaminowych H_2 . Hamuje podstawowe i stymulowane wydzielanie kwasu żołądkowego i pepsyny. Tabletka posiada rowek umożliwiający dzielenie w przypadku wskazań do dawkowania leku po 20 mg.

HEPAREGEN tabletki 100 mg
Timonac. (na licencji firmy SYNTEX)
Uzupełniające leczenie ostrych i przewlekłych schorzeń wątroby o różnej etiologii jak choroby infekcyjne i toksyczne uszkodzenie.

CAPTOPRIL tabletki 12,5 mg; 25 mg; 50 mg
Inhibitor konwertazy angiotensyny.
Wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego i niewydolności krążenia.

SALDIAM krem 10%
Diethylaminum salicylicum.
Działa przeciwzapalnie i przeciwbólowo. Usuwa lub zmniejsza ból towarzyszące schorzeniom narządu ruchu.

DEPO-MEDROL zawiesina do wstrzykiwań 40 mg/1 ml
(na licencji firmy UPJOHN - Belgia)
Zawiera octan metyloprednizolonu. Posiada silne i przedłużone działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne i przeciwalergiczne. Stosowany w leczeniu stanów wymagających terapii kortykosterydowej.

METRONIDAZOL maść stomatologiczna 10%
Wskazany w leczeniu zgorzeli miazgi, w zaawansowanych postaciach zapalenia przyzębia, w ropniach przyzębnych, we wrzodziejącym zapaleniu dziąseł.

METRONIDAZOL krem 1%, żel 1%
Do stosowania miejscowego w dermatologii. Wskazany w leczeniu trądzika różowatego - również posterydowego, w wyprysku łojotokowym, w mieszanych zakażeniach bakteryjnych skóry twarzy, w *dermatitis perioralis*.

VRATIZOLIN krem 3%
Denotivir.
Działa przeciwwirusowo, przeciwbakteryjnie i przeciwzapalnie. Stosowany miejscowo w dermatologii.





WROCŁAWSKIE ZAKŁADY ZIELARSKIE

Herbapol SA

p r o p o n u j ą

nowy ziołowy syrop dla dzieci od 3 lat oraz dorosłych zwiększający odporność organizmu dzięki zawartości soku z jeżówki purpurowej, skuteczny w leczeniu nieżytów górnych dróg oddechowych i oskrzeli, łagodzący kaszel.

ECHINSAL®

Dawkowanie:

- * dzieci od 3 lat do 6 lat
 - wg wskazań lekarza
- * dzieci powyżej 6 lat
 - 3-4 razy dziennie po 1 łyżeczce od herbaty.
- * dorośli
 - 3-4 razy dziennie po 1 łyżce stołowej

Działań niepożądanych:
nie stwierdzono.

Opakowanie:
125 g



50-951 WROCŁAW, ul. Św. Mikołaja 65/68

ambroksol

syrop

o smaku malinowym

15 mg/5 ml

**LEK WYKRZTUŚNY I MUKOLITYCZNY
STOSOWANY
W OSTRYCH I PRZEWLEKŁYCH
SCHORZENIACH DRÓG ODDECHOWYCH**

M.Z. i O.S. Zezw. nr 5697

Flakon 150 ml

SKŁAD:

AMBROXOL HYDROCHLORICUM 0,3 g

SORBITOL 70% 50,0 g

**-HYDROXYBENZOICUM METHYLUM, P-HYDROXYBENZOICUM PROPYLUM;
BASIS ET CORRIGENTIA ad 100,0 ml**



Wpływ promieni ultrafioletowych na organizm ludzki i środki ochronne

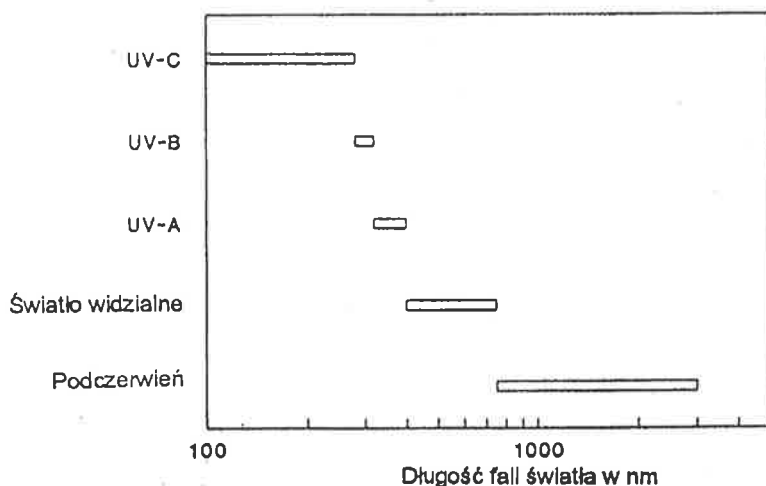
Szeroko rozpowszechniony zwyczaj korzystanie z kąpeli słonecznych jest na ogół postrzegany od strony jego pozytywnych efektów, głównie w formie opalenizny.

Dermatolodzy natomiast od dawna zwracali uwagę na mogące się pojawić ujemne skutki związane z nadmierną ekspozycją na promieniowanie słoneczne, a obecnie ten problem jest coraz mocniej akcentowany.

Ujemnym skutkom działania promieni słonecznych można zapobiegać przez stosowanie środków ochronnych w postaci kremów zawierających substancje pochłaniające lub odbijające promieniowanie słoneczne.

Za powstanie opalenizny jest odpowiedzialny tylko niewielki wycinek promieniowania ultrafioletowego oznaczonego skrótem UV-B. Ten wycinek promieniowania słonecznego jest również odpowiedzialny za bezpośrednie ujemne skutki opalania oraz za skutki pojawiające się z opóźnieniem.

Z docierającego do ziemi promieniowania słonecznego, którego rozkład długości fal przedstawiono na ryc. 1 wyodrębnia się promieniowanie ultrafioletowe o długości fali od 295-400 nm. Ze



Ryc. 1. Rozkład długości fal światła słonecznego.

względnie na swoją aktywność biologiczną, promieniowanie to dzieli się na następujące zakresy:

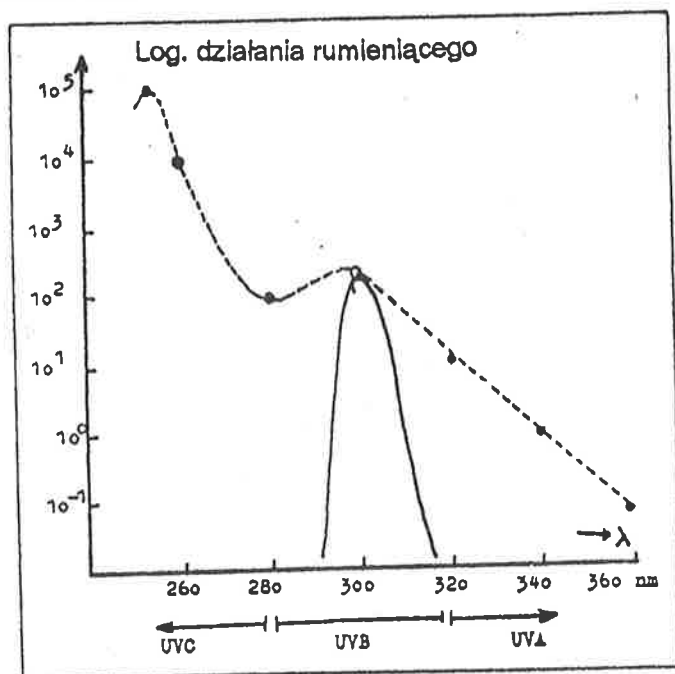
UV-C > 295 nm

UV-B 295-320 nm

UV-A₂ 320-340 nm

UV-A₁ 340-400 nm

Promieniowanie UV-C dociera do powierzchni Ziemi w nieznacznych ilościach. Ten zakres promieniowania ultrafioletowego jest absorbowany przez otaczającą Ziemię warstwę ozonową. Toteż jego oddziaływanie na organizm ludzki w warunkach naturalnych nie jest brane pod uwagę. Ryc. 2 przedstawia względne działanie rumieniące promieni UV-C w przypadku gdyby ten za-



Ryc. 2. Działanie rumieniotwórcze poszczególnych zakresów widma słonecznego w zakresie UV.

----- Relatywne działanie rumieniotwórcze
 ————— Rzeczywiste działanie rumieniotwórcze

kres promieniowania docierał do powierzchni Ziemi. Promieniowanie ultrafioletowe wchodzące w zakres promieniowania UV-C jest wytwarzane w lampach bakteriobójczych. Szkodliwość tego promieniowania dla organizmu ludzkiego jest widoczna z załączonej ryciny.

Dla zdrowia ludzkiego największe znaczenie ma promieniowanie słoneczne w zakresie UV-B ryc. 2. Promieniowanie UV-B jest odpowiedzialne za wystąpienie rumienia na skórze oraz oparzenia słonecznego.

Najintensywniejsze działanie rumieniące wywiera promieniowanie o długości fali 297 nm. Wraz ze wzrostem jak i obniżeniem długości fali, jego właściwości rumieniące na skórę maleją a na granicy między UV-B i UV-A₂ następuje gwałtowny spadek właściwości rumieniących na skórę.

W zakresie promieniowania UV-A₂ istnieje teoretyczna możliwość wystąpienia rumienia na skórze ale tylko pod wpływem dużych dawek nie występujących w promieniowaniu przy powierzchni Ziemi, nie ma więc istotnego znaczenia rumieniącego. Przypisuje się temu zakresowi promieniowania wpływ na skutki występujące z opóźnieniem czyli na tzw. odległe starzenie się skóry.

Zakres promieniowania UV-A₁ jest według dotychczasowego stanu badań nieszkodliwy, jego działanie rumieniące na skórę jest znikome.

Mechanizm działania promieni UV-B

Fotony promieni UV-B przenikające przez naskórek wywołują w komórce zmiany na poziomie molekularnym gdyż są absorbowane przez zasady pirymidynowe. Uszkadzają kwas dezoksyrybonukleinowy w jądrach komórkowych. Pod wpływem tego promieniowania powstają dimery tymidyny, hydratacja cytozyny, pękanie łańcuchów kwasów dezoksyrybonukleinowych oraz powstają wiązania pomiędzy łańcuchami tych kwasów. Wielkość tych zmian jest zależna od dawki na-promieniowania.

Organizm ludzki wykazuje właściwości samonaprawcze dzięki czemu zmiany w kwasie dezoksyrybonukleinowym ulegają regeneracji. Jednak pojemność regeneracyjna komórki jest ograniczona do określonej dawki tego promieniowania. Po przekroczeniu pewnego progu, napromieniowana komórka nie jest zdolna usunąć powstałych uszkodzeń. Powstałe błędy w łańcuchach DNA są wtedy przekazywane na syntetyzujący się na DNA kwas RNA, który niesie błędną informację na syntetyzowane białko a szczególnie białko enzymatyczne.

Zewnętrznymi objawami tych zmian jest przyspieszone starzenie się skóry. Skóra przybiera wtedy nieestetyczny wygląd, może być również przyczyną kancerogenezy skóry. Wartość progowa dawki promieniowania od której komórka nie jest w stanie dokonać samodzielnie napraw w powstałych uszkodzeniach w kwasie dezoksyrybonukleinowym wynosi około dwóch trzecich dawki napromieniowania rumieniącego skórę. Po przekroczeniu określonej dawki promieniowania UV-B pojawia się po 2-7 godzinach zaczerwienienie skóry, w skrajnych przypadkach powstają pęcherze lub nawet nekroza skóry. Objawem rumienia jest uczucie ciepła, swędzenie i ból.

Pod wpływem promieni UV ulegają również utlenieniu nienasycone kwasy tłuszczowe występujące na skórze, w wyniku czego powstają nadtlenki wpływające niekorzystnie na skórę przyspieszając jej starzenie się.

Promieniowanie UV-B inicjuje również liczne reakcje fotochemiczne z wydzielaniem wolnych rodników. Tym produktem reakcji fotochemicznych przypisuje się szkodliwe oddziaływanie nie tylko na skórę, ale cały organizm.

Środki ochronne

Zadaniem środków ochronnych przed promieniowaniem UV jest odciążenie mechanizmów ochronnych ustroju przed tym promieniowaniem, możliwość przedłużenia czasu kąpieli słonecznych, zapobieganie lub zminimalizowanie powstawania rumienia, starzenia się skóry oraz uszko-

dzienie DNA. Rozróżnia się dwa mechanizmy działania ochronnego przed promieniowaniem UV:

- fizyczny mechanizm ochronny polegający na odbiciu względnie rozproszeniu promieniowania
- chemiczny mechanizm ochronny polegający na absorpcji energii promieniowania przez filtry chemiczne

W preparatach ochronnych działających na zasadzie odbicia promieni UV stosuje się substancje nieorganiczne takie jak tlenek cynku, tlenek żelaza, węglan wapnia, krzemiany jak talk i kaolin, pigmenty jak tlenek tytanu i inne substancje stałe.

Przy zastosowaniu w/w substancji sporządza się pasty i kremy o wysokim współczynniku ochronnym. Preparaty te chronią organizm nie tylko przed działaniem całego zakresu promieni UV ale również promieniowania widzialnego i podczerwonego. Preparaty te są widoczne na skórze i z tego względu są mało akceptowane przez użytkowników.

Ostatnio udoskonalono technologię przyrządzania tych preparatów przez zastosowanie technologii, w której zastosowano mikronizację tlenku tytanu rzędu 10-50 nm. Kremy sporządzone przy użyciu tak spreparowanego pigmentu są na skórze praktycznie niewidoczne, są transparentne. Kremy te mają szereg zalet jak:

- wysoki stopień ochronny na szerokie spektrum promieniowania
- absolutna fotostabilność, nie powstają produkty rozpadu
- nie przenoszą energii promieniowania na skórę
- nie wchłaniają się do skóry
- nie drażnią skóry i są nietoksyczne
- dobrze przylegają do skóry
- są odporne na działanie wody
- nie dają niezgodności z filtrami chemicznymi

Dzięki tym zaletom tych preparatów, należy się spodziewać szerszego ich zastosowania.

W stosowanych obecnie preparatach światłoochronnych są stosowane filtry chemiczne, które pochłaniają promieniowanie UV. Należą do nich substancja zawierające w swej cząsteczce pierścienie benzenowe oraz wiązania podwójne w podstawnikach. Zaabsorbowana energia promieniowania jest transformowana na ciepło.

W zależności od zakresu absorpcji promieniowania świetlnego rozróżnia się filtry UV-B – pochłaniające światło o zakresie długości fali 290-320 nm, filtry UV-A o zakresie 320-400 nm oraz filtry szerokok zakresowe obejmujące prawie całe widmo UV w paśmie 290-380 nm.

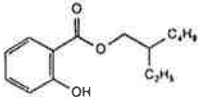
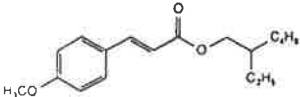
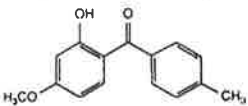
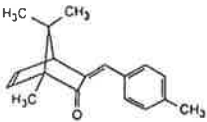
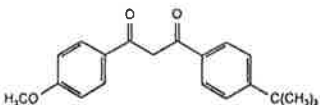
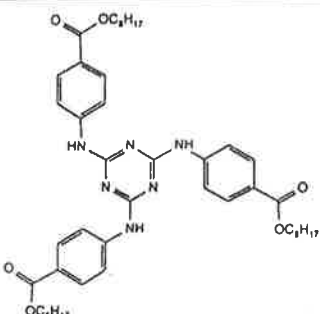
Filtry UV-B powinny wykazywać najwyższą absorpcję przy długości fali 297 nm (290-315 nm) i powinny się charakteryzować wysoką absorpcją właściwą.

Najstarszym filtrem stosowanym w kremach ochronnych przeciw promieniowaniu UV był kwas p-aminobenzoowy i jego pochodne. Obecnie znalazły zastosowanie do tego celu liczne substancje chemiczne, z pośród których dla przykładu podano kilka z nich w tab. 1.

Filtry chemiczne wykazują właściwości absorbujące światło tylko w stanie rozpuszczonym. Żeby w kremie ochronnym uzyskać roztwór tych substancji o wymaganej absorpcji, rozpuszcza się jedną lub dwie substancje w odpowiedniej fazie kremu emulsyjnego.

Istotnym zagadnieniem dotyczącym filtrów chemicznych jest ich fotostabilność. Ma to wpływ na przydatność tych substancji jako filtrów światłoochronnych. W przeciwnym wypadku krem traci swoje właściwości światłoochronne w krótkim czasie. Produkty rozkładu filtrów ochronnych mo-

Tab. 1. Przykłady niektórych substancji światłochronnych.

Budowa chemiczna	Nazwa chemiczna	Zakres absorpcji promień UV
	ester kwasu salicylowego i 2-etyloheksanolu	B
	ester kwasu 4-metoksycynamonowego i 2-etyloheksanolu	B
	2-hidroksy-4-metoksy-4-metylobenzofenon	A
	3-/4'-metylo/-bynzylideno-bornan-2-on	B
	1-/4-t-butylofenylo/-3-/4-metoksyfenylo/-propan-1,3-dion	A
	2,4,6-tri/p-2'-etyloheksyloksykarbonylo-fenyloamino/-1,35-triazyna	B

gą działać toksycznie. Ważnym zagadnieniem ostatnio podnoszonym jest wchłanianie przez skórę i dalej do krwioobiegu substancji stosowanych jako chemiczne filtry ochronne. Stwarza to zagrożenie toksykologiczne oraz zwiększa ryzyko wystąpienia alergii.

Z punktu widzenia teoretycznego najkorzystniejsze powinny być substancje wykazujące powinowactwo do warstwy rogowej skóry. Wchodząc w interakcje ze składnikami zrogowaciałego naskórka i wiążąc się z nim w sposób trwały, nie ulegałyby wchłanianiu do krwioobiegu. Jednak substancje te utrzymywałyby się na skórze aż do złuszczenia się zrogowaciałego naskórka, co następuje po 28 dniach. Dotychczas problem ten jest mało zbadany.

Aby uniknąć tych niedogodności skierowano badania w kierunku poszukiwania rozwiązań zapobiegających wchłanianiu filtrów chemicznych do skóry.

Jednym z rozwiązań jest zastosowanie liposomów z tym, że ich błona musi być tak zmodyfikowana aby się na stałe wiązała z keratynocytami w warstwie rogowej skóry. W tym celu do podwójnej membrany liposomu wbudowuje się kolagen, który zawiera lizynę i hydroksylizynę. Dodatkowo do preparatu dodaje się lizyloksydazę, dzięki której następuje wiązanie kolagenu z keratynocytami, które w swojej błonie komórkowej również zawierają te same aminokwasy. W ten sposób następuje wiązanie liposomu z warstwą rogową skóry. Zawarty w liposomach filtr chemiczny jest jakby zablokowany zapobiegając w ten sposób jego wchłanianiu do skóry. Dotychczas pojawiły się nieliczne preparaty ochronne z liposomami. Znane są inne kosmetyki zawierające liposomy jak np. kremyienne.

Odnosnie zastosowania liposomów do kremów UV ochronnych jest podnoszony problem utleniania pod wpływem światła podwójnych wiązań w kwasach tłuszczowych w fosfolipidach stanowiących składnik budowy liposomów. W wyniku utleniania powstają nadtenki wpływające na przyspieszone starzenie się skóry, które ujawnia się z opóźnieniem.

Innym rozwiązaniem problemu nad zapobieganiem wchłaniania się filtrów chemicznych do skóry są prace prowadzące do sprzęgania filtrów chemicznych z wielkodorobinowymi polimerami np. z polimetakrylenami lub polisilikonami. Polimery te ze względu na dużą cząsteczkę nie ulegają wchłanianiu przez zrogowaciały naskórek, są również fotostabilne. Ich zaletą jest również to, że wraz z usunięciem kremu ochronnego zostaną usunięte ze skóry filtry światłochronne. Chroni to użytkownika tych kremów np. przed wystąpieniem alergii.

Substancje stanowiące filtry chemiczne w kremach światłochronnych są stosowane w stężeniu kilku a nawet pięciu procent. Biorąc pod uwagę powierzchnię ciała, na którą użytkownicy tych kremów nanoszą te preparaty, daje to wyobrażenie o dawce środka światłochronnego mogącego ulec wchłonięciu.

Zagadnienie dobrych filtrów chemicznych jest obecnie zagadnieniem otwartym. Na liście krajów EWG było do 1992 r. dopuszczonych do stosowania do tego celu 6 substancji chemicznych oraz 32 substancje dopuszczone warunkowo, a ich ewentualne dalsze stosowanie będzie zależało od uzyskanych wyników badawczych.

Jako filtry chemiczne znalazły również zastosowanie niektóre wyciągi roślinne np. z *Rhus Coriaria*, *Humulus lupulus* i *Sambucus nigra*. Mimo, że wyciągi z niektórych roślin chronią skórę przed rumieniem, to jednak ich stosowanie nie jest zalecane ze względu na zmienny skład substancji aktywnych stanowiących roślinne filtry chemiczne. Z drugiej strony wyciąg jako złożona mieszanina stanowi trudny problem do oceny trwałości tych składników w warunkach nasłonecznienia słonecznego.

Nowe badania nad filrami chemicznymi idą w kierunku preparatów ochronnych zawierających obok filtrów UV równocześnie tzw. zmiatacze wolnych rodników, które powstają w czasie reakcji fotochemicznych, którym ulegają fosfolipidy skóry.

Współczynnik ochrony przeciwsłonecznej

Skuteczność ochrony przed promieniowaniem UV zależy od rodzaju substancji chemicznej czyli jej ekstynkcji właściwej oraz stężenia tej substancji w preparacie ochronnym. Żeby określić skuteczność ochronną preparatów światłoochronnych, podaje się tzw. „współczynnik ochrony przeciwsłonecznej”. Na preparatach ochronnych jest on określony skrótem SPF – Sun Protection Factor lub LSF – Lichtschutzfaktor lub tylko przez F.

Obecnie są znane trzy metody oznaczania współczynnika ochrony przeciwsłonecznej opracowane przez instytuty standaryzacyjne:

- DIN – Deutsches Institut für Normung 1984
- SAA – Standard Association of Australia 1986
- FDA – Food and Drug Administration USA 1987

Współczynnik LSF lub SPF jest wyrażany w postaci całkowitych liczb i oznacza się metodami biologicznymi. Współczynnik ten wyznacza się eksperymentalnie dla określonego preparatu. W pierwszej kolejności wyznacza się na zdrowych ochotnikach tzw. MED – Minimal Erythema Dose czyli minimalną dawkę rumieniącą. Jest to czas, po którym u danego osobnika pod wpływem naświetlania skóry promieniami UV powstaje po 16-24 godzinach rumień. Czas ten jest zależny od karnacji skóry i warunków naświetlania. Na drugiej grupie ochotników wyznacza się czas, po którym powstanie w takich samych warunkach rumień po zastosowaniu preparatu ochronnego. LSF jest ilorazem tych czasów.

$$LSF = \frac{\text{czas powstania rumienia wobec preparatu ochronnego}}{\text{czas powstania rumienia bez preparatu ochronnego}}$$

Np. LSF = 3 oznacza, że można na słońcu przebywać trzykrotnie dłużej nie narażając się na wystąpienie rumienia niż to wynika z indywidualnego czasu MED.

Na wyznaczenie wartości współczynnika ochrony przeciwsłonecznej wywierają wpływ: osobnicza wrażliwość, grubość warstwy preparatu oraz źródło użytego światła. Według metody FDA i SAA używa się światła naturalnego, według metody DIN światła sztucznego pochodzącego z promiennika UV.

W przypadku stosowania światła naturalnego do wyznaczenia współczynnika ochrony przeciwsłonecznej duże znaczenie mają warunki przeprowadzania tego testu. Oprócz wrażliwości osobniczej ochotnika, duży wpływ wywiera kąt padania światła, pora dnia i roku, zachmurzenie, wilgotność powietrza, szerokość geograficzna itp.

W metodzie DIN natomiast jest stosowane sztuczne promieniowanie ultrafioletowe. W metodzie tej można wszystkie czynniki, oprócz zależnej od ochotnika, dokładnie unormować. Promienniki UV emitują promieniowanie nie odpowiadające swym składem światłu słonecznemu. Pod wpływem tego promieniowania występuje u ochotników rumień w czasie krótszym niż na świetle słonecznym. Stąd według tej metody uzyskuje się wyniki o niższym współczynniku. Użytkownik stosujący kremy światłoochronne, dla których współczynnik ochrony przeciwsłonecznej został wyznaczony metodą DIN, przebywa na słońcu krócej, co chroni go przed nadmiernym nasłonecznieniem.

Użytkownicy używający preparatów, dla których ten współczynnik został wyznaczony metodą FDA lub SAA, będą zażywali kąpiele słoneczne dłużej.

Współczynniki światłoochronne preparatów produkcji krajowej są wyznaczone przy użyciu światła sztucznego emitującego promieniowanie UV-B i UV-A. Nie ma natomiast danych porównawczych tych preparatów w stosunku do preparatów ocenianych przy użyciu światła naturalnego.

Preparaty o wysokim współczynniku F umożliwiają długie kąpiele słoneczne, chroniąc użytkownika przed powstaniem rumienia. Jednak organizm jest wtedy narażony na długotrwałe naświetlanie promieniami UV-A oraz promieniowaniem podczerwonym.

Ochrona przed promieniami UV-B nie chroni organizmu przed udarem słonecznym, przed szkodliwym działaniem na krążenie, przed przegrzaniem, zapaścią – organizm jest narażony na duże straty wody ze względu na intensywne pocenie itp.

Preparaty o wysokim współczynniku ochrony przeciwsłonecznej zwykle zawierają dodatkowo filtr absorbujący promienie w zakresie UV-A, a nawet pigmenty chroniące użytkownika tych preparatów przed promieniowaniem termicznym,

Na niektórych preparatach ochronnych producent podaje czas, w jakim można zażywać kąpiele słoneczne zależnie od typu karnacji. Dla typu karnacji 1 i 2 zalecane jest przebywanie na słońcu nie dłużej niż 4 godziny, a dla typu karnacji 3 i 4 do 6 godzin. Należy pamiętać, że te dane dotyczą tylko warunków nasłonecznienia dla Europy środkowej. Dla warunków panujących w krajach południowych należy te czasy odpowiednio skrócić.

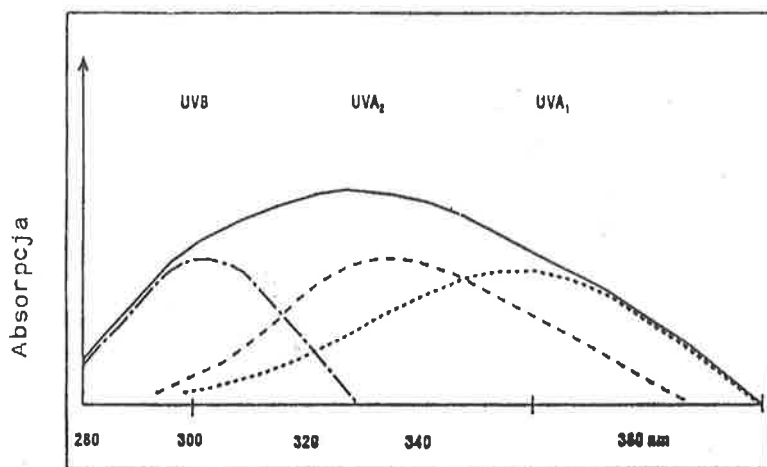
Przykładowo firma Roc klasyfikuje swoje produkty na następujące grupy ochronne oznaczone współczynnikiem F.

F – 10 do 15 – preparaty zapewniające maksymalną ochronę

F – 7 do 9 – preparaty zapewniające intensywną ochronę

F – 4 do 6 – preparaty zapewniające średnią ochronę

F – 2-3 – preparaty zapewniające lekką ochronę



Ryc. 3. Absorpcja promieni ultrafioletowych przez krem światłoochronny z zastosowaniem filtrów chemicznych.

— · — · — Esolux 6300

----- Meroxyl-SX

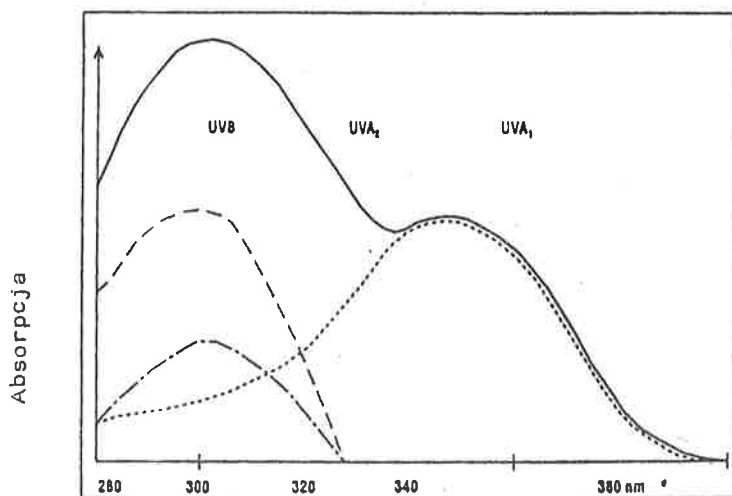
----- Parsol 1789

———— Absorpcja sumaryczna

Zależnie od typu karnacji należy dobierać preparat ochronny odpowiednio o wysokim lub niskim współczynniku F.

Na ryc. 3 przedstawiono absorpcję światła ultrafioletowego pojedynczych filtrów chemicznych oraz sumaryczną absorpcję złożonego kosmetycznego kremu światłoochronnego, a na ryc. 4 dla leczniczego kremu do opalania.

Z przebiegu sumarycznej krzywej na ryc. 3 jest widoczne, że krem ten wykazuje wysoką absorpcję w zakresie UV-A, a stosunkowo niską absorpcję w UV-B. Krem ten chroni użytkownika przed odległymi skutkami promieni UV-A oraz w dużej mierze pochłania promieniowanie rumieniące. Może być zalecany dla osób o ciemnej karnacji skóry, odpornych na wystąpienie rumienia,



Ryc. 4. Absorpcja promieni ultrafioletowych przez krem światłoochronny z zastosowaniem filtrów chemicznych.

- · — · — Esolux 6300
- Esolux 232
- - - - - Esolux 8020
- Absorpcja sumaryczna

pozwalając na stosunkowo długie przebywanie na słońcu. Z analizy krzywej na ryc. 4 wynika, że krem ten bardzo intensywnie absorbuje światło ultrafioletowe w zakresie UV-B oraz ma wysoką absorpcję w zakresie UV-A. Może być zalecany dla osób o jasnej karnacji, wrażliwych na wystąpienie rumienia, pozwalając na długotrwałe kąpiele słoneczne.

Współczynnik ochrony przed odległym starzeniem się skóry – ASF

Współczynnik ochronny przed odległym starzeniem się skóry nie jest dotychczas uwzględniany przy produkcji preparatów ochronnych przed promieniowaniem UV. Jest on uwzględniany jedynie w metodzie według DIN.

Odległe starzenie się skóry jest związane z przekroczeniem dawki promieniowania, od której kwas dezoksyrybonukleinowy nie ulega samonaprawie. Próg ten zostaje przekroczony już przy 2/3 dawki rumieniącej. Są propozycje aby ASF wyliczać z dawki LSF według następującej zależności:

$$SPF = 2/3 LSF$$

Np. jeżeli LSF wynosi 6 to ASF 4, co oznacza, że kąpiel słoneczną należy w stosunku do czasu powstania rumienia przedłużyć jedynie 4-krotnie a nie 6-krotnie. Dotychczas współczynnik ten jest podawany tylko przy preparatach niektórych producentów.

Współczynnik ochronny przed dalekim ultrafioletem UV-A Faktor

Ilość preparatów ochronnych zawierających prócz filtru UV-B również filtr UV-A stale się na rynku powiększa. Jednak tylko niewielu producentów zaznacza go na opakowaniu.

Zagadnienie filtrów przeciw promieniowaniu UV-A jest istotne, gdyż stosując kremy o wysokim LSF w czasie długiego przebywania na słońcu, organizm jest chroniony przed promieniowaniem UV-B, ale otrzymuje dużą dawkę promieni UV-A.

Dotychczas nie opracowano metody wyznaczania dawki rumieniowej wywołanej promieniowaniem UV-A. Promieniowanie UV-A wywołuje również pigmentację skóry, toteż wysunięto propozycję oznaczenia dawki tego promieniowania wywołującej pigmentację natychmiastową czy też występującą z opóźnieniem.

Wyznaczanie dawki pigmentacyjnej PUV-A

W tym celu skórę uwrażliwia się za pomocą psoralenu (8-metoksypsoralen), następnie naświetla się skórę promieniami UV-A: powstaje zaczerwienienie skóry pod wpływem reakcji na światło. Wyznaczenie dawki rumieniowej w obecności filtra UV-A i bez filtra przeprowadza się podobnie jak przy wyznaczaniu współczynnika SPF.

Ze względu na wpływ jeszcze innych czynników na wyznaczenie tego współczynnika, standaryzacja takich preparatów jest utrudniona. Stąd współczynnik ten jest rzadko podawany na opakowaniu kremów ochronnych, mimo że preparaty zawierają filtry przeciw promieniowaniu UV-A.

Preparaty zawierające czynniki przyspieszające opalanie

Do tych preparatów należą kremy serii Bergasol. Należą tu preparaty zawierające bergapten (psoralen) i filtr UV-B. Bergapten czyli metoksyfurokumaryna (5-metoksypsoralen) występuje w ilości 0,1-0,5% w olejku bergamotowym otrzymywanym na zimno. Wyciska się go z owocni *Citrus aurantium* subsp. *Bergamia* (gorzka cytryna). Preparaty serii Bergasol zawierają bergapten

pochodzący z dodawanych do tych preparatów olejków cytrusowych pochodzących z cytryn i pomarańczy, stosowanie czystego psoralenu nie jest dozwolone. Bergapten reaguje z promieniami UV-A i pobudza skórę do pigmentacji. Wysokie stężenia bergaptenu powyżej 100 ppm mogą być przyczyną fototoksycznych reakcji takich jak oparzenie słoneczne oraz powstanie pęcherzy na skórze. W preparatach do opalania stosuje się na ogół dodatek 15-60 ppm bergaptenu, co uważa się za zawartość bezpieczną.

Psoraleny (metoksyfurokumaryny) mogą powodować chroniczne zmiany na skórze, które w odległym czasie mogą być przyczyną nowotworów skóry.

Pod wpływem promieniowania UV-A psoraleny przyłączają się do kwasu dezoksyrybonukleinowego szczególnie do tyminy. To prowadzi do zaburzenia w sekwencji zasad pirymidynowych. Do tych zmian w kwasie dezoksyrybonukleinowym zachodzących pod wpływem psoralenów należy doliczyć zmiany zachodzące pod wpływem ekspozycji na światło słoneczne. Może to doprowadzić do przekroczenia granicy zdolności samonaprawczych komórki.

Obecnie są prowadzone badania i dyskusje na temat stopnia tych zmian, ich związku z odległym starzeniem się skóry oraz przyczyn ewentualnych zmian nowotworowych skóry. Dermatolodzy są przeciwni stosowaniu psoralenów w preparatach przyspieszających opalanie. Producenci natomiast przytaczają badania, z których wynika, że stosowanie psoralenów jest nieszkodliwe.

Komisje zdrowia różnych krajów proponują np. ograniczanie stężenia psoralenów do 1 ppm, jednak te zalecenia dotychczas nie zostały przyjęte w praktyce.

Należy zaznaczyć, że pytanie czy psoraleny zawarte w oleju bergamotowym prowadzą do tzw. opóźnionych niekorzystnych skutków, nie zostało jednoznacznie stwierdzone. Wyniki badań *in vitro* oraz modele na zwierzętach nie dały jednoznacznej odpowiedzi.

Wybór środka ochronnego przeciw napromienianiu UV

Aby dobrać właściwy preparat chroniący skutecznie skórę w czasie opalania, należy wziąć pod uwagę dwa główne czynniki:

- indywidualną wrażliwość na promieniowanie słoneczne czyli typ karnacji skóry
- intensywność napromieniania z uwzględnieniem szerokości geograficznej, pory roku, wysokości nad poziom morza itp.

W zależności od właściwości osobniczych, reakcje na napromienianie słoneczne są zróżnicowane. Wrażliwość ta jest ściśle związana ze skłonnością skóry do wytwarzania pigmentu ochronnego. Populacja europejska została dla celów kosmetycznych podzielona na 4 typy pod względem karnacji skóry i skłonności do powstawania rumienia.

Typ I celtycki – zaliczani są tu osobnicy z bardzo jasną skórą, przeważnie z piegami, czerwonymi włosami i niebieskimi oczami. U tych osób pojawia się szybko bardzo intensywny, bolesny rumień w postaci zaczerwienienia skóry, po 1-2 dniach skóra staje się biała, złuszcza się, nie obserwuje się żadnych śladów zbrązowienia skóry.

Typ II germański – skóra jak w typie celtyckim lecz nieco ciemniejsza, na ogół bez piegów. Objawy po nasłonecznieniu jak wyżej z tym, że po złuszczeniu naskórka, obserwuje się nieznaczną opaleniznę.

Typ III śródokoeuropejski – skóra jasna bez piegów. W tej grupie pojawia się rumień lecz o średnim natężeniu, skóra już po 1-2 godz. od nasłonecznienia zaczyna brązowieć, po czym pojawia się brązowe zabarwienie, które znika po kilku dniach.

Typ IV śródziemnomorski – osobnicy z białą, jasnobrązową lub ciemną skórą, ciemnobrązowymi włosami i ciemnymi oczami. W tej grupie obserwuje się rzadko rumień, skóra szybko przybiera brązowe zabarwienie przeważnie o intensywnym kolorze, przy czym opalenizna utrzymuje się stosunkowo długo.

W zależności od typu karnacji skóry, dawka progowa napromieniowania przy pierwszym kontakcie ze słońcem jest znacznie zróżnicowana, obrazuje to tabela 2.

Tab. 2. Zalecane czasy ekspozycji na światło słoneczne zapobiegające wystąpieniu rumienia i przyspieszonego starzenia się skóry.

Typ karnacji skóry	Progowy czas napromieniowania w min		Progowa dawka energii napromieniowania w J/m ²
	wywołujący rumień (MED)	wywołujący przyspieszone starzenie skóry	
Typ I	5-10	2-7	120
Typ II	10-20	7-14	360
Typ III	20-30	14-20	750
Typ IV	45	30	850

Aby uniknąć ujemnych skutków kąpieli słonecznych, opalanie należy rozpoczynać bardzo ostrożnie. Rumień występuje po przekroczeniu określonej progowej dawki energii napromieniowania. Aby zapobiec odległemu starzeniu się skóry, należy progowy czas rumieniotwórczy (MED) skrócić o około jedną trzecią.

Czas, po którym wczasowicz zostaje napromieniowany dawką progową zależy od czynników geograficznych, pogodowych, pory roku i dnia, wysokości nad poziomem morza oraz coraz częściej podnoszonej sprawy grubości warstwy ozonowej.

Na podstawie opracowanych tabel można wyznaczyć indywidualny bezpieczny czas napromieniowania z uwzględnieniem wielu czynników wyżej wymienionych. Jednak metodą tą uzyskuje się wyniki przybliżone ze względu na to, że część czynników przyjmuje się jako standardowe. Dla użytkownika kremów światłochronnych istotna jest jednak dawka napromieniowania, którą w warunkach naturalnych uzyskuje się w różnym czasie. Ilość zaabsorbowanej energii słonecznej można zmierzyć za pomocą odpowiednich przyrządów pomiarowych.

Mierniki napromieniowania słonecznego

Do pomiaru dawki napromieniowania są stosowane systemy fototechniczne w postaci tzw. karty słonecznej oraz elektroniczne mierniki napromieniowania. Obecnie są stosowane trzy ro-

dzaje kart słonecznych pod nazwami „SunCheck”, „SunScan” występuje również pod nazwą „Tan-Scan” oraz karty „SunTest”.

W tych systemach pomiarowych wykorzystano właściwości zmiany barwy niektórych substancji chemicznych pod wpływem napromieniowania światłem UV-B, przy czym zakres promieniowania UV-A jest absorbowany przez odpowiednie filtry.

Pod wpływem promieniowania UV-B w kartach „SunCheck” warstwa sensora światłoczułego przyjmuje barwę niebieską. Odcień niebieskiego zabarwienia porównuje się ze skalą barw.

W kartach „SunScan” zaabsorbowaną dawkę promieniowania ocenia się przez porównanie do barwnej skali żółtopomarańczowej, pomarańczowej i czerwonej.

W obu wymienionych typach kart intensywność zabarwienia jest proporcjonalna do pochłoniętej dawki promieniowania UV-B, co pozwala na wyznaczenie bezpiecznego czasu opalania w zależności od typu karnacji skóry. W kartach „SunTest” powstałe niebieskie zabarwienie jest odwracalne, a jego odcień zależy od aktualnego natężenia promieniowania UV-B i nie pozwala na określenie zaabsorbowanej dawki nasłonecznienia.

Elektroniczne mierniki napromieniowania słonecznego mają kształt zegarka na rękę, stąd ich nazwa „SunWatch”.

Mierniki te są wyposażone w sensor czuły na promieniowanie ultrafioletowe w zakresie 300-310 nm.

Należy tu nadmienić, że maksimum działania rumieniącego wywołuje promieniowanie ultrafioletowe o długości fali 297 nm ryc. 2. Pod wpływem światła widzialnego i podczerwonego maksimum działania rumieniotwórczego ulega przesunięciu do 308 nm. A więc „SunWatch” uwzględnia to przesunięcie.

Zaabsorbowane światło po przejściu przez filtry zatrzymujące pozostały zakres widma światła słonecznego, pobudza odpowiednią substancję chemiczną do fluorescencji. Długofalowe światło fluorescencyjne pada na fotodiode i poprzez integrację w mikroprocesorze jest kierowany na wskaźnik sygnał proporcjonalny do zaabsorbowanej dawki promieniowania odpowiedzialnego za powstanie rumienia.

Użytkownik tego urządzenia może za pomocą odpowiedniego programu wprowadzić 19 danych dotyczących jego wrażliwości na światło słoneczne jak: typu karnacji skóry, współczynnika F użytego preparatu światłochronnego, indywidualnego czasu MED, stanu już posiadanej opalenizny itp.

Na ciekłokrystalicznym wskaźniku są wyświetlane na bieżąco – bezpieczny czas opalania, który jest wyliczany w zależności od aktualnego nasłonecznienia, wielkość dawki zaabsorbowanego napromieniowania itp. Miernik jest zaopatrzony w pamięć pozwalającą na magazynowanie danych do bieżącego korygowania bezpiecznego czasu przebywania na słońcu.

Preparaty światłochronne a zanieczyszczenie środowiska

Substancje stanowiące filtry światłochronne zgodnie z prawem dyfuzji, dyfundują z kremu do wody w czasie kąpieli. Szczególnie dużo substancji światłochronnych przedostaje się do basenów kąpielowych, jezior i wód morskich z kremów emulsyjnych O/W oraz W/O o dużej zawarto-

ści wody. Takie kremy tracą po kąpieli swoje działanie światłochronne. Bardziej odporne na wypłukiwanie tych substancji są kremy na podłożach lipofilowych jak wazelina, tłuszcze i oleje silikonowe. Trwałe zabezpieczenie skóry w czasie kąpieli dają kremy z liposomami oraz filtrami sprzęgniętymi z polimerami wielkdrobinowymi.

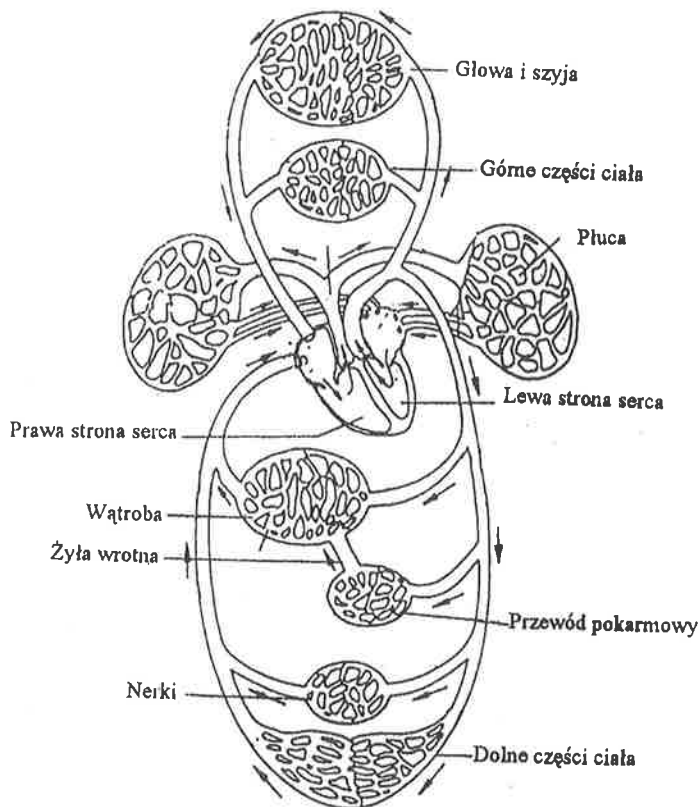
Chemiczne filtry światłochronne mogą występować w szczególnie dużych stężeniach w przepływowych basenach kąpielowych i mogą wywoływać alergie i fotoalergie u innych osób. Po kąpieli w takim basenie jest wskazana kąpiel pod prysznicem. Globalna produkcja substancji światłochronnych sięga tysięcy ton rocznie. Poprzez użytkowników preparatów światłochronnych substancje te trafiają do wód ściekowych, stwarzając nowe źródło skażenia środowiska.

Piśmiennictwo u autora

Biofarmaceutyczne aspekty leków transdermalnych

1. Wstę

Celem terapii transdermalnej czyli przezskórnej jest wprowadzenie substancji leczniczej do organizmu poprzez skórę. Substancja lecznicza pokonując na drodze dyfuzji biernej naskórek dyfunduje do skóry właściwej gdzie jest absorbowana przez naczynia krwionośne. Po czym jest transportowana żyłami obwodowymi do prawego przedsionka serca oraz poprzez prawą komorę serca trafia do małego krwioobiegu (ryc. 1). Krew z płuc poprzez lewą stronę serca jest kierowana na cały organizm. Lek trans-



Ryc. 1. Schemat krążenia krwi z uwzględnieniem efektu przejścia (first pass effect).

portowany przez krew tą drogą, omija wątrobę i nie podlega tzw. pierwszemu przejściu (first pass effect) jak to ma miejsce w przypadku leków podawanych doustnie, gdzie cała dawka leku żyłą wrotną trafia do wątroby ulegając w dużej części metabolizmowi. Lek podany na drodze transdermalnej trafia do wątroby stopniowo wraz z przepływającą krwią, co chroni go przed natychmiastowym metabolizmem.

Droga podania transdermalnego jest szczególnie korzystna dla leków ulegających w czasie pierwszego przejścia przez wątrobę prawie całkowitemu metabolizmowi jak np. nitrogliceryna, która podana doustnie jest w 40-60% unieczynniana przez enzymy wątrobowe.

Lek podany na drodze transdermalnej osiąga poziom terapeutyczny przy podaniu mniejszej dawki niż przy podaniu doustnym, dzięki czemu również działanie uboczne jest zminimalizowane. Najstarszą postacią leku podawanego na drodze transdermalnej były różne preparaty w formie maści lub nacierań z nitrogliceryną. Dawkowanie leku tą metodą było niedokładne i stąd zrodził się pomysł opracowania preparatów leczniczych umożliwiających dokładne dawkowanie nitrogliceryny a równocześnie w sposób przedłużony.

Do podawania leków na drodze przezskórnej zastosowano tzw. transdermalne systemy terapeutyczne oznaczane skrótem TTS (Transdermal Therapeutic System). Preparaty te mają formę plastra z rezerwuarem substancji leczniczej. Systemy transdermalne dzięki swej specyficznej konstrukcji uwalniają substancję leczniczą z kontrolowaną stałą szybkością. Szybkość uwalniania jest tak zaprogramowana aby cała uwolniona dawka na jednostkę czasu była mniejsza od zdolności wchłaniania przez skórę. Dzięki temu uwolniony lek przedostaje się do krwiobiegu, nie następuje kumulacja leku w skórze a szybkość dawkowania jest sterowana przez system terapeutyczny. Szybkość uwalniania substancji leczniczej jest tak dobrana aby we krwi utrzymywało się stałe stężenie leku na poziomie terapeutycznego działania. Systemy te pozwalają na długotrwałe uwalnianie substancji leczniczej, dzięki czemu uzyskano efekt przedłużonego działania. Obecnie stosowane systemy transdermalne wykazują działanie lecznicze do kilku dni.

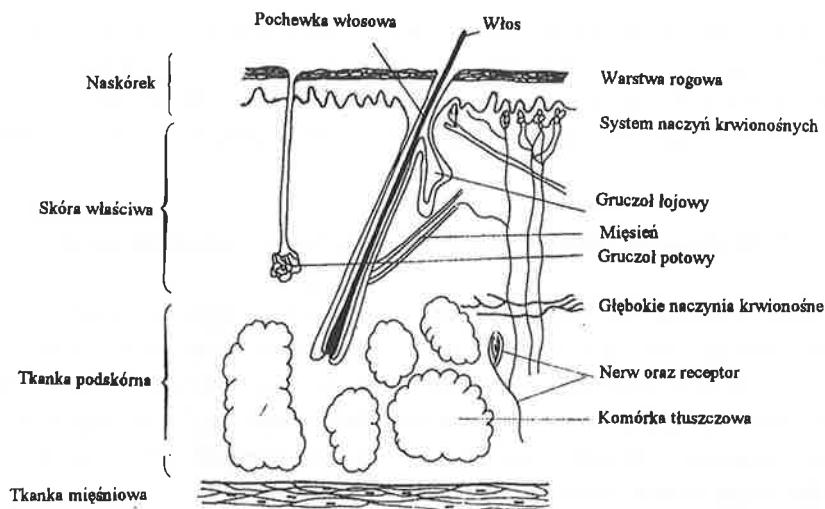
2. Budowa skóry

Zewnętrzną warstwę skóry stanowi naskórek (epidermis), głębiej znajduje się skóra właściwa (dermis) a pod nią jeszcze tkanka podskórna (hypodermis) ryc. 2.

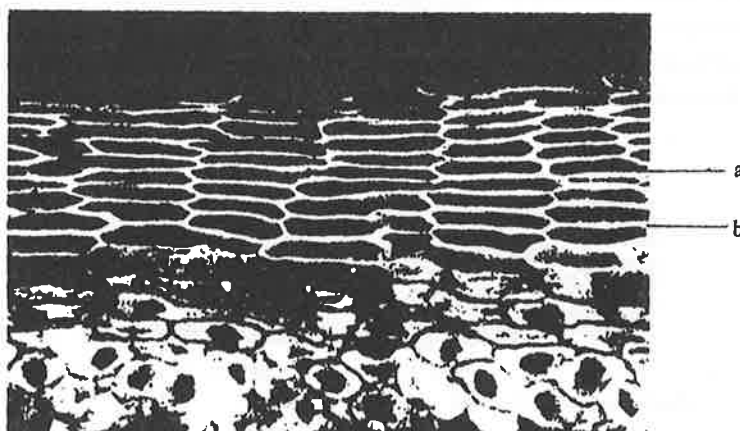
Naskórek jest zbudowany z komórek warstwy rogowej, pod nim znajduje się warstwa jasna, ziarnista, kolczysta i warstwa podstawowa. Skóra właściwa jest zbudowana z tkanki łącznej, tu występują już naczynia krwionośne, zakończenia nerwowe, mieszki włosowe, gruczoły łojowe oraz potowe.

Grubość naskórka w zależności od jego umiejscowienia, waha się w granicach 0,7-1,24 mm a grubość warstwy rogowej naskórka mieści się w granicach 6-15 μm . Warstwę rogową naskórka stanowi 14-27 warstw podłużnych obumarłych komórek o grubości 0,5 μm i długości 30-40 μm , ryc. 3.

W zrogowaciałym naskórku można wydzielić warstwę górną zbudowaną z komórek luźno połączonych, ulegających stopniowemu złuszczeniu. Komórki niżej położone są gęsto upakowane. Powierzchnia warstwy rogowej jest pokryta cienkim filmem ochronnym złożonym z niskomolekularnych składników komórkowych oraz lipidów i wody. Lipidy pochodzą po części z rozłożonych komórek warstwy rogowej i po części z wosku skórniego wydzielanego przez gruczoły łojowe skóry.



Ryc. 2. Schemat budowy ludzkiej skóry.



Ryc. 3. Przekrój poprzeczny przez warstwę zrogowaciałą naskórka człowieka.

a – komórki warstwy rogowej
b – przestrzeń międzykomórkowe.

Błona komórkowa komórek warstwy rogowej jest zbudowana w 60% z lipidów, wewnątrz tych komórek jest wypełnione substancjami keratynowymi i innymi białkami oraz zawiera około 10% składników lipidowych.

Przestrzenie międzykomórkowe są wypełnione mieszaniną mukopolisacharydów i substancji lipidowych stanowiących około 80% tego wypełnienia. Wśród substancji lipidowych występują wolne kwasy tłuszczowe, mono i diglicerydy, fosfolipidy, sterole i inne substancje o właściwościach lipofilowych.

Naskórek jest tkanką twórczą warstwy rogowej. Warstwa podstawowa dzieląc się, ulega zróżnicowaniu kolejno aż do warstwy jasnej a następnie rogowej. Warstwa rogowa odnawia się w cy-

kłu około 28-dniowym a cały naskórek w cyklu 45-75-dniowym zależnie od umiejscowienia. Dziennie złuszcza się średnio jedna warstwa komórek zrogowaciałego naskórka.

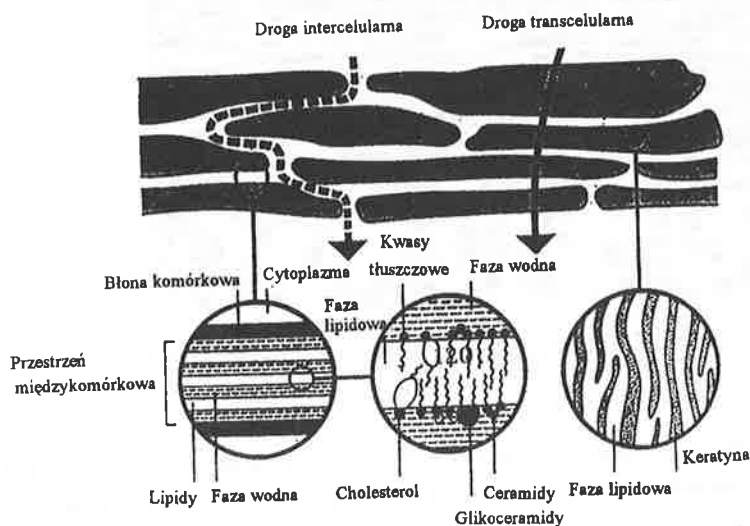
Skóra właściwa jest zbudowana z trzech rodzajów włókien łącznotkankowych: kolagenowych, sprężystych i srebrnochłonnych. Przestrzenie międzykomórkowe są wypełnione mukopolisacharydami.

3. Mechanizm wchłaniania substancji leczniczej przez skórę

Substancję leczniczą o działaniu ogólnym aplikuje się na skórę w postaci terapeutycznego systemu transdermalnego. Pierwszy etap jaki odbywa substancja lecznicza na drodze dyfuzji to uwalnianie z rezerwuaru preparatu transdermalnego, po czym następuje jej wnikanie do warstwy rogowej określane jako penetracja tej warstwy. Dalej substancja lecznicza przenika do głębszych warstw naskórka, co jest określane jako permetacja i wtedy lek dociera do naczyń krwionośnych, gdzie ulega wchłanianiu do krwioobiegu czyli absorpcji.

Wyżej przedstawiony proces i jego szybkość limituje warstwa zrogowaciałego naskórka, która stanowi największy opór dyfuzyjny w czasie wchłaniania transdermalnego. Mechanizm dyfuzji substancji leczniczej przez warstwę rogową skóry jest złożony i zależy w dużej mierze od lipofilności substancji leczniczej.

Dyfuzja substancji leczniczej przez zrogowaciały naskórek może się odbywać drogą najkrótszą poprzez komórki nabłonka – ryc. 4, określa się ją jako drogę transcelularną czyli poprzezko-



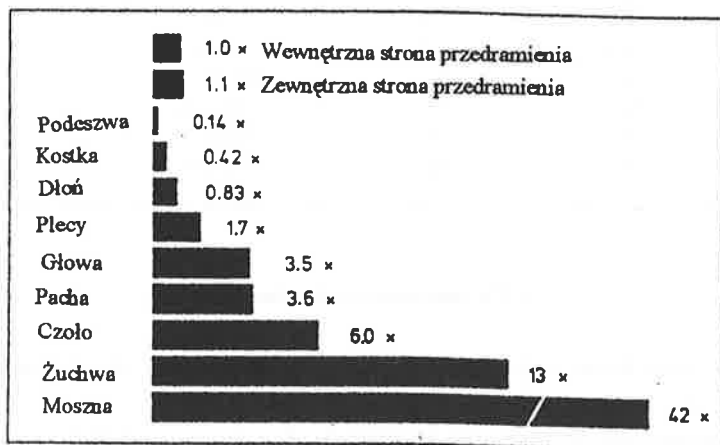
Ryc. 4. Schematyczne przedstawienie dróg dyfuzji leku przez warstwę rogową naskórka z uwzględnieniem budowy komórek i warstwy międzykomórkowej (na poziomie molekularnym).

mórkową. Wchłanianie leku może się odbywać również poprzez przestrzenie międzykomórkowe i jest określane jako droga intercelularna. Według obecnego stanu badań substancje polarne przenikają zrogowaciały naskórek głównie na drodze transcelularnej, substancje lipofilowe na

drodze intercelularnej. W rzeczywistości przeważa jedna z tych dróg w zależności od lipofilowości substancji leczniczej.

Gruczoły łojowe i potowe zajmują, w zależności od okolicy ciała, 0,1-1% jej powierzchni i nie stanowią istotnej drogi dyfuzji substancji leczniczej.

Na szybkość wchłaniania leków przez skórę wywiera istotny wpływ, jak już wspomniano, grubość warstwy rogowej oraz jej lokalizacja ryc. 5. Na ogół substancje lecznicze przenikają



Ryc. 5. Wpływ miejsca aplikacji transdermalnej na wchłanianie hydrokortyzonu mierzonej jako szybkość wydalania z moczem. Wchłanianie przez wewnętrzną stronę przedramienia przyjęto jako 1.

przez skórę lepiej na wewnętrznych częściach ciała jak klatka piersiowa, wewnętrzne strony ramion szczególnie pod pachą i nóg. Trudniej przebiega wchłanianie przez skórę na zewnętrznych częściach ciała jak plecy, zewnętrzne strony ramion i nóg. Dobre wchłanianie substancji leczniczej stwierdzono przez skórę na pośladkach, czole, podbródku oraz za uchem. Wpływ na szybkość wchłaniania transdermalnego wywiera również wiek pacjenta oraz jego płeć. Bardzo przepuszczalna jest skóra dzieci do lat 5, później jej opór dyfuzyjny znacznie rośnie.

Skóra zgodnie ze swoją fizjologiczną rolą chroni ustrój przed wnikaniem obcych substancji do organizmu. Wykorzystanie przezskórne wchłaniania jako alternatywnej drogi podania leku stoi jakby w sprzeczności z fizjologiczną funkcją skóry. Toteż przenikliwość zrogowaciałego naskórka dla leków jest na ogół bardzo mała i niewystarczająca do wchłonięcia leczniczej dawki leku dla wywołania działania ogólnego.

Wchłanianie przezskórne jest również zależne od właściwości substancji leczniczej – tab. 1. Istotne znaczenie ma jej ciężar molowy, rozpuszczalność w rozpuszczalnikach hydrofilowych i lipofilowych czyli jej współczynnik podziału olej/woda oraz jej szybkość dyfuzji.

Bardzo dobrze wchłania się przez skórę efedryna, stosunkowo dobrze nitrogliceryna i skopolamina. Inne substancje, jak to przedstawia tabela 1, wchłaniają się znacznie słabiej. Pierwszymi substancjami, które znalazły zastosowanie w systemach transdermalnych były skopolamina i nitrogliceryna.

Tab. 1. Szybkość penetracji niektórych substancji leczniczych przez skórę ludzką in vitro w temp. 30°C.

Nazwa substancji	Ciężar molowy	Rozpuszczalność w wodzie mg ml ⁻¹	Współczynnik podziału parafina/woda	Szybkość penetracji $\mu\text{g cm}^{-2}\text{h}^{-1}$
L-Efedryna	165	50,0	1,0	300,0
Nitrogliceryna	227	1,3	10,0	13,0
Skopolamina	303	75,0	0,026	3,8
Fentanyl	337	0,2	200,0	2,0
Atropina	289	2,4	0,006	0,02
Estradiol	372	0,003	12,0	0,016
Digitoksyna	265	0,01	0,014	0,00013

4. Promotory wchłaniania

Podstawowym warunkiem wykorzystania skóry jako zastępczej drogi podania leku jest zmniejszenie oporu dyfuzyjnego warstwy rogowej naskórka.

Istotny wpływ na szybkość wchłaniania, niezależnie od anatomicznej lokalizacji skóry, ma stan nawodnienia jej warstwy rogowej. Zrogowaciały naskórek zdrowej skóry zawiera 5-10% wody. Białka zawarte w błonach komórkowych tej warstwy mogą wiązać nawet do 80% wody. Jej przepuszczalność dla wielu substancji leczniczych zwiększa się. Nawodnienie warstwy rogowej może nastąpić między innymi przez zmniejszenie jej transpiracji pod wpływem opatrunku okluzyjnego. Preparaty transdermalne są również rodzajem takiego opatrunku.

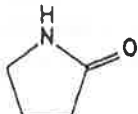
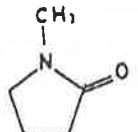
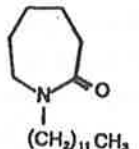
Aby zwiększyć przenikliwość zrogowaciałego naskórka w stopniu przydatnym jako alternatywnej drogi podania leku, niezbędne jest zastosowanie dodatkowych substancji zmniejszających jego opór dyfuzyjny. Substancje tego rodzaju są określane jako promotory albo pośredniki wchłaniania. Rolę promotorów wchłaniania spełnia szereg substancji o różnej budowie chemicznej tak o właściwościach hydrofilowych jak i lipofilowych oraz amfifilowych. W tab. 2 przedstawiono przykładowo niektóre pośredniki wchłaniania.

Pośredniki wchłaniania wchodzi w interakcje z układem laminarnym podwójnych warstw lipidowych wypełniających przestrzeń międzykomórkową. Na ryc. 4 jest przedstawiona budowa na poziomie molekularnym podwójnej warstwy lipidowej utworzonej przez substancje lipidowe w przestrzeni międzykomórkowej.

Jednym z pierwszych znanych promotorów wchłaniania był dimetylosulfotlenek (DMSO). Substancja ta wchodzi w interakcje z polarnymi grupami lipidów w przestrzeni międzykomórkowej tworząc z nimi wiązania wodorowe rozluźniając ich strukturę. DMSO ułatwia dzięki temu wchłanianie substancji polarnych.

Ze względu na pewne niekorzystne cechy DMSO szersze zastosowanie znajduje n-decylometylosulfotlenek (DCMS). Dzięki obecności długiego łańcucha alifatycznego w cząsteczce tej substancji, jego mechanizm działania jest inny niż DMSO. Łańcuch lipidowy jest absorbowany do podwójnej warstwy lipidowej, co powoduje jej upłynnienie i dzięki temu zmniejsza się jej opór dyfuzyjny. Obecnie

Tab. 2. Zestawienie niektórych promotorów wchłaniania.

$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}-\text{CH}_3$ Dimetylosulfotlenek (DMSO)	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_9-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}-\text{CH}_3$ Decylometylosulfotlenek
$\text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ N,N- Dimetyloformamid	$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ N,N-Dimetyloacetamid
 2-Pirolidon	 N-Metylopirolidon
	 1-Dodecyloazacykloheptan-2-on, Azon R
$\text{H}_3\text{C}-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\underset{\text{OH}}{\text{CH}_2}$ Glikol propylenowy-1,2	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_7-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-(\text{CH}_2)_7-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$ Kwas olejowy
$\text{Na} \left[\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{SO}_3 \right]^-$ Laurylosiarczan sodowy	$\text{H}_2\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$ Mocznik

coraz szersze zastosowanie znajduje Azon (1-dodecyloazacykloheptan-2-on). Azon jest absorbowany przez międzykomórkową fazę lipidową warstwy rogowej, zaburzając jej strukturę, efektem tego jest wzrost jej płynności. Zwiększa również zdolność wiązania wody przez warstwę rogową. Dzięki temu wpływa na wzrost wchłaniania substancji leczniczych polarnych jak i niepolarnych. Korzystną jego zaletą jest to, że wykazuje działanie jako pośrednik wchłaniania już przy stężeniu około 2%.

Podobne mechanizmy działania na wchłanianie leków przez skórę wykazują liczne substancje chemiczne wykorzystywane jako promotory absorpcji. Promotory wchłaniania są wprowadzane do

rezerwuaru substancji leczniczej lub do kleju, służącego do przytwierdzenia preparatu do skóry.

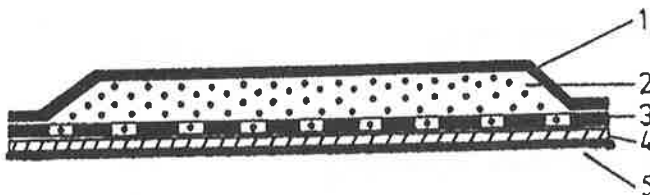
Substancje stosowane jako pośredniki wchłaniania nie mogą wykazywać własnego działania farmakologicznego oraz muszą wykazywać wszystkie cechy substancji pomocniczych. Do promotorów wchłaniania zalicza się tylko te substancje, pod wpływem których wywołane zmiany w warstwie rogowej są odwracalne. Po usunięciu preparatu transdermalnego naskórek wraca do stanu pierwotnego.

5. Transdermalne systemy terapeutyczne

Podstawowym elementem budowy przezskórnych systemów terapeutycznych jest zbiornik dla substancji leczniczej w formie cienkiego plastra. Od zewnątrz jest pokryty osłoną zabezpieczającą nazywaną też warstwą podporową, w skład której wchodzi również folia aluminiowa. Druga strona zbiornika jest pokryta folią, którą usuwa się przed nałożeniem preparatu na skórę. Między folią a zbiornikiem znajduje się zwykle warstwa adhezyjna umożliwiająca przytwierdzenie preparatu do skóry. W niektórych preparatach rezerwuuar substancji leczniczej jest samoprzylepny, wtedy warstwa adhezyjna jest naniesiona tylko na brzegu osłony. W dotychczas produkowanych przezskórnych systemach terapeutycznych wyróżnia się trzy podstawowe rodzaje budowy zbiornika zapasowego dla substancji leczniczej.

5.1. System membranowy

W systemie membranowym rezerwuuar substancji leczniczej oddziela od skóry porowata lub półprzepuszczalna błona, zbudowana z polimerów metakrylowych, winylowych itp. Schematyczny przekrój przez omawiany system terapeutyczny przedstawiono na ryc. 6. Zbiornik zapasowy



Ryc. 6. Schematyczny przekrój poprzeczny przez terapeutyczny system transdermalny z błoną kontrolującą uwalnianie.

1 – osłona zewnętrzna; 2 – zbiornik z substancją leczniczą; 3 – błona kontrolująca uwalnianie; 4 – warstwa przylepna; 5 – folia zabezpieczająca

jest zbudowany z półpłynnego oleju silikonowego lub innego polimeru o elastycznej konsystencji. Substancja lecznicza w zbiorniku jest najczęściej rozproszona w postaci zawiesiny, może też stanowić roztwór rzeczywisty.

W przypadku zawiesiny ustala się w zbiorniku zapasowym stan równowagi stężeń między roztworem nasyconym a cząstkami zawieszonymi. Molekuły rozpuszczonej substancji leczniczej dyfundują

do błony kontrolującej uwalnianie. Między kompartmentem stanowiącym roztwór nasycony a kompartmentem stanowiącym błonę ustala się stan równowagi stężeń substancji leczniczej. Stężenie substancji leczniczej w błonie kontrolującej uwalniane jest zależne od współczynnika podziału olej/woda.

Po nałożeniu plastra na skórę substancja lecznicza z błony dyfunduje do skóry. Ubytek substancji leczniczej w błonie jest uzupełniany przez jej dyfuzję ze zbiornika zapasowego. Strumień dyfundującej substancji leczniczej ze zbiornika do błony utrzymuje się w czasie działania systemu transdermalnego na stałym poziomie, gdyż stężenie początkowe stanowi roztwór nasycony, a ubytek rozpuszczonej substancji leczniczej ze zbiornika w wyniku dyfuzji do błony jest uzupełniany przez dalsze rozpuszczanie cząstek zawieszonych. Zapewnia to w rezerwuarze stałe stężenie substancji rozpuszczonej. Dzięki temu stężenie roztworu nasyconego w rezerwuarze czyli jego stężenie początkowe w dowolnym czasie jest wielkością stałą. Gwarantuje to stały strumień dyfundującej substancji leczniczej przez błonę kontrolującą uwalnianie do skóry, co zapewnia stały poziom leku we krwi. Wielkość dyfundującej dawki leku przez błonę jest uzależniona od rodzaju polimeru z jakiego została wykonana i współczynnika podziału olej/woda substancji leczniczej między błoną a skórą. Przez dobór odpowiedniego materiału stanowiącego błonę można sterować wielkością uwalnianej a zarazem wchłoniętej dawki substancji leczniczej na jednostkę czasu.

W oparciu o pierwsze prawo dyfuzji Ficka i jego dostosowaniu do transportu substancji leczniczej przez błonę kontrolującą uwalnianie substancji leczniczej z systemu transdermalnego można wykazać, że proces ten przebiega zgodnie z procesem kinetycznym zerowego rzędu.

Jeżeli przyjąć, że dQ/dt jest szybkością uwalniania, D współczynnikiem dyfuzji przez błonę, C_d stężeniem rozpuszczonej substancji leczniczej w kompartmentcie oddającym czyli w rezerwuarze, C_r jej stężeniem w kompartmentcie odbierającym czyli w skórze, K_d i K_r odpowiednio współczynniki olej/woda między kompartmentem oddającym a błoną oraz błoną i kompartmentem odbierającym, h drogą dyfuzji czyli grubością błony oraz A powierzchnią błony, równanie Ficka według pierwszego prawa dyfuzji przyjmie postać:

$$\frac{dQ}{dt} = DA \frac{K_d C_d - K_r C_r}{h}$$

przy założeniu, że stężenie substancji leczniczej w skórze jest bardzo małe w stosunku do jej stężenia w rezerwuarze, równanie to po uproszczeniu przyjmuje postać:

$$\frac{dQ}{dt} = DA \frac{K_d C_d}{h}$$

Powierzchnia błony A i jej grubość h są wielkościami stałymi, co wynika z budowy systemu transdermalnego, współczynnik dyfuzji D oraz współczynnik podziału K_d w stałych parametrach w czasie uwalniania na skórze pozostają wielkością stałą oraz dopóki w zbiorniku będzie ulegała rozpuszczaniu zawiesina, stężenie C_d będzie roztworem nasyconym o stałym stężeniu. Jeżeli wyrazy w tym równaniu po prawej stronie są wielkością stałą, to wynika to z tego, że również po lewej stronie równania szybkość dyfuzji dQ/dt jest wielkością stałą. W ten sposób udowodniono, że transdermalny system terapeutyczny z błoną kontrolującą uwalnianie zapewnia prze-

dłużone działanie substancji leczniczej aż do momentu całkowitego rozpuszczenia jej cząstek stałych.

Z równania tego wynika również, że systemy terapeutyczne, w których w zbiorniku będzie się znajdował roztwór substancji leczniczej, nie pozwalają na długotrwałe i stałe jej uwalnianie. Tego typu preparaty mogą być wykorzystywane do krótkotrwałego stosowania.

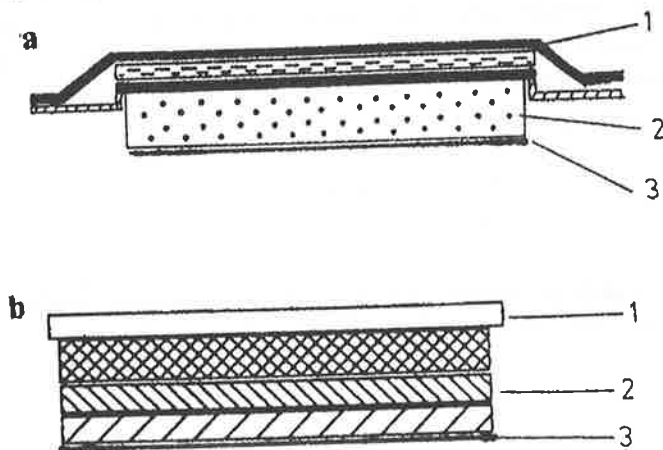
Systemami terapeutycznymi, w których uwalnianie substancji leczniczej jest sterowane przez błonę to Scopoderm, Nitroderm, Estraderm, Catapres i inne.

5.2. System matrycowy

W transdermalnych systemach terapeutycznych typu matrycowego, rezerwuuar substancji leczniczej jest zbudowany z elastycznych polimerów o właściwościach lipofilowych lub hydrofilowych. Jako tworzywo matrycy są stosowane alkohol poliwinylowy, poliwinylpirolidon, poliestry, niskoporowaty polipropylen, polisacharydy, kopolimer etylenooctanowinyłowy, silikon itp.

Matryca stanowiąca zbiornik substancji leczniczej, po zaaplikowaniu preparatu przylega bezpośrednio do skóry. Zwykle matryca wykazuje własności adhezyjne lub jej przyleganie może być zabezpieczone za pomocą kleju.

W tej grupie przezskórnych systemów terapeutycznych substancja lecznicza jest zdyspergowana w postaci zawiesiny. Wyróżnia się tutaj dwa rodzaje matryc ryc. 7. W matrycach homogennych substancja lecznicza jest rozproszona równomiernie w całej objętości matrycy ryc. 7a. Jeżeli substancja



Ryc. 7. Schematyczne przekrój matrycowego systemu transdermalnego.

a – system matrycowy homogenny; b – system matrycowy z gradientem stężeń substancji leczniczej.

1 – osłona zewnętrzna; 2 – zbiornik substancji leczniczej systemu homogennego, lub z gradientem stężeń; 3 – warstwa przylepna.

lecznicza rozpuszcza się zbyt wolno w matrycy, to aby zapewnić jej równomierne uwalnianie, stosuje się matryce niehomogenne. W tego typu systemach substancja lecznicza jest rozproszona w re-

zerwuarze w postaci gradientu stężeń ryc. 7b. Ten typ rozwiązania zastosowano w przypadku Deponitu. W badaniach nad systemami transdermalnymi dla propranololu zastosowano zróżnicowanie stężeń w matrycy poczynając od warstwy zewnętrznej 50%, środkowej 30% o wielkościach cząstek 130 μm oraz warstwie przylegającej do skóry 20% propranololu o wielkościach cząstek 1,5 μm .

W matrycowych systemach transdermalnych tworzywo rezerwuaru stenowi czynnik kontrolujący szybkość uwalniania substancji leczniczej.

Zawieszona substancja lecznicza w łożysku matrycy ulega rozpuszczaniu aż do utworzenia roztworu nasyconego. W matrycy ustala się stan równowagi między substancją zawieszoną a jej roztworem nasyconym. Po zaaplikowaniu preparatu na skórę z matrycy stanowiącej kompartment donorowy, dyfunduje rozpuszczona substancja lecznicza do zrogowaciałego naskórka stanowiącego kompartment akceptorowy na zasadzie współczynnika podziału olej/woda. Ubytek rozpuszczonej części substancji leczniczej, który następuje w wyniku jej uwalniania jest uzupełniany przez dalsze rozpuszczanie zawieszonych jej cząstek aż do stężenia roztworu nasyconego. W ten sposób stężenie początkowe substancji leczniczej w matrycy pozostaje stałe, co zapewnia jej równomierne uwalnianie w czasie. Potwierdza to poniższe równanie:

$$\frac{Q}{t} = \sqrt{2 D_p C_p C_n}$$

gdzie Q – ilość uwolnionej w g/cm^2 substancji leczniczej na jednostkę czasu

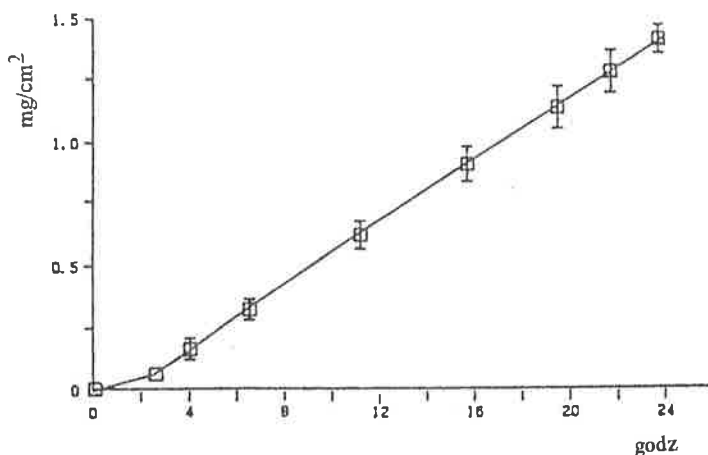
D_p – współczynnik dyfuzji substancji leczniczej w matrycy

t – czas uwalniania

C_p – stężenie roztworu nasyconego substancji leczniczej w matrycy

C_n – stężenie zawieszonoj substancji leczniczej w matrycy

W warunkach procesu uwalniania D_p jest wielkością stałą, C_p stanowi wielkość stałą w temperaturze uwalniania z czego wynika, że system matrycowy będzie uwalniał stałą dawkę Q substan-



Ryc. 8. Przebieg uwalniania propranololu in vitro do skóry królika z transdermalnego systemu terapeutycznego z gradientem stężeń substancji leczniczej.

cji leczniczej na jednostkę czasu t aż do przejścia w roztwór całej zawieszonej ilości substancji leczniczej C_0 .

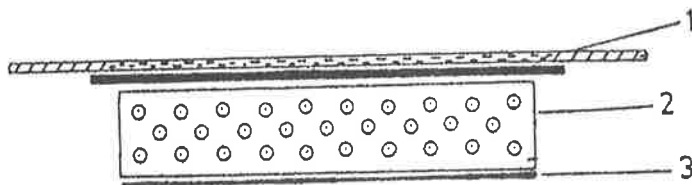
Podobnie przedstawia się proces uwalniania substancji leczniczej z preparatów, w których zastosowano jej gradient stężeń w matrycy. Mechanizm uwalniania jest taki sam jak z matryc homogennych, a zastosowanie takiego rozwiązania wynika z własności fizykochemicznych substancji leczniczej.

Na ryc. 8 przedstawiono przykładowo wyniki badań uwalniania propranololu z matrycy z gradientem stężeń. Jak wynika z załączonego wykresu, uwalnianie propranololu jest zgodne z procesem kinetycznym zerowego rzędu zgodnie z wymaganiami dla preparatów leczniczych o przedłużonym działaniu.

5.3. System z mikroziornikami

Leczniczy system transdermalny z mikroziornikami jest odmianą systemu matrycowego, w tym przypadku również tworzywo matrycy stanowi czynnik kontrolujący uwalnianie substancji leczniczej. Na tej zasadzie jest zbudowany preparat transdermalny z nitrogliceryną Nitradisc (w USA Nitrodisc).

Pod względem fizykochemicznym matryca stanowi emulsję typu W/O. Fazę ciągłą w tym preparacie stanowi elastomerowa matryca silikonowa. Fazę rozproszoną o średnicy około $100\ \mu\text{m}$ stanowi nitrogliceryna zaabsorbowana na laktozie zawieszona w mieszaninie wodno-polietylenoglikolowej z dodatkiem palmitynianu izopropylowego jako promotora wchłaniania. Budowę sys-



Ryc. 9. Schemat budowy transdermalnego systemu terapeutycznego z mikroziornikami.
1 - osłona zewnętrzna; 2 - kuleczki emulsji z zawieszoną substancją leczniczą; 3 - warstwa przylepna.

temu mikroziornikowego przedstawiono na ryc. 9, nazywanego MDD-System (Microsealed Drug Delivery System).

Uwalnianie substancji leczniczej z systemu MDD jest wielostopniowe. W kuleczkach fazy rozproszonej ustala się stan równowagi między stężeniem roztworu nitrogliceryny a jej zawiesiną zaabsorbowaną na laktozie. Rozpuszczona nitrogliceryna dyfunduje na zasadzie współczynnika podziału olej/woda do fazy ciągłej stanowiącej matrycę. Między stężeniem rozpuszczonej nitrogliceryny w fazie rozproszonej a jej stężeniem w fazie ciągłej, ustala się stan równowagi stężeń. Z matrycy stanowiącej kompartment donorowy, nitrogliceryna po zaaplikowaniu preparatu na skórze, dyfunduje do kompartmentu akceptorowego na zasadzie współczynnika podziału matryca/naskórek. Stałe stężenie w fazie ciągłej matrycy jest zapewnione dzięki temu, że dyfuzja substancji z mikroziorników do

fazy ciągłej jest większa niż szybkość uwalniania jej do skóry. W mikrozbiornikach utrzymuje się również stałe stężenie rozpuszczonej nitrogliceryny dzięki temu, że szybkość przechodzenia jej do roztworu jest większa niż jej dyfuzja do fazy ciągłej tego układu fizykochemicznego.

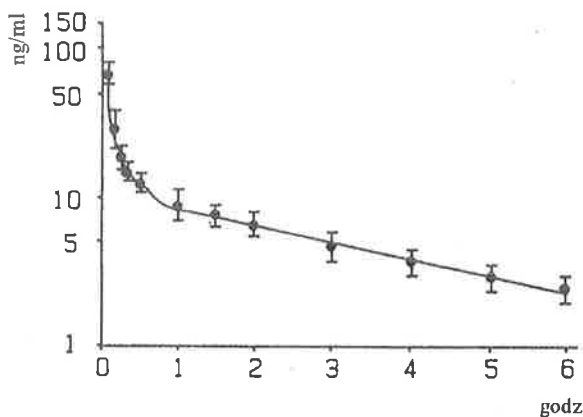
Proces dyfuzji substancji leczniczej w matrycy jest wielkością stałą aż do wyczerpania się jej zasobów zaabsorbowanych na laktozie, zapewnia to stały poziom nitrogliceryny we krwi i przedłużony system jej dawkowania poprzez skórę do organizmu. Szybkość uwalniania substancji leczniczej z systemu DDM opisuje, jak to jest w systemie matrycowym, zależność ilości uwolnionej Q do czasu uwolnienia t lecz równanie to jest znacznie bardziej złożone.

6. Znaczenie terapeutycznych systemów transdermalnych w lecnictwie

Podawanie leku za pomocą terapeutycznych systemów transdermalnych stanowi alternatywną drogę bezinwazyjnego podawania leku o działaniu ogólnym.

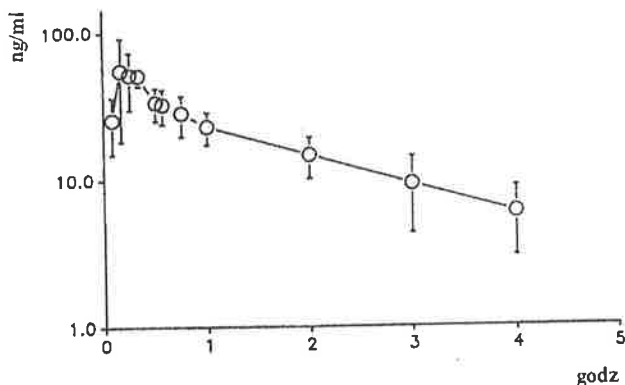
Ta droga podania leku jest najkorzystniejsza dla substancji leczniczych o krótkim biologicznym okresie półtrwania spowodowanym znacznym metabolizmem w wątrobie lub szybkim wydalaniem przez nerki. Poza tym dla leków, dla których nie jest wymagane ich wysokie stężenie, ale wymagany jest ich stały poziom jak np. hormony sterydowe, leki przeciwastmatyczne typu propranololu, skopolaminy itp.

Dzięki temu, że w systemach transdermalnych szybkość dozowania leku jest kontrolowana, nie występują jej wysokie maksymalne stężenia jak np. po podaniu parenteralnym czy doustnym. Najistotniejszym osiągnięciem jakie uzyskano przez wprowadzenie do lecnictwa systemów transdermalnych to sterowanie poziomem leku we krwi a przede wszystkim długotrwałość działania nawet kilku dni. Istnieje również możliwość przerywania dawkowania, o ile substancja lecznicza nie kumuluje się w naskórku, przez usunięcie preparatu ze skóry, co zapobiega przedawkowaniu leku. Wiele z omówionych wyżej zagadnień można zobrazować przez przytoczenie wyników badań uzyskanych przy opracowywaniu transdermalnego systemu terapeutycznego dla propranololu. Ryc. 10 przedsta-

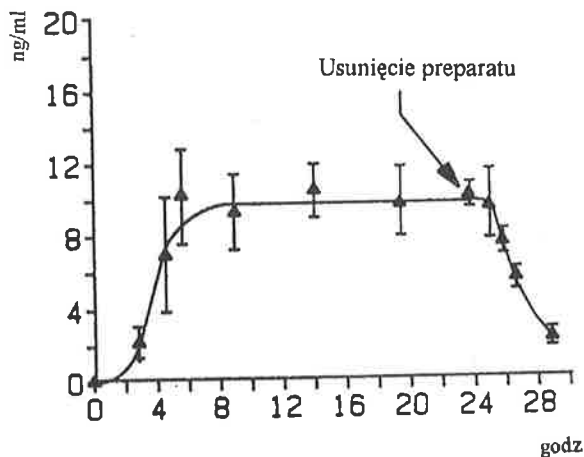


Ryc. 10. Zmiany stężenia propranolu w osoczu szczura po podaniu 0,44 mg/kg substancji na drodze iniekcyjnej.

wia zmiany stężenia we krwi propranololu u królików w skali logarytmicznej po podaniu na drodze parenteralnej. Stężenie substancji leczniczej waha się od krótkotrwałego stężenia od kilkudziesięciu ng/ml do stężeń rzędu kilku ng już po godzinie. Podobne zmiany stężeń propranololu wystąpiły we krwi jak to przedstawia ryc. 11, u królików po podaniu doustnym roztworu propranololu. Ryc. 12 na-



Ryc. 11. Zmiany stężenia propranolu w osoczu szczura po podaniu 9 mg/kg substancji na drodze doustnej.



Ryc. 12. Zmiany stężenia propranolu w osoczu szczura po zastosowaniu transdermalnego systemu terapeutycznego o powierzchni 10 cm², uzyskano średnie stężenie propranolu 9,1 ng/ml.

tomia przedstawia poziom propranololu we krwi po podaniu na drodze transdermalnej. Po około 4 godz. osiągnięto średnie stężenie około 9,1 ng/ml, które utrzymywało się do około 26 godz. po zaaplikowaniu systemu transdermalnego. Po jego usunięciu następuje szybki spadek stężenia substancji leczniczej. Jeżeli w tym momencie zostanie zaaplikowany następny system transdermalny, stężenie leku będzie się nadal utrzymywało na wymaganym poziomie. Profil stężenia jaki uzyskuje się za pomo-

czą systemu transdermalnego jest analogiczny do profilu stężenia substancji leczniczej jaki uzyskuje się przy zastosowaniu wlewu ciągłego w postaci kroplówki.

W badaniach tych stwierdzono, że dostępność biologiczna propranololu na drodze doustnej wynosiła około 12%, na drodze transdermalnej około 75% w stosunku do podania na drodze parenteralnej.

Obecnie w wielu ośrodkach naukowych i przemysłowych laboratoriach badawczych są prowadzone badania nad licznymi substancjami do podawania transdermalnego. Jednak wiele substancji leczniczych bardzo trudno pokonuje barierę skórą i trudno jest uzyskać praktyczny efekt. Niektóre substancje lecznicze dają interakcje ze zrogowaciałym naskórkiem np. przez absorpcję. Utrudnia to sterowanie poziomem leku we krwi. Dlatego też są stale poszukiwane nowe pośredniki wchłaniania umożliwiające absorpcję leku. Niektóre substancje lecznicze wywołują podrażnienie skóry, co uniemożliwia ich zastosowanie na tej drodze podania. Żeby rozwiązać ten problem, poszukiwane są nowe pochodne np. w formie proleku nie wywołujące podrażnienia skóry. Ten aspekt poszukiwań dotyczy również leków trudno dyfundujących przez skórę przez zmianę ich lipofilności można uzyskać lepszą penetrację. Są również prowadzone szeroko zakrojone badania nad wchłanianiem niskocząsteczkowych peptydów przez skórę. Wyniki tych badań są ukierunkowane pod kątem transdermalnego aplikowania hormonów peptydowych. Dotychczas znalazły praktyczne zastosowanie na tej drodze podania między innymi skopolamina, nitrogliceryna, diazotan izosorbitolu, estradiol, klonidyna, fentanyl oraz nikotyna jako preparat odwykowy dla palaczy.

Szereg substancji jest w trakcie badań nad ich zastosowaniem do leczenia transdermalnego. Omawianej tematyki dotyczą również publikacje:

1. Sznitowska M., Janicki S.
Promotory wchłaniania substancji leczniczej przez skórę
Farmacja Polska 47,399, 1991
2. Janicki S., Sznitowska M.
Technologiczne i biofarmaceutyczne aspekty przezskórnych systemów terapeutycznych
Farmacja Polska 50,317, 1994
3. Sznitowska M., Janicki S., Ruczyńska E.
Wpływ właściwości fizykochemicznych substancji leczniczych na ich wchłanianie przez skórę
Farmacja Polska 51,185, 1995

Pozostałe piśmiennictwo u autora

Z Katedry i Zakładu Farmakologii Klinicznej Akademii Medycznej
we Wrocławiu
Wygłoszono dnia 8.02.1994

Rola farmakogenetyki we współczesnej farmakoterapii

Farmakogenetyka jest ważnym działem farmakologii klinicznej zajmującym się badaniem wpływu czynników dziedzicznych na działanie i losy leków w organizmie. Dziedzicznie określone różnice w kinetyce leków mogą mieć istotny wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii. Najczęściej genetycznie uwarunkowanym etapem losów leków w organizmie, powodującym zaburzenia ich eliminacji, jest proces biotransformacji. Różnice biotransformacji o podłożu genetycznym dotyczą w szczególności leków metabolizowanych drogą utleniania i acetylacji.

Uwarunkowany genetycznie polimorfizm utleniania leków

Utlennianie jest jedną z głównych przemian metabolicznych leków i innych substancji egzogen-nych, jak: witaminy, związki toksyczne, rakotwórcze i zanieczyszczające środowisko naturalne, a ponadto także substancji endogennych, jak: steroidy, kwasy tłuszczowe, prostaglandyny, leukotrieny, aminy biogenne i inne. Za procesy utleniania odpowiedzialny jest przede wszystkim układ enzymatyczny frakcji mikrosomalnej wątroby, tzw. układ monooksygenaz (wieloczynnościowa monooksygenaza, mixed function oxidase, MFO), którego głównym składnikiem jest cytochrom P-450. Poznano kilkanaście izozymów cytochromu P-450 biorących udział w utlenianiu leków stosowanych w praktyce klinicznej, spośród których aktywność dwóch izozymów P-450 IID6 i P-450 IIC19 jest uwarunkowana genetycznie i cechuje się osobniczą zmiennością. W związku z tym procesy biotransformacji leków odbywające się z udziałem tych izozymów wykazują polimorfizm w obrębie określonej populacji.

Istnienie genetycznie uwarunkowanego polimorfizmu utleniania leków wykryte zostało niezależnie przez dwie grupy badaczy na podstawie osobniczych różnic metabolizmu prototypowych leków: sparteiny i debrizochiny. Obecnie wyróżnia się genetycznie uwarunkowany polimorfizm utleniania leków spowodowany niedoborem izozymu P-450 IID6 czyli typu debrizochiny i sparteiny (D/S) oraz wywołany niedoborem izozymu P-450 IIC 19 czyli typu mefenytoiny (obejmujący także amobarbital, mefobarbital, heksobarbital, nifedypinę, diazepam, desmetylodiazepam).

Najlepiej dotąd poznany i najistotniejszy z klinicznego punktu widzenia jest genetycznie uwarunkowany polimorfizm utleniania typu debrizochiny i sparteiny (D/S).

Stopień odzysku w moczu substancji macierzystej i głównych metabolitów po doustnym podaniu 10 mg debrizochiny i 8 godzinnej zbiórce moczu lub doustnym podaniu 100 mg sparteiny

i 6-12 godzinnej zbiórce moczu wykorzystywany jest do oceny indywidualnych różnic sprawności metabolicznej wątroby typu D/S. Sprawność ta może być określona ilościowo jako współczynnik metaboliczny wyrażony równaniem:

$$\text{Współczynnik metaboliczny} = \frac{\text{Ilość wydalonej z moczem substancji macierzystej}}{\text{Ilość wydalonych z moczem hydroksymetabolitów}} \\ (\text{Metabolic ratio MR})$$

W zależności od utleniania sparteiny lub debrizochiny do hydroksymetabolitów wyróżniono w populacji ludzkiej dwie fenotypowo odmienne grupy: osób dobrze utleniających wymienione leki, tzw. ekstensywnych metabolizerów (extensive metabolizers-EM) i osób źle lub słabo utleniających, tzw. słabych metabolizerów (poor metabolizers-PM). Częstość występowania obu fenotypów w określonej populacji ma rozkład bimodalny. Jako PM określani są osobnicy, u których współczynnik metaboliczny jest większy od 12,6 w przypadku debrizochiny i większy niż 20,0 w przypadku sparteiny.

Tab. 1. Częstość występowania słabych metabolizmów (PMs) debrizochiny/sparteiny (D/S) w różnych grupach etnicznych i różnych populacjach.

Grupa etniczna	Lek	Liczba badanych osób	Odsetek osób słabo utleniających (PM)
Populacja kaukaska			
Brytyjczycy	D	258	8,9
Niemcy	S	990	6,5
Duńczycy	S	301	7,3
Szwedzi	D	757	5,4
Finowie	D	211	5,2
Szwajcarzy	D	222	10,0
Francuzi	D	3065	8,2
Hiszpanie	D	377	6,6
Włosi	D	137	7,3
Polacy	S	160	8,8
Australijczycy	D	100	6,0
Nowozelandczycy	D	111	7,6
Irlandczycy	D	145	7,2
Kanadyjczycy	S	48	8,3
Inne populacje			
Japończycy	S	84	2,4
Chińczycy	D	269	0,7
Grenlandczycy	S	185	3,2
Egipcjanie	D	72	1,4
Saudyjczycy	D	102	1,0
Ghańczycy	S	154	0,0
Buszmeni	D	96	18,8
Barakwena	S	97	3,1

Tab. 2. Leki, których metabolizm określany jest jako genetycznie uwarunkowany polimorfizm utleniania typu debrizochiny/sparteiny.

Lek	Kliniczne następstwa upośledzonego metabolizmu u PM
Debrizochina	Podciśnienie ortostatyczne
Sparteina	Skurcze tężcowe macicy, odklejanie się łożyska, zwiększona śmiertelność płodu
Leki β -adrenolityczne: metoprolol, bufuralol, tymolol	Nasilenie działania β -adrenolitycznego, utrata kardioselektywnego działania na układ krążenia i oddechowy w przypadku tymololu.
Leki przeciwaritmiczne: flekainid enkainid propafenon N-propyloajmalina	Niebezpieczeństwo wystąpienia objawów niepożądanych, zwłaszcza działania proarytmicznego. Mała skuteczność lecznicza podczas stosowania zwykłych dawek, konieczność zwiększenia dawki leku. (Upośledzenie tworzenia aktywnego metabolitu działającego 10-krotnie silniej przeciwaritmicznie od związku macierzystego). Niepożądane objawy w zakresie OUN (zaburzenia widzenia, bóle głowy, parestezje), nasilenie działania β -adrenolitycznego. Skuteczność po zastosowaniu zmniejszonej dawki leku.
Perheksylina	Neuropatia obwodowa, hepatotoksyczność.
Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne: amitryptylina, dezipramina, kłomipramina, imipramina, nortrytylina	Nasilenie toksycznego działania na OUN (drżenie mięśni, depresja OUN).
Leki morfinopodobne: dekstrometorfan kodeina	Nasilenie objawów niepożądanych. Utrata działania przeciwbólowego (upośledzenie tworzenia metabolitu-morfiny działającego przeciwbólowo).

Okazało się, że fenotyp PM odpowiada homozygotycznemu genotypowi dwu recesywnych genów warunkujących cechę „słabego utleniania”, natomiast fenotyp EM składa się z dwu genotypów, z których jeden jest hetero- a drugi homozygotyczny, dominujący, warunkujący cechę „ekstensywnego utleniania”.

Częstość występowania fenotypów PM i EM jako wyraz polimorfizmu utleniania typu debrizochiny i sparteiny badano w różnych populacjach. Stwierdzono różnice w występowaniu obu feno-

typów w zależności od rasy lub grupy etnicznej. Wśród ludności krajów europejskich i Ameryki Północnej, należącej do rasy kaukaskiej, częstość występowania PM wynosi 5 do 10%. Natomiast w populacjach nie należących do tej rasy, jak: Egipcjanie, mieszkańcy Arabii Saudyjskiej, Chińczycy, Japończycy (nie dotyczy to Buszmenów), częstość ta jest mniejsza i wynosi zaledwie od 0,0 do 3,2% (Tabela 1).

Polimorfizm typu D/S dotyczy ponad 25 szeroko stosowanych w klinice leków, jak: metoprolol i niektóre inne związki β -adrenolityczne, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, neuroleptyczne, antyarytmiczne klasy 1C i morfinopodobne (Tabela 2).

U pacjentów otrzymujących wymienione leki w standardowych dawkach obserwuje się duże różnice indywidualne stężeń w surowicy i w parametrach farmakokinetycznych, a w następstwie, różnice w nasileniu i czasie trwania działań pożądanых i niepożądanych.

Debrizochina. Istotne różnice w działaniu hipotensyjnym debrizochiny pozostają w ścisłym związku z różnicami jej stężeń w surowicy: u słabych metabolizerów maksymalne stężenie debrizochiny w surowicy i wielkość pola pod krzywą są około 4-krotnie większe niż u osób dobrze metabolizujących. U EM po doustnym podaniu 20 mg debrizochiny nie obserwowano podciśnienia ortostatycznego, podczas gdy u PM objaw ten utrzymywał się długo.

Sparteina. Genetycznie uwarunkowane różnice metabolizmu sparteiny i związane z nimi różnice jej stężeń w surowicy u różnych chorych tłumaczą fakt, że sparteina nigdy nie zdobyła sobie opinii wartościowego leku antyarytmicznego. Po stosowaniu zalecanych dawek od 300 do 400 mg dziennie, jedynie u PM ze współczynnikiem metabolicznym powyżej 20, osiągnęto stężenie leku w surowicy zapewniające efekt antyarytmiczny. U pozostałych chorych, stanowiących około 85-90% populacji, lek nie osiągał we wspomnianych dawkach stężenia warunkującego działanie antyarytmiczne.

Odkrycie polimorfizmu utleniania sparteiny pozwoliło ponadto na retrospektywne wytłumaczenie ciężkich objawów niepożądanych, jak: skurcze tężcowe macicy, odklejanie się łożyska, zwiększona śmiertelność płodów (2-3%) podczas stosowania tego leku jako środka mającego sprowokować poród o czasie. Jest bardzo prawdopodobne, że objawy te występowały u pacjentek z fenotypem PM gdyż częstość występowania wspomnianych objawów (6,8%) była porównywalna z częstością występowania PM w populacji.

Leki β -adrenolityczne

Wykazano, że genetycznie uwarunkowany fenotyp oksydacji typu D/S jest cechą warunkującą metabolizm, właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne metoprololu, bufuralolu i tymololu. Lennard i wsp. stwierdzili, że po doustnym podaniu PM 200 mg metoprololu pole pod krzywą (AUC) było 6-krotnie większe, okres półtrwania leku 3-krotnie dłuższy, a działanie β -adrenolityczne znaczenie silniejsze i dłuższe niż u EM. Z uwagi na fakt, że selektywny wpływ metoprololu na receptory β -1 ma charakter względny i może zanikać przy dużych stężeniach, może on działać u osób z fenotypem PM jako β -adrenolityk nieselektywny. Pacjenci z fenotypem PM zwłaszcza z zaporowymi chorobami dróg oddechowych, są więc bardziej narażeni na wystąpienie objawów niepożądanych niż chorzy z fenotypem EM.

Tymolol, nieselektywny lek β -adrenolityczny, jest często stosowany w jaskrze. Pacjenci z fenotypem PM podczas stosowania tymololu w postaci kropli do oczu są w związku z tym narażeni na wystąpienie objawów niepożądanych ze strony układu krążenia i oddechowego. Podczas stosowania tymololu i bufuralolu międzyfenotypowe różnice w farmakokinetyce i działaniu β -adrenolitycznym, jakkolwiek istotne, są nieco mniejsze od różnic obserwowanych w stosowaniu metoprololu.

Nie obserwowano natomiast takich różnic podczas stosowania propranololu pomimo, że 4-hydroksylacja tego leku jest u PM upośledzona. Wpływ polimorfizmu utleniania na kinetykę i działanie farmakologiczne zależy od przewagi określonego szlaku metabolicznego w procesie eliminacji leku β -adrenolitycznego. Propranolol jest metabolizowany poprzez genetycznie uwarunkowaną 4-hydroksylację tylko w niewielkim stopniu.

Metoprolol, podobnie jak większość leków β -adrenolitycznych, używany jest w klinice w postaci mieszaniny racemicznej D-i S-enancjomerów. Lennard i wsp. wykazali, że EM eliminują w większym stopniu D- niż S-metoprolol, podczas gdy PM eliminują D-metoprolol w podobnym lub mniejszym stopniu niż S-metoprolol. Skoro za działanie β -adrenolityczne odpowiedzialny jest głównie enancjomer S, zatem w przypadku samego stężenia metoprololu całkowitego (S+D) należałoby spodziewać się większego efektu u EM niż u PM.

Leki antyarytmiczne

Bezpieczeństwo i skuteczność leków antyarytmicznych, których metabolizm związany jest z utlenianiem typu D/S, jest wypadkową wielu czynników. Mogą one powodować bardzo duże różnice indywidualne stężeń tych leków w surowicy pomimo stosowania zbliżonych dawek. Stężenia poniżej zakresu terapeutycznego są przyczyną braku działania leczniczego, natomiast zbyt wysokie stężenia stwarzają niebezpieczeństwo wystąpienia objawów niepożądanych, zwłaszcza działania proarytmicznego. Dużym ryzykiem charakteryzuje się współistnienie fenotypu PM z niewydolnością układu krążenia, upośledzającą wtórnie czynność wątroby i nerek, odpowiedzialnych za eliminację omawianych leków.

Flekainid – lek antyarytmiczny należący do klasy 1C eliminowany jest z organizmu przez oksydacyjny metabolizm w wątrobie oraz w 40% w postaci nie zmienionej przez nerki. W chorobach wątroby i nerek eliminacja tego leku jest upośledzona i istnieje duże niebezpieczeństwo jego kumulacji. Wykazano, że metabolizm flekainidu jest kontrolowany przez polimorfizm typu D/S. Stwierdzono, że klirens nerkowy flekainidu jest taki sam, niezależnie od rodzaju fenotypu. U osób z fenotypem PM, z prawidłową czynnością nerek, wydalanie tą drogą wyrównuje częściowo upośledzony metabolizm flekainidu, natomiast w niewydolności nerek kumuluje się on w organizmie w ilościach, które stwarzają niebezpieczeństwo wystąpienia objawów niepożądanych, zwłaszcza działania proarytmicznego. Fenotypowanie chorych z niewydolnością nerek przed zastosowaniem flekainidu może wskazać na konieczność zmniejszenia dawki leku w stopniu większym, niż wynikałoby to z samej niewydolności nerek.

Enkainid – lek antyarytmiczny należący do klasy 1C jest metabolizowany głównie do O-des-metyloenkainidu (ODE), którego siła działania antyarytmicznego jest 10-krotnie większa od siły

substancji macierzystej. W związku z tym leczenie enkainidem, monitorowane za pomocą oznaczania stężeń leku w surowicy, musi być interpretowane w powiązaniu z fenotypem chorego. U PM dla uzyskania efektu leczniczego potrzebne są wyższe stężenia substancji macierzystej w surowicy. Natomiast u EM za działanie antyarytmiczne odpowiedzialne są aktywne metabolity leku i w związku z tym wystarczają niższe stężenia substancji macierzystej. Najkorzystniej byłoby oznaczać równocześnie substancję macierzystą i jej aktywny metabolit.

Propafenon – lek antyarytmiczny klasy 1C jest metabolizowany do 5-hydroksypropafenonu i N-depropylopropafenonu. Metabolizm propafenonu do 5-hydroksypropafenonu jest znacznie upośledzony u osób z fenotypem PM. Po zastosowaniu tych samych dawek, u PM obserwuje się znacznie wyższe stężenia leku w surowicy niż u EM, co wiąże się ze wzmożoną częstością występowania objawów niepożądanych ze strony układu nerwowego. Ponadto propafenon wykazuje działanie β -adrenolityczne, które ujawnia się w obecności dużych jego stężeń. Genetycznie uwarunkowane upośledzenie metabolizmu leku do 5-hydroksypropafenonu u PM sprzyja ujawnianiu się pożądanym i niepożądanym skutków blokady receptorów beta-adrenergicznych.

N-propyloajmalina – metabolizm tego leku zachodzi w sposób analogiczny do metabolizmu sparteiny. Stwierdzono ponad 10-krotną różnicę metabolicznego klirensu N-propyloajmaliny i w następstwie duże różnice skuteczności działania antyarytmicznego pomiędzy chorymi z fenotypem PM a EM. Niektórzy szybko metabolizujący wymagali dawki kilkakrotnie przekraczającej dawkę standardową (40-80 mg/24 h), podczas gdy u PM wystarczające było 10-20 mg leku dziennie. W związku z tym fenotypowanie chorych może być bardzo przydatne do optymalizacji terapii tym lekiem.

Perheksylina – lek blokujący kanały wapniowe, dość często powoduje niepożądane działania w postaci neuropatii lub uszkodzenia wątroby. Perheksylina wykazuje metabolizm typu debri-zochiny. U pacjentów z obwodową neuropatią, po zastosowaniu leku zaobserwowano znacznie wyższe jego stężenie w surowicy i dłuższy okres półtrwania, a ponadto u 50% chorych stwierdzano spowolniony metabolizm. Rutynowe oznaczanie fenotypu oksydacji pozwala na właściwe dawkowanie perheksyliny i zmniejszenie niebezpieczeństwa neuropatii.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne

Wykazano, że metabolizm nortryptyliny, imipraminy, dezypraminy, amitryptyliny i kłomipraminy odbywa się drogą utleniania typu D/S. Wśród chorych leczonych trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi można wyodrębnić dwie grupy ryzyka. Pierwsza grupa to osoby z fenotypem PM, u których leki przeciwdepresyjne w standardowych dawkach łatwo osiagają w surowicy stężenia toksyczne. Drugą grupę stanowią chorzy z szybkim fenotypem EM, u których standardowe dawki leków przeciwdepresyjnych często wiążą się z subterapeutycznymi stężeniami leku we krwi i nieefektywnością leczenia. Około 20-30% chorych można zaliczyć do jednej z tych grup. Bertilsson i wsp. opisali chorego na depresję, z krańcowo szybkim fenotypem hydroksylacji, u którego do osiągnięcia stężenia terapeutycznego konieczne było zastosowanie 300 mg nortryptyliny dziennie, podczas gdy zwykła dawka dzienna leku wynosi 75 do 100 mg.

Objawy niepożądane towarzyszące niekiedy terapii trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi nie zagrażają życiu, lecz są na tyle przykre (suchość w ustach, drżenie mięśni, depresja), że wymagają przerwania leczenia. Objawy te mogą być mylnie interpretowane jako skutek choroby podstawowej. W tych sytuacjach fenotypowanie jest niezwykle przydatne, gdyż wyodrębnienie PM i EM pozwala na ustalenie dawki początkowej leku oraz objęcie chorych monitorowaniem stężeń leku w surowicy w toku dalszej terapii.

Związki morfinopodobne

Metabolizm dekstrometorfanu drogą O-demetylacji jest katalizowany przez cytochrom P-450 II D6, a więc uwarunkowany genetycznie. Okres półtrwania dekstrometorfanu jest znacznie dłuższy u PM niż u EM. Rzadko występujące objawy niepożądane i szeroka dostępność leku spowodowały, że dekstrometorfan bywa też stosowany do oznaczania fenotypu oksydacji.

O-demetylacja kodeiny do morfiny jest również katalizowana przez cytochrom P-450 II D6 i w związku z tym również genetycznie uwarunkowana. Za przeciwbólowe działanie kodeiny odpowiedzialny jest wyłącznie jej aktywny metabolit: morfina. Dlatego u PM kodeina nie ma działania przeciwbólowego. Można przypuszczać, że u bardzo szybkich EM przekształceniu w morfinę ulega więcej niż 10% dawki kodeiny normalnie metabolizowanej do morfiny. Zjawisko to może być czynnikiem predestynującym osoby z fenotypem EM do wystąpienia objawów przyzwyczajenia.

Interakcje leków

Metabolizm oksydacyjny, poza uwarunkowaniami genetycznymi, może ulegać zmianom podczas równoczesnego stosowania innych leków lub pod wpływem czynników środowiskowych. Niektóre związki pobudzają, inne hamują aktywność izozymu P-450 II D6. Wybiórcza indukcja cytochromu P-450 II D6 u EM może potęgować różnice szybkości metabolizmu pomiędzy fenotypami. Fenotypowe różnice mogą też być zmniejszone lub całkowicie zniesione przez zahamowanie aktywności lub wysycenie izozymu P-450 II D6, który nawet u EM wykazuje ograniczoną aktywność metaboliczną. Substraty o dużym powinowactwie do tego izozymu (np. propafenon) wiążą się z nim w znacznym stopniu i hamują metabolizm innych związków o mniejszym powinowactwie. Podczas przewlekłego leczenia związkami o dużym powinowactwie do cytochromu P-450 II D6 szybcy metabolizerzy mogą zachowywać się jak słabi metabolizerzy i fenotypowanie chorych w tym okresie może dostarczyć mylnych informacji.

W przypadku gdy silny inhibitor, jak propafenon, jest eliminowany również przez izozym P-450 II D6, wówczas po podaniu tej samej dawki u PM stężenie leku w organizmie jest znacznie większe niż u EM. Tak wysokie stężenia mogą zahamować aktywność również innych izozymów cytochromu P-450.

Nie wszystkie związki, które wiążą się z cytochromem P-450 II D6 i hamują biotransformację innych substratów metabolizowane są przez ten izozym. Klasycznym przykładem jest chinidyna

– silny inhibitor metabolizmu wszystkich znanych substratów P-450 II D6, która sama nie ulega przemianie pod wpływem tego izozymu.

Gdy silny inhibitor, jak propafenon czy chinidyna zostaje dołączony do leku podlegającego polimorficznej oksydacji, wówczas farmakokinetyka tego leku zbliża się do takiej, jaką obserwuje się u chorych z fenotypem PM. Stężenie leku w surowicy może wówczas wzrosnąć nawet 5-krotnie. Podobne obserwacje poczyniono w czasie leczenia neuroleptykami: tiorydazyną, chloropromazyną, lewomepromazyną, haloperidolem oraz inhibitorami aktywności izozymu P-450 II D6. Spostrzeżenie to ma szczególne znaczenie kliniczne, gdyż neuroleptyki bywają często łączone w terapii z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi.

U EM podczas łącznego stosowania kodeiny z inhibitorami P-450 II D6, np. z chinidyną lub propafenonem, kodeina nie ulega metabolizmowi do morfiny.

Fenotyp oksydacji a ciąża i niektóre stany patofizjologiczne

Wpływ na aktywność cytochromu P-450 II D6 może oprócz leków mieć ciąża. Np. klirens metoprololu jest 6-krotnie większy u kobiet w ciąży niż u kobiet nieciążarnych. Poza tym osobnicza zmienność aktywności izozymu P-450 II D6 może mieć wpływ na rozwój niektórych chorób.

Izozymy oksydacyjne mogą być odpowiedzialne za przekształcenie znajdujących się w środowisku substancji prokarcinogennych w rakotwórcze. Sugeruje się zależność między fenotypem oksydacji typu D/S, a zapadalnością na raka płuc, wątroby, sutka, pęcherza moczowego, na chorobę Parkinsona i układowy toczeń rumieniowaty.

Uwarunkowany genetycznie polimorfizm acetylacji leków

Genetycznie uwarunkowane różnice w acetylacji leków mogą być przyczyną istotnych niepowodzeń terapii.

Acetylacja leków i innych substancji następuje głównie w wątrobie, przy udziale enzymu N-acetylotransferazy. Wykazano, że zdolność do acetylowania leków, np. izoniazydu (INH), hydralazy, aminoglutetimidu, amrinonu, kofeiny, prokainamidu, nitrazepam, fenzeliny, dapsonu, sulfadimidyny, sulfapirydyny jest uwarunkowana genetycznie.

W zależności od szybkości acetylacji INH wyróżniono w populacji dwie fenotypowo odmienne grupy: osoby wolno i szybko acetylujące czyli tzw. wolnych i szybkich acetylatorów. U osób szybko acetylujących aktywność N-acetylotransferazy może być dwukrotnie większa niż u acetylatorów wolnych. U szybkich acetylatorów okres półtrwania izoniazydu wynosi 45-80 min. i tylko 3% leku wydala się przez nerki w postaci niezmienionej. Natomiast u acetylatorów wolnych okres półtrwania izoniazydu wydłuża się do 140-200 min. i w postaci nie zmienionej wydala się około 30% leku.

Częstość występowania obu fenotypów jest różna u poszczególnych ras i grup etnicznych. (Tabela 3).

Fenotyp wolnych acetylatorów odpowiada homozygotycznemu genotypowi 2 recesywnych genów warunkujących cechę „wolnej acetylacji”, natomiast fenotyp szybkich acetylatorów składa

Tab. 3. Wolni acetylatorzy w populacjach kaukaskiej i orientalnej.

Populacja kaukaska	%	Populacja orientalna	%
Włosi	49	Eskimosi	5
Szwedzi	51-58	Koreańczycy	11
Ludność biała USA	52-57	Japończycy	7-12
Brytyjczycy	53-62	Ainowie	13
Norwegowie	56	Chińczycy	13
Niemcy	57	Ludność Riukiu	15
Francuzi	59	Tajowie	18
Kanadajczycy	59-70	Chińczycy z Singapuru	22
Czesi i Słowacy	60	Chińczycy z Tajwanu	22
Finowie	61-64	Filipińczycy	28
Polacy	62	Chińczycy z Tajlandii	34

się z 2 genotypów, z których jeden jest hetero- a drugi homozygotyczny, dominujący warunkujący cechę „szybkiej acetylacji”.

W celu oznaczenia fenotypu acetylacji stosowane są różne metody, różniące się substancją testową (INH, sulfadimidyna, kofeina), sposobem postępowania analitycznego oraz rodzajem aparatury wykorzystywanej do oznaczeń.

Wyniki terapii wyżej wymienionymi lekami, których acetylacja uwarunkowana jest genetycznie przy stosowaniu standardowych dawek, są mniej zadowalające u szybkich acetylatorów, niż u wolnych: rzadziej występują remisje, częstsze są nawroty choroby i oporność na leki. U osób wolno acetylujących skuteczność terapii jest większa, jednakże znacznie częściej występują toksyczne powikłania polekowe, np. uszkodzenie wątroby i neuropatie po stosowaniu INH.

Szybkość acetylacji wpływa nie tylko na rozwój polekowych objawów niepożądanych, ale również predestynuje do niektórych chorób. Stwierdzono, że u wolnych acetylatorów znacznie częściej występuje łuszczyca, prawdopodobnie także samoistny toczeń rumieniowaty, choroba Gilberta, choroby alergiczne, a ponadto rak pęcherza moczowego u pracowników narażonych na chemiczne rakotwórcze substancje egzogenne, metabolizowane drogą acetylacji.

W każdym przypadku odmiennej niż przeciętna reakcji chorego na lek należy brać pod uwagę możliwość zmian uwarunkowanych dziedzicznie.

Jakkolwiek genetycznie uwarunkowany polimorfizm metabolizmu leków jest tylko jedną z przyczyn osobniczych różnic w reagowaniu na leki, ma on jednak ogromne znaczenie w odniesieniu do niektórych powszechnie stosowanych leków i będzie miał prawdopodobnie także znaczenie w odniesieniu do innych.

Retrospektywne fenotypowanie chorych może być przydatne w wyjaśnianiu różnych powikłań polekowych. Nie ulega jednak wątpliwości, że ważniejsze z punktu widzenia znaczenia klinicznego jest fenotypowanie prospektywne. Określanie fenotypu metabolicznego przed rozpoczęciem terapii lekiem, który jest w sposób polimorficzny metabolizowany przez utlenianie lub acetylację

pozwała na określenie wydolności metabolicznej wątroby i na identyfikację osób z fenotypem PM, czyli chorych większego ryzyka w aspekcie powikłań, a więc działania toksycznego lub objawów niepożądanych po zastosowaniu danego leku. Ponadto oznaczanie współczynnika metabolicznego u chorych może pozwolić lekarzowi na ustalenie właściwej dawki leku i uczynienie takiej indywidualizowanej farmakoterapii bardziej skuteczną i bezpieczną.

Piśmiennictwo u autora

Taksol – diterpen o działaniu przeciwnowotworowym

Diterpeny są związkami naturalnymi o wzorze sumarycznym $C_{20}H_{32}$, odpowiadającym połączeniu czterech pięciowęglowych (C_5) jednostek aktywnego izoprenu. Do tej pory poznano ok. 600 substancji diterpenowych o ustalonej strukturze. Duża różnorodność strukturalna związków diterpenowych pochodzi od wtórnych reakcji i przegrupowań, dających w efekcie rozszerzenie pierścieni (tzw. diterpeny makrocykliczne).

Wśród związków diterpenowych godnych uwagi, ze względu na aktywność biologiczną, największe zainteresowanie medycznych ośrodków naukowych świata budzi taksol, pochodna taksanu, która okazała się czynna przeciwnowotworowo.

Związek ten występuje w wyciągu z kory cisu amerykańskiego (*Taxus brevifolia* Nutt.), pochodzącego z lasów północno-zach. USA oraz Kanady. Najobficiej występuje ten gatunek w Oregonie i stanie Washington.

Jest to drzewo wolno rosnące w dużym rozproszeniu, wiecznie zielone o czerwonych nasionach i ciemnozielonych miękkich igłach. Cisy są dwupiennymi drzewami lub krzewami, wykształcającymi nasiona otoczone jadalną, mięsistą czerwoną osnówką (arillus). Rodzaj *Taxus* występuje w strefie umiarkowanej północnej hemisfery.

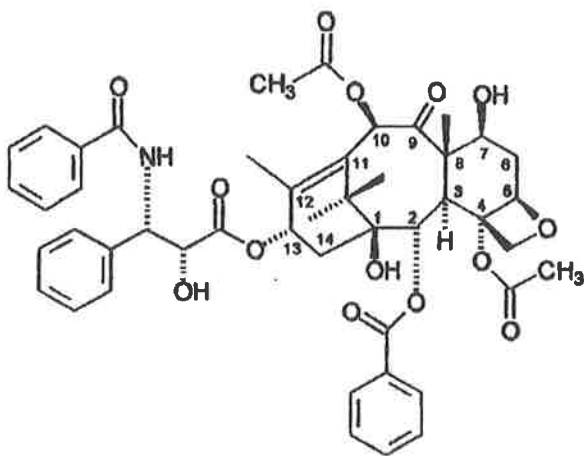
Cis jest nazywany drzewem śmierci. Trujące właściwości cisu opisywano już w starożytności w literaturze greckiej i rzymskiej (Juliusz Cezar, Pliniusz Starszy, Dioskorydes (*De materia medica*)). Cis jest istotnie jedną z najbardziej trujących roślin naszej flory. Jego liście są trujące dla wszystkich zwierząt. Dawka śmiertelna wynosi ok. 0,5 g/kg dla zwierząt monogastycznych i ok. 5 g/kg dla przeżuwaczy. Dla ludzi brak tak dokładnych danych, lecz wiadomo, że zejście śmiertelne wywołuje już zjedzenie 150 igieł lub wypicie odwaru z tej ilości surowca. Z reguły zatrucie jest gwałtowne i śmiertelne. Nie są znane specyficzne antidota.

W celtyckiej tradycji cis był uważany za drzewo święte. Z drewna, które jest niezwykle odporne na insekty i szkodniki owadzie, wyrabiano wiele przedmiotów kultu religijnego, postacie bóstw, kapłanów itp.

Taksol został odkryty w ramach programu badań NCI, kiedy to w latach 1958-80 przebadano ponad 35 tys. ekstraktów roślinnych pod kątem działania przeciwnowotworowego. Prace nad wyodrębnieniem tego związku trwały kilka lat, ze względu na niskie stężenie (0,01%) w surowcu, jak i na ograniczoną dostępność jego naturalnego źródła. Aby uzyskać 2,5 kg taksolu do badań klinicznych wyekstrahowano 27 ton kory z 12 tys. drzew. Istnieje obawa, że jeśli nie zostanie znaleziona inna możliwość pozyskiwania tego związku, to światowa populacja cisów ulegnie wymar-

ciu. Kora cisu jest cienka (ok. 3 mm) i drzewo 100-letnie dostarcza ok. 3 kg surowca. Ilość ta odpowiada 300 mg taksolu. (Dla wyleczenia jednego pacjenta potrzeba przynajmniej 1 g taksolu tzn. potrzeba zniszczyć 3 stuletnie drzewa, a wg niektórych autorów aż 6 egzemplarzy).

Taksol wyizolowano z kory cisu amerykańskiego ok. 25 lat temu. W roku 1964 stwierdzono, że ekstrakt z kory wykazuje szerokie spektrum aktywności przeciwnowotworowej i jest toksyczny m.in. wobec mysich komórek białaczkowych, a już w roku 1971 ustalono i opublikowano strukturę tego związku.



Ryc. 1. Taxol (Paclitaxel)

Wstępne badania kliniczne wykazały, że taksol jest obiecującym związkiem w zwalczaniu zaawansowanych przypadków raka jajników i piersi a także innych nowotworów. Ponieważ istnieje ogromne zapotrzebowanie społeczne na leki przeciwnowotworowe, związek ten wzbudził spore nadzieje. Pomimo znakomitego działania przeciwnowotworowego na modelowych próbach, badania kliniczne są stale jeszcze opóźniane z powodu małej podaży związku i problemów związanych z przygotowaniem formy leku (słaba rozpuszczalność w wodzie). Taksol podawany jest w postaci emulsji w rozpuszczalniku Cremophor EL, który jest etoksylową pochodną oleju rycynowego.

Zainteresowanie tym związkiem wzrosło odkąd poznano wyjątkowy mechanizm działania taksolu poprzez wpływ na mikrotubule. Mikrotubule są integralnymi składnikami komórek eukariotycznych, biorącymi udział w wielu funkcjach komórkowych. Odgrywają kluczową rolę w mitozie, utrzymaniu kształtu komórki, ruchliwości komórek i transporcie międzykomórkowym. Są strukturami samogrupującymi się i rozłączającymi się, które znajdują się w stanie równowagi dynamicznej z dimerami tubuliny, proteinowymi elementami, z których się składają. Horwitz wraz z zespołem odkryła, że taksol łączy się z tubuliną i stabilizuje mikrotubule, przeciwdziałając ich depolimeryzacji. Inne leki także łączą się z tubuliną, ale wzmagają rozpadanie się mikrotubuli. Pod tym względem mechanizm działania taksolu jest rzeczywiście wyjątkowy. Substancja, która zakłóca działanie mikrotubuli, może powstrzymać wzrost komórki i jej funkcjonowanie. Ponie-

waż komórki nowotworowe dzielą się zwykle znacznie szybciej niż normalne, taksol powstrzymuje przede wszystkim rozwój raka.

Pierwszą fazę badań klinicznych rozpoczęto w 1983 pod auspicjami NCI w USA. Ustalono dawkę maksymalną (175 mg/m² powierzchni ciała, podane w czasie 3 godz. w postaci wlewu) oraz określono toksyczność. Stwierdzono, że głównymi objawami ujemnymi, wpływającymi na konieczność obniżenia dawki leku, były: niekorzystne oddziaływanie taksolu na szpik kostny (supresja szpiku, głównie neutropenia) i obwodowa neuropatia. Badania kliniczne zostały początkowo wstrzymane, ponieważ zaobserwowano u wielu pacjentów objawy ciężkich reakcji alergicznych, w tym również zejście w wyniku hypotonii. Z tego względu podczas stosowania jak i po podaniu leku wprowadzono dokładną kontrolę pacjenta w zakresie pełnego obrazu krwi oraz wydolności mięśnia sercowego. Pomiedzy cyklami terapii zastosowano 3-tygodniowe przerwy, przy czym w dalszym leczeniu uwzględniono osobniczą wrażliwość chorego na lek. W przypadku gdy u chorego obserwuje się ciężką neutropenię (liczba neutrofili dochodzi do 500 komórek/mm³ przez 7 dni lub dłużej) należy w następnych cyklach leczenia zredukować dawkę o 20%. Badania kliniczne I fazy wykazały jednoznacznie, że głównym symptomem toksyczności taksolu jest supresja szpiku kostnego oraz stany zapalne śluzówki, odnotowywane zwłaszcza w białaczkach. We wczesnych stadiach leczenia w I fazie obserwowano także ciężką nadwrażliwość (duszność, hypotonia), która jednak w trakcie kontynuowania leczenia, po dalszych wlewach i po premedykacji steroidami i lekami antyhistaminowymi, ulegała znacznej redukcji. Dalsze niepożądane efekty stosowania taksolu, opisywane w I fazie badań obejmują bóle mięśniowe, nudności, wymioty i wyłysienia (alopecia). Hypotonię i bradykardię zaobserwowano u 22% i 3% pacjentów (kolejno).

Próby przeprowadzone w II fazie badań dotyczące nielicznych typów schorzeń nowotworowych, głównie takich jak melanoma, rak jajników i nerek, potwierdziły skuteczność taksolu jako leku w tych przypadkach, a szczególnie w raku jajników. U ok. 30% pacjentek z zaawansowanym rakiem jajników (w każdej grupie leczonych) stwierdzono poprawę. Ponieważ dotyczy to tych upornych przypadków, które są odporne na standardowe metody leczenia, 30% jest uważane za wynik dobry. Stwierdzono również zmniejszenie się guzów u 48% pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi, u których wcześniej stosowana chemioterapia zawiodła.

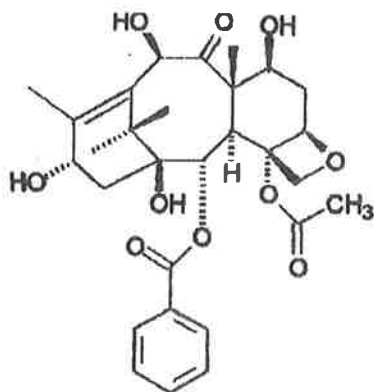
Te zachęcające wyniki badań i olbrzymie zainteresowanie nowym lekiem oraz zapotrzebowanie ze strony praktyków onkologów z jednej strony a narastające protesty ekologów z drugiej strony, spowodowały intensywną eksplorację liści dostępnych gatunków i odmian cisów. Stwierdzono, że zawartość taksolu w liściach jest znacznie niższa (rzędu 1000x) niż w korze. Wydzielono natomiast z liści kilka pochodnych układu taksanu, które mogłyby być z powodzeniem wykorzystane do częściowej syntezy taksolu.

Sytuację tę wykorzystała francuska firma Rhône-Poulenc Rorer, która opatentowała lepiej rozpuszczalny i biodostępny analog taksolu-Taxotère, otrzymany w wyniku częściowej syntezy z pochodnej taksanu – 10-deacetylo-bakatyny III, wydzielonej z liści cisu europejskiego. Taxotère może okazać się konkurencyjny do swojego pierwowzoru. W I fazie badań klinicznych związek ten wykazał większą aktywność. Badania odbyły się w Europie i w USA w 1990 r. Stwierdzono również, że Taxotère, podobnie jak taksol, sprzyja asocjacji mikrotubuli i wstrzymuje replikację komórek.

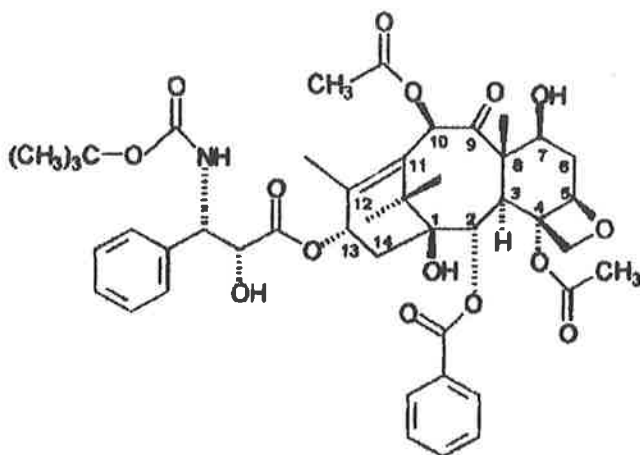
10-deacetylobakatyina III może być wyodrębniona z dobrą wydajnością ze stale regenerującego się źródła, jakim są liście cisu europejskiego, *Taxus baccata* L. W rezultacie intensywnych badań stwierdzono bowiem, że bardziej pod każdym względem opłacalną i wydajną metodą jest pozyskiwanie taksolu (Paxitaxel) drogą częściowej syntezy z prekursora wyizolowanego z mieszaniny związków zawierających układ taksanu z liści, aniżeli poszukiwanie gotowego produktu w naturze. Zawartość 10-deacetylobakatyiny w liściach europejskiego cisu i in. gatunkach, chociaż bardzo różna ilościowo, jest w każdym wypadku generalnie znacznie wyższa (ok. 10 x) niż taksolu w korze cisu amerykańskiego.

Produkcja taksolu tą metodą może rozwiązać problemy związane z jego niedoborem, ponieważ zbieranie łatwo regenerujących się liści w znikomym stopniu wpływa na populację rośliny.

Taxotere ma przy węglu 13, w bocznym łańcuchu, grupę t-butyłową, zamiast benzoilowej, a przy węglu 10 – grupę hydroksylową zamiast acetylowej. Te modyfikacje zwiększyły rozpuszczalność związku w wodzie i – związana z tym – jego zawartość w tkankach. Taxotere jest obecnie produkowany na dużą skalę.



Ryc. 2. 10-deacetylobakatyina III.



Ryc. 3. Taxotere.

Pełna synteza taksolu wydaje się w świetle dotychczasowych badań procesem niełatwym, gdyż cząsteczka tego związku ma skomplikowaną budowę stereochemiczną, dużą liczbę podstawników i specyficzną konformację. Obecnie taksol stał się jednym z najpoważniejszych problemów badawczych i nad jego otrzymaniem, również metodą hodowli tkankowej w bioreaktorach, pracuje co najmniej 30 grup naukowców. Metoda biologicznej hodowli polega na wybraniu tych komórek, które mogą produkować taksol w dużych ilościach, a następnie optymalizacji metody tak, aby była opłacalna. Podstawowym zadaniem tutaj jest pobranie tkanki, a następnie znalezienie sposobu na pobudzenie jej do produkcji taksolu.

Inna metoda polega na poszukiwaniu analogów taksolu o prostszej budowie, ale zbliżonym działaniu. Aktualnie są badane pochodne taksolu o uproszczonym łańcuchu bocznym przy C-13, fragmentu istotnego dla biologicznej aktywności cząsteczki.

Inne zespoły naukowe wiążą aktywność taksolu z obecnością pierścienia oksetanowego w cząsteczce. Ten sam zespół pracuje nad prolekiem taksolu, czyli substancją, która, chociaż sama nie jest lekiem, zostaje w organizmie weń przekształcona.

Jednym z głównych problemów jest stale jeszcze nienajlepsza rozpuszczalność taksolu w wodzie. W I fazie badań klinicznych obserwowano, co prawda odosobnione, przypadki wstrząsu anafilaktycznego, które wg piśmiennictwa, mogą być częściowo spowodowane obecnością Cremophoru EL. Problem ten, jak już wspomniałam wcześniej, częściowo rozwiązuje się przez premedykację, wstępne podawanie pacjentom leków antyhistaminowych i steroidów oraz zmniejszenie szybkości infuzji. Na podstawie licznych systematycznych badań stwierdzono, że najlepsze efekty działania przeciwnowotworowego taksolu odnotowuje się w przypadku raka jajników, – dla przykładu ogólny procent remisji w grupie 190 pacjentek wynosił 35%. Stwierdzono aktywność taksolu również w rakach jajników opornych na cisplatynę, albo w przypadkach recydywy po krótkim okresie remisji w wyniku stosowania tego leku. W terapii taksolem w połączeniu z cisplatyną remisja wynosiła w przypadkach zaawansowanego nowotworu jajnika 79%. Obserwuje się pozytywne wyniki w stosowaniu taksolu w raku sutka z przerzutami, melanomie, nowotworach oskrzeli, raku głowy i szyi. Gorsze wyniki odnotowano u pacjentów z nowotworami przełyku. Spośród 42 pacjentów poddanych leczeniu Paclitaxelem u 12 zaobserwowano częściową remisję trwającą średnio 9 tygodni. Działania uboczne manifestowały się wyłysieniem, łagodną neuropatią, zahamowaniem funkcjonowania szpiku. U 30 pacjentów z nowotworami głowy i szyi objętych badaniem, u dwóch nastąpiła remisja trwająca 14 miesięcy, u 10 częściowa remisja (do 4 mies.), 10 pacjentów zachowało status quo antem, u 6 stwierdzono pogorszenie, a 2 pacjentów (ok. 7%) zmarło w wyniku posocznicy i zawału serca. Działania niepożądane obejmowały ciężką neutropenię, trwającą średnio 2 dni (91% pacjentów), neuropatię (39%) i wyłysienie.

Prowadzone badania w kierunku opracowania optymalnego sposobu podawania leku, właściwego dawkowania i kontrolowania stanu pacjenta podczas kuracji wskazują, że należy zachować szczególną uwagę i ograniczenia stosowania taksolu u pacjentów z dodatkowymi schorzeniami (cukrzyca, nadciśnienie). W czasopiśmie „Lancet” 1993 (listopad) opisano przypadek zejścia śmiertelnego u pacjentki z nowotworem piersi, u której dodatkowo stwierdzono umiarkowane nadciśnienie oraz cukrzycę. Zejście nastąpiło siódmego dnia po podaniu leku (Paclitaxel) z powodu zapaści i ostrego obrzęku płuc. Kardiotoksyczność paclitaxelu (taksol) manifestuje się za-

zwyczaj zaburzeniami rytmu. Nigdy dotąd nie odnotowano przypadku zejścia śmiertelnego w tak odległym czasie po infuzji leku. Mimo tych wyżej przytoczonych niekorzystnych efektów obserwowanych niekiedy w trakcie leczenia taksolem w różnych ośrodkach, badania prowadzone systematycznie szerokim frontem (wg niektórych autorów intensywność badań nad taksolem może być porównywalna z intensywnością badań prowadzonych swego czasu nad penicyliną) wskazują jednoznacznie, że taksol jest aktualnie jednym z najlepszych związków stosowanych w monoterapii nowotworów złośliwych jajników i sutka. Aktualnie jest testowany na 31 typach nowotworów.

Badania kliniczne dotyczące terapii taksolem z innymi cytostatykami nie zostały dotąd zakończone, ale dotychczasowe wyniki sugerują możliwość skojarzonej terapii z cis-platyną i doxorubicyną, zwłaszcza we wczesnym stadium choroby. NCI traktuje rozpracowywanie taksolu we wszystkich aspektach jako zagadnienie pierwszej potrzeby i zakłada leczenie tym związkiem ok. 12.000 pacjentów rocznie.

Piśmiennictwo u autora

Z Katedry i Zakładu Farmakologii Klinicznej AM we Wrocławiu,
Wygłoszono dnia 7.03.1995

Kliniczne znaczenie stereowybiórczości leków

Mechanizm działania większości związków biologicznie czynnych polega na ich wiązaniu się ze swoistymi receptorami. Receptory te mają określoną budowę przestrzenną i mogą przyłączyć tylko związek o budowie odpowiadającej ich wewnętrznemu ukształtowaniu. Istnieje zatem ścisła zależność między strukturą przestrzenną leków a ich działaniem farmakologicznym. Zmiana pozycji w ugrupowaniu wewnętrznym cząsteczki, powodująca różnice budowy przestrzennej, z zachowaniem jednakże tej samej liczby i jakości atomów w cząsteczce, może zmienić siłę lub charakter działania leku [1, 2, 3].

Izomeria przestrzenna (stereoizomeria) jest zjawiskiem polegającym na istnieniu związków o jednakowym składzie chemicznym i tej samej masie cząsteczkowej, lecz różniących się przestrzennym rozmieszczeniem atomów lub podstawników w cząsteczkach. Jedną z odmian stereoizomerii stanowi izomeria optyczna. Cząsteczki związków optycznie czynnych są chiralne, tzn. nieidentyczne ze swymi odbiciami lustrzanymi. Przyczyną chiralności jest obecność w cząsteczce jednego lub więcej asymetrycznych atomów węgla tzn. atomów połączonych z czterema różnymi podstawnikami. Asymetryczny atom węgla lub rzadziej jakikolwiek atom czterowartościowy np. fosfor stanowi centrum asymetrii optycznej. Jeżeli w cząsteczce występuje n asymetrycznych atomów węgla, liczba możliwych izomerów optycznych wynosi 2^n . Gdy $n = 1$, możliwe są dwie konfiguracje. Izomery te skracają płaszczyznę polaryzacji o taki sam kąt, lecz jeden w prawo, drugi zaś – w lewo. Przestrzennie izomeryczne postacie danego związku, których obrazy nie pokrywają się z ich odbiciami zwierciadlanymi nazywa się antypodami optycznymi lub enancjomerami.

Tab. 1. Wyjaśnienie symboli dotyczących stereochemii leków (wg. 2, 4, 5, 6, 7).

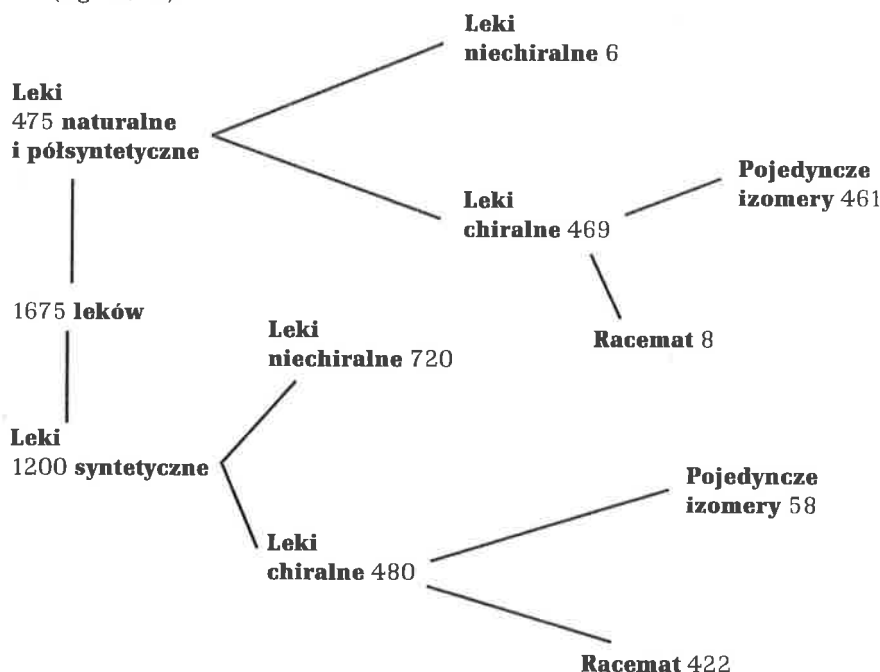
Symbol	Oznaczenie
(+) ; d (-) ; l	kierunku skręcalności optycznej
R S	konfiguracji przestrzennej związków według Cahn'a, Ingolda, Preloga
D L	konfiguracji przestrzennej cukrów i aminokwasów według Fischera

Prawo- lub lewoskrętność związku, określoną doświadczalnie, oznacza się odpowiednio znakiem (+) i (-). Niekiedy w celu oznaczenia skręcalności prawej stosowano literę „d”, a lewej „l”.

Rzeczywistą, absolutną konfigurację cząsteczki oznacza się według zasad zaproponowanych przez Cahn, Ingolda i Preloga, w oparciu o ułożenie i liczbę atomową czterech podstawników przy asymetrycznym atomie węgla. Określa się ją literami R i S. Należy jednak zaznaczyć, że litery R i S nie mają nic wspólnego z kierunkiem ani wartością skręcalności optycznej [2, 4, 5, 6, 7]. Innym sposobem oznaczenia absolutnej konfiguracji przestrzennej, głównie cukrów i aminokwasów, są symbole D i L. Metoda ta wiąże rzeczywistą stereochemię związków z konfiguracją dwóch związków modelowych: aldehydu glicerynowego dla cukrów i seryny dla aminokwasów [4, 5].

Większość procesów biochemicznych przebiega w sposób wybiórczy i dlatego produkty naturalnych przemian biochemicznych są stereowybiórcze tzn. występują tylko w jednej formie optycznej lewo- lub prawoskrętnej. Miarą stopnia stereowybiórczości danego związku jest stosunek eudysmiczny czyli stosunek aktywności cząsteczki o silniejszym działaniu biologicznym (eutomeru) do aktywności cząsteczki o słabszym działaniu lub pozbawionej takiego działania (distomeru) [2, 3, 4, 7, 8]. Im stosunek ten jest większy, tym silniejsza jest aktywność biologiczna jednego z izomerów optycznych. Poza pewnymi wyjątkami, izomery lewoskrętne są bardziej aktywne niż prawoskrętne. Organizmy roślinne i zwierzęce, jakkolwiek mają zdolność tworzenia wszystkich odmian, to jednak wytwarzają przede wszystkim formę lewoskrętną, jako bardziej aktywną. Adrenalina lewoskrętna działa 15 razy silniej niż prawoskrętna. Kokaina lewoskrętna działa silniej miejscowo znieczulająco niż prawoskrętna [9].

Ryc. 1. Chiralność leków i ich występowanie w postaci pojedynczych izomerów lub racematu (wg. 10, 11).



Przeprowadzona analiza 1675 leków wykazała, że większość leków pochodzenia naturalnego jest izomerami optycznie czystymi, występuje w postaci lewo- lub prawoskrętnej. Natomiast

wśród leków pochodzenia syntetycznego tylko 58 spośród 480 zawierających centrum asymetrii optycznej to leki czyste optycznie. Reszta, tzn. 422 leków stosowana jest jako racemat, czyli mieszanina złożona z jednakowych ilości przeciwnie skrętnych enancjomerów. Oznacza się ją rac- lub DL. [4, 6, 8, 10, 11, 12, 13].

Tab. 2. Przykłady leków z centrum asymetrii optycznej (wg. 4).

Grupa leków	Lek
Leki przeciwdrgawkowe	pentobarbital, heksobarbital, etosukymid, metsuksymid, fensuksymid
Leki przeciwdepresyjne	tranilcypromina
Leki przeciwlękowe	oksazepam, lorazepam
Leki przeciwpsychotyczne	prometazyna
Leki przeciwzakrzepowe	warfaryna, acenokumarol, fenprokumon
Niesteroidowe leki przeciwzapalne	ibuprofen, ketoprofen, flurbiprofen, fenoprofen, naproksen, sulindak
Narkotyczne leki przeciwbólowe	hydromorfon, metadon, pentazocyna
Leki sympatomimetyczne	epinefryna, izoproterenol, dopamina, dobutamina, efedryna
Sympatykolytyki	fenoksybenzamina, propranolol, labetalol, nadalol, metoprolol
Leki blokujące kanał wapniowy	werapamil
Różne	atropina, kokaina, chlorochina, ketamina, cyklofosfamid

Różnice w działaniu farmakologicznym między enancjomerami mogą być zarówno natury farmakokinetycznej jak i farmakodynamicznej.

Różnice właściwości farmakokinetycznych między enancjomerami leków.

Stereowybiórczość może dotyczyć każdego etapu losów leku w organizmie: wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania [3, 4, 5, 6, 12, 14].

Wchłanianie

W czasie wchłaniania stereowybiórczość obserwowano w odniesieniu do leków aktywnie transportowanych przez błonę śluzową jelit np. L-enancjomer dopy wchłania się szybciej niż D-enancjomer. Podobnie jest z metotreksatem. Odmiana S(+)-ibuprofenu wchłania się szybciej niż jego mieszanina racemiczna. Wchłanianie eutomeru (-)-terbutaliny przebiega wolniej niż distomeru (+)-terbutaliny. Nie wykazano mechanizmu stereowybiórczości dla leków wchłanianych na drodze transportu biernego [4, 6, 8].

Dystrybucja

Chiralność nie ma wpływu na przechodzenie leku przez błony komórkowe natomiast enancjomery leku mogą różnić się istotnie stopniem wiązania z albuminami lub innymi białkami krwi.

Tab. 3. Różnice w wiązaniu z białkami między enancjomerami leków o charakterze kwaśnym i zasadowym (wg 6).

Lek	% leku niezwiązany z białkami	
	(+) enancjomer	(-) enancjomer
Leki o charakterze kwaśnym:		
Ibuprofen	(S) 0,77	(S) 0,45
Pentobarbital	(R) 36,6	(R) 26,5
Warfaryna	(R) 1,2	(R) 0,9
Leki o charakterze zasadowym:		
Propranolol	(R) 12	(S) 11
Fenfluramina	(S) 2,8	(R) 2,9
Propoksyfen	1,8	1,8
Amfetamina	(S) 84	(R) 84

Stereoselektywną naturę ma zwłaszcza wiązanie leków kwaśnych. Na przykład, powinowactwo izomeru L-tryptofanu do albumin jest około 100 razy większe niż jego izomeru D. R 3-metylodiazepam wiąże się w znaczniejszym stopniu z albuminami krwi niż jego forma S. R(+)-fenpropakumon wiąże się z albuminami w mniejszym odsetku niż S(-)-enancjomer. Wiązanie leków zasadowych z białkami krwi jest stosunkowo mniej stereoselektywnym procesem. Nie wykazano istotnych różnic w wiązaniu z białkami między enancjomerami takich leków jak: amfetamina, fenfluramina, propoksyfen, propranolol. Stereowybiórczość obserwowano natomiast w odniesieniu do wiązania leków zasadowych z α_1 kwaśną glikoproteiną. S(-)-propranolol jest przez nią wiązany w znaczniejszym stopniu niż R(+)-propranolol, S(+)-dizopiramid w znaczniejszym stopniu niż

R(-)-enancjomer. Różny stopień wiązania enancjomerów z białkami krwi może być przyczyną wewnątrz i międzyosobniczych różnic w ich eliminacji [4, 6, 8, 15].

Metabolizm

Szczególną uwagę należy zwrócić na stereowybiórczość biotransformacji leków, gdyż metabolizm jest z samej swojej natury stereoselektywny.

Zagadnienie to jest obszerne i obejmuje: 1) powstawanie ze związku prochiralnego metabolitu optycznie czynnego, 2) przekształcanie związku chiralnego w metabolit optycznie czynny lub związek niechiralny, 3) inwersję chiralną [6, 7].

1) Przykładem powstawania metabolitu z centrum asymetrii optycznej jest hydroksylacja prochiralnej dwufenylohydantoiny do 4'-hydroksydwufenylohydantoiny [7]. Również utlenianie debrizochiny prowadzi do powstania dwóch enancjomerów R(-) i S(+)-4-hydroksydebrizochiny [16].

2) Enancjomery leków chiralnych mogą być metabolizowane z różną szybkością, czasami zupełnie innymi drogami [7]. Stereowybiórczy charakter ma metabolizm w czasie pierwszego przejścia przez wątrobę antagonisty wapnia werapamilu. Jego S(-)-izomer jest 10-20 krotnie aktywniejszy farmakologicznie od R(+)-izomeru, jest również szybciej metabolizowany w wątrobie. Jego biodostępność jest natomiast około 2-3 krotnie mniejsza. Ta znaczna różnica w biodostępności obu enancjomerów, przy istniejących różnicach w szybkości eliminacji, prowadzi do różnic w stosunku stężeń obu enancjomerów w surowicy. Po dożylnym podaniu mieszaniny racemicznej werapamilu stosunek enancjomeru S(-) do R(+) wynosi w surowicy 0, 56, natomiast po zastosowaniu doustnym, w wyniku efektu pierwszego pasażu przez wątrobę-0, 23. Ilość aktywnej formy jest około dwukrotnie mniejsza, mimo tego samego stężenia całkowitego leku w surowicy. Tłumaczy to dobrą skuteczność dożylnej postaci leku i niekiedy wątpliwą skuteczność antyarytmiczną werapamilu podczas stosowania doustnego [3, 4, 5, 8, 16, 17].

Metabolizm enancjomerów mefenytoiny przebiega odmiennymi szlakami. R-izomer ulega powolnej N-demetylacji. Jego okres półtrwania wynosi 70 h. Reakcja ta prowadzi do powstania fenyletylohydantoiny, związku, którego eliminacja przebiega jeszcze wolniej, z okresem półtrwania 150-200 h. Biotransformacja S-antypody optycznej odbywa się przez hydroksylację aromatyczną w pozycji 4' i wykazuje genetycznie uwarunkowany polimorfizm w obrębie określonej populacji. U około 95% populacji kaukaskiej reakcja ta przebiega szybko, z okresem półtrwania wynoszącym 1 h. Natomiast u 5% osób stwierdzono kontrolowany genetycznie niedobór izozymu cytochromu P-450 odpowiedzialny za tę reakcję. Następstwem wolnej N-demetylacji S-enancjomeru jest kumulacja leku i metabolitu, prowadząca do wystąpienia działań niepożądanych [7]. Stwierdzono korelację między polimorfizmem hydroksylacji S(-)-mefenytoiny a hydroksylacją racematu heksobarbitalu [18].

Metoprolol stosowany jest w klinice jako mieszanina racemiczna R i S enancjomerów. Wykazano, że ekstensywni metabolizerzy eliminują w większym stopniu R-metoprolol niż jego S-izomer, podczas gdy wolni metabolizerzy eliminują R-metoprolol w podobnym lub mniejszym stopniu niż S-metoprolol. Za działanie β -adrenolityczne leku odpowiedzialna jest głównie forma S. W przypadku określonego stężenia całkowitego metoprololu należy spodziewać się zatem większego efektu działania leku u ekstensywnych metabolizerów niż u słabych metabolizerów [3, 8, 12, 16, 17].

Flekainid jest również stosowany jako mieszanina racemiczna. U ekstensywnych metabolizatorów okres półtrwania i nienerkowy klirens obu enancjomerów są zbliżone. Słabi metabolizery wydają więcej S niż R-flekainidu [17, 19].

Propafenon jest dostępny na rynku prawie wyłącznie w formie racematu. U osób słabo metabolizujących lek zwiększa się stężenie R(-)-enancjomeru w surowicy odpowiedzialne za występowanie niepożądanego działania na ośrodkowy układ nerwowy oraz niekorzystną blokadę receptorów β -adrenergicznych [3, 16]. Interpretując zależności między stężeniem leku a działaniem należy zawsze brać pod uwagę genetycznie uwarunkowane różnice stereoselektywności procesu biotransformacji.

Metabolizm rzadko prowadzi do pozbawienia związku centrum asymetrii optycznej, tak jak w przypadku dezaminacji amfetaminy [7].

3) Inną odmianą stereowybiórczej przemiany leków jest inwersja chiralna. Jeśli porównany racemat ibuprofenu (jedyna na rynku dostępna postać leku) z jego enancjomerami prawo- lub lewoskrętnym okazuje się, że po doustnym podaniu racematu diastomer R(-) zmienia się w różnym stopniu w eutomer S(+) co prowadzi do przedłużenia średniego czasu przebywania S(+)-ibuprofenu w organizmie. Dawka leku nie wpływa na tę inwersję [3, 6, 9].

Z biotransformacją leku w organizmie łączy się również zagadnienie stereowybiórczości interakcji leków. Polega ono na tym, że w przypadku leków optycznie czynnych stosowanych w postaci racematu zahamowaniu ulega przemiana jednego z enancjomerów pod wpływem innych równocześnie stosowanych leków. Przykładem jest podawanie warfaryny z sulfinpyrazonem czy fenylbutazonem. Nasilenie działania warfaryny wiązano tylko z wypieraniem jej z połączeń z białkami przez oba wymienione leki. Okazało się jednak, że przyczyną wzmożonego działania warfaryny i nasilenia jej objawów niepożądanych jest zarówno wybiórcze wypieranie jej S(-)-enancjomeru z połączeń z białkami krwi jak również wybiórcze hamowanie jego metabolizmu przez oba wymienione, równocześnie podawane leki. S(-)-warfaryna działa farmakologicznie około 5 razy silniej od R(+)-izomeru a zahamowanie metabolizmu izomeru S(-) zwiększa jego stężenie w surowicy. Podobną interakcję z warfaryną wykazują metronidazol i kotrymoksazol [3, 4, 8, 16].

Chinidyna może zahamować prawie całkowicie metabolizm propranololu, zachodzący na drodze 4-hydroksylacji. Stereoselektywność tej inhibicji odnosi się do aktywnego S(-)-propranololu, prowadząc do nasilenia działania blokującego receptor β . Diltiazem lub werapamil podane razem z propranololem również prowadzą do zwiększenia stężenia stacjonarnego S(-)-propranololu [4].

Metabolizm S-verapamilu hamuje cymetydyna. Zmniejsza ona również wydzielanie kanalikowe metabolitu S-D-617 [21].

Wydalanie

Ostatnim etapem losów leku w organizmie jest wydalenie. Stereowybiórczość klirensu nerkowego obserwowano zwłaszcza dla leków aktywnie wydzielanych i/lub zwrotnie resorbowanych. Wykazano zróżnicowanie wydalenia nerkowego enancjomerów tokainidu. Izomer R(-) wydany jest szybciej niż S(+) [6]. Stereowybiórczość przesączania kłębkowego zależy głównie od stereowybiórczych różnic w stężeniach niezwiązanego leku [8].

Różnice właściwości farmakodynamicznych między enancjomerami leków

Różnice farmakokinetyczne między enancjomerami po podaniu leku racemicznego przebiegają najczęściej łącznie z różnicami farmakodynamicznymi, tzn. różnicami w ich działaniu [3, 4, 6, 8, 22]. Rzadko się zdarza aby działanie jakościowe i ilościowe enancjomerów było takie same, jak w przypadku prometażyny i flekainidu. Częściej, aktywność enancjomerów jest jakościowo podobna lecz ilościowo różna. S(-)-warfaryna działa 2 a nawet 5-krotnie silniej w porównaniu z R(+)-izomerem. Działanie farmakologiczne może być również związane tylko z jedną antypodą optyczną. Przykładem jest L-tyroksyna [4]. Jeden izomer może wykazywać działanie lecznicze, natomiast drugi, może być źródłem objawów niepożądanych. W przypadku talidomidu doszło do znanej tragedii. Na początku lat 60-tych talidomid został wprowadzony do lecznictwa jako nowy lek kojący zalecany między innymi w zaburzeniach nerwicznych u kobiet ciężarnych. Nikt nie przypuszczał, że w preparacie Talidomid istnieją dwie stereoizomeryczne postacie leku, z których jedna jest teratogenna, a nie czynna farmakologicznie, a druga odwrotnie-czynna farmakologicznie i nieteratogenna. Szkoda, że takie stwierdzenie miało miejsce *ex post* [3, 4, 15, 20]. Czasami, ze względu na występowanie działań niepożądanych rezygnuje się ze stosowania leku w postaci racemicznej, a używa się tylko jednego enancjomeru. Podawanie chorym mieszaniny D, L dopy wiązało się z występowaniem u nich istotnie nasilonej granulocytopenii. Problem przestał istnieć od kiedy u chorych zaczęto stosować tylko izomer L [4, 6, 8, 15]. Podobnie jest z cyklofosfamidem lekiem przeciwnowotworowym, w którym centrum asymetrii optycznej stanowi fosfor. Stosuje się go jako (-)-enancjomer ze względu na mniejszą toksyczność oraz ze względu na dwukrotnie większy indeks terapeutyczny w porównaniu z (+)-enancjomerem, a 1,3 razy większy w porównaniu z mieszaniną racemiczną [8]. Oba izomery występujące w mieszaninie racemicznej mogą mieć zupełnie przeciwstawne działanie farmakodynamiczne.

(-)-Izomery barbituranów działają depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy a (+)-izomery wykazują działanie pobudzające [3, 4, 15].

Jeden izomer może być konkurencyjnym antagonistą drugiego wskutek wypierania go z miejsc swoistego wiązania z receptorem. Wypadkowa działania mieszaniny racemicznej zależy od wypadkowej powinowactwa obu izomerów do określonego receptora np. izomer (+) narkotycznego leku przeciwbólowego-picenandolu działa jako agonista a izomer (-) jako antagonist receptoru opioidowego. Mieszanina racemiczna ma właściwości leku ago-antagonistycznego. (-)-enancjomer dobutaminy jest α -adrenergicznym agonistą, podczas gdy (+)-enancjomer jest β -adrenergicznym agonistą [1, 3, 4, 23].

Jak skutecznie i bezpiecznie stosować leki występujące w różnych postaciach stereochemicznych, o odmiennych właściwościach farmakologicznych i stężeniach wykazujących duże wahania międzyosobnicze, zwłaszcza, gdy informacje dotyczące poszczególnych izomerów często nie istnieją lub nie są podawane w ulotkach i przepisach rejestracyjnych dla danego leku? Co robić, gdy po doustnym podaniu mieszaniny racemicznej, w organizmie tworzą się metabolity każdego enancjomeru w nierównym stosunku? Utrudnia to ustalenie odpowiednich przedziałów stężeń terapeutycznych dla leków macierzystych. Zagadnienia te, tak ważne ze względu na kliniczne konsekwencje, od niedawna są przedmiotem intensywnych badań. Należy również pamiętać, że klasyczne metody monitorowania stężeń leków są w takich przypadkach bezużyteczne i mogą prowadzić do mylących wniosków. Np. 2 h po 30 minutowym wlewie 400 mg/m² folinianu wapniowego czyli leukoworyny

Tab. 4. Różnice farmakodynamiczne między enancjomerami leków (wg 3, 4, 5, 15, 17, 27).

Lek	% leku niezwiązany z białkami
Ketamina	S(+) enancjomer działa znieczulająco podczas gdy R(-) izomer pobudza ośrodkowy układ nerwowy
Pentobarbital	R(-) enancjomer działa nasennie, S(+) enancjomer pobudza ośrodkowy układ nerwowy
Sotalol	S(-) enancjomer ma właściwości blokujące receptory β -adrenergiczne, R(+) izomer wydłuża odcinek QT
Atenolol	Właściwości blokujące receptory β -adrenergiczne związane są z S(-) enancjomerem
Werapamil	R(+) enancjomer odpowiedzialny jest za rozszerzanie naczyń wieńcowych, S(-) izomer odpowiada za ujemne działania chrono-, dromo- i inotropowe, silniej hamuje napływ wapnia do komórek mięśnia serca i mięśni gładkich naczyń, bardziej aktywnie zmniejsza zużycie tlenu przez mięsień sercowy

(LV), stężenie R-LV jest 10 razy większe niż jej S-izomeru. Oznaczanie całkowitego stężenia leku odzwierciedla zatem stężenie R-LV w surowicy. Biologicznie aktywną formą związku jest natomiast S-izomer [5]. Coraz większa jest zatem potrzeba oddzielnego kontrolowania stężeń izomerów optycznych. Jeżeli leki istniejące w postaci enancjomerów są trudne do zastąpienia przez inne, działające podobnie, należałoby wówczas dążyć do wytworzenia ich w postaci jednego czystego izomeru. Niewątpliwie poprawiłoby to korelację między dawką, stężeniem a działaniem leku. Postulat taki wysuwają m. in. badacze japońscy [3, 10, 15, 17, 24, 25]. Na przykład, badania czystych optycznie enancjomerów pochodnych kwasu 2-arylopropionowego wykazały, iż stosowanie pojedynczych izomerów pozwoliłoby na zredukowanie dawki, zmniejszenie różnorodności odpowiedzi na lek przez eliminację inwersji oraz byłoby pomocne w prowadzeniu terapii celowanej. Można byłoby podawać R-enancjomery w przypadku sporadycznego bólu (ze względu na ich działanie przeciwbólowe) natomiast S-izomery – w chorobach reumatycznych, jako związki przeciwzapalne [26].

Podsumowując, należy podkreślić, iż tylko wprowadzenie obowiązku podawania szczegółowej informacji dotyczącej charakterystyki fizykochemicznej racematu i jego enancjomerów przy rejestracji leku, jak również obowiązek szczegółowych badań farmakologicznych, toksykologicznych i klinicznych dla każdego enancjomeru oddzielnie może zapewnić duży postęp w dziedzinie optymalizacji i zmniejszenia ryzyka farmakoterapii.

Piśmiennictwo, pozycje od 1 do 27, u autorów

Wybrane rośliny o interesującym działaniu biologicznym

Podstawową przyczyną rosnącego upowszechnienia się ziołolecznictwa jest dynamiczny rozwój nauk przyrodniczych, w tym fitochemii, biochemii, biologii molekularnej, immunologii i farmakologii. Wyniki badań fitochemicznych i biologicznych dostarczają coraz częściej naukowych uzasadnień dla zdumiewająco trafnego stosowania na przestrzeni wieków leku roślinnego w określonych schorzeniach. Po latach doświadczeń z użyciem ziół izoluje się aktywne składniki o specyficznej aktywności farmakologicznej. Proces prowadzący od podstawowych badań wyciągów roślinnych do izolacji aktywnego związku jest bardzo długi i żmudny, wymagający wielodyscyplinarnej współpracy botaników, farmakognostów i farmakologów.

Poza przypadkowym wyborem interesującego surowca do badań fitochemicznych korzystniejsze jest posłużenie się zależnościami chemotaksonomicznymi czy obserwacjami dotyczącymi np. aktywności deterentnej roślin lub odnośnymi informacjami medycyny ludowej.

Głównymi kierunkami badań biologicznie aktywnych składników roślin jest działanie przeciwnowotworowe, antyhepatotoksyczne, immunologiczne i adaptogenne.

Historia badań nad lekiem roślinnym stosowanym w nowoczesnej terapii nowotworów złośliwych liczy ok. 50 lat, a medycyna dysponuje aktualnie ponad 25 onkostatykami pochodzenia roślinnego. W końcu lat 40-tych niezależnie od siebie grupy naukowców z Ameryki i Kanady wyizolowały z rośliny *Catharanthus roseus* alkaloidy bis-indolowe, z których winkrystyna i winblastyna zostały opracowane jako leki w różnych typach nowotworów złośliwych. Spośród syntetycznych strukturalnych wariantów 5-noranhidrowinblastyna została opracowana jako lek i w końcu lat 80-tych wprowadzona do lecznictwa we Francji.

W końcu lat 40-tych Hartvell i wsp. wykazali przeciwnowotworowe działanie Resina *Podophylli* z kłączy i korzeni *Podophyllum emodii* i *P. peltatum*. Związkiem działającym okazała się podofilotoksyna z grupy lignanów. Drogą częściowej syntezy otrzymano strukturalne modyfikacje podofilotoksyny: etopozyd i tenipozyd, które znalazły zastosowanie jako cytostatyki w leczeniu białaczek, raka płuc, macicy, nowotworów mózgu, pęcherza i in.

Aktualnie największe zainteresowanie jako związek p/nowotworowy budzi taksol, pochodna trycyclicznego diterpenu, wyodrębniona z kory cisu amerykańskiego *Taxus brevifolia*. Taksol został uznany przez NCI jako lek o szerokim spektrum działania przeciwnowotworowego, stosowany głównie w leczeniu nowotworów jajników opornych na inne cytostatyki (np. cisplatynę). Referat poświęcony w całości zagadnieniu taksolu został przedstawiony na posiedzeniu PTF w grudniu 1994.

Identyfikacja wirusa HIV jako czynnika wywołującego osłabienie odporności immunologicznej organizmu stymulowała szeroko zakrojone badania nad nowymi lekami p/wirusowymi i zwiększającymi odporność układu immunologicznego. Z badań skryningowych koncernów farmaceutycznych USA, prowadzonych w latach 80-tych wytypowano 2 naturalne połączenia – kastanosperminę – alkaloid tetrahydroksyindolizydynowy z nasion wiecznie zielonego drzewa (z Australii) *Castanospermum australe* (Leguminosae) i hyperycynę – związek antrachinonowy z rodzaju *Hypericum*.

Kastanospermina jest silnym inhibitorem β -glukozydazy, β -glukocerebrozynazy i lizosomalnych α - i β -glukozydaz. Stwierdzono, że kastanospermina hamuje replikację wirusa HIV. Enzymy α -glukozydazy I i II są istotne dla tworzenia glikoprotein składających się na osłonkę wirusa. Bez prawidłowej glikoproteinowej osłonki wirus nie jest zdolny do rozprzestrzeniania się i zarażania komórek. Niektóre acylowe pochodne kastanosperminy, mniej toksyczne od substancji macierzystej, okazały się 20 razy bardziej aktywne w hamowaniu replikacji wirusa HIV.

Hyperycyna wykazuje aktywność antyretrowirusową. Hamuje przenoszenie wirusa białaczki FLV (Friend Leukemia Virus) i rozszerzanie infekcji wirusowej zarówno *in vitro* jak i *in vivo*. Badania hyperycyny (planowane są próby kliniczne) prowadzone są w Izraelu.

W Europie Zachodniej obserwuje się ostatnio zainteresowanie rośliną afrykańską, zwaną potocznie „diabelskim pazurem” – *Harpagophytum procumbens* z rodz. Pedaliaceae. Roślina ta występuje rodzimie na półpustynnych sawannach Kalahari w Afryce Południowej. Surowcem są wysuszone bulwiaste korzenie spichrzowe, zawierające gorzkie irydoidy od 0.1-0.3%. Główny składnik harpagozyd wykazuje działanie p/zapalne, p/bólowe i spasmolityczne. Suchy wyciąg otrzymywany z korzeni diabelskiego pazura oraz sproszkowany korzeń stosuje się jako środek homeopatyczny. Intensywne badania farmakologiczne prowadzone w ostatnich latach wykazały skuteczność tej rośliny w leczeniu degeneracyjnych schorzeń stawów, gośćca przewlekłego postępującego, degeneracyjnego schorzenia stawów kończyn i kregosłupa i schorzeń tkanki łącznej okołostawowej. Nie stwierdzono niekorzystnych i toksycznych działań ubocznych przy stosowaniu surowca we właściwy sposób. Tradycyjne stosowanie korzenia jako środka przeciwcukrzycowego nie znalazło uzasadnienia.

W wyniku stale rosnącej popularności fitoterapii we współczesnym świecie gwałtownie wzrosło zainteresowanie spuścizną wielowiekowej medycyny Dalekiego Wschodu. Wśród wielu roślin znanych w medycynie ludów Azji na wyróżnienie zasługuje *Panax ginseng* – żeń-szeń właściwy, którego korzeń jest jednym z najstarszych surowców leczniczych, uznawanym za panaceum na wszelkie schorzenia. W kształcie żeń-szenia dopatrywano się podobieństwa do zarysu postaci ludzkiej. Był to m.in. powód do przypisywania temu surowcowi właściwości magicznych. W lecznictwie ludowym żeń-szeń był stosowany jako środek zwiększający wytrzymałość i oporność organizmu. Lecząco nim choroby nerwowe, psychiczne, schorzenia układu sercowo-naczyniowego.

Stwierdzono, że dominującą i odpowiedzialną za działanie surowca grupę związków stanowią saponiny triterpenowe, nazwane ginsenozydami, pochodne damaranu i oleananu, obdarzone silnym działaniem adaptogennym. Przeprowadzone badania w zakresie wpływu preparatów z żeń-szenia oraz wydzielonych ginsenozydów na metabolizm komórkowy, OUN, układ sercowo-naczyniowy, endokrynologiczny, immunologiczny – w pełni potwierdzają przydatność stosowania su-

rowca w geriatrici jako środka hamującego proces starzenia się oraz podczas nasłonecznienia różnych stresorów na organizm. Wszechstronne terapeutyczne właściwości żeń-szenia wiąże się z jego zdolnością zwiększania ogólnej odporności organizmu na czynniki chorobotwórcze, wolne rodniki, nadtlenki lipidów, związki cytotoksyczne, kancerogenne oraz ze zwiększeniem właściwości przystosowawczych do zmieniających się składowych środowiska. Wykazano, że pod wpływem żeń-szenia występuje zjawisko zwiększania się pojemności wysiłkowej, co tłumaczy się pobudzeniem przez ginsenozydy mechanizmów utrzymujących i przywracających homeostazę. Przedmiotem badań stało się również ochronne działanie ginsenozydów na szpik kostny u myszy, którym podano cyklofosfamid. Stwierdzono, że związki te mogą częściowo przywracać komórkom macierzystym szpiku kostnego oraz limfocytom aktywność proliferacyjną.

Na początku lat 90-tych wzrosło zainteresowanie żeń-szeniem jako środkiem chroniącym organizm przed skutkami promieniowania. Napromieniowane doświadczalnie promieniami X myszy, którym uprzednio podano preparaty z żeń-szenia, wykazały mniej zmian zarówno funkcyjnych, jak i anatomicznych narządów wewnętrznych w porównaniu ze zwierzętami grupy kontrolnej. Poza badaniami na zwierzętach prowadzono także doświadczenia na hodowlach tkankowych komórek ludzkich. W kulturach komórek IMR-90 ludzkich diploidalnych fibroblastów wodny wyciąg z *Panax ginseng* spowodował zahamowanie wewnątrzkomórkowej degradacji białek oraz nasilił syntezę protein. Analizując powyższe można uznać, że saponiny żeń-szenia działają na komórki zwierzęce i ludzkie w kierunku zwiększania syntezy i akumulacji białek.

Drugą interesującą rośliną Dalekiego Wschodu jest eleuterokok kolczasty (*Eleuterococcus senticosus* Maxim., syn. *Acanthopanax senticosus*), którego właściwości lecznicze zostały odkryte współcześnie, ze względu na porównywalne do żeń-szenia efekty terapeutyczne wyciągów. Surowcem są narządy podziemne rośliny, z których otrzymuje się 3 rodzaje produktów handlowych, sproszkowaną korę korzeni (tzw. syberyjski ginseng), sproszkowane kłącza (tzw. syberyjski żeń-szeń) oraz całe kłącza. W surowcu stwierdzono obecność glikozydów o zróżnicowanej budowie chemicznej, pochodnych kwasu oleanolowego (saponozydy), fenylopropanu, kumaryny, lignanów oraz sitosterolu, określanych jako eleuterozydy.

Stwierdzono, że pod ich wpływem zwiększają się właściwości adaptacyjne organizmu, umożliwiające przetrwanie w skrajnie niekorzystnych warunkach bytowania. Przetestowano wpływ wyciągu z eleuterokoka na organizmy poddane działaniu silnych stresorów fizycznych, miejscowego niedotlenienia, promieniowania gamma oraz cytostatyków. Stwierdzono, że analogicznie do ginsenozydów, eleuterozydy w warunkach ekstremalnych zwiększają wydolność fizyczną organizmu zwierząt doświadczalnych na skutek generowania metabolicznych zmian przystosowawczych.

Po zastosowaniu preparatów z eleuterokoka u pacjentów po przebyciu ciężkich schorzeń oraz po zabiegach operacyjnych zaobserwowano zwiększenie odporności oraz skrócenie okresu rekonwalescencji. Poprawie ulega zdolność do pracy umysłowej, kojarzenie i pamięć. W próbach klinicznych zaobserwowano zadowalające rezultaty w niektórych typach nerwic, zwłaszcza w neurastenii i neurozach depresyjnych. Jedynym stosowanym preparatem z eleuterokoka jest wyciąg płynny z kłącza – Extr. *Eleuterococci* fl., stosowany przede wszystkim w geriatrici.

Znaną od 2000 lat w medycynie chińskiej rośliną jest cytryniec chiński (*Schizandra chinensis*), drzewiaste pnącze o charakterystycznych pomarańczowo-czerwonych lub jaskrawo czerwo-

nych owocach, wykazujących, podobnie jak liście i kora łądygi, specyficzny cytrynowy zapach (dlatego cytryniec jest wysoko ceniony w perfumerii). Surowcem leczniczym są nasiona oraz dojrzałe, zebrane po opadnięciu, świeże owoce *Schisandra chinensis* (Turcz./Baill. (Fruct. *Schisandrae*). Surowiec ten jest umieszczony w farmakopei chińskiej i zalecany jako tonicum i sedativum. Fructus *Schisandrae* nazywa się owocem o pięciu smakach (po chińsku u-wej-czy), ponieważ okrywa owocu jest słodka, miąższ kwaśny, nasłona gorzkie i cierpkie, a w miarę przechowywania surowiec nabiera słonego smaku. Surowiec ten jest używany najczęściej jako środek wzmacniający, tonizujący fizycznie i psychicznie. Suszone owoce cytryńca wchodzi w skład „żelaznych racji żywnościowych”, jakie zabierają ze sobą myśliwi wybierający się na dalekie wyprawy. W medycynie ludowej stosuje się najczęściej cytryniec w postaci sproszkowanej lub naparu w stanach zmęczenia fizycznego i umysłowego, w osłabieniu ogólnym, depresji oraz w schorzeniach jamy brzusznej, zwłaszcza wątroby. Rodzaj *Schisandra* jest obiektem zainteresowania fitochemików od ok. 10 lat. Poza wieloma składnikami (cukry, kwasy organiczne, olejek eteryczny) w surowcu stwierdzono obecność znacznej ilości wit. C (w suchych owocach do 580 mg/%) oraz związków z grupy lignanów pochodnych dibenzo-cyklooktenu – schizandryny i schizandrolu warunkujących właściwości adaptogenne surowca. Ogólna zawartość różnych lignanów w nasionach cytryńca kształtuje się w granicach od 7-19%.

Związki te zostały wydzielone z surowca, jak również z innych gatunków rodzaju *Schisandra*, zidentyfikowane oraz poddane testom farmakologicznym. Stwierdzono, że lignany licznych *Schisandra* sp. wywierają szczególnie ochronne działanie na komórki wątroby oraz na OUN. W roku 1991 przetestowano na szczurach z wywołaną, przez podanie endotoksyny bakteryjnej, ostrą niewydolnością wątroby, efekt działania związku zwanego schizandrole B lub gomizyną A. U zwierząt, które uprzednio otrzymywały w diecie schizandrol B, objawy nekrozy hepatocytów nastąpiły dopiero po 4 tygodniach od momentu podania im powyższej toksyny. Czas przeżycia zwierząt karmionych adaptogenem wydłużył się, nastąpiło również ograniczenie zasięgu zmian histologicznych w tkankach wątroby. Zwierzęta kontrolne padły po 7 dniach na skutek masywnej martwicy komórek wątroby. Na podstawie powyższych obserwacji zsyntetyzowano związek o analogicznej do lignanów, strukturze (bifenylotkarboksylat dimetylu), który pozostaje aktualnie w toku badań farmakologicznych. Lignany cytryńca przeciwdziałają również tworzeniu się owrzodzeń przewodu pokarmowego spowodowanych stresem.

Preparaty z cytryńca są stosowane głównie na obszarze byłego ZSRR. Najczęściej podawany jest proszek lub napar z suszonych owoców i nasion. Na terenach, gdzie rośliny te występują, spożywane są owoce naturalne lub przetarte z cukrem; z liści i kory parzona jest herbata lecznicza. Wszystkie te przetwory zalecane są przy zmęczeniu fizycznym i umysłowym, osłabieniu ogólnym, niedokrwistości, chorobach płuc, nerek, wątroby, przewodu pokarmowego a także w celu zwiększenia ostrości wzroku. Napar z suchych owoców cytryńca jest skutecznym środkiem przeciwskorbutowym; przeciwwskazane jest przyjmowanie preparatów zawierających lignany z cytryńca przez osoby z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami pracy serca.

Rhodiola rosea L. – różeniec lub rozchodnica różowa jest byliną z rodz. *Crassulaceae* rosnącą na terenach skalistych w różnych krajach Europy, Azji a nawet w Grenlandii. Roślina wykształca grube, mięsiste kłącze, które po zasuszeniu wydaje „różaną woń”. Surowiec leczniczy stanowią kłącza wraz z korzeniami. W Europie stosowano korzeń różany jako zastępkę żeń-szenia oraz ja-

ko środek przeciw bólowi głowy, w krajach skandynawskich, z powodu zawartości garbników, surowiec jest stosowany do dziś w lecnictwie ludowym do tamowania krwi. W krajach Dalekiego Wschodu korzeń różeńca nazywany „złotym korzeniem” bywa stosowany jako tonicum.

Dotychczasowe badania fitochemiczne surowca wykazały duże bogactwo związków czynnych. Poza antranoidami, garbnikami pirogalolowymi (ok.16%), β -sitosterolem i in. w surowcu stwierdzono obecność substancji o właściwościach adaptogennych. Związki te są różnicowane chemicznie. Są to glikozydy pochodne p-tyrozolu (p-hydroksyfenylo- β -etanolu) i alkoholu cynamylowego.

Rhodiola rosea należy do roślin, których ciała czynne mają zdolność zwalniania procesów degeneracji komórek i indukowania niektórych funkcji fizjologicznych. Cenną właściwością złotego korzenia jest jego zdolność wywoływania niespecyficznego oporności organizmu wobec niesprzyjających wpływów otaczającego środowiska, hipoksji, stresów psychicznych i fizycznych. Wyciąg ze złotego korzenia okazał się również mieć właściwości regeneracyjne na komórki wątroby. W eksperymencie na szczurach po częściowej hepatektomii przeprowadzonej z powodu Pliss lymphosarcoma, pod wpływem preparatu nastąpiło zahamowanie rozrostu guza o ok.50% a także ograniczenie tworzenia przerzutów od 42-75%. Poza tym pod wpływem adaptogenu proces regeneracji tkanki wątrobowej zakończył się wcześniej niż w grupie kontrolnej.

Powyższe właściwości związków czynnych różeńca zapoczątkowały serię badań nad wypadkową oddziaływania na organizm tych substancji a powszechnie stosowanymi cytostatykami. Wyciąg z korzenia Rhodiola rosea wykazał działanie ochronne na komórki odpowiedzialne za hematopoezę przed toksycznym wpływem cyklofosfamidu przy równoczesnym zachowaniu, a nawet podwyższeniu supresyjnego wpływu cytostatyku na klonogeniczność komórek nowotworowych.

Do tej pory dopuszczono do stosowania w lecnictwie 3 preparaty ze złotego korzenia, ekstrakt, nalewkę i infusum (zarejestrowane w 1990 roku). Są one stosowane w klinikach geriatrycznych i neurologicznych. Lekarze rosyjscy polecają je rekonwalescentom po przebytych infekcjach i zabiegach operacyjnych, pacjentom ze stwierdzoną anemią, osobom przemęczonym fizycznie i umysłowo. Nie są znane przeciwwskazania do stosowania tych preparatów.

Omówione przeze mnie rośliny po przeprowadzeniu wnikliwych badań farmakologicznych mogą stanowić potencjalne źródło substancji czynnych do produkcji nowych specyfików o różnicowanym działaniu biologicznym.

Piśmiennictwo u autorki

Rośliny lecznicze stosowane w medycynie Dalekiego Wschodu

Historię ziołolecznictwa Dalekiego Wschodu należy rozpatrywać poprzez osiągnięcia medycyny chińskiej, hinduskiej, tybetańskiej i mongolskiej, których wspaniały rozkwit nastąpił znacznie wcześniej niż rozwój starożytnego lecnictwa europejskiego – medycyny greckiej i rzymskiej.

Medycyna chińska początkami sięga okresu panowania cesarza Shenunga, „Boskiego Rolnika”, jednego z pięciu cesarzy, od których Chińczycy wywodzą swoją pisaną historię. Żył on i działał w przybliżeniu w latach 2838-2698. Był wynalazcą pługa i rolnictwa a także wielu roślin leczniczych, których właściwości, również trujące, wypróbował sam lub na zwierzętach. Drugi z wielkich cesarzy Chin – Huangoti uchodził za wynalazcę wozu i łodzi, łuku i strzały, pisma i hodowli jedwabników; Fuxsi zapoczątkował myślistwo i rybołówstwo; You i Shun byli twórcami sztuki zarządzania i kalendarza; cesarz Yu opanował wylewy Żółtej Rzeki. Władcy ci żyli między 2852-2205 p.n.e.

Najbardziej znani są cesarze z dynastii Shang (1766-1122) i Zhou (1122-221 p.n.e.). Znalezione tysiące kości zapisanych znakami pisarskimi zbliżonymi do pisma chińskiego późniejszych czasów, na których ludzie z okresu Shang wyryli dane dotyczące ich losu (powodzenie wojenne, pogoda, fakty historyczne). Wiele informacji dostarczyły również groby cesarskie z dynastii Shang. Wyposażenie grobów, poza cennymi eksponatami (bambusowe tabliczki opisujące zwyczaje panujące na dworze, wyroby z brązu), dotyczącymi życia, kultury i stopnia rozwoju cywilizacji, ukazywało potomności świetność i bogactwo, jakimi ci władcy otaczali się za życia. Z tego okresu pochodzi najstarsze dzieło medyczne, traktat pt. „Shennung bencao”, którego późny opis zatytułowany „Bencao gangmu”, poszerzany na przestrzeni wieków przez licznych autorów o nowe rozdziały, ukazał się w Chinach w 1597 roku n.e. Zbiór ten zawiera 52 tomy i wyszczególnia 1892 leki. Mimo licznych ksiąg z wczesnego okresu Chin, dotyczących wyobrażeń o makro- i mikrokosmosie, wierzeniach, powstaniu świata i człowieka i innych danych, wg niektórych sinologów nasza znajomość kultury chińskiej, w tym chińskiej medycyny i jej historii, jest dalece niepełna.

Punktem ciężkości medycyny chińskiej są zioła, podzielone na klasy. Do I klasy zaliczane są takie surowce jak żeń-szeń, babka, tasznik, tatarak. Klasa II obejmuje ok. 120 gatunków, wśród których znajduje się gencjana, imbir, lilia tygrysia, piwonia, rzepień pospolity (*Xanthium strumarium*) i in. W klasie III, obejmującej 125 gatunków, wyróżnia się rośliny trujące jak tojad, ciemierzka i inne.

Charakterystyczną cechą starożytnej medycyny chińskiej jest brak jakichkolwiek osiągnięć w zakresie chirurgii w porównaniu z sztuką leczenia. Kult przodków kategorycznie zabraniał roz-

kawałkowania zwłok zmarłego, zamykając tym samym drogę do poznania budowy organów wewnętrznych człowieka.

Podstawowe zasady stosowania leków przez chińską medycynę:

1. Miernikiem działania leku jest empiria;
2. Ocenia się całość recepty ułożonej na zasadzie działania synergistycznego (nie poszczególnych składników);
3. Ilość składników wchodzących w skład recepty oraz dawki są indywidualne dla każdego pacjenta.
4. Stosowano leczenie kompleksowe. Podawanie leków łączono z dietą, masażem, psychoterapią.

Przeróbka leku winna spełniać 4 warunki.

- a. całkowite usunięcie zbędnych składników
- b. Skoncentrowanie substancji działającej
- c. maksymalne zmniejszenie toksyczności
- d. doprowadzenie do postaci wygodnej do przechowywania i transportu.

Wiele chińskich roślin leczniczych, których działanie uzdrawiające zostało potwierdzone wielowiekowym doświadczeniem, weszło na stałe do arsenału nauki światowej. Należą tu: żeń-szeń, rzewień, lukrecja, efedra, cytryniec chiński (*Sehizandra chinensis*), czosnek, cebula, serdecznik (*Leonurus*), krwiściąg (*Sanguisorba*), tarczycza (*Scutellaria*), *Artemisia vulgaris*, miłorząb dwukłapowy (*Ginko biloba*) i wiele innych.

Duże znaczenie w lecznictwie dawnych Chin odgrywała akupunktura, czyli nakłuwanie z dużą precyzją w dokładnie określone miejsca ciała specjalnymi igłami. Z czasem metoda ta rozwinęła się w naukę, zakładającą cały system (miejsce i głębokość) rozplanowania nakłuć, określony dla danej choroby. O wielkich wpływach dawnych czasów na medycynę nowożytną świadczy fakt, że akupunktura w 2-4 tys. po jej powstaniu została wprowadzona i uznana w XX-wiecznej Europie za skuteczną, uprawianą przez jej znawców, nową metodą leczenia, u której podstaw leżą częściowo poznane i stale jeszcze poznawane fizjologiczne mechanizmy funkcjonowania naszego organizmu.

Indie – medycyna hinduska

Medycynę starożytną Indii charakteryzują realistyczne poglądy na istotę życia, przyrody, człowieka. W przeciwieństwie do medycyny Chin podziw budzi imponujący rozwój chirurgii. Wskutek zniszczenia wszystkich pisemnych dokumentów nasza wiedza o kulturze mieszkańców nad Indusem opiera się na cennych znaleziskach archeologicznych, umożliwiających pewne, choć dalece niepełne informacje o wielu przejawach życia kulturalnego i gospodarczego starożytnych Indii.

Kontakty handlowe, wymiana towarów między Indiami a Mezopotamią, Saba i Egiptem istniały od dawna. Z rycin na wyrobach ceramicznych znamy kształt indyjskich statków. Dowiadujemy

się także o upadku państwa Indusu w połowie II tysiąclecia p.n.e., spowodowanym najazdem Ariów, przybyszów z północnego zachodu, którzy zdobyli większą część Indii. Nie znali oni pisma, swoje religijne hymny na cześć bogów wyrażali wierszem. Wiersze te spisano, co umożliwiło potomnym wgląd w rozwój wielu dziedzin życia kulturowego Ariów. Zbiory wierszy zwały się „weddy” – wiedza. Znanych było wiele zbiorów wed, później przekształconych w wielkie epepeje. Te utwory epickie donoszą nam o ilości rywalizujących ze sobą królestw; opisują miasta otoczone murami, z kanałami i ulicami oświetlonymi lampami, święte rzeki, kastę braminów – uprzywilejowaną kastę mędrców.

O wielkim postępie cywilizacji starożytnych Indii świadczą wykopaliska w dolinie Indu. W odkopanych tam ruinach miasta Mohendżoro znaleziono wykonane z gliny rury ściekowe i dopływowe dla wody oraz wielką łaźnię, którą swą masywną konstrukcją przewyższała dotychczas znane tego typu budowle. Basen kąpielowy był wodoszczelny, po pięciu tysiącach lat wciąż jeszcze nienaruszony. Kanał ściekowy i podziemne wodociągi zapewniały wymianę wody w basenie. Kąpiele parowe i kanały, źródła i pomieszczenia do rozbierania się i wypoczynku, wszystko to, co dziś mają nowoczesne łaźnie, istniało już tu, w Mohendżoro dawno przed rozpoczęciem się naszych czasów historycznych. W opinii wielu badaczy medycyny indyjskiej urządzenia higieniczne znalezione w ruinach Mohendżoro, Harappie czy Totalu dystansują wszystko, co w tej dziedzinie odkryto w Egipcie i Mezopotamii. Nad Nilem i w kraju dwurzeczka urządzenia sanitarne były przywilejem ludzi zamożnych, a w miastach starożytnych Indii stanowiły przedmiot rozległego planowania, obejmującego całe miasto. Obmurowane ceglami kanały ściekowe ciągnęły się nie tylko wzdłuż głównych ulic Mohendżoro, ale także wzdłuż wąskich uliczek tego miasta. Wobec tych świadectw wysokiej cywilizacji nasuwa się przekonanie, że takie nakazy higieny musiały być związane z rozwojem medycyny, że w murach tych miast musieli żyć lekarze, którzy poziomem co najmniej dorównywali egipskim czy mezopotamskim. Pierwsze spisane przekazy o sztuce lekarskiej dawnych Indii udostępniła potomności „Atharwaweda”. Dzięki opisom zawartym w tej księdze można dowiedzieć się, jakie choroby nękały Ariów i podbite narody. Znajdujemy tam teksty odnoszące się do malarii, opisy typowych chorób tropikalnych – dżumy, trądu, ospy jak również dezynterii, tyfusu i cholery oraz reumatyzm, dnę, napady padaczki, żółtaczkę, liczne choroby skórne i in. W okresie wedyjskim kapłani zalecali cierpiącym wnoszenie modłów błagalnych do bogów, składanie ofiar, zaklęcia i czary. W księdze tej znajduje się także opis cudownego działania dwóch roślin leczniczych: kusztho i soma. Wg załączonego tekstu kusztho leczy zapalenia oka, głowy, brzucha. Soma natomiast (nazwana imieniem boga Soma) miała usmierać wszelkie bóle i wzmacniać siły żywotne. Do tej pory nie udało się zidentyfikować obu tych roślin.

Pierwszych dowodów na istnienie lekarzy i ich pracę dostarczyło dokładne przestudiowanie „Rygweddy”. Była w niej mowa o istnieniu mędrców dysponujących wieloma roślinami leczniczymi, którzy towarzyszyli koczowniczym plemionom aryjskim.

Od niepamiętnych czasów Indie uważane były za kraj myślicieli i mędrców. Hindusi odnosili się z uszanowaniem do nauk filozoficznych, uważając je za pierwiastek rozpraszający ciemnotę. Stąd też początki gromadzenia i syntetyzowania myśli medycznej w starożytnych Indiach mają materialistyczne podejście do filozoficznych problemów medycyny, uwarunkowane niewątpliwie bogatą wiedzą przyrodniczą.

Z VII w p.n.e. pochodzą 2 ośrodki medyczne. Pierwszy z nich zajmujący się głównie leczeniem zachowawczym znajdował się w mieście Takszasila (Taxil), wg indyjskich przekazów wielkim ośrodkiem

zycia umysłowego, mieście uniwersyteckim, do którego przybywali zewsząd ludzie żądni wiedzy. Najwybitniejszym lekarzem tego ośrodka był Atraja, jeden z ojców indyjskich podręczników medycznych.

Drugie znane centrum medyczne, którego domenę stanowiła chirurgia, było zlokalizowane w mieście Kasi (Benares), gdzie działał najwybitniejszy lekarz-chirurg owych czasów zwany Suśrutą. Benares, w przeciwieństwie do Takszasil, przetrwało do czasów nowożytnych, jako miasto święte braminów. Od imienia mistrza z Benares pochodzi dzieło Suśruta-Samhita (zbiór Suśruty), obszerny podręcznik staroindyjskiej medycyny, głównie z zakresu chirurgii. Dzieło to, stanowiące odbicie niezwykle rozumnego doświadczenia lekarskiego, jest dowodem na to, że indyjska medycyna nie wyrosła, jak twierdzą niektórzy, z medycyny greckiej. Medycyna grecka, łącznie z hippokratesową, nie stworzyła w chirurgii niczego, co można byłoby porównać z frapującymi pomysłami i osiągnięciami opisanymi w „Suśruta-Samhita” (np. wykład anatomii na zwłokach ludzkich będący najstarszym wprowadzeniem do anatomicznej sekcji człowieka.).

Pierwsze spisane dzieło lekarskie Indii nazywało się „Czaraka-Sambita” (zbiór Czaraki). Nazwa ta pochodzi od staroindyjskiego lekarza Czaraki, który polecił spisać teksty dotychczas przekazywane ustnie. Wśród 500 leków roślinnych wymienianych w „Czaraka-samhita” na uwagę zasługuje opis rośliny zidentyfikowanej jako Rauwolfia serpentina. Stosowano ją w bolesnych kolikach, bólach głowy i jako środek przeciwlękowy. Nazwano ją lekiem smutnych udzi.

Zbiór ziół wymienianych w „Czaraka-Samhita” przewyższał zbiór ziół i leków dalekiego Egiptu. Wiele z nich eksportowano do kraju nad Nilem. Wydaje się, że grecki „ojciec farmakognozji” – Dioskorydes z Anazarby wiele zawdzięcza indyjskim przekazom i doświadczeniom.

W VI w. p.n.e. rodzi się w Indiach buddyzm, który stopniowo podporządkowuje sobie wszystkie sfery działalności człowieka, z kulturą włącznie. Religia buddyjska nie pozostawiła na uboczu wiedzy medycznej, zgromadzonej w ciągu wieków, odciskając swój ślad na niektórych jej podstawach teoretycznych i światopoglądowych.

Gautama, pochodzący z rodziny królewskiej, zwany Buddą (obudzony) (560-480 p.n.e.) mając 29 lat opuścił swoją rodzinę aby odszukać drogę zbawienia. Nie uznawał żadnych różnic kastowych a naukę swą głosił w słowach zrozumiałych dla wszystkich. Pozostał wierny bramińskiej myśli o reinkarnacji a jako drogę do wybawienia wybrał życie w samoopanowaniu i wśród dobrych uczynków. Lekarzem i filozofem współczesnym Buddzie był Dżiwaka, uczeń Artei, autor dzieła „Dżud-szi”. Jest to traktat 4-tomowy, napisany wierszem, obejmujący 156 rozdziałów, sławny w przekładzie tybetańskim. Został on napisany wg zasad doktryny medycznej zawartej w Ajurwedzie. W niektórych późniejszych źródłach autorstwo tego dzieła przypisuje się Buddzie, którego nauka zachęcała do niesienia pomocy choremu. Nauka Buddy o czynieniu dobrych uczynków w życiu przytłumiła przynajmniej na jakiś czas bezlitosne stosunki kastowości i przyczyniła się w konsekwencji do budowania przez panujących pierwszych w historii świata szpitali.

Król Asioka żyjący w latach 273-232 p.n.e. kazał wykuć w skale kilka swoich słynnych edyktów, wśród których znajdowała się informacja o budowaniu dwóch rodzajów szpitali: dla ludzi i zwierząt. Inne źródła donoszą, o budowaniu szpitali na Cejlonie już w 427 r. p.n.e. Król Duttha Gamani na łożu śmierci (151 p.n.e.) wydał rozkaz przeczytania mu listy jego dobrych uczynków. Należało do nich ufundowanie 18 szpitali dla biednych. Gdy 80-letni Budda zmarł w Kusynarze (480 p.n.e.) pozostawił również wśród lekarzy wielu swoich zwolenników.

Upadek szerzącego się w Indiach buddyzmu przyspieszyli, jako prawowierni Hindusi, królowie z dynastii Gupta - Czandragupta I i Czandragupta II, żyjący już w latach 320-415 n.e. Jako zwycięska religia w kraju nad Indusem pozostał braminizm.

Medycyna tybetańska

Medycyna tybetańska wyłoniła się z pradawnej medycyny hinduskiej. Lekarze tybetańscy dążyli do oddzielenia medycyny od religii. Sławny i postępowy lekarz Jutogba (XI n.e.) rozpoczął regularną naukę medycyny już jako 12-letni chłopiec. Opracował na nowo traktat „Dżud-szi” dodając własne uzupełnienia i komentarze z zakresu anatomii, chirurgii i farmakologii. Był on autorem wielu prac medycznych, uczonym wnoszącym rzeczywisty wkład w rozwój medycyny tybetańskiej. Z jego inicjatywy powstały specjalistyczne szkoły-klasztory medyczne, odizolowane od ośrodków religijnych, w których wykładano uzupełniony przekład „Dżud-szi” oraz podstawy nauk medycznych w oparciu o aktualne osiągnięcia.

W XVII w. działał na dworze ówczesnego dalaj-lamy lekarz i działacz polityczny Desrid-Sandżaj-Dżamco (1653-1705), autor dwóch znanych prac medycznych, „Wajdurja-onbo” i „Lhan-tab”. Pierwsza z nich stanowi dalszy szczegółowy komentarz do podstawowego teoretycznego i praktycznego podręcznika medycyny tybetańskiej „Dżud-szi”. Druga jest komentarzem do III i IV tomu „Dżud-szi” i zawiera podstawy ogólnej i szczegółowej patologii medycyny tybetańskiej. Desrid-Sandżaj-Dżamco opracował ponadto ilustracje do „Wajduria-onbo”, tworząc w ten sposób Atlas Medycyny Tybetańskiej – wspaniały pomnik kultury medycznej Tybetu. Dzieła te były znane szeroko w Mongolii, Buriacji, Kałmucji. Powszechnie uznawano, że zrozumienie Dżud-szi bez posługiwania się komentarzem „Wajduria-onbo” jest niemożliwe.

Współczesnym Desrida-Sandżaj-Dżamco był znany lekarz Czaj-dag-Lobsan, autor dzieła „Man-nag Gar-dżama”. Praca ta dotyczy farmakologii tybetańskiej. W trakcie tym zostało opisanych wiele recept i środków leczniczych (proszki, pigułki, maści). Autor opisał sporządzanie nalewek, ekstraktów wodnych i spirytusowych z surowców roślinnych i zwierzęcych.

W Tybecie znany był również inny farmakolog i diagnosta – Danczin Puncog. Jego dzieło „Szel-pren” porównywane jest z „Dżud-szi” i „Wajduria-onbo”. W dziele tym, napisanym wierszem, autor wymienił 2294 rodzajów środków leczniczych pochodzenia roślinnego, mineralnego i zwierzęcego, usystematyzowanych w 15 rozdziałach. Poza tym autor opracował „Szelgon” – krótki podręcznik farmakologii i farmakognozji, podobnie jak pierwszy napisany wierszem.

Prace medyczne wielu autorów tybetańskich, tworzone jako komentarze do świętego tekstu „Dżud-szi” i do innych dzieł, świadczą o ewolucji, o rozwoju teoretycznej myśli klinicznej w medycynie tybetańskiej. Ta obszerna działalność wielu pokoleń lekarzy zawierała nowe myśli i spostrzeżenia, jak również krytyczne aneksy do podstawowych pierwotnych traktatów medycznych.

Medycyna tybetańska w Mongolii

Od XVII w. medycyna tybetańska wraz z buddyzmem zaczęła się rozprzestrzeniać szeroko w Mongolii i krajach sąsiednich. W tym czasie zaczynają się pojawiać w Mongolii szkoły medyczne (mamba-dacany), w których nauczano m.in. religii i medycyny. W mamba-dacanach rozpoczę-

to także wydawanie medycznej literatury Tybetu. W Mongolii pojawiają się doskonali lekarze, zapraszani ze względu na swoje znakomite umiejętności do Tybetu i na dwory dynastii mandżursko-chińskiej. W roku 1742 zespół mongolskich uczonych zredagował tybetańsko-mongolski słownik terminologiczny buddyzmu, będący w istocie kompendium pomocnym w przekładzie medycznych dzieł tybetańskich na język mongolski. Jeden rozdział został poświęcony opracowaniu medycznej terminologii traktatu „Dżud-szi”.

Dużą popularność uzyskały dzieła mongolskiego emczy-lamy Danzan-Zancana. Rozpatruje się w nich choroby trzech systemów fizjologicznych: „rlung, mkhris i bad-kan”, nerwowo-humoralne mechanizmy regulacji, jak również nowotwory, choroby narządów mięszowych, choroby kobiece i dziecięce; podano także 17 recept na odmłodzenie mężczyzn.

Na uwagę zasługują również tłumaczenia innego uczonego mongolskiego – Sumba-Chamba-Eszej-Baldzora (1704-1788), autora 8-tomowego zbioru utworów, z których siódmy zawiera 5 traktatów medycznych. W traktacie „Ojdzin-Szelrag-melon” (Białe kryształowe lustro, odzwierciedlające sens chorób) autor porównuje środki lecznicze i doświadczenie narodowej medycyny mongolskiej z odpowiednimi danymi medycyny tybetańskiej. Dzieło to stanowi nie tylko wprowadzenie do leczenia roślin miejscowej flory, lecz także klucz roślin leczniczych medycyny tybetańskiej.

W innej pracy, zatytułowanej „Lhan-tab-Czandil”, autor uzupełnia „Lhan-tab” – znany utwór tybetańskiego lekarza Desrid-Sandżaj-Dżamco, przez wprowadzenie nowych pojęć medycznych i metod terapii, jak również wykluczenie czysto religijnych nawarstwień (zaklęcia, kazania i in.).

Prawdziwym jednak ojcem farmakognozji mongolskiej był lekarz Dżambal-Dordże. Nauczysz się języków krajów ościennych poświęcił się studiowaniu medycyny tybetańskiej. Razem ze swymi uczniami spędzał lato na stepach Mongolii w poszukiwaniu roślin leczniczych. Napisał traktat o farmakognozji i farmakologii, w którym opisał, w czterech językach, rodzime rośliny lecznicze wraz z rysunkami a także środki lecznicze pochodzenia zwierzęcego i mineralnego. Dzieło to w roku 1970 zostało ponownie wydane przez Międzynarodową Akademię Kultury Indyjskiej.

We współczesnej Mongolii uczeni zajmujący się historią medycyny głęboko czczą pamięć tak wielkich lekarzy-uczonych dawnych stuleci jak Dżambal-Dordże i Łunrig-Dandar, który napisał obszerną historię medycyny tybetańskiej i mongolskiej. Współczesnym Dandara był lekarz Czojmpoł, autor dużego dzieła medycznego, poświęconego opisom nowych chorób i przepisów recepturowych.

Farmacja tybetańska

Aktualnie medycyna tybetańska rejestruje ok. 3000 leków pochodzenia naturalnego, w tym ok. 1300 preparatów roślinnych. Leki tybetańskie są najczęściej wieloskładnikowe (4-25 składników); w większości są to środki wymieniane w traktatach „Dżud-szi” i „Wajduria-onbo”.

Leki naturalne wymieniane w „Dżud-szi”

Środki lecznicze wymienione w 21 rozdziale „Dżud-szi” podzielono na 17 grup:

- I. środki leczące „żar” – sandałowiec, kamfora, szafran, glinka żółta lub kamień żółciowy, gips;
- II. środki leczące schorzenia wątroby i woreczka żółciowego – goryczki, swercja (*Swertia perennis*), przepękla (*Momordica balsamina*, *M. charantia*, *Cucurbitaceae*), tojad, pępawa (*Crepis*, *Compositae*), mącznica, berberys i in.
- III. środki stosowane w leczeniu chorób krwi – sandałowiec czerwony (*Santalum rubrum*), judaszowiec wschodni (*Cercis siliquastrum*, *Cesalpiniaceae*), tojad, opierstka gorzka, pięciornik gęsi (*Potentilla anserina*), marzanna barwierska, tarczycza pospolita (*Scutellaria galericulata*, *Lamiaceae*) i in.
- IV. środki stosowane w leczeniu schorzeń chronicznych z powikłaniami – glinka żółta lub kamień żółciowy, tojad, skalnica (*Saxifraga*), jeżówka wąskolistna (*Echinacea angustifolia*) i in.
- V. środki stosowane w zatruciach – żółć, czepota gambirowa (*Uncaria gambir*, *Rubiaceae*), ostrodółka kosmata (*Oxytropis pilosa*), senes, granat, kora berberysu, opierstka gorzka.
- VI. choroby płuc – lukrecja, winorośl, rokitnik zwyczajny (*Hippophae rhamnoides*), kostowiec arabski, skalnica i in.
- VII. zaburzenia nerwowe powikłane stanami zapalnymi – perełkowiec japoński (*Sophora japonica*) i psianka czarna (*Solanum nigrum*)
- VIII. choroby przewodu pokarmowego (bad-kan) z podwyższoną temperaturą – powidlnik (*Tamarindus indica*), oman wielki, kolendra siewna, rokitnik zwyczajny, lotos niebieski (*Nelumbo nucifera*), granat;
- IX. choroby przewodu pokarmowego przebiegające z zaburzeniami systemu nerwowego – imbir, hedychium i in.
- X. choroby przewodu pokarmowego bez podwyższonej temperatury – granta, pieprz czarny, imbir, papryka, kardamon, drewno kamforowe, lukrecja, czarnuszka, powojnik (*Clematis*), skalnica, sasanka.
- XI. zaburzenia systemu nerwowego – gałka muszkatołowa, tojad, pieprz długi (*Piper longum*), kości, preparaty zwierzęce;
- XII. choroby „dhu-ser” (stany zapalne wielostawowe, porażenia na tle reumatycznym), stany zapalne błon surowiczych – drewno sandałowe, strączyniec, berberys i in.
- XIII. choroby wywołane przez pasożyty („srin”) – piżma, zapaliczka lekarska (*Ferula asafoetida*), czosnek, bielun dziędzierzawa, lulek, kosaciec, barszcz (*Heracleum*);
- XIV. środki stosowane w bieguncie – dynia, arbuz, żółędzie, babka, proszek z kory dębowej, rdest wężownik i in.
- XV. choroby układu moczowego – kardamon, chlorek amonowy, kamienna sól kuchenna i in.
- XVI. leki o działaniu wymiotnym – nasiona białej gorczycy, dąb, szczaw, ostrożeń warzywny, tatarak, rdest ptasi, mącznica i in.
- XVII. środki o działaniu przeczyszczającym – żywice drzew, wilczomlecz, szczaw, rzewień.

MUMIO – środek leczniczy Dalekiego Wschodu, zwany balsamem starożytności, opisywany w dawnych źródłach medycznych Indii, Tybetu i Mongolii. Mumio tybetańskie nosi nazwę „brag-szun” od słów „brag” – skała i „szun” – wypot. Wykazuje szerokie spektrum własności leczniczych. Jest silnym biostymulatorem (3,5 x silniejszym od żeń-szenia). Charakteryzuje się bogatym składem mineralnym. Zawiera związki Si, Al, Fe, Ca, Mn, Co, Mg, Pb, Ti, Ni.

Roślinami, często wymienianymi w licznych dziełach medycznych Dalekiego Wschodu, są: żeń-szeń, cytryniec chiński (*Schisandra chinensis*), którego owoce były używane w chińskiej medycynie od 2000 lat, szczodrak (*Leuzea carthamoides*), *Centella asiatica* (syn. *Hydrocotyle asiatica*) stosowany do leczenia trądu oraz przeciw syfilisowi (świeży sok), *Ginkgo biloba* – miłorząb japoński, gatunki rodzaju *Hydnocarpus*, z nasion których pozyskiwano olej skuteczny w leczeniu trądu (*Ol. Chaulmoograe*), ziele przęśli (*Herba Ephedrae*), wspomniany wyżej korzeń rauwolfii (*Rad. Rauwolfiae*), eleuterokok (*Eleuterococcus senticosus*) i wiele innych.

Powyższy przegląd osiągnięć medycyny Dalekiego Wschodu jest dalece niepełny. Bliższe omówienie wymienionych surowców bądź roślin leczniczych, z uwzględnieniem aktualnie poznanego chemizmu i działania biologicznego, przekroczyłoby znacznie ramy niniejszego referatu.

**Referat wygłoszony na posiedzeniu naukowym Sekcji Leku Roślinnego
i Biotechnologii PTFarm. we Wrocławiu, w dniu 1 grudnia 1995 r.**

Zastosowanie barwników antocyjanowych we współczesnej fitoterapii

Antocyjany, określane też jako antocyjanozydy (jeśli występują w formie glikozydowej) są barwnikami czerwonymi, niebieskimi lub ciemnofioletowymi, występującymi w niektórych kwiatach i owocach. Barwniki te przechodzą do roztworów wodnych nadając im zabarwienie zależne od pH roztworu (w kwaśnym – zabarwienie czerwone, w zasadowym. ciemnoniebieskie). Poza tym antocyjany tworzą łatwo kompleksy z metalami, np. z żelazem czy glinem o różnym zabarwieniu.

Antocyjanozydy, pod względem budowy chemicznej zaliczane są do klasy flawonoidów (obok flawonów, flawonoli, procyanidyn, katechin i innych pochodnych benzo-gamma-pyronu). Stanowią one składniki czynne biologicznie odpowiedzialne za działanie lecznicze wielu surowców roślinnych.

Do najbardziej znanych surowców antocyjanowych należą owoce czarnej jagody (borówki czernicy) – *Fructus Myrtilli* (*Vaccinium myrtillus*, rodzina – Ericaceae-Wrzosowate), kwiaty malwy czarnej – *Flos Malvae arboreae* (*Althaea rosea* var. *nigra*, rodzina Malvaceae – Ślázowate)), kwiaty ślazu dzikiego (*Flos Malvae silvestris*, rodzina Malvaceae – Ślázowate)), owoce tarniny – *Fructus Pruni spinosae* (*Prunus spinosa*, rodzina Rosaceae – Różowate), kwiaty bławatka – *Flos Cyani* (*Centaurea cyanus*, rodzina – Asteraceae – Astrowate) i inne. Poza tym wysokie znaczenie dietetyczne, a ostatnio również lecznicze, mają ciemno zabarwione owoce – czarnej porzeczki – *Fructus Ribis nigri* (*Ribes nigrum*, rodzina Saxifragaceae – Skalinicowate), ciemnych winogron – *Fructus Vitis viniferae*, aronii – *Fructus Aroniae* (*Aronia melanocarpa*, rodzina – Rosaceae-Różowate), owoce jagody kamczackiej (*Fructus Lonicerae kamtschaticae*).

Najwięcej leków antocyjanowych pochodzi z owoców borówki czernicy, np. DIFRAREL 100, STRIX oraz ciemnych winogron – FRENCH PARODOX i in. Prowadzone są też intensywne badania nad wprowadzeniem do leczenia preparatów z owoców aronii.

Wśród antocyjanozydów borówki czernicy (czarnej jagody) opisano 3-O-glukozydy, 3-O-arabinozydy oraz 3-O-galaktozydy pochodne 5 aglikonów: pelargonidyny, cyanidyny, petunidyny, delfinidyny i malwidyny. Poza tym w surowcu występują w ilości 5-10% garbniki katechinowe, które współdziałają z antocyjanozydami w działaniu farmakologicznym.

Preparaty handlowe otrzymywane z surowca standaryzowane są na zawartość antocyjanów, np. Wyciąg suchy z *Fructus Myrtilli* produkowany przez firmę włoską Indena pod nazwą BILBERY DRY EXTRACT zawiera 25% antocyjanozydów, a wyciąg MYRTOCYAN (VMA, CAS 84082-34-8) zawiera 36% antocyjanozydów.

Głównym działaniem farmakologicznym antocyjanozydów czernicy jest ich stabilizujący wpływ na naczynia kapilarne (aktywność witaminy P) oraz polepszenie przepływu krwi w naczyniach i żyłach (rozszerzanie skurczonych naczyń, zmniejszenie lepkości krwi).

Stwierdzono też, że antocyjanozydy surowca prowadzą do zwiększenia purpury wzrokowej w siatkówce i polepszają mikrokrażenie w naczyniówce oka. Poprawiają też ostrość wzroku o zmierzchu i nawet u zdrowych ludzi powodują podwyższenie czułości na światło oraz polepszają adaptację widzenia w ciemności. Te fakty uzasadniają zastosowanie preparatów z czernicy w okulistyce.

Bardzo dobre działanie lecznicze antocyjanozydów czarnej jagody obserwowano u ludzi chorych na cukrzycę i cierpiących z tego powodu na miażdżycowe zmiany w naczyniówce oka prowadzące do ślepoty (retinopatie cukrzycowe). W kuracji chorym podawano 6 drażetek Difrarelu dziennie, w ciągu 2-3 miesięcy, potem po 4 drażetki w długotrwałej kuracji uzyskując wyraźną poprawę widzenia i zahamowanie postępów choroby. Nie obserwowano przy tym żadnych skutków ubocznych leku.

Przy czym silniejsze działanie biologiczne (około 2,5 razy) stwierdzano dla dimerów i oligomerów antocyjanozydów niż dla związków monomerycznych.

W szeregu badaniach farmakologicznych udowodniono również pozytywny wpływ antocyjanozydów z czernicy na hamowanie agregacji płytek krwi (tworzenie skrzepu) indukowaną różnymi czynnikami (PAF, kolagenem, ADP, kwasem arachidonowym) i kurczenie się skrzepu. Potwierdzono tym samym efekt przeciwwzakrzepowy tych substancji.

Prowadzono też obszerne badania farmakologiczne nad rolą antocyjanozydów w usprawnianiu krążenia krwi w naczyniach wieńcowych. Stwierdzono, że badane związki przeciwdziałają skurczowi naczyń wieńcowych wywołanemu różnymi czynnikami (działanie wazodilacyjne) i powodują zwiększenie przepływu wieńcowego.

Innym typem aktywności farmakologicznej jest, opisane dla antocyjanozydów czernicy, działanie przeciwrzodowe (w chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy). W badaniach na zwierzętach doświadczalnych u których wywoływano eksperymentalne wrzody żołądka i dwunastnicy (np. przez stres, niesterydowe leki przeciwzapalne, etanol, kwas octowy, rezerpinę, merkaptaminę czy histaminę) stwierdzano, iż podanie preparatów z czarnych jagód zawierających barwniki antocyjanowe przeciwdziało wystąpieniu owrzodzeń.

Stwierdzono też ostatnio, że wyciągi antocyjanowe z borówki czernicy mogą zwiększać odporność organizmu w infekcjach wirusowych (badania prowadzono w doświadczalnym kleszczowym zapaleniu opon mózgowych u zwierząt).

W lecnictwie antocyjanozydy czernicy są używane najczęściej w postaci wymienionych preparatów – DIFRAREL 100 (Merck) z dodatkiem β karotenu lub DIFRAREL E z witaminą E, FOTO-RETIN (Farmila), LARGITOR (Rhône-Poulenc), preparatu STRIX i innych.

Preparaty te polecane są głównie w kapilaropatiach (kruchości i przepuszczalności naczyń włosowatych) jako venoprotectiva. Ponadto są wykorzystywane w terapii chorób układu sercowo-naczyniowego – jako pomocnicze środki usprawniające krążenie krwi, rozszerzające naczynia (vasodilatantia), zwiększające przepływ wieńcowy, działające przeciwwzakrzepowo.

W profilaktyce najczęściej są polecane w miażdżycy i cukrzycy oraz w zaburzeniach naczyniowych wieku starczego.

Pewne znaczenie mają w okulistyce, gdzie stosowane są w terapii chorób siatkówki, np. w zmianach siatkówki wywołanych nadciśnieniem, zmianach starczych naczyń siatkówki, w retinopatii cukrzycowej, w krótkowzroczności postępującej i zwyrodnieniowej, w polepszeniu adaptacji widzenia w ciemności. Poleca się je osobom, które narażone są na prace w ostrym świetle, np. przy komputerze, desce kreślarskiej, przy długotrwałym oglądaniu telewizji, osobom, które prowadzą samochód w ciemności i innym, które narażone są na nagłe zmiany w oświetleniu.

Należy preparaty zażywać na około 4 godziny przed rozpoczęciem wyżej wymienionych rodzajów pracy czy podróży w ciemności, gdyż wtedy właśnie obserwuje się początek działania farmakologicznego antocyjanozydów.

Ostatnio preparaty antocyjanowe oraz surowce tego typu mają rosnące znaczenie z powodu odkrycia ich aktywności antyoksydacyjnej oraz właściwości usuwania czyli „zmiatania” wolnych rodników krążących w naszych organizmach (scavenger free radicals).

Wolne rodniki, szczególnie tlenowe, są to bardzo niebezpieczne dla zdrowia, wysoko reaktywne produkty metaboliczne powstające w organizmie w wyniku różnych, niekorzystnych reakcji zachodzących pod wpływem niektórych czynników środowiskowych, np. promieniowania jonizującego lub ultrakrótkiego (szczególnie zasięgu fal UV o długości 260 nm).

Nadmiar wolnych rodników, szczególnie anionów nadtlenkowych, wodorotlenkowych i tlenu singletowego ($O^{\bullet}$) krążących w organizmie ma wybitnie negatywny wpływ na zdrowie, powoduje szereg chorób o podłożu zwyrodniającym i zapalnym, przyspiesza procesy starzenia się organizmu, przyspiesza i zaostrza procesy kancerogenezy. Ostatnio dużo uwagi poświęca się roli wolnych rodników tlenowych w patogenezie różnorodnych chorób, np. zapalenia trzustki, a przede wszystkim w etiologii miażdżycy i chorób degeneracyjnych mózgu (np. starczej demencji).

Oczywiście w patogenezie tych złożonych procesów chorobowych mają też udział inne czynniki, ale wśród nich negatywna rola wolnych rodników tlenowych jest szczególnie wysoka, gdyż zapoczątkowują one i przyspieszają następnie-endogenne procesy utleniania niezbędnych wysoko nienasyconych kwasów tłuszczowych (NNKT). Kwasy te są m.in. są składnikami błon komórkowych, np. komórek nerwowych (neuronów), czerwonych krwinek, limfocytów pełniących rolę w układzie odpornościowym, komórek skóry i innych. Niszczenie błon tych komórek to zarazem uszkodzenie całych komórek, ich szybsze obumieranie lub pogorszenie fizjologicznych funkcji, np. krwinki czerwone „źle” przekazują tlen, co jest powodem występowania objawów silnego niedotlenienia tkanek (np. niedotlenienie tkanki mózgowej ma konsekwencje w pogorszeniu się pracy mózgu, a niedotlenienie mięśnia sercowego powoduje stany szybkiego męczenia się organizmu i upośledzenia krążenia krwi.). Degeneracja komórek nerwowych wpływa na nieprawidłowe przekazywanie bodźców nerwowych (neurotransmitterów), a uszkodzenie błon komórkowych skóry wpływa na przyspieszoną utratę wody przez skórę i powstawanie zmarszczek. Wszystkie te procesy wspomagane przez rozwijające się szybko zmiany miażdżycowe naczyń krwionośnych (utlenione czyli zniszczone kwasy tłuszczowe nie biorą udziału w przeciwdziałaniu procesom sklerotycznym) składają się na obraz przyspieszonego starzenia się organizmu i rozwoju chorób układu krążenia, stojących na czele listy największych zabójców człowieka. Nic więc dziwnego, że poszukiwania skutecznych środków usuwających z organizmu nadmiar wolnych rodników dla których naturalne zabezpieczenia enzymatyczne są niewystarczające, stoją obecnie w centrum zainteresowania medycyny, w tym i fitoterapii.

Do tego typu substancji o działaniu przeciwwolnorodnikowym, zaliczono również barwniki antocyjanowe, zwłaszcza od czasu gdy wyjaśniono częściowo „paradoks francuski” drażniący zwłaszcza Amerykanów (Amerykanie zawsze uważali, że ich model odżywiania jest „zdrowy” tymczasem statystyki zachorowań na choroby układu krążenia udowodniały, że jest przeciwnie i np. niezbyt przestrzegający diety przeciwmiażdżycowej – Francuzi, w tych porównaniach, okazywali się „zdrowszym” narodem, co zostało ochrzczone zartobliwie „paradoksem francuskim”). Przyjęto, na podstawie szeroko prowadzonych badań, że w profilaktyce chorób układu krążenia dużą rolę pełnią barwniki roślinne typu flawonoidów (np. flawonoidy obecne w owocach, jarzynach, herbacie itp.) w tym barwniki antocyjanowe obecne w ulubionym przez Francuzów, czerwonym winie („paradoks francuski”). Toteż ostatnio został już wprowadzony na farmaceutyczny rynek zachodnioeuropejski i przede wszystkim, amerykański, lek – suplement pokarmowy, nazywany FRENCH PARADOX, stanowiący zespół barwników izolowanych z czerwonego wina (1 kapsułka preparatu zastępuje 2 kieliszki czerwonego wina). Cieszy się on dużym powodzeniem i polecany jest przede wszystkim w profilaktyce schorzeń o częściowej lub głównej patogenie wolnorodnikowej, w tym w miażdżycy i chorobach układu krążenia.

Wyniki prowadzonych badań farmakologicznych w różnych ośrodkach naukowych na świecie udowadniają, że w przebiegu niektórych chorób lub pod wpływem zastosowanych leków, np. leków przeciwnowotworowych z grupy połączeń alkilujących, także w terapiach przy użyciu promieni jonizujących (bomba kobaltowa, izotopy, naświetlania radem i in.) dochodzi w organizmie do wzmożonej emisji wolnych rodników, głównie przez krwinki białe. Efektem tego nagłego „wybuchu” wolnych rodników jest szereg objawów chorobowych ostrych lub przechodzących w stan przewlekły. Również i w tym przypadku przetwory antocyjanowe, oraz surowce zawierające te substancje, mają duże znaczenie lecznicze.

Badania farmakologiczne, prowadzone przez zespół farmakologów z Wojskowej Akademii Medycznej w Łodzi, pod kierunkiem prof. J. Niedworoka, dotyczące oceny działania zespołu antocyjanozydów izolowanych z owoców aronii, udowodniły zaskakująco korzystne działanie lecznicze badanych barwników w kilku eksperymentalnych jednostkach chorobowych o patogenie m.in. wolnorodnikowej. Ocenę prowadzono w doświadczalnym ostrym zapaleniu trzustki (wywołanym działaniem PAF – czynnikiem aktywującym płytki, bardzo silnym generatorem endogennych wolnych rodników), także w ostrym zatruciu silnym środkiem alkilującym (pochodnym iperytu) i cyklofosfamidem (lekiem przeciwnowotworowym), oraz w doświadczalnej chorobie popromiennej spowodowanej naświetlaniem zwierząt promieniami gamma. We wszystkich tych przypadkach podanie zwierzętom leczniczej dawki wyizolowanych antocyjanozydów z owoców aronii spowodowało statystycznie znaczne obniżenie generowania rodników ponadtlenkowych, łagodny przebieg eksperymentalnych chorób, a w przypadku choroby popromiennej (przy działaniu śmiertelnej dawki promieniowania) oraz zatrucia środkiem alkilującym (odpowiednikiem gazu bojowego-iperytu) osiągnięto znaczny procent przeżycia zwierząt w odniesieniu do grupy kontrolnej u której obserwowano 100% śmiertelności. Jest to znaczne osiągnięcie medyczne i stanowi przygotowanie oraz uzasadnienie wprowadzenia na rynek nowych leków w oparciu o barwniki aronii.

Aronia czarnoowocowa (*Aronia melanocarpa*) – to niewielkie drzewko sadownicze (z rodziny Rosaceae) dostarczające smacznych owoców, budzi ostatnio większe zainteresowanie medycyny.

Jest bowiem klasycznym przykładem stwierdzenia Aviceny (najbardziej wszechstronnego lekarza i filozofa z X wieku), że najcenniejszym jest pożywienie, które jest zarazem lekiem lub lek, który może stać się pożywieniem.

Owoce aronii łączą w sobie te dwa atrybuty dzięki właściwościom dietetycznym i leczniczym.

Roślina pochodzi z Ameryki Północnej, gdzie rośnie dość często jako dziki krzew. Do Europy trafiła po II wojnie światowej, a do Polski stosunkowo niedawno, sprowadzona z byłego ZSRR, gdzie była uprawiana na dużą skalę.

Jest to bardzo dekoracyjny krzew lub małe drzewko o błyszczących, ciemnozielonych, eliptycznych listkach, przybierających jesienią złocistoczerwoną barwę. Pachnące kwiaty aronii mają barwę śnieżnobiałą i zebrane są w dość duże baldachogrona (jak u jarzębiny) – chętnie oblatywane przez pszczoły. Wytwarza owoce podobne do jarzębiny (nazywane często „czarną jarzębiną”) lecz większe (owoc aronii waży ok. 1,5 g) i barwy czarnej.

Owoce mają smak słodk kwaśny, bardzo przyjemny, nieco cierpkawy, wytrawny. Dojrzewają w końcu sierpnia, ale długo mogą pozostawać na gałązkach, a nawet gdy są starsze tracą cierpkość i stają się słodsze. Można z nich przyrządzać wiele smacznych i zdrowych przetworów domowych, jak konfitury, galaretki, marmolady, soki i kompoty.

Wszystkie te przetwory są wspaniałym źródłem witamin w porze zimowej i powinny być spożywane jak najczęściej, zwłaszcza przez dzieci (ze względu na właściwości odtruwające i zmiatające wolne rodniki) oraz ludzi starszych (ponieważ także surowiec ten poprawia znacznie stan naczyń krwionośnych), a przez wszystkich – jako środek profilaktyczny w miażdżycy (arteriosklerozie), degeneracyjnych zmianach w mózgu czy w profilaktyce przeciwnowotworowej (zwłaszcza przy możliwościach kancerogenezy zapoczątkowanej przez promieniowanie jonizacyjne).

Owoce aronii mają bardzo wysoką wartość witaminową. Zawierają witaminy C, B2, B6, E, PP, prowitaminę A. Mają również korzystne mikroelementy: żelazo, molibden, jod, bor oraz wapń. Składniki te zapewniają aronii duże znaczenie dla naszego zdrowia. Ale tym czynnikiem, który decyduje o wyjątkowej wartości zdrowotnej tych smacznych owoców jest bardzo wysoka zawartość czynnych biologicznie flawonoidów, do których zaliczamy także fioletowe barwniki – antocyjany. Związków tych (o bardzo ciekawej z punktu widzenia właściwości farmakologicznych, budowie dimerycznej) jest w 100g owoców aronii, aż 2000-3500 mg.

Flawonoidy obecne w aronii zaliczamy do bioflawonoidów tj. związków, które zapewniają elastyczność naczyniom włosowatym (szczególnie pożądane działanie w miażdżycy, cukrzycy i nadciśnieniu). Ponadto antocyjanozydy aronii uważane są, jak to wyżej napisano, za bardzo efektywne „zmiatacze wolnych rodników”, a więc potencjalnie stanowią poważny czynnik prewencyjny przeciwko chorobom cywilizacji. Jest więc wysoce prawdopodobne, że w najbliższej przyszłości z tego surowca ukaże się sporo nowych leków oraz preparatów farmaceutycznych stanowiących m.in. pożądane na co dzień suplementy żywnościowe.

Piśmiennictwo u autorki

Wygłoszono dnia 05.12.1995 r

Rośliny lecznicze o działaniu adaptogennym

Zmiany zachodzące w środowisku zewnętrznym i wewnętrznym organizmu człowieka oraz przeciwstawiające się im reakcje określane są wspólnym pojęciem stresu, a bezpośredni czynnik, wywołujący te zmiany, nazwany został stresorem.

Wraz z rozwojem cywilizacji zwiększa się ilość czynników szkodliwych, zagrażających ustrojowi człowieka. Do stresorów środowiskowych należą zjawiska fizyczne, jak wibracje, promieniowanie, związki toksyczne obecne w wodzie, powietrzu, pokarmach oraz zwiększone obciążenie układu nerwowego. Wszystkie te czynniki podwyższają stężenie katecholamin we krwi i wyzwalają przewlekłą reakcję stresową, usposabiającą do występowania różnego rodzaju schorzeń. W ostatnich latach najczęstszą przyczyną zgonów są zmiany miażdżycowe, nowotwory i stany zawałowe. W zastraszającym tempie rośnie ilość osób zarejestrowanych w poradniach zdrowia psychicznego. Mimo postępu nauk medycznych częstość występowania tych schorzeń ma tendencję zwyżkową.

Utrzymanie przez organizm ludzki stałości środowiska wewnętrznego, zwanej homeostazą, mimo ciągłego oddziaływania tych szkodliwych czynników, staje się możliwe dzięki działaniu wielopoziomowych, fizjologicznych mechanizmów adaptacyjnych, stabilizujących środowisko wewnątrzkomórkowe. Jednym z poziomów nadrzędnego układu regulującego funkcje komórki jest układ hormonalny.

Zakres adaptacji, tego nieodłącznego czynnika życia, jest jednak genetycznie ograniczony i zmienia się w miarę starzenia się organizmu. Obniżenie sprawności i zdolności adaptacyjnych u ludzi starych powoduje silniejsze obciążenie mechanizmów regulacyjnych utrzymujących homeostazę. Fizjologiczny koszt adaptacji zwiększa się na skutek mniejszej możliwości sprostania dodatkowemu obciążeniu. Znajduje to wyraz w doraźnym obniżeniu sprawności organizmu i szybszym występowaniu zmęczenia. Utrata zdolności przystosowawczych to jedna z najbardziej stałych cech starości. Jednakże w każdym wieku, w granicach zakreszonych przez cechy genetyczne, sprawność mechanizmów adaptacji jest elastyczna. Gdy jednak stresor przekroczy krytyczną intensywność, mechanizmy przystosowawcze nie są w stanie podolać wymaganemu przystosowaniu się do zaistniałej zmienności świata zewnętrznego. Występują wówczas zaburzenia adaptacji fizjologicznej, czyli dysadaptacje, prowadzące do różnych schorzeń. Do podwyższenia tolerancji na stres można doprowadzić przez zastosowanie adaptacji wspomaganej, polegającej na stosowaniu substancji wzmagających rezystencję, czyli oporność. Pojęcie oporności obejmuje zarówno odporność na infekcje, jak również oporność każdego narządu, każdej komórki i struktury subkomórkowej na aberracje i odejście w kierunku zmian patologicznych. Profilaktyczne stosowanie substancji zwiększających przystosowanie organizmu do warunków stresowych,

zwłaszcza w odniesieniu do osób przeciążonych psychicznie lub narażonych na inne stresory, może w znacznym stopniu opóźnić rozwój różnych schorzeń, a w szczególności chorób układu sercowo-naczyniowego. Substancje o takim działaniu nazywamy adaptogenami. Termin ten po raz pierwszy został użyty przez Łazariewa w roku 1947, gdy badając aktywność 2-benzylo-benzimidazolu stwierdził eksperymentalnie stymulowanie przez ten związek niespecyficznej, czyli wrodzonej oporności w organizmie ludzkim. Łazariew nazwał tego typu farmakologicznie aktywne substancje adaptogenami. Brekhman, który poświęcił wiele lat studiom nad aktywnością adaptogenną surowców roślinnych, zdefiniował pojęcie adaptogenu następująco:

1. adaptogen musi wykazywać aktywność niespecyficzną, tzn. musi zwiększać wrodzoną oporność wobec stresorów fizycznych, chemicznych lub szkodliwych czynników biologicznych;
2. adaptogen winien wywierać wpływ normalizujący niezależnie od stanu patologicznego;
3. musi być nieszkodliwy, nie wpływający na normalne funkcje fizjologiczne organizmu (bardziej niż to jest wymagane);

W tym sensie adaptogeny wzmacniają niespecyficzną oporność wobec stresorów, podwyższając ogólną zdolność przeciwstawiania się sytuacjom nie sprzyjającym dla organizmu i w ten sposób chronią przed chorobami spowodowanymi przeciążeniem stresowym organizmu.

W tym sensie również wydaje się trudnym zadaniem ściśle rozdzielenie pojęcia substancji adaptogennych od innych substancji o podobnej aktywności. Istnieją jednak pewne kryteria umożliwiające klasyfikację tych związków bądź zawierających je surowców jako immunostymulatorów, neotropików, anabolików, toników i geriatryków. Charakteryzując je bardzo ogólnie można powiedzieć, że:

Immunostymulatory są związkami, które stymulują niespecyficzną obronę organizmu bardziej lub mniej antygenowo – niezależną. Takie substancje powodują wzrost niespecyficznej oporności wobec infekcji wirusowych i bakteryjnych a także przeciw chronicznym stanom zapalnym. Mogą być stosowane we wszystkich stanach chorobowych charakteryzujących się czasową lub przewlekłą niewydolnością układu immunologicznego.

Substancje nootropowe, znane również jako zwiększające percepcję, są centralnie działającymi, psychoaktywnymi substancjami, powodującymi polepszenie wyższych funkcji mózgowych, jak pamięć, uczenie się, zdolność koncentracji i myślenia.

Anaboliki indukują reakcje enzymatyczne prowadzące do syntezy kwasów nukleinowych, protein, węglowodanów i lipidów przyspieszając wzrost i stąd ich działanie jest porównywalne z działaniem anabolików steroidowych. Adaptogeny, wpływając na hormony indukujące wyselekcjonowane enzymy, wykazują również właściwości anaboliczne. Działanie to wykazują ginsenydy – stymulujące syntezę DNA, protein i lipidów w komórkach szpiku kostnego u szczurów – ekstrakt z eleuterokoka oraz fitoekdyzony (stymulacja syntezy protein w wątrobie myszy).

Toniki w najogólniejszym tego słowa znaczeniu zwiększają napięcie (tonus) mięśni i przeciwdziałają osłabieniu całego organizmu bądź poszczególnych organów;

Geriatrykami nazywa się ogólnie substancje, które przeciwdziałają powstawaniu chorób starczych. Są one stosowane w leczeniu przewencyjnym symptomów bądź schorzeń wieku podeszłego.

Aktywność adaptogenów wobec różnego rodzaju stresorów jest uważana generalnie za najbardziej istotną, liczącą się właściwość tych związków, wśród których na pewno działania immunostymulujące, nootropowe i anaboliczne odgrywają znaczącą rolę.

W wyniku stale rosnącej popularności fitoterapii gwałtownie wzrosło zainteresowanie spuścizną wielowiekowej medycyny Dalekiego Wschodu. Wśród wielu roślin wykorzystywanych w medycynie ludów Azji na wyróżnienie zasługuje *Panax ginseng* – żeń-szeń właściwy, którego korzeń jest jednym z najstarszych surowców leczniczych, uznawanym za panaceum na wszelkie schorzenia. W kształcie żeń-szenia dopatrywano się podobieństwa do zarysu postaci ludzkiej, co stwarzało powód do przypisywania temu surowcowi właściwości magicznych.

W lecznictwie ludowym żeń-szeń był stosowany jako środek zwiększający wytrzymałość i oporność organizmu. Lecząco nim choroby nerwowe, psychiczne oraz schorzenia układu sercowo-naczyniowego. Stwierdzono, że dominującą i odpowiedzialną za działanie tego surowca grupę związków stanowią saponiny triterpenowe nazwane ginsenozydami, pochodne damaranu i oleananu, obdarzone silnym działaniem adaptogennym. Badania wpływu preparatów z żeń-szenia oraz wydzielonych ginsenozydów na metabolizm komórkowy, OUN, układ sercowo-naczyniowy, endokrynologiczny i immunologiczny, w pełni potwierdzają przydatność stosowania surowca podczas nasilonego działania różnych stresorów na organizm. Wszechstronne terapeutyczne właściwości żeń-szenia wiążą się z jego zdolnością zwiększania ogólnej odporności organizmu na czynniki chorobotwórcze: wolne rodniki, nadtlenki lipidów, związki cytotoksyczne, kancerogenne oraz ze zwiększeniem właściwości przystosowawczych do zmieniających się składowych środowiska.

Wykazano, że pod wpływem żeń-szenia następuje zjawisko zwiększania się pojemności wysiłkowej, co tłumaczy się pobudzeniem przez ginsenozydy mechanizmów utrzymujących i przywracających homeostazę. Przedmiotem badań stało się również ochronne działanie ginsenozydów na szpik kostny u myszy, którym podano cyklofosamid. Stwierdzono, że ginsenozydy mogą częściowo przywracać komórkom macierzystym szpiku kostnego oraz limfocytom aktywność proliferacyjną.

Na początku lat 90-tych wzrosło zainteresowanie żeń-szeniem jako środkiem chroniącym organizm przed skutkami promieniowania. Napromieniowane doświadczalnie promieniami X myszy, którym uprzednio podano preparaty z żeń-szenia, wykazały mniej zmian zarówno funkcyjnych, jak i anatomicznych narządów wewnętrznych w porównaniu ze zwierzętami grupy kontrolnej.

Drugą interesującą rośliną Dalekiego Wschodu jest eleuterokok kolczasty (*Eleuterococcus senticosus* Maxim. syn. *Acanthopanax senticosus*), którego właściwości lecznicze zostały odkryte współcześnie, ze względu na porównywalne do żeń-szenia efekty terapeutyczne wyciągów.

Surowcem są narządy podziemne rośliny, z których otrzymuje się 3 rodzaje produktów handlowych: sproszkowaną korę korzeni (tzw. syberyjski ginseng), sproszkowane kłącze (syberyjski żeń-szeń) oraz całe kłącza. W surowcu stwierdzono obecność glikozydów o zróżnicowanej budowie chemicznej, pochodnych kwasu oleanolowego (saponozydy), fenylopropanu, kumaryny, lignanów oraz sitosterolu, określanych jako eleuterozydy. Stwierdzono, że pod ich wpływem zwiększają się właściwości adaptacyjne organizmu, umożliwiające przetrwanie w skrajnie niekorzystnych warunkach bytowania. Przetestowano wpływ wyciągu z eleuterokoka na organizmy poddane działaniu silnych stresorów fizycznych: miejscowego niedotlenienia, promieniowania gamma oraz cytostatyków. Stwierdzono, że analogicznie do ginsenozydów, eleuterozydy w warunkach ekstremalnych zwiększają wydolność fizyczną organizmu zwierząt doświadczalnych na skutek generowania metabolicznych zmian przystosowawczych.

Po zastosowaniu preparatów z eleuterokoka u pacjentów po przebyciu ciężkich schorzeń oraz po zabiegach pooperacyjnych zaobserwowano zwiększenie odporności oraz skrócenie czasu rekonwalescencji. Poprawie ulega zdolność do pracy umysłowej, kojarzenie i pamięć. W próbach klinicznych zaobserwowano zadowalające rezultaty w niektórych typach nerwic, zwłaszcza w neurastenii i neurozach depresyjnych. Jedynym stosowanym preparatem z eleuterokoka jest wyciąg płynny z kłącza – Extr. Eleuterococci fl., stosowany przede wszystkim w geriatrici.

Znaną od 2000 lat w medycynie chińskiej rośliną jest cytryniec chiński – *Schizandra chinensis* – drzewiaste pnącze o charakterystycznych pomarańczowo-czerwonych owocach, wykazujących, podobnie jak liście, kora i łodygi, specyficzny, cytrynowy zapach (dlatego cytryniec jest wysoko ceniony w perfumerii).

Surowcem leczniczym są nasiona oraz dojrzałe, zebrane po opadnięciu świeże owoce *Schizandra chinensis* Turcz./Baill. (Fruct. *Schizandrae*). Surowiec ten jest umieszczony w farmakopei chińskiej i zalecany jako tonicum i sedativum. Fruct. *Schizandrae* nazywa się owocem o pięciu smakach (po chińsku u-wej-czy), ponieważ okrywa owocu jest słodka, miąższ kwaśny, nasiona gorzkie i cierpkie, a w miarę przechowywania surowiec nabiera słonego smaku, Surowiec ten jest używany najczęściej jako środek wzmacniający, tonizujący fizycznie i psychicznie. Suszone owoce cytryńca wchodzi w skład „żelaznych racji żywnościowych”, jakie zabierają ze sobą myśliwi wybierający się na dalekie wyprawy.

W medycynie ludowej stosuje się cytryniec w postaci sproszkowanej lub naparu w stanach zmęczenia fizycznego i umysłowego, w osłabieniu ogólnym, depresji oraz w schorzeniach wątroby.

Rodzaj *Schizandra* jest obiektem zainteresowania fitochemików od ok. 10 lat. Poza wieloma składnikami (cukry, kwasy organiczne, olejek eteryczny) w surowcu stwierdzono występowanie znacznej ilości wit. C (w suchych owocach do 580 mg/%) oraz związków z grupy lignanów pochodnych dibenzo-cyktooktenu – schizandryn i schizandrolu, warunkujących właściwości adaptogenne surowca. Ogólna zawartość różnych lignanów w nasionach cytryńca kształtuje się w granicach od 7-19%. Związki te zostały wydzielone z surowca, jak również innych gatunków rodzaju *Schizandra*, zidentyfikowane oraz poddane testom farmakologicznym. Stwierdzono, że lignany licznych *Schizandra* sp. wywierają szczególnie ochronne działanie na komórki wątroby oraz OUN. W roku 1991 przetestowano na szczurach z wywołaną, przez podanie endotoksyny bakteryjnej, ostrą niewydolnością wątroby, efekt działania schizandrolu B (gomizyna A). U zwierząt, które uprzednio otrzymały w diecie schizandrol B, objawy nekrozy hepatocytów nastąpiły dopiero po 4 tygodniach od momentu podania toksyny. Czas przeżycia zwierząt karmionych z dodatkiem adaptogenu wydłużył się, nastąpiło również ograniczenie zasięgu zmian histologicznych w tkankach wątroby. Zwierzęta kontrolne padły po 7 dniach na skutek masywnej martwicy komórek wątroby. Na podstawie powyższych obserwacji zsyntetyzowano o analogicznej do lignanów strukturze związek (bifenylotkarboksylat metylu), który pozostaje aktualnie w toku badań farmakologicznych. Lignany cytryńca przeciwdziałają również tworzeniu się owrzodzeń przewodu pokarmowego spowodowanych stresem. Preparaty z cytryńca są stosowane głównie na obszarze byłego ZSRR. Najczęściej podawany jest proszek lub napar z suszonych owoców lub nasion. Na terenach, gdzie rośliny te występują rodzimie, spożywane są owoce naturalne lub przetarte z cukrem; z liści i kory parzona jest herbata lecznicza. Wszystkie te przetwory zalecane są w zmęczeniu fizycznym i umysłowym, osłabieniu ogólnym, niedokrwistości, chorobach nerek, płuc, wątroby, przewodu pokarmowego a także celem

zwiększenia ostrości wzroku. Napar z suchych owoców cytryńca jest skutecznym środkiem przeciwskorbutowym. Przeciwwskazane jest przyjmowanie przetworów z cytryńca (lignany) przez osoby z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami pracy serca.

Rhodiola rosea L. – różeniec lub rozchodnica różowa jest byliną z rodz. Crassulaceae, rosnącą na terenach skalistych w różnych krajach Europy, Azji a nawet w Grenlandii. Roślina wykształca grube, mięsiste kłącze, które po wysuszeniu wykazuje „różaną woń”.

Surowiec leczniczy stanowią kłącza wraz z korzeniami. W Europie stosowano korzeń różany jako zastępkę żęń-szenia oraz w bólach głowy, w krajach skandynawskich, z powodu zawartości garbników, surowiec jest stosowany do dziś w lecznictwie ludowym do tamowania krwi. W krajach Dalekiego Wschodu korzeń rożeńca nazywany „złotym korzeniem”, bywa stosowany jako tonicum.

Dotychczasowe badania fitochemiczne surowca wykazały duże bogactwo związków czynnych. Poza antranoidami, garbnikami pirogalolowymi (ok. 16%), β -sitosterolem i in. w surowcu stwierdzono obecność substancji o właściwościach adaptogennych. Związki te są zróżnicowane chemicznie. Są to glikozydy pochodne p-tyrozolu (p-hydroksyfenylo- β -etanolu) i alkoholu cynamylowego. Ciała czynne *Rhodiola rosea* mają zdolność zwalniania procesów degeneracji komórek i indukowania niektórych funkcji fizjologicznych. Cenną właściwością złotego korzenia jest jego zdolność wywoływania niespecyficznej oporności organizmu wobec niesprzyjających wpływów otaczającego środowiska: hipoksji, stresów psychicznych i fizycznych. Wyciąg ze złotego korzenia okazał się również mieć właściwości regeneracyjne na komórki wątroby. W eksperymencie na szczurach po częściowej hepatektomii przeprowadzonej z powodu Pliss lymphosarcoma, pod wpływem preparatu nastąpiło zahamowanie rozrostu guza o ok. 50% a także ograniczenie tworzenia przerzutów od 42-75%. Poza tym pod wpływem adaptogenu proces regeneracji tkanki wątrobowej zakończył się wcześniej niż w grupie kontrolnej.

Powyższe właściwości związków czynnych rożeńca zapoczątkowały serie badań nad wypadkową oddziaływania na organizm tych substancji a powszechnie stosowanymi cytostatykami. Wyciąg z korzenia *Rhodiola* wykazał działanie ochronne na komórki odpowiedzialne za hematopoezę przed toksycznym wpływem cyklofosfamidu przy równoczesnym zachowaniu, a nawet podwyższeniu supresyjnego wpływu cytostatyku na klonogeniczność komórek nowotworowych.

Do tej pory dopuszczono do stosowania w lecznictwie 3 preparaty ze złotego korzenia: ekstrakt, nalewkę i infusum (zarejestrowane w 1990 r.). Są one stosowane w klinikach geriatrycznych i neurologicznych. Lekarze rosyjscy polecają je rekonwalescentom po przebytych infekcjach i zabiegach operacyjnych, pacjentom ze stwierdzoną anemią, osobom przemęczonym fizycznie i umysłowo. Nie są znane przeciwwskazania do stosowania tych preparatów.

Leuzea carthamoides (Willd.) DC syn.: *Rhaponticum carthamoides* Iljin – szczodrak krokoszowaty, leuzea krokoszowata, rodz. Compositae występuje w naturze na wysokogórskich łąkach, leśnych polanach tworząc zarośla na piętrze alpejskim gór Altaj i w Sajanach. Występuje również w Azji środkowej i Mongolii Północnej, poza tym jest uprawiana w wielu krajach. Jest to wieloletnia roślina zielna o wyprostowanym, nie rozgałęzionym pędzie, wewnątrz pustym, pajęczynowato owłosionym, zakończonym kulistym, koszyczkowym kwiatostanem, złożonym z purpurowo-fioletowych kwiatów rurkowych.

Szczodrak znany był lecznictwu ludowemu Altaju od przeszło 200 lat. Wg wierzeń tamtejszych mieszkańców korzeń marala „dźwiga człowieka z 14 chorób i napelnia go młodością”. W medy-

cynie ludowej Syberii odwar z kłączy znalazł zastosowanie jako lek wzmacniający, zwłaszcza w podeszłym wieku.

Badania fitochemiczne korzeni szczodraka ujawniły występowanie w surowcu różnych związków, wśród których na uwagę zasługują fitoekdyzony. Jest to grupa związków znaleziona pierwotnie w świecie zwierzęcym i określana jako hormony owadzie, ze względu na właściwość indukowania przepoczwarczenia. Pod względem chemicznym są to silnie uhydroksylowane steroidy o różnej długości łańcucha bocznego, wykazujące strukturalne podobieństwo do znanych steroli (cholesterolu, ergosterolu lub sitosteroli). Korzeń marała zawiera 20-hydroksyekdyzon (β -ekdyzon), który uważany jest za ekdyteroid warunkujący adaptogenną aktywność surowca.

Do tej pory pod względem działania przystosowawczego i ochronnego na stresory fizyczne, środki kancerogenne, trucizny oraz infekcje przebadano wyciąg płynny z korzenia szczodraka (Extr. *Leuzeae* fl.). Wyciąg ten dodawano hodowanym jedwabnikom do liści morwy. Zaobserwowano stymulację wzrostu oraz zwiększenie obronności owadów przeciw endobakteriom, jak również zwiększenie masy kokonów już zakażonych jedwabników, co zwiększało ich przeżycie. W celu wywołania nowotworu podawano szczurom przez rok silny kancerogen: N-nitrozoetylomocznik. U zwierząt, którym równocześnie do karmy dodawano β -ekdyzon, zaobserwowano zmniejszenie częstotliwości występowania nowotworów. U osobników, u których mimo podawania fitoadaptogenu rozwinął się proces nowotworowy, zanotowano dłuższe przeżycie, niż w grupie kontrolnej.

Wśród pracowników narażonych na chroniczną ekspozycję na chrom, nastąpiły po pewnym czasie objawy przewlekłego zatrucia. Uszkodzeniu uległa śluzówka przegrody nosowej, wystąpiło miejscowe zapalenie skóry, egzema oraz zmiany w układzie oddechowym i krwionośnym. Wśród pacjentów, którym dodatkowo w terapii zastosowano wyciąg z korzenia marała, zaobserwowano szybsze ustąpienie objawów zatrucia, niż u pozostałych.

U zwierząt, a prawdopodobnie także u ludzi, fitoekdyzony stymulują syntezę protein w wątrobie. 20-hydroksyekdyzon podany szczurom w dawce 0,5 mg/100g p.o. lub 0,05 mg/100 i.p. podwyższył inkorporację aminokwasów do białek wątroby o 34%.

Pomiędzy działaniem fitoekdyzonu anabolicznym na białko i ochronnym na stresory istnieje ścisłe powiązanie. Zwierzęta (szczury) karmione β -ekdyzonem wykazały w warunkach stresu niższą zawartość adrenaliny w plazmie, aniżeli zwierzęta grupy kontrolnej.

U ludzi preparaty za szczodraka wykazują działanie pobudzające OUN. Stosowanie nalewki z kłączy u chorych ze spadkiem sił i astenią u większości poprawiło zdolność do pracy oraz polepszyło samopoczucie. Nie zaobserwowano przy tym działań ubocznych.

Preparaty z kłączy i korzeni stosowano również u alkoholików, zwłaszcza w przypadkach depresji. Systematyczne leczenie po upływie 1 mies. doprowadziło do poprawy stanu zdrowia u większości pacjentów.

Preparaty z szczodraka są stosowane głównie w medycynie krajów byłego ZSRR. Z surowca sporządza się wyciąg płynny (Extr. *Leuzeae* fl.) lub nalewkę (Tinct. *Leuzeae*). Przetwory te poleca się w przypadkach zaburzeń czynnościowych układu nerwowego, zmniejszonej zdolności do pracy, niemocy płciowej lub nałogowego alkoholizmu. Oprócz preparatów leczniczych produkowany jest także napój wzmacniający (Sajany) z wyciągu płynnego z surowca i soku mandarynkowego, przeznaczony dla ludzi zdrowych, przemęczonych fizycznie i psychicznie.

Piśmiennictwo ostatnich lat dostarcza informacji o nowych surowcach wykazujących właściwości adaptogenne. Należą do nich korzenie rośliny *Codonopsis pilulosa* (Franch.) z rodz. Campanulaceae, znane w Chinach pod nazwą Dangshen i stosowane tam w medycynie ludowej jako zaślepka droższego żeń-szenia. Dangshen jest wymieniane w farmakopei chińskiej i stosowane głównie jako tonicum i roborans (Stoger 1991). Korzenie *Codonopsis*, w przeciwieństwie do *Panax ginseng*, nie zawierają ginsenozydów, lecz różne związki: sterole, triterpeny, seskwiterpeny, alkaloidy, mono- i polisacharydy, glikozydy alkan- i alkenowe, glikozydy fenylopropanowe – syringinę i tangenozyd 1. Ostatnio znaleziono w surowcu związki poliacetylenowe w formie glikozydów, alkohol koniferylowy i jego dimery i in. (praca w druku). Stwierdzono, że odwar z korzeni tej rośliny przedłuża okres życia po podaniu p.o. w warunkach ograniczonego dopływu tlenu przez redukcję zapotrzebowania na tlen. Poziom kortikosteronu w płazmie myszy podwyższa się po podaniu wyciągu z korzenia (p.o., i.p., i v.). Spadek poziomu kortikosteronu po leczeniu deksametazonem zostaje zmniejszony po podaniu frakcji butanolowej z surowca, co sugeruje działanie na przysadkę mózgową lub wyższe struktury centralne (cytowane z Liu 1991 b). Ekstrakt z korzeni zwiększa niespecyficzną obronność organizmu przez podwyższenie aktywności fagocytarnej (Liu 1991 b).

Dalszymi surowcami azjatyckimi, uznanymi w ostatnich latach za środki adaptogenne są:

1. korzenie *Hoppea dichotoma* z rodz. Gentianaceae, polecanego przez ajurwedyjską medycynę w hemoroidach i puchlinie. Związkami aktywnymi surowca okazały się glikozydy pochodne flawanu: dichotozyna, dichotosynina i diffutyna. Właściwości adaptogenne surowca były oceniane znanymi testami j. w.

2. liście *Ocimum sanctum* L., Lamiaceae, znane w Indiach pod nazwą Tulsi lub „Holy Basil”. Roślina ta jest poświęcona Krysznie i hodowana w wielu ogrodach świątynnych. W liściach występują związki typowe dla Lamiaceae: olejek eteryczny, flawony pochodne luteoliny i apigeniny w postaci glikozydów i C-glikozyli, kwas ursolowy i in. Ostatnio wyizolowano z surowca kwas oleanolowy, kwas rozmarynowy, wanilinę i inne aldehydy. Do tej pory jednak nie określono składnika warunkującego właściwości adaptogenne surowca.

3. korzenie *Withania somnifera* L. Solanaceae, rośliny zwanej „Ashwagandha” lub indyjskim żeń-szeniem. Liście są stosowane w medycynie indyjskiej do leczenia raka skóry, a korzenie i nasiona jako tonicum i roborans oraz chroniące przed chorobami. W korzeniach poza wieloma innymi alkaloidami występuje lakton steroidowy – witaferyna A i spokrewnione z nią witanolidy: sitoindozyny VII-X. Związki te występują również w nasionach. W badaniach farmakologicznych na białych myszach stwierdzono aktywność antystresową ekstraktów z nasion oraz wydzielonych sitoindozynów po podaniu dootrzewnowym, wyrażającą się znaczną ochroną żołądka przed tworzeniem się wrzodów w wyniku stresu bądź działania aspiryny. Witaferyna A nie wykazała tej aktywności. Aktywność anaboliczna ekstraktu wyrażała się znacznym podwyższeniem ciężaru ciała zwierząt po podaniu p.o. preparatu w ciągu miesiąca. Pomiary fizycznej sprawności u myszy, którym podawano ekstrakt (i.p.), wyrażały się niemal podwojoną wytrzymałością czasową w teście pływania. W przeciwieństwie do działania immunostymulacyjnego, demonstrowanego przez wszystkie ekstrakty z rośliny, witaferyna A wykazała efekt immunosupresyjny. Przeprowadzone badania pozwalają uznać sitoindozyny VII- X za główne związki odpowiedzialne za aktywność adaptogenną *Withania somnifera*.

Wnioski

Omówiono działanie oraz profilaktyczne wykorzystanie substancji zwiększających przystosowanie organizmu do warunków stresowych u osób przeciążonych psychicznie lub narażonych na inne stresory. Stosowanie tych substancji w okresie nadmiernej chemizacji życia codziennego i związanego z tym intensywnego oddziaływania na organizm ludzki różnego rodzaju stresorów, może w znacznym stopniu opóźnić rozwój wielu schorzeń, w tym szczególnie chorób nowotworowych i układu sercowo-naczyniowego.

Związki o działaniu adaptogennym wykazują działanie ochronne i naprawcze na komórki mięśnia sercowego i OUN w stanie niedotlenienia. Związki te mogą również okazać się przydatne w terapii lekami silnie uszkadzającymi narządy mięszzowe. Większość stosowanych obecnie środków leczniczych wykazuje działanie hepato- i nefrotoksyczne. Równoczesne podawanie z nimi substancji adaptogennych, chroniących i regenerujących komórki wątroby i nerek, może zwiększyć indeks terapeutyczny tych środków oraz obniżyć szkody polekowe.

Ważne jest również znaczenie adaptogenów jako substancji wspomagających oraz ochronnych w radio- i chemioterapii. Podawane równocześnie z cytostatykami, lub podczas serii naświetlań, związki te chronią prawidłowe komórki organizmu nie osłabiając terapii antynowotworowej. Przeprowadzone badania wykazały, że adaptogeny przywracają po radiacji i po zastosowaniu cytostatyków proliferację prawidłowych komórek organizmu.

Zwiększona zdolność adaptacji w sytuacjach stresowych jest szczególnie pożądana u osób starszych o zmniejszonej wydolności mechanizmów przystosowawczych organizmu. Preparatyżeń-szenia znalazły już dziś zastosowanie w tym aspekcie jako środki wzmacniające oraz zmniejszające dolegliwości „trzeciego wieku”.

Związki o działaniu adaptogennym kryją w sobie najprawdopodobniej wiele jeszcze dotąd niezbadanych właściwości, które mogą znaleźć zastosowanie w zwalczaniu różnych schorzeń. Dlatego też celowe jest prowadzenie dalszych poszerzonych prac nad tą interesującą grupą związków naturalnych.

SPIS TREŚCI

Wstęp	3
 <i>Prof. dr hab. Aleksander A. Kubis</i>	
Wpływ promieni ultrafioletowych na organizm ludzki i środki ochronne	5
 <i>Prof. dr hab. Aleksander A. Kubis</i>	
Biofarmaceutyczne aspekty leków transdermalnych	19
 <i>Krystyna Orzechowska-Juzwenko</i>	
Rola farmakogenetyki we współczesnej farmakoterapii	34
 <i>Prof. dr hab. Halina Rządkowska-Bodalska</i>	
Taksol – diterpen o działaniu przeciwnowotworowym	44
 <i>Anna Wiela-Hojeńska, Krystyna Orzechowska-Juzwenko</i>	
Kliniczne znaczenie stereowybórczości leków	50
 <i>Prof. dr hab. Halina Rządkowska-Bodalska</i>	
Wybrane rośliny o interesującym działaniu biologicznym	58
 <i>Prof. dr hab. Halina Rządkowska-Bodalska</i>	
Rośliny lecznicze stosowane w medycynie Dalekiego Wschodu	63
 <i>Prof. dr hab. Eliza Lamer-Zarawska</i>	
Zastosowanie barwników antocyjanowych we współczesnej fitoterapii	71
 <i>Prof. dr hab. Halina Rządkowska-Bodalska</i>	
Rośliny lecznicze o działaniu adaptogennym	76

DO RANY PRZYŁÓŻ !

ZESTAW
TURYSTYCZNY

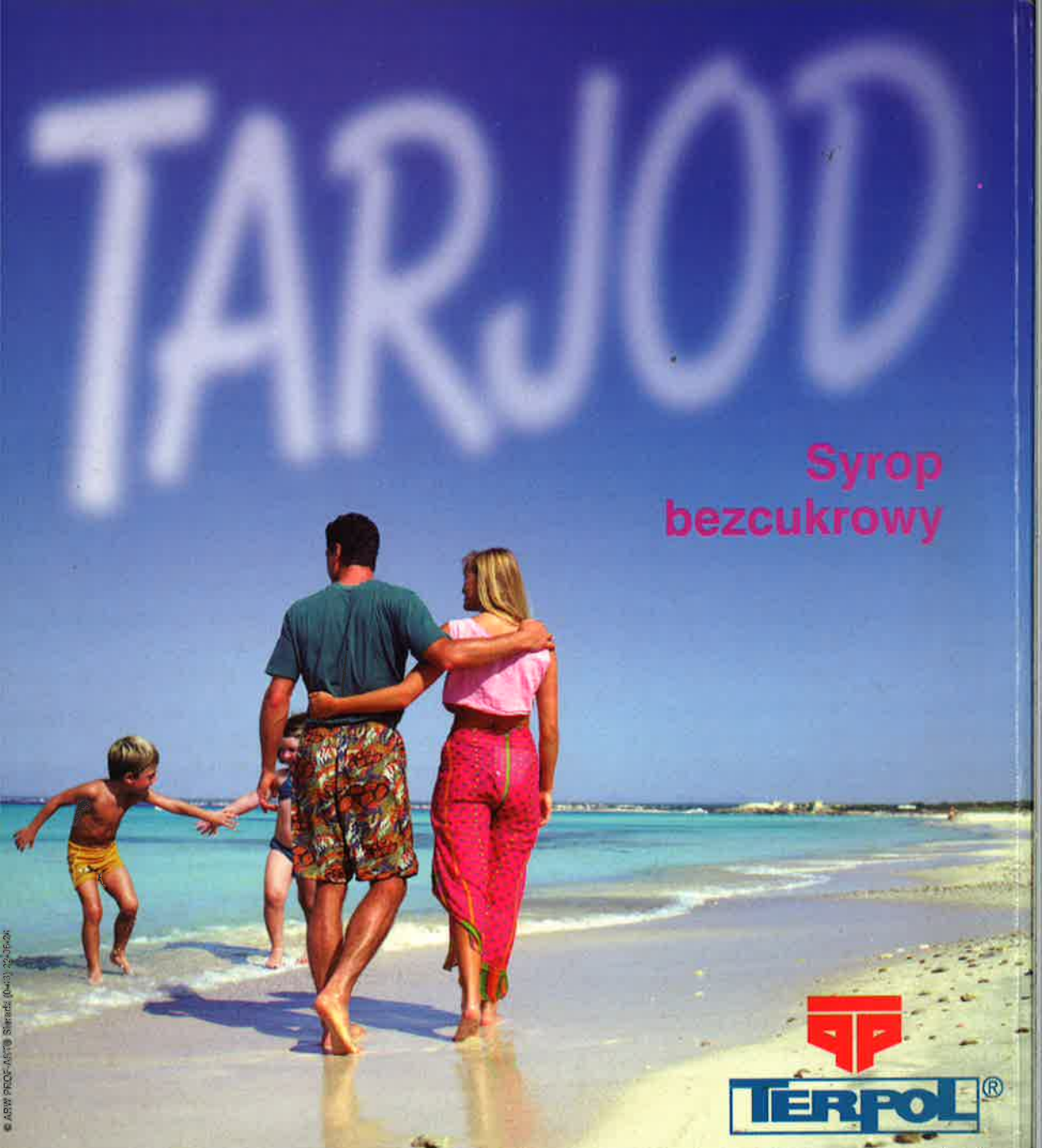
ZESTAW
TURYSTYCZNY

ZESTAW
DŁA DZIECI

ZESTAW
DLA DZIECI

ZESTAW
WAKACYJNY

viscoplast



Syrop bezcukrowy



TERPOL PRZEDSIĘBIORSTWO FARMACEUTYCZNE S.A., 98-200 Sieradz, ul. Warcka 3, tel. (043) 271-031, fax 271-200

Skład

Kalii Iodidum 2,62 mg
origens, conservans ad 100,0 ml
5 ml syropu zawiera 130,8 µg jodu potasu co odpowiada 100 µg czystego jodu.

Działanie

Jod wchodzi w skład hormonów tarczycy trójiodotyroniny i enerdotyroniny czyli tyroksyny. Podaż dzienna jodu u człowieka dorosłego winna sięgać 150 µg co zabezpiecza prawidłową syntezę hormonów w gruczole tarczycowym i przeciwdziała jego przerostowi czyli wole. Zapotrzebowanie na jod w ciąży oraz w okresie laktacji rośnie niemal dwukrotnie.

Wskazania

jodu, zwłaszcza w okresie ciąży. Zapobieganie nowotworowi wola po zakończeniu leczenia farmakologicznego i po leczeniu operacyjnym wola zależnego od niedoboru jodu u dzieci i młodzieży.

Przeciwwskazania

Ostrożnie i z rozwagą należy stosować u chorych Gravesa-Basedowa oraz u starszych z wolem guzkowym. Przeciwwskazaniem jest również nadczynność tarczycy oraz uczulenie na jod.

Interakcje

Hormon THS powoduje zwiększony wychwyt jodu w organizmie.

Dawkowanie

– Dzieci od wieku szkolnego do okresu dojrzewania

– 5 ml jeden raz dziennie po posiłku.

– Młodzież w okresie dojrzewania 5-10 ml dziennie

– Cięża i laktacja 10 ml dziennie

– Dorośli z wolem prostym 5-10 ml dziennie (dodatkowo oprócz tyroksyny)

– Slany po operacji wola obojętnego (dodatkowo oprócz tyroksyny) 5-10 ml dziennie po posiłku.

Uwaga : Lek przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci.

Opakowanie : Butelki a¹ 125 g.

Producent:

TERPOL Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.