

Roczniki Naukowe Wrocławskiego Oddziału PTFarm



☛ Zeszyt nr 3 ☛

**Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne
Oddział Wrocławski**

**Roczniki Naukowe
Wrocławskiego Oddziału
PTFarm**

NR 3

Wrocław 1999

Nakładem Wrocławskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego

Redakcja:

Prof. dr hab. Aleksander A. Kubis
dr Jan Meler

© Copyright by PTFarm. Oddział Wrocławski

ISBN: 83-88156-00-4

Nakład: 800 egz. + 50 szt.

Wydawca:

„ERECHEJON”

Druk: Usługi Poligraficzne DRUGRAF
Mirków k/Wrocławia, ul. Wolności 10

Etiologia miażdżycy. Leki stosowane w leczeniu zaburzeń przemiany lipidów. Zapobieganie miażdżycy

Miażdżycą jest chorobą o złożonej etiopatogenezie. Najważniejszym czynnikiem patogenetycznym jest penetracja lipoprotein i cholesterolu do ścian naczyń krwionośnych, w wyniku czego powstają ogniska ateromatyczne. Do głównych „czynników zagrożenia”, odpowiedzialnych za predyspozycje do powstania miażdżycy należą: 1) nadciśnienie tętnicze, 2) podwyższone stężenie lipidów w surowicy (LDL i VLDL) oraz obniżone stężenie HDL, 3) cukrzyca, 4) otyłość, 5) płeć męska (częstość występowania objawów miażdżycy wzrasta u kobiet po menopauzie i zaczyna się zbliżać do obserwowanej u mężczyzn w porównywalnym wieku), 6) palenie papierosów, 7) rodzinne występowanie przedwczesnej miażdżycy, 8) mała aktywność fizyczna. Najbardziej istotnym czynnikiem zagrożenia jest hiperlipidemia lub hiperlipoproteinemia. Zwiększone stężenie lipoprotein może przyczynić się w sposób istotny do rozwoju miażdżycy ze wszystkimi jest następstwami takimi jak: choroba niedokrwienna serca, zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie lub udar mózgu, chromanie przestankowe i zakrzepica.

Zaproponowano dwie główne hipotezy tłumaczące patogenezę miażdżycy:

- 1) hipotezę lipidową,
- 2) hipotezę przewlekłego uszkodzenia śródbłonna naczyniowego.

Hipoteza lipidowa zakłada, że zwiększone stężenie LDL w osoczu powoduje wnikanie LDL do ścian naczyń krwionośnych. Prowadzi do nagromadzenia lipidów w komórkach mięśni gładkich naczyń krwionośnych i w makrofagach, które ulegają przekształceniu w komórki piankowate. W miarę rozwoju miażdżycy z komórek piankowatych tworzy się plamka tłuszczowa, która następnie przekształca się w blaszkę włóknistą (blaszkę miażdżycową). Blaszką ta po zwapnieniu może ulec pęknięciu lub rozerwaniu, dochodzi wówczas do kontaktu jej zawartości z przepływającą krwią (płytkami krwi). Zostaje pobudzony proces agregacji płytek przy udziale fibrynogenu i wytwarza się skrzep. W czasie regeneracji komórek śródbłonna zwiększa się wychwytywanie LDL z osocza.

Z hipotezą lipidową jest ściśle związana **oksydacyjna teoria miażdżycy**. Lipoproteidy o małej gęstości – LDL – łatwo ulegają utlenieniu. W procesie tym utlenianiu ulegają przede wszystkim wielonienasycone kwasy tłuszczowe zawarte w fosfolipidach, natomiast cholesterol ulega oksydacji tylko w niewielkim stopniu. Modyfikacji ulega również część

białkowa LDL, tj. apolipoproteina B, do której przyłączają się aktywne aldehydy będące produktami rozpadu lipidowych nadtlenków. Utleniona frakcja LDL (Ox LDL) jest przyswajana przez makrofagi na drodze „scavenger” receptora, który nie podlegając autoregulacji, powoduje nagromadzenie się cholesterolu w komórkach. Następnie makrofagi ulegają przekształceniu w komórki piankowe, które są podstawą wczesnych zmian miażdżycowych.

Istnieje również inny mechanizm gromadzenia cholesterolu w makrofagach, polegający na przyswajaniu przez komórki dużych agregatów Ox LDL na drodze fagocytozy.

Ox LDL jest bardziej aterogenny niż LDL, działa bezpośrednio cytotoksycznie na komórki śródbłonna i jest odpowiedzialny za ubytki w ścianie naczyń.

Hipoteza przewlekłego uszkodzenia śródbłonna naczyńowego zakłada, że uszkodzenie powoduje ubytek śródbłonna, adhezję płytek, agregację płytek, chemotaksję monocytów i limfocytów T oraz wytworzenie blaszki włóknistej.

Do uszkodzenia śródbłonna przyczyniają się zarówno chemiczne produkty palenia tytoniu, jak i wysoki poziom homocysteiny, występujący nie tylko z powodów genetycznych, ale także przy niedoborach kwasu foliowego. Wysoki poziom homocysteiny modyfikuje frakcję LDL, następuje zwiększona przyswajalność LDL przez makrofagi i dalszy proces tworzenia blaszki miażdżycowej.

Obie hipotezy są blisko związane ze sobą i nie wykluczają się nawzajem. Reasumując można stwierdzić, że czynnikiem inicjującym proces aterogenezy jest uszkodzenie śródbłonna naczyńowego. Do najistotniejszych czynników zaliczamy utlenioną frakcję LDL, wysoki poziom homocysteiny oraz chemiczne produkty palenia tytoniu.

I. Lipidy surowicy. Typy lipoprotein

Lipidy nie rozpuszczają się w wodnym rozpuszczalniku, jakim jest krew. Dlatego też cholesterol (lub cholesterol całkowity – TC) i trójglicerydy (TgS) nie są fizjologicznymi czynnikami oddziałującymi bezpośrednio na komórki; są natomiast składnikami lipoprotein. Lipoproteiny zbudowane są z wolnego cholesterolu, cholesterolowych estrów kwasów tłuszczowych, trójglicerydów i fosfolipidów (część lipidowa) oraz apolipoprotein (komponenta białkowa – globuliny).

Apolipoproteiny są syntetyzowane w wątrobie lub w komórkach nabłonka jelitowego. Dotychczas opisano 6 typów apolipoprotein (APO – A, B, C, D, E, F) oraz kilkanaście podtypów. Apolipoproteiny określają strukturę lipoprotein, wiązanie ich ze swoistymi receptorami, mają także właściwości pobudzania lub hamowania aktywności lipazy lipoproteinowej. W tym znaczeniu apolipoproteiny regulują metabolizm frakcji lipoprotein.

Lipoproteiny wchodzące w skład surowicy dzielimy na cztery klasy:

- 1) **Chylomikrony** – lipoproteiny o najmniejszej gęstości,
- 2) **VLDL** = pre- β -lipoproteiny – o bardzo małej gęstości (*very low density lipoproteins*),

3) **LDL** = β -lipoproteiny – o małej gęstości (*low density lipoproteins*),

4) **HDL** = α -lipoproteiny – o dużej gęstości (*high density lipoproteins*).

Wymienione frakcje zawierają różne ilości cholesterolu, estrów cholesterolu, trójglicerydów, fosfolipidów i białka.

Chylomikrony są zbudowane przede wszystkim z trójglicerydów (93–98%).

Dodatkowo zawierają 0,7–1,5% cholesterolu i jego estrów oraz 0,5–1,0% białka. Frakcja ta odpowiedzialna jest za transport tłuszczu do wątroby drogą jelitowych naczyń chłonnych.

Lipoproteiny VLDL zawierają głównie trójglicerydy (ok. 52%) oraz cholesterol i jego estry (ok. 21%). VLDL jest syntetyzowany w wątrobie z trójglicerydów i cholesterolu, których głównym źródłem jest dieta wysokokaloryczna. VLDL transportuje wymienione składniki z wątroby do tkanek obwodowych.

Lipoproteiny LDL zawierają przede wszystkim cholesterol i jego estry (ok. 45%), trójglicerydy (ok. 12%) oraz białka (ok. 20%). Frakcja ta transportuje cholesterol z wątroby do tkanek obwodowych, gdzie zużywany jest między innymi do naprawy błon komórkowych.

Lipoproteiny HDL zawierają duże ilości białka (ok. 54%) i cholesterolu (ok. 17%). Frakcja ta zapewnia krążenie wrotne cholesterolu i jego estrów z tkanek obwodowych do wątroby.

Z wymienionych frakcji lipoprotein osocza frakcje VLDL i LDL są frakcjami miażdżycotwórczymi, natomiast frakcja HDL („dobry cholesterol”) zapobiega powstawaniu zmian miażdżycowych w naczyniach.

Metabolizm lipoprotein

Metabolizm lipoprotein jest różny i zależy od rodzaju lipoproteiny. Trójglicerydy zawarte w chylomikronach i VLDL są odszczepiane przy udziale lipazy lipoproteinowej, a następnie hydrolizowane do wolnych kwasów tłuszczowych. Hydroliza VLDL może prowadzić również do powstania lipoprotein o pośredniej gęstości – **IDL**. Metabolizm natomiast IDL może przebiegać na dwóch różnych drogach:

a) niektóre IDL są wychwytywane przez wątrobę na drodze endocytozy i tam w procesie hydrolizy następuje uwolnienie wolnego cholesterolu. Proces ten odbywa się za pośrednictwem receptorów lipoprotein LDL;

b) niektóre cząsteczki IDL pozostają we krwi, gdzie usuwane są trójglicerydy i w ten sposób mogą być metabolizowane do LDL.

Proces usuwania lipoprotein LDL polega na wiązaniu się frakcji LDL ze swoistymi receptorami wątrobowymi i zależy od obecności apolipoproteiny B. Po związaniu się ze swoistymi receptorami LDL ulegają wchłonięciu w procesie endocytozy, a następnie są rozkładane przez enzymy lizosomalne. Proces ten zależy od ilości czynnych receptorów i podlega regulacji zwrotnej.

Frakcja LDL może również być wchłonięta w procesie endocytozy na zasadzie mechanizmu nie podlegającego regulacji zwrotnej (tzw. drogą zmiatacza – *scavenger pathway*), który warunkuje wnikanie do komórek bez udziału mechanizmów receptorowych. Przy prawidłowym stężeniu LDL około 40% wychwytu LDL odbywa się drogą mechanizmu receptorowego, a tylko 15% drogą nie podlegającą regulacji zwrotnej.

Lipoproteiny HDL wychwytyują cholesterol z VLDL i LDL, a następnie lipoproteiny HDL wychwytywane są przez hepatocyty i tam ulegają hydrolizie. Zawarty w HDL cholesterol jest przekształcany w kwasy żółciowe lub jest wydalany z żółcią w postaci niezmienionej.

Hiperlipoproteinemia

Najpospolitsze postacie hiperlipoproteinemii można podzielić na 5 różnych typów (wg Fridriksona) w zależności od stężenia poszczególnych frakcji lipoprotein (tabela 1).

Typ I hiperlipoproteinemii występuje rzadko i charakteryzuje się podwyższonym stężeniem trójglicerydów (Tg) i chylomikronów. Typ II – jest to dziedziczne zaburzenie przemiany lipidów, cechuje się wzrostem stężenia cholesterolu całkowitego (TC) i frakcji LDL. W typie III obserwuje się wzrost stężenia TC i Tg oraz frakcji VLDL. Typ IV hiperlipoproteinemii występuje często i charakteryzuje się wysokim stężeniem Tg, natomiast stężenie TC może być prawidłowe lub lekko podwyższone. Typ V należy do rzadkich zaburzeń – stężenie Tg w osoczu jest znacznie podwyższone, a stężenie TC wzrasta umiarkowanie.

Istnieje ścisły związek pomiędzy typem hiperlipoproteinemii a rozwojem miażdżycy. Rozwojowi miażdżycy sprzyja typ II i IV, natomiast typ I i V powodują niewielką skłonność do rozwoju tej choroby.

Hiperlipoproteinemia mogą być przyczyną powstawania wielu zaburzeń np. zawału serca, miażdżycy naczyń, uszkodzeń trzustki i wymagają specjalistycznego leczenia.

Tabela 1. Klasyfikacja hiperlipoproteinemii

Typ	Wzrost frakcji lipidów	Przyczyny	
		pierwotne (wrodzone)	wtórne (nabyte)
I	Chylomikrony	Niedobór lipazy Niedobór Apo C II	Alkohol, podaż lipidów, cukrzyca, niedoczynność tarczycy
IIa	LDL (beta)	Zaburzenie funkcji receptorów LDL	Podaż lipidów, otyłość, ciąża, nerczyca, glikokortykosteroidy
IIb	LDL (beta) VLDL (pre-beta)	Zaburzenie funkcji receptorów LDL	Doustne leki antykoncepcyjne, dna moczanowa
III	VLDL i cholesterol	Zaburzony katabolizm chylomikronów, nadmierna ilość Apo E	

Typ	Wzrost frakcji lipidów	Przyczyny	
		pierwotne (wrodzone)	wtórne (nabyte)
IV	VLDL	Rodzinna hipertriglicerydemia (genetycznie uwarunkowana)	Podaż węglowodanów, ciąża, na, niedoczynność przysadki, nerczyca, zapalenie trzustki, tiazydowe leki moczopędne, -adrenolityki, doustne leki antykoncepcyjne
V	Chylomikrony i VLDL	Rodzinna hipertriglicerydemia (genetycznie uwarunkowana)	Podaż lipidów, alkohol, cukrzyca, zapalenie trzustki

II. Zasady leczenia miażdżycy

Koncepcja leczenia miażdżycy polega na zmniejszeniu stężenia cholesterolu we krwi i normalizacji składu lipoprotein. Korzystne efekty lecznicze można uzyskać poprzez:

- 1) hamowanie wchłaniania cholesterolu z jelit,
- 2) hamowanie syntezy cholesterolu w wątrobie,
- 3) zwiększenie katabolizmu frakcji VLDL i LDL,
- 4) hamowanie wytwarzania bogatych w cholesterol frakcji lipoprotein,
- 5) hamowanie syntezy VLDL,
- 6) hamowanie agregacji płytek krwi.

II.1. Środki hamujące wchłanianie cholesterolu z jelit

Wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego można zahamować w dwojaki sposób:

- a) poprzez stosowanie żywic jonowymiennych, które z cholesterolem tworzą niewchłanianalne kompleksy,
- b) poprzez stosowanie związków hamujących wchłanianie cholesterolu poprzez mechanizm konkurencyjny.

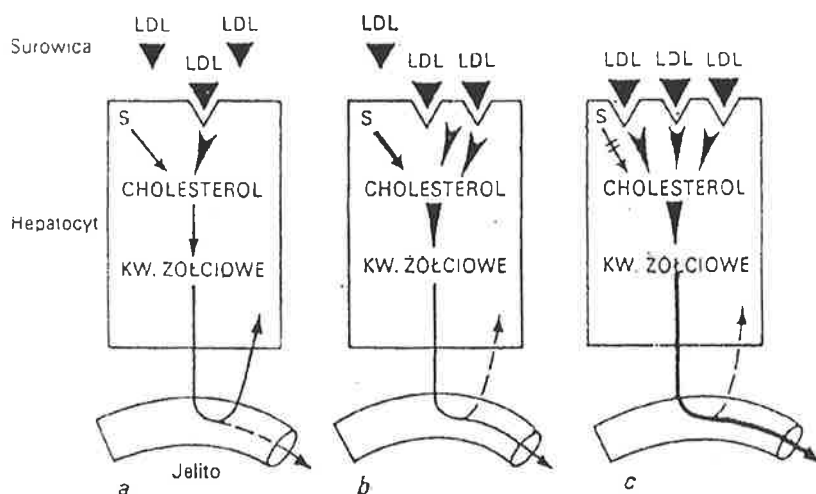
II.1a. Żywice jonowymienne

W wątrobie w hepatocytach występują swoiste receptory wiążące lipoproteiny LDL. Im więcej LDL krąży we krwi tym więcej receptorów powstaje w hepatocytach. LDL po połączeniu się ze swoistymi receptorami ulega wchłonięciu i po hydrolizie zawarty w nich cholesterol ulega przekształceniu w kwasy żółciowe. Żywice jonowymienne wiążą kwasy żółciowe w kompleksy nie wchłanianalne z przewodu pokarmowego i w tej formie są wydalane. Następuje przerwanie krążenia wątrobowo-jelitowego. Równocześnie na drodze kompen-

sacyjnej dochodzi do przyspieszenia syntezy cholesterolu i do zwiększonego powstawania kwasów żółciowych w wątrobie. Pomimo to stężenie cholesterolu i frakcji LDL obniża się, ponieważ wydalanie kwasów żółciowych przewyższa syntezę (rycina 1).

Żywice jonowymienne stosuje się w przypadku hipercholesterolemii, natomiast leki te nie są skuteczne w przypadku hiperlipidemii z podwyższonym stężeniem trójglicerydów.

Ryc. 1. Mechanizmy działania podstawowych leków zmniejszających stężenie cholesterolu:
a – synteza (S) cholesterolu w wątrobie, przyswajanie LDL z krwi i wchłanianie zwrotne kwasów żółciowych, *b* – działanie leków hamujących wchłanianie kwasów żółciowych (przerwanie krążenia wątrobowo-jelitowego). Występuje kompensacyjny wzrost syntezy cholesterolu i wzrost gęstości recepto-



rów LDL, *c* – dodatkowe podanie leków hamujących syntezę cholesterolu prowadzi do dalszego zwiększenia gęstości receptorów LDL, w wyniku czego znacznie nasila się przyswajalność LDL.

Leki z tej grupy hamują wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz równocześnie podawanych leków o charakterze lipofilnym (np. tetracyklin, penicylin, pochodnych kwasu barbiturowego, fenylobutazonu, chlorotiazydu, glikozydów naparstnicy, środków przeciwwkrzepowych i in.).

Preparatami stosowanymi w leczeniu są:

- 1) Colestyramina (Cholybar, Questran),
- 2) Colestipol (Colestid),
- 3) Vasosan S (Colestyramina + sacharoza),
- 4) Vasosan P (Colestyramina + pektyna).

Preparaty te są stosowane 3 razy dziennie przed posiłkiem; inne leki należy zażywać 1 godz. przed żywicami lub 4 godz. po żywicach.

II.1b. Sterole

Sitosterol jest roślinnym steroidem o budowie podobnej do cholesterolu. Sterole hamują wchłanianie cholesterolu z jelit na zasadzie mechanizmu konkurencyjnego. Podawanie sitosterolu jest wskazane przy leczeniu hipercholesterolemii z podwyższonym stężeniem frakcji LDL w surowicy krwi.

Preparaty:

- 1) β -Sitosterol (Sitosterin, Sitosterol).

II.2. Leki hamujące syntezę cholesterolu w wątrobie

Lekami hamującymi syntezę cholesterolu są przede wszystkim inhibitory reduktazy hydroksymetyloglutarylo-CoA (HMG-CoA). Inhibitory reduktazy HMG-CoA hamują przemianę kwasu 3-hydroksy-3-metyloglutarylowego do kwasu mewalonowego (kwas 3,5-dihydroksy-3-metylowalerianowy). Proces biosyntezy kwasu mewalonowego jest jednym z ogniw w łańcuchu przemian prowadzących do otrzymania cholesterolu. Zahamowanie biosyntezy cholesterolu prowadzi do zmniejszenia ilości cholesterolu w wątrobie i do zwiększenia w hepatocytach ilości receptorów dla frakcji LDL. Powoduje to przyspieszony katabolizm cholesterolu związanego z lipoproteinami LDL. Inhibitory HMG-CoA zmniejszają w surowicy stężenie zarówno cholesterolu całkowitego jak i aterogenicnej frakcji LDL i częściowo VLDL, zwiększają natomiast stężenie lipoprotein HDL oraz zmniejszają stężenie Tg. Leki tej grupy działają addycyjnie z żywicami wiążącymi kwasy żółciowe w jelitach.

Preparatami stosowanymi w lecznictwie są:

- 1) Lowastatyna (Mevacor),
- 2) Simwastatyna (Zocor),
- 3) Prawastatyna (Lipostat),
- 4) Fluwastatyna (Lescol).

Lowastatyna i Simwastatyna stosowane są jako pro-leki (w postaci laktonowej), które w ustroju ulegają enzymatycznej hydrolizie do odpowiedniego hydroksykwasu, stanowiącego formę aktywną leku. Hydroksykwasy są swoistymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA. Natomiast Prawastatyna i Fluwastatyna stosowane są w postaci hydroksykwasów.

Inhibitory HMG-CoA wskazane są głównie w leczeniu hipercholesterolemii i hiperlipidemii typ II, łącznie z leczeniem dietetycznym.

II.3. Leki przyspieszające katabolizm lipoprotein VLDL i LDL

Do tej grupy leków należą pochodne kwasu fibrynowego tzw. fibraty. Pierwszym lekiem wprowadzonym do lecznictwa w latach sześćdziesiątych był klofibrat.

W następnych latach przeprowadzono różne modyfikacje struktury klofibratu, które doprowadziły do uzyskania nowych leków znacznie skuteczniejszych i o mniejszych działaniach niepożądanych. Pod względem chemicznym klofibrat jest estrem i w organizmie

ulega przemianie do czynnego metabolitu czyli do kwasu 2-(p-chlorofenoksy)-izomasłowego. Dlatego też kłofibrat można traktować jako prolek (prodrug). Przedstawione przesłanki wyznaczyły kierunki modyfikacji struktury kłofibratu.

1. Wprowadzenie bardziej rozbudowanych podstawników w grupie estrowej kwasu 2-(p-chlorofenoksy)-izomasłowego doprowadziło do uzyskania takich leków jak: Clofibridum (Lipenan), Etofibrat (Lipo-Merz).

2. Zamiana atomu chloru w pierścieniu fenyłowym na inne podstawniki np. p-chlorobenzoilowy, p-chlorobenzamidoetyłowy lub 2,2-dichlorocyklopropylowy oraz zachowanie wolnej grupy karboksylowej w kwasie 2-fenoksyizomasłowym ewentualnie jej estryfikacja w efekcie końcowym dała takie leki jak: Fenofibrat (Lipanthyl), Benzafibrat (Benzamidin), Ciprofibrat (Lipantor).

3. Wydłużenie łańcucha alifatycznego pomiędzy grupą karboksylową z mostkiem tlenowym doprowadziło do uzyskania pochodnych kwasu 2,2-dimetylowalerianowego np. Gemfibrozil (Gevilon). Obecnie uważa się, że jest to jeden z najlepszych leków obniżających poziom lipidów.

Mechanizm działania pochodnych kwasu fibrynowego jest złożony. Pochodne te zwiększają aktywność lipazy lipoproteinowej poprzez uwalnianie heparyny. W wyniku aktywacji lipazy przyspieszają rozkład lipoprotein VLDL i LDL. Dodatkowo leki te hamują wytwarzanie w wątrobie kwasów tłuszczowych poprzez hamowanie aktywności karboksylazy koenzymu A oraz zmniejszenie syntezy cholesterolu na etapie tworzenia kwasu miewalonowego. W wyniku hamowania syntezy kwasów tłuszczowych zmniejszają wytwarzanie w wątrobie lipoprotein VLDL i LDL, zwiększając równocześnie stężenie HDL.

Zastosowanie. Pochodne kwasu fibrynowego są lekami z wyboru u pacjentów z hipertriglicerydemią. Stosuje się je jako leki hipolipemiczne w hiperlipoproteinemii typu III, IV i V.

Działania niepożądane. Leki z grupy pochodnych kwasu fibrynowego są na ogół dobrze tolerowane, ale nie mogą być stosowane w zapobieganiu miażdżycy, ponieważ przy dłuższym stosowaniu powodują wiele działań niepożądanych. Leki tej grupy hamują przekształcanie cholesterolu w kwasy żółciowe, zwiększają wydalanie cholesterolu do żółci i to może być przyczyną kamicy dróg żółciowych i zapalenia pęcherzyka żółciowego (szczególnie kłofibrat). Wypierają również kwas moczowy z połączeń białkowych, zwiększają jego wydalanie z moczem (urikosuria) i mogą prowadzić do powstawania kamicy moczanowej. Najczęściej spotykane objawy niekorzystne to umiarkowanego stopnia zaburzenia gastryczne. Czasami leki te mogą powodować wyłysienie, utratę masy ciała, leukopenię, niedokrwistość i osłabienie libido. Rzadkim, ale niepokojącym objawem jest zapalenie mięśni z podwyższoną aktywnością CPK i transaminazy glutaminowo-szczawioowo-octowej (SGOT). Przypuszcza się, że dłuższe stosowanie może zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia zmian nowotworowych.

Pochodne kwasu fibrynowego nasilają działanie insuliny, doustnych leków przeciwcukrzycowych i przeciwkrzepliwych, natomiast ich działanie jest osłabiane przez doustne środki antykoncepcyjne i glikokortykosteroidy.

II.4. Leki hamujące wytwarzanie bogatych w cholesterol frakcji lipoprotein

Do tej grupy leków zaliczany jest Probukol – przeciwutleniacz lipofilny. Probukol jest słabo działającym lekiem hipolipemicznym. Mechanizm działania hipolipemicznego tego leku nie jest w pełni wyjaśniony. Lek ten zmniejsza stężenie cholesterolu we krwi poprzez zmniejszenie wchłaniania cholesterolu w przewodzie pokarmowym, przyspiesza jego metabolizm do kwasów żółciowych (przerwanie krążenia wątrobowo-jelitowego) oraz zmniejsza syntezę cholesterolu we wczesnych jej etapach. Związek ten obniża stężenie cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji HDL w stopniu znacznie większym niż frakcji LDL.

Stwierdzono również, że Probukol jako jedyny lek posiada zdolność hamowania utleniania lipoprotein typu LDL. W ten sposób Probukol chroni śródbłonek przed bezpośrednim cytotoksycznym działaniem utlenionych cząsteczek LDL (OxLDL) i zapobiega tworzeniu się komórek piankowatych.

Probukol jako lek działający słabo hipolipemicznie stosowany jest w terapii skojarzonej z innymi lekami z tej grupy np.: z żywicami jonowymiennymi lub inhibitorami reduktazy HMG CoA.

Działania niepożądane. Probukol jest na ogół dobrze tolerowany przez pacjentów. Objawem najczęściej występującym są zaburzenia gastryczne. Czasami pojawiają się zaburzenia pracy serca objawiające się w EKG wydłużeniem odcinka QT. Przy jednoczesnym stosowaniu trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych istnieje niebezpieczeństwo wystąpienia arytmii. Probukol jest magazynowany w tkankach ustroju do 6 miesięcy. Nie ustalono jeszcze wpływu leku na rozwój płodu, dlatego też przed planowaną ciążą należy przerwać kurację Probukolem i przez 6 miesięcy stosować środki antykoncepcyjne.

II.5. Leki hamujące syntezę VLDL

VLDL jest najbardziej aterogenną frakcją lipoprotein odpowiedzialną za uszkodzanie śródbłonna. Zahamowanie biosyntezy tej frakcji w wątrobie powoduje zmniejszenie stężenia trójglicerydów we krwi poprzez obniżenie poziomu VLDL. Mechanizm tego działania nie jest w pełni wyjaśniony, ale prawdopodobnie polega na: zahamowaniu lipolizy a tkanice tłuszczowej, zahamowaniu estryfikacji trójglicerydów w wątrobie i wzroście aktywności lipazy lipoproteinowej.

Do tej grupy leków należą:

1. Kwas nikotynowy (Niacyna).
2. Pochodne kwasu nikotynowego np. Nikofuranoza (Cardilan).
3. Acipimox (Olbetam).
4. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe z grupy omega 3, np. kwas eikozopentaenowy (EPA) i kwas dekaheksanowy.

Kwas nikotynowy i jego pochodne. Kwas nikotynowy jest dobrze wchłaniany z przewodu pokarmowego. Działanie lipolityczne wywiera w dużych dawkach, stężenie trójglicerydów obniża się już w ciągu 1–4 dni. Jest stosowany głównie u osób z hiperlipoproteine-

mią typu II, III, IV i V. Objawy niepożądane mogą być zmniejszone przez powolne zwiększanie dawek i przyjmowanie leku razem z posiłkami. Niacyna, rozszerzając naczynia krwionośne za pośrednictwem prostaglandyn, powoduje zaczerwienienie twarzy a nawet wywołuje podciśnienie ortostatyczne. Aby temu zapobiec można podać aspirynę na 30 minut przed niacyną. W wyniku stosowania dużych dawek kwasu nikotynowego mogą wystąpić zaburzenia funkcji wątroby i zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Nie powinno się go stosować u kobiet w ciąży.

Z pochodnych kwasu nikotynowego w leczeniu hipercholesterolemii i hipertrójglicerydemii stosuje się m.in. **nikofuronozę**. Lek ten po podaniu doustnym w jelitach dysocjuje na dwa składniki – kwas nikotynowy i lewulozę. Czynnikiem działającym jest kwas nikotynowy – działanie rozwija się powoli i utrzymuje się przez długi czas.

Acipimox – jest pochodną pirazyny. Podobnie jak kwas nikotynowy obniża stężenie trójglicerydów i cholesterolu we krwi w następstwie obniżenia poziomu frakcji VLDL i LDL równocześnie podwyższając poziom frakcji HDL. Mechanizm działania Acipimoxu jest podobny do mechanizmu działania kwasu nikotynowego. Lek ten działa 20 razy silniej niż kwas nikotynowy i wykazuje mniej działań niepożądanych. Może powodować jedynie zaburzenia gastryczne i zaczerwienienie twarzy. Przeciwwskazaniem do stosowania tego leku jest choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy oraz ciąża. Acipimox stosuje się we wszystkich typach hiperlipoproteinemii z wyjątkiem typu I.

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe (omega 3). Głównym źródłem wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z grupy omega 3 są tłuszcze rybne. Substancje zawarte w tych tłuszczach szczególnie **kwasy eikozopentaenowy** i **dekaheksanowy** mają zdolność hamowania syntezy VLDL w wątrobie, czego następstwem jest obniżenie stężenia trójglicerydów w surowicy. Wpływ na stężenie cholesterolu całkowitego i we frakcji HDL jest minimalny. W trakcie długotrwałego stosowania preparatów zawierających wyżej wymienione kwasy lub stosowanie diety tzw. eskimosko-japońskiej obserwuje się wzrost stężenia frakcji LDL. Jest to prawdopodobnie wynikiem wzmożonej przemiany VLDL do LDL. Duże ilości tłuszczu rybiego mogą mieć również niekorzystny wpływ na kontrolę glikemii u cukrzyków. Dlatego też pojawiają się wątpliwości co do zasadności stosowania preparatów oleju rybiego w profilaktyce miażdżycy.

Preparaty zawierające oleje rybne stosuje się w leczeniu hiperlipoproteinemii, najczęściej typu V, rzadziej typu IV. Najkorzystniej jest stosować je przez 1 miesiąc, gdyż po upływie tego okresu ich skuteczność maleje nawet po zwiększeniu dawki.

II.6. Środki hamujące agregację płytek krwi

II.6.1. Krwinki płytkowe (trombocyty, płytki krwi), proces agregacji oraz oddziaływania płytki krwi-środbłonek naczyniowy

Płytki krwi wykazują wielokierunkowe działanie w procesie krzepnięcia krwi, zwłaszcza w przypadkach uszkodzenia naczyń krwionośnych. Wytwarzane są w szpiku kostnym.

U zdrowych ludzi w 1 mm^3 krwi występuje 150 000–400 000 krwinek płytkowych, których przeciętny okres życia wynosi 8–12 dni.

Krwinki płytkowe nie zawierają jąder komórkowych. Pod względem morfologicznym w krwinkach płytkowych wyróżnia się warstwę zewnętrzną nieziarnistą (hialomer) i warstwę wewnętrzną ziarnistą (granulomer).

Warstwa zewnętrzna pełni funkcję błony komórkowej i jest pokryta cienką warstwą kwaśnych mukopolisacharydów, które osłaniają zewnętrzną warstwę fosfolipidową, na której znajdują się receptory błonowe. Na błonie komórkowej płytek krwi zaadsorbowane są wszystkie czynniki krzepnięcia krwi (od I do XIII), przy czym stężenia czynników V, VIII, XII i XIII są większe niż w osoczu. Czynniki te warunkują udział krwinki płytkowej w procesie krzepnięcia. Natomiast w błonie zewnętrznej płytek krwi występuje kwas arachidonowy, który pod wpływem cyklooksygenazy ulega przemianie do cyklicznego nadtlenku PG i oznaczany jest jako PGG_2 , z niego powstaje prostaglandyna PGH_2 . Prostaglandyna PGH_2 jest produktem wyjściowym do biosyntezy: prostacykliny (PGI_2 – przy udziale syntetazy prostacyklinowej) i tromboksanu A_2 (TXA_2 – przy udziale syntetazy tromboksanu). Prostaglandyny PGG_2 i PGH_2 , a zwłaszcza tromboksan A_2 są silnymi czynnikami powodującymi agregację płytek krwi. Natomiast wytwarzana równolegle w śródbłonku naczyń krwionośnych prostacyklina (PGI_2) hamuje ich agregację. W warunkach fizjologicznych utrzymywana jest homeostaza.

Uszkodzenie śródbłonka prowadzi do reakcji między płytkami krwi a śródbłonkiem. Pierwszym etapem w tym procesie jest adhezja (przyleganie) płytek krwi do odsłoniętego kolagenu znajdującego się na powierzchni uszkodzonego śródbłonka. Adhezja prowadzi do aktywacji glikoproteinowego receptora IIb – IIIa (literki przy liczbie rzymskiej oznaczają aktywną postać czynnika) dla fibrynogenu. Fibrynogen skleja płytki krwi ze sobą w duże konglomeraty, powodując ich agregację.

II.6.2. Leki hamujące agregację płytek krwi

Płytki krwi odgrywają ważną rolę w tworzeniu zakrzepicy tętniczej, zwłaszcza w miażdżycy zmienionych tętnicach, jak również w powstawaniu samej miażdżycy.

Leki hamujące agregację płytek krwi można podzielić na kilka grup:

- 1) leki aktywujące cyklazę adenylową (prostaglandyny PGE_1 , PGD_2 , adenozyina, tiklopidyna),
- 2) inhibitory fosfodiesterazy (metyloksantyny: teofilina, kofeina, pentoksyfilina, dipirydamol, zaprinast),
- 3) inhibitory cyklooksygenazy (aspiryna, sulfinpirazon),
- 4) inhibitory syntezy tromboksanu (dipirydamol, doxaxiben, diazaksyd).

W chwili obecnej trwają badania nad wprowadzeniem innych bardziej skutecznych leków blokujących agregację płytek krwi np. antagonisty glikoproteinowego receptora IIb – IIIa lub inhibitorów trombiny np. hirudyny antytrombinowej – jej wartość terapeutyczna oceniana jest w badaniach klinicznych.

Wiele leków posiada właściwości hamowania agregacji płytek krwi *in vitro*, ale jedynie kilka z nich znalazło zastosowanie w leczeniu.

Aspiryna – w małych dawkach silnie hamuje cyklooksygenazę w płytkach, czego następstwem jest zahamowanie biosyntezy tromboksanu i zahamowanie agregacji płytek krwi. W większych dawkach hamuje również cyklooksygenazę w śródbłonku naczyń krwionośnych, co powoduje zahamowanie biosyntezy prostacyklin i wtórne nasilenie agregacji krwinek płytkowych.

Sulfipirazon (Anturan) – jest pochodną fenylobutazonu, słabo hamuje cyklooksygenazę płytkową. Powoduje zahamowanie adhezji i agregacji płytek krwi.

Indobufen (Ibustrin) – pochodna kwasu masłowego, silnie i odwracalnie hamuje aktywność płytek krwi. Hamuje zlepianie się płytek krwi, ich agregację, a także uwalnianie czynnika płytkowego IV i β -tromboglobulin.

Dipirydamol (Curantyl, Persantin) – hamuje dezaminazę adenozyiny zwiększając stężenie zewnątrzkomórkowej adenozyiny, co prowadzi do rozszerzenia naczyń wieńcowych i hamowanie agregacji płytek krwi. Blokuje również fosfodiesterazę (PDE II) powodując zwiększenie stężenia cAMP w płytkach krwi, przez co nasila działanie endogennych prostacyklin.

Tyklopidyna (Ticlid) – aktywuje cyklazę adenylową przez co powoduje zwiększenie stężenia cAMP w płytkach krwi. Tyklopidyna zmniejszając liczbę wolnych receptorów na płytkach krwi hamuje ich agregację. Hamuje łączenie się płytek krwi z fibrynogenem oraz zmniejsza jego stężenie w osoczu.

Epoprostenol (PGI₂, Flolan) – prostacyklina występująca w organizmie, obecnie produkowana syntetycznie i stosowana w postaci soli sodowej. PGI₂ zwiększa stężenie cAMP w płytkach krwi poprzez aktywację cyklazy adenylowej. Jest to najsilniejszy lek antyagregacyjny, podawany jest we wlewie dożylnym.

Wszystkie wymienione leki są stosowane w różnych schorzeniach układu krążenia powstających na tle zmian miażdżycowych np. w zaburzeniach ukrwienia kończyn.

II.7. Inne leki przeciwmiażdżycowe

W leczeniu miażdżycy stosuje się wiele leków, których skuteczność nie zawsze jest całkowicie udowodniona. Na przykład obecnie zaniechano stosowania hormonu tarczycy – dekstrotyroksyny (D-tyroksyna) czy też jody w postaci jodku potasu.

Natomiast nadal stosuje się wiele preparatów pochodzenia roślinnego np. Cynarex, Padma 28, CRP, Koenzym Q₁₀, fosfolipidy, preparaty z czosnku i innych roślin tj. Aesculus Hippocastanum, Rosmarinus, Taraxacum, Trifolium Pratensis, Viola Tricoloris, Equisetum. Preparaty pochodzenia roślinnego mogą działać poprzez następujące mechanizmy działania:

1. Wpływ na metabolizm lipidowy:

- a) hamowanie lipolizy (kwasy fenolowe, substancje krzemowe),

b) zwiększenie szybkości utleniania kwasów tłuszczowych (olejki eteryczne, kwas porostowy),

c) „wymiatanie” wolnych rodników (wielonienasycone kwasy tłuszczowe).

2. Zmniejszenie lepkości krwi (garbniki, kwasy fenolowe).

3. Hamowanie agregacji płytek krwi (bioflawonoidy, saponiny, azulen).

Cynarex – głównym składnikiem tego preparatu jest cynaryna, ciało czynne karczochów. Preparat ten oprócz działania regenerującego mięśnierz wątroby, żółciopędnego i żółciotwórczego wywiera silne działanie hipolipemiczne – zmniejsza stęzenie cholesterolu w surowicy krwi i w wątrobie.

Padma 28 – działa wielokierunkowo dzięki zawartości różnorodnych ciał czynnych.

1. Reguluje gospodarkę lipidową, zmniejszając stęzenie VLDL i LDL, a zwiększając zawartość frakcji HDL oraz przyspiesza utlenianie kwasów tłuszczowych.

2. Zmniejsza lepkość krwi i hamuje agregację płytek krwi.

3. Jest „wymiataczem” wolnych rodników.

4. Hamuje czynność órodkowego układu nerwowego,

5. Posiada właściwości immunomodulujące.

CRP – jest preparatem wieloskładnikowym stosowanym w profilaktyce miażdżycy i wspomagająco w leczeniu hiperlipidemii. CRP działa wielokierunkowo:

1. Hamuje oksydacyjną modyfikację lipoprotein.

2. Warunkuje prawidłową przemianę homocysteiny.

3. Zmniejsza stęzenie zarówno cholesterolu jak i trójglicerydów.

Fosfolipidy, preparat Essentiale phospholipide – zawiera ester glicerolowy kwasu cholinofosforowego, estry nienasyconych kwasów tłuszczowych – kwasu linolowego, linolenowego i olejowego. Polienofosfatydylocholina aktywuje lipazę lipoproteinową. Preparaty zawierające fosfolipidy stosowane są w hipercholesterolemii, hipertrójglicerodermii, w miażdżycy naczyń oraz w ostrzych i przewlekłych chorobach wątroby.

Czosnek – w 1984 r. z *Allium sativum* wyizolowano substancję czynną nazwaną ajoenem, która posiada zdolność hamowania agregacji płytek krwi. Podobne właściwości posiadają saponozydy: escyna i β -sitoesteryna.

Preparat Lactobacillus acidophilus – w 1990 r. stwierdzono, że wprowadzenie do codziennego menu sfermentowanego mleka np. w postaci jogurtu lub podanie preparatów bakterii kwasu mlekowego powoduje obniżenie cholesterolu. Mechanizm działania hipercholesterolemicznego typu preparatów polega prawdopodobnie na zmniejszonym wchłanianiu cholesterolu z jelit.

III. Zapobieganie miażdżycy. Rola przeciwutleniaczy

Zgodnie z obecnym stanem wiedzy i wraz z dostępnością środków farmakologicznych możliwe jest skuteczne leczenie zaburzeń gospodarki lipidowej. Jednak bardzo istotna

jest profilaktyka tych zaburzeń. We wstępie tego referatu przedstawiłam oksydacyjną teorię powstawania zmian miażdżycowych, która zakłada, że utlenianie cząsteczek LDL może być główną przyczyną rozwoju miażdżycy. Wrażliwość cząsteczek LDL na utlenianie jest różna u poszczególnych osób, a czynnikiem biorącym czynny udział w procesie utleniania są m.in. wolne rodniki, których zawartość w naszym organizmie też jest różna.

Wolne rodniki są cząsteczkami, w których jeden z elektronów jest niesparowany tzn. „wolny” i charakteryzują się one dużą reaktywnością chemiczną. Większość wolnych rodników powstaje w naszym organizmie w komórkowych procesach przemiany materii. Mogą one również powstawać pod wpływem różnych czynników zewnętrznych np. promieniowania rentgenowskiego, palenia tytoniu czy też działania ozonu. Te bardzo reaktywne cząsteczki spełniają w naszym organizmie złożone zadania:

1. System immunologiczny wykorzystuje je do niszczenia drobnoustrojów i komórek nowotworowych.

2. Niektóre komórki wykorzystują je do tworzenia komórek nowotworowych.

3. Uszkadzają DNA, a więc biorą udział w procesach starzenia organizmu.

4. Biorą udział w utlenianiu frakcji LDL do OxLDL (silnie aterogennej).

Organizm potrafi sam bronić się przed wpływem wolnych rodników przez układy enzymatyczne takie jak: dysmutaza nadtlenkowa (SOD), peroksydaza glutationowa i katalaza oraz poprzez endogenne substancje antyoksydacyjne określane jako „wymiatacze wolnych rodników”.

Dysmutaza nadtlenkowa przekształca dwie cząsteczki O_2^- w nadtlenek wodoru i tlen atomowy. Powstały nadtlenek wodoru jest substratem dla dwóch pozostałych enzymów tzn. peroksydazy glutationowej lub katalazy.

Do najważniejszych „wymiataczy wolnych rodników” należą: glutation, sole kwasu moczowego i bilirubina, witaminy: C, E i β -karoten (prekursor witaminy A) oraz mikroelementy, przede wszystkim selen.

Wymienione witaminy i selen hamują utlenianie frakcji LDL *in vitro* i zmniejszają lub opóźniają rozwój procesów miażdżycowych w modelach zwierzęcych. Na podstawie uzyskanych wyników wielu badaczy próbowało ocenić wpływ dostarczanych z pokarmem przeciwutleniaczy na rosnące pod wpływem zmian miażdżycowych zagrożenie chorobami układu krążenia (dane epidemiologiczne). Prawie wszyscy autorzy twierdzą, że systematyczne przyjmowanie pokarmów bogatych w witaminy C, E, β -karoten i selen lub dodatkowa suplementacja tych przeciwutleniaczy zmniejsza prawdopodobieństwo rozwoju choroby niedokrwiennej serca, a w przypadku jej istnienia prawdopodobieństwo wystąpienia zawału.

Obecny stan wiedzy zachęca do stosowania antyoksydacyjnych witamin, zwłaszcza witaminy E, u osób ze stwierdzoną miażdżycą lub u osób, u których istnieje bardzo duże ryzyko wystąpienia zmian miażdżycowych. Lekarze amerykańscy zalecają, potencjalnie korzystną kurację, w celu pierwotnego i wtórnego zapobiegania miażdżycy składającą się z

witaminy E, β -karotenu, witaminy C, Probukolu, jednonienasyconych kwasów tłuszczowych i selenu.

Analizując przedstawioną kurację należy zwrócić uwagę na selen i jednonienasycone kwasy tłuszczowe. Selen znajduje się w dużych ilościach w rybach, mięsie, wątrobie i pszenicy. W naszym organizmie jest kofaktorem peroksydazy glutationu. Selen oprócz tego, że działa jako wymiatacz wolnych rodników dodatkowo potęguje antyoksydacyjne właściwości witaminy E (przeciwdziała utlenianiu witaminy E). Suplementacja selenu zwiększa aktywność peroksydazy glutationowej w płytkach krwi (wzrost aktywności ustaje w momencie, gdy poziom selenu osiągnie wartość 100 $\mu\text{g/l}$).

Przy tej okazji należy również zwrócić uwagę na inne metale o zmiennej wartościowości dostarczane wraz z pożywieniem takie jak: żelazo i miedź. Oba metale w przeciwieństwie do selenu, posiadają właściwości prooksydacyjne tzn. mogą katalizować powstawanie wolnych rodników tlenowych, ułatwiać procesy utleniania i nasilać aterosogenezę. Dane dotyczące tego zagadnienia są sprzeczne, chociaż niektóre wyniki badań sugerują, że wysoki poziom żelaza sprzyja zwiększonemu zagrożeniu chorobą niedokrwienną serca.

Omówienia wymaga również zagadnienie jednonienasyconych i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych.

Jednonienasycone kwasy tłuszczowe występujące m.in. w oleju z oliwek, orzechach włoskich, migdałach, owocach awokado są odporne na utlenianie. U pacjentów stosujących "dieta śródziemnomorską" stwierdzono, że cząsteczki LDL są odporne na utlenianie niezależnie od poziomu witaminy E.

Natomiast wielonienasycone kwasy tłuszczowe mogą być źródłem wolnych rodników, co ogranicza ich skuteczność. Temu niekorzystnemu zjawisku można przeciwdziałać zwiększając równocześnie suplementację witaminy E.

Reasumując to zagadnienie można stwierdzić, że nie tylko jednonienasycone kwasy tłuszczowe, „dieta śródziemnomorska”, ale także wielonienasycone kwasy tłuszczowe, „dieta eskimosko-japońska” hamują rozwój miażdżycy i zapobiegają chorobom układu krążenia.

W podsumowaniu tego referatu chciałabym wyrazić swoją opinię. Uważam, że stosowanie odpowiedniej diety i suplementacja przeciwutleniaczy to dopiero pierwszy krok w zapobieganiu miażdżycy. Należy przede wszystkim eliminować czynniki ryzyka takie jak: palenie tytoniu, siedzący tryb życia, unormować masę ciała, kontrolować systematycznie poziom lipidów krwi i leczyć istniejące choroby – nadciśnienie i cukrzycę.

Piśmiennictwo u autorki.

Alkaloidy pirolizydynowe i ich występowanie w surowcach roślinnych

Zagadnienie toksyczności alkaloidów pirolizydynowych (PAs) pojawia się w piśmiennictwie naukowym od przeszło 40 lat. Związki te występują w wielu gatunkach roślin z rodzaju Leguminosae, Scrophulariaceae i Asteraceae.

Wiele zatruć wśród zwierząt i ludzi spowodowanych przez zboża spożywcze, zawierające nasiona różnych gatunków *Heliotropium* i *Crotalaria*, przypisuje się zawartym w nich alkaloidom pirolizydynowym. W Uzbekistanie, Afganistanie i Indiach zatruciom takim uległo do 6000 osób, co wywołało zrozumiałą i ogromną sensację.

Mniej spektakularne, lecz również bardzo niebezpieczne były intoksykacje spowodowane przez rośliny lecznicze zawierające te związki. Przypadki takie występowały szczególnie często na Jamajce, w płd. i centralnej Afryce, a także innych krajach klimatu tropikalnego i subtropikalnego. Charakterystyczną cechą tych zatruć były schorzenia wątroby, takie jak marskość i nowotwór, połączone z dużą śmiertelnością, występujące po krótszym lub dłuższym okresie przyjmowania tych roślin. Zatrucia te występowały głównie w krajach rozwijających się, gdzie konsumpcja ziół w medycynie ludowej odgrywa poważniejszą rolę niż w krajach wysoko uprzemysłowionych, np. w Anglii czy Stanach Zjednoczonych. Jednak również i tam odnotowywano przypadki zatruć, spowodowane omyłkową domieszką lub zanieczyszczeniem roślinami zawierającymi PAs-alkaloidy.

Ze względu na liczne przypadki zatruć i spowodowane nimi schorzenia wtórne, opisywane w różnych krajach świata, zainteresowanie tym zagadnieniem stało się tematem „Programu badań środowiska Narodów Zjednoczonych”, WHO i Międzynarodowej Organizacji Pracy.

W związku z powtarzającymi się doniesieniami o zatruciach pojedynczych i ofiarach masowych intoksykacji niemieckie BGA (w Berlinie), drastycznie ograniczyło wyrób i sprzedaż leków roślinnych zawierających surowce produkujące PAs-alkaloidy z 1,2-nienasyconym szkieletem necyny. Wolnymi od tej restrykcji są jedynie te farmaceutyki zawierające PAs-alkaloidy, których dawka dzienna wynosi od 0,1 µg przy podawaniu per os i do 10 µg zewnętrznie. Odnosi się to praktycznie do leków homeopatycznych o stopniu potencji D6 do przyjmowania wewnętrznego i D4 przy podawaniu wewnętrznym.

CHEMIA ALKALOIDÓW PIROLIZYDYNOWYCH

1. Necyny

Większość alkaloidów pirolizydynowych omawianych w tym referacie – to związki typu estrowego, których zasadową część stanowią necyny, pochodne bicykloaminoalkoholi, będące z kolei pochodnymi 1-hydroksy-pirolizydyny. Necyny mogą posiadać podwójne wiązanie w pozycji 1,2 pierścienia B lub mogą być związkami nasyconymi.

Necyny mogą również posiadać dodatkowo jedną lub dwie grupy hydroksylowe przy C-2, C-6 lub C-7, tworząc szereg stereoisomerów. Z nielicznymi wyjątkami większość alkaloidów należy do szeregu C-8 alfa.

Specjalną rolę odgrywa otonecyna, ponieważ nie jest ona pierwotnym układem dwóch pięciowęglowych pierścieni, lecz n-metylowanym azacyklo-okta-4-nonem. Związek ten może wykazywać działanie układu pirolizydyny, odpowiednio do interakcji transpierścieniowych. Alkaloidy pirolizydynowe pochodzące od tych struktur tworzą odrębną podgrupę alkaloidów otonecynowych (OPA). Estryfikacja necyn zawierających podwójne wiązanie w poz. 1,2 powoduje powstanie alkaloidów toksycznych.

2. Kwasy necynowe

Kwasy, którymi są zestryfikowane necyny, zostały nazwane kwasami necynowymi. Pomijając kwas octowy, są one zbudowane z 5–10 atomów C i różnią się znacznie strukturą. Zwykle są to rozbudowane mono- i dwukarboksylowe kwasy z rozgałęzionymi łańcuchami węglowymi, wyrastającymi z prostych podstawowych struktur. Podstawnikami w tych związkach mogą być grupy hydroksy, metoksy, epoksy, karboksy, acetoksy lub inne alkoksy grupy, tworząc w ten sposób liczne strukturalnie stereo- i diastereoizomery.

Możliwości estryfikacji są również ogromne. Necyny, zawierające jedną grupę hydroksylową mogą być estryfikowane tylko jednym kwasem monokarboksylowym (np. amabilina). Necyny z dwoma grupami OH, takie jak np. 7,9-necinodiole, mogą być estryfikowane kwasem monokarbo-ksylowym albo w poz. 7- lub 9. Echimidyna jest przykładem podwójnej estryfikacji.

Podwójna estryfikacja z kwasem dikarboksylowym prowadzi wyłącznie do utworzenia alkaloidów z 11–14 członowymi układami pierścieniowymi. Najbardziej znanymi PAs z tej grupy są: 11-członowa monokrotalina, 12-członowe alkaloidy – senecjonina i senkirikina, 13-członowa doronenina i 14-członowa parsonsina.

Kombinacje necyn z kwasami necynowymi dają teoretycznie niewyobrażalnie dużą liczbę alkaloidów. W naturze poznano takich związków ok. 350.

Z wyjątkiem ok. 30 znanych alkaloidów otonecynowych, które nie mogą tworzyć N-tlenków, razem z N-tlenkami innych związków znanych jest ponad 640 alkaloidów tego typu.

3. Biosynteza alkaloidów pirolizydynowych

Drogi biosyntezy PA były badane z użyciem pierwiastków znakowanych: 2H-, 3H-, 13C-, 14C- i 15N-. Zarówno necyny jak i kwasy necynowe są syntetyzowane w roślinach w metabolizmie aminokwasów.

Biosynteza necyn rozpoczyna się od dekarboksylacji aminokwasów L-argininy i ornityny działaniem dekarboksylazy argininowej i ornitynowej, prowadząc do utworzenia się putrescyny. Z dwóch molekuł putrescyny tworzy się homospermidyna. To przejście, najważniejsze w biosyntezie alkaloidów, jest katalizowane przez specyficzny enzym - syntetazę homospermidynową (HS). Homospermidyna jest cyklizowana do odpowiedniego intermediatu jonu iminowego, który jest redukowany z dalszą cyklizacją do 1-hydroksymetylo-pirolizydyn-izoretronekanoli i trachelantamidyny. Następująca kolejno hydroksylacja i dehydratacja dostarcza retronecyny, która jest zwykle podstawowym składnikiem toksycznych alkaloidów pirolizydynowych. Otonecyna, główny składnik alkaloidów otonecynowych jest tworzona z retronecyny, prawdopodobnie przez dalszą hydroksylację i utworzenie grupy ketonowej z jednoczesnym zamknięciem wiązania C-N i N-metylacją. Zgodnie z tymi przejściami zaobserwowano, że w kulturach komórkowych *Senecio vernalis* odnotowuje się po pewnym czasie spadek zawartości N-tlenku senecjoniny przy wzroście senkirkininy, wtórnego produktu otonecyny.

4. Występowanie alkaloidów pirolizydynowych

Związki te są produktami wtórnymi i występują głównie w rodzinach Fabaceae, Boraginaceae i Asteraceae. W tych rodzinach ich występowanie jest ograniczone do niektórych rodzajów.

W Europie jedynie rośliny w rodzin Boraginaceae i Asteraceae mają znaczenie w tym kontekście.

4.1. Rośliny lecznicze rodz. Boraginaceae

4.1.1. *Alkanna tinctoria* (L.) Tausch – alkana barwierska – rośnie w płdn. Europie, Turcji i Egipcie i jest tam hodowana. Od dawna korzenie tej rośliny są stosowane wewnętrznie jako środek przeciwbiegunkowy a zewnętrznie w chorobach skórnych. Zwiera intensywnie purpurowy barwnik (alkaninę), co powoduje, że surowiec jest wykorzystywany w kosmetyce i przemyśle spożywczym do barwienia środków spożywczych. Wskazane jest przed barwieniem (lemoniad) uprzednie wyeliminowanie alkaloidów.

4.1.2. *Anchusa officinalis* L. – farbownik lekarski jest rośliną rozpowszechnioną w całej Europie. Górne części rośliny są niekiedy stosowane zewnętrznie na skaleczenia, wrzody, w rwie kulszowej w postaci kompresów, wewnętrznie jako łagodny lek wykrztuśny. Całkowita zawartość alkaloidów w suchym surowcu wynosi ok. 0,12%. Poza nietoksycznymi alkaloidami laburniną i acetyloburniną roślina zawiera toksyczne związki intermedię,

lykopsaminę i acetylolykopsaminę. Roślina nie powinna być stosowana przez dłuższy czas jako lek.

4.1.3. *Borago officinalis* L. – ogórecznik lekarski – występuje w całej Europie od Danii po Hiszpanię i Północną Afrykę. Hodowany w Ameryce Północnej. Ziele i kwiaty są używane nie tylko jako przyprawa kuchenna i jako surowiec do przyrządzania sałatek, lecz również w medycynie ludowej jako lek oczyszczający, przeciwzapalny, w reumatyzmie, kaszlu, bólach gardła oraz w stanach zapalnych żył. Poza toksycznymi alkaloidami intermediarną, lykopsaminą i ich 7-acetylowymi pochodnymi, surowiec zawiera w bardzo małych ilościach słabo toksyczną amabilinę, supinę i nietoksyczną tezininę. Całkowita zawartość alkaloidów jest mniejsza niż 0,001% w odniesieniu do suchej masy surowca. BGA nie uznaje tej rośliny jako leku w wyżej cytowanych schorzeniach, chociaż z drugiej strony nie ma obiektywnych przesłanek do stosowania surowca okazyjnie jako przyprawę.

4.1.4. *Cynoglossum officinale* L. – ostrzeń pospolity – szeroko rozpowszechniony w Europie. Kwitnące ziele i korzenie są stosowane w medycynie ludowej zewnętrznie na rany i zwichnięcia, wewnętrznie jako środek mukolityczny i przeciwbiegunkowy. Roślina zawiera alkaloidy: holiosupinę i jej N-tlenek, 12-acetyloheliosupinę i 7-angeloilheliotrydynę. Ponieważ całkowita zawartość alkaloidów waha się w szerokich granicach (0,7–1,5%) i jest wysoka, stosowanie zarówno surowca jak i otrzymanych z niego preparatów jest zabronione. BGA rozważa stosowanie w leczeniu tego leku wręcz za niewskazane.

4.1.5. *Heliotropium arborescens* L. (syn.: *H. corymbosum* Riuz. et Pav.) – heliotrop – rośnie w Peru i Ekwadorze. W Europie jest hodowane jako roślina wonna i ornamentacyjna, w leczeniu stosowana w homeopatii w stanach zapalnych gardła i niektórych schorzeniach ginekologicznych. Surowiec zawiera indicynę i 12-acetyloindicynę oraz ich N-tlenki w sumie ok. 0,007% w liściach i 0,01% w korzeniach. Ponieważ preparaty homeopatyczne stosowane zewnętrznie są podawane w stężeniu od D4 a wewnętrznie od D6 nie ma zastrzeżeń do ich wykorzystywania w leczeniu.

4.1.6. *Litospermum officinale* L. – nawrot lekarski – jest szeroko rozpowszechniony w Europie. W medycynie ludowej jest wykorzystywany jako antypyreticum oraz w skazie moczanowej a także w kamicy moczowej i schorzeniach jelit. Świeżym ekstraktom roślinnym przypisuje się efekt antykoncepcyjny. Z nasion nawrotu wyizolowano alkaloidy: lito-seninę i 12-acetylolitoseninę w całkowitej koncentracji 0,003%. Rośliny ani jej nasion nie należy stosować przez dłuższy czas.

4.1.7. *Myosotis scorpioides* L. (syn.: *M. palustris* L./Hill) – niezapominajka jest pospolitą rośliną w Europie. W medycynie ludowej jest stosowana wewnętrznie jako lek wzmacniający i uspokajający, zewnętrznie – w postaci okładów na oczy. W wysuszonej roślinie stwierdzono obecność alkaloidów: myoskorpiny, skorpoidyny, 7-acetyloskorpoidyny i symfityny w ilości 0,08%.

4.1.8. *Symphytum officinale* L. (syn.: *S. consolida* L./) – żywokost lekarski jest rośliną rozpowszechnioną w Europie od Danii po Centralną Rosję. Wyciągi z liści i korzeni są używane zewnętrznie w postaci okładów oraz maści w różnego rodzaju stłuczeniach, zła-

maniach, zwichnięciach, a wewnętrznie w postaci naparów i ekstraktów w schorzeniach przewodu pokarmowego i układu. Wegetarianie spożywają sam surowiec w postaci sałatek, zup i jako jarzynę (podobnie jak szpinak). W suchych liściach stwierdzono obecność 0,02–0,18% a w korzeniach 0,25–0,29% alkaloidów (intermedina, lykopsamina i ich 7-acetylowe pochodne, symlandyna, symwiridyna, mioskorpina i symfytyna) oraz ich N-tlenków. Możliwe ryzyko związane ze stosowaniem tej rośliny w lecznictwie było już niejednokrotnie sygnalizowane, podobnie jak niejednokrotnie były opisywane wypadki zatruć. W badaniach na zwierzętach ostre efekty toksyczne stwierdzono w szczurów i kóz. U szczurów, którym podawano przez dłuższy czas korzenie lub mieszaninę alkaloidów intermedyny i lykopsaminy występujących w roślinie, stwierdzono obecność nowotworów trzustki (gruczolakorak wysepkowatokomórkowy), wątroby i guzy pęcherza. W długoterminowym teście z zastosowaniem korzeni żywokostu stwierdzono, że karcinogenne (rakotwórcze) właściwości surowca są związane z symfytyną, głównym alkaloidem pirolizydynowym. Co więcej, podawanie ekstraktu zawierającego sumę alkaloidów, wywołuje efekt mutagenny. W związku z ryzykiem związanym z działaniem alkaloidów ani liście ani korzenie żywokostu nie mogą być przeznaczone do użytku wewnętrznego. Jedynie warunkowo nie ma zastrzeżeń do stosowania preparatów z surowca na nieuszkodzoną skórę. W badaniach absorpcji przez skórę alkaloidów z alkoholowego ekstraktu z rośliny, który został zaaplikowany szczurom w formie okładów, wykryto od 0,08 do 0,41% N-tlenków alkaloidów w moczu nawet po upływie 2 dni. BGA zabrania stosowania maści i innych preparatów z zawartością 5–20% suchego surowca do użytku zewnętrznego. Dawka dzienna alkaloidów nie może przekraczać większych stężeń niż 10 µg łącznie z N-tlenkami.

4.2. Rośliny lecznicze rodziny Asteraceae zawierające alkaloidy pirolizydynowe

4.2.1. *Eupatorium cannabinum* L. – sadziec konopisty – jest rośliną występującą w Europie na glebach żyznych. Kwitnące ziele jest stosowane jako środek immunostymulujący w infekcjach grypowych, w zaparciach, jako obniżający poziom cholesterolu oraz jako diureticum. W ziele występują nienasycone alkaloidy: intermedina, lykopsamina, supinina, rinderina i echinatyna w różnych koncentracjach. Dłuższe stosowanie surowca, np. z powodu obniżania poziomu cholesterolu, jest ze względu na obecność tych związków nie wskazane.

4.2.2. *Adenostyles alliariae* (Gouan) Kern – miłosna górska – jest rozpowszechniona w krainach alpejskich. Do początków bieżącego stulecia była używana przez tubylców jako herbatka piersiowa i jako taka cieszyła się dużą popularnością. Ziele zawiera alkaloidy: senecjoninę, seneficylinę, spartioidynę. Całkowita zawartość alkaloidów jest stosunkowo wysoka i wynosi ok. 0,02%. Ostatnio w roku 1994 doniesiono o ciężkim przypadku schorzenia wątroby o dziecka, któremu omyłkowo podawano ten surowiec przez dłuższy czas zamiast podbiału.

4.2.3. *Petasites hybridus* (L.) PH Guerin (syn.: *P. officinalis* Moench.) – lepieźnik różowy – występuje w Centralnej Europie, najczęściej nad brzegami wód (rzek, jezior). Liście i ko-

zenie rośliny w postaci preparatów są stosowane w stanach spastycznych i nerwobólach różnego pochodzenia w obrębie przewodu pokarmowego, wątroby, pęcherzyka żółciowego i trzustki przebiegającymi z bólami głowy, schorzeniami układu oddechowego oraz jako środek uspokajający. Poza alkaloidami senecjoniną, integerriminą i senkirkiną wysuszony korzeń zwiera nietoksyczne związki: tussilaginę i neoplatyfillinę; całkowita zawartość alkaloidów 1 do 100 mg/kg, w liściach znacznie mniej. Odnośnie do zaleceń BGA korzenie mogą być stosowane w leczeniu ostrych stanów skurczowych (konwulsji) w obrębie żołądka, jednak dawka dzienna nie może przekraczać 1 g alkaloidów lub ich N-tlenków, a trwanie leczenia tym surowcem nie może przekraczać 4–6 tygodni w roku.

4.2.4. *Senecio vulgaris* L. – starzec zwyczajny – pospolity chwast ogrodowy i polny, występuje w całej niemal Europie. W medycynie ludowej odgrywa pewną rolę jako środek namiesieczny. Ponadto bywa stosowany jako środek spazmolityczny. Ziele zawiera stosunkowo dużo (jakościowo i ilościowo) alkaloidów, całkowita zawartość wynosi ok. 0,16% w przeliczeniu na suchą masę surowca. W skład frakcji alkaloidowej wchodzi: senecjonina, integerrmina, retrozyna, uzamaryna, senecjofyllina, spatroidyna, ridelina i ich N-tlenki. W świetle nowych badań ani surowiec ani jego przetwory nie powinny być stosowane w lecznictwie.

4.2.5. *Tussilago farfara* L. – podbiał pospolity – występuje w całej Polsce nad brzegami wód, w wilgotnych zaroślach, na gliniastych zboczach oraz w Europie, Azji, USA i Kanadzie w pasie klimatu umiarkowanego. Jest znaną rośliną leczniczą w wielu krajach świata. Wykorzystuje się do celów leczniczych zarówno liście, kwiaty jak i korzenie. Od niepamiętnych czasów stosuje się ten surowiec w schorzeniach górnych dróg oddechowych (grypa, choroby z przeziębienia, astma), w stanach zapalnych przewodu pokarmowego, bieguncie, jak metabolicum oraz stimulans, a zewnętrznie do zaopatrywania ran. Suchy surowiec zawiera zmienne ilości senkirkiny (od 0,1 do 150 ppm) niekiedy od 0,1 do 10 ppm senecjoniny, nietoksyczne alkaloidy: izotussilaginę, tussilaginę, w ogólnej ilości ok. 2 ppm. Biorąc pod uwagę znaną hepatotoksyczność i hepatokarcinogenność senkirkiny i senecjoniny japońscy naukowcy przeprowadzili eksperyment na szczurach podając im wysokie dawki wysuszonych pąków kwiatowych podbiału przez około 2 lata. Stwierdzili po tym czasie przypadki hemangiosarkomy, adonemy hepatocelularnej (gruczolak wątrobowo-komórkowy) i karcinomy. W roku 1988 opisano przypadek śmierci dziecka w wyniku zatrucia harbatką sporządzoną z podbiału i, jak wykazała analiza próbki, lepieźnika. Wg BGA w lecznictwie dopuszcza się stosowanie podbiału (liści i ziela), w których zawartość mieszaniny alkaloidów PAs wynosi do 10 µg. Sok ze świeżych roślin oraz ekstrakty winny zawierać jedynie 1 g PAs. Okres przyjmowania preparatów z surowca ograniczono do 6 tygodni w ciągu roku.

*

Alkaloidy pirolizydynowe mogą występować również w miodzie, w zależności od pochodzenia nektaru. W miodzie pochodzącym z *Senecio jacobaea* wykryto senecjoninę, sene-

cyfyllinę i inne; całkowite stężenie alkaloidów wynosiło od 0,3 do 3,2 µg. Z miodu pochodzącego z *Senecio vernalis* wyizolowano m.in. senecjoninę i senkirkinę i inne alkaloidy w stężeniu ok. 0,5–1,0 µg. Makrocykliczne alkaloidy, głównie senecyfyllinę, wykryto w miodzie pochodzącym z Alp szwajcarskich w koncentracji ok. 30–70 µg/kg. Wszędzie, gdzie znajdują się na dużych arealach monokultury roślin zawierających alkaloidy pirolizydynowe, obecność tych związków w miodzie pochodzącym z tych obszarów jest nieunikniona.

5. Toksyczność alkaloidów pirolizydynowych

Alkaloidy pochodne 1-hydroksymetylo-1,2-dehydro-pirolizydyny i zestryfikowane przynajmniej jednym rozgałęzionym kwasem C-5 karboksylowym wykazują efekt toksyczny, karcinogeny i mutageny. Strukturę taką posiada ok. 100 znanych PAs. Efekt nasila się, gdy w pozycji C-7 zostaje wprowadzona następna grupa hydroksylowa, również zestryfikowana, a szczególnie gdy necinediol zostaje zestryfikowany kwasem dikarboksylowym, tworząc związek makrocykliczny. N-tlenki alkaloidów wykazują taką samą toksyczność. Są dobrze rozpuszczalne w wodzie.

Po przyjęciu per os alkaloidy lub ich tlenki zostają zresorbowane w jelicie. N-tlenki zostają uprzednio zredukowane przez reduktazy flory bakteryjnej.

Część alkaloidów jest rozszczepiana do necyn i kwasów necynowych przez niespecyficzne esterazy krwi. Necyny nie są toksyczne i są wydalone w organizmie w postaci konjugatów przez nerki. Przeważna ilość alkaloidów jest jednak transportowana do wątroby i tam metabolizowana w ramach reakcji detoksykacyjnych.

5.1. Toksyczność ostra i przewlekła

Alkaloidy pirolizydynowe wywołują w hepatocytach następujące zmiany:

- 10–30 krotne powiększenie komórek wątroby (megalocytoza),
- zaburzenia w metabolizmie hepatocytów,
- pojawianie się nieregularnych mitoz z jednoczesnym hamowaniem normalnych mitoz poprzez blokowanie DNA,
- rozpad komórek,
- zwyrodnienie tłuszczowe.

Powyższe reakcje są wywoływane przez podanie pojedynczego alkaloidu lub mieszaniny związków w ilości 10–20 mg.

Jeśli rozpad komórek obejmuje większy obszar parenchymy wątrobowej następuje śmierć.

Mniejsze ilości alkaloidów (mniej niż 10 mg) podawane przez dłuższy czas powodują:

- namnażanie śródbłonna dróg żółciowych,
- nacieki zapalne,

- zastoinowe nekrozy żyły wątrobowej (Venoocclusive Disease = VOD) specyficzne dla PAs (seneciosis – zatrucie),
- marskość,
- tworzenie się nowotworów.

Stopień nasilenia powyższych objawów zależy nie tylko od dawki, lecz również od czynników endogennych (wiek, płeć) i egzogennych (alkohol, leki, warunki życiowe). Dzieci są zwykle bardziej wrażliwe na działanie PAs.

Poza powyższymi zmianami w obrębie wątroby obserwuje się ciężkie, toksyczne efekty działania PAs na pęcherzyki płucne łącznie z nadciśnieniem płucnym a następnie niewydolność komorową. Nadmiar metabolitów zostaje odtransportowany z wątroby z krwią do arterioli płucnych, gdzie dochodzi do zniszczenia naczyń śródbłonkowych. W efekcie zaistniałych zmian może dojść do proliferacji powodującej hipertrofię arterioli a następnie wzrost ciśnienia w krążeniu płucnym i ostrą niedomogę komorową, podobną do objawów chor pulmonale.

5.2. Karcinogenność alkaloidów pirolizydynowych

Przyjmowanie dawek subtoksycznych przez dłuższy czas może spowodować następujące zmiany w organizmie:

- megalocytozę,
- VOD,
- zwyrodnienie tłuszczowe,
- namnażanie komórek śródbłonka dróg żółciowych,
- marskość wątroby,
- rozrost guzowaty,
- adenomy lub karcinomy.

Częste występowanie pierwotnych guzów u tubylców w Centralnej i Południowej Afryce przypisuje się spożywaniu roślin leczniczych z rodzaju *Crotalaria*, *Cynoglossum*, *Heliotropium* i *Senecio*. Toksyczność wyciągów z tych roślin bądź wyizolowanych z nich alkaloidów potwierdzono w licznych eksperymentach na zwierzętach.

5.3. Mutagenność i genotoksyczność alkaloidów pirolizydynowych

Stwierdzono, że alkaloidy bądź ekstrakty różnych gatunków rodzaju *Senecio* i *Symphytum officinale*, badane w różnych testach, wykazywały właściwości mutagenne (w testach z *Salmonella typhimurium*/test Ames/, *Escherichia coli*, i wielu in.).

Oдноśnie genotoksyczności ustalono rząd zmniejszania się tych właściwości u 16 alkaloidów PAs uznanych za toksyczne. Za najbardziej aktywną uznano senkirkinę, a następnie kolejno mniej aktywne: senecjoninę, monokrotalinę, 7-acetylointermedinę, heliotrynę, retrosynę, 7-acetylolykopsaminę, symfitynę, jakolinę i inne.

Stwierdzono, że 2 makrocycliczne alkaloidy: senkirkin i senecjonina posiadają najwy-

ższą aktywność, natomiast retrosyna, którą można uznać za 12-hydroksymetylo-senecjo-
ninę – wykazuje 5-krotnie słabszą mutagenność.

5.4. Teratogenność alkaloidów pirolizydynowych

Efekt teratogeny alkaloidów pirolizydynowych wykazano po pojedynczej dootrzew-
nowce iniekcji heliotryny ciężarnym samicom szczurzym. Przy koncentracji 50 do 200
mg alkaloidu/kg wagi ciała zaobserwowano zmiany teratogenne. Dawki powyżej
200mg/kg powodowały degradację i śmierć płodu w macicy. Podobne rezultaty uzyskano
z połączenia heliotryny i jej metabolitu dehydroheliotryny; ostatni związek wykazywał
jednak teratogenność 2,5 x większą niż heliotryna.

Teratogenne właściwości heliotryny wykazano również w eksperymentach na larwach
muszki owocowej *Drosophila melanogaster*.

5.5. Metabolizm

5.5.1. Metabolizm 1,2-nienasyconych alkaloidów pirolizydynowych

Reakcje metaboliczne zachodzące w wątrobie

Część prostych alkaloidów ulega w wątrobie hydrolizie pod wpływem niespecyficznych
esteraz. Uwolnione necyny są wydalone przez nerki. Alkaloidy tego typu są stosunkowo
mało toksyczne, ponieważ necyny nie produkują toksycznych metabolitów. Jednak, gdy
kwasy necynowe zawierają rozgałęzione łańcuchy, hydroliza jest utrudniona jest utrud-
niana przez steryczne przeszkody. Gdy te trudno hydrolizujące alkaloidy zawierają, jako
zasadowy komponent, necyny typu supinidyny, heliotrydyny, retronecyny lub kratonecyny,
zostają przeprowadzone w odpowiednie N-tlenki przez mikrosomalne oksygenazy. Te
N-tlenki podlegają przegrupowaniu z wydzielaniem wody, dostarczając odpowiednich al-
kaloidów dehydropirolizydynowych. Co więcej hydroksylacja atomów węgla połączonych z
atomem azotu (C-3 i C-8) prowadzi również do utworzenia się nie stabilnych 3- i 4-hydro-
ksy alkaloidów pirolizydynowych, z których eliminacja wody prowadzi do utworzenia dal-
szych ilości odpowiednich alkaloidów dehydropirolizydynowych.

Również alkaloidy otonecynowe różniące się od pozostałych PAs grupą metylową przy
azocie i quasi ketonową funkcją przy C-8 są degradowane podobnie (przez demetylację i
utworzenie 8-hydroksy pochodnych) do odpowiednich alkaloidów dehydropirolizydyno-
wych.

W obecności systemów nukleofilowych (którymi mogą być grupy hydroksylowe, amino-
we, merkaptolowe enzymów, globuliny, hemoglobina, ale również zasady pirymidynowe i
purynowe lub ich nukleozydy), diestry podlegają albo pojedynczej albo podwójnej bimole-
kularnej nukleofilowej substancji (w reakcji typu SN2). W równoległe zachodzących re-
akcjach może również mieć miejsce hydroliza, prowadząca do utworzenia dehydronecyn
(jak dehydroretronecyna, dehydroheliotrydyna). Związki te są podobnie reaktywne a ich
toksyczność i karcynogenność przypomina dehydroalkaloidy.

Ostatnio przyjmuje się dalsze metaboliczne reakcje. Wg Segalla i wsp. Alkaloidy np. senecjonina jest degradowana do (E)-hydroksy-2-heksenal. Aldehydy z podwójnym wiązaniem w poz. 2,3 wykazują właściwości toksyczne szczególnie w odniesieniu do wątroby.

5.5.2. Metabolizm 1,2-nasyconych alkaloidów pirolizydynowych

Wysyczone pirolizydyny i ich necyny nie są toksyczne. Wg Mattoka i wsp. Alkaloidy platyfyliny i rozmaryna podlegają enzymatycznej hydrolizie na C-7 z jednoczesnym utworzeniem jednostki pyrolowej pierścienia B.

W przeciwieństwie do dehydro(A)pyroli, których atom azotu jest bardzo niestabilny i może reagować z nukleofilami, 1,2-nasycone pirolizydyny są znacznie bardziej stabilne i niepodatne na reagowanie z nukleofilami.

Podsumowanie

Po stwierdzeniu, że niektóre alkaloidy lub ich N-tlenki wykazują efekt przeciwnowotworowy, poczyniono próby zastosowania niektórych związków w lecznictwie. Indycynę, która nie wykazuje właściwości mutagennych, zastosowano w postaci N-tlenku w badaniach klinicznych do zwalczania leukemii u dzieci. Stwierdzono jednak po pewnym czasie uszkodzenia hepatocytów takie jak nekroza i marskość jako reakcje uboczne, co spowodowało zaprzestanie dalszego stosowania terapeutycznego tego alkaloidu.

Wysyczony alkaloid platyfyliny ze względu na jej działanie spazmolityczne i przeciwastmatyczne została włączona do farmakopei dawnego ZSRR. W porównaniu jednak z innymi spazmolitykami i antyastmatykami nie wykazuje ona szczególnych właściwości, tak że stosowanie jej nie ma większego znaczenia.

Stosowanie bez ograniczeń roślin leczniczych nie tylko nieznanych, lecz nawet znanych, stwarza pewnego rodzaju ryzyko zdrowia. Liberalizacja międzynarodowych norm handlu powoduje, że w Europie wzrasta liczba cudownych surowców importowanych często poza kontrolą odnośnych służb.

Wymienione rośliny zawierające PAs nie powinny być wykorzystywane w lecznictwie.

Znaczenie i rola żeń-szenia we współczesnym leczeniu

Panax ginseng C.A. Meyer znany w Polsce pod nazwą żeń-szeń (w języku chińskim jin-shen lub gen-chen) jest byliną z rodzaju *Panax*, rodziny *Araliaceae*, należącej do rzędu *Umbellifloreae*. W rodzaju *Panax* opisano 14 różnych gatunków, spośród których najbardziej znanym i cenionym ze względu na właściwości terapeutyczne korzenia jest *Panax ginseng* C.A. Meyer. Oprócz tego gatunku stosuje się w leczeniu korzenie z dalszych pięciu przedstawicieli rodzaju *Panax*: *P. quinquefolium* L., *P. notoginseng* (Bruk.) F.M. Chen, *P. pseudoginseng* Wall. Subspecies *himalaicus*, *P. japonicus* C.A. Meyer, *P. vietnamiensis* Ha et Grushy. Wykazują one właściwości terapeutyczne zbliżone lecz słabsze od *P. ginseng* C.A. Meyer. Naturalne stanowiska tych roślin są rozprzestrzenione w południowo-wschodniej Azji oraz w Ameryce Północnej. Występuje w niższych partiach środkowych Himalajów, w północno-wschodnich Chinach, na Półwyspie Koreańskim, w Japonii oraz w Ameryce Północnej (1-6).

Panax ginseng C.A. Meyer występuje w stanie naturalnym w górskich liściasto-iglastych lasach północno-wschodnich Chin oraz w Korei, Japonii i północno-wschodniej Syberii. Odrasta co roku z kłącza o bardzo małej masie w stosunku do korzenia. Jest ciemniolubną, wieloletnią rośliną zielną, wysoką do 80 cm. Posiada łodygi wewnątrz puste, przeważnie pojedyncze, w części górnej z okółkiem 3-5 liści, rzadko więcej. Kwiatostanem jest baldach złożony z 15-20 drobnych zielonkawo-białych lub bladoróżowych obupłciowych kwiatów o słabym zapachu. Owocem jest pestkowiec, który zawiera dwa tarczowate nasiona o twardej białej pestce.

W warunkach naturalnych żeń-szeń rozwija się bardzo wolno, dopiero po 22 miesiącach od rozsiania nasiona kiełkują i pojawiają się nowe wschodzące rośliny.

W pierwszym roku życia żeń-szeń dorasta do 6-8 cm i wytwarza jeden trójpalczasty liść, ogonek tego liścia spełnia rolę łodygi. Następny liść powstaje w dalszych latach, a liść trzeci dopiero w dziesiątym roku życia rośliny (1-6).

Podobnie wolny jest przyrost masy korzeniowej w warunkach naturalnych. Masa korzeni roślin 1–5-letnich nie przekracza 1 g, a u roślin 20–25-letnich wynosi 20–25 g.

Ze względu na duże zapotrzebowanie na korzeń i powolny wzrost rośliny, zasoby naturalne żeń-szeń są aktualnie bardzo niewielkie. Obecnie dla celów użytkowych korzenia żeń-szenia uzyskuje się z upraw na plantacjach prowadzonych w Korei, Japonii, Chinach. W uprawach żeń-szeń rozwija się szybciej niż w warunkach naturalnych. Trzyletnie egzemplarze posiadają trzy liście, pięcioletnie cztery a czasem i więcej. Masa korzeni dochodzi po dwóch latach do 3–4 g, a po trzech do 6–20 g, a po czterech wynosi od 35 do 60 g, u roślin sześciolletnich od 30 do 200 g.

Na surowiec korzenie zbiera się z roślin 4–5-letnich lub z 10-letnich. Żeń-szeń kwitnie w połowie czerwca, owoce dojrzewają w połowie sierpnia. Nasiona zbiera się z roślin pięcioletnich i do wysiewu wybiera się dorodne i rozwinięte (1–6).

Z uwagi na duże zapotrzebowanie na korzeń żeń-szenia, przemysł biotechnologiczny w Japonii wytwarza biomasę tego surowca.

Korzeń żeń-szenia jest znany i stosowany w medycynie dalekiego Wschodu od około 4000 lat. W Chinach był cenionym lekiem uważanym za panaceum. Opisywano go w dziełach medycznych, określając mianem „rośliny królewskiej”, „cudem wszechświata”. Żeń-szeniem, także jego uprawą, zajmowały się dynastie cesarskie na czele z władcami Chin (1–6).

Do Europy żeń-szeń trafiał kilka razy. Uważa się, że po raz pierwszy ok. 1000 roku przybył wraz z podbijającymi Hiszpanię Arabami. Przywozili ten surowiec wielcy podróżnicy m.in. Marco Polo, a także przebywający na misjach jezuici. W XVI w. był znany wśród arystokracji i na dworze królewskim we Francji. Korzeń zawsze był ceniony i bardzo drogi. W 1710 r. zostały założone w Japonii pierwsze plantacje żeń-szenia. Liczne próby aklimatyzowania żeń-szenia w Europie nie powiodły się ze względu na specyficzne wymagania rośliny w zakresie warunków klimatycznych i glebowych. Aktualnie do Europy korzeń żeń-szenia jest sprowadzany z plantacji, głównie z Korei Południowej (1–6).

Aktywność farmakologiczna i lecznicza żeń-szenia, jak w przypadku każdego leku roślinnego, jest uwarunkowana przez obecne w surowcu związki chemiczne.

Korzeń żeń-szenia zawiera cały szereg związków naturalnych, spośród których za najważniejsze i warunkujące w istotnym stopniu działanie lecznicze uważa się zespół saponin triterpenowych tzw. ginsenozydów. Ponadto występują inne związki: seskwiterpeny, epoksyzdy poliacyetylenowe, peptoglikany, polisacharydy, aminokwasy, flawonoidy, kwasy tłuszczowe, które mogą uzupełniać działanie lecznicze ginsenozydów (1–6).

Ginsenozydy są głównie pochodnymi damaranu, tylko jeden z nich jest pochodną kwasu oleanolowego. Pochodne damaranu z kolei dzielą się na dwie grupy, pochodne 20(S)-protopanaksadiolu i 20(S)-protopanaksatriolu (1–6). Ze względu na obecność w cząsteczce centrów asymetrii, ginsenozydy są związkami chiralnymi. Można zakładać, że przeprowadzone znacznie szerzej niż dotychczas badania stereochemiczne ginsenozydów mogą

przynieść interesujące wyniki w zakresie poznania działania biologicznego poszczególnych stereoizomerów.

Z uwagi na charakter chemiczny ginsenozydów, które jak wszystkie saponiny są Q-glikozydami, niezmiernie ważna jest stabilizacja świeżo zebranego surowca.

Tradycyjne stabilizowanie surowca przeprowadza się przez ogrzewanie parą wodną w perforowanych kotłach w ciągu trzech godzin. W trakcie tak prowadzonej stabilizacji korzeń żeń-szenia zmienia barwę z białej na różową. Stwierdzono, że następuje degradacja niektórych ginsenozydów i w zespole tych połączeń pojawiają się produkty ich rozpadu w wysokiej temperaturze. W ten mimowolny sposób powstaje tzw. „żeń-szeń czerwony” stosowany w Azji jako pełnowartościowy surowiec leczniczy (1-6).

W Europie stabilizację przeprowadza się w sposób zachowawczy, przez liofilizację i wówczas nie następuje zmiana barwy surowca oraz nie ulegają zmianie jego składniki chemiczne (1-6).

Korzeń żeń-szenia należy do najbardziej znanych i najstarszych roślinnych surowców leczniczych (1-6).

W Chinach, na Dalekim Wschodzie żeń-szeń jest stosowany w celach leczniczych w różnej formie: w postaci wyciągów, jako składnik rosółów, zaparzany w formie herbaty, spożywany w postaci surowej. Istnieje szereg przepisów na przyjmowanie żeń-szenia.

W Europie, a także w Ameryce, korzeń tej rośliny jest przyjmowany w formie kapsułek, tabletek, jako tonik, które zawierają standaryzowany ekstrakt z surowca.

Liczne prace naukowe poświęcone żeń-szeniowi, w znacznej mierze dotyczące aktywności biologicznej, potwierdzają szeroki zakres działania leczniczego tej rośliny (1-6).

W wyniku przeprowadzonych badań toksykologicznych żeń-szenia obejmujących toksyczność ostrą, podostrą i przewlekłą nie stwierdzono żadnych objawów u badanych zwierząt (1-6). Nie stwierdzono także działania rakotwórczego, mutagennego i teratogenego korzenia żeń-szenia i wyodrębnionych z niego ginsenozydów (1-6).

Z dotychczasowych bardzo licznych badań wynika, że ginsenozydy wykazują zróżnicowaną, niekiedy przeciwstawną aktywność farmakologiczną. Pochodne protopanaksadiolu w niektórych przypadkach działają odmiennie niż pochodne protopanaksatriolu. Ilustruje to przykład pochodnej protopanaksadiolu, ginsenozydu Rb 1, który działa depresyjnie na OUN, w przeciwieństwie do pochodnej protopanaksadiolu ginsenozydu Rg 1, który pobudza OUN, zwiększa wydolność fizyczną i ruchową organizmu oraz działa immunomodulująco. Stwierdzono również, że pochodne protopanaksatriolu silniej blokują kanały wapniowe niż pochodne protopanaksadiolu (1-6). Podobne różnice występują w zakresie farmakokinetyki, np. przy podawaniu doustnym wykazano, że ginsenozyd Rg 1 zupełnie dobrze wchłania się w górnej części przewodu pokarmowego, podczas gdy Rb 1 wchłaniał się tylko w niewielkiej części. Przy podaniu dożylnym Rb 1 silnie wiąże się z białkiem, w rezultacie dłużej przebywa w surowicy i wydala się w dwóch fazach (1-6). Mechanizm działania żeń-szenia nie jest dobrze poznany, ciągle trwają w tym zakresie bada-

nia, uważa się m.in., że działanie tego surowca wiąże się ze zdolnością do usuwania wolnych rodników i natlenków lipidowych (1-6).

W oparciu o dotychczasowe badania farmakologiczne żeń-szenia można stwierdzić, że zwiększa on tolerancję na warunki niedotlenienia organizmu a także poprawia i wzmacnia wydolność fizyczną w niekorzystnych warunkach wilgotności i temperatury (1-6). Podobnie zapobiega i ułatwia regenerację organizmu poddanego napromieniowaniu promieniami gamma. Zwierzęta, którym przed i po napromieniowaniu podano preparaty z żeń-szenia wykazywały zmiany struktury białek nie tak daleko posunięte jak w grupie kontrolnej. Ponadto po pewnym czasie odbudowywały system odpornościowy porównywalny do występującego u zwierząt nie napromieniowanych. U zwierząt, którym podawano cyklofosamid preparaty żeń-szenia przywracały częściowo prawidłowe czynności komórek szpiku kostnego i produkcję limfocytów przez śledzionę (1-6).

Preparaty żeń-szenia obniżały skutki negatywnego działania alkoholu etylowego na organizm zwierzęcy. Obserwowano skrócenie czasu działania znieczulającego i czasu odtruwania organizmu (1-6). W dawkach średnich preparaty żeń-szenia wzmacniały aktywność dyhydrogenazy alkoholowej, a w dawkach większych hamowały aktywność tego enzymu. U zwierząt doświadczalnych, którym podawano żeń-szeń obserwowano zwiększone utlenianie etanolu w wątrobie oraz regenerację komórek wątrobowych. Preparaty żeń-szenia zapobiegały występowaniu w wątrobie zwierząt doświadczalnych zmian charakterystycznych dla wątroby alkoholika, jak przekrwienia, obrzęki, żółciowa pigmentacja (1-6). Poziom enzymów bilirubiny nie odbiegał od normy.

Wykazano również, że podawane preparaty żeń-szenia wydłużały czas przyjmowania morfiny bez występowania objawów uzależnienia, znosiły uzależnienie psychiczne nie zmniejszając typowego działania przeciwbólowego (1-6).

Ginsenozydy zwiększały tolerancję mięśnia sercowego na warunki niedotlenienia oraz powodowały ustępowanie skutków niedotlenienia, co m.in. wyrażało się przywracaniem prawidłowej aktywności dehydrogenazy mleczanowej i suksynylowej komórek mięśnia sercowego. Preparaty żeń-szenia wpływały korzystnie na ustępowanie martwicy mięśnia sercowego oraz zmniejszały nasilenie zmian degeneracyjnych serca związane ze starzeniem (1-6).

Żeń-szeń i jego przetwory oddziaływały korzystnie na komórki zwierzęce i ludzkie zwiększając w nich syntezę i akumulację białek. Podwyższały poziom białka i RNA, występował wzrost masy ciała i hamowanie wewnątrzkomórkowej degradacji białek (1-6). Ponadto silnie pobudzały układ przysadkowo-nadnerczowy. Ginsenozydy podane dootrzewnowo powodowały wzrost poziomu kortikosteronu i ACTH w osoczu (1-6).

Preparaty żeń-szenia pobudzały u zwierząt doświadczalnych tworzenie przeciwciał, wzrastała aktywność leukocytów i wytwarzanie interferonu przez śledzionę. Obserwowano obniżenie poziomu cholesterolu we krwi i wzrost frakcji HDL. Żeń-szeń obniżał również poziom cukru we krwi i według autorów amerykańskich może być pomocniczo stosowany w leczeniu cukrzycy pod warunkiem konsultacji z lekarzem (1-6).

W rezultacie badań farmakologicznych i klinicznych uważa się, że żeń-szeń i jego przetwory wykazują działania wzmacniające i regenerujące organizm w zakresie fizycznym i psychicznym w przypadku wyniszczenia przez przemęczenie, choroby i procesy starzenia. Wzrasta sprawność i wytrzymałość fizyczna i psychiczna, skraca się czas potrzebny na regenerację organizmu po zmęczeniu i wysiłku. Poprawia się kondycja organizmu, odporność na choroby, występuje ograniczenie degradacji organizmu m.in. starzenia się (1-6).

Ze względu na działanie żeń-szenia, zwiększające siły vitalne organizmu, sprawność fizyczną i psychiczną, niekiedy obserwuje się nadużywanie tego surowca. Food and Drug Administration umieszcza żeń-szeń na liście roślin i surowców najogólniej uważanych za bezpieczne (2). Jednak korzeń żeń-szenia i jego przetwory przyjmowane w wyższych dawkach niż lecznicze wykazuje niekorzystne działanie uboczne (2). Działanie to objawiać się może wystąpieniem biegunki, uczulenia, bezsenności oraz nadciśnienia tętniczego krwi lub wzmoczeniem już istniejącego nadciśnienia tętniczego (1-6). Dlatego w Stanach Zjednoczonych zaleca się stosowanie żeń-szenia i jego preparatów ściśle w dawkach leczniczych i w konsultacji z lekarzem (1-6). Żeń-szenia i jego przetworów nie powinny przyjmować kobiety w ciąży i karmiące piersią, dzieci, osoby cierpiące na bezsenność, alergie, na choroby tzw. gorączkowe, chorzy na astmę, rozedmę płuc, osoby z nadciśnieniem tętniczym krwi, chorzy z arytmia serca (1-6).

Dotychczas brak doniesień naukowych o szkodliwym lub ubocznym działaniu żeń-szenia lub jego przetworów stosowanych w dawkach leczniczych (1-7). Aktualnie za dawkę leczniczą korzenia żeń-szenia przyjmuje się 1-2 g korzenia na dobę lub 15-30 mg ginsenozydów w postaci przetworów w przeliczeniu na ginsenozyd Rg 1 (1-7). Jednak nawet gdyby w dawkach leczniczych wystąpiły objawy uboczne należy niezwłocznie przerwać przyjmowanie i udać się po poradę do lekarza.

Polskie farmakopee nie zamieszczały żeń-szenia, surowiec ten nie jest przewidziany także w FPV.

Ze względu na konieczność prawidłowego dawkowania bardzo ważna jest standaryzacja wprowadzanego do lecznictwa korzenia żeń-szenia i otrzymywanych z niego preparatów. Prawidłowa standaryzacja zapewnia właściwe dawkowanie, które warunkuje powtarzalność i skuteczność działania terapeutycznego.

W korzeniu żeń-szenia standaryzację przeprowadza się określając zawartość ginsenozydów. Początkowo stosowano różne metody analityczne, jak TLC połączone z fotokolorymetrią, fluorymetrią, ostatnio densytometrią. Stosowano DCCC oraz chromatografię gazową uprzednio sililowanych ginsenozydów (8-11). Jednak wszystkie te metody nie zapewniały dokładnych, powtarzalnych wyników (8-11)

Niewątpliwie dopiero zastosowanie HPLC umożliwiło dobre powtarzalne rozdziały i oznaczenie ilościowe ginsenozydów, a tym samym skuteczną standaryzację korzenia żeń-szenia i jego przetworów (8-11). HPLC do oznaczania ginsenozydów zastosowano w końcu lat 70. i od tego czasu, ciągle ulepszana, metoda ta jest z powodzeniem używana w badaniach naukowych i praktycznej standaryzacji żeń-szenia i jego przetworów (8-11).

W rozdziałach HPLC ginsenozydów stosuje się kolumny wypełnione ODS (faza odwrócona), elucję najczęściej gradientową z użyciem, często jako fazy ruchomej, mieszaniny cetonytryl-woda w różnych proporcjach, nierzadko z dodatkiem niewielkich ilości składnika nieorganicznego np. kwaśnego fosforanu potasu. W detekcji wykorzystuje się UV w zakresie 198-207 nm, najbardziej optymalny jest zakres 203 nm (8-11). Niewątpliwie detekcja UV stosowana w dalekim nadfiolecie z uwagi na dość ubogie w chromofory ginsenozydy wymaga bardzo dobrej jakości spektrometrów UV. W przeciwnym wypadku mają miejsce trudności w identyfikacji sygnałów ginsenozydów na chromatogramach HPLC.

Poza wykorzystaniem HPLC do oznaczeń w skali analitycznej, stosuje się także preparatywną HPLC do wyodrębniania ginsenozydów (8-11). W ten sposób Kanazawa i wsp. (9) wyodrębnili z korzeni żeń-szenia białego cztery wcześniej nie opisane acylowane kwasem malonowym ginsenozydy. Jako fazy stałej użyli szkła porowatego o powierzchni modyfikowanej resztami oktaacylowymi.

Natomiast sprawą otwartą pozostają badania ginsenozydów za pomocą chromatografii o wypełnieniach chiralnych. Użycie tej techniki chromatograficznej umożliwi poznanie stereochemii ginsenozydów i przyczyni się do bardziej ukierunkowanego i sprecyzowanego leczniczego zastosowania żeń-szenia i jego preparatów.

Piśmiennictwo

1. Li C.P., Li R.C., Am J. Chinese Med., 1, 249, 1971.
2. Michael Castleman, *The Healing Herbs*, Rodale Press, Emmaus, Pennsylvania 1991.
3. Hsu H.Y., Chen Y.P., Sheu S.J., Hsu C.H., Chen C.C., Chang H.C., *Chines Material Medica-A Concise Guide*, Modern Drug Press, Taipei 1985.
4. Lui J.H., Staba E.J., Nat. Prod., 43, 340, 1980.
5. Czikow P., Łaptiew J., *Rośliny lecznicze i bogate w witaminy*, PWRiL, Warszawa 1987.
6. Materiały Szkoleniowe Firmy Boeringer Ingelheim, Polska, *Ginsana 115. Pielęgnacja w harmonii z naturą*, Studio Sense, Wrocław 1995.
7. Bogusław Borkowski, Jerzy Lutomski, Elżbieta Skrzydlewska, Barbara Zygmunt, *Rośliny lecznicze w fitoterapii*, Instytut Roślin i Przetworów Zielarskich, Poznań 1994.
8. Kanazawa H., Nugata Y., Matsoushima Y., Tomoda M., Takai N., J. Chromatogr., 537, 469, 1991.
9. Kanazawa H., Nugata Y., Matsoushima Y., Tomoda M., Takai N., J. Chromatogr., 630, 408, 1993.
10. Wu-Chang Chuang, Shuenn-Jyi Shen, J. Chromatogr., 685, 243, 1994.
11. Man Ki Park, Jeong Hill Park, Sang Beom Hau, Young Genn Shin, Ji Ho Park, J. Chromatogr. 736, 77. 1996.

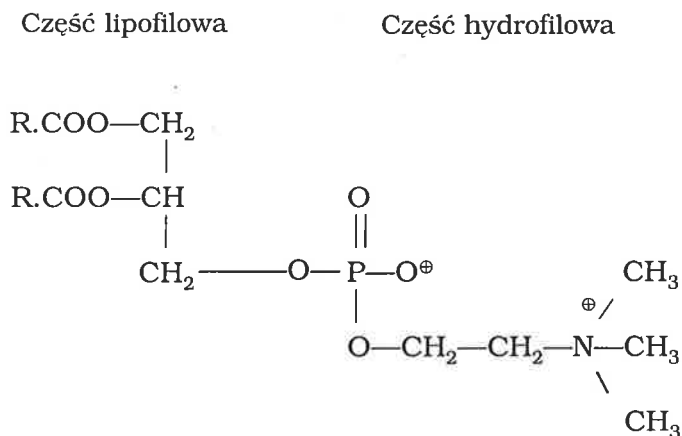
Liposomy i ich zastosowanie w lecznictwie

Liposomy są również określane jako pęcherzyki lipidowe, gdyż powłoki tych pęcherzyków są zbudowane z fosfolipidów. Spośród licznych fosfolipidów do przyrządzania liposomów jest używana fosfatydylocholina.

Fosfatydylocholina jest głównym składnikiem błon komórkowych, w których wraz z innymi składnikami tworzy tzw. podwójną warstwę lipidową otaczającą cytoplazmę komórki.

Aby przyrządzić liposomy wytwarza się w odpowiednich warunkach z fosfatydylocholiny i cholesterolu tzw. bimolekularną warstwę lipidową, z której pod wpływem np. oddziaływań mechanicznych powstają liposomy.

Molekuła fosfatydylocholiny (ryc. 1) jest zbudowana z jednej cząsteczki glicerolu, w którym grupy hydroksylowe przy węglu pierwszym i drugim są zestryfikowane resztami kwasów tłuszczowych. Grupa hydroksylowa przy węglu trzecim tworzy ester z kwasem fosforowym, którego jeden wodór jest podstawiony resztą choliny.

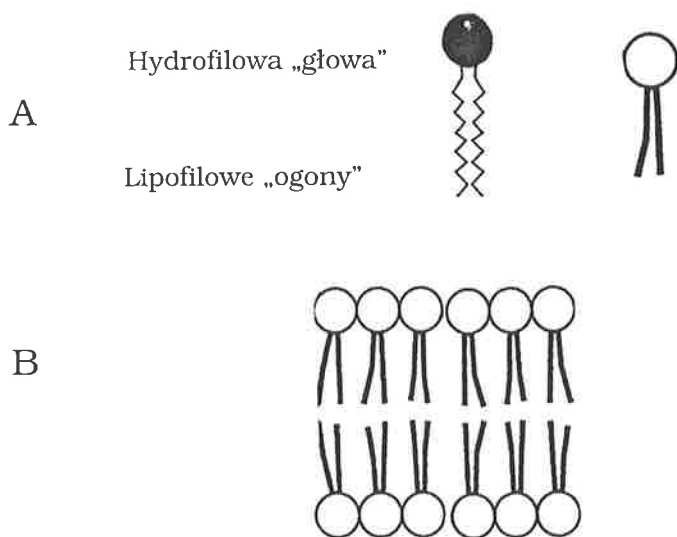


Ryc. 1. Budowa cząsteczki fosfatydylocholiny

R – reszty kwasów tłuszczowych

W cząsteczce fosfatydylocholiny możemy wydzielić część lipofilową i część hydrofilową. Część lipofilową tworzą dwie reszty kwasów tłuszczowych, część hydrofilową grupy estrowe przy glicerolu oraz reszta kwasu fosforowego wraz z choliną.

Fosfatydylocholiny są rozpuszczalne w wodzie, jednak nie tworzą w niej roztworu rzeczywistego. Ze względu na budowę ich cząsteczki tworzą w wodzie roztwór micelarny. Na ryc. 2 przedstawiono mechanizm tworzenia miceli przez fosfatydylocholinę.



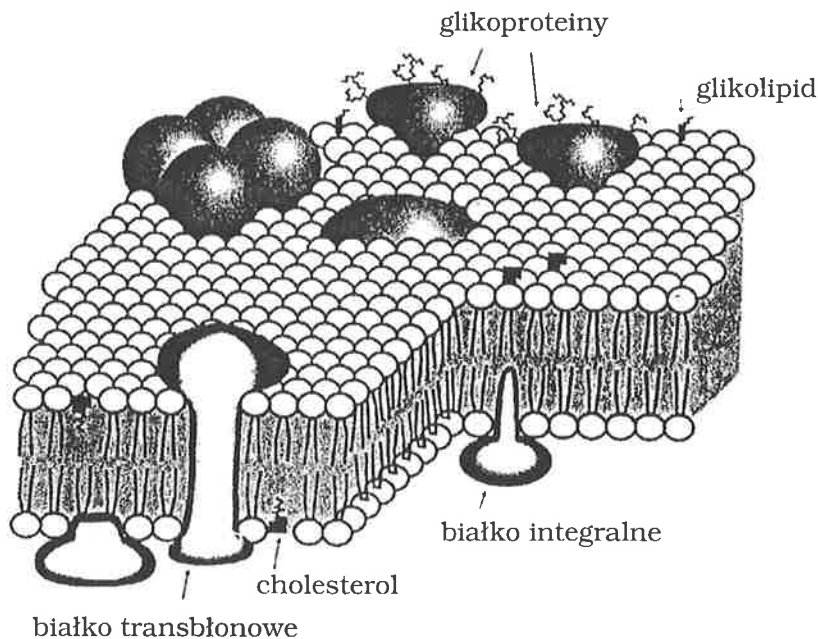
Ryc. 2. Uproszczony model cząsteczki fosfatydylocholiny (A) i schemat budowy miceli laminarnej (B)

Jeżeli, jak to pokazano na ryc. 2 (A), przedstawimy część lipofilową utworzoną przez reszty łańcuchów kwasów tłuszczowych schematycznie w postaci wężyka, a jeszcze lepiej ze względów praktycznych w postaci kresek, a część hydrofilową w postaci kółek, otrzymamy uproszczony schemat budowy cząsteczki fosfatydylocholiny przedstawioną na ryc. 2 (A).

Komponenty hydrofilowe w fosfatydylocholinie ulegają hydratacji wiążąc cząsteczki wody na zasadzie wiązań wodorowych, w wyniku tego tworzy się tzw. „głowa” hydrofilowa.

Reszty kwasów tłuszczowych, ze względu na swe właściwości lipofilowe nie wykazuje powinowactwa do wody. Odpychane przez wodę grupują się w środowisku wodnym w postaci podwójnej warstwy lipidowej tworząc laminarną micelę. Na ryc. 2 (B) przedstawiono schematyczny przekrój poprzeczny takiej miceli.

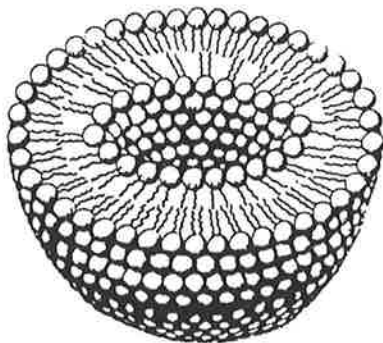
Podwójna warstwa lipidowa jest również nazywana warstwą palisadową lub bimolekularną warstwą lipidową i jest otoczona dwoma warstwami hydrofilowymi. Micele laminarne mają tendencję do łączenia się w micelle wielowarstwowe przez wzajemne przyciąganie się grup hydrofilowych. Budowa miceli laminarnej jest analogiczna do budowy błony komórkowej. Dla porównania na ryc. 3 przedstawiono jej uproszczony schemat.



Ryc. 3. Schemat budowy błony komórkowej. Analogiczną strukturę tworzy rozpuszczona w wodzie fosfatydylocholina

Ze względu na podobieństwo budowy liposomów do budowy błon komórkowych zrodziło się zainteresowanie tymi strukturami jako nośnikami substancji leczniczych. Przez zastosowanie liposomów spodziewano się uzyskania tzw. celowanego działania leku. Spodziewano się, że ze względu na analogiczną ich budowę do błony komórkowej uda się je wykorzystać jako nośniki leków przeciwnowotworowych. Liposom absorbując się w tkance nowotworowej uwalniałby lek tylko w miejscu działania, co pozwoliłoby chronić zdrowe tkanki przed niepożądanymi działaniami leków cytostatycznych.

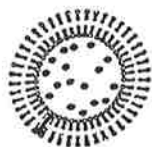
Dotychczas opracowano szereg metod otrzymywania liposomów. Jedną z nich polega na rozpuszczeniu fosfatydylocholiny i cholesterolu w rozpuszczalniku organicznym. Rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem a fosfatydylocholina i cholesterol tworzą na ściankach kolby okrągłodennej wielowarstwowy film zbudowany z podwójnych warstw lipidowych. Po wprowadzeniu do kolby wody i mechanicznym wstrząsaniu film ten ulega uwodnieniu i rozerwaniu na mniejsze fragmenty. Z tych fragmentów tworzą się spontanicznie struktury kuliste w postaci pęcherzyków, których błona jest utworzona z jednej lub kilku podwójnych warstw lipidowych. Wnętrze tego pęcherzyka jest wypełnione wodą. Przekrój poprzeczny jednowarstwowego pęcherzyka stanowiącego liposom przedstawia ryc. 4.



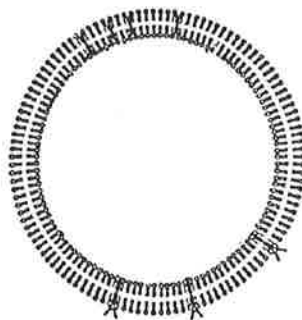
Ryc. 4. Przekrój poprzeczny przez liposom zbudowany z jednej podwójnej warstwy lipidowej

W zależności od zastosowanej metody otrzymywania liposomów można otrzymać liposomy o różnej wielkości i różnej liczbie podwójnych warstw lipidowych.

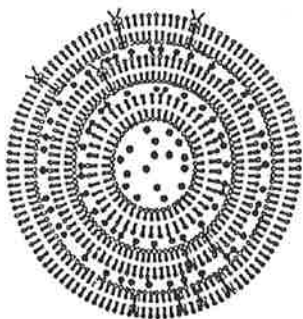
Ze względów praktycznych liposomy dzieli się na 3 podstawowe grupy przedstawione na ryc. 5



Liposomy SUV



Liposomy LUV



Liposomy MLV

Ryc. 5. Nomenklatura liposomów w zależności od ich budowy: • substancja hydrofilowa; — substancja lipofilowa; — substancja amfifilowa

- SUV – small unilamellar vesicles, małe jednowarstwowe pęcherzyki o rozmiarach od 25 do 100 nm,
- LUV – large unilamellar vesicles, jednowarstwowe pęcherzyki o rozmiarach od 100 do 2000 nm,
- MLV – multilamellar large vesicles, duże wielowarstwowe pęcherzyki o rozmiarach 500 do 10 000 nm.

W literaturze są jeszcze wyróżniane liposomy o pośredniej budowie od wymienionych jak i o budowie bardziej złożonej np. małe liposomy zamknięte w dużym liposomie.

W liposomach można zamykać różne substancje lecznicze. Substancje lecznicze rozpuszczalne w wodzie można zamknąć w wypełnionym wodą ich wnętrzu a w dużych wielowarstwowych liposomach nawet między poszczególnymi podwójnymi warstwami lipidowymi. Substancję łatwo rozpuszczalną w wodzie rozpuszcza się w fazie dyspergującej, w której następuje formowanie się liposomów. Jednak w liposomach zostaje zamknięta tylko część substancji leczniczej z tego roztworu. Nie związaną jej część, która nie została otoczona przez podwójną warstwę lipidową usuwa się z fazy dyspergującej np. przez dializę lub chromatografię żelową.

Substancję leczniczą rozpuszczalną w wodzie można również zakapsułkować do wodnego wnętrza uprzednio przygotowanych liposomów. Wprowadza się ją na zasadzie dyfuzji przez podwójną warstwę lipidową. Warstwa ta jest jednak nieprzepuszczalna dla tych substancji oraz substancji zjonizowanych. W tym celu zwiększa się przejściowo przepuszczalność podwójnej błony lipidowej np. za pomocą ultradźwięków lub pod wpływem szoku termicznego. Substancje lecznicze o właściwościach lipofilowych trudno rozpuszczalnych w wodzie oraz o właściwościach amfifilowych ulegają rozpuszczeniu w warstwie palisadowej miceli laminarnej liposomu. Lipofilową lub amfifilową substancję leczniczą można wprowadzić do liposomów w czasie ich otrzymywania rozpuszczając je wraz z fosfatydylochololną i cholesterolem bezpośrednio w rozpuszczalniku organicznym. W czasie odparowywania rozpuszczalnika następuje rozpuszczenie substancji leczniczej w podwójnej warstwie lipidowej. Na ryc. 5 widać rozmieszczenie substancji leczniczych w liposomach.

Liposomy podane doustnie ulegają strawieniu, gdyż fosfatydylochololna występuje w wielu produktach spożywczych. Stwierdzono doświadczalnie na zwierzętach, że liposomy podane doustnie mogą wpływać na wchłanianie niektórych leków. Tłumaczy się to wpływem fosfatydylochololny jako substancji powierzchniowoczynnej na poprawę wchłaniania. Wykazano również na szczurach wchłanianie insuliny z przewodu pokarmowego. Ta metoda podania insuliny nie znalazła jednak praktycznego zastosowania.

Liposomy wykorzystuje się obecnie w lekach dermatologicznych. Jednak nie ulegają one wchłanianiu przez warstwę rogową naskórka. Wykazano to przy użyciu mikroskopu elektronowego na tzw. złamie zamrożeniowym.

Stwierdzono, że po naniesieniu wodnej zawiesiny liposomów na skórę i po odparowaniu wody tworzy się na niej warstwa lipidowa złożona ze składników budowy liposomów, to jest z fosfatydylochololny i cholesterolu. Przez warstwę rogową naskórka dyfundują wte-

dy wolne cząsteczki fosfatydylocholiny, które rozluźniają tę warstwę i wpływają na zwiększenie wiązania wody przez fosfolipidy przestrzeni między komórkowych. Warstwa fosfolipidów na skórze wywiera efekt okluzyjny przez co zmniejsza się parowanie wody. Zatrzymywana woda powoduje rozpułchnienie warstwy rogowej, wpływa to na wzrost jej przepuszczalności dla substancji leczniczych. Określa się to jako zmniejszenie oporu dyfuzyjnego warstwy rogowej naskórka.

Pod wpływem liposomów stwierdzono również wchłanianie substancji leczniczych o dużych cząsteczkach, które w innych warunkach nie penetrują przez zrogowaciały nabłonek.

Liposomy znalazły przede wszystkim zastosowanie do podawania leków na drodze parenteralnej.

Wyróżniono na tej drodze podania trzy podstawowe mechanizmy absorpcji liposomów przez komórki.

Absorpcja na zasadzie asocjacji polega na połączeniu się zewnętrznej warstwy liposomu z błoną komórkową. Przy tym mechanizmie absorpcji liposom nie przenika błony komórkowej. Przy czym asocjacja może być swoista lub nieswoista. Asocjacja nieswoista polega na łączeniu się liposomu z błoną komórkową na zasadzie sił elektrostatycznych lub wspólnych właściwości lipofilowych liposomu i błony komórkowej. Liposomy łączą się łatwiej z błonami komórkowymi o podobnym składzie kwasów tłuszczowych występujących w fosfatydylocholinie tworzącej podwójną warstwę lipidową liposomu.

Asocjacja swoista występuje wtedy gdy do podwójnej warstwy liposomu zostaną wbudowane specyficzne receptory jak np. przeciwciała. Pozwala to kierować liposom do określonej tkanki z czym wiąże się uzyskanie celowanego działania substancji leczniczej w określonym organie lub tkance.

Absorpcja na zasadzie fuzji polega na zespoleniu się zewnętrznej podwójnej warstwy lipidowej liposomu z błoną komórkową. Liposom pomniejszony o jedną podwójną warstwę lipidową wnika do komórki.

Wyróżniono również absorpcję na zasadzie endocytozy. Polega ona na tym, że błona komórkowa otacza liposom, który następnie przenika błonę komórkową. Wnikający liposom zostaje przejęty przez lizosomy komórkowe. Pod wpływem enzymów występujących w lizosomach substancja lecznicza zostaje uwolniona do cytoplazmy komórki.

Mimo wieloletnich badań i publikacji wielu prac na temat liposomów, nie znalazły one takiego szerokiego zastosowania jakiego się spodziewano. Ich wykorzystania w lecznictwie spodziewano się przede wszystkim dzięki analogicznej budowie otoczki pęcherzyków liposomowych i błony komórkowej. Wprowadzenie liposomów do leczenia napotkało na szereg trudności. Przede wszystkim trudną barierą do pokonania były trwałość liposomów.

Siły wiążące poszczególne składniki podwójnej warstwy lipidowej są wiązaniami typu słabego. Między komponentami lipidowymi występują przede wszystkim siły Van der Waalsa, między komponentami hydrofilowymi głównie wiązania wodorowe. Podwójna war-

stwa lipidowa tworząca pęcherzyk liposomowy, podobnie jak błona komórkowa, jest układem dynamicznym. Składniki jej budowy pozostają w ciągłym ruchu i zmieniają swe położenie nie tylko w danej warstwie ale również mogą się wymieniać między warstwami.

Liposomy w zawiesinie mogą między sobą oddziaływać. W wyniku ich łączenia się ulegają zmianie rozmiary liposomów, mogą powstawać liposomy wielowarstwowe.

Fosfatydylocholina zawiera nienasycone kwasy tłuszczowe ulegające łatwo utlenieniu. Trwałość pod względem chemicznym stanowi poważny problem w zastosowaniu liposomów w lecznictwie i kosmetyce.

Mimo tych trudności w badaniach nad zastosowaniem liposomów praktyczne zastosowanie znalazło jedynie kilka preparatów.

W Europie jako pierwsza wprowadziła na rynek szwajcarski firma Cilag w 1988 r. liposomowy preparat do użytku zewnętrznego z ekoekonazolem, pod nazwą Pevaryl®-Lipogel.

Następny dermatologiczny preparat liposomowy pojawił się w 1993 r., były to Hepa-plus® 30 Emulgel, Hematum® Creme, Epaxal-Berna.

Preparat liposomowy do podania parenteralnego pod nazwą AmBisone® jest znany od 1991 r., a następnie pojawiły się w 1995 r. jak DaunoXome®, Doxil® oraz Abelcet®.

W preparacie dermatologicznym Pevaryl®-Lipogel ekonazol jest rozmieszczony w podwójnej warstwie lipidowej liposomów. Substancja lecznicza wykazuje z tego preparatu około dwukrotnie większą zdolność wnikania do skóry niż z odpowiedniej maści emulsyjnej.

Preparat Heparin Pur® jest wodnoetanolową zawiesiną liposomów sporządzonych z lecytyny sojowej służącej jako nośnik heparyny.

Po rozpyleniu preparatu na skórze i odparowaniu etanolu, liposomy tworzą na niej strukturę analogiczną do izożelu złożoną z lameli membran z fosfatydylocholinowych. Pod wpływem preparatu liposomowego stwierdzono znaczną poprawę mikrocyrkulacji przypisywaną głębszej penetracji heparyny do skóry w porównaniu do odpowiednich żeli z heparyną.

Warstwa liposomowa na skórze wywiera działanie okluzyjne co sprzyja lepszej hydratacji zrogowaciałego naskórka, a resztki nie odparowanego alkoholu działają jako promotor wchłaniania. Tym czynnikom przypisuje się możliwość penetracji przez warstwę rógową skóry agregatów lecytynowo-heparynowych.

Podany mechanizm wchłaniania ma miejsce w przypadku innych dermatologicznych preparatów liposomowych, gdyż liposomy nie wchłaniają się przez zrogowaciałą warstwę naskórka.

Liposomy podane na drodze parenteralnej ulegają w ciągu kilku minut wychwytowi przez system siateczkowo-śródbłonkowy wątroby i śledziony. Jest to spowodowane adsorpcją na ich powierzchni białek osoczowych tzw. opsonin. Takie liposomy są wtedy rozpoznawane przez makrofagi tkankowe jako ciało obce i wychwytywane. Aby zapobiec wychwytowi liposomów przez system siateczkowo-śródbłonkowy należy ich powierzchnię zmodyfikować aby była nierozpoznawalna w organizmie jako ciało obce. Jedną z metod

jest osadzenie na ich powierzchni polietylenoglikolu o masie cząsteczkowej 2000 (PEG 2000). Polimer ten poprzez końcową grupę alkoholową łączy się kowaaleencyjnie z fosfolipidami. Uzyskuje się w ten sposób tzw. stabilizację sferyczną liposomów, co chroni je przed natychmiastowym wychwytywaniem przez wątrobę i śledzionę.

Liposomy w osoczu są również destabilizowane przez lipoproteiny plazmowe. Lipoproteiny wymieniają się łatwo z fosfatydylocholiną z podwójnej warstwy lipidowej liposomu, zmniejszając jej stabilność. Temu procesowi zapobiega się przez dodatek cholesterolu jako substancji stabilizującej podwójną warstwę lipidową liposomu.

Przykładem tak stabilizowanych liposomów jest preparat DaunoXome[®] zawierający w 25 ml koncentratu chlorowodorek daunorubicyny odpowiadający 50 mg zasady tego antybiotyku antracyklinowego.

Podwójna warstwa lipidowa tych liposomów jest zbudowana z fosfatydylocholiny i cholesterolu w stosunku molowym jak 2 : 1. Koncentrat dysperguje się w buforze o pH 4,5–6,5 i podaje dożylnie w ciągu 30–60 min.

Lek znajduje zastosowanie w AIDS w leczeniu późnego stadium nowotworu Kaposiego.

W nowopowstałych naczyńkach włosowatych nowotworu z powodu jego szybkiego wzrostu między komórkami nabłonka powstają pory. Liposomy o średnicy do 40 nm dostają się do tych porów i dalej do jego tkanki. Uwolniona w komórce daunorubicyna hamuje jej proliferację.

Biologiczny okres półtrwania iniekcji daunorubicyny wynosi około 1 godz. a podanej w liposomach wynosi 6 godz. Lek podany w liposomach osiąga w osoczu około 100 krotnie większe stężenie niż po podaniu w roztworze wodnym. W osoczu substancja lecznicza pozostaje zamknięta w liposomach i ulega nieznacznej adsorpcji w innych tkankach, dzięki temu minimalizuje się jej działanie kardiotoksyczne.

Daleko zaawansowane są również badania nad podawaniem doksorubicyny w liposomach. Również w tym wypadku uzyskano istotne obniżenie kardiotoksycznego działania preparatu liposomowego w porównaniu do preparatów konwencjonalnych a zwiększone działanie przeciwnowotworowe.

Amfoterycyna B wykazuje między innymi niepożądane działania nefrotoksyczne. Podana w postaci zawiesiny liposomowej o średnicy liposomów poniżej 100 nm wykazuje biologiczny okres półtrwania około 30 godz. Preparat pod nazwą AmBisone[®] jest stosowany w zakażeniach grzybiczych szczególnie przy osłabionym systemie odpornościowym. Wykazuje dużą skuteczność przeciwgrzybiczą a jego działanie tłumaczy się integracją liposomów z komórkami grzyba dzięki powinowactwu składników liposomów do ergosterolu występującego w jego komórkach.

Tylko nieznaczna część antybiotyku ulega adsorpcji w wątrobie i śledzionie, mimo że liposomy krążą długo w krwioobiegu. Amfoterycyna B w tych liposomach jest związana na zasadzie przeciwnych ładunków z fosfatydyloglicerolem jako składnika podwójnej warstwy lipidowej. Zastosowanie uwodornionej fosfatydylocholiny sojowej zapobiega wiązaniu

opsonin na powierzchni liposomów a dodatek cholesterolu zapobiega ich destrukcji przez fosfolipidy osoczowe.

Preparat AmBisone[®] jest podawany w postaci kroplówki w ciągu 30-60 min.

Znane są również preparaty na bazie liposomów do celów kosmetyczno-leczniczych np. do stosowania przy łupieżu.

O rozwoju badań nad zastosowaniem liposomów świadczą liczne publikacje oraz patenty.

Produkcja parenteralnych preparatów liposomowych na skalę przemysłową nastęcza szereg problemów. Jałowość preparatów iniekcyjnych uzyskuje się poprzez odpowiednie jałowe postępowanie. Żeby zapobiec obecności pyrogenów w preparacie liposomowym należy użyć wolnej od endotoksyn bakteryjnych fosfatydylocholiny. Pyrogeny z fosfatydylocholiny usuwa się za pomocą adsorbentów lub filtrację po uprzednim jej rozpuszczeniu w alkoholu i następnym jej oddestylowaniu w warunkach beztlenowych.

Dla każdej substancji leczniczej trzeba indywidualnie opracować metody jej zakapsułkowania w liposomach.

Mimo szeregu trudności napotykanvch przy opracowywaniu nowych liposomalnych preparatów leczniczych, badania te trwają i należy się spodziewać pojawienia nowych specyfików.

SPIS TREŚCI

Ryszarda Żabska

Etiologia miażdżycy. Leki stosowane w leczeniu
zaburzeń przemiany lipidów. Zapobieganie miażdżycy 5

Halina Rządkowska-Bodalska

Alkaloidy pirolizydynowe i ich występowanie w surowcach
roślinnych 21

Wojciech Cisowski

Znaczenie i rola żeń-szenia we współczesnym lecznictwie 31

Aleksander A. Kubis

Liposomy i ich zastosowanie w lecznictwie 37

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne „HYGEA” S.A. -

-kim jesteśmy...

Jesteśmy hurtownią aptekarską powstałą dzięki woli aptekarzy terenu Dolnego Śląska. Skupiamy wokół siebie 272 akcjonariuszy, farmaceutów naszego regionu.

Firma powstała w 1993 roku sukcesywnie zwiększając ilość odbiorców. Obecnie obsługujemy apteki wrocławskie oraz z terenu: od Zgorzelca przez Jelenią Górę, Wałbrzych, Kłodzko, Nysę, Opole, Leszno, Głogów do Legnicy.

HYGEA S.A. jest udziałowcem APOFARM GROUP - hurtowni zrzeszającej wszystkie hurtownie aptekarskie całego kraju.

Oferujemy szeroki asortyment towarów w postaci:

- leków krajowych i zagranicznych (oferta zawiera ponad 7.000 pozycji)
 - parafarmaceutyki
 - środki sanitarno-higieniczne
 - środki służące do pielęgnacji zdrowia
 - środki psychotropowe i narkotyki
 - atestowane zioła
 - szczepionki
 - drobny sprzęt medyczny
- zapewniając miłą i fachową obsługę.

- Hurtownia pracuje od poniedziałku do piątku w godzinach **od 7.30 do 21.30**
w soboty od 7.30 do 15.30, w niedziele od 14.00 do 20.00
- Zamówienia przyjmowane są telefonicznie pod nr tel.: 354-64-64, faxem 354-45-99, lub modemem
- Hurtownia posiada bezpłatną III INFOLINIĘ !!!
- Faktury i oferty przekazujemy na dyskietkach w formatach: MALICKI, KAMSOFT, INFO-VIDE, FARM-SOFT, TRADIS.
- Od marca 1999 r. funkcjonuje Dział Informacji o Leku pod nr tel.: 359-11-22
- Promocja szczepionek i surowic - telefon: 359-11-32
- W celu uatrakcyjnienia sprzedaży wprowadzamy szereg konkursów oraz oferujemy dogodne terminy płatności i rabaty
- Gwarantujemy własny transport na całym terenie objętym naszym działaniem.

Serdecznie zapraszamy do współpracy



**HURTOWNIA FARMACEUTYCZNA
HYGEA S.A.**

53-658 Wrocław, ul. Długa 16a