

Roczniki Naukowe Wrocławskiego Oddziału PTFarm



☛ Zeszyt nr 8 ☛

**Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne
Oddział Wrocławski**

**Roczniki Naukowe
Wrocławskiego Oddziału
PTFarm**

**NR 7
2001**

Wrocław 2003

Nakładem Wrocławskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego

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

PTFarm. Oddział Wrocławski

Copyright by PTFarm Oddział Wrocławski

ISSN 1509-5517

Nakład: 1200 egz.

Wydawca:
PTFarm Oddział Wrocławski

Realizacja wydania na zlecenie PTFarm:
BWR Opal Borowski, Niewiadomski tel. 0501 403 272, 0501 151 684

Wrocławski Oddział
Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego

Lasy deszczowe źródłem roślin leczniczych

Lasy deszczowe są lasami nizinnych obszarów strefy równikowej, w których suma rocznych opadów przekracza 2 tysiące mm. Jednym z państw znajdującym się w ich obszarze jest Belize - kraj położony na południowym wschodzie Półwyspu Jukatan, na karaibskim wybrzeżu przesmyku środkowoamerykańskiego. Połowa kraju pokryta jest gęstą dżunglą, reszta to ziemie uprawne. Na zachodzie wznoszą się Góry Maya na wysokość około 1000 m n.p.m. Trzydzieści kilometrów od brzegu znajduje się druga co do wielkości rafa koralowa na świecie. Pierwszymi mieszkańcami Belize byli m.in. Majowie. Belize było częścią wielkiego imperium Majów, które rozciągało się przez Gwatemalę, południowy Meksyk oraz częściowo Honduras i Salwador.

Bogactwo flory stanowiło od dawna źródło roślin leczniczych dla ludzi zamieszkujących ten region i do tej pory surowce pochodzenia naturalnego są wykorzystywane, z dużym powodzeniem, w leczeniu licznych schorzeń.

Tradycyjna medycyna Majów obejmowała takie elementy, jak: diagnozę, na którą składała się historia choroby, pomiar pulsu, analiza marzeń sennych oraz leczenie, w skład którego wchodziła modlitwa, rośliny lecznicze, kąpiele, masaże oraz dieta.

Jednym z ostatnich tradycyjnych uzdrowicieli spośród Majów był Don Eljio, który swą wiedzę przekazał dr Rosicie Arvigo. Pod jej nadzorem rozwinęła się ukierunkowana obserwacja roślin leczniczych lasów deszczowych. Zaczęto również badać we współpracy z ośrodkami naukowymi w USA skład chemiczny zbieranych ze stanu naturalnego roślin oraz określić ich działania leczniczego. W wielu przypadkach uzyskane wyniki potwierdziły trafność stosowania surowców leczniczych przez pierwotnych mieszkańców Belize.

Prelegent - prof. Norbert Pilewski, wykładowca na Duquesne University w Mylan School of Pharmacy (USA) - podzielił się swoimi osobistymi wrażeniami z licznych podróży do lasów deszczowych Belize oraz ze spotkań z dr Rositą Arvigo wzbogacając swoją wypowiedź licznymi przezroczami.

Oto kilka przykładów roślin leczniczych najczęściej spotykanych w tradycyjnym lecnictwie Majów.

Jedną z roślin występujących w lasach deszczowych jest *Pimenta dioica* Mer. - korzenник lekarski z rodziny *Myrtaceae*. Owoce suszone zwane angielskim zieleń zawierają do 2 do 5% olejku eterycznego, którego głównym składnikiem jest eugenol. Poza nim występuje eter metylowy eugenolu, eucalyptol i α -felandren. Stosowane są w zaburzeniach trawienia, w reumatyzmie, neuralgiach oraz jako *carminativum*.



Pimenta dioica Mer.

Brusera simaruba (L.) Sergeant z rodziny *Bruseraceae* jest drzewem dorastającym do 25 metrów wysokości z charakterystyczną czerwoną korą. Liście są długości 5-12 cm, a owoce kształtu kulistego około 8 mm długie. Wyciąg wodny z kory stosowany może być zewnętrznie przy takich schorzeniach skóry, jak wysypka, oparzenia słoneczne, a także wewnętrznie przy przeziębieniu, gorączce, grypie czy przy infekcjach dróg moczowych.



Brusera simaruba (L.) Segeant

Piper amalago L. - *Piperaceae* - jest krzewem wysokim na około 2 m. Owoce różnią się od pieprzu czarnego tylko wielkością - są mniejsze. Liście i korzenie są używane w postaci wywaru w leczeniu owrzodzeń skóry oraz jako środek napotny.

Chiococca alba Hitche., rodzina *Rubiaceae*, jest gatunkiem powszechnie występującym w Ameryce Środkowej. Dostarcza takich surowców leczniczych, jak kora, liście oraz korzenie o cennych właściwościach przeciwzapalnych i jest wykorzystywana m.in. w leczeniu zapalenia krtani, bronchicie, reumatyzmie. Przez Majów zwana „myślące ziele”, ponieważ stosowano ją w leczeniu szeregu chorób o nieustalonej przyczynie.



Chiococca alba Hitache

Olej z rącznika pospolitego - *Ricinus communis* L., *Euphorbiaceae* - jest powszechnie znany jako środek przeczyszczający od bardzo dawna. Jednak w tradycyjnej medycynie Majów surowcem są również liście, które zgniecione stosowane są na rany w formie okładów.



Ricinus communis L.

Neurolena lobata R. z rodziny *Compositae*, przez Majów zwana Kayabim, jest jedną z najbardziej popularnych roślin, szczególnie wśród podróżników odwiedzających Amerykę Środkową. Jest to roślina wieloletnia, dorastająca do około trzech metrów o kwiatach jasno żółtych. Szeroki zakres działania leczniczego uwarunkowany jest obecnością takich związków, jak seskwiterpeny i flawonoidy. Powszechnie stosowana jest w leczeniu pasożytów przewodu pokarmowego, malarii, grzybic, amebiozy.

Poza wyżej wymienionymi roślinami prof. Pilewski omówił także takie gatunki, jak *Hamelia pantes*, *sansevieria trifasciata*, *Strychnos panamensis*, *Opuntia cochenillifera*, *Hibiscus rosa-sinesis*, *Kalanchoe pinnata*, *Theobroma cacao*, *Swietenia macrophylla* i *Smilax Belisiensis*.

Opracował na podstawie wykładu
dr Adam Kowalczyk

Problemy zdrowotne związane z obecnością w żywności zanieczyszczeń i substancji dodatkowych

Z codziennie spożywanymi produktami żywnościowymi oprócz składników odżywczych: białek, tłuszczów, węglowodanów, witamin i soli mineralnych, dostają się do organizmu człowieka:

- chorobotwórcze i niechorobotwórcze mikroorganizmy,
- naturalne substancje antyodżywcze i toksyczne,
- zanieczyszczenia chemiczne środowiskowe i techniczne,
- substancje chemiczne naturalne i syntetyczne celowo dodawane do żywności.

Dwie ostatnie grupy substancji chemicznych nazywanych obcymi stanowią najistotniejszy problem w staraniach zapewnienia produkowanej żywności wysokiej jakości zdrowotnej.

Pod pojęciem jakości zdrowotnej żywności we współczesnej nauce o żywności i żywieniu człowieka, a także w obowiązującym ustawodawstwie żywnościowym rozumie się:

- wartość energetyczną i odżywczą produktów żywnościowych,
- brak lub możliwie niską zawartość substancji obcych, zanieczyszczeń mechanicznych, mikrobiologicznych i radiacyjnych (1,2,3).

Źródłem chemicznych zanieczyszczeń najczęściej wykrywanych w wielu produktach żywnościowych są:

1. Substancje chemiczne wchłonięte z zanieczyszczonego środowiska przez organizmy roślinne i zwierzęce.
2. Pozostałości nawozów mineralnych i preparatów stosowanych do ochrony roślin.
3. Substancje chemiczne stosowane w hodowli i lecznictwie zwierząt oraz produkcji pasz.
4. Substancje chemiczne dostające się do żywności podczas procesów technologicznych.
5. Substancje chemiczne migrujące ze sprzętów, naczyń i opakowań.
6. Substancje wytworzone w żywności w wyniku obecności drobnoustrojów oraz przez grzyby i pleśnie.

Najgroźniejsze dla zdrowia zanieczyszczenia żywności stanowią:

1. Metale ciężkie Pb, Cd, Hg;
2. Azotany, azotyny, nitrozoaminy;
3. Mikotoksyny;
4. Pestycydy (pozostałości insektycydów, herbicydów, fungicydów);

5. Wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (WWA);
6. Chlorowane fenyle (PCB i PCT);
7. Pozostałości antybiotyków, sulfonamidów i leków hormonalnych i innych leków weterynaryjnych;
8. Składniki opakowań i tworzyw sztucznych (PCV, substancje stabilizujące i zmiękczone);
9. Pozostałości środków myjących (jodofory, mydła inwertowane);
10. Radionuklidy (4).

Metale ciężkie - Pb, Cd, Hg do produktów żywnościowych dostają się z:

- zanieczyszczonego środowiska: gleby, wody, powietrza (odpady przemysłowe, ścieki komunalne, motoryzacja),
- naczyń, aparatury i urządzeń technologicznych,
- zanieczyszczeń substancji dodatkowych.

Metale Pb, Cd, Hg, bezwzględnie szkodliwe dla człowieka, zanieczyszczają głównie żywność pochodzenia roślinnego: warzywa, owoce oraz pasze roślinne. Wspólną ich cechą jest zdolność kumulacji w organizmie ludzkim, długi okres biologicznego półtrwania i związana z tym chroniczna toksyczność. Zbadano, że rośliny wyższe są mniej niż inne odporne na podwyższone stężenia tych pierwiastków, ale mimo to mogą kumulować i utrzymywać się przy życiu na glebach zanieczyszczonych metalami. Główną przyczyną toksyczności metali ciężkich jest zakłócenie w organizmach równowagi chemicznej, będącej podstawowym warunkiem prawidłowego wzrostu i rozwoju. Interakcje pomiędzy różnymi pierwiastkami odgrywają prawdopodobnie zasadniczą rolę zarówno w powstawaniu niedoborów pierwiastków niezbędnych, jak i nasileniu się toksycznego działania na organizm (5). Toksyczne działanie ołowiu objawia się zaburzeniami w funkcjonowaniu: wątroby, przewodu pokarmowego, układu krwiotwórczego oraz ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. Rtęć w dawkach toksycznych powoduje głównie patologiczne zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym, a związki kadmu wykazują działanie rakotwórcze, embriotoksyczne i mutagenne.

W Zarządzeniu MZ i OS z 1993 roku określono dopuszczalne ilości zanieczyszczeń metalami różnorodnych środków spożywczych oraz dopuszczalne ilości zanieczyszczeń żywności w procesie technologicznym. W nowym Zarządzeniu z 2001 roku te dwa źródła zanieczyszczeń połączono i są podane tylko najwyższe dopuszczalne ilości zanieczyszczeń metalami pochodzącymi z różnych źródeł. Na tej podstawie ustalono dla każdego pierwiastka szkodliwego tymczasowe tolerowane tygodniowe pobranie (PTWI) (4). Dla ołowiu, rtęci, kadmu wynosi ono odpowiednio: 0,025 mg/kg m.c., 0,005 mg/kg m.c., 0,007 mg/kg m.c.

Nadmierne ilości azotanów i azotynów w produktach żywnościowych to następne istotne zagrożenie jakości zdrowotnej. Źródła zanieczyszczeń żywności są następujące:

- nasilone stosowanie nawozów mineralnych w uprawach,
- zanieczyszczenie wód powierzchniowych (wyplukiwanie z minerałów),

- zanieczyszczenie gleby ściekami komunalnymi, przemysłowymi i odchodami zwierzęcymi,
- nadmierne, niezgodne z normami stosowanie ich jako środków konserwujących.

W przemyśle mięsnym azotany i azotyny dodawane są do wyrobów w celu uzyskania pożądaných cech organoleptycznych, poprawy trwałości, a także zabezpieczenia produktów przed rozwojem w nich laseczek jadu kiełbasianego. (Dopuszczalna zawartość sumy $\text{NaNO}_3 + \text{NaNO}_2$ w mięsie wynosi 125 mg/kg wyrażone w ilości Na NO_2). Azotany i azotyny mogą także stanowić zanieczyszczenie wody do picia szczególnie studziennej - zawartości wahają się od kilku do kilkuset mg (6).

Związki te są niebezpieczne dla zdrowia z kilku względów: azotyny łatwo powstające z azotanów mają zdolność inaktywacji hemoglobiny i zamiany jej w methemoglobinę. Przy 50% zawartości methemoglobiny w krwi występuje ostre niedotlenienie i może nastąpić zgon. Związki te są niebezpieczne także z tego względu, że są substratami w reakcji powstawania toksycznych nitrozoamin. Pomimo zerowej tolerancji nitrozoamin, ich obecność wykrywa się w wielu produktach powszechnie spożywanych, m.in. w rybach wędzonych, produktach mięsnych peklowanych, serach twardych. Ustalono najwyższe dopuszczalne pozostałości azotanów w roślinnych środkach spożywczych. Wynika z wielu badań, że niektóre rośliny gromadzą duże ilości tych związków w liściach, kłębach, korzeniach. Są to: sałata, rzodkiewka, buraki czerwone, kalarepa, rzepa, szpinak, koper (6).

Mikotoksyny to jeszcze jedna grupa bardzo szkodliwych dla zdrowia zanieczyszczeń żywności i surowców wykorzystywanych do jej produkcji. Są to produkty metabolizmu wydzielane do podłoża przez pleśnie rodzajów: *Aspergillus*, *Penicillium* i *Fusarium*. Zakażenie płodów rolnych pleśniami może następować w sprzyjających warunkach temperaturowych i wilgotności zarówno przed zbiorem, w czasie zbioru, jak i magazynowania. Spośród około 500 mikotoksyn, w klimacie umiarkowanym, główne zagrożenie zdrowotne stanowią: ochratoksyna A i trichotecyny, w klimacie tropikalnym aflatoksyne B_1 , B_2 , G_1 , G_2 a także zearalenon i patulina. Mikotoksyny dostające się do organizmu drogą pokarmową mogą powodować zatrucia ostre, ale częściej wywołują zatrucia przewlekłe, po przyjmowaniu małych dawek przez dłuższy czas. Mechanizm ich trującego działania polega na włączaniu się do struktur komórkowych chromosomów, mitochondriów i wchodzenie w reakcje z białkami i kwasami nukleinowymi. Wiązanie się mikotoksyn z DNA prowadzi najczęściej do powstawania mutacji punktowych, a także delecji lub jedno i dwuniciowych pęknięć. Następstwem tego jest podwyższone ryzyko transformacji nowotworowych i upośledzenia funkcji komórki (7).

Spośród wspomnianych mikotoksyn - aflatoksyne wykazują działanie rakotwórcze na kilku gatunkach zwierząt, a aflatoksyne B_1 uznana jest za substancję rakotwórczą dla człowieka. W wielu krajach Afryki i Azji, w badanych przypadkach nowotworów wątroby u ludzi w surowicy krwi wykrywano aflatoksynę B_1 . Podejrzewa się, że aflatoksyne B_1 może wywoływać także nowotwory w różnych miejscach przewodu pokarmowego (8,9).

Ze względów zdrowotnych najistotniejsze jest to, że pleśnie są wszechobecne, a mikotoksyny są odporne na temperaturę, środki dezynfekujące, procesy

technologiczne - przemiał, wypiek. Z tego względu, różne organizacje światowe uznały, że potencjalnie rakotwórczych dla człowieka mikotoksyn nie można całkowicie wyeliminować z żywności i należy ustalić dla nich dopuszczalne limity na możliwie najniższym poziomie. Jest to bardzo trudne i np. dla ochratoksyny A limity te przyjęto w niewielu krajach Unii Europejskiej.

W naszym kraju nowe Zarządzenie z 2001 roku o substancjach obcych określa najwyższe dopuszczalne zanieczyszczenia wybranych produktów mikotoksynami:

- orzechy arachidowe - 5-10 µg/kg sumy aflatoksyn B₁, B₂, G₁, G₂, M₂
- mleko w proszku
i mieszanki mleczne - 0,05 µg/kg aflatoksyny B₁, B₂, G₁, G₂, M₂
- sok jabłkowy
i przetwory z jabłek - 30 µg/l patuliny

Nieco odmienne problemy bezpieczeństwa żywności związane są z obecnością w niej substancji chemicznych celowo dodawanych tzw. dodatków do żywności. Z definicji przyjętej przez FAO/WHO oraz Dyrektywy 89/107/EEC z dnia 21.12.1988 r. wynika, że substancjami dodatkowymi do żywności określa się substancje same nie spożywane jako żywność, nie będące typowymi składnikami żywności, posiadające lub nie posiadające wartości odżywczej, których celowe użycie w procesach wytwórczych spowoduje zamierzone lub spodziewane rezultaty w środku spożywczym lub półproduktach. Substancje dodatkowe mogą stać się bezpośrednio lub pośrednio składnikami żywności lub w inny sposób oddziaływać na jej cechy charakterystyczne (9). Użycie substancji dodatkowych jest dopuszczalne tylko wtedy, gdy:

1. Istnieje uzasadniona i możliwa do wykazania technologiczna potrzeba ich użycia, przy czym nie można osiągnąć zamierzonego celu innymi technologicznymi środkami,
2. Przy proponowanym dawkowaniu nie stanowią one żadnego zagrożenia dla zdrowia konsumenta. Należy dowieść, że istnieje „potrzeba” stosowania danej substancji i udowodnić, że jej zastosowanie przyniesie korzyści konsumentowi,
3. Użycie substancji dodatkowej nie wprowadza w błąd konsumenta co do jakości środka spożywczego, nie może ona ukrywać wad żywności spowodowanych np.: nieprawidłowym procesem produkcyjnym, niehigienicznymi warunkami produkcji, upodobnieniem do innych, lepszych produktów,
4. Substancje dodatkowe spełniają zatwierdzone wymagania dotyczące kryteriów czystości (9, 10, 11, 12).

Przepisy prawa żywnościowego międzynarodowego przyjęte także w naszym kraju określają, że każda substancja dodatkowa stosowana w produkcji żywności musi posiadać ocenę ryzyka dla zdrowia Komitetu Ekspertów FAO/WHO ds. Dodatków do Żywności wydaną na podstawie badań toksykologicznych, chemicznych i biologicznych. Akceptowane są tylko te substancje, które po wszechstronnych badaniach uzyskały opinię pozytywną. Ustala się dla nich ADI (dopuszczalne dzienne pobranie) lub MTDI (maksymalne tolerowane dzienne pobranie). Przy ustalaniu ADI przyjmuje się margines bezpieczeństwa: dawkę 100-krotnie niższą niż ustalony w badaniach biologicznych najniższy poziom bezpieczny (9,10).

Stosowane w naszym kraju substancje dodatkowe można podzielić na 24 grupy

uwzględniające funkcje, jakie mają one spełnić w produkcji żywnościowym:

- Grupa 1 - Barwniki
- Grupa 2 - Aromaty
- Grupa 3 - Substancje konserwujące
- Grupa 4 - Przeciwtleniacze
- Grupa 5 - Kwasy i regulatory kwasowości
- Grupa 6 - Stabilizatory i emulgatory
- Grupa 7 - Sole emulgujące
- Grupa 8 - Zagęstniki i substancje żelujące
- Grupa 9 - Substancje wzmacniające smak i zapach
- Grupa 10 - Skrobie modyfikowane
- Grupa 11 - Substancje słodzące
- Grupa 12 - Substancje wypełniające
- Grupa 13 - Substancje wiążące (teksturotwórcze)
- Grupa 14 - Substancje utrzymujące wilgotność
- Grupa 15 - Substancje spulchniające (zwiększające objętość)
- Grupa 16 - Substancje do stosowania na powierzchnię (substancje glazurujące)
- Grupa 17 - Substancje przeciwbrylające
- Grupa 18 - Nośniki
- Grupa 19 - Rozpuszczalniki ekstrakcyjne
- Grupa 20 - Gazy do pakowania
- Grupa 21 - Gazy nośne (gazowe środki wybielające)
- Grupy 22 - Substancje pianotwórcze
- Grupa 23 - Substancje przeciwpianotwórcze (substancje zapobiegające pienieniu)
- Grupa 24 - Substancje klarujące (środki filtracyjne)

Każda grupa zawiera co najmniej kilka lub kilkanaście związków chemicznych o bardzo zróżnicowanej budowie i właściwościach. W nowym Zarządzeniu o substancjach dodatkowych dopuszczonych do stosowania w produkcji żywności, zaznacza się wyraźna tendencja do zwiększenia ich ilości, szczególnie w grupie barwników naturalnych i syntetycznych, przeciwtleniaczy, sztucznych środków słodzących i substancji zapachowych.

Dodatki do żywności dopuszczone w Polsce do stosowania w poszczególnych latach wg poz.11

Grupy dodatków	1971	1985	1990	1993	2001
Barwniki naturalne	8	7	8	11	14
Barwniki identyczne z naturalnymi	1	0	7	6	7
Barwniki organiczne syntetyczne	12	6	6	6	12
Barwniki nieorganiczne	1	2	2	3	3
Konserwanty	28	28	28	26	26
Przeciwutleniacze + synergenty	8	9	9	16	22
Kwasy – zasady	14	22	22	37	42
Zagęstniki	6	7	7	17	25
Emulgatory stabilizatory	12	21	21	30	39
Wzmacniające smak	1	2	2	6	8
Syntetyki słodzące	0	0	0	4	13
Substancje zapachowe – olejki eteryczne/ lotne naturalne	24	26	26	27	63

Tymczasem wiele substancji dodatkowych stosowanych w różnych krajach, a w naszym kraju wprowadzanych aktualnie do stosowania, budzi wątpliwości i kontrowersje w ocenie ich bezpieczeństwa dla zdrowia. Przykładem niech będą barwniki organiczne syntetyczne:

- erytrozyna, dla której w roku 1990 ustalono ADI stałe na poziomie 0 0,1 mg/kg m.c. (dziennie poniżej < 6 mg). Tymczasem z badań biologicznych wynika, że barwnik ten podwyższa poziom jodu związanego z białkiem w krwi, powoduje wzrost masy tarczycy i zaburzenia gospodarki hormonalnej (9),
- tartrazyna, barwnik wycofany w Polsce z listy dozwolonych substancji dodatkowych w roku 1992 ze względu na możliwość wywoływania odczynów alergicznych u ludzi,
- amarant, barwnik w Polsce stosowany do 1993 roku i wycofany w oparciu o wyniki badań wskazujące na jego działanie rakotwórcze. Obecnie Komitet ds. Dodatków do Żywności ustalił dla tego związku stałe ADI na podstawie nowych wyników badań, które nie potwierdziły jego działania rakotwórczego.

Barwniki naturalne i identyczne z naturalnymi także muszą być bardzo dokładnie badane, ponieważ ich izolacja z roślin lub synteza chemiczna wymaga zastosowania wielu substancji chemicznych, które stanowią następnie zanieczyszczenia preparatów barwiących, często trudne do zidentyfikowania i oceny toksykologicznej.

Inna grupa substancji dodatkowych, z których stosowaniem w różnych krajach są bardzo niekorzystne dla zdrowia doświadczenia, to sztuczne środki słodzące: sacharyna i cyklaminy. Wyniki badań toksykologicznych w latach 70. wykazały ich szkodliwe działanie na organizmy zwierząt doświadczalnych i na tej podstawie stosowanie sacharyny bardzo ograniczono, a cyklaminy wycofano. W latach 90. po ponownych badaniach, cyklaminy i sacharynę częściowo zrehabilitowano, ustalono dla tych substancji nowe, stałe ADI i na tej podstawie są one ponownie dopuszczone do stosowania. Nawet uważany za bardzo bezpieczną substancję, powszechnie stosowany w środkach dietetycznych aspartam, może być zanieczyszczony diketopiperazyną (1,5%), która w dawkach wysokich powoduje zmiany w funkcjonowaniu gruczołu tarczowego.

Duże zastrzeżenia zdrowotne budzi substancja wzmacniająca smak glutamianin sodowy powszechnie dodawany do żywności przetwarzanej, koncentratów i przypraw. Komitet FAO/WHO ds. Dodatków do Żywności orzekł, że dopuszczalne dzienne pobranie tej substancji nie wymaga limitowania. Tymczasem wiele wyników badań wykazało, że substancja ta u osób wrażliwych, może wywoływać reakcje alergiczne objawiające się bólami głowy, przyspieszoną akcją serca, zaczerwienieniem skóry szyi, twarzy, głowy. Objawy te nazwano syndromem chińskich restauracji (11).

W piekarnictwie dopuszczono w latach 80. stosowanie substancji spulchniających i polepszających proces wypieku chleba. Są to głównie enzymy: hemicelulazy, proteazy, lipazy i amylazy, a w szczególności α -amylaza. Jednocześnie pojawiły się sugestie, że enzymy te mogą być przyczyną alergii pokarmowych, a także obserwowanych wśród piekarzy alergii zawodowych objawiających się zaburzeniami pracy układu oddechowego. W oficjalnych badaniach toksykologicznych FAO/WHO takich objawów nie obserwowano.

Substancje aromatyczne, których ilość na listach pozytywnych w wielu krajach stale się poszerza. Są bardzo liczną grupą związków o bardzo różnicowanej budowie chemicznej i właściwościach. Z tego względu są to związki bardzo trudne do oceny toksykologicznej. Przyjęto dla nich uproszczoną procedurę oceny polegającą m.in. na identyfikacji pochodzenia, budowy chemicznej i tzw. współczynnika spożycia, w którym sumuje się spożycie tej substancji z naturalnych źródeł i z dodatków. Fachowcy wiedzą doskonale, że roślinne substancje aromatyczne rzadko tylko są jednorodne, występują w formie izomerów o zupełnie odmiennych właściwościach i trudno jest je wyizolować bez substancji towarzyszących, w czystej postaci (11).

Należałoby jeszcze krótko wspomnieć o bardzo silnie propagowanej przez wytwórców grupie środków spożywczych, do których dodaje się różnorodne substancje prozdrowotne, np. **witaminy antyoksydacyjne**, składniki mineralne, NNKT, flawonoidy i wiele innych. Żywność tę określa się także mianem funkcjonalnej i jej zadaniem jest wspomaganie m.in. profilaktyki i leczenia schorzeń cywilizacyjnych. Istnieje jednak obawa, czy nie za daleko zbliży się tego typu żywność do parafarmaceutyków i leków. Wydaje się, że korzystniejszy dla zdrowia jest prawidłowy sposób żywienia, w którym funkcję odżywczą i profilaktyczną w terapii schorzeń cywilizacyjnych spełnia prawidłowa, dobrze zbilansowana do potrzeb organizmu dieta, a leczniczą - odpowiednie środki farmaceutyczne (13).

Argumenty producentów uzasadniające stosowanie tak dużej ilości różnorodnych dodatków do żywności, są różnej natury: zdrowotne, ekonomiczne, preferencyjność i akceptacja konsumentów i na koniec technologiczne. Z kolei przeciwnicy stosowania dodatków do żywności, na poparcie swego stanowiska wysuwają następujące uzasadnienia:

1. Nie ma substancji chemicznych zupełnie nieszkodliwych dla zdrowia.
2. Zawsze istnieje możliwość kumulacji różnych substancji w organizmie i sumowania się dawek z różnych źródeł, które mogą przekroczyć ilości bezpieczne.
3. Istnieje możliwość wystąpienia interakcji wzajemnych pomiędzy substancjami dodatkowymi, a także pomiędzy zanieczyszczeniami, lekami i składnikami naturalnymi pożywienia, których skutki nie zawsze są możliwe do zbadania.
4. Nadmierna chemizacja żywności jest główną przyczyną wzmożonej chemizacji organizmu człowieka osłabiającej funkcjonowanie układów i narządów wewnętrznych.
5. Nie zostały poznane długoterminowe, odległe skutki stosowania i oddziaływania na organizm wszystkich dopuszczonych dodatków do żywności.

Piśmiennictwo

1. Szponar L., Rucińska E.: Wprowadzenie do kolejnych publikowanych projektów aktów prawnych dotyczących jakości zdrowotnej żywności, żywienia i zapobiegania chorobom na tle wadliwego żywienia. *Żywn. Żyw. Zdr.*, 1997, 2, 101-112.
2. Szponar L., Okolska G.: Jakość zdrowotna i wymagania higieniczne żywności w Polsce na tle wymagań Unii Europejskiej. *Żywn. Żyw. Zdr.*, 1997, 2, 113-126.
3. Szponar L., Rucińska E.: Wprowadzenie do cyklu publikacji projektów aktów prawnych dotyczących jakości zdrowotnej żywności, żywienia i zapobiegania chorobom na tle wadliwego żywienia. *Żywn. Żyw. Zdr.* 1996, 2, 5-34.
4. Gertig H.: *Żywność a żywienie*. PZWL Warszawa 1996.
5. Szteke B.: *Studia nad wpływem środowiska uprawy na jakość zdrowotną żywności Pochodzenia roślinnego. Rozprawa habilitacyjna*. Inst. Biotech. Przem. Rolno-Spoż., Warszawa 1990.
6. Traczyk I.: Azotany i azotyny występowanie i wpływ na organizm człowieka. *Żywn. Żyw. Zdr.*, 2000, 1, 81-89.
7. Popowski J.: Pleśnie i ich toksyny a bezpieczeństwo żywności. *Żywn. Żyw. Prawo Zdr.* 2000, 1, 109-114.
8. Czerwiecki L.: Mikotoksyny w żywności jako czynnik zagrożenia zdrowotnego. *Żywn. Żyw. Zdr.*, 1997, 4, 292-300.
9. Czapski J., Grajek W., Pospiech E. (red): *Surowce, technologia i dodatki a jakość żywności*. Wydawnictwa A.R. w Poznaniu, Poznań 1999.
10. Gelecińska I.: Korzyści żywieniowe i zdrowotne stosowania substancji dodatkowych oraz dodatków do żywności. *Żywn. Żyw. Prawo Zdr.*, 2000, 4, 414-422.
11. Rutkowski A.: Stan aktualny i perspektywy regulacji prawnych w Polsce w zakresie substancji dodatkowych w żywności. *Żywn. Żyw. Zdr.*, 1999, 3, 221-233.
12. Okolska G., Wierzejewska R.: Dodatki do żywności co należy wiedzieć. *Żywn. Żyw. Zdr.*, 1996, 4, 83-85.
13. Nadolna I., Kunachowicz H., Rutkowska U.: Wzbogacanie żywności aktualne propozycje krajowe. *Żywn. Żyw. Zdr.*, 1997, 1, 31-37.

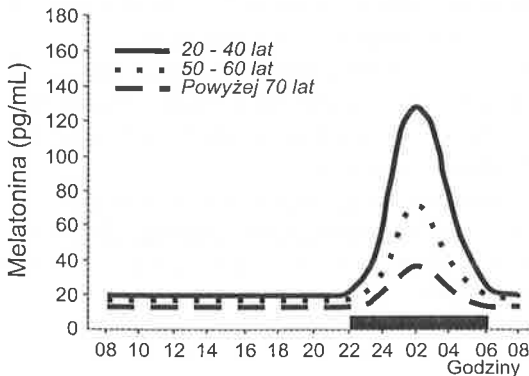
MELATONINA W TERAPII

WSTĘP

Melatonina, hormon szyszynki została wykryta w 1958 r. przez Lerner'a i współpracowników. Od kilku lat jest ona dostępna i szeroko stosowana w USA. Pod koniec 2000 roku stała się osiągalna także w Polsce jako lek OTC, a więc dostępny w aptekach bez recepty. Z uwagi na wiele kontrowersji dotyczących stosowania terapeutycznego melatoniny i niepełną informację docierającą do lekarzy i farmaceutów w niniejszym artykule przedstawie podstawowe dane dotyczące zastosowania melatoniny w terapii, ze zwróceniem uwagi na możliwości i ograniczenia jej terapeutycznego zastosowania.

Melatonina (N-acetylo-5-metoksytryptamina) jest związkiem indolowym, pochodną tryptofanu i serotoniny. Hormon ten wykazuje niezmiennie charakterystyczny rytm dobowy syntezy i wydzielania (ryc. 1). W ciągu dnia stężenia tego hormonu w surowicy są niskie (od 10 do 20 pg/mL), natomiast w ciągu nocy wyraźnie zwiększają się by między godziną 24 a 3 osiągnąć wartości najwyższe (od 80 do 150 pg/mL). Podstawowym regulatorem wydzielania melatoniny jest cykl światło-ciemność.

W pierwszych tygodniach życia stężenia melatoniny są bardzo niskie i nie ma różnic między wydzielaniem w ciągu dnia i w nocy. Rytm dobowy wydzielania melatoniny zaczyna się pojawiać między 6. a 9. tygodniem życia i jest w pełni wykształcony między około 6. miesiąca. Od tego czasu następuje wyraźny wzrost nocnej amplitudy wydzielania tego hormonu, ze szczytem około 3. - 6. roku życia. Wyraźny spadek występuje około wieku dojrzewania płciowego. Wartości wtedy osiągnięte obniżają się powoli do 40. - 50. roku życia, po czym następuje dalszy wyraźny spadek, tak że po 65 - 70. roku życia prawie zanika rytm dobowy wydzielania melatoniny (Rys. 1).



Rys. 1 Dobowy profil wydzielania melatoniny w różnych grupach wiekowych; czarny pas - okres ciemności.

Pamiętać należy, że niektóre substancje powodują wyraźne obniżenie poziomu melatoniny. Wśród tych substancji poczesne miejsce zajmują używki: alkohol, kawa i tytoń, a także wiele leków. W tej ostatniej grupie na pierwszym miejscu wymienić trzeba leki blokujące receptory β -adrenergiczne (np. propranolol, atenolol, metoprolol), a także takie leki jak: benzodiazepiny (np. diazepam), niesteroidowe leki przeciwzapalne (np. ibuprofen, indometacyna, aspiryna), leki przeciwdepresyjne (np. dezypramina, inhibitory monoaminooksydazy), steroidy (np. deksametazon), blokery kanału wapniowego (np. nifedipina, felodypilina, diltiazem, werapamil), czy leki blokujące receptory α -adrenergiczne (np. Klonidyna).

Zastosowanie terapeutyczne melatoniny

Melatonina została wprowadzona do terapii stosunkowo niedawno. Wprawdzie pierwsze próby jej leczniczego stosowania sięgają ubiegłej dekady nie było dotychczas sprecyzowanych wskazań do stosowania tego hormonu. W chwili obecnej istnieją trzy podstawowe wskazania do stosowania terapeutycznego melatoniny. Są to: (1) zaburzenia snu, zwłaszcza u osób w wieku podeszłym, (2) regulacja rytmu sen - czuwanie u osób niewidomych i (3) niwelowanie zaburzeń wynikających z szybkiej zmiany stref czasowych w czasie podróży międzykontynentalnych (jet-lag). Poniżej omówię te właśnie wskazania do stosowania melatoniny.

Melatonina w zaburzeniach snu

Pierwsze badania dotyczące ewentualnego działania nasennego melatoniny przeprowadzono u zdrowych ochotników już na początku lat 70-tych. Opublikowano dotychczas wiele prac, w których wykazano korzystny wpływ melatoniny na sen oraz jej skuteczność w leczeniu zaburzeń snu. W badaniach tych, przeprowadzonych na różnych liczebnie grupach, stosowano szeroki wachlarz dawek melatoniny (od 0,3 do 80 mg), jednak najczęściej stosowane dawki wahały się w przedziale od 1 do 5 mg. Wykazano, że melatonina ułatwia zasypianie, zmniejsza liczbę przebudzeń w nocy bądź powoduje w tych przypadkach wcześniejsze ponowne zasypianie i poprawia jakość snu. Stwierdzono także, że u wielu pacjentów, którzy jednocześnie z melatoniną przyjmowali benzodiazepiny można było wycofać się ze stosowania tych ostatnich lub obniżyć ich dawkę po okresie od 15 dni do 6 miesięcy od rozpoczęcia podawania melatoniny.

Melatonina wykazuje szczególną skuteczność w zespole opóźnionej fazy snu, czyli w takich przypadkach, kiedy przesunięte są fazy sen - czuwanie. Podanie melatoniny u osób dotkniętych tą dolegliwością przyspiesza zasypianie o około 2-3 godziny i powoduje wcześniejsze budzenie się (także o około 2-3 godziny).

Jak już wspomniałem wydzielanie melatoniny ulega wyraźnemu zmniejszeniu w podeszłym wieku. Jednocześnie u osób starszych bardzo często występują zaburzenia snu. W badaniach przeprowadzonych u osób w podeszłym wieku u których stwierdzano zaburzenia snu wykazano wyraźnie niższe poziomy siarczanu 6-hydroksymelatoniny w moczu w porównaniu z osobami w tym samym wieku bez zaburzeń snu.

Melatonina wydaje się być szczególnie skuteczna właśnie w leczeniu zaburzeń snu u osób starszych. W opublikowanych w bieżącym roku badaniach wykazano, że stosowanie przez okres 6. miesięcy melatoniny w dawce 3 mg u 22 osób w wieku 46 - 79 lat wyraźnie poprawiło jakość snu, skróciło czas zasypiania, wydłużyło czas snu, zmniejszyło liczbę przebudzeń w nocy oraz spowodowało poprawę porannej rzeźkości.

Melatonina może mieć także korzystny wpływ u osób starszych ze względu na jej silne działanie jako zmiatacza wolnych rodników i antyoksydanta. Pamiętać należy, że w patogenezie wielu chorób charakterystycznych dla podeszłego wieku, jak choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, czy choroba nowotworowa, uszkodzenia komórek wywołane przez wolne rodniki odgrywają istotną rolę. Wolnym rodnikom przypisuje się zresztą rolę w procesie starzenia *per se*.

Melatonina w regulacji rytmu sen-czuwanie u osób niewidomych

Rytmu biologiczne są w ustroju generowane w jądrach nadskrzyżowaniowych podzwgorza pod wpływem zewnętrznych warunków oświetlenia w cyklu 24-godzinny. Jednak u osób niewidomych występuje zaburzenie wielu rytmów dobowych, np. melatoniny, kortyzolu, ciepłoty ciała i faz sen - czuwanie. Wiele z tych rytmów jest swobodnie biegnących o częstotliwości innej niż 24 godziny, co powoduje powstanie zaburzeń w prawidłowej ocenie pory doby. Zaburzenia snu z tym związane są szczególnie silnie wyrażone u tych niewidomych, którzy są całkowicie pozbawieni percepcji światła. Podanie melatoniny u tych osób, około godziny 22 powoduje przywrócenie prawidłowego rytmu sen - czuwanie i w konsekwencji poprawę jakości życia.

Melatonina w jet-lag

Szybka zmiana stref czasowych w czasie podróży międzykontynentalnych powoduje szereg przykrych dolegliwości oznaczanych mianem jet-lag. Są to zaburzenia snu, zmęczenie, ból głowy, złe samopoczucie, dezorientacja, nadmierna drażliwość i brak koncentracji. Powodem tych zaburzeń jest fakt, że w czasie kiedy podróżujący przemieścił się szybko o kilka godzin (do przodu lub do tyłu) jego wewnętrzny zegar biologiczny pozostał na miejscu. Dolegliwości nasilają się proporcjonalnie do liczby przekroczonych stref czasowych i są zwykle intensywniejsze w przypadku przemieszczania się z zachodu na wschód (wyprzedzenie zegara biologicznego), niż w przypadku przemieszczania się ze wschodu na zachód (opóźnienie zegara biologicznego).

Melatonina już kilkanaście lat temu znalazła zastosowanie w łagodzeniu dolegliwości związanych ze zmianą stref czasowych. Wykonano wiele badań, wielokrotnie na dużych grupach ochotników, w których wykazano, że melatonina, podawana w odpowiedni sposób pozwala na normalne funkcjonowanie w nowej strefie czasowej po dalekiej podróży.

Dawkowanie

Dawka stosowanej melatoniny oraz długość kuracji powinny być zawsze dobierane indywidualnie i zależeć od przyczyny jej stosowania. Trzeba pamiętać, że melatonina winna być stosowana w godzinach wieczornych, zwykle na godzinę przed snem.

W zaburzeniach snu zaleca się stosowanie melatoniny w dawce od 1 do 5 mg (przeciętnie 2 - 3 mg) na godzinę przed snem. Celowe jest rozpoczynanie od dawki 2 - 3 mg i ewentualne jej zmniejszenie do 1 mg w przypadku bardzo korzystnego efektu lub zwiększenie do 5 mg, gdy efekt jest niezadowalający.

U osób niewidomych zaleca się stosowanie melatoniny w dawce 3 - 5 mg około godziny 22 (lub na godzinę przed snem).

Przy podróżach międzykontynentalnych (jet-lag) należy przyjmować melatoninę w dawce 5 mg około godzinę przed planowanym udaniem się na spoczynek przez 4 dni po przylocie. Jeśli nasz pobyt trwa krócej niż 4 dni zaleca się przyjęcie melatoniny w dniu poprzedzającym ponowny lot nie przed snem, a około godziny 18-19 czasu lokalnego.

Jako suplementację niedoboru melatoniny w podeszłym wieku w celu poprawienia jakości życia można stosować 2 - 3 mg melatoniny na godzinę przed snem.

Niepożądane działania niekorzystne

Nie wykazano dotychczas wyraźnych niepożądanych działań niekorzystnych melatoniny. Sporadycznie obserwowano jedynie senność, bóle brzucha i występowanie koszmarów nocnych. Nawet po zastosowaniu bardzo wysokich dawek melatoniny (6,6 g/dobę przez 35 dni czy 75 mg/dobę) nie opisano żadnych istotnych niepożądanych działań niekorzystnych. Po stosowaniu melatoniny (10 mg przez 30 dni, 2 lub 3 mg przez 0,5 roku) nie wykazano także niekorzystnych zmian w morfologii krwi, moczu i takich parametrach biochemicznych w surowicy krwi jak stężenia glukozy, bilirubiny, mocznika, kreatyniny, cholesterolu całkowitego, HDL, LDL, trójglicerydów, bilirubiny, fosfatazy kwasnej, białka całkowitego, potasu, sodu, wapnia, fosforu, AST i ALT.

Należy jednak mieć na uwadze, że brak jest dokładnych danych na temat ewentualnego niepożądanego działania niekorzystnego długotrwałego stosowania melatoniny.

Przeciwwskazania

Nie opracowano dotychczas jednoznacznie przeciwwskazań do stosowania melatoniny. Uważa się jednak, że ze względu na brak badań w tym kierunku i możliwość teoretycznego wystąpienia niekorzystnych działań niepożądanych nie powinno się stosować melatoniny w okresie ciąży i karmienia, u zdrowych dzieci w każdym wieku i u osób z nowotworami układu odpornościowego (białaczka, chłoniak). W oparciu o przesłanki teoretyczne zaleca się ostrożność w stosowaniu melatoniny u osób z chorobami autoimmunologicznymi i alergicznymi (melatonina może pobudzać układ immunologiczny i potęgować reakcję), u osób z poważnymi chorobami psychicznymi

(może wystąpić zaostrzenie objawów), oraz u osób z dużym uszkodzeniem wątroby (ze względu na zmniejszenie klirensu melatoniny).

Podsumowanie

Istniejące dane wskazują, że melatonina wykazuje korzystne działanie w zaburzeniach snu, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku i u osób niewidomych oraz w zapobieganiu lub łagodzeniu objawów wynikających z szybkiej zmiany stref czasowych w czasie podróży międzykontynentalnych. Wydaje się, że istnieją racjonalne przesłanki do stosowania melatoniny jako uzupełnienia jej niedoboru u osób w podeszłym wieku w celu poprawienia jakości życia.

Melatonina przez kilka ostatnich lat była reklamowana, głównie w USA, jako środek opóźniający proces starzenia się organizmu. Jednak nie ma obecnie wystarczających dowodów naukowych by ją za taki środek uznać, chociaż wykazuje ona działanie (np. stabilizacja rytmów biologicznych, zmiatanie wolnych rodników), które może być korzystne w procesie starzenia się.

Inne sugerowane niekiedy wskazania do stosowania melatoniny, jak niektóre choroby układu krążenia czy choroba nowotworowa nie mają uzasadnienia w świetle dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych.

Piśmiennictwo

1. Arendt J.: Melatonin and the mammalian pineal gland. Chapman and Hall, London, 1995.
2. Arendt J., Deacon S.: Treatment of circadian rhythm disorders melatonin. *Chronobiol. Int.*, 1997;14:185-204.
3. Avery D., Lenz M., Landis C.: Guidelines for prescribing melatonin. *Ann. Med.*, 1998;30:122-30.
4. Karasek M.: Szyszynka i melatonina. Wyd. Nauk PWN, Warszawa-Łódź, 1997.
5. Karasek M., Lewiński A., Reiter R.J.: Melatonina: znaczenie kliniczne i zastosowanie terapeutyczne. *Endokrynol. Pol. Pol. J. Endocrinol.*, 2001;52:81-100.
6. Karasek M.: Melatonin in humans: where we are 40 years after its discovery. *Neuroendocrinol. Lett.*, 1999;20:179-88.
7. Karasek M.: Znaczenie kliniczne i terapeutyczne melatoniny. *Nowa Klinika*, 2001;8:101-5.
8. Monti J.M., Cardinali D.P.: A critical assessment of the melatonin effect on sleep in humans. *Biol. Signals Recept.*, 2000;9:328-39.
9. Reiter R.J., Robinson J.: Melatonin. Bantam Books, New York, 1995.
10. Siegrist C., Benedetti C., Orlando A. i wsp.: Lack of changes in serum prolactin, FSH, TSH, and estradiol after melatonin treatment in doses that improve sleep and reduce benzodiazepine consumption in sleep-disturbed, middle-aged, and elderly patients. *J. Pineal Res.*, 2001;30:34-42.
11. Skene D.J., Lockley S.W., Arendt J.: Melatonin in circadian sleep disorders in the blind. *Biol. Signals Recept.* 1999;8:90-5.
12. Zisapel N.: The use of melatonin for the treatment of insomnia. *Biol. Signals Recept.*, 1999;8:84-89.

Adres autora: Prof. dr hab. med. Michał Karasek, Klinika Endokrynologii, Instytut „Centrum Zdrowia Matki Polki”, 93-338 Łódź, ul. Rzgowska 281/289.

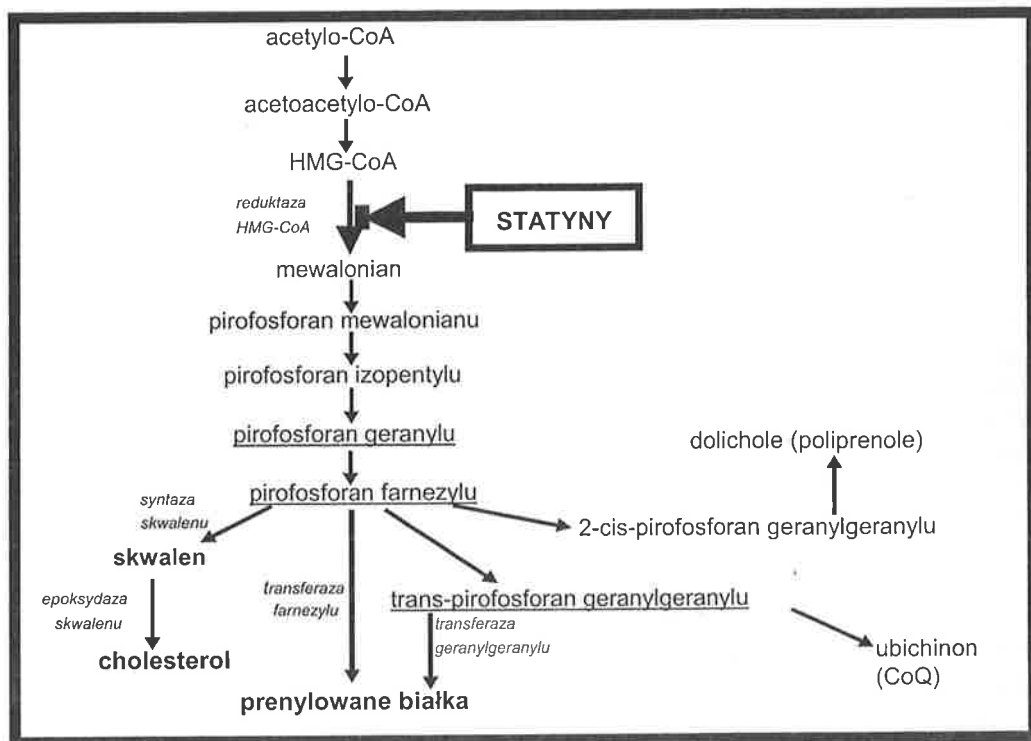
Nowe perspektywy klinicznych zastosowań inhibitorów reduktazy HMG-CoA (statyn).

Statyny - inhibitory syntezy endogennego cholesterolu - wprowadzono do leczenia w końcu lat osiemdziesiątych ubiegłego wieku; w USA zarejestrowano i wprowadzono do leczenia lowastatynę w 1987 roku. Statyny I generacji to związki pochodzenia naturalnego, wyizolowane z grzybów (*Aspergillus terreus*). Do statyn naturalnych zalicza się mewastatynę (obecnie nie stosowaną jako lek), lowastatynę, prawastatynę, a także simwastatynę, która w rzeczywistości jest półsyntetycznym analogiem lowastatyny. Lowastatyna i simwastatyna są lekami prekursorowymi - laktonami, które pod wpływem esteraz wątrobowych są przekształcane w czynną postać β -hydroksykwasu, z otwartą strukturą pierścienia laktonowego [1].

Do statyn II generacji, syntetycznych, zalicza się fluwastatynę, atorwastatynę i ceriwestatynę (ta ostatnia została wycofana z rynku przez producenta w roku 2001 ze względu na opisane przypadki toksyczności dla komórek mięśniowych - rhabdomyolizy - przy łącznym stosowaniu z gemfibrozilem). Statyny syntetyczne mają postać β -hydroksykwasu z otwartym pierścieniem laktonowym, czyli są aktywnymi lekami [1].

Wszystkie leki z grupy statyn wchłaniają się dobrze z przewodu pokarmowego, natomiast wykazują bardzo zróżnicowaną dostępność biologiczną, co jest związane z różnym efektem pierwszego przejścia przez wątrobę i kumulacji w hepatocytach. Gromadzenie statyn w wątrobie jest korzystną cechą ich farmakokinetyki, gdyż wątroba jest głównym narządem wytwarzającym endogenny cholesterol, a zatem jest narządem docelowym dla działania farmakologicznego tych leków. Dystrybucja statyn do innych narządów i tkanek zależy od ich lipofilności [1]. Do statyn lipofilnych zalicza się lowastatynę, simwastatynę i atorwastatynę, a do statyn hydrofilnych - prawastatynę i fluwastatynę [1]. Lipofilność decyduje o zdolności związków chemicznych, w tym leków, do przenikania przez bariery błon komórkowych i przez barierę krew/mózg. Zatem im bardziej lipofilne statyny tym łatwiej przenikają do komórek i do Ośrodkowego Układu Nerwowego. Może to skutkować zarówno w korzystnych, plejotropowych działaniach na różne komórki organizmu, ale także niesie potencjalne niebezpieczeństwa większych działań ubocznych lipofilnych statyn, w tym miopatii, zapaleń wielomięśniowych, neuropatii, depresji, zaburzeń snu, obniżenia syntezy hormonów sterydowych. Podkreśla się wprawdzie, że nie udokumentowano dotąd związku stopnia lipofilności z nasileniem objawów ubocznych u pacjentów leczonych statynami, ale należy pamiętać o takich niebezpieczeństwach i zapobiegać im, relatywnie często przeprowadzając kontrolne badania w pierwszych miesiącach od rozpoczęcia terapii [1].

Wpływ statyn na szlak syntezy cholesterolu przedstawiony jest w uproszczonym schemacie na ryc. 1.



Jak widać na ryc. 1 statyny blokując aktywność reduktazy HMG-CoA prowadzą do zahamowania syntezy endogennego cholesterolu, ale także do obniżenia syntezy izoprenoidów - związków niezbędnych do prenylacji, potranslacyjnej modyfikacji wielu białek. Izoprenoidy ważne dla prenylacji białek (pirofosforany: geranylu, farnazyli i geranylgeranylu) są na ryc. 1 zaznaczone przez podkreślenie. Prenylacja wielu białek komórkowych jest istotnym etapem ich kotwiczenia w błonach komórek i determinuje ich fizjologiczną funkcję.

Wpływ statyn na gospodarkę lipidowo-cholesterolową

Zasadniczym mechanizmem działania statyn, jest hamowanie aktywności reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo koenzymu A (HMG-CoA), kluczowego enzymu wątrobowej syntezy cholesterolu. Zablockowany zostaje 1 etap syntezy endogennego cholesterolu - powstawanie mewalonianu [1]. Obniżenie zawartości wewnątrzkomórkowego cholesterolu, (niezbędnego komórkom do budowy błon

i syntezy hormonów steroidowych) warunkuje wzrost gęstości receptorów błonowych dla LDL i zwiększony wychwyt przez komórki osocznego LDL-C [1]. W wyniku tego dochodzi do obniżenia poziomu krążącego we krwi cholesterolu LDL. Badania porównawcze działania statyn pokazały, że simwastatyna działała ponad dwukrotnie silniej na obniżenie stężenia LDL-C niż prawastatyna i lowastatyna, i ponad 8-krotnie silniej niż fluwastatyna [2]. Natomiast simwastatyna słabiej niż atorwastatyna i ceriawastatyna obniżała poziom osocznego LDL-C u chorych z rodzinną hypercholesterolemią [3-6], chociaż w pracach tych wskazuje się także na przewagę simwastatyny nad atorwastatyną (znacznie mniejsza częstość objawów ubocznych po simwastatynie) i nad ceriawastatyną (lepsze efekty na LDL-C i HDL-C w terapii długotrwałej simwastatyną).

Statyny zwiększają oporność cząstek LDL-C na oksydację - u 21 pacjentów z heterozygotyczną, rodzinną hypercholesterolemią stosowanie simwastatyny w dawce 40 mg dziennie przez 6 miesięcy spowodowało obniżenie o blisko 15% proporcji elektroujemnych cząstek LDL w porównaniu do stanu sprzed leczenia [7]. Jest poglądem powszechnie akceptowanym, że oxLDL-C jest głównym lipidowym czynnikiem rozwoju miażdżycy naczyń krwionośnych, m.in. wykazuje właściwości cytotoksyczne dla komórek śródbłonna naczyń krwionośnych [8, 9]. Wpływ statyn, a szczególnie najlepiej przebadanej w tym aspekcie simwastatyny, ma polegać na zmianie składu, kompozycji LDL; cząstki LDL-C izolowane od pacjentów z hypercholesterolemią leczonych simwastatyną zawierały proporcjonalnie więcej białka (apoprotein), natomiast mniej (o 25%) cholesterolu estryfikowanego i mniej (o 11-18%) wielonienasyconych kwasów tłuszczowych: linolenowego i arachidonowego, przy jednoczesnym wzroście zawartości kwasu palmitynowego [10-13]. Powyższe zmiany kompozycji cząstek LDL-C mają warunkować stwierdzaną laboratoryjnie ich mniejszą wrażliwość na oksydację zarówno *in vivo*, jak *in vitro* [7,12]. Zwiększenie oporności LDL-C na oksydację jest ważnym mechanizmem działania przeciwmiażdżycowego simwastatyny i innych statyn. Uważa się, że jest to mechanizm niezależny od hamowania aktywności reduktazy HMG-CoA [7].

Statyny, zmniejszają stężenie lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL), zwiększają katabolizm VLDL [14]. Przy indywidualnie dobranym dawkowaniu simwastatyny u 45 pacjentów z hypercholesterolemią obserwowany był spadek stężenia cholesterolu VLDL w tej grupie pacjentów w ciągu 10 lat stosowania leku, średnio o około 19% w porównaniu z okresem sprzed leczenia i spadek stężenia VLDL-C dobrze korelował z obniżeniem poziomu trójglicerydów [15]. Podkreśla się związek wysokiego stężenia cholesterolu VLDL z zagrożeniem rozwojem miażdżycy, oraz znaczenie statyn w obniżaniu stężenia VLDL-C [10, 16]. Prawdopodobny mechanizm obniżania stężenia VLDL-C przez statyny związany jest z zasadniczym mechanizmem działania tych leków: zahamowaniem syntezy wątrobowego cholesterolu i wzrostem ekspresji błonowych receptorów dla LDL na powierzchni komórek wątrobowych. Receptory te usuwają z krążenia lipoproteiny zawierające apo B, a więc przede wszystkim LDL-C, ale także VLDL-C, oraz iLDL-C [17, 18].

Statyny wpływają na normalizację gospodarki lipidowej także poprzez nasilenie aktywności lipazy lipoproteinowej w szeregu tkanek, w tym w tkance tłuszczowej

i w mięśniu serca, oraz na obniżenie stężenia osocznego inhibitora tej lipazy (Apo C-III), przy równoczesnym braku wpływu tych leków na aktywność lipazy hepatocytów [19, 20]. Uważa się, że stymulacja aktywności lipazy lipoproteidowej w tkankach może być odpowiedzialna za trawienie lipoprotein bogatych w trójglicerydy (VLDL) wraz z ich nasilonym usuwaniem z osocza [19].

Statyny wpływają na podwyższenia stężenia cholesterolu HDL, szczególnie w pierwszych latach stosowania tych leków. W badaniach programu 4S (*The Scandinavian Simvastatin Survival Study*) pokazano, że w pierwszych 6-ciu latach stosowania simwastatyny stężenie cholesterolu HDL wzrastało (o 7-11%), po czym obniżało się systematycznie i po 10-ciu latach terapii osiągało poziom wyjściowy sprzed leczenia; co autorzy tłumaczą wzrastającą z wiekiem otyłością i mniejszą aktywnością fizyczną pacjentów [15]. U pacjentów z ciężką mieszaną hiperlipidemią typu IIb leczonych przez 6 miesięcy simwastatyną w dawkach: 40 mg i 80 mg dziennie obserwowany był wzrost poziomu apo AI o około 8-10 % (zależnie od dawki) i wzrost ten był proporcjonalny do wzrostu stężenia HDL-C [21].

Simwastatyna obniżała stężenie lipoproteiny (a) o około 30% w grupie 201 pacjentów z ciężką rodzinną hiperlipidemią leczonych dawkami leku: 20-40mg dziennie [22]. Dawki leku były dobrane indywidualnie, tak aby osiągnąć cel terapii - obniżenie LDL-C < 135 mg/dl. W cytowanych badaniach wpływ simwastatyny na stężenie Lp(a) był znamienne większy niż wpływ atorwastatyny [22]. Podwyższone stężenie Lp(a) jest zaliczane do czynników ryzyka miażdżycy [22-24], co ma wynikać zarówno z jej podobieństwa do LDL jak i poprzez konkurencję z plazminogenem o miejsce wiązania w śródbłonku naczyń, za co ma być odpowiedzialna apoproteina(a) tej lipoproteiny. Konkurencja z plazminogenem ułatwia tworzenie blaszki miażdżycowej poprzez zahamowanie lokalnej trombolizy [23, 24]. Statyny hamują ten efekt poprzez obniżenie stężenia Lp(a).

Simwastatyna zmniejszała znamienne statystycznie sztywność ściany i grubość błony środkowej tętnicy szyjnej wspólnej i tętnicy udowej, jak stwierdzono to po roku stosowania leku w dawce 40 mg dziennie u 45 pacjentów z ciężką rodzinną hypercholesterolemią [25]. Praca dokumentuje także wysoką korelację efektów terapeutycznych leku (szczególnie zmniejszenia grubości warstwy środkowej tętnic) ze znacznym obniżeniem (o około 45%) stężenia LDL-C [25].

Mechanizmy przeciwmiażdżycowego działania simwastatyny niezależne od hamowania syntezy cholesterolu

Statyny obniżają gotowość do krzepnięcia krwi poprzez zwolnienie kinetyki tworzenia trombiny [19,20], degradacji protrombiny [26], obniżenie poziomu fibrynogenu, trombomoduliny, oraz inhibitora I aktywacji plazminogenu [27], oraz hamują ekspresję monocytowego aktywatora krzepnięcia (TF) [28].

Leki te wywierają istotny efekt hamujący na aktywację płytek krwi i na produkcję tromboksanu [29], i jak to wykazano na modelu doświadczalnym u zwierząt, znacznie zmniejszają agregację płytek krwi i adhezję do miejsc uszkodzenia w ścianach naczyń [30].

Fluwastatyna i simwastatyna hamują uwalnianie przez makrofagi metaloproteinaz (żelatynaz) w tym MMP-9 i ten efekt ich działania jest niezależny od obniżania poziomu cholesterolu [31, 32]. Statyny wpływają zatem stabilizująco na blaszkę miażdżycową, zapobiegając trawieniu w niej kolagenu i innych białek macierzy międzykomórkowej.

Statyny wywiera efekt naczyniorozszerzający, wpływają na wzrost przepływu wieńcowego [33, 34], poprawiają funkcję śródbłónka naczyń [35, 36] głównie poprzez zwiększenie aktywności endotelialnej syntetazy tlenku azotu [33, 37-39], oraz obniżenie (o blisko 50%) wytwarzanej w śródbłónku endoteliny ET-1 [38]. Naczyniorozszerzający efekt terapii statynami może wynikać także z udokumentowanego wpływu tych leków na zmniejszenie ekspresji receptora typu AT₁ dla angiotenzyny II [40].

Wykazano że simwastatyna wpływa na wzrost osocznego stężenia argininy o blisko 10% (L-arginina jest substratem dla eNOS do syntezy tlenku azotu), natomiast, w odróżnieniu od innych leków obniżających poziom lipidów (fibraty), nie powoduje podwyższenia osocznego stężenia homocysteiny [41]. Ponieważ wzrost stężenia osocznego homocysteiny jest ważnym, niezależnym od zaburzeń lipidowych, czynnikiem ryzyka miażdżycy, dane powyższe wskazują, że simwastatyna jest pozbawiona tego niekorzystnego wpływu na wzrost stężenia homocysteiny [41].

Wpływ statyn na migrację, proliferację i apoptozę komórek mięśni gładkich naczyń jest aktualnie przedmiotem bardzo szerokich badań doświadczalnych, zarówno *in vivo* u zwierząt, jak też *in vitro*. Jest powszechnie akceptowanym poglądem, że migracja miocytów do błony wewnętrznej naczyń i proliferacja miocytów są istotnymi, wczesnymi elementami w patomechanizmie rozwoju miażdżycy. Wykazano, że simwastatyna (także lowastatyna, ale nie prawastatyna) hamuje migrację i proliferację ludzkich miocytów *in vitro* [42, 43], a prawdopodobny mechanizm polega na zahamowaniu wytwarzania i ekspresji glikoproteiny trombospodiny-1 stymulującej migrację i proliferację miocytów [44]. Simwastatyna, atorwa-, fluwa- i prawastatyna hamowały proliferację miocytów *in vitro* ze znacznym przedłużeniem fazy G₁, oraz przejścia G₂/M, co prowadziło do apoptozy komórek po 72 godzinach hodowli [45]. Lipofilne statyny, w tym simwastatyna indukowały apoptozę w ludzkich i zwierzęcych miocytach *in vitro*, proporcjonalnie do stężenia leku [46, 47]. Jednym z możliwych mechanizmów indukcji apoptozy jest zwiększenie zawartości Ca²⁺/II/ w komórkach, co może być skutkiem nasilenia przez simwastatynę fosforylacji tyrozyny w cząsteczce enzymu fosfolipazy C i mobilizacji wewnątrzkomórkowej puli Ca²⁺/II/ [47].

Na modelu zwierzęcym *in vitro* udowodniono, że simwastatyna hamuje apoptozę komórek mięśnia serca po doświadczalnym ostrym niedokrwieniu i reperfuzji w izolowanym sercu szczura, a na podkreślenie zasługuje także zróżnicowany, modulujący wpływ leku na funkcje syntaz NO - stymulacja eNOS, oraz zahamowania aktywności iNOS w tym modelu doświadczalnym [48]. Statyny wywierają zatem istotny i zróżnicowany wpływ modulujący na procesy apoptozy w komórkach mięśni gładkich naczyń krwionośnych i mięśnia serca.

Wymienione powyżej różnorodne działania statyn to niezależne od ich wpływu na poziom cholesterolu, noworozpoznane działania farmakologiczne, które w stopniu istotnym uzupełniają główny mechanizm przeciwmiażdżycowego działania tych leków.

Przykłady pleiotropowego działania statyn

Rosnąca szybko liczba prac dokumentuje immunomodulujące i przeciwzapalne działanie statyn. Wykazano, że simwastatyna i prawastatyna hamowały aktywację i proliferację ludzkich limfocytów B *in vitro* [49], simwastatyna i lowastatyna hamowały adhezję limfocytów T i ich oddziaływanie z elastyną [50]. Simwastatyna obniżała stężenie osoczowych mediatorów odczynu zapalnego w tym stężenie białka C-reaktywnego [51, 52], hamowała uwalnianie przez monocyty pro-zapalnych cytokin: TNF- α oraz IL-1 β [53], wytwarzanie przez monocyty chemotaktycznej cytokiny MCP-1 i zmniejszała (o około 50%) rekrutację leukocytów do wysięku zapalnego [54]. Na powierzchni komórek śródbłónka simwastatyna obniżała ekspresję integryny CD11b [55], oraz P-selektyny [56] i poprzez to znacznie hamowała adhezję leukocytów do komórek śródbłónka.

Szczegółowe badania wpływu statyn na ekspresję przez komórki śródbłónka cząstek adhezyjnych: E-selektyny, ICAM-1 i VCAM-1 pokazały, modulujący wpływ tych leków, różnorodny, w zależności od rodzaju czynnika indukującego [57]. Simwastatyna nasilała indukowaną przez IL-1 i przez TNF- α ekspresję cząstek adhezyjnych na powierzchni komórek śródbłónka, natomiast hamowała ekspresję tych cząstek indukowaną przez LPS i estry forbolu (PMA). Wskazuje to na możliwość immunomodulującego działania simwastatyny, działania odmiennego w przypadku różnych czynników indukujących odczyn zapalny [57].

Statyny hamują ekspresję cząstek zgodności tkankowej klasy II (MHC-II) indukowaną przez interferon gamma i skutkiem tego obniżają aktywację limfocytów T - zależną od MHC-II [58]. Ten nowo rozpoznany mechanizm działania statyn będzie bez wątpienia szeroko wykorzystany w indukowaniu stanu immunosupresji przy transplantacji narządów, oraz w chorobach autoimmunologicznych [58].

Można zatem podsumować, że dotychczasowe wyniki badań wpływu statyn na układ immunologiczny udokumentowały ich działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne i immunomodulujące. Bez wątpienia zatem statyny powinny być postrzegane jako ważna grupa leków immunomodulujących.

Liczne prace ostatnich lat, zarówno prace doświadczalne, jak i obszerne retrospektywne badania kliniczne, udowadniają korzystny wpływ statyn, w tym simwastatyny, lowastatyny, fluwastatyny (ale nie hydrofilnej prawastatyny) na gospodarkę mineralno-kostną. W hodowli *in vitro* komórek kości statyny aktywowały transkrypcję genu białka BMP-2 (bone morphogenetic protein) niezbędnego dla różnicowania i aktywacji komórek kościotwórczych (osteoblastów) [59, 60]. Stwierdzono także znaczne zahamowanie powstawania, oraz indukcję apoptozy w komórkach kościogubnych (osteoklastach) [59, 61]. Prawdopodobnie, poprzez wpływ hamujący na prenylację białka Rho, niezbędnego do prawidłowej organizacji cytoszkieletu i funkcji komórek obniżona zostaje zdolność komórek do fuzji, co jest niezbędnym etapem powstawania osteoklastów i indukuje w nich apoptozę [61, 62].

Badania doświadczalne na zwierzętach pokazały, że zarówno podanie podskórne, jak i drogą pokarmową statyn: simwastatyny, lowastatyny, fluwastatyny, lub mewastatyny

gryzoniom (myszy i szczury) prowadziło do wzrostu masy kości, stymulowało ekspresję genu BMP-2 w komórkach kości [63]. Efekt na gospodarkę kostną był uzyskany po podawaniu statyn zwierzętom przez 5 dni w dawkach odpowiadających średnim dawkom dziennym stosowanym dla normalizacji gospodarki lipidowej u ludzi [63]. Statyny powinny znaleźć zastosowanie u ludzi w zapobieganiu i leczeniu osteoporozy [60, 63].

W dwóch obszernych badaniach retrospektywnych u kilku tysięcy pacjentów powyżej 50 r.ż. [64] i powyżej 65 r.ż. [65], którzy stosowali statyny dla obniżenia stężenia cholesterolu, stwierdzono statystycznie znamienne spadki częstości złamań kości, w tym szczególnie duży spadek ryzyka złamań kości biodrowej u ludzi zaawansowanych wiekiem [65]. Badania mineralizacji kości u 62 pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących simwastatynę dla poprawy gospodarki lipidowej, pokazały, że gęstość mineralna kości oceniana po 15 miesiącach stosowania leku wzrastała średnio o 3-5%, natomiast w grupie kontrolnej, stosującej placebo zamiast statyny, mineralizacja kości obniżyła się o około 3-4% [66].

Podkreśla się związek działania statyn na kości z zasadniczym mechanizmem ich działania tj. z zahamowaniem aktywności reduktazy HMG-CoA i blokowaniem powstawania mewalonianu w szlaku syntezy cholesterolu, gdyż podanie mewalonianu całkowicie znosiło korzystny efekt statyn na kości [67]

Szereg zagadnień dotyczących głównie zakresu farmakokinetyki wpływu statyn na kości wymaga rozwiązania [67], w tym problem zwiększenia biodostępności statyn i ich penetracji do tkanki kostnej, oraz sposobu podawania statyn - prace doświadczalne u zwierząt wskazują, że podawanie dużych dawek statyn, przez krótki czas wywiera silniejszy efekt na kości niż podawanie ciągłe [65]. Natomiast nie ulega wątpliwości, że działanie statyn na procesy tworzenia i mineralizacji kości będzie w najbliższych latach szeroko wykorzystywane w terapii osteoporozy i w zapobieganiu wywołanych osteoporozą, patologicznych złamań kości u ludzi, szczególnie u kobiet z hypercholesterolemią po klimakterium.

Duże zainteresowanie budzi perspektywa zastosowania statyn w zapobieganiu i leczeniu zespołów otępiennych u ludzi, w tym w prewencji choroby Alzheimera. Zespoły otępienne z demencją są udziałem około 10% populacji ludzi powyżej 65 r.ż. [68]. Ponieważ podwyższony poziom cholesterolu, oraz zaburzenia funkcji śródbłonna naczyń dotyczą zarówno demencji naczyniowopochodnej jak i demencji typu Alzheimera, w obu tych grupach zespołów otępiennych statyny mogą spełniać rolę w zapobieganiu wystąpienia jak i w hamowaniu postępów zmian neurodegeneracyjnych.

W obszernych retrospektywnych badaniach klinicznych pokazano, że u pacjentów przyjmujących statyny ryzyko pojawienia się zespołów otępiennych z demencją było o około 70% mniejsze niż w grupie kontrolnej pacjentów stosujących inne niż statyny, leki obniżające poziom lipidów (fibraty i inne) [68]. Wśród różnych statyn stosowanych przez pacjentów w cytowanych badaniach relatywnie największy efekt obniżający prawdopodobieństwo wystąpienia zespołów otępiennych wykazały prawastatyna i lowastatyna [68].

Korzystne działanie statyn w zapobieganiu rozwojowi miażdżycy tętnic mózgowych, mikroudarów/mikrozawałów naczyń mózgowych, a w konsekwencji znaczne obniżanie ryzyka powstawania naczyniowopochodnych zespołów otępiennych nie podlega

dyskusji w świetle wyżej przedstawionych wyników badań przeciwmiażdżycowego działania tych leków.

Natomiast przeciwdziałanie statyn w rozwoju swoistych zmian histopatologicznych w chorobie Alzheimera jest nadal przedmiotem intensywnych badań doświadczalnych i klinicznych. Udowodniono, że obniżony poziom cholesterolu wewnątrzkomórkowego prowadzi do spadku wytwarzania beta-amyloidu ($A\beta$) i neurony hodowane *in vitro* w obecności statyn nie wytwarzają $A\beta$ [69-72]. Obniżony poziom wewnątrzkomórkowego cholesterolu prowadzi do znacznego obniżenia aktywności dwóch podtypów enzymów uwalniających beta-amyloid z prekursora białkowego amyloidu (APP) - tzw. amyloidogennych sekretaz beta i gamma [70, 72]. Natomiast aktywność nie-amyloidogennej sekretazy alfa wzrasta przy obniżonym stężeniu cholesterolu [72]. Sekretaza alfa uwalnia z prekursora białkowego amyloidu fragmenty peptydowe rozpuszczalne w osoczu, nie wytwarzające agregatów typu $A\beta$. Omówione wyżej dane doświadczalne wskazują, że statyny poprzez obniżenie zawartości wewnątrzkomórkowego cholesterolu wpływają pośrednio modulując na aktywność sekretaz - zmieniają szlak przemian białkowego prekursora amyloidu z amyloidogennego (hamowanie sekretaz beta i gamma) na nie-amyloidogennej (stymulacja sekretazy alfa) [69].

Innym ważnym mechanizmem, poprzez który statyny mogą zapobiegać powstaniu choroby Alzheimera jest hamowanie uwalniania apolipoproteiny E z astrocytów i z komórek mikrogleju [72]. Komórki glejowe uwalniają apoE zarówno w postaci wolnego białka jak i w postaci lipoprotein [73, 74]. Stwierdzono, że apoE, a szczególnie jej izoforma 4 (produkt genu *Apo-ε4*), uczestniczą w aktywacji szlaku amyloidogennej, prowadzą do zwiększonego uwalniania $A\beta$ do istoty międzykomórkowej mózgowia, a także oddziałują z białkiem amyloidu nasilając jego agregacje, tworzenie stabilnych agregatów włóknkowych amyloidu [75, 76]. Wykazano, że apoE4 okazuje duże powinowactwo do wiązania się i tworzenia stabilnego kompleksu z $A\beta$ [77-79]. ApoE4 odgrywa ważną rolę w patogenezie choroby Alzheimera - nasila transport dokońcowy cholesterolu (czego efektem jest aktywacja amyloidogennych sekretaz beta i gamma) oraz ułatwia zewnątrzkomórkową agregację amyloidu i stabilizuje włóknkowe agregaty tego białka [72]. Doświadczalnie wykazano, że zahamowanie prenylacji (geranylgeranylacji) białka uczestniczącego w transbłonowym transporcie apoE przez lowastatynę i mevastatynę prowadziło do obniżenia uwalniania $A\beta$ w hodowli komórek mikrogleju [72]. Można zatem uznać, że w układzie *in vitro* wpływ tych dwóch statyn na szlak interakcji apoE4- $A\beta$ mocno przemawia za ich korzystnym efektem prewencyjnym na rozwój choroby Alzheimera *in vivo* u ludzi.

W podsumowaniu, należy uznać za udowodnione, że statyny hamują wystąpienie zespołów otępiennych zarówno naczyniowopochodnych jak i typu Alzheimera. W tym ostatnim przypadku, oprócz korzystnego ogólnego działania przeciwmiażdżycowego, statyny hamują także newralgiczne, specyficzne szlaki patomechanizmu w chorobie Alzheimera prowadzące do tworzenia stabilnych włóknkowych agregatów beta amyloidu. Statyny zatem mogą okazać się tą grupą leków, której poszukiwano przez ostatnie dziesięciolecia - leków zapobiegających rozwojowi zespołów otępiennych

z demencją u ludzi.

Ważnym aspektem działania statyn, niezależnym od ich działania obniżającego poziom cholesterolu, jest ich wpływ hamujący wytwarzanie rodników szeregu tlenowego w stanach stresu oksydacyjnego [80, 81]. Różne statyny okazują efekt obniżający poziom wolnych rodników w sposób zależny od dawki, w tym: simwastatyna [82], fluwastatyna [83, 84], atorwastatyna, prawastatyna, ceriawastatyna [85]. Prawastatyna okazywała relatywnie najmniejszą aktywność hamującą powstawanie rodników [83]. Uważa się, że jednym z ważnych mechanizmów działania statyn na obniżenie poziomu wolnych rodników szeregu tlenowego jest zahamowanie prenylowania białek wchodzących w skład systemów komórkowej generacji wolnych rodników [81]. Przykładowo, niektóre białka układu oksydazy błonowej zależnej od NADPH (kompleksu generującego anionorodniki ponadtlennokowe) wymagają do swojej funkcji prenylacji, a synteza izoprenoidów jest blokowana przez statyny [81]. Powoduje to obniżenie funkcji kompleksu oksydazy błonowej i mniejsze wytwarzanie anionorodnika ponadtlennokowego. Zmniejszona pod wpływem statyn produkcja wolnych rodników prowadzi do obniżenia oddziaływań anionorodnika ponadtlennokowego z tlenkiem azotu. Przedłuża to czas trwania tlenu azotu i poprzez to zwiększa jego korzystne działanie na komórki śródbłoka i mięśni gładkich naczyń. Zahamowane jest także powstawanie produktów reakcji tlenu azotu z anionorodnikiem ponadtlennokowym, powstaje znacznie mniej reaktywnego i toksycznego nadtlendioazotynu [81, 85]. Są to działania statyn niezależne od ich wpływu na poziom cholesterolu i powinny być brane pod uwagę w strategii zapobiegania miażdżycy tętnic, chorób neurodegeneracyjnych, w tym choroby Alzheimera.

Należy także odnotować rosnącą liczbę prac dokumentujących wpływ statyn na obniżenie proliferacji komórek *in vitro*, głównie poprzez zahamowanie cyklu komórkowego w fazie G₁ [86, 87] i zahamowanie wzrostu różnych linii komórek nowotworowych *in vitro* [88]. Badania na zwierzętach pokazały, że simwastatyna, lowastatyna, ceriawastatyna, a także inne statyny hamowały rozwój niektórych nowotworów doświadczalnych (np. raka piersi u szczurów, czerniaka u myszy) [89, 90]. Jest prawdopodobne, że blokujące proliferację, przeciwnowotworowe efekty działania statyn są uzależnione od ich wpływu hamującego na prenylację białek niezbędnych do mnożenia się komórek nowotworowych. Przykładowo, wykazano, że prenylacja białka Ras, czy produktu białkowego onkogenu *c-myc* ma zasadnicze znaczenie w ich komórkowych funkcjach, w tym także determinuje ich udział w proliferacji komórek [91-93].

Niektóre statyny (lowastatyna, ceriawastatyna) wzmagają efekt przeciwnowotworowy leków cytostatycznych, zarówno w hodowlach *in vitro* [94], jak i w nowotworach doświadczalnych u zwierząt [91]. Dlatego coraz częściej formułowany jest postulat, ażeby włączyć statyny do leczenia nowotworów, wspomagając terapię z użyciem klasycznych cytostatyków [80, 92].

Podsumowanie

Przedstawione powyżej przykłady mechanizmów działania statyn wskazują, że poza udowodnionym korzystnym wpływem na normalizację gospodarki lipidowo-cholesterolowej leki te hamują rozwój miażdżycy także na drodze innych mechanizmów, nie związanych bezpośrednio z blokowaniem syntezy cholesterolu. Obejmują one m.in. wpływ statyn na: poprawę funkcji śródbłonna naczyń, wzrost (ponad dwukrotny) syntezy i czasu trwania NO w komórkach śródbłonna, zróżnicowany efekt modulujący na procesy migracji, proliferacji i apoptozy w komórkach mięśni gładkich naczyń, obniżenie gotowości do krzepnięcia krwi poprzez zahamowanie powstawania kluczowych osoczowych czynników krzepnięcia i poprzez zmniejszenie zdolności płytek krwi do adhezji, agregacji i produkcji tromboksanu. Statyny poprawiają także stabilność blaszki lipidowej i działają korzystnie we wspomaganiu terapii nadciśnienia tętniczego poprzez zmniejszenie ekspresji receptora AT₁ dla angiotenzyny II. Wymienione mechanizmy działania statyn plasują tę grupę leków wśród wiodących, najbardziej skutecznych preparatów w postępowaniu zapobiegawczym i w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego.

Nowo rozpoznane działania statyn, w tym efekt immunomodulujący, obniżenie generowania wolnych rodników w stresie oksydacyjnym, zahamowanie tworzenia agregatów beta-amyloidu w chorobie Alzheimer, korzystny wpływ na procesy kościotwórcze z zapobieganiem osteoporozie i patologicznym złamaniami, wpływ hamujący proliferację komórek nowotworowych i nasilający efekt cytotoksyczny leków cytostatycznych otwierają nowe pola zastosowań terapeutycznych statyn. Te nowe możliwości zastosowań statyn są już udokumentowane doświadczalnie, a w większości wymienionych działań, także potwierdzone klinicznie. Należy zatem oczekiwać, że w najbliższych latach statyny znajdą szerokie zastosowanie w transplantologii i immunomodulacji, w zapobieganiu i stabilizacji stanu klinicznego choroby Alzheimer, zapobieganiu i leczeniu osteoporozy, oraz we wspomaganiu terapii n o w o t w o r o w e j . Te niezwykle szerokie, pleiotropowe efekty działania statyn wydają się mieć wspólny pierwotny mechanizm, jakim jest wpływ na obniżenie syntezy izoprenoidów i prenylacji białek komórkowych. Bardziej szczegółowe przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat aktualnych i możliwych zastosowań klinicznych statyn można znaleźć w licznych pracach przeglądowych [np.: 1, 26, 27, 31, 80, 90].

Piśmiennictwo

1. Filipiak K.J., Opolski G.: Statyny. Zarys Farmakologii Klinicznej. (eds: K.J. Filipiak, G. Opolski). Ośrodek Informacji Naukowej „Polfa” Sp. z o.o., Warszawa 2001.
2. Hsu I., Spinler S.A., Johnson N.E.: Comparative evaluation of the safety and efficacy of HMG-CoA reductase inhibitor monotherapy in the treatment of primary hypercholesterolemia. *Ann. Pharmacother.* 29: 743-759, 1995.
3. Farrier M., Portall J.J., Maigret P.: Efficacy of atorvastatin compared with simvastatin in patients with hypercholesterolemia. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Therap.* 5: 27-32, 2000
4. Barter P.J., O'Brien T.C.: Achievements of target plasma cholesterol levels in hypercholesterolemic patients being treated in general practice. *Atherosclerosis* 149: 199-205, 2000.
5. Davignon J., Hanefeld M., Nakaya N. i wsp.: Clinical efficacy and safety of cerivastatin: summary of pivotal phase IIb/III studies. *Am. J. Cardiol.* 82(4B) : 32J-39J, 1998.
6. Leiter L.A., Hanna K.: Efficacy and safety of cerivastatin in primary hypercholesterolemia: a long term comparative titration study with simvastatin. *Canad. J. Cardiol.* 15: 545-555, 1999.
7. Sánchez-Quesada J.L., Otal-Entrañas C., Franco M. i wsp.: Effect of simvastatin treatment on the electronegative low-density lipoprotein present in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Amer. J. Cardiol.* 84: 655-659, 1999.
8. Demuth K., Myara I., Chappey B. i wsp.: A cytotoxic electronegative LDL subfraction is present in human plasma. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 16: 773-783, 1996.
9. Hodis H.N., Kramsch D.M., Avogaro, P. i wsp.: Biochemical and cytotoxic characteristics of an in vivo circulating oxidized low density lipoprotein (electronegative LDL). *J. Lipid Res.* 35: 669-677, 1994.
10. Garg A., Grundy S.M.: Lovastatin for lowering cholesterol levels in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 318: 81-86, 1988.
11. Kleinveld H.A., Demacker P.N., De Haan A.F., Stalenhoef A.F.: Decreased in vitro oxidizability of low-density lipoprotein in hypercholesterolaemic patients treated with 30-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors. *Eur. J. Clin. Invest.* 23: 289-295, 1993.
12. Kroon A.A., Demacker P.N., Kleinveld H.A., Stalenhoef A.F.: The rebound of lipoproteins after LDL-apheresis and simvastatin. Effect on chemical composition and LDL-oxidizability. *Atherosclerosis* 147: 105-113, 1999.
13. Nishikawa O., Mune M., Miyano M. i wsp.: Effect of simvastatin on the lipid profile of hemodialysis patients. *Kidney Internat.* 71: S219-S221, 1999.

14. Blum C.B.: Comparison of properties of four inhibitors of 3-hydroxy-3methylglutaryl- coenzyme A reductase. *Amer. J. Cardiol.* 73: 3-11, 1994, i 74: 639, 1994.
15. Molgaard J., Warjerstam-Elf S., Olson A.: Efficacy and safety of Simvastatin for high-risk hypercholesterolemia. *Amer. J. Cardiol.* 83: 1043-1048, 1999.
16. Grundy S.M.: Postępowanie w przypadku hipercholesterolemii u chorych wysokiego ryzyka bez choroby serca. *Medycyna po Dyplomie* 8/7: 43-52, 1999.
17. Arad Y., Tamakrishnan R., Ginsberg H.: Effects of statin therapy on very-low-density lipoprotein triglyceride metabolism in subjects with combined hyperlipidemia: evidence for reduced assembly and secretion of triglyceride-rich lipoproteins. *Metabolism* 41: 487-493, 1992.
18. Vega G.L., Grundy S.M.: Effect of statins on the metabolism of apo-B-containing lipoproteins in hypertriglyceridemic men. *Amer. J. Cardiol.* 81(4A): 36B-42B, 1998.
19. Verd J.C., Peris C., Alegret M. i wsp.: Different effect of simvastatin and atorvastatin on key enzymes involved in VLDL synthesis and catabolism in high fat/cholesterol fed rabbits. *Br. J. Pharmacol.* 127: 1479-1485, 1999.
20. Schoonjans K., Peinado-Onsurbe J., Fruchart J.C. i wsp.: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl CoA inhibitors reduce serum triglyceride levels through modulation of apolipoprotein C-III and lipoprotein lipase. *FEBS Lett.* 452: 160-164, 1999.
21. Stein E., Plotkin D., Bays H. i wsp.: Effects of Simvastatin (40 and 80 mg/day) in patients with mixed hyperlipidemia. *Amer. J. Cardiol.* 86: 406-411, 2000.
22. Wierzbicki A.S., Lumb P.J., Semra Y. i wsp.: Atorvastatin compared with simvastatin-based therapies in the management of severe familial hyperlipidaemias. *Q. J. Med.* 92: 387-394, 1999.
23. Herold G.: *Medycyna Wewnętrzna*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 1997, str. 688.
24. Kleinveld H.A., Duif P.F., Pekelharing H.L., van Rijn H.J.: Oxidation of lipoprotein (a) and low density lipoprotein containing density gradient ultracentrifugation fractions. *Biochim. Biophys. Acta* 1303: 15-21, 1996.
25. Smilde T.J., van den Bergmotel F.W., Wollersheim H. i wsp.: The effect of cholesterol lowering on carotid and femoral artery wall stiffness and thickness in patients with familial hypercholesterolaemia. *Eur. J. Clin. Invest.* 30: 473-480, 2000.
26. Tubaro M., Guido V., Sciarra L. i wsp.: Atherosclerosis and simvastatin: new questions for the new millennium. *Circulation* 15: 108-114, 2000.
27. Vaughan C.J., Murphy M.B., Buckley B.M.: Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet* 348: 1079-1082, 1996.
28. Ferro D., Basili S., Alessandri C. i wsp.: Inhibition of tissue- factor- mediated thrombin generation by simvastatin. *Atherosclerosis* 149: 111-116, 2000.
29. Notarbartolo A., Davi G., Averna M. i wsp.: Inhibition of thromboxane biosynthesis and platelet function by simvastatin in type IIa hypercholesterolemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 15: 1126-1131, 1997.

30. Alfon J., Pueyo Plazon C., Royo T., Badimon L.: Effects of statins in thrombosis and aortic lesion development in a dyslipemic rabbit model. *Thromb. Haemost.* 81: 822-827, 1999.
31. Corsini A., Bellosta S., Baetta R. i wsp.: New insight onto the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol. Therap.* 84: 413-428, 1999.
32. Bellosta S., et al.: HMG-CoA reductase inhibitors reduce MMP-9 secretion by macrophages. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* 18: 1671-1678, 1998.
33. Baller D., Notohamiprodjo G., Gleichmann U. i wsp.: Improvement in coronary flow reserve determined by positron emission tomography after 6 months of cholesterol lowering therapy in patients with early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 99: 2871-2875, 1999.
34. Borghi C., Prandin M.G., Costa F.V. i wsp.: Use of statins and blood pressure control in treated hypertensive patients with hypercholesterolemia. *J. Cardiovascular Pharmacol.* 35: 549-555, 2000.
35. Lefer A.M., Campbell B.B.A., Shin Y-K. i wsp.: Simvastatin preserves the ischemic-reperfused myocardium in normocholesterolemic rat hearts. *Circulation* 100: 178-184, 1999.
36. O'Driscoll G., Green D., Taylor R. R.: Simvastatin, an HMG-Coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 95: 1126-1131, 1997.
37. Kureishi Y., Luo Z., Shiojima I. i wsp.: The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nature Med.* 6: 965-966, 2000.
38. Hernandez-Perera O., Perez-Sala D., Navarro-Antolin J. i wsp.: Effects of the 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors atorvastatin and simvastatin on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J. Clin. Invest.* 101: 2711-2719, 1998.
39. Laufs U., La Fata V., Plutzky J., Liao J.K.: Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 97: 1129-1135, 1998.
40. Nickenig G., Bäumer A.T., Temur Y.M.S. i wsp.: Statin-sensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men. *Circulation* 100: 2131-2134, 1999.
41. de Lorgeril M., Salen P., Paillard F. i wsp.: Lipid-lowering drugs and homocysteine. *Lancet* 353: 209-210, 1999.
42. Indolfi C., Cioppa A., Stabile E. i wsp.: Effects of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor simvastatin on smooth muscle cell proliferation in vitro and neointimal formation in vivo after vascular injury. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 35: 214-221, 2000.
43. Bellosta S., Ferri N., Arnaboldi L. i wsp.: Pleiotropic effects of statins in atherosclerosis and diabetes. *Diabetes Care* 23(suppl. 2), B72-B78, 2000.
44. Reissen R., Axel D.I., Fenchel M. i wsp.: Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on extracellular matrix expression in human vascular smooth muscle

- cells. *Basic Res. Cardiol.* 94: 322-332, 1999.
45. Baetta R., Donetti E., Comparato C. i wsp.: Proapoptotic effect of atorvastatin on stimulated rabbit smooth muscle cells. *Pharmacol. Res.* 36: 115-121, 1997.
 46. Baetta R., Donetti E., Comparato C. i wsp.: Proapoptotic effect of atorvastatin on stimulated rabbit smooth muscle cells. *Pharmacol. Res.* 36: 115-121, 1997.
 47. Mutoh T., Kumano T., Nakagawa H., Kuriyama M.: Role of tyrosine phosphorylation of phospholipase C gamma 1 in the signaling pathway of HMG-CoA reductase inhibitor-induced cell death of L6 myoblasts. *FEBS Lett.* 446: 91-94, 1999.
 48. Di Napoli P., Maggi A., Spina R. i wsp.: Simvastatin and ischemia-reperfusion damage: its effects on apoptotic myocyte death and on the endothelial expression of nitric-oxide synthase in an experimental model of isolated rat heart. *Cardiol.* 44: 69-74, 1999.
 49. Rudich S.M., Mongini P.K., Perez R.V., Katznelson S.: HMG-CoA reductase inhibitors pravastatin and simvastatin inhibit human B-lymphocyte activation. *Transpl. Proc.* 30: 992-995, 1998.
 50. Górski A., Orlowska A., Nowaczyk M. i wsp.: Statins inhibit T-cell interactions with elastin. *Transpl. Proc.* 31: 828-829, 1999.
 51. Strandberg T.E., Vanhanen H., Tikkanen M.J.: Effect of statins on C-reactive protein in patients with coronary artery disease. *Lancet* 353: 118-119, 1999.
 52. Kluft C., de Maat M.P.M., Leuven J.A.G. i wsp.: Statins and C-reactive protein. *Lancet* 353: 1274, 1999.
 53. Ferro D., Parrotto S., Basili S. i wsp.: Simvastatin inhibits the monocyte expression of proinflammatory cytokines in patients with hypercholesterolemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 36: 427-431, 2000.
 54. Romano M., Diomedea L., Sironi M. i wsp.: Inhibition of monocyte chemotactic protein-1 synthesis by statins. *Lab. Invest* 80: 1095-1100, 2000.
 55. Weber C., Erl W., Weber K.S., Weber P.C.: HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD 11b expression and CD 11b dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 30: 1212-1217, 1997.
 56. Pruefer D., Scalia R., Lefer A.M.: Simvastatin inhibits leukocyte-endothelial interactions and protects against inflammatory processes in normocholesterolemic rats. *Arterosc. Thromb. Vasc. Biol.* 19: 2894-2900, 1999.
 57. Sadeghi M.M., Collinge M., Pardi R., Bender J.R.: Simvastatin modulates cytokine-mediated endothelial cell adhesion molecule induction: involvement of an inhibitory G protein. *J. Immunol.* 165: 2712-2718, 2000.
 58. Kwak B., Mulhaupt E., Myit S., Mach F.: Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nature Med.* 6: 1399-1402, 2000.
 59. Mundy G.R.: Statins and their potential for osteoporosis. *Mini-Review. Bone* 29: 495-497, 2001.
 60. Sugiyama M., Kodama T., Konishi K. i wsp.: Compactin and simvastatin, but not

- pravastatin, induce bone morphogenetic protein-2 in human osteosarcoma cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 271: 688-692, 2000.
61. Toledano J.E., Partridge N.C.: Statins: not just for cholesterol ? *Trends Endocrinol. Metabol.* 11:255-256, 2000.
 62. Sato T., Morita I., Murota S.: Involvement of cholesterol in osteoclast like cell formation via cellular fusion. *Bone* 23: 135-140, 1998.
 63. Mubdy G., Garret R., Harris S. i wsp.: Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 286: 1946-1949, 1999.
 64. Meier Ch.R., Schlienger R.G., Kraenzlin M.E. i wsp.: HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. *JAMA* 283: 3205-3210, 2000.
 65. Wang P.S., Solomon D.H., Mogun H., Avorn J.: HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. *JAMA* 283: 3211-3216, 2000.
 66. Chung Y.S., Lee M.D., Lee S.K. i wsp.: HMG-CoA reductase inhibitors increase BMD in type 2 diabetes mellitus patients. *J. Clin. Endocrinol. Metabolism* 85: 1137-1142, 2000.
 67. Cummings S.R., Bauer D.C.: Do statins prevent both cardiovascular disease and fracture? *JAMA* 283: 3255-3257, 2000.
 68. Jick H., Zornberg G.L., Seshardi S., Drachman D.A.: Statins and the risk of dementia. *Lancet* 356: 1627-1631, 2000.
 69. Hartmann T.: Cholesterol, A β and Alzheimer's disease. *Trends Neurol. Sci.* 11 (Suppl.): S45-S48, 2001.
 70. Simons M. et al.: Cholesterol depletion inhibits the generation of beta-amyloid in hippocampal neurons. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 95: 6460-6464, 1998.
 71. Frassbender K. et al.: Simvastatin strongly reduces Alzheimer's disease A β ₄₂ and A β ₄₀ levels in vitro and in vivo. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 98: 5856-5861, 2001.
 72. Naidu A. et al.: Secretion of apolipoprotein E by brain glia requires protein prenylation and is suppressed by statins. *Brain Res.* 958: 100-111, 2002.
 73. Pitas R.E. et al.: Astrocytes synthesize apolipoprotein E and metabolize apolipoprotein E-containing lipoproteins. *Biochim. Biophys. Acta* 917: 148-161, 1987.
 74. Xu Q., Cyrus C., Sanan D.A.: Isolation and characterization of apolipoproteins from murine microglia. *J. Biol. Chem.* 275: 31770-31777, 2000.
 75. Gearing M., Mori H., Mirra S.S.: A β -peptide length and apolipoprotein E genotype in Alzheimer disease. *Ann. Neurol.* 39: 395-399, 1996
 76. Poirier J.: Apolipoprotein E and Alzheimer's disease : a role in amyloid catabolism. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 924: 81-90, 2000.
 77. Poirier J.: Apolipoprotein E and Alzheimer's disease : a role in amyloid catabolism. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 924: 81-90, 2000.
 78. Ma J. et al.: Amyloid-associated proteins alpha-1-chymotrypsin and apolipoprotein E promote assembly of Alzheimer beta-protein into filaments. *Nature* 372: 92-94, 1994.
 79. Wisniewski T. et al.: Acceleration of Alzheimer's fibril formation by apolipoprotein E in vitro. *Am. J. Pathol.* 145: 1030-1035, 1994.
 80. Bellosta S., Ferri N., Bernini F. i wsp.: Non-lipid-related effects of statins.

Review. Ann. Med. 32: 164-176, 2000.

81. Lefer A.M., Scalia R., Lefer D.J.: Vascular effects of HMG CoA reductase inhibitors (statins) unrelated to cholesterol lowering: new concepts for cardiovascular disease. Cardiovasc. Res. 49: 281-287, 2001.
82. Day A.P. et al.: Effect of simvastatin therapy on cell membrane cholesterol content and membrane function as assessed by polymorphonuclear cell NADPH oxidase activity. Ann. Clin. Biochem. 34: 269-275, 1997.
83. Yamamoto A. et al.: Fluvastatin, an inhibitor of 3-hydroksy-3-methylglutaryl-CoA reductase, scavenge free radicals and inhibits lipid peroxidation in rat liver microsomes. Eur. J. Pharmacol. 361: 143-149, 1998.
84. Suzumura K. et al.: An in vitro study of the hydroxyl radical scavenging property of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor. Chem. Pharm. Bull. 47: 1010-1012, 1999.
85. Wagner A.H. et al.: Improvement of nitric oxide dependent vasodilatation by HMG-CoA reductase inhibitors throug attenuation of endothelial superoxide anion formation. Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol. 20: 61-69, 2000.
86. Jakóbisiak M. et al.: Cell cycle-specific effects of lovastatin. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 88: 3628-3632, 1991.
87. Keyomarsi K. et al.: Synchronization of tumor and normal cells from G₁ to multiple cell cycles by lovastatin. Cancer Res. 51: 3602-3609, 1991.
88. Feleszko W., Młynarczuk I., Nowis D.: *In vitro* antitumor activity of cerivastatin, a novel and potent HMG-CoA reductase inhibitor. FEBS Lett. 503: 219-220, 2001.
89. Inano H., Suzuki K., Onoda M., Wakabayashi K.: Anti-carcinogenic activity of simvastatin during the promotion phase of radiation-induced mammary carcinoma of rats. Carcinogenesis 18: 1723-1727, 1997.
90. Feleszko W., Zagózdzon R., Jakóbisiak M.: Greying of America will foster new strategies in oncology. Comment. J. Nat. Cancer Inst. 90: 247-248, 1998.
91. Jani J.P., Tkalcevic T., Sebt S.M.: Lovastatin inhibits *in vivo* tumour growth of *H-ras* and *c-myc* not *v-src* oncogene transformed cells. Cell. Pharmacol. 1: 67-72, 1994.
92. Feleszko W. et al.: Potentiated antitumour effects of cisplatin and lovastatin against MmB16 melanoma in mice. Eur. J. Cancer 34: 406-411, 1998.
93. Wang W., Collie-Duguid E., Cassidy J.: Cerivastatin enhances the cytotoxicity of 5-fluorouracil on chemosensitive and resistant colorectal cancer cell lines. FEBS Lett. 531: 415-420, 2002.
94. Feleszko W. et al.: Synergistic antitumour activity of tumor necrosis factor alpha and lovastatin against MmB16 in mice. Neoplasma 42: 69-73, 1995.

SPIS TREŚCI

1.	<i>Norbert Pilewski</i> Lasy deszczowe źródłem roślin leczniczych.....	5
2.	<i>Jadwiga Biernat</i> Problemy zdrowotne związane z obecnością w żywności zanieczyszczeń i substancji dodatkowych.....	9
3.	<i>Michał Karasek</i> Melatonina w terapii.....	19
4.	<i>Kazimierz Gąsiorowski</i> Nowe perspektywy klinicznych zastosowań inhibitorów reduktazy HMC-CoA (statyn).....	25