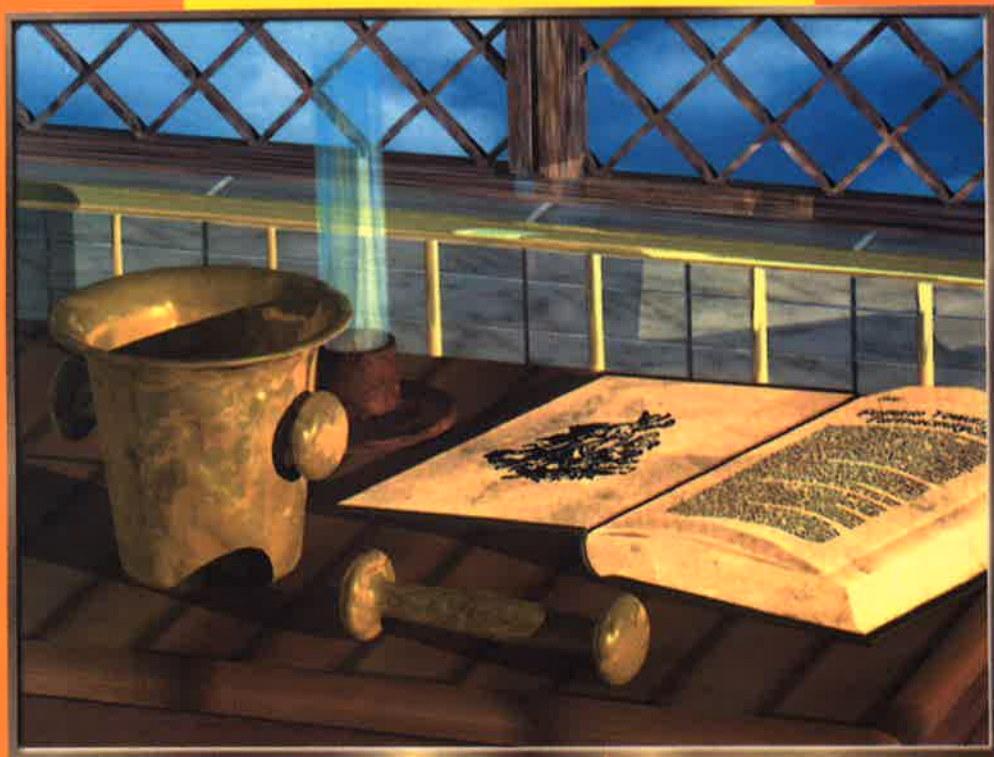


Roczniki Naukowe

Wrocławskiego Oddziału PTFarm



☛ Zeszyt nr 9 ☛

**Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne
Oddział Wrocławski**

**Roczniki Naukowe
Wrocławskiego Oddziału
PTFarm**

**NR 9
2003**

Wrocław 2004

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
Rocznik sponsorowany przez
Servier Polska Sp. z o.o.

Wystawa z okazji 150 rocznicy skonstruowania lampy naftowej przez mgr Ignacego Łukasiewicza

Nie ma chyba profesji, w której nie zdarzałyby się jednostki wybitne. Osoby takie, dzięki wyjątkowym dokonaniom na niwie zawodowej bądź też w innych dziedzinach ludzkiej aktywności, odciskają trwałe ślady na swojej epoce a pamięć o nich trwa znacznie dłużej niż ich życie. Do tego szczupłego przecież grona wybrańców Historii zaliczymy z pewnością Ignacego Łukasiewicza, skromnego magistra farmacji, który zapisał się w pamięci potomnych jako konstruktor lampy naftowej oraz jako pionier petrochemii, tej bodaj najważniejszej dziś gałęzi światowego przemysłu chemicznego. Zważywszy na przypadającą w roku 2003 „półokrągłą” 150. rocznicę zapalenia pierwszej lampy naftowej, w Zespole Historii Farmacji PTFarm powstała idea przypomnienia osoby i dzieła magistra Ignacego. Środowisko aptekarskie potraktowało propozycję z należytą powagą. Obok indywidualnych świadectw pamięci w licznych aptekach Dolnego Śląska: plakatów, eksponowania w witrynach lampy naftowej itp. zorganizowano także wystawę. Na pomysł urządzenia wystawy lamp naftowych wpadł PT Klub Seniora i w pierwotnej postaci miała to być ekspozycja fotografii zabytkowych lamp. Jednakże los okazał organizatorom wystawy szczególne względy i za pośrednictwem pani mgr Góreckiej zesłał panią mgr Katarzynę Kroczkę, która istotnie wzbogaciła poznawcze i estetyczne walory wystawy m.in. o autentyczne egzemplarze rozmaitych rodzajów lamp naftowych.

Dzięki życzliwości Dolnośląskiej Izby Lekarskiej, która udostępniła dla celów wystawy część przestrzeni Klubu Remedium oraz finansowemu wsparciu Dolnośląskiej Izby Aptekarskiej i Wrocławskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego idea wystawy rychło przybrała wyraźne kształty. Po burzliwych dyskusjach organizatorzy zdecydowali się rozszerzyć zakres wystawy o prezentację wydawnictw związanych z osobą Ignacego Łukasiewicza, okazy lamp naftowych oraz prezentacje multimedialne.

Wreszcie nadszedł symboliczny 31 lipca 2003 roku, dokładne 150 lat od dnia gdy po raz pierwszy użyto wynalazku magistra Ignacego. Przed Salą Klubową DIL, na ul. Matejki 6 we Wrocławiu zgromadzili się farmaceuci i ich goście by oddać pamięć i cześć aptekarzowi z Bóbrki, obok wizerunku bohatera uroczystości postawiono



Fot. I



Fot. 2

dwie naftowe lampy (fot. 1) To właśnie ceremonialne zapalenie płomieni tych lamp, którego dokonali pani mgr farm. Joanna Piątkowska Prezes Dolnośląskiej Izby Aptekarskiej i Pan prof. dr habil. Janusz Pluta Prezes ZG PTFarm. zarazem Dziekan Wydziału Farmaceutycznego AM we Wrocławiu (fot. 2), należy uznać za właściwy początek uroczystości. Trzeba przyznać, że obecność żywego ognia stworzyła wśród obecnych zaiste wyjątkowy nastrój. Pani Prezes przywitała przybyłych i dokonała oficjalnego otwarcia wystawy (fot. 3). Następnie głos zabrał Dziekan Wydziału Farmaceutycznego AM we Wrocławiu Pan prof. dr habil. Janusz Pluta (fot. 4) a w imieniu Wrocławskiego Oddziału PT Farmaceutycznego z krótkim expose wystąpił Pan prof. dr habil. Aleksander A. Kubis (fot. 5). W dalszym ciągu uroczystości wystąpił, jako przedstawiciel Dolnośląskiej Izby Lekarskiej, Pan dr n. med. Andrzej Wojnar, a w imieniu Klubu Seniora DIA czyli

głównego organizatora wystawy głos zabrała pani mgr Hildegarda Olszowa. Z treści tych, z konieczności zwięzłych wystąpień wyłoni się obraz postaci wyjątkowej nie tylko z racji swego wynalazku. Życie i dzieło Ignacego Łukasiewicza tworzą wierny obraz burzliwych losów naszej ojczyzny: od romantycznych porywów powstania krakowskiego po znaczny wkład w tworzenie rodzimego kapitalizmu i czynne praktykowanie pozytywistycznej pracy twórczej.

W bardziej osobistym tonie utrzymane były wspomnienia Pani mgr Janiny Samsonowicz, która w czasie okupacji hitlerowskiej pracowała w przemyśle naftowym.

Skoro „wymogom oficjalnym” stało się zadość, przystąpiono do właściwej części Obchodów.



Fot. 3

Obowiązki przewodnika wzięła na siebie pani mgr Krystyna Bielniak a zwiedzający, pojedynczo i w małych grupach, krążyli niespiesznie wśród zaprezentowanych eksponatów. Nie zapomniano także o istotnym atrybucie każdego szanującego się wernisażu czyli o tradycyjnej lampce wina (fot. 6).

Aby w optymalny sposób zaprezentować zgromadzone eksponaty, przestrzeń wystawy podzielono na kilka części. I tak, na jednej ze ścian zawisł o kilkanaście cyfrowo przetworzonych fotogramów lamp naftowych (fot. 7). Barwne reprodukcje o wymiarach 42X30 cm przedstawiały rozmaite przykłady sztuki użytkowej XIX stulecia. Choć na wystawie przedstawiono „zaledwie” kilkanaście zdjęć starych lamp naftowych, wystarczyło to jednak by ukazać niesłychaną różnorodność form tego bądź co bądź banalnego przedmiotu codziennego. Podziwiając wyrafinowane kształty



Fot. 4



Fot. 5

secesyjnych lamp trudno oprzeć się gorzkiej refleksji nad ubóstwem dzisiejszego „designu”. Wśród prezentowanych fotogramów znalazły się również przykłady mniej dziś znanego zastosowania oświetlenia naftowego w postaci wizerunku naftowej lampy mikroskopowej oraz naftowego reflektora rowerowego.

Prawdziwą ozdobą wystawy okazały się jednak egzemplarze autentycznych zabytkowych (choć nie tylko) lamp naftowych (fot. 8), których z rodzinnych zbiorów użyczyła wystawie nieoceniona Pani mgr Katarzyna Krocza. Wśród autentyków szczególny podziw budziły okazałe naftowe lampy kolejowe rzadkie dziś zabytki techniki. Osobne miejsce w wystawie poświęcono historii polskiego przemysłu naftowego: obok powiększonych fotografii najeżonej naftowymi szybami panoramy Borysławia z lat dwudziestych ubiegłego wieku zaprezen-



Fot. 6

toowano także autentyczną fotografię zbiorowy portret grupy pracowników przemysłu naftowego w Borysławiu. Zdjęcia tego użyczyła pani mgr Zofia Jędrzejowska, która dla celów wystawy udostępniła również materiały multimedialne oraz wydawnictwa albumowe poświęcone Ignacemu Łukasiewiczowi.

Następny fragment wystawy ilustrował aptekarski wątek biografii Łukasiewicza, na z konieczności skromnej powierzchni zgromadzono kilkanaście zabytkowych utensyliów aptecznych m.in. dziewiętnastowieczne sztandy i moździerce (fot. 9)



Fot. 7

oraz aptekarskie wagi „palcówki” a także autentyczne ręczne kralnice do ziół, jakich używano za czasów Łukasiewicza w aptecznej preparatyce gale- nowej zaś na stojącym obok ekspozycji wieszaku wisiał biały fartuch, jakby czekając na Magistra (fot. 10)...

Na wystawie nie zabrakło też miejsca na prezentację okolicznościowych wydawnictw



Fot. 8

Łukasiewicza wypożyczony na tę okoliczność z apteki Pod Słońcem (fot. 11).

Trzeba przyznać, że autorom wystawy udało się rzecz w dzisiejszych czasach rzadka: znaleźli dość czasu i energii by przy pomocy naprawdę „szczupłych” środków i w wolny od koturnowej nudy sposób uczcić pamięć wielkiego aptekarza. Warto więc wymienić osoby i instytucje, które wydatnie przyczyniły się do powodzenia tego przedsięwzięcia. Bez wątpienia najwięcej trudu włożył w realizację wystawy PT Klub Seniora Dolnośląskiej Izby Aptekarskiej

i albumów poświęconych życiu i dziełu Ignacego Łukasiewicza. Organizatorom udało się zaprezentować m.in. „Nafta, ludzie i fakty” fakty” Ryszarda Natery i Józefa Sozańskiego, „Borysław w okrucinach wspomnień” wydany przez Stowarzyszenie Przyjaciół Ziemi Drohobyckiej w Warszawie czy „Muzeum-Skansen Przemysłu Naftowego w Bóbrce”. Nad całością wystawy czuwał portret Ignacego



Fot. 9



Fot. 10

(Fot. 12) nie do przecenienia jest także wkład Wrocławskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego oraz pomoc Dolnośląskiej Izby Aptekarskiej. Na szczególne podziękowanie zasługuje wspomniana już pani mgr farm. Katarzyna Krocza (fot. 13) , której koneksje, życzliwość oraz zbiory antykwaryczne znacznie wzbogaciły historyczne i estetyczne walory ekspozycji. Pewne

zasługi w realizacji wystawy ma również piszący te słowa, który wziął na siebie mniej spektakularną część przygotowań czyli mierzenie, oprawianie, klejenie, zawieszanie, ustawianie etc.



Fot. 11



Fot. 12



Fot. 13

mgr farm. Piotr Szota
Apteka „Pod Słońcem” Wrocław

Uwarunkowania stosowania zamienników lekowych.

Wielkość kosztów ponoszonych na leki ma istotne znaczenie dla chorych i płatników usług medycznych. Również lekarz jest tym zainteresowany, ponieważ pacjenta jego, może nie być stać na wykupienie przepisanego leku, co w konsekwencji prowadzić może do wystąpienia zaburzeń w procesie leczenia. Wszyscy więc zainteresowani analizują asortyment leków, chcąc wybrać najkorzystniejsze rozwiązania farmakoeconomiczne. Uzyskanie efektu farmakologicznego determinowane jest użyciem określonej substancji, która wchodzić może w skład leków wykonanych przez różnych producentów.

Na rynku farmaceutycznym występują środki lecznicze, które zawierają w swoim składzie taką samą ilość danej substancji farmakologicznie czynnej, mają podobną postać farmaceutyczną, a różnią się między sobą nazwą i dość znacznie ceną. Wśród nich wyróżnić można leki oryginalne i odtwórcze.

Zjawisko zróżnicowania ich cen ma odmienną przyczynę, niż pozostałych artykułów występujących na rynku. Dla produktów tego samego rodzaju, ale innych niż leki, cena jest w dużym stopniu miernikiem ich jakości. Regułą jest, że za niższą jakość pobierana jest niższa cena. To doświadczenie rynkowe pacjentów apteki, rzutuje na ich ocenę zjawiska występowania różnic cenowych między lekiem oryginalnym i odtwórczym. Dlatego też, zgoda chorego na zamianę leku na tańszy odpowiednik jest najczęściej jego decyzją wyboru, między lekiem lepszym lub gorszym mogącym pociągnąć za sobą trudne do przewidzenia ryzyko.

Przekonanie więc chorego, że lek odtwórczy wykazuje taki sam efekt leczniczy co lek oryginalny, a do tego mający inną nazwę i znacznie niższą cenę, wymaga dużej wiedzy i umiejętności.

Wiadomo powszechnie, że im większe jest ryzyko występujące przy zakupie produktów, tym silniejsza potrzeba uzyskania informacji.

Od farmaceuty wymaga się rzetelnego i autorytatywnego wyjaśnienia tych wątpliwości, więc celowym wydaje się szersze przeanalizowanie tego zagadnienia.

Aby ułatwić zrozumienie problemu, należy prześledzić charakterystyki leków innowacyjnych i odtwórczych oraz poznać mierniki pozwalające na porównywanie ich względem siebie.

Specyficzność zjawisk na rynku farmaceutycznym w dużej mierze uwarunkowana jest przepisami prawa patentowego, oraz ochrony znaków firmowych. Każda nowa substancja farmakologicznie czynna jest patentowana, a nazwę międzynarodową uzyskuje z chwilą pierwszej rejestracji leku.

Zgodnie z Konwencją Ochrony Praw Przemysłowych po ustaniu ochrony patentowej wynalazek staje się własnością ogólnoludzką.

W krajach uznających patentowanie produktu (Polska po 1992 roku) ochrona ustępuje po upływie określonego czasu (Polska- po 20 latach), natomiast w krajach uznających patentowanie metody produkcji (Polska- do 1992 roku) z chwilą opatentowania nowej odmiennej metody produkcji tego wynalazku[1].

Po ustaniu ochrony patentowej na daną substancję farmakologicznie czynną wszyscy mogą ją produkować i komercjalizować. Producenci najczęściej wykonują z nich takie leki odtwórcze, aby mogły być stosowane zamiennie z już wylansowanym i znanym przez lekarzy oraz chorych lekiem oryginalnym.

Cena leków inowacyjnych jest ustalana monopolistycznie, bo substancja farmakologicznie czynna wchodząca w jego skład, podlega ochronie. I nikt inny bez zgody właściciela patentu nie może jej produkować.

Ceny leków odtwórczych są kształtowane przez mechanizmy rynkowe i stanowią podstawowy instrument wykorzystywany w budowaniu strategii produktu.

Lekarz lub farmaceuta dokonujący zamiany leku oryginalnego na odtwórczy, musi być pewien, że są one równoważne terapeutycznie. Problem jednak tkwi w tym, że podjęcie takiej decyzji na podstawie tylko danych zawartych w kartach informacyjnych leków jest niemożliwe. Zamiana leku na nierównoważny biologicznie może być przyczyną braku skuteczności lub nawet nasilenia objawów toksycznych i nie uwzględnianie takiej możliwości uznawane jest za lekkomyślność decydenta. Lekkość jest winą nieumyślną i pociąga za sobą konsekwencje karne dla sprawców czynu adekwatnie do wywołanych skutków.

W świetle powyższego szczególnie istotna staje się potrzeba przeanalizowania znaczeń pojęć używanych w praktyce medycznej, których wykładnia jest inaczej rozumiana w aspekcie farmakologicznym, naukowym, terapeutycznym.

Lek inowacyjny - lek wykonany :

- a) wg własnej technologii wytwórcy,
- b) z użyciem nowej dotychczas niestosowanej w lecznictwie substancji farmakologicznie aktywnej (której nadaje się nazwę międzynarodową),
- c) z substancji farmakologicznie aktywnych podlegających ochronie patentowej (również użyte substancje pomocnicze mogą podlegać ochronie patentowej),
- d) lek ma swoją nazwę firmową (fantazyjną),
- e) jego jakość, skuteczność i bezpieczeństwo zostało ustalone w przedrejestracyjnych badaniach :
 - chemiczno farmaceutycznych,
 - farmaceutyczno toksykologicznych,
 - klinicznych
- f) sprawowany był również nadzór nad jego skutecznością i bezpieczeństwem po wprowadzeniu go do lecznictwa,

Cena jego jest ustalana monopolistycznie.

Lek oryginalny może być :

1. Inowacyjny,

2. Lekiem licencyjnym - wykonywanym na licencji właściciela leku inowacyjnego, w którym substancja farmakologicznie czynna może, ale nie musi być już chroniona patentem. Ma nazwę leku, będącego dla niego pierwowzorem.

Cena leku ustalana jest monopolistycznie.

Lek markowy może być lekiem :

1. inowacyjnym,

2. pseudoinowacyjnym,

a) wykonanym wg własnej technologii,

b) ze związku chemicznego farmakologicznie aktywnego, na który nie obowiązuje ochrona patentowa właściciela leku inowacyjnego,

c) ma swoją zastrzeżoną nazwę firmową (fantazyjną),

d) zawiera dawkę substancji farmakologicznie aktywnej odmienną niż w leku inowacyjnym,

e) zawierać może substancje pomocnicze będące pod ochroną patentową.

f) jego jakość, skuteczność i bezpieczeństwo zostało ustalone w przedrejestracyjnych badaniach jak dla leków inowacyjnych.

Cena ich jest ustalana monopolistycznie.

Lek odtwórczy może być :

1. lekiem synonimowym,

2. lekiem generycznym,

3. odpowiednikiem danego leku.

Cena ich jest kształtowana przez mechanizmy rynkowe.

Lek synonimowy do leku referencyjnego :

a) zawiera związek chemiczny wykazujący taki sam kierunek działania farmakologicznego,

b) zawiera podobną lub taką samą ilość substancji farmakologicznie czynnej,

c) występuje w tej samej postaci leku lub podobnej,

d) służy do podania tą samą drogą,

e) może zawierać inne substancje pomocnicze,

f) wykonany wg własnej technologii produkcji,

g) wykonany z substancji farmakologicznie czynnej, na którą nie obowiązuje ochrona patentowa właściciela leku innowacyjnego,

h) ma swoją zastrzeżoną nazwę fantazyjną lub może mieć nazwę taką samą jak międzynarodowa nazwa substancji farmakologicznie czynnej występującej w tym leku,

i) wykazuje podobne działanie farmakologiczne jak lek referencyjny.

Lek generyczny różni się od leku synonimowego tym, że zawiera tą samą ilość substancji farmakologicznie czynnej co lek referencyjny i ma podobną z nim równoważność biologiczną.

Odpowiednikiem danego leku jest produkt leczniczy posiadający [2] :

- a) taki sam skład jakościowy i ilościowy substancji czynnych,
- b) taką samą postać farmaceutyczną,
- c) równoważność biologiczną wobec leku oryginalnego potwierdzoną jeśli jest to niezbędne właściwie przeprowadzonymi badaniami dostępności biologicznej.

Pojęcie odpowiednika oryginalnego gotowego produktu leczniczego dotyczy również różnych postaci farmaceutycznych o niemodyfikowanym uwalnianiu, przeznaczonych do podania doustnego zawierających taką samą ilość danej substancji czynnej (w szczególności tabletek i kapsułek).

W minionym okresie, wśród leków odtwórczych dopuszczanych do leczenia zdarzały się przypadki, ich nierównoważności terapeutycznej z lekiem oryginalnym, a czasami nawet, różnice te były bardzo znaczące[3,4,5].

Przyczyną występowania tych nieprawidłowości był brak odpowiednich mierników do oznaczania równoważności biologicznej, i w związku z tym ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leków, dokonywano jedynie na podstawie badań klinicznych. Badania te, okazały się jednak mało przydatne w ocenie równoważności biologicznej, ze względu na wysoką zmienność przyjętych punktów końcowych utrudniających ich matematyczną ocenę.

Obecnie przed dopuszczeniem do leczenia leku odtwórczego wykonuje się badania jego równoważności biologicznej z lekiem oryginalnym, polegające na porównawczej ocenie odpowiednich parametrów farmakokinetycznych opisujących proces wchłaniania, dystrybucji, biotransformacji i wydalania substancji leczniczej, a w przypadku leków doustnych również wpływ składników diety na wchłanianie.

W naukach medycznych zakłada się, że stężenie substancji leczniczej we krwi pozwala na określenie jej efektu klinicznego zarówno terapeutycznego jak i toksycznego. Badanie równoważności biologicznej leków opiera się więc na analizie porównawczej ich dostępności biologicznej

W przypadkach gdy w leku odtwórczym o niemodyfikowanym uwalnianiu przeznaczonym do podania doustnego, występują wszystkie takie same substancje i w takich samych ilościach jak w leku oryginalnym, dla określenia ich równoważności można ograniczyć badania do dostępności farmaceutycznej. Jest ona mierzona w warunkach *in vitro* dostarczając informacji o ilości substancji leczniczej uwalnianej z postaci leku i rozpuszczającej się w otaczającym płynie, oraz szybkości z jaką ten proces zachodzi.

W uwalnianiu substancji leczniczej w warunkach *in vitro* nie można jednak uwzględnić wpływu takich czynników jak:

- a) zmiennego czasu przebywania postaci leku w żołądku i jelitach
- b) zmienności odczynu soku żołądkowego
- c) obecności pokarmu

- d) obecności enzymów i soli kwasów żółciowych
- e) motoryki przewodu pokarmowego
- f) ograniczonej objętości wody w przewodzie pokarmowym

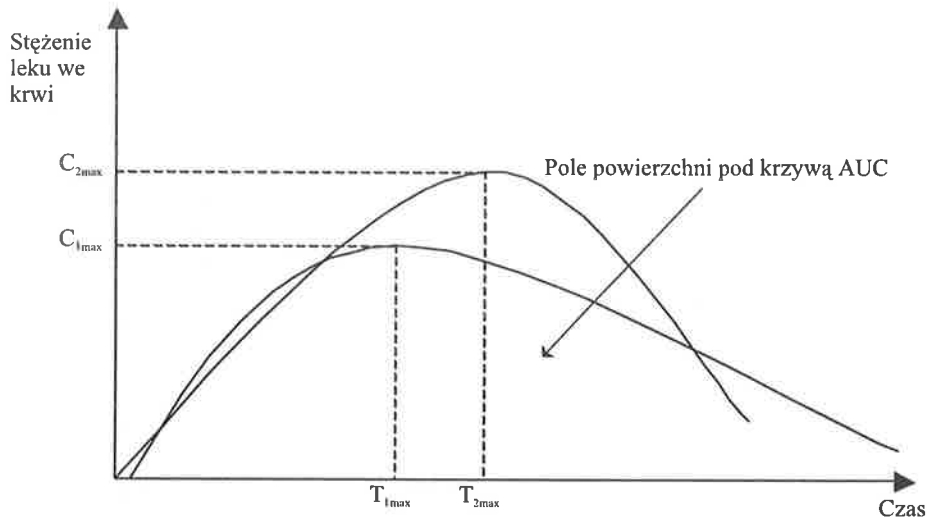
Spełnienie kryterium uwalniania wprawdzie nie gwarantuje odpowiedniej dostępności biologicznej, ale zmniejsza prawdopodobieństwo występowania znacznych różnic w dostępności biologicznej z powodu niewłaściwego uwalniania.

Na równowagę terapeutyczną danych leków w dużej mierze mają wpływ użyte substancje pomocnicze. W zastosowanych ilościach nie powinny one wywierać własnego działania farmakologicznego, ale mogą mieć wpływ na dostępność farmaceutyczną i biologiczną substancji leczniczej. Mogą również być dla niektórych chorych czynnikiem wywołującym alergię.

Dostępność biologiczną leku, który ma działanie ogólnoustrojowe ustala się na podstawie pomiarów stężeń substancji leczniczej lub ugrupowania czynnego terapeutycznie w płynach biologicznych (krew pełna, osocze, surowica a niekiedy mocz) pobranych w określonych przedziałach czasowych.

Parametrami farmakokinetycznymi charakteryzującymi dostępność biologiczną są głównie:

1. C_{max} maksymalne stężenie substancji leczniczej we krwi
2. t_{max} czas po którym osiągnane jest maksymalne stężenie we krwi
3. AUC jest miarą charakteryzującą wchłanianie substancji leczniczej wyrażona polem pod krzywą stężenia leku we krwi w czasie,



Rys.1 Wykresy obrazujące stężenie substancji farmakologicznie czynnej we krwi w czasie, dla dwu leków podanych doustnie, zawierających taką samą dawkę substancji leczniczej, a wykonanych przez różnych producentów.

W przypadku, gdy substancja lecznicza uwalniana z postaci leku nie osiąga w płynach biologicznych odpowiednio wysokich stężeń pozwalających na dokładne oznaczenie ilościowe to wymagane jest wówczas przeprowadzenie badań farmakodynamicznych lub klinicznych (np. w lekach dermatologicznych).

Innymi parametrami, które mogą być dodatkowo wykorzystywane do uzyskania pełniejszej charakterystyki dostępności biologicznej leków przeznaczonych do podawania jednorazowego są:

MRT - średni czas trwania leku w organizmie,

$t_{0.5}$ - biologiczny okres półtrwania,

k_{el} - stała eliminacji,

AUC_t wymagane jest aby wartość AUC_t obejmowała co najmniej 80% wartości AUC ekstrapolowanej do nieskończoności (AUC_{∞}) (gdzie t oznacza czas pobrania ostatniej próby, w której oznaczono stężenie leku).

$$AUC_{\infty} = AUC_t + AUC_{\text{resztkowe}}$$

W badaniach dostępności biologicznej leków z podaniem wielokrotnym wykorzystuje się również parametry farmakokinetyczne [6]:

c_{av} - średnie stężenie leku w stanie równowagi w przedziale dawkowania

$$c_{av} = AUC/\tau$$

(τ - odstęp czasu pomiędzy podaniem kolejnych dawek w stanie równowagi),

c_{min} - stężenie na końcu każdego przedziału dawkowania w stanie równowagi,

PTF - procent fluktuacji w stanie równowagi wyrażony w procentach

$$PTF = 100\% \times (c_{max} - c_{min})/c_{av}$$

Swing współczynnik wahan - procent wahań stężeń określony jako różnice między C_{max} i c_{min} w stosunku do stężenia leku na końcu przedziału dawkowania wyrażona w procentach.

$$Swing = 100\% \times (c_{max} - c_{min})/c_{min}$$

(c_{max} - jest to wartość wykazana z pomiarów po podaniu ostatniej dawki).

Czas plateau - przedział czasu w obrębie jednego przedziału dawkowania lub cyklu dawkowania w którym stężenie odchyli się od maksymalnego o wartości mniejszej niż klinicznie ustaloną (c).

Gdy odchylenie wynosi 50% to czas plateau odpowiada parametrowi HVD (half value duration).

W przypadku leków o modyfikowanym uwalnianiu wyznaczana jest wartość $T_{75\%}$ - oznaczająca czas, w którym stężenie przekracza 75% wartości c_{max} .

W wyjątkowych przypadkach oznaczany jest także AUCF - procent fluktuacji AUC w stanie równowagi [7].

$$AUCF = 100\% \times (AUC \text{ między } c_i \text{ i } c_{av})/AUC\tau$$

Z naukowego punktu widzenia biologicznie równoważne są takie leki, które zawierają taką samą substancję farmakologicznie czynną, w takiej samej ilości, występują w takiej samej postaci leku i podawane są tą samą drogą oraz wykazują jednakową dostępność farmaceutyczną i jednakową dostępność biologiczną

Praktycznie jest więc niemożliwe, aby różni producenci mogli wykonać leki zawierające nawet taką samą substancję w jednakowych ilościach, które miałyby ten sam profil farmakokinetyczny, ponieważ proces uwalniania substancji leczniczej z postaci leku do środowiska, uwarunkowany jest wieloma czynnikami i jest zależny od:

- a) właściwości substancji farmakologicznej czynnej, (np. stopnia mikronizacji, struktury krystalicznej, rozpuszczalności)
- b) postaci leku, (np. tabletki, kapsułki)
- c) technologii wytwarzania, (np. rodzaju granulacji i substancji pomocniczych używanych w tym procesie a nawet sekwencji i czasu dodawania kolejnych składników, siły prasowania tabletek, składu jakościowego i ilościowego substancji pomocniczych, wzajemnego stosunku między substancjami pomocniczymi a substancją leczniczą, relacji ilościowych między użytymi substancjami pomocniczymi)

Obowiązujące wytyczne CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products) z 1991 oraz propozycje z 2000 roku dla urzędów rejestrujących leki [8] dotyczące badań równoważności biologicznej wymagają, aby badania te były wykonywane w przypadku wszystkich leków doustnych o modyfikowanym uwalnianiu, oraz do wszystkich leków podawanych inną drogą niż doustna.

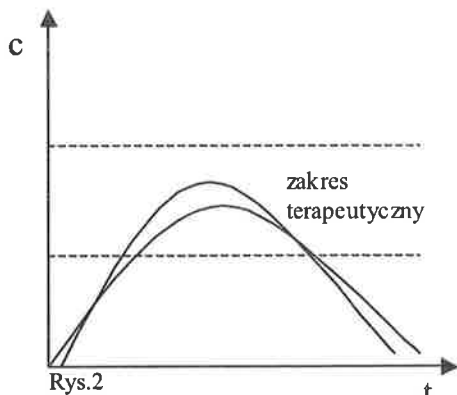
Natomiast w stosunku do leków doustnych o niemodyfikowanym uwalnianiu badania te wymagane są dla leków :

- A) mających wąski przedział terapeutyczny,
- b) charakteryzujących się niekorzystnymi parametrami fizykochemicznymi (np. mała rozpuszczalność poniżej 5mg w 1ml),
- c) mających farmakokinetykę charakteryzującą się wchłanianiem poniżej 70%,
- d) wchłanianym w ograniczonym odcinku przewodu pokarmowego,
- e) odznaczających się nieliniową kinetyką (np. zależną od dawki),
- f) mających przedukładową eliminację powyżej 70%,
- g) mających wskazania lecznicze w schorzeniach wymagających ściśle określonej odpowiedzi terapeutycznej,
- h) istnieją dane z kontrolowanych badań klinicznych, wskazujące na brak porównywalnego efektu terapeutycznego,
- i) substancja lecznicza jest niestabilna w środowisku przewodu pokarmowego i w związku z tym konieczne jest stosowanie specjalnych postaci leku zabezpieczających przed rozkładem.

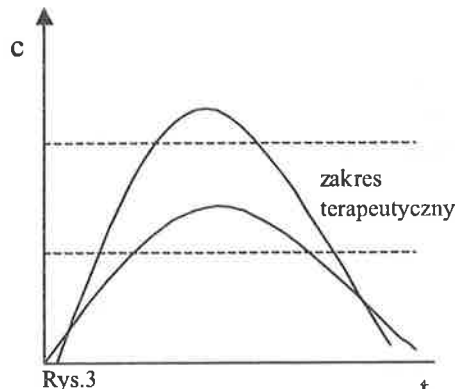
Bezwzględny wymóg badań dotyczy leków silnie i bardzo silnie działających.

Przy rozpatrywaniu problemu równoważności biologicznej stwierdzone różnice między lekiem odtwórczym i markowym muszą się mieścić w przyjętym zakresie

akceptacji mieszczącym się w zakresie terapeutycznym, powyżej którego pojawiać się mogą efekty toksyczne działania leków.



Rys.2



Rys.3

Krzywe obrazujące stężenia substancji leczniczej we krwi w czasie przy podaniu doustnym. Rys. 2 - lek oryginalny i lek odtwórczy zawierają te same substancje w tych samych ilościach. Rys. 3 lek odtwórczy zawiera inną substancję pomocniczą niż lek oryginalny zwiększającą dostępność biologiczną leku odtwórczego.

W przypadku leków z substancjami farmakologicznie czynnymi charakteryzującymi się niskim indeksem terapeutycznym i wymagających dostosowania ich dawkowanie do indywidualnego pacjenta, zamienność na lek odtwórczy obciążona jest ryzykiem niepowodzenia terapeutycznego.

Do kategorii leków o niskim indeksie terapeutycznym zaliczane są leki [9] charakteryzujące się następującymi właściwościami:

- istnieją mniejsze niż dwukrotne różnice między minimalnym stężeniem toksycznym i minimalnym stężeniem terapeutycznym we krwi,
- istnieją mniejsze niż dwukrotne różnice między średnią dawką letalną i średnią dawką terapeutyczną,
- skuteczne i bezpieczne stosowanie leku wymaga stałego dostosowania dawkowania i monitorowania pacjenta.

Do substancji o wąskim przedziale terapeutycznym [3;10] należą: aminofilina, atropina, betanechol, cyklosporyna, chinidyna, cholina, digotoksyna, digoksyna, diprofilina, dizopiramid, flekainid, fenytoina, glutetimid, guanetydyna, hydantoiny pochodne, izoprenalina, klonidyna, klozapina, karbamazepina, klindamycyna, kumaryny, lit, meksyletyna, minoksydil, orcyprenalina, prazosyna, primidon, prokainamid, propantelina, teofilina, tokainid, triheksyfenidyl, warfaryna, walproinowy kwas, zidowudyna.

Badania kliniczne potwierdziły, że przy zamianie leków zawierających substancje farmakologicznie czynne o szerokim przedziale terapeutycznym występowanie różnic w ich parametrach farmakokinetycznych mieszczących się w tym zakresie, nie daje zauważalnych różnic w ich skuteczności i bezpieczeństwie stosowania.

Udowodnienie równoważności biologicznej leku odtwórczego w odniesieniu do leku inowacyjnego jest więc wystarczającym dowodem jego równoważności dla celów farmakoterapii czyli uznaje się go jako jego odpowiednik.

Lek odtwórczy, może być więc uznany za równoważny terapeutycznie z lekiem porównywanym jeśli ich parametry farmakokinetyczne są prawie równe.

Aktualnie większość agencji rejestrujących leki przyjmuje, że jeśli różnica wartości bezwzględnych takich parametrów jak AUC czy $c_{\max}$ między lekiem referencyjnym a badanym jest mniejsza niż 20% to nie ma to znaczenia klinicznego oraz, gdy zakres równoważności biologicznej mieści się w granicach 0,8 - 1,25 (tj. przedziałem równoważności biologicznej jest przedział 80 - 125% dla wartości zlogarytmowanych parametru AUC) [11].

Lekiem referencyjnym powinien być lek inowacyjny, jednak wiele państw stosuje nieco odmienne kryteria doboru leków referencyjnych (np. leków najczęściej używanych w danym kraju) co prowadzić może do wystąpienia różnic w równoważności biologicznej leków pochodzących z różnych rejonów świata.

Natomiast ocena statystyczna $t_{\max}$ uwzględniona jest w tych sytuacjach, gdy szybkość występowania efektu terapeutycznego jest istotna z klinicznego punktu widzenia lub rzutuje na profil działań niepożądanych.

Dla leków o niskim indeksie terapeutycznym przyjęto mniejsze przedziały równoważności parametrów farmakokinetycznych tj.

$$\begin{aligned} \text{AUC} &: 0,9 - 1,11 \text{ (90 - 111\%)} \\ C_{\max} &: 0,8 - 1,25 \end{aligned}$$

W przypadku leków dla których szybki początek działania ma znaczenie klinicznie ocenia się również parametry

$t_{\max}$
 $\text{AUC}_{\text{ref max}}$ - oznaczający porównanie AUC do wartości $t_{\max}$.

FDA przyjmuje (od 2000 roku), że skład ilościowy substancji leczniczej w obu porównywalnych lekach może różnić się nawet do 5% [6].

W świetle powyższego obawy towarzyszące zamianie leków oryginalnych na leki odtwórcze, zawierające takie same substancje farmakologicznie czynne, w takich samych ilościach i postaci leku, zostają eliminowane przez poprawnie pracujący urząd rejestracji leków przestrzegający międzynarodowych wytycznych. (Polska - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych).

Wytyczne te nie są jednak ujęte w ramy obowiązującego prawa, więc i odpowiedzialność prawna przenosi się na końcowego decydenta zamiany leków tj. farmaceutę lub lekarza.

Aby uregulować problem zamiany leków oryginalnych na leki odtwórcze, celowym wydaje się umieszczanie w ulotkach leków odtwórczych informacji „jakiego leku lub leków jest to odpowiednik”.

Takie uregulowanie prawne miałyby kapitalne znaczenie w praktycznym aspekcie racjonalizacji farmakoterapii.

Literatura

1. Obwieszczenie Prezesa Rady Ministrów z dn. 17.03.1993 w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o wynalazczości Dz. Ustaw Nr. 26 poz. 117 z 1993r.
2. Prawo farmaceutyczne, Art.2 poz.18. Ustawa z dn. 6.09.2001. Dz. U. Nr. 126 poz.1381.
3. C.H. Gleiter i wsp.: When are bioavailability studies required? A German proposal.; J. Clin. Pharmacol. 38,904,1998.
4. C.H. Gleiter, R. Gundert.; Bioequivalence and drug toxicity. Drug Safety 11,1,1994
5. Multisource(generic) pharmaceutical products: Guidelines on registration to establish interchangeability w :Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products. WHO, Geneva,1999.
6. Guidance for industry. Bioavailability and bioequivalence studies for orally administred drug products general consideration. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), October 2000. <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.
7. Invesigation of bioavailability and bioequivalence. Eudralex Vol. 3D; Guidelines Medicinal products for human use. Efficacy. European Commission, 1998.
8. Note for guidance on the investigation of bioavaialability and bioequivalence. Draft. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). London 2000. <http://www.eudra.org/emca.html>.
9. Code of Federal Regulations. Title 21 Food and Drugs, Vol 5, Part 320. Bioavaialability and Bioequivalence Requirements. Revised April 1,2000.
10. Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz, Bundesanzeiger 52, 15.3, 1995.
11. M. A. Longren, H.G. Schaefer, H. Derendorf : Fundamentals of assessing bioequivalence studies. Pharm. Ztg. Wiss. 1, 137, 1992.

Ignacy Łukasiewicz aptekarz, wynalazca, twórca przemysłu naftowego

W małej nadwiślańskiej wiosce Zaduszniki, 8 marca 1822 roku, w rodzinie Józefa Łady-Łukasiewicza i Apolonii z domu Świątlik, urodził się trzeci z kolei syn, Ignacy. Miał czworo, starszych od siebie rodzeństwa. Braci, Aleksandra i Franciszka i siostry, Marię i Emilię. Zaduszniki, wraz z przysiółkami Zachwielowem i Czajkowem, były małą dzierżawą wynajętą przez Józefa Łukasiewicza od ziemianina Denkera.

Celem niniejszego, krótkiego opracowania, nie jest jednak przedstawienie obszernej biografii naszego bohatera, lecz ukazanie tych fragmentów z jego życiorysu, które złożyły się na ukazanie sylwetki Ignacego Łukasiewicza, jaką zasygnalizowano w tytule. Zainteresowanych pełnym życiorysem odsyłamy do publikacji Wojciecha Roeskiego pt.: *Ignacy Łukasiewicz 1822-1882*, która ukazała się drukiem w 1962 roku. Nowszych publikacji, wnikliwie i obszernie prezentujących sylwetkę Łukasiewicza, oprócz notki biograficznej zawartej w *Encyklopedii sławnych Polaków* (praca zbiorowa, Poznań 2002), nie ma.

Po ukończeniu 10-tego roku życia Ignacy opuszcza dom rodzinny i rozpoczyna, w 1832 roku, naukę w gimnazjum Pijarów w Rzeszowie. Po ukończeniu 4 lat gimnazjalnych, czyli tzw. gramatyki, dającej podstawy języka polskiego, łacińskiego i matematyki, młodziutki Łukasiewicz przenosi się do Łańcuta. Jest to rok 1836, rok w którym umiera ojciec Ignacego. Sytuacja materialna rodziny Łukasiewiczów stale się pogarsza i, być może, powstaje konieczność jak najszybszego usamodzielnienia się najmłodszego z rodzeństwa. Stąd też, w dniu 27 czerwca 1836 roku młody Łukasiewicz rozpoczyna praktykę aptekarską w aptece magistra Antoniego Swobody. Ukończenie 14 roku życia oraz tzw. gramatyki (niższego gimnazjum) stanowiło wówczas podstawowy warunek do podjęcia praktyki w aptece. Opinia pierwszego pryncypała o naszym bohaterze była dobra. Po czterech latach praktyki Łukasiewicz przystępuje do egzaminu tyrocynalnego (egzamin pomocnikowski), na który składały się: znajomość receptury, bezbłędne odczytywanie recept i objaśniania ich, tłumaczenia farmakopei, podstawowe wiadomości z botaniki, farmakognozji i chemii farmaceutycznej, analiza chemiczna prostych związków oraz wiadomości z praktycznej farmacji i ustawodawstwa. Egzamin został złożony w 1840 roku przed, zezwalał o na to prawo, Gremium Aptekarskim Powiatowym w Rzeszowie. W czasie pracy w łańcuckiej aptece (pracował tam jeszcze 14 miesięcy po zdaniu egzaminów) I. Łukasiewicz zetknął się z ruchem konspiracyjnym. Kontakty te, później pogłębione-związek z radykalnym ruchem Edwarda Dembowskiego, spowodowały wkrótce zahamowanie na kilka lat jego kariery zawodowej. Jako już „politycznie niepewny” opuszcza aptekę Antoniego Swobody w Łańcucie i (miał wówczas 19 lat) w dniu 6 października 1841 roku podejmuje pracę jako pomocnik aptekarski w aptece magistra

Edwarda Hübla w Rzeszowie, przyjaciela rodziny. Zmiana apteki daje mu lepsze perspektywy rozwoju zawodowego, jednocześnie nowy zwierzchnik staje się prawnym opiekunem niepełnoletniego Łukasiewicza (cezura 21 lat). Tu właśnie, w Rzeszowie, następuje pogłębienie kontaktów konspiracyjnych z radykalnym odłamek Dembowskiego, które miało zakończyć się wzniesieniem powstania w tym mieście. Kariera konspiracyjna zakończyła się aresztowaniem Łukasiewicza i jego towarzyszy w aptecę Hübla, w dniu 19 lutego 1846 roku. Po dwuletnim śledztwie, z powodu braku wystarczających dowodów winy, Łukasiewicz zostaje wypuszczony na wolność. Musi pokryć koszty postępowania sądowego i zostaje zobligowany do pozostawania we Lwowie (tam przebywał w areszcie przez ostatnie dwa lata) i stawiania się przed sądem na każde jego wezwanie. Po wyjściu z aresztu, Łukasiewicz mieszka przez kilka miesięcy u swojego brata Franciszka. Być może dzięki jego kontaktom (brat jest prawnikiem) znajduje pracę w „Aptecę pod Gwiazdą” magistra Piotra Mikolascha, znanej w całej Galicji z wzorowego prowadzenia, do której Ignacy zostaje przyjęty w charakterze pomocnika w dniu 15 sierpnia 1848 roku. Podjęcie pracy w aptecę Mikolascha było dużym sukcesem Łukasiewicza, świadczyło to też o jego fachowej rekomendacji, która wpłynęła na decyzję właściciela. Według relacji Anczyca (za Roeskem cykl artykułów Anczyca w warszawskich „Kłosach”) Mikolasch polubił nowego pracownika i, doceniając jego przygotowanie fachowe, powierzał mu coraz trudniejsze prace i do badań analitycznych „wprawiał”. Píše o tym później sam Łukasiewicz, w liście do Ministra Oświaty i Wyznań: „zresztą, jak z załączonego świadectwa wystawionego przez wysoce szanowanego lwowskiego aptekarza i prezesa Gremium Aptekarzy Lwowskich, Piotra Mikolascha wynika, podczas mej aptecznej pracy poświęcałem się stale studiom chemii i farmakognozji i także w tej dziedzinie otrzymywałem nauki ze strony wspomnianego aptekarza”. Tak, w okresie poprzedzającym studia, podsumowuje swoją dwuletnią pracę w aptecę Mikolascha.

Rola aptek, w których pracował Łukasiewicz, nie ograniczała się wyłącznie do sporządzania leków dla ludzi i zwierząt, czy też do preparatyki chemiczno-farmaceutycznej. Wytwarzano i wydawano w nich to wszystko co obecnie możemy nabyć w drogerii lub w sklepie kosmetycznym. Stąd też zainteresowania Łukasiewicza i w tych dziedzinach, co potwierdzają jego osobiste notatki. Wzrost wiedzy fachowej i osobiste ambicje (tylko stanowisko pomocnika aptekarskiego) wpłynęły na podjęcie decyzji o studiach farmaceutycznych. Po dwuletnich staraniach Łukasiewicz otrzymuje paszport a tym samym zezwolenie na pobyt i studia w Krakowie. W staraniach tych bardzo pomógł mu, składając rękojmię, Mikolasch. We wrześniu 1850 roku, po dwuletniej praktyce w „Aptecę pod Gwiazdą” we Lwowie, Łukasiewicz przyjeżdża do Krakowa i podejmuje studia na Uniwersytecie Jagiellońskim. Dotychczasowa praktyka i zdane egzaminy kwalifikacyjne uprawniały go do podjęcia studiów farmaceutycznych. W semestrze letnim roku akademickiego 1850/51 studiuje chemię nieorganiczną farmaceutyczną i lekarsko-sądową u prof. Sawiczewskiego, botanikę u prof. Czerwiakowskiego, mineralogię u prof. Zeisznara, naukę o cieple, magnetyzmie i elektryczności u prof. Kuczyńskiego. W semestrze letnim słuchał wykładów z chemii ogólnej i nauki o lekach chemicznych i organicznych u prof. Sawiczewskiego, botaniki ogólnej stosowanej wraz z ćwiczeniami botanicznymi u prof. Czerwiakowskiego, fizyki

doświadczalnej u prof. Kuczyńskiego oraz zoologii u prof. Zeisznera. W większości przypadków udział Łukasiewicza w wykładach oceniano jako „pilnie” lub „bardzo pilnie”. W przypadku wykładów z chemii ogólnej i nauki o lekach chemicznych i organicznych, prof. Sawiczewski ocenił zainteresowanie Łukasiewicza tylko stwierdzeniem „uczęszczał”. To zaważyło, iż pomimo bardzo trudnej sytuacji finansowej, mimo wysłuchania w ciągu jednego roku wszystkich kursowych wykładów przewidzianych na studiach, Łukasiewicz musiał odbyć studia w pełnym, dwuletnim cyklu. Po kilkumiesięcznej przerwie (praca w fabryczce Wertenholza we wsi Dąbrowa nad Przemszą) zalicza trzeci semestr w Krakowie. Czwarty, przewidziany tokiem studiów semestr, kończy na Uniwersytecie Wiedeńskim, słuchając m.in. wykładów z chemii u prof. Radtenbachera. W dniu 30 lipca 1852 roku zdaje w Wiedniu rygorosum dla magistrów farmacji z ogólną oceną „dobry”. Uzyskuje stopień magistra farmacji na podstawie dwuletnich studiów i pracy dyplomowej pt. „*Baryta et Anilinum*”.

Zatrzymajmy się na chwilę na roku 1852. W dostępnej literaturze, którą w swojej monografii analizuje W. Roeske, koncentrują się dwa nurty. Jeden wspólny, zgodny, akceptujący wymieniony rok za datę uzyskania przez Łukasiewicza dyplomu magistra farmacji. Drugi nurt, przyjmujący za punkt wyjścia pierwszy, dotyczy momentu rozpoczęcia przez Łukasiewicza badań nad ropą naftową. Nie wdając się w szczegółowe rozważania, przychylamy się do wniosku Roeskego, który ustala datę rozpoczęcia owych badań na rok 1852, podważając stwierdzenia przesuwające ją na okres przedstudyjny, okres pracy w aptece Mikolascha. Pomocną jest sama wypowiedź Łukasiewicza. „Wreszcie [jak pisze Roeske] z wypowiedzi Łukasiewicza, cytowanych przez Morawskiego, niedwuznacznie wynika, że Łukasiewicz dopiero po studiach interesował się destylacją ropy w ogóle skoro mówi: „Zeiszner przypomniał mi się i oświecenie Sambora tłuszczem ziemnym”, a więc skoro Zeiszner, to na pewno nie przed studiami, a po studiach, bo wtedy się Łukasiewicz z Zeisznerem po raz pierwszy zetknął i zatem nie w roku 1848, a zgodnie relacją Zeha w roku 1852 rozpoczęli Łukasiewicz i Zeh swe prace nad rozgatkowywaniem ropy naftowej”. Po tym krótkim wyjaśnieniu możemy przejść do dalszej prezentacji Łukasiewicza, jako wynalazcy i prekursora przemysłu naftowego.

Ignacy Łukasiewicz jest obecnie w powszechnej świadomości Polaków uważany za odkrywcę nafty jako substancji umożliwiającej uzyskanie światła w specjalnie skonstruowanych w tym celu metalowych lampach. Tymczasem zachowane źródła z epoki wskazują, iż przekonanie to - przynajmniej w opinii niektórych autorów i osób zainteresowanych - nie jest bynajmniej jednoznaczne. Wojciech Roeske, autor książki biograficznej o Łukasiewiczu, przychylił się w tej kwestii do stanowiska polskiej opinii publicznej ukształtowanej przez 150-letnią tradycję, niemniej jednak jako rzetelny badacz przedstawia i poddaje krytyce także i stanowiska przeciwnie.

Jedną z głównych kontrowersji, na które autor ten wskazuje, jest sprawa priorytetu w badaniach i odkryciu frakcji ropy o odpowiednich parametrach, która umożliwiłaby jej wykorzystanie do celów spalania w lampach naftowych, a tym samym uzyskanie tą drogą oświetlenia.

Zachowane źródła z epoki wskazują, że badania nad ropą naftową zostały przez

Ignacego Łukasiewicza podjęte wspólnie ze współpracownikiem, tak jak i on zatrudnionym w lwowskiej aptece „Pod Żółtą Gwiazdą” należącej do Mikolascha. Mikolasch, człowiek zamożny, zatrudniał u siebie Łukasiewicza na stanowisku prowizora oraz Jana Zeha na stanowisku laboratoriusza. W aptece Mikolascha wśród sprzedawanych leków znajdował się także drogi środek, importowany z Włoch, występujący pod nazwą *Oleum Petrae album*. Środek ten, mimo iż współcześnie, tj. w 1852 r. obowiązująca w Austrii farmakopea, nie miała go w swoim składzie, figurował jednakże na kartach farmakopei wydanej wcześniej, w 1790 r. Sprzedawany był nadal w galicyjskich aptekach, ponieważ cieszył się zainteresowaniem pacjentów i przynosił aptekarzom pewne zyski.

Z tej to przyczyny właściciel apteki „Pod Żółtą Gwiazdą” postanowił sprawdzić, czy zysków tych nie udałoby się powiększyć, zastępując importowany produkt produktem krajowym. Mikolasch wiedział, że w okolicach Drohobycza, Krosna oraz Gorlic, występują złoże ropy, którą okoliczni chłopcy wykorzystywali jako środek leczniczy, m.in. nacierając nią ciało w przypadkach odmrożeń, w reumatyzmie, w terapii świerzbu. Stosowali także ropę przeciwko robakom. Właściciel apteki „Pod Żółtą Gwiazdą” powierzył więc swoim pracownikom zbadanie próbek galicyjskiej ropy dla przebadania, czy nie można by z nie uzyskać kupowanego przez pacjentów leku, uzyskiwanego jednakże po znacznie niższej cenie, ze względu na możliwość wyeliminowania kosztownego importu.

Do Lwowa przywożono w tym czasie z Drohobycza znaczne ilości ropy, którą poddawano badaniom w celu zbadania możliwości jej wykorzystania w celach przemysłowych. Badania tego rodzaju prowadzono w Galicji głównie w aptekach, które jako jedyne placówki posiadały tu wówczas odpowiednio wyposażone laboratoria, natomiast zatrudnieni w nich aptekarze dysponowali odpowiednią wiedzą z zakresu chemii oraz byli przygotowani do prowadzenia badań wg wymogów określonej procedury.

W farmakopei austriackiej z 1790 r. znajdował się sposób przyrządzania równoważnika leku zwanego *Oleum Petrae album*, za pomocą destylacji czerwonego oleju skalnego. Sposób ten badający własności ropy galicyjskiej - tj. Mikolasch, Zeh i najmłodszy z nich Łukasiewicz - wykorzystali w swoich doświadczeniach. W ich wyniku zgodnie stwierdzili, że po przedestylowaniu badanej ropy otrzymują substancję o identycznych właściwościach, co *Oleum Petrae album* o włoskim rodowodzie.

Dokonawszy tego odkrycia postanowili założyć spółkę akcyjną, zajmującą się produkcją oleju leczniczego z galicyjskiej ropy i jej sprzedażą w Galicji i na rynku ogólnoaustriackim. Łukasiewicz i Zeh wnieśli do spółki jako udziałowcy kapitał w wysokości 800 guldenów. Właściciel apteki wniósł o 100 guldenów więcej, aby zachować kontrolę nad przedsięwzięciem. Mikolasch zajął się reklamą i marketingiem uzyskiwanego w aptece produktu, natomiast Łukasiewicz wspólnie z Zehem prowadzili w aptece destylację dużych ilości ropy, licząc na szybkie zyski, co szczególnie dla młodego Łukasiewicza, człowieka wówczas niezamożnego, miało szczególnie dużą wagę.

Tymczasem szybko miało się okazać, że wszelkie działania Mikolascha, zmierzające do popularyzacji nowego leku na rynku austriackim, nie spotkały się z powodzeniem.

Napływały jedynie pojedyncze zamówienia, w żaden sposób nie umożliwiające pokrycia poniesionych przez spółkę nakładów. W aptece „Pod Żółtą Gwiazdą” zgromadzono już jednak znaczne ilości zapasów, z którymi coś trzeba było zrobić. W zaistniałej sytuacji Ignacy Łukasiewicz wpadł na pomysł, aby spróbować wykorzystać te zapasy do innego celu. W Galicji wiadano już wówczas o podejmowanych w początkach XIX stulecia w tej prowincji próbach wykorzystywania ropy do celów oświetleniowych, m.in. 1817 r. w miejscowości Sambor. Urzędnik kopalni soli w Truskawcu, Józef Hecker, próbował oświetlić koszary w Samborze za pomocą destylatu ropy. Nie były to jednak próby udane ze względów technologicznych i przedsięwzięcie Heckera poniosło całkowite fiasko.

Jednakże sama idea pozostała. Łukasiewicz postanowił ją wykorzystać, podejmując próby destylacji ropy w poszukiwaniu frakcji o odpowiednich parametrach. Dysponując odpowiednim przygotowaniem naukowym posłużył się w swych badaniach nad ropą naftową metodą destylacji frakcjonowanej. Mógł za jej pomocą oddzielić poszczególne frakcje ropy i określić ich właściwości. Łukasiewicz wyosobnił wśród tych frakcji jedną, pojawiającą się w granicach temperatury 200-250 stopni Celsjusza. Frakcja ta pozbawiona była lekkich benzyn i oddzielona była zarazem od olejów technologicznych, wchodzących w jej skład. Opisane wyżej badania Łukasiewicz prowadził nadal wspólnie z Zehem. Zaświadcza to wydany na oba nazwiska patent technologiczny z 2 grudnia 1853 r. Treść patentu brzmiała: Zeh Jan i mag. farmacji Ignac Łukasiewicz - wynalazek, ropa naftowa tak na drodze chemicznej oczyszczona, że nadaje się do bezpośredniego użycia dla celów technicznych - ważność 2 lata.

Pozostawała tylko kwestia znalezienia odpowiedniej lampy, która byłaby zdolna spalać bez ryzyka wybuchu otrzymany podczas destylacji produkt, nazwany naftą. W tym celu Łukasiewicz zwrócił się do znanego lwowskiego blacharza, Bratkowskiego, określając parametry odpowiednie dla tego rodzaju lampy. Bratkowski produkował już wcześniej lampy olejne, zaś obecnie pod nadzorem Łukasiewicza przerabiał je drogą prób i błędów na naftowe. W końcu, w 1852 r., udało się Łukasiewiczowi osiągnąć pożądane parametry nowego rodzaju lampy, które pozwoliły na jej zastosowanie w praktyce. 31 lipca 1853 r. Łukasiewicz oświetlił lampami naftowymi szpital łyczakowski we Lwowie.

Problem poszukiwania nowych źródeł oświetlenia nurtował jednak nie tylko badaczy galicyjskich. W okresie rewolucji przemysłowej i gwałtownego rozwoju kolei stało się konieczne podejmowanie prób dokonania nowych technologicznych wynalazków, umożliwiających jego rozwiązanie. Badania nad wykorzystywaniem nafty do celów oświetleniowych podjęte zostały niewiele później niż to uczynił Łukasiewicz, bo w 1854r., w Ameryce. Podjął je prof. B. Silliman, również posługując się metodą destylacji frakcjonowanej i oczyszczając uzyskaną w jej wyniku naftę przy pomocy kwasu siarkowego.

Rozwój badań nad wykorzystywaniem nafty do celów oświetleniowych był jednak w Ameryce limitowany przez niskie zaawansowanie technologii wydobywania ropy. Dopiero w 1859 r. udało się w Pensylwanii opracować nowoczesną metodę wydobywania większych ilości ropy, która umożliwiła jej szersze wykorzystanie do celów przemysłowych. Ropa wykorzystywana przez Łukasiewicza pochodziła z kopalni założonej przez niego już w 1854 r. w Bóbrce, toteż lwowskiego aptekarza można także

uznawać za pioniera polskiego i światowego przemysłu naftowego. Amerykanie dysponowali jednak znacznymi kapitałami, umożliwiającymi konieczne w nowej branży inwestycje, tak iż już w 1862 r. amerykańska nafta pojawiła się na rynku austriackim, konkurując z naftą pochodzącą z kopalń założonych przez Łukasiewicza.

W sprawie priorytetu Łukasiewicza w produkcji lamp naftowych toczą się w piśmiennictwie spory, ponieważ niektórzy autorzy podają, iż pierwszą lampę tego typu w 1855 r. stworzył Silliman. Inni piszą natomiast, że priorytet ma w tej dziedzinie działający we Wiedniu Dittmar, który w 1857 r. skonstruował lampy dla nafty Łukasiewicza wydestylowanej z ropy i z dobrym skutkiem wprowadził je na rynek. Trzeba jednak pamiętać, że Łukasiewicz oświetlał lampami naftowymi lwowski szpital już w 1853 r. Już po śmierci Łukasiewicza jego dawny współpracownik, Jan Zeh, wydał także oświadczenie, w którym przypisywał wyłącznie sobie odkrycie metody destylacji nafty, która miałaby być wykorzystana jako surowiec do lamp naftowych. Trzeba tu przypomnieć, że Łukasiewicz zawsze podkreślał współudział Zeha w badaniach nad destylacją ropy. Być może wystąpienie Zeha miało na celu uzyskanie jakiegoś rodzaju odszkodowania od spadkobierców Łukasiewicza, który zmarł jako człowiek bardzo zamożny, podczas gdy Zeh pracował jako aptekarz w Borysławiu, nie dorabiając się większego majątku. Wydany w 1853 r. certyfikat nie dawał jednak ku temu żadnych podstaw prawnych, ponieważ przyznawał Łukasiewiczowi i Zehowi prawną ochronę patentu wyłącznie na dwa lata, tj. do końca 1855 r.

Zanim jednak omówię podjęte przez Łukasiewicza i jego współpracowników próby ochrony galicyjskiego przemysłu naftowego przed obcą konkurencją, muszę wrócić do okresu o 10 lat wcześniejszego, kiedy to zaangażował on się w budowę tego rodzaju przemysłu.

W końcu 1853 r. Łukasiewicz rozstał się z Mikolaschem i Zehem, zlikwidowali wspólnie założoną spółkę, w wyniku czego Łukasiewicz otrzymał sięgającą 1000 zł reńskich odprawę. Spółka nie przynosiła spodziewanych dochodów, natomiast Łukasiewiczowi udało się tymczasem nawiązać nowe towarzyskie kontakty, umożliwiające mu w perspektywie osiągnięcie sukcesu finansowego, o który zabiegał. Przeniósł się ze Lwowa do Gorlic, sąsiadujących z terenami ropośnymi. Objął tu posadę pracownika w aptece, którą dzierżawił Jan Tomaniewicz. Wkrótce Tomaniewicz przeniósł się do Brzeska, a dzierżawcą apteki został Łukasiewicz. Prowadził w Gorlicach systematyczne badania nad właściwościami ropy, niekiedy prowadzące do wybuchów i dających się na szczęście ugasić pożarów. Wykonywał destylację i rafinację ropy naftowej i próbował udoskonalać budowę lampy naftowej. Wykorzystywał w tym celu miejscowych blacharzy. Po jednym z pożarów w piwnicy, w której Łukasiewicz prowadził doświadczenia, zdecydował się przenieść je na otwarty teren. W 1856 r. założył w Ulaszowicach prymitywną destylarnię i rafinerię, w której destylował małe ilości ropy wydobywającej się w okolicy na powierzchnię. Wkrótce zapoznał się z właścicielem położonego nieopodal majątku ziemskiego Polanki koło Krosna, Tytusem Trzeciejskim. W dobrach Trzeciejskiego znajdowały się złoża ropy, na których wydobyć pragnął on zarobić. Nie miał jednak stosownego kapitału. Konieczne więc było przyjęcie trzeciego wspólnika, którym stał się Karol Klobassa, również właściciel ziemski.

Zawiązano nieformalną spółkę, do której Trzeciecki wносił ziemię roponośną, Klobassa kapitał, natomiast Łukasiewicz kompetencje.

Łukasiewicz jako biznesmen miał jednak trudne początki. Destylatornia ropy w Polance spaliła się w wyniku jednego z eksperymentów i musiał ją odbudować na własny koszt. W tym celu starał się o dodatkową pracę w Gorlicach, której jednak nie uzyskał, zaś jego osobą i działaniami zainteresowała się policja. Starania o pracę w Gorlicach nie zostały zakończone powodzeniem, zdecydował więc podjąć pracę w Jasle. Motywem starań o poprawę stanu finansów stała się perspektywa małżeństwa, które Łukasiewicz ostatecznie zawarł w 1857 r. Po roku urodziła mu się córka. Łukasiewicz sprzedał się aptekę w Gorlicach, przeniósł się do Jasła. Przez kilka miesięcy był także właścicielem apteki w Brzostku, którą od nowa urządził. Wkrótce ją jednak sprzedał, gdyż w 1859 r. zmarła jego jedyna córka. Zdecydowali wówczas wraz z żoną przenieść się na pewien czas do majątku teściów pod Płockiem.

Wkrótce jednak pojawiły się przed Łukasiewiczem nowe perspektywy związane z przemysłem naftowym. Między 1860 a 1862 rokiem założył Towarzystwo Naftowe, eksploatujące galicyjskie złoża ropy i z powodzeniem sprzedające ją odbiorcom. Zyski zaczęła także przynosić należąca do Łukasiewicza kopalnia w Bóbrce. W 1862 r. w tej kopalni została wprowadzona przez Henryka Waltera nowa metoda wydobywania, tzw. wiercenia udarowego na żerdziach przy zastosowaniu nożyc spadowych Fabiana. Przyniosło to wzrost wydobywania, a zatem i zysków. Zmodernizowano także rafinerię w Polance, działała również należąca do Łukasiewicza rafineria w Chorkówce, co także przyniosło wzrost zysków. W latach 1862/1863 Łukasiewicz miał własny sklep z naftą w Krakowie, natomiast w Warszawie naftę Łukasiewicza sprzedawał kupiec Podgórski.

W 1862 r. została uchwalona ważna dla dalszego rozwoju galicyjskiego przemysłu naftowego ustawa. Inicjatorem i projektodawcą ustawy był Ignacy Łukasiewicz. Chodziło w niej o to, by wyłączyć ropę naftową z grona surowców, określanych jako „żywice ziemne”, które dotąd stanowiły ustawowo własność państwa austriackiego. Właściciele galicyjskich dóbr ziemskich, w obrębie których były położone bardzo obfite złoża ropy, zmierzali do zmiany tego stanu i uznania tego surowca za ich własność prywatną. Zmianę tę udało się ustawowo przeprowadzić ustawą Sejmu Krajowego z 22 stycznia 1862 r. Było to podstawą burzliwego rozwoju przemysłu naftowego w Galicji i powstania środowiska producentów ropy, wśród których większość stanowili ziemianie. W tej sytuacji własną spółkę naftową założył również Łukasiewicz. Działała ona 10 lat, przynosząc mu spore zyski.

W 1872 r. Łukasiewicz sprzedał aptekę w Jasle. Dokonał wówczas restrukturyzacji posiadanych udziałów w przemyśle naftowym. Skoncentrował się na pracy w rafinerii w Chorkówce. Został jednocześnie udziałowcem rafinerii w Ropie (założonej w 1874 r.), wspólnie z dawnym współnikiem Karolem Klobassą i dr Fedorowiczem. Wspólnie z Glazurem i Trzecieckim był natomiast udziałowcem rafinerii w Ropiance.

Sukcesy finansowe szły w parze z prestiżowymi. W 1873 r. na Międzynarodowej Wystawie we Wiedniu Łukasiewicz uzyskał dyplom honorowy jako jeden z 14 producentów ropy i produktów ropopochodnych. W 1877 r. uczestniczył w Wystawie Krajowej we Lwowie, gdzie również uzyskał dyplom honorowy.

W 1878 r. otrzymał natomiast Order Żelaznej Korony III Klasy.

W 1877 r. odbył się we Lwowie, pod koniec zorganizowanej tam Wystawy Krajowej, Kongres Producentów Nafty, pod przewodnictwem Ignacego Łukasiewicza. Celem kongresu było stworzenie środków zabezpieczających galicyjski przemysł naftowy przed amerykańską konkurencją. Wyniku powyższych tam postanowień Rząd Krajowy autonomii galicyjskiej zatwierdził w dniu 8 czerwca 1879 r. statut Krajowego Towarzystwa Naftowego dla Opieki i Rozwoju Przemysłu i Górnictwa Naftowego w Galicji, z siedzibą w Gorlicach.

W kwietniu 1880 r. założono natomiast Krajowe Towarzystwo Naftowe, którego prezesem został Ignacy Łukasiewicz. Towarzystwo podjęło intensywne działania mające na celu uregulowanie stosunków prawnych w galicyjskim górnictwie naftowym. Głównym celem miało być wprowadzenie podatkowych ulg inwestycyjnych. Udało się to wkrótce przeprowadzić. Działacze Towarzystwa doprowadzili do powstania pisma, poświęconego problematyce górnictwa naftowego. Pismo takie, pod tytułem „Górnik”, powstało w dniu 9 czerwca 1881 r.

Od 1866 r. Ignacy Łukasiewicz był także posłem na Sejm Krajowy. W latach 1876-1881 pracował w kilku komisjach sejmowych. Był tu m.in. przewodniczącym Komisji Naftowej, Komisji Kultury Krajowej i Górniczej. Reprezentował w nich interesy galicyjskiego środowiska naftowego.

Na zakończenie pragnę poświęcić kilka słów działalności społecznej Łukasiewicza dotyczącej pracowników zatrudnionych w jego rafinerii. Wprowadził dla nich nowoczesne ustawodawstwo socjalne (m.in.wypłaty zasiłków chorobowych, rent i emerytur, zasiłek pogrzebowy i socjalny dla wdów i sierot, kasy oszczędnościowo-pożyczkowe -tzw. Kasy Gminne). W miejscowości Chorkówka, w której znajdowało się jego przedsiębiorstwo, wprowadził całkowitą prohibicję. Prowadził też cieszącą się uznaniem działalność charytatywną. Zbudował z własnych środków szkoły w takich miejscowościach, jak Chorkówka, Bóbrka, Żeglce i Zręcin. W tymże Zręcinie wspólnie z współdziałowcem jego firm - Kolbassą - ufundował kościół. W Chorkówce działała także ufundowana i zorganizowana przez jego żonę szkoła koronkarstwa dla dzieci wiejskich. Nie posiadając własnych dzieci przyjął na wychowanie Walentynę Antoniewiczównę, córkę byłego pułkownika wojska polskiego, przebywającego na emigracji. Opiekował się także byłym powstańcem z 1863 r. - Kasprem Cięglewiczem.

Pełne pracy oraz zasług życie Łukasiewicz zakończył 7 stycznia 1882 r. Zmarł po krótkiej chorobie - zapaleniu płuc - którego objawy nasiliły się tydzień wcześniej. Cieszył się zasłużonym uznaniem i szacunkiem u współczesnych, czego wyrazem było m.in. przyjęcie go w 1880 r. w poczet członków honorowych Towarzystwa Lekarzy Galicyjskich we Lwowie. Był także członkiem honorowym Towarzystwa Aptekarskiego we Lwowie. Po śmierci Łukasiewicza wydano ku jego czci medal pamiątkowy. W 1928 r. ukazała się poświęcona Łukasiewiczowi monografia Ludwika Tomanka. W 1932 r. w Krośnie odsłonięto natomiast jego pomnik. Tak w pamięci społecznej został upamiętniony człowiek wielkiej pracowitości i niemięjszych zasług.

Piśmiennictwo u autorów

Postępy w badaniach nad środkami krwiozastępczymi transportującymi tlen

Wstęp

Głównym środkiem stosowanym w transfuzjologii jest krew ludzka pozyskiwana od wolontariuszy. Zwiększone zapotrzebowanie na krew tłumaczone wzrostem liczby wypadków komunikacyjnych, rozwojem leczenia chirurgicznego, starzeniem się społeczeństwa oraz ograniczenie puli potencjalnych dawców na skutek rozprzestrzeniania się groźnych chorób zakaźnych spowodowały, że w wielu laboratoriach podjęto próby uzyskania leków krwiozastępczych.

Leki krwiozastępcze dzieli się na leki zastępujące osocze, pozwalające na substytucję objętościową i tzw. prawdziwe leki krwiozastępcze, które mają także zdolność przenoszenia tlenu do tkanek. Do pierwszej grupy należy zaliczyć hydroksyetylowaną skrobię, roztwory dekstranu i ludzkiej albuminy. Wadą tych substancji jest to, że przenoszą one niewystarczającą ilość O_2 , ze względu na niską rozpuszczalność tego gazu w roztworach wodnych. Prawdziwe leki krwiozastępcze to substytuty krwinek czerwonych lub terapeutyczne nośniki tlenu. Pod tym pojęciem rozumie się roztwory, które podane dożylnie są w stanie zapewnić efektywne utlenowanie tkanek. Jednocześnie powinny one zagwarantować odpowiednią objętość płynów w łożysku naczyniowym i przepływ krwi w mikrokrażeniu oraz utrzymać równowagę kwasowo-zasadową (1).

Ogólna charakterystyka i podział środków krwiozastępczych przenoszących tlen

Idealny środek krwiozastępczy powinien spełniać następujące kryteria (2):

- mieć zdolność transportu i zaopatrywania tkanek w O_2 oraz usuwania CO_2 w stopniu zbliżonym do hemoglobiny erytrocytów;
- zapewnić utrzymanie stałego ciśnienia i objętości płynu w łożysku naczyniowym;
- ułatwiać przepływ krwi w mikrokrażeniu;
- utrzymać odpowiednie pH krwi;
- charakteryzować się odpowiednio długim okresem półtrwania;
- być obojętny antygenowo i chemicznie;
- nie wykazywać toksyczności względem tkanek;
- nie wpływać na funkcje erytrocytów i płytek krwi;
- być stabilny w warunkach przechowywania przez długi okres czasu i łatwy w użyciu;

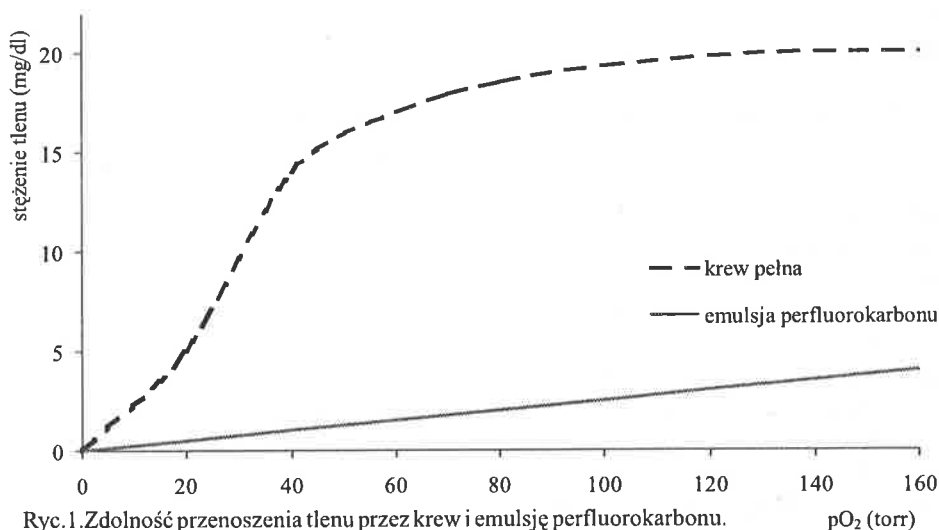
- Jego koszty pozyskania nie mogą być wysokie.

Badania nad sztuczną krwią rozpoczęły się w latach 60. ubiegłego stulecia. Pierwsze podejmowane próby polegały na przetoczeniu pacjentom roztworów wolnej, pozbawionej zřębu komórkowego hemoglobiny. Jednak niepowodzenia i obserwowane silne działania toksyczne tych preparatów spowodowały, że firmy farmaceutyczne nie były zainteresowane rozwojem środków krwiozastępczych. Dopiero ostatnie dziesięć lat przyniosło znaczny postęę w badaniach nad tą grupą leków.

Ze względu na sposób konstruowania i uzyskiwania środki krwiozastępcze przenoszące tlen można podzielić na trzy grupy. Są to: a) perfluorokarbony (PFC), b) modyfikowane pochodne wolnej hemoglobiny (Hb) ludzkiej lub zwierzęcej i c) Hb zamknięta w mikrokapsułkach (3).

Perfluorokarbony (PFC)

PFC zbudowane są z liniowego lub cyklicznego szkieletu węglowego, w którym atomy wodoru zostały zastąpione fluorem, rzadziej innymi fluorowcami. Najbardziej popularnymi związkami są perfluorodekalin ($C_{10}F_{18}$), dwucykliczny alkan podstawiony fluorem, i bromoperfluoro-n-oktan ($C_8F_{17}Br$), znany pod nazwą perflubron, posiadający atom bromu na końcu łańcucha węglowego. PFC są chemicznie i biologicznie obojętne oraz posiadają zdolność rozpuszczania dużych ilości gazów obojętnych. Czyste PFC są bezwonne, bezbarwne i nierozpuszczalne w wodzie, dlatego muszą być przygotowywane w postaci emulsji z dodatkiem fosfolipidów żółtka jaja lub oleju z nasion szafranu. Ponieważ substancje stosowane do produkcji zawiesin nie są biologicznie obojętne, mogą wywoływać reakcje uczuleniowe. Trudno jest również uzyskać stosunkowo homogenne emulsje, o średnicy cząstek nie przekraczających 1 mikrona (4).



Ryc.1. Zdolność przenoszenia tlenu przez krew i emulsję perfluorokarbonu.

Sposób transportu tlenu przez PFC znacznie różni się od mechanizmu przenoszenia tlenu przez Hb. Krzywa dysocjacji tlenowej PFC ma kształt liniowy, podczas gdy dla Hb ma kształt sigmoidalny (Ryc.1.). Oznacza to, że nawet przy względnie niskich wartościach ciśnienia parcjalnego tlenu (pO_2) krew jest w stanie transportować wystarczające dla prawidłowego funkcjonowania organizmu ilości tego gazu. W celu dostatecznego utlenowania tkanek po podaniu PFC chory musi oddychać mieszaniną zawierającą 70-90% tlenu, a tak wysoka zawartość tlenu może działać toksycznie (2). Pierwsze emulsje PFC nie były stabilne w temperaturze pokojowej, dlatego wymagały przechowywania w stanie zamrożenia. Preparaty nowszej generacji zachowują ważność w 4°C przez okres 1-2 lat.

Perfluorokarbony mogą wywoływać objawy grypopodobne oraz przemijającą, łagodną małopłytkowość. Jest to związane z aktywacją układu dopełniacza i komórek biorących udział w reakcjach zapalnych. Okres półtrwania tych związków w krążeniu jest krótki i wynosi 8-10 godzin, ponieważ mikrocząsteczki PFC są szybko fagocytowane przez komórki układu makrofagowo-leukocytnego. Po uwolnieniu z lipidowej osłonki wewnątrz komórek żernych, PFC są wydzielane z powrotem do krwi i przenoszone do płuc, skąd są usuwane z wydychanym powietrzem w postaci pary (2).

Do zalet emulsji PFC należą niewątpliwie możliwość produkcji na dużą skalę i niskie koszty pozyskania oraz wyeliminowanie ryzyka zarażenia ludzkimi patogenami. Średnica cząstek emulsji PFC ($\leq 0,1 \mu m$) jest wielokrotnie mniejsza od średnicy erytrocytów (7-8 μm). Tak niewielkie rozmiary cząstek PFC zapewniają efektywną wymianę gazową oraz umożliwiają przenikanie do obszarów, do których komórki krwi mają utrudniony dostęp, np. do zmienionych chorobowo naczyń mikrokrążenia (5).

Tabela 1. Emulsje perfluorokarbonów I i II generacji

NAZWA KOMERCYJNA	ŚLADNIK PFC	POCHODZENIE	PRÓBY KLINICZNE	DOSTĘPNOŚĆ
Emulsje I generacji				
Emulsja II	Perfluorodekalin i Perfluorotrójpropyloamina	Chiny	tak	dostępny
Fluosol	Perfluorodekalin i Perfluorotrójpropyloamina	Japonia	tak	wycofany
Oxypherol	Perfluorotrójbutyloamina	Japonia	nie	wycofany
Perftoran	Perfluorodekalin i Perfluoro-	Rosja	tak	dostępny
Emulsje II generacji				
Fluxon	Perfluorodekalin i Perfluorodimorfolinopropan	Europa	nie	dostępny
Neo-PFC	Perfluorodekalin	Japonia	nie	dostępny
Oncosol	Perfluorohenantren	USA	tak	dostępny
Oxyfluor	Perfluorodwuchlorooctan	USA	tak	dostępny
Oxygent	Perflubron i Bromek Perfluorooktylu	USA	tak	dostępny

Pierwszym perfluorokarbonem zastosowanym u ludzi, m.in. u świadków Jehowy nie wyrażających zgody na przetoczenie krwi z przyczyn religijnych, był Fluosol wyprodukowany przez Green Cross Corporation (Osaka, Japonia) przy współpracy z Alpha Therapeutic (Los Angeles, USA). Jest to emulsja perfluorotripropyloaminy w syntetycznym związku powierzchniowo czynnym o nazwie Pluronic F-68. Preparat ten został dopuszczony w 1989r. do miejscowego stosowania w zabiegach kardiochirurgicznych i okulistycznych. Fluosol nie uzyskał jednak akceptacji jako środek do rutynowych transfuzji, ponieważ charakteryzował się krótkim okresem półtrwania w przestrzeni wewnątrznaczyniowej (<10 h). Inne jego wady, m.in. konieczność przechowywania w stanie zamrożonym i występujące u części chorych powikłania spowodowały, że lek ten został wycofany z rynku w roku 1994. Kolejnymi testowanymi klinicznie perfluorokarbonami I generacji są Perftoran i Emulsja II, nadal dostępne w krajach ich pochodzenia. Oxypherol, bardzo stabilna emulsja zawierająca perfluorotrójbutyloaminę $[(C_4F_9)_3N]$, nie został dopuszczony do badań z udziałem ludzi ze względu na jego długi okres półtrwania w organizmie i odkładanie się w tkankach.

Oxyfluor, perfluorokarbon II generacji, jest 76% emulsją perfluorodwuchlorooctanu, stosowaną jako płyn do perfuzji w urządzeniach wykorzystywanych podczas pomostowania tętnic wieńcowych. Szeroko testowany jest również preparat o nazwie Oxygent (Alliance Pharmaceutical, San Diego), który jest emulsją perflubronu i bromku perfluorooktylu z fosfolipidami żółtka jaja. Ten perfluorokarbon charakteryzuje się brakiem istotnych działań ubocznych oraz ponad roczną stabilnością w temperaturze $5-10^{\circ}C$. Ze względu na jego 10-godzinny okres półtrwania w krążeniu, potencjalne zastosowanie Oxygentu to chirurgia kardiologiczna i ortopedyczna oraz ratownictwo medyczne. Oxygent w przeciągu roku zostanie zarejestrowany w USA i dopuszczony do powszechnego użycia (1).

Preparaty oparte na bazie wolnej hemoglobiny

Większość preparatów krwiozastępczych transportujących tlen została opracowana w oparciu o hemoglobinę, naturalne białko krwinek czerwonych odpowiedzialne za transport tlenu w organizmie; stąd ich angielska nazwa hemoglobin-based oxygen carriers (HBOC).

Główna hemoglobina dorosłych HbA₁ jest tetramerem zbudowanym z dwóch par łańcuchów polipeptydowych α i β , składających się odpowiednio ze 141 i 146 reszt aminokwasowych. Każdy łańcuch połączony jest z pierścieniem pirolowym grupy hemowej. Hemoglobina dzięki obecności hemu zawierającego jon $Fe(+2)$ posiada zdolność odwracalnego wiązania tlenu. Transportuje tlen z płuc do tkanek i bierze udział w przenoszeniu dwutlenku węgla i protonów z tkanek obwodowych do płuc w celu ich wydalenia. Wiązanie tych cząsteczek podlega regulacji za pomocą oddziaływań allosterycznych, tzn. oddziaływań między przestrzennie oddalonymi miejscami w tej samej cząsteczce białka. Tetrameryczna hemoglobina jest zdolna do związania czterech cząsteczek tlenu. Wysokie powinowactwo Hb do tlenu jest regulowane obecnością w erytrocytach 2,3-dwufosforanu glicerolowego (2,3-DPG) i wynosi prawidłowo $P_{50} = 27$ mmHg.

W warunkach obniżonego pH, podwyższonej temperatury ciała lub wzrostu stężenia 2,3-DPG krzywa dysocjacji tlen - hemoglobina ulega przesunięciu w prawo. Jest to równoznaczne ze zmniejszeniem powinowactwa Hb do transportowanego tlenu i łatwiejszym uwalnianiem tego gazu w tkankach, nawet w warunkach podwyższonego pO_2 . Hemoglobina spełnia również funkcję układu buforowego, zabezpieczającego organizm przed szkodliwym wpływem podwyższonej kwasowości krwi (5).

Zalety i wady preparatów opartych na wolnej, czyli pozbawionej zrębu komórkowego hemoglobinie zostały przedstawione w tabeli 2.

Tabela 2. Zalety i wady preparatów opartych na wolnej hemoglobinie

Zalety	Wady
1. Wydajny transport gazów oddechowych	1. Szybka eliminacja przez nerki
2. Wysoka aktywność onkotyczna	2. Silne właściwości utleniające
3. Brak antygenów powierzchniowych	3. Potencjalna toksyczność dla tkanek
4. Stabilność w warunkach przechowywania	4. Indukcja skurczu naczyń
5. Możliwość sterylizacji i inaktywacji wirusów	5. Interakcja z bakteryjnymi endotoksynami
	6. Wpływ na oznaczenia fotometryczne

Cechą wolnej Hb jest zdolność do efektywnego transportu i uwalniania tlenu w tkankach, szczególnie w obszarach objętych lokalną hipoksją lub kwasicią. Wysokie ciśnienie onkotyczne wywierane przez roztwory Hb może być korzystne w przypadku leczenia hipowolemii będącej następstwem ostrych krwotoków. Brak antygenów błony komórkowej, mogących wywoływać reakcje poprzetoczeniowe u biorców, stabilność przy przechowywaniu w 4°C oraz możliwość zastosowania surowych warunków sterylizacji upraszczają procedury związane z podawaniem preparatów Hb (7).

Błona komórkowa erytrocytów zapewnia długi okres półtrwania Hb w krążeniu.

Bez tej ochrony Hb jest usuwana z osocza w przeciągu kilku minut na skutek dysocjacji do postaci dwu- i monomerycznych, które z łatwością przechodzą przez filtr kłębuszkowy nerek, prowadząc często do ich toksycznego uszkodzenia. Poza tym Hb pozbawiona błony komórkowej podlega szybko procesom oksydacyjnym. Utlenianie oksyHb przez nadtlenek wodoru, jeden z produktów przemian komórkowych, powoduje powstanie ferryHb (Fe+4) i MetHb (Fe+3), co prowadzi do degradacji pierścienia hemowego i uwolnienia jonu żelaza. Szczególnie niebezpiecznym związkiem jest ferryHb, która katalizując peroksydację lipidów zmienia właściwości błon biologicznych (8). Hb obecna wewnątrz erytrocytów jest chroniona przed działaniem czynników utleniających poprzez system enzymów, m.in. Reduktazy methemoglobiновой i dysmutazy ponadtlenkowej.

Jednym z głównych efektów ubocznych preparatów wolnej hemoglobiny jest obkurczające działanie na naczynia (wazokonstrykcja). Zwężenie naczyń pod wpływem roztworów pozakomórkowej Hb tłumaczy się kilkoma mechanizmami, wśród których usuwanie NO na drodze reakcji z Hb wydaje się być najważniejszym. Tlenek azotu reaguje z dużym powinowactwem z formą odtlenowaną Hb, tworząc odwracalną postać nitrozoHb. W przypadku Hb utlenowanej dostęp NO do pierścienia hemowego jest zablokowany i NO wiązany jest przez cząsteczkę tlenu. Produktami tej reakcji jest nieczynna MetHb i nitraty. NO może się również odwracalnie wiązać z grupami sulfhydryłowymi reszt cysteinowych w cząsteczce Hb (8).

Drugi z mechanizmów odpowiedzialnych za skurcz naczyń jest związany z autoregulacją dopływu O_2 do ścian naczyń tętniczych mikrokrążenia. Małe cząsteczki modyfikowanych Hb łatwo przenikają do wąskich kapilar, gdzie uwalniają transportowany tlen. Wyrazem kompensacji zwiększonego napływu tlenu jest skurcz tętniczek doprowadzających. To niekorzystne zjawisko można by wyeliminować przez produkowanie roztworów Hb o zwiększonym powinowactwie do tlenu, większej lepkości i średnicy cząsteczek (9).

HBOC mogą spowodować wystąpienie zaburzeń funkcji układu pokarmowego, m.in. zanik ruchów robaczkowych jelit, nudności i bolesność brzucha, którym towarzyszy wzrost aktywności amylazy i lipazy w surowicy oraz przejściową żółtaczkę. Są to jednak przypadki rzadkie i samoustępujące. Preparaty pozakomórkowej Hb mogą również indukować małopłytkowość i mikrokrewotoki oraz stan zapalny w wyniku toksycznego uszkodzenia komórek śródbłónki naczyń. Ponieważ wolna Hb ma zdolność wiązania lipopolisacharydów ścian komórek bakteryjnych, może nasilać ich działanie toksyczne (2).

Niekorzystne działanie pozakomórkowej Hb próbowano wyeliminować poprzez chemiczną modyfikację tego białka. W tym celu wykorzystano szereg technik, obejmujących usieciowanie, polimeryzację, koniugację z makrocząsteczkami, rekombinację genetyczną i zamykanie cząsteczek Hb w mikrokapsułkach. Wewnątrz- i zewnątrzcząsteczkowe usieciowanie, koniugacja z makrocząsteczkami i zamykanie Hb wewnątrz kapsułek liposomowych wydłużają czas półtrwania HBOC w krążeniu nawet do 58 godzin. Polimeryzacja i zamykanie w kapsułkach zmniejszają ciśnienie onkotyczne, pozwalając na sporządzanie zagęszczonych roztworów hemoglobin (100-120g/l). W celu obniżenia dużego powinowactwa wolnej Hb do tlenu stosuje się

pirydoksyłację lub wprowadzanie do molekuł Hb analogów 2,3-DPG. Próbuje się również przyłączać do cząsteczek Hb enzymy redukujące, mające stanowić ochronę przed spontanicznym utlenianiem do nieczynnej MetHb. Współczesne procedury preparacji i sterylizacji pozwalają na uzyskanie roztworów hemoglobiny nie wykazujących toksycznego działania na nerki i pozbawionych ryzyka przeniesienia patogenów. Brak powierzchniowych antygenów krwinkowych eliminuje konieczność wykonywania reakcji krzyżowych przed podaniem tych preparatów i obniża ich potencjalną immunogenność (10).

Hemoglobinę do produkcji substytutów krwi uzyskuje się głównie z przedatowanych koncentratów ludzkich krwinek. Alternatywą dla ludzkiej Hb może stać się wołowa lub świńska Hb. W przypadku hemoglobin zwierzęcych istnieje możliwość stymulacji układu odpornościowego przez obce gatunkowo białko, jednak dotąd nie zaobserwowano reakcji uczuleniowych po podaniu tego typu preparatów Hb (11). Rygorystyczne procesy sterylizacji oraz dokładna selekcja zwierząt, z których pozyskuje się materiał do syntezy, praktycznie eliminują możliwość przeniesienia czynnika zakaźnego. Próbuje się również pozyskiwać Hb metodami inżynierii genetycznej, wprowadzając do komórek bakterii (*E.coli*) lub grzybów (*Saccharomyces cerevisiae*) geny ludzkiego białka. Najnowsze koncepcje uzyskiwania ludzkiej Hb jako leku krwiozastępczego to wykorzystanie do tego celu transgenicznych roślin (tytoń) i zwierząt (świnie) (12).

Produkty I generacji

Najwcześniej opracowaną metodą modyfikacji Hb była reakcja z glutałaldehydem, związkiem dwukarbonylowym wiążącym się z grupami aminowymi eksponowanymi na powierzchni globiny. Przy odpowiednim stężeniu reagenta i w obecności związków stopujących, np. lizyny, zachodzi reakcja polimeryzacji, w której poszczególne cząsteczki Hb wiążą się ze sobą poprzez pojedyncze łańcuchy glutałaldehydowe. Kolejną próbą było wprowadzenie wewnątrzcząsteczkowych wiązań krzyżowych, stabilizujących tetrameryczną postać Hb, tworzących się podczas reakcji Hb z 3,5-bis(dibromosalicylo)-fumaraniem (DBBF). Tak modyfikowana Hb była wyprodukowana przez Baxter Healthcare przy współpracy z armią USA. Odmianą powyższej metody było otrzymywanie genetycznie usieciowanej Hb (rHb1.1, Somatogen Inc., USA), poprzez wprowadzenie do genomu bakterii *E.coli* zmodyfikowanych genów ludzkiego białka. Obecnie techniki rekombinacyjne wykorzystuje się w celu uzyskania zmodyfikowanych hemoglobin o zmniejszonej zdolności reagowania z NO i wydłużonym okresie półtrwania w krążeniu. Preparaty te nie wykroczyły jeszcze poza fazę testów przedklinicznych. Innym typem modyfikacji jest przyłączanie wielocząsteczkowych związków do powierzchniowych grup funkcyjnych Hb.

Do tego celu wykorzystuje się głównie glikol polietylenowy oraz dekstran. Najnowszym trendem jest konstruowanie mikrokapsulek wypełnionych Hb, zbudowanych z fosfolipidów lub ulegających biodegradacji polimerów (1).

Próby kliniczne z produktami I generacji wykazały, że ich działanie uboczne jest podobne do niepożądanych efektów roztworów pozakomórkowej Hb i manifestuje się wzrostem ciśnienia krwi, zmniejszeniem pojemności minutowej serca, bólami brzucha i w obrębie klatki piersiowej, nudnościami i wymiotami (2). Dopiero dokładne poznanie fizjologii krwinek czerwonych i właściwości Hb, a przede wszystkim wyjaśnienie roli tlenu azotu w regulacji napięcia naczyń krwionośnych pozwoliły na opracowanie strategii mających na celu zminimalizowanie działań ubocznych HBOC.

Na podstawie wyników przeprowadzonych badań w 1990r określono pożądane właściwości, jakimi powinien się charakteryzować skuteczny substytut krwi. Uważano, że taki związek powinien mieć powinowactwo do tlenu podobne jak Hb erytrocytów oraz stężenie Hb i ciśnienie onkotyczne podobne do krwi. Zmniejszona lepkość miała polepszyć pracę serca. Okres półtrwania miał być na tyle długi, aby organizm mógł wyprodukować nową populację krwinek zapewniających wystarczające utlenowanie tkanek. Przypuszczano, że zastosowanie kliniczne tych związków obejmie typowe wskazania do transfuzji (chirurgia, urazy), postępowanie we wstrząsie krwotocznym, hemodilucję, lokalną perfuzję tkanek, ochronę narządów do przeszczepów oraz uczulanie nowotworów na chemioterapię.

Obecnie uważa się, że korzystne jest zwiększenie powinowactwa nośnika do tlenu oraz lepkości roztworu. Dzięki temu zmniejszony zostanie efekt skurczu naczyń wywołany mechanizmem autoregulacji w mikrokrażeniu. Podwyższone ciśnienie onkotyczne ma zapewnić utrzymanie objętości krwi w naczyniach. Postuluje się również obniżanie stężenia Hb w końcowym produkcie tak, aby zapobiec toksyczności wolnej Hb i zapewnić jeszcze efektywne utlenowanie tkanek. Teoretycznie takie stężenie powinno wynosić ~ 5 g/dL. Czas półtrwania w krążeniu powinien być wystarczająco długi, ale biorąc pod uwagę typowe zastosowania (chirurgia i ratownictwo medyczne) uważa się, że okres 24-48 godzin powinien być zadowalający (13).

Przegląd preparatów opartych na usiecionej hemoglobinie dopuszczonych do testów z udziałem ludzi został przedstawiony w tabeli 3. (następna strona)

W III fazę badań klinicznych, czyli z włączeniem grupy otrzymującej placebo, wkroczyły następujące produkty: PHP, PolySFH-P (PolyHeme™), Hb Raffimer (Hemolink™) i HBOC-201 (Hemopure®) (14). PHP jest pochodną hemoglobiny, uzyskiwaną poprzez pirydoksylicację, a następnie powierzchniową modyfikację molekuly Hb przy użyciu glikolu polietylenowego. Aktywne wyłapywanie NO przez ten preparat próbuje się wykorzystać do przywrócenia równowagi hemodynamicznej i ograniczenia konieczności podawania leków wazoaktywnych pacjentom w stanie wstrząsu (15). PolySFH-P jest pirydoksylowaną ludzką hemoglobiną, usiecioną glutałdehydem. Wprowadzenie fosforanu pirydoksalu do cząsteczki Hb obniża jej powinowactwo do tlenu w sposób podobny do działania 2,3-DPG w erytrocytach. Polimeryzacja zaś wpływa na przedłużenie trwałości tego preparatu w krążeniu i zapobiega potencjalnej nefrotoksyczności. Hb Raffimer (Hemolink, Hemosol) jest polimerem ludzkiej hemoglobiny usiecionej o-rafinozą. Łańcuch polialdehydowy o-rafinozy tworzy

kowalencyjne połączenia pomiędzy podjednostkami β i zewnętrzne wiązania między poszczególnymi tetramerami Hb dając formy oligo- i polimeryczne. Preparat ten charakteryzuje się korzystnym powinowactwem do tlenu ($P_{50} = 34$ mm Hg), długim terminem ważności (ponad 1 rok w stanie zamrożenia) oraz niewielkim w porównaniu z innymi HBOC działaniem wazokonstrykcyjnym (16). Próby kliniczne z użyciem Hb Raffimer dały bardzo pomyślne wyniki i wskazują, że ten preparat będzie najprawdopodobniej pierwszym środkiem krwiozastępczym stosowanym przy wymiennych przetoczeniach u ludzi (17). HBOC-201 (Hemopure®, Oxypure®) jest polimeryzowaną wołową Hb, usieciowaną glutaraldehydem. Charakteryzuje się ona wysokim powinowactwem do tlenu, długim okresem przechowywania i brakiem istotnych działań niepożądanych. HBOC-201 jest jedynym preparatem dopuszczonym do leczenia weterynaryjnego (Europa i USA, 1998r.) oraz do leczenia ostrych przypadków anemii sierpowatokrwinkowej u ludzi (Afryka Południowa, 2001r.) (18).

Tabela 3. Preparaty HBOC znajdujące się na etapie badań klinicznych

Produkt (Producent)	Postać chemiczna	Okres półtrwania*	Faza badań klinicznych	Zastosowanie
PHP (Apex Bioscience)	Powierzchniowo modyfikowana PEG pirydoksylovana ludzka Hb	24-48 h	III	Wstrząs septyczny
PEG-Hb (Enzon)	Powierzchniowo modyfikowana PEG wołowa Hb	24-48 h	Ib	Radioterapia nowotworów
PolyHeme (Northfield Laboratories)	Polimeryzowana glutaraldehydem pirydoksylovana ludzka Hb	24 h	III	Chirurgia urazy
Hemolink (Hemosol)	Usieciowana o-rafinozą ludzka Hb	18-20 h	III II	Kardiochirurgia dializa hemodilucja
Hemopure HBOC-201 (Biopure)	Polimeryzowana glutaraldehydem wołowa Hb	9-24 h	III II	Hemodilucja ortopedia anemia sierpowato- krwinkowa urazy
Oxypure (Biopure)	Polimeryzowana glutaraldehydem wołowa Hb	24-36 h	Zatwierdzo- no	Weterynaria

*- zależny od dawki; PEG – glikol polietylenowy

W tym roku pojawiło się doniesienie o nowym preparacie stworzonym przez Sangart, firmę z San Diego, USA. MalPEG-Hb jest preparatem ludzkiej, pozbawionej zrębu komórkowego Hb, modyfikowanej powierzchniowo przez łańcuchy glikolu polietylenowego, produkowanej w postaci roztworu o stężeniu 4 g/dL w płynie Ringera. W doświadczeniach na zwierzętach związek ten dał wspaniałe rezultaty w zapobieganiu wstrząsowi krwotocznemu. Badania wykazały, że niewielka objętość tego nośnika tlenu, charakteryzującego się dużą lepkością i znacznym ciśnieniem onkotycznym, jest skuteczniejsza w przywróceniu funkcji życiowych we wstrząsie krwotocznym w porównaniu z krwią autologiczną oraz, że w celu uzyskania zadowalających efektów wystarczy mniejsze stężenie tego typu Hb, niż w przypadku transfuzji. Związek ten wydaje się być szczególnie korzystnym w przypadkach zmniejszonego utlenowania tkanek, ograniczonej perfuzji lub zwiększonego zużycia tlenu przez tkanki (19).

Sztuczne erytrocyty

Duże nadzieje wiąże się z produkcją sztucznych krwinek czerwonych, czyli cząsteczek hemoglobiny zamykanych w mikrokapsułkach z syntetycznych polimerów lub wewnątrz pęcherzyków fosfolipidowych (liposomów). Głównym celem przy konstruowaniu sztucznych erytrocytów jest uzyskanie skoncentrowanych roztworów Hb o odpowiednio długim okresie półtrwania w krążeniu. Dobrym rozwiązaniem wydaje się modyfikacja lipidowej otoczki za pomocą glikolu polietylenowego (PEG), tzw. pegylacja. Łańcuchy PEG tworzą steryczną barierę hydrofilową, utrudniając osadzanie się opsonin na powierzchni liposomów i tym samym chroniąc te cząsteczki przed rozpoznaniem przez komórki żerne. Podobne działanie ochronne mają inne związki o charakterze lipidowym, które próbuje się wprowadzać do otoczek liposomowych, np.: monosialogangliozydy, kwas palmitylo-D-glukoronowy, pochodne fosfatydyloetanolaminy (20).

Do zalet tak skonstruowanych preparatów hemoglobiny należą:

- a) brak niekorzystnego działania wolnej hemoglobiny na ściany naczyń krwionośnych,
- b) możliwość produkcji bardziej stężonych preparatów Hb ($>150\text{g/l}$),
- c) wydłużenie okresu półtrwania Hb w krążeniu,
- d) możliwość wprowadzenia do kapsułek enzymów chroniących Hb przed utlenianiem i związków regulujących jej powinowactwo do tlenu,
- e) możliwość zmiany lepkości i ciśnienia koloidalno-osmotycznego końcowego produktu przez przygotowanie zawiesiny mikrokapsułek w odpowiednim roztworze elektrolitu (21).

Do produkcji mikrokapsułek z Hb wykorzystuje się również ulegające biodegradacji polimery (polilaktydy i poliglikolidy). W organizmie osłonki polimerowe ulegają z czasem degradacji do CO_2 i H_2O , które są następnie usuwane przez nerki i płuca. Dotąd tego typu preparaty testowane były wyłącznie na zwierzęcych modelach ostrego wstrząsu krwotocznego jako środki przywracające krążenie (22).

Podsumowanie

Ostatnie dziesięciolecie przyniosło gwałtowny rozwój środków krwiozastępczych, których skuteczność w transporcie tlenu do tkanek została potwierdzona licznymi badaniami. Trwałość i łatwość przechowywania syntetycznych nośników tlenu czyni je idealnymi lekami w regionach objętych działaniami wojennymi lub w sytuacjach klęsk żywiołowych (23). Względnie krótki okres półtrwania niskocząsteczkowych hemoglobin w połączeniu ze spontaniczną autooksydacją powodują, że czas efektywnego działania tych preparatów w krążeniu wynosi ok. 24 godziny. Ogranicza to zastosowanie HBOC do przypadków ostrych krwotoków i urazów, w których konieczna jest szybka stabilizacja krążenia. Dzięki swoim niewielkim rozmiarom i niskiej lepkości modyfikowane hemoglobiny łatwiej penetrują naczynia włosowate, zapewniając lepsze utlenowanie obszarów tkanek o ograniczonym przepływie. Wskazuje to na możliwość zastosowania tych preparatów w leczeniu chorób związanych ze zwężeniem światła naczyń, np. niedokrwienia mięśnia sercowego czy miażdżycy naczyń obwodowych (24). Podanie HBOC w celu polepszenia utlenowania tkanek może ułatwiać wymianę gazową u pacjentów z ostrymi chorobami płuc i przy uczulaniu guzów na chemio- i radioterapię.

Zdolność przenoszenia tlenu czyni ze środków krwiozastępczych potencjalne, nowe źródło niedozwolonego dopingu w sporcie, gdyż zapewniając lepsze utlenowanie tkanek mogą się one przyczyniać się do zwiększenia wydajności wysiłkowej organizmu. Jednocześnie szybki metabolizm i brak specyficznych testów praktycznie uniemożliwiają wykrycie tych związków w organizmie (25).

Ponieważ na razie uzyskiwanie HBOC metodami inżynierii genetycznej w ilościach mogących sprostać zapotrzebowaniu na preparaty krwi wydaje się nieosiągalne, produkty oparte na Hb z przedatowanych krwinek ludzkich lub pochodne Hb wołowej będą tymi, które w najbliższym czasie pojawią się w lecznictwie. Dopuszczenie tych leków do powszechnego użycia może zaowocować wykryciem przez klinicystów wielu praktycznych zastosowań, które na obecnym etapie badań nie są jeszcze brane pod uwagę. Można zatem powiedzieć, że przyszłość chirurgii i medycyny ratunkowej będzie należała do środków krwiozastępczych transportujących tlen.

Piśmiennictwo

1. Lowe K.C., Ferguson E.: Benefit and risk perceptions in transfusion medicine: blood and blood substitutes, *J. Int. Med.*, 2003, 253, 498-507.
2. Jahr J.S., Nesargi S.B., Lewis K., Johnson C.: Blood substitutes and oxygen therapeutics: an overview and current status, *Am. J. Ther.*, 2002, 9, 437-443.
3. Kjellström B.T.: Blood substitutes: where do we stand today?, *J. Int. Med.*, 2003, 253, 495-497.
4. Stowell C.P., Levin J., Spiess B.D., Winslow R.M.: Progress in the development of RBC substitutes, *Transfusion*, 2001, 41, 287-299.
5. Spahn D.R., Pash T.: Physiological properties of blood substitutes, *News Physiol.Sci.*, 2001, 16, 38-41.
6. Lowe K.C.: Engineering blood: Synthetic Substitutes from fluorinated compounds, *Tissue Eng.*, 2003, 9, 389-399.
7. Stowell C.P.: Hemoglobin-based oxygen carriers, *Curr. Opin. Hemat.*, 2002, 9, 537-543.
8. Yeh L-H., Alayash A.I.: Redox side reactions of hemoglobin and cell signalling mechanisms, *J. Int. Med.*, 2003, 253, 518-526.
9. Kavida M., Popel A.S.: Wall shear stress differentially affects NO level in arterioles for volume expanders and Hb-based O₂ carriers, *Microvasc. Res.*, 2003, 66, 49-58.
10. Chang T.: Oxygen carriers, *Curr. Opin. Invest. Drugs*, 2002, 3, 1187-1190.
11. Sprung J., Kindscher J.D., Wahr J.A. i wsp.: The use of bovine hemoglobin glutamer-250 (Hemopure®) in surgical patients: results of a multicenter, randomized, single-blinded trial, *Anesth. Analg.*, 2002, 94, 799-808.
12. Grzybowski G.: Uzyskiwanie ludzkiej hemoglobiny od zwierząt zmodyfikowanych metodami inżynierii genetycznej, *Biotechnologia*, 1998, 1, 83-94.
13. Winslow R.M.: Current status of blood substitute research: towards a new paradigm, *J. Int. Med.*, 2003, 253, 508-517.
14. Goodnough L.T., Shander A., Spence R.: Bloodless medicine: clinical care without allogeneic blood transfusion, *Transfusion*, 2003, 43, 668-679.
15. Palaparthi R., Wang H., Gulati A.: Current aspects in pharmacology of modified hemoglobins, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 2000, 40, 185-198.
16. Scatena R., Giardina B.: O-raffinose-polymerised hemoglobin. A biochemical and pharmacological profile of an oxygen carrier, *Curr. Opin. Biol Ther.*, 2001, 1, 121-127.
17. Cheng D.C.H.: Saffety and efficacy of o-raffinose cross-linked human hemoglobin (Hemolink™) in cardiac surgery, *Can. J. Anesth.*, 2001, 48, 41-48.
18. Sakai H., Masada Y., Takeoka S., Tsuchida E.: Characteristics of bovine hemoglobin as a potential source of hemoglobin-vesicles for an artificial oxygen carrier, *J. Biochem.*, 2002, 131, 611-617.
19. Wettstein R., Tsai A.G., Erni D., Winslow R.M., Intaglietta M.: Resuscitation with polyethylene glycol-modified human hemoglobin improves microcirculatory blood

20. Avasthi V.D., Garsia D., Goins B.A., Phillips W.T.: Circulation and biodistributions profiles of long-circulating PEG-liposomes of various sizes in rabbits, *Int. J. Pharmac.*, 2003, 253, 121-132.
21. Takeoka S., Teramura Y., Atoji T., Tsuchida E.: Effects of Hb-encapsulation with vesicles on H_2O_2 reaction and lipid peroxidation, *Bioconjugate Chem.*, 2002, 13, 1302-1308.
22. Hill S.E.: Oxygen therapeutics current concepts, *Can. J. Anesth.*, 2001, 48, 32-40.
23. Standl T.: Hemoglobin-based erythrocyte transfusion substitutes, *Expert Opin. Biol. Ther.*, 2001, 1, 831-843.
24. Vlahakes G.J.: Hemoglobin solutions in surgery, *Br. J. Sur.*, 2001, 88, 1553-1555.
25. Schumacher Y.O., Schmid A., Dinkelmann S., Berg A., Northoff A.: Artificial oxygen carriers the new doping threat in endurance sport?, *Int. J. Sports Med.*, 2001, 22, 566-571.

Czy bor jest pierwiastkiem niezbędnym dla człowieka?

W ostatnich latach opublikowanych zostało wiele interesujących wyników badań dotyczących fizjologicznej i biochemicznej roli boru w organizmach roślinnych oraz w organizmach zwierząt i człowieka. Moje zainteresowanie tym pierwiastkiem zaczęło się od tego iż stwierdziłam, że wchodzi on w skład środków dietetycznych dla sportowców oraz niektórych suplementów diety sprowadzanych na ogół ze Stanów Zjednoczonych. Jednocześnie jako żywieniowiec wiem, że w naszym kraju i wielu innych pierwiastek ten nie został dotychczas uznany jako niezbędny w żywieniu człowieka. Przyjmowano dotychczas, z uwagi na jego powszechne występowanie w środowisku, że jego pobranie z pożywieniem jest wystarczające, tym bardziej, że badań zawartości boru w całodziennych racjach pokarmowych jest niewiele. Nieliczne opublikowane prace wskazują jednak, że pobranie tego pierwiastka z posiłkami może być za niskie w stosunku do potrzeb organizmu, a rola boru w etiopatologii wielu schorzeń okazuje się być znacząca. Amerykańska Komisja ustalająca zalecane dzienne pobranie dla składników odżywczych przyjęła w 1996 r. tymczasowe zalecane dzienne pobranie (Recommended Dietary Allowances) boru przez człowieka w granicach 0,5-3,0 mg (1).

Pozwolę sobie przedstawić Państwu najważniejsze dowody na to, iż bor jako stosunkowo mało znany składnik pożywienia zasługuje na baczniejszą uwagę. Zaczne jednak od krótkiego omówienia jego roli w przemianach metabolicznych organizmów roślinnych i zwierzęcych.

Bor a rośliny

Bor w środowisku naturalnym występuje w związkach na +3 stopniu utleniania.

Z gleby jest pobierany przez rośliny jako anion BO_3^{3-} . Jon ten tworzy w tkankach roślin kompleksowe połączenia z różnymi związkami organicznymi, przede wszystkim z węglowodanami, a także z alkoholami i kwasami (2).

Badania nad rolą boru w fizjologii roślin uprawnych trwają już od lat dwudziestych poprzedniego stulecia. Dały one podstawę do twierdzenia, że pierwiastek ten jest niezbędny dla ich prawidłowego wzrostu, rozwoju i plonowania. Dotyczy to szczególnie roślin tzw. borolubnych, do których należą: rzepak, groch, cebula, burak, słonecznik, ogórek.

Udowodniono, że bor w organizmie roślinnym:

1. Bierze udział w budowie błon komórkowych, poprzez wpływ na syntezę pektyn i ligniny, a także prawidłowe rozmieszczenie łańcuchów celulozowych (3).
2. Wywiera korzystny wpływ na elastyczność i perforację tych błon. Hu (4) wykazał, że bor komórkowy łączy się z pektynami znajdującymi się w ścianie komórkowej, a przy jego niedoborach, w znaczący sposób zmniejszała się elastyczność komórek. Pogląd ten potwierdzają doświadczenia Findelee'a (5), który zwrócił uwagę na to, że bor korzystnie wpływa na perforację membran. Przy niedoborze tego pierwiastka obserwowano osłabienie turgoru błon komórkowych.
3. Jest niezbędny, poprzez wpływ na ilość fosforu w komórkach roślinnych do syntezy DNA i RNA podstawowych związków uczestniczących w przekazywaniu informacji genetycznej (1).
4. Jest niezbędny do syntezy fitohormonów i substancji wzrostowych w tkankach roślinnych. Przy jego braku obniżała się zawartość cytokininy, pochodnej adeniny, natomiast wzrastała ilość auksyn w stożkach wzrostu aż do stężeń toksycznych (1).
5. Jest niezbędny do prawidłowej aktywności niektórych enzymów, między innymi: pektynazy, inwertazy, katalazy i peroksydazy. Niedobór boru hamował aktywność tych enzymów w tkankach trzciny cukrowej *Saccharum spicatum*. cv. NA56-79 (6).
7. Korzystnie wpływa na plonowanie rzepaku ozimego, grochu siewnego i innych roślin borolubnych (8).

Bor a organizm zwierząt

Poznanie roli boru w organizmie roślinnym dało początek badaniom nad znaczeniem tego pierwiastka w przemianach metabolicznych zwierząt wyższych.

W organizmie zwierząt bor, pochodzący z paszy i wody, występuje jako kwas borowy, boran sodu, a także w postaci jonów boranowych wchodzi w skład różnego rodzaju kompleksów organicznych np. z hormonami płciowymi (8).

Doświadczenia Rossi'ego (9) z brojlerami udowodniły, że suplementacja paszy borem w ilości 5 mg B/kg w znaczący sposób podwyższała wytrzymałość kości, ich masę i zawartość boru w popiele kostnym. Ta sama dawka boru w diecie doświadczalnej kurcząt, spowodowała znaczny przyrost masy ciała osobników męskich.

Podobne wyniki uzyskał Wilson i wsp. (10,11), którzy przy dodatku 400 mg B/kg paszy obserwowali poprawę cech fizycznych kości, a także wyraźny wzrost zawartości boru we wszystkich badanych tkankach.

W innych doświadczeniach z kurczętami obserwowano, że bor łagodził skutki niedoboru cholekalcyferolu i podnosił liczbę osteoklastów dzięki interakcjom z magnezem i wapniem. U kurczaków z niedoborem magnezu, bor podnosił stężenie wapnia i magnezu w osoczu, ale także hamował ujemny wpływ tego niedoboru na początkową fazę wapnienia chrząstek. Korzystnie modyfikował on metabolizm soli mineralnych przy niedoborze cholekalcyferolu oraz ułatwiał anabolizm kości przy równoczesnym niedoborze magnezu (12,13).

Z badań przeprowadzonych przez Hunt (14,15) wynika, że bor odgrywa istotną rolę

przy niedoborze witaminy D₃ u kurczaków. Już przy dodatku boru w ilości 0,4 - 3,3 mg/kg/paszy obserwowano osłabienie niekorzystnego wzrostu stężenia alkalicznych fosforanów w osoczu wywołanego, niedoborem witaminy D₃. Wzrosło również stężenie jonów Ca w osoczu. Innym wynikiem suplementacji paszy borem był wzrost stężenia triacylogliceroli w osoczu, a także potrzeba stabilizacji osocza glukozą przy dawce powyżej 2 mg B/ kg. Wzmacniał on także, niezależnie od zawartości witaminy D₃, niektóre wskaźniki wzrostu dojrzącej chrząstki.

Na podstawie wyników wielu badań ustalono, że bor przyspiesza i poprawia rozwój zwierząt (do wzrostu i rozwoju kurcząt jest niezbędny), a zalecana minimalna ilość w paszy tego pierwiastka powinna wynosić 0,3 - 0,4 mg/kg.

Bor a organizm człowieka

Na tle wyników doświadczeń ze zwierzętami interesujące są badania dotyczące roli boru w przemianach metabolicznych organizmu człowieka.

W organizmie ludzkim, bor występuje w postaci wodorotlenku B(OH)₃ lub jonów boranowych B(OH)₄. Wodorotlenek boru jest prawdopodobnie dominującym związkiem boru w jelitach, krwi i moczu. Wchodzi on w rozpuszczalne kompleksy z kilkoma ważnymi biologicznie związkami np. ryboflawiną, mannozą, rybozą i galaktozą (16).

Badania wykazały, że organizm ludzki, z pożywieniem pobiera 64-98% całej puli boru (17). Hunt (18) stwierdziła, że wydalenie boru z moczem jest podstawowym mechanizmem regulacyjnym, decydującym o utrzymaniu prawidłowego, stałego poziomu boru w tkankach, nawet przy dużych różnicach w pobraniu tego pierwiastka z pożywieniem.

Badania Penland'a z 1995 r. (19, 20, 21) dowiodły, że bor odgrywa znaczącą rolę w prawidłowym funkcjonowaniu mózgu, a szczególnie w przebiegu procesów myślowych i psychomotorycznych. W doświadczeniu przebadano grupy zdrowych kobiet po menopauzie oraz starszych mężczyzn (wszyscy praworęczni) żywionych dietami dostarczającymi w ciągu dnia 0,23 mg lub 3,25 mg boru. Stwierdzono, że przy niskim pobraniu boru z pożywieniem, występują zmiany w elektroencefalogramie sugerujące obniżenie aktywności motorycznej i sprawności umysłowej - uwaga i pamięć. Niedobór boru w diecie wpływał ujemnie na aktywność elektryczną mózgu mierzoną w badaniu EEG. Było to widoczne przede wszystkim w częstotliwości przepływu ładunków elektrycznych. Wzrósł poziom niskich częstotliwości, który jest typowy dla stanu obniżonej aktywności motorycznej i uwagi, jak również wzrósł poziom wysokich częstotliwości związany z osłabieniem procesów pamięciowych.

Ponieważ w badaniach na zwierzętach doświadczalnych, obserwowano istotny wpływ boru zawartego w pożywieniu w różnych ilościach na układ krwiotwórczy i skład krwi Nielsen (22,23) przeprowadził szereg badań z udziałem ludzi nad wpływem boru na wskaźniki krwi. Ich wyniki wykazały, że u ludzi żywionych dietą z dodatkiem boru w stosunku do diety z niedoborem tego pierwiastka, obserwowano wzrost stężenia hemoglobiny i średniej masy hemoglobiny w krwince czerwonej z równoczesnym obniżeniem hematokrytu, liczby czerwonych krwinek i płytek krwi.

W wielu badaniach biologicznych podjęto próby wyjaśnienia w jakim stopniu

zawartość boru w diecie wpływa na stan naczyń krwionośnych i wskaźniki lipidowe krwi. Doświadczenia Naghi'ego i Samman'a (24) wykazały, że suplementacja diety borem w ilości 10 mg B/ dzień przez cztery tygodnie nie wpłynęła bezpośrednio na zawartość lipidów ogółem we krwi, ale wzrosła ilość estrogenów endogennych. Autorzy sugerują na podstawie tych badań, że bor wywiera ochronny wpływ na rozwój zmian miażdżycowych w naczyniach krwionośnych. Suplementacja borem diety ludzi miała także wpływ na obniżenie ilości płytek krwi, co zmniejszało istotnie ryzyko tworzenia się zakrzepów. Badania eksperymentalne dowiodły, że inhibitory trombiny zawierające bor, są skuteczne w leczeniu zaburzeń sercowo naczyniowych (25).

Bardziej jednoznaczne wyniki uzyskano w badaniach wpływu boru na gospodarkę hormonalną organizmu. Poziom hormonów płciowych odgrywa istotną rolę u kobiet po menopauzie, dlatego właśnie z tego typu pacjentkami najczęściej prowadzone są badania. Nielsen (26) stwierdził, że dodatek do diety kobiet w wieku od 48 do 82 lat, 3 mgB/dzień spowodował dwukrotny wzrost zawartości 17- β -estradiolu w surowicy, który był równy stężeniu tego hormonu u kobiet leczonych estrogenami. Również wzrosło stężenie testosteronu we krwi, który jest prekursorem estradiolu. Podobne rezultaty, w odniesieniu do testosteronu, uzyskał Naghi (27,28). Według tego autora wyniki badań potwierdziły hipotezę, dotyczącą stymulacji procesu hydroksylacji cholesterolu przez bor zawarty w pożywieniu.

W badaniach korelacji pomiędzy oddziaływaniem boru, witaminy D, wapnia i magnezu w organizmie zwierząt doświadczalnych wykazano, że w pewnych warunkach także u człowieka jest ona istotna. Prawie zawsze obserwowano wzrost stężenia wapnia we krwi i nasilenie jego absorpcji oraz absorpcji magnezu i fosforu w kościach po suplementacji diety borem.

W badaniach prowadzonych z udziałem kobiet po menopauzie Hunt (18) ustaliła podobne zależności pomiędzy omawianymi pierwiastkami. Stwierdziła ona u ochotniczek z niedoborem magnezu żywionych dietą niedoborową i suplementowaną borem w ilości 3 mg B/dzień, spadek wydalania wapnia z moczem. (Niedobór boru to -0,36 mg/ dzień)

Zależności pomiędzy borem a estrogenami, wit. D, wapniem i magnezem dały początek badaniom wpływu niedoborów boru na rozwój osteoporozy. Osteoporoza jest schorzeniem o złożonej etiologii, dotyczącym głównie kobiety po menopauzie. Schorzenie to charakteryzuje się wzrostem kruchości kości wynikającym z pogorszenia gęstości i spadku masy kości. Bunker (29) sugeruje, że niskie pobranie boru może być jedną z przyczyn występowania osteoporozy.

Innym schorzeniem kości, na którego etiologię prawdopodobnie bor ma istotny wpływ jest artretyzm. Naghi (25) wykazał, że bor wpływa na metabolizm hormonów sterydowych i hamuje rozwój artretyzmu. Poprzez suplementację diety omawianym pierwiastkiem można nasilić syntezę kortykosterydów i opóźnić rozwój zmian reumatycznych. Dzięki zastosowaniu terapii borem sprzężonym neutronowo możliwe było selektywne dostarczanie boru do zaatakowanych tkanek. Przenoszony był on za pomocą liposomów.

Istnieje przypuszczenie, że tak jak u roślin i zwierząt bor odgrywa pewną rolę w niektórych reakcjach enzymatycznych w organizmie człowieka. W płynach

fizjologicznych bor może reagować z grupami aminowymi lub grupami wodorotlenowymi specyficznych, biologicznych ligandów np.: pirydyny, flawiny. Dążą one wtedy do tworzenia formy zdysocjowanej związków lub kompleksów boroorganicznych (25,30). Oznacza to, że bor może wpływać na aktywność enzymów w trojaki sposób: jako składnik kofaktora, jako substrat lub w jeszcze inny, nieznany sposób. Hunt (30) stwierdziła, iż wpływa on na aktywność czterech z sześciu grup enzymów: oksydoreduktaz, transferaz, hydrolaz i izomeraz. Z tego wynika, że bor pośrednio może wpływać na układ immunologiczny, gospodarkę energetyczną i uwalnianie insuliny.

Odrębnym zagadnieniem jest wpływ boru na organizm ludzki przy nasilonej aktywności fizycznej. Badania prowadzone przez Meacham (31) wykazały, że dodatek 3 mg B/dzień do pożywienia kobiet aktywnych ruchowo i nieaktywnych, miał istotny wpływ na ich gospodarkę mineralną. Ćwiczenia ruchowe, według autorki, dodatkowo modyfikowały korzystnie zawartość soli mineralnych we krwi zmienioną poprzez suplementację diety borem. W grupie kobiet aktywnych, żywiących się dietą z dodatkiem boru, stężenie magnezu we krwi było najwyższe i wzrastało w czasie trwania badań. Ćwiczenia ruchowe spowodowały także zmniejszenie niekorzystnych zmian stężenia fosforu we krwi wywołanych dodatkiem boru do diety. We wszystkich grupach kobiet żywiących dietą z dodatkiem boru, autorka odnotowała wzrost wydalania boru z moczem w czasie trwania doświadczenia.

Inni autorzy także zainteresowali się wpływem boru na organizm przy nasilonej aktywności fizycznej. Naghii (32) wykazał, że suplementacja diet sportowców borem, podwyższyła stężenie hormonów we krwi, a w szczególności 17- β -estradiolu, a także testosteronu, równocześnie zawartość lipidów we krwi nie uległa zmianom. Wyniki badań sugerują, że u sportowców wzrost spożycia boru dałby podobne rezultaty jak zażywanie syntetycznych sterydów.

Reasumując, można stwierdzić, że dotychczasowe wyniki badań nad rolą boru w organizmie człowieka wnoszą wiele nowych informacji, a szczególnie dotyczących etiologii zaburzeń hormonalnych i schorzeń układu kostnego. Wielu naukowców uważa, że już są dostateczne podstawy aby powszechnie wprowadzić zalecenia dziennego pobrania boru w całodziennych racjach pokarmowych. Z badań pobrania tego pierwiastka z całodziennymi posiłkami wynika, że spożywa się go na ogół poniżej 1mg/dzień, a już na pewno poniżej zalecanych w USA 3mg/dzień. Najbogatszymi źródłami boru w pokarmach są produkty pochodzenia roślinnego.

1. Nielsen F.H.: How should dietary guidance be given for mineral elements with beneficial actions or suspected of being essential? *Am. Inst. Nutrit.* 1996, 2377S-2385S.
2. Koter M. *Chemia rolna*. PWN Warszawa 1987.
3. Czerwiński W.: *Fizjologia roślin*, PWN Warszawa 1977.
4. Hu H., Brown P.H.: Localization of boron in cell walls of squash and tobacco and its association with pectin. Evidence for a structural role of boron in the cell wall, *Plant Physiol.*, 1994; 105: 681-689.
5. Findelee P., Goldbach H.E.: Rapid effects of boron deficiency on cell wall elasticity modulus in *Cucurbita pepo* roots, *Botanica-Acta*, 1996; 109: 463-465.
6. Fumis T.F., Brasil O.G.: Effect of boron on protein content and peroxidase activity in sugarcane (*Saccharum* spp. cv. NA56-79) callus, *Scientia Agricola*, 1995; 52: 161-163.
7. Bowszys T.: Plonotwórczy bor, *Now. Rol.*, 1997; 04, 05: 16-17.
8. Qin X., Klandorf H.: Effect of dietary boron supplementation on egg production, shell quality and calcium metabolism in aged broiler breeder hens, *Poult. Sci.*, 1991; 70: 2131-38.
9. Rossi A.F., Miles R.D., Damron B.L.: Effects of dietary boron supplementation on broilers, *Poult. Sci.*, 1993; 72: 2124-2130.
10. Wilson J.H., Ruzsler P.L.: Effects of dietary boron supplementation on laying hens, *Br. Poult. Sci.*, 1996; 37: 723-729.
11. Wilson J.H., Ruzsler P.L.: Effects of dietary boron on poultry bone strength, *Trans. ASAE*, 1995; 38: 167-170.
12. Hunt C.D.: Dietary boron modified the effects of magnesium and molybdenum on mineral metabolism in the cholecalciferol-deficient chick, *Biol. Trace. Elem. Res.*, 1989; 22: 201-220.
13. Rossi A.F., Butcher G.D.: The interaction of boron with calcium and cholecalciferol in broilers, *J. Appl. Anim. Res.* 1994; 6: 151-160.
14. Hunt C.D., Herbel J.L., Idso J.P.: Dietary boron modifies effects of vitamin D₃ nutrition on indices of energy substrate utilization and mineral metabolism in the chick, *J. Bone Miner. Res.*, 1994; 9: 171-182.
15. Hunt C.D., Herbel J.L., Anke M., Meissner D., Mills C.F.: Physiological amounts of dietary boron improve growth and indicators of physiological status over a 20-fold range in the vitamin D₃ deficient chick, *Trace elements in man and in animals* Tema 8: *Proceedings of the Eighth International Symposium on Trace Elements in Man and in Animals* 1993; 714-718.
16. Hunt C.D., Stoecker B.J.: Deliberations and evaluations of the approaches, endpoints and paradigms for boron, chromium and fluoride dietary recommendations, *J. Nutr.*, 1996; 126: 2441S-2451S.
17. Dourson M., Maier A., Meek B., Renwick A., Ohanian E., Poirier K.: Boron tolerable intake: Reevaluation of toxicokinetics for data-derived uncertainty factors, *Biol. Trace Elem. Res.* 1998; 66: 453-465.

18. Hunt C.D., Herbel J.L., Nielsen F.H.: Metabolic responses of postmenopausal women to supplemental dietary boron and aluminium during usual and low magnesium absorption and retention and blood mineral concentrations, *Am. J. Clin. Nutr.*, 1997; 65: 803-13.
19. Penland J.G.: Quantitative analysis of EEG effects following experimental marginal magnesium and boron deprivation, *Magnes. Res.* 1995; 8: 341-58.
20. Penland J.G.: Dietary boron, brain function, and cognitive performance. *Environ. Health Perspect.* 1994; 102, suppl.7: 65-72.
21. Penland J.G.: The importance of boron nutrition for brain and psychological function, *Biol. Trace Elem. Res.* 1998; 66: 299-319.
22. Nielsen F.H.: Evidence for the nutritional essentiality of boron, *J. Trace Elem. Exp. Med.* 1996;9:215-229.
23. Nielsen F.H.: Biochemical and physiologic consequences of boron deprivation in human, *Environ. Health Perspect.* 1994; 102, suppl. 7: 59-63. -
24. Naghii M.R., Samman S.: The effect of boron supplementation on its urinary excretion and selected cardiovascular risk factors in healthy male subjects, *Biol. Trace Elem. Res.*, 1997; 56: 273-286.
25. Naghii M.R., Samman S.: The role of boron in nutrition and metabolism, *Prog. Food Nutr. Sci.*, 1993; 17: 331-349.
26. Nielsen F.H., Hunt C.D., Mullen L.M., Hunt J.R.: Effect of dietary boron on mineral, estrogen, and testosterone metabolism in postmenopausal women, *FASEB J.* 1987; 5: 394-7.
27. Naghii M.R., Samman S.: The effect on plasma testosterone and plasma lipids in rats, *Nutr. Res.* 1997; 17: 523-531.
28. Naghii M.R., Samman S.: The effect of boron supplementation on the distribution of boron in selected tissues and on testosterone synthesis in rats, *J. Nutr. Biochem.* 1996; 7: 507-512.
29. Bunker V.W.: The role of nutrition in osteoporosis, *Br. J. Biomed. Sci.* 1994;51:228-40.
30. Hunt C.D.: Regulation of enzymatic activity: one possible role of dietary boron in higher animals and humans, *Biol. Trace Elem. Res.* 1998; 66: 205-227.
31. Meacham S.L., Taper L.J., Volpe S.L.: Effect of boron supplementation on blood and urinary calcium, magnesium, and phosphorus and urinary boron in athletic and sedentary women, *Am. J. Clin. Nutr.* 1995; 61: 341-5.
32. Naghii M.R.: The significance of dietary boron, with particular references to athletes, *Nutr. Health* 1999; 13: 31-7.

Jak rozpoznać i leczyć przewlekłą niewydolność żylną?

**Przewlekła niewydolność żylna (PNŻ) w postaci żylaków istniała od
wieków, a dowodem na to może być relief pochodzący z Aten 400 p.n.e.
(Ryc. 1).**



Ryc.1. Relief z Aten

Przewlekła niewydolność żylna staje się coraz częstszym problemem w krajach uprzemysłowionych, ponieważ dotyczy znacznej liczby osób czynnych zawodowo. Podobnie dzieje się w Polsce, gdzie przeprowadzone badania epidemiologiczne wykazały, że problem ten dotyczy 47% kobiet i 37% mężczyzn. Ponadto zauważono, że według klasyfikacji CEAP u większości chorych stwierdzono zaawansowane stadia choroby, a 62% z nich nigdy nie leczyło się z powodu PNŻ [1]. W badaniu częstości PNŻ na terenie miasta Lublina odnotowano występowanie tego schorzenia u 69% ankietowanych kobiet [2]!

Dlatego tak ważne są odpowiednio wczesne działania profilaktyczne, diagnostyka i leczenie, które stają się prawdziwym wyzwaniem dla lekarzy pierwszego kontaktu. Jest to niezwykle istotne, gdyż brak szybkiego włączenia odpowiedniego leczenia może prowadzić do bardzo poważnych powikłań, takich jak owrzodzenia żyłne goleni czy żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Powikłania te mogą się stać prawdziwym koszmarem zarówno dla pacjenta, jak i dla lekarza pierwszego kontaktu. Uwidacznia się to również w jakości życia chorego, na którą w Polsce coraz częściej zwraca się uwagę. Istotny jest również fakt kosztów społecznych. Koszt leczenia powikłań PNŻ oraz liczba dni niezdolności do pracy są wielokrotnie wyższe niż koszt wcześniej stosowanej profilaktyki [3].

Przewlekłą niewydolność żylną można zdefiniować jako zespół objawów związany



Ryc.2. Teleangiektazje

z osłabionym powrotem krwi od stóp do serca. W zależności od stopnia niewydolności żylniej mogą wystąpić następujące objawy: uczucie ciężkości kończyn, ból zlokalizowany wzdłuż przebiegu żyły, parestezje, zespół niespokojnych nóg, obrzęki, żylaki, powikłania skórne, następstwa zakrzepicy żylniej powierzchownej lub głębokiej, zastój żylny, włącznie z zaburzeniami troficznymi owrzodzeniami [4] (Ryc. 2-5)



Ryc.3. Żylaki na wysokości żyły odpiszczelowej

Patofizjologia

Różnorodność chorób układu żylnego kończyn dolnych doprowadziła do istotnych różnic w nazewnictwie i sposobie leczenia. W 1994 roku na światowym zjeździe flebologicznym wprowadzono nową klasyfikację CEAP, obecnie stosowaną na całym świecie. W skład klasyfikacji wchodzi ocena kliniczna (C), etiologia (E), anatomia (A) i patofizjologia (P). Ocena kliniczna obejmuje 7 stopni (06) w zależności od stwierdzanych objawów; etiologia ocenia, czy są to zmiany wrodzone, pierwotne czy wtórne; anatomia określa, czy są zajęte żyły powierzchowne, głębokie,

Ryc.5. Owrzodzenie żylnie



łącznie z zaburzeniami troficznymi owrzodzeniami [4] (Ryc. 2-5)

Ryc.4. Zespół pozakrzepowy łączące czy przesywające (w tej klasyfikacji występuje 18 umiejscowień). W klasyfikacji patofizjologicznej stwierdza się obecność lub brak refluku i ewentualnej niedrożności w zakresie układów głębokiego lub powierzchownego (tab. I).



Ryc.4. Zespół pozakrzepowy

Klasyfikacja kliniczna (C)

- 0 — zmiany niewidoczne i niewyczuwalne (brak objawów przedmiotowych)
- 1 — teleangiektazje i żyły siatkowate
- 2 — żylaki
- 3 — obrzęk bez zmian skórnych
- 4 — zmiany skórne (przebarwienia i wypryski, *lipodermatosclerosis*)
- 5 — zmiany skórne z zagojonym owrzodzeniem
- 6 — zmiany skórne z czynnym owrzodzeniem

Etiologia (E)

- Ec — zespoły wrodzone
- Ep — zmiany pierwotne o nieznanym przyczynie
- Es — zmiany wtórne lub nabyte o znanym przyczynie (pozakrzepowe, pourazowe, inne)

Lokalizacja anatomiczna zmian (A)

Żyły powierzchowne As

- 1 — teleangiektazje i żyły siatkowate
- 2 — żyła odpiszczelowa wielka powyżej kolana
- 3 — żyła odpiszczelowa wielka poniżej kolana
- 4 — żyła odstrzałkowa
- 5 — żyła nieanatomiczna

Żyły głębokie Ad

- 6 — żyła główna dolna
- 7 — żyła biodrowa wspólna
- 8 — żyła biodrowa wewnętrzna
- 9 — żyła biodrowa zewnętrzna
- 10 — żyła miednicy (jądrowa, jajnikowa, więzadła szerokiego, inne)
- 11 — żyła udowa wspólna
- 12 — żyła udowa głęboka
- 13 — żyła udowa powierzchowna
- 14 — żyła podkolanowa
- 15 — żyły podudzia (piszczelowe przednie, piszczelowe tylne, strzałkowe)
- 16 — żyły mięśniowe

Żyły przeszywające Ap

- 17 — uda
- 18 — podudzia

Patofizjologia (P)

- PR — refluks
 - PO — niedrożność
 - PR,O — refluks i niedrożność
-

- S — występowanie objawów
- A — brak objawów

Uważa się, że mikrokrażenie odgrywa główną rolę w powstawaniu objawów typowych dla PNŻ. W zaawansowanych przypadkach, charakteryzujących się znacznym nadciśnieniem żylnym, dochodzi do otwarcia przetok tętniczo-żylnych ze wstecznym przepływem krwi, co prowadzi do wenulizacji tętniczek. Leukocyty obojętnochłonne przyklejają się do śródbłonna naczyń włosowatych i utrudniają przepływ krwi (tzw. pułapka leukocytna). Nagromadzone leukocyty ulegają aktywacji, uwalniając wolne rodniki tlenowe, które uszkodzają śródbłonek naczyń i okoliczne tkanki. Dochodzi do patologicznego przemieszczania się płynów, co powoduje obrzęk i stan zapalny. W efekcie pojawia się martwica komórek.

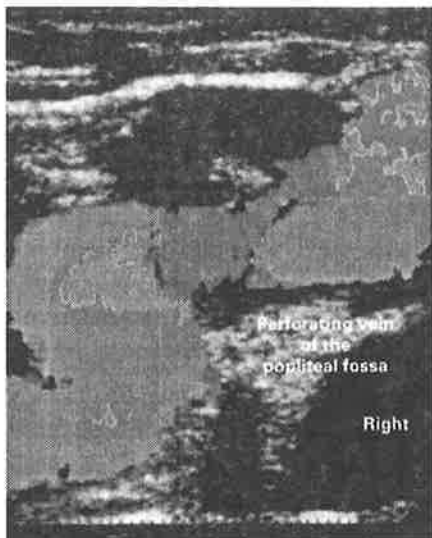
Istnieją również inne teorie tłumaczące mechanizm rozwoju PNŻ: teoria mankietu fibrynowego odkładania się płytek fibrynowych wokół naczyń włosowatych, w wyniku czego dochodzi do zaburzenia wymiany tlenowej oraz teoria zwiększonej lepkości krwi w mikrokrażeniu w wyniku ucieczki płynów do tkanek, co może prowadzić do mikrozatorowości, a następnie powodować włóknienie naczyń i trwałe niedokrwienie tkanek.

Wrodzone choroby żył mogą prowadzić do PNŻ. Zalicza się do nich: żylaki pierwotne występujące przy niezmiennych żyłach układu głębokiego (95%), żylaki wtórne (5%) bezpośrednio związane z wrodzoną niewydolnością żył głębokich, naczyniakami żylnymi, przetokami tętniczo-żylnymi oraz pierwotną niewydolnością zastawek żylnych [2, 5, 6].

Żylaki pierwotne

Najczęściej obserwuje się pierwotną niewydolność żył kończyn dolnych charakteryzującą się obecnością żylaków na wysokości żyły odpiszczelowej (85%) oraz odstrzałkowej (15%). Żylaki definiuje się jako chorobowo zmienione żyły, poskręcane, z workowatym poszerzeniem lub wrzecionowatym wydłużeniem z niewydolnością zastawek żył powierzchownych i przeszywających, co prowadzi do odwrócenia kierunku przepływu krwi (reflusu). Do najczęstszych czynników sprzyjających powstaniu żylaków zalicza się: płeć żeńską, czynniki genetyczne, wiek, rasę, przebyte cięższe, hormonoterapię, otyłość, tryb życia, wady postawy, brak aktywnego trybu życia, praca w pozycji stojącej i siedzącej.

Bardzo częstą przyczyną zgłaszania się chorego do lekarza pierwszego kontaktu są bóle, obrzęki kończyn, kurcze mięśni, uczucie rozpierania mięśni łydek, świąd skóry. Często pacjenci zgłaszają się z widocznymi żylakami bądź z powodu stanu zapalnego czy zmian troficznych skóry. W każdym przypadku ważny jest odpowiednio zebrany wywiad uwzględniający czynniki sprzyjające powstawaniu żylaków oraz przeprowadzone badanie kliniczne polegające na dokładnym obejrzeniu i badaniu palpacyjnym zmienionych żył powierzchownych i niewydolnych żył przeszywających (perforatorów).



Ryc. 6. Refluks w zyle przesywającej
dół podkolanowy - obraz dopplerowski

Ważna jest ocena układu tętniczego (obecność tętna na obwodzie). Pomocnym urządzeniem jest kieszonkowy tak zwany „ślepy doppler” umożliwiający badanie refluksu oraz ocenę tętna. W przypadku stwierdzenia jakichkolwiek nieprawidłowości czy wątpliwości badaniem z wyboru jest ultrasonografia dopplerowska umożliwiająca szczegółową ocenę wydolności zastawek w układzie żylnym, drożności układu głębokiego oraz lokalizacji niewydolnych perforatorów (ryc. 6). W razie wątpliwości należy skonsultować się ze specjalistą w celu ustalenia najodpowiedniejszej terapii [3, 7].

Zespół pozakrzepowy

Zespół pozakrzepowy stwierdza się w przypadku rekanalizacji żył po uprzednio przebytej zakrzepicy z jednoczesnym upośledzeniem funkcji pompy mięśniowej łydki i nadciśnieniem żylnym. Objawy zespołu pozakrzepowego występują też przy niedrożności dużych naczyń żylnych układu głębokiego. Mechanizm powstawania zespołu pozakrzepowego wiąże się z nadmierną przepuszczalnością naczyń w wyniku nadciśnienia w układzie żylnym. Proces ten tłumaczy między innymi teoria pułapki leukocytarnej. Istotą zespołu pozakrzepowego jest nadciśnienie żyłne w kończynie objętej procesem chorobowym. Refluks i zastój krwi w żyłach głębokich wywołuje niewydolność żył przesywających, co powoduje odwrócenie w nich przepływu w kierunku żył powierzchownych. Prowadzi to do zmian zarówno w żyłach powierzchownych, jak i w tkance podskórnej oraz skórze. Powstają żylaki wtórne oraz zmiany troficzne skóry i tkanki podskórnej.

Do najczęstszych objawów zespołu pozakrzepowego należą: odczyn zapalny skóry, często z owrzodzeniem, ból i świąd skóry, obrzęk kończyny, wtórne żylaki, przebarwienia skóry. Najczęstsze umiejscowienie zmian po stronie przyśrodkowej nad kostką wiąże się z anatomicznym położeniem perforatorów Cocketta, które najczęściej ulegają uszkodzeniu. Według Cocketta chorych z zespołem pozakrzepowym można podzielić na trzy grupy: 1. Chorzy z niewydolnymi zastawkami żył przesywających goleni; 2. Chorzy z niewydolnymi zastawkami głównego pnia żył głębokich; 3. Chorzy

z niewydolnymi zastawkami żył przeszywających i głównych pni żył głębokich (występują najczęściej). W zespole pozakrzepowym poza bólem o charakterze chromania żylnego (uczucie bólu i rozpierania mięśni goleni po przejściu określonego dystansu) dochodzi do owrzodzeń, w skrajnych przypadkach obejmujących cały obwód w 1/3 dalszej goleni. Innym bardzo dokuczliwym objawem są nocne kurcze mięśni goleni. Tkanka podskórna i skóra goleni jest bardzo podatna na zakażenia, często też występują rozległe stany zapalne połączone z reakcjami uczuleniowymi na stosowane środki miejscowe.

Diagnostyka

Najważniejszym elementem diagnostyki jest dobrze zebrany wywiad i badanie kliniczne pacjenta.

Instrumentalne badania diagnostyczne przeprowadza się w celu oceny stopnia niewydolności zastawek głównych pni żylnych oraz żył przeszywających, służą one też do oceny przebytej zakrzepicy żyłnej i stopnia rekanalizacji żył w zespole pozakrzepowym.

Rozwój nowoczesnych nieinwazyjnych technik obrazowania, na przykład ultrasonografii dopplerowskiej, wyparł w znacznym stopniu techniki inwazyjne (np. flebografię), które stosuje się w przypadkach wątpliwych diagnostycznie. Nie należy przy tym zapominać o próbach opaskowych, które nadal są pomocne, zwłaszcza we wstępnej ocenie wydolności układu żylnego kończyn dolnych do najpopularniejszych zalicza się próbę Perthesa. Próbę wykonuje się w celu ustalenia drożności żył głębokich na poziomie opaski zaciskającej żyły powierzchowne, a także w celu sprawdzenia ich wydolności. Opaskę należy założyć w połowie uda chory chodzi lub wykonuje ruchy zginania i prostowania kończyny. Jeśli żyły głębokie są drożne, żyłaki zmniejszają się w przypadku zakrzepicy są twarde, widoczny jest w nich zastój krwi. Próba Trendelenburga służy do oceny zastawek ujścia żyły odpiszczelowej oraz wydolności żył przeszywających. Istnieją także próby znacznie rzadziej wykorzystywane, mające po części znaczenie historyczne. Zalicza się do nich: próbę Trendelenburga, próbę opaskową w modyfikacji Ochsnera i Mahornera, próbę Pratta, objaw kaszlowy, próbę Schwartza oraz próbę Lintona.

Ważnym elementem diagnostyki jest pomiar obwodu kończyn służący do oceny wielkości obrzęku kończyny, który po odpowiednim instruktażu może wykonywać sam pacjent. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości istnieje możliwość wykonania bardziej specjalistycznych badań instrumentalnych.

Na podstawie dopplerowskiego badania przepływu krwi żyłnej (obecnie metoda wzorcowa w diagnostyce PNŻ) otrzymuje się informacje o wydolności zastawek, drożności układu żylnego, przepływie żylnym i tętniczym. Wykorzystując aparaty

najnowszej generacji posiadające opcję *power-doppler*, można ocenić stopień uszkodzenia zastawek żylnych oraz dokładnie zbadać stan drożności naczyń. Prostszy badaniem jest tak zwana echografia za pomocą nieobrazującej sondy dopplerowskiej. Należy podkreślić, że ocena układu żylnego na podstawie tego badania wymaga dużego doświadczenia i jest obciążona dużym odsetkiem błędów. Do badań pomocniczych stosowanych także w diagnostyce PNŻ zalicza się: *laser-doppler*, rezonans magnetyczny, pletyzmografię cyfrową, fotopletyzmografię, pletyzmografię impedancyjną, termografię fleboskopia w bliskiej podczerwieni (NIR, *near-infrared phleboscopy*), oksymetrię przezskórną i kapilaroskopię [79].

W przypadku niejednoznacznych wyników badań metodami nieinwazyjnymi należy zbadać chorego za pomocą metod inwazyjnych, do których zalicza się: flebografię klasyczną, badanie kontrastowe z wklucia na stopie, flebografię zstępującą, dynamiczną flebografię zstępującą, flebografię selektywną, flebodynamometrię, fluorometrię i flebografię izotopową [8, 9].

Leczenie

W zależności od stopnia niewydolności układu żylnego można stosować różne metody leczenia. W przypadku wystąpienia pierwszych, często dyskretnych objawów ważne jest wprowadzenie odpowiednio wcześniej działań w celu zapobiegnięcia powikłaniom PNŻ. W zwalczaniu objawów PNŻ najważniejsza jest systematyczność w postępowaniu, od której zależy skuteczność leczenia.

Najczęściej w leczeniu zachowawczym, które ma na celu zmniejszenie ciśnienia w układzie żylnym kończyn dolnych, dąży się do usprawnienia działania pompy mięśniowej w celu poprawy i zwiększenia opróżniania żył, oddziaływania na ściany naczyń i otaczające tkanki, przywrócenia równowagi metabolicznej oraz zmniejszenia „pogotowia” zakrzepowego w układzie żylnym za pomocą:

- kompresjoterapii,
- elewacji kończyn,
- fizykoterapii,
- farmakoterapii.

Dzięki zastosowaniu **ucisku** poprzez użycie specjalnych opasek elastycznych bądź pończoch można zmniejszyć refluks żylny w układzie powierzchownym oraz w niewydolnych perforatorach. Istnieją cztery klasy ucisku przedstawione w tabeli II [10]

Tab. II. Klasy ucisku — wskazania

Klasa ucisku	Ciśnienie przybliżone	Wskazania
I	18–21 mm Hg	Profilaktyka u chorych z grupy ryzyka — czynniki genetyczne, środowiskowe, otyłość, tryb życia stojący lub siedzący. Bolesność i uczucie ciężkości kończyn, swędzenie, telangiektazje, poszerzenie rysunku żył powierzchownych, np. podczas ciąży
II	25–32 mm Hg	Objawowe żylaki (z bolesnością, obrzękami), PNŻ z uszkodzeniem układu powierzchownego, zespół pozakrzepowy, powiększające się żylaki u ciężarnych
III	35–45 mm Hg	PNŻ z uszkodzeniem układu głębokiego, zespół pozakrzepowy z wygojonym lub nawracającym owrzodzeniem, obrzęk limfatyczny odwracalny
IV	> 60 mm Hg	Obrzęk limfatyczny nieodwracalny PNŻ — przewlekła niewydolność żylna

Elewacja kończyny - zaleca się spanie w łóżku z uniesionymi nogami na wysokość około 15 cm za pomocą podłożenia koca, kołdry czy podstawek pod łóżko, w ciągu dnia poleca się okresowo unoszenie kończyn powyżej poziomu serca (tzw. „kowbojski styl z nogami na stole”).

Fizykoterapia - wykonywanie prostych ćwiczeń polegających na uruchomieniu pompy mięśniowej łydek przez na przykład zgięcie grzbietowe stopy, ruchy okrężne przodostopiem. Zalecane sporty to: bieganie, jazda na rowerze, pływanie czy marszobieg. W przypadku nadwagi redukcja masy ciała. Ważne jest też dobranie odpowiedniego obuwia z obcasem nieprzekraczającym 4 cm.

Leczenie farmakologiczne przeprowadza się w celu zmniejszenia zastojów żylnego w mikrokrażeniu, zmniejszenia nadmiernej lepkości krwi, poprawy utlenowania tkanek, zmniejszenia adhezji i aktywacji leukocytów. Leki stosowane w terapii PNŻ można podzielić na grupę leków flebotropowych oraz grupy leków o działaniu wspomagającym i objawowym, na przykład leki przeciwzapalne czy moczopędne, których stosowanie może niejednokrotnie przynieść więcej strat niż korzyści, gdyż dłuższe ich przyjmowanie nasila nadkrzepliwość. Wyróżnia się dwie grupy leków flebotropowych: naturalne i syntetyczne. Do naturalnych preparatów zalicza się między innymi: diosminę, hesperydynę, rutynę, escynę i eskulinę. Należy zaznaczyć, że jedynym lekiem flebotropowym działającym trójkierunkowo, to znaczy na tonus żylny, układ

limfatyczny i mikrokrazenie, jest zmikronizowana diosmina z hesperydyną (Detralex®, Servier). Natomiast do produktów syntetycznych zalicza się: trybenozyd (Glyvenol), dobesylan wapnia [2, 3, 9].

Leczenie żylaków pierwotnych

Celem leczenia żylaków pierwotnych jest zlikwidowanie zmienionych żylakowato żył oraz zlikwidowanie refluksu z układu głębokiego do powierzchownego. Każdy sposób leczenia powinien być poprzedzony badaniem dopplerowskim oraz tak zwanym *mappingiem* niewydolnych żył i perforatorów. Najczęściej stosowaną metodą jest leczenie operacyjne polegające na podwiązaniu niewydolnego ujścia żyły odpiszczelowej oraz usunięcie jej wraz z żylakami metodą Babcocka. W razie potrzeby likwiduje się niewydolne perforatory przez ich podwiązanie. Wępodobny sposób postępuje się z żyłą odstrzałkową. Alternatywą lub zabiegiem uzupełniającym może być kriobliteracja lub kriostripping żylaków polegający na zamrażaniu i usuwaniu żylaków za pomocą sond mrożących w temp. do 79°C.

W przypadku niewielkich żylaków nieobejmujących głównych pni żył powierzchownych można stosować techniki mikrochirurgiczne polegające na usuwaniu drobnych żylaków z pojedynczych nakłuć czy nacięć, na przykład metodą Millera. Inną możliwością jest obliteracja drobnych żylaków polegająca na nakłuwaniu żylaków i iniekcji miejscowej środków powodujących miejscowy odczyn zapalny, a w efekcie zamknięcie zmienionego pozapalnie naczyń [2, 8, 9, 11, 14].

Leczenie zespołu pozakrzepowego

Leczenie zachowawcze jest podstawowym sposobem postępowania, ponieważ prowadzone we właściwy sposób daje zadowalające wyniki. Nie należy zapominać, że jest to problem interdyscyplinarny, zwłaszcza w trudnych przypadkach właściwa współpraca pomiędzy lekarzem pierwszego kontaktu a dermatologiem i chirurgiem naczyniowym może prowadzić do skutecznego leczenia. Podstawą terapii jest stopniowany ucisk z zastosowaniem bandażu lub specjalnych pończoch. Dobór stopnia ucisku jest indywidualny w zależności od objawów zespołu pozakrzepowego. Dotyczy to chorych bez owrzodzeń troficznych goleni. W przypadku zmian skórnych o typie owrzodzenia stosuje się długotrwałą elewację kończyny. U chorych ze stanami zapalnymi istotne jest stosowanie antybiotyków i niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Jako uzupełnienie stosuje się leki flebotropowe, poprawiające reologię krwi, antykoagulanty, zmniejszające krzepliwość krwi. Bardzo ważnym elementem leczenia jest utrzymanie odpowiedniej higieny owrzodzenia. Ważne jest także określenie etiologii owrzodzenia 20% owrzodzeń troficznych ma etiologię

mieszana, to znaczy tętniczo-żylną. Często dodatkowym problemem są uczulenia na stosowane miejscowo preparaty, które utrudniają gojenie owrzodzeń. Aby uzyskać zagojenie owrzodzenia, często stosuje się przeszczepy skóry, które są najlepszym opatrunkiem biologicznym, a także syntetyczne opatrunki okluzyjne (opatrunki hydrokoloidowe) lub leki działające miejscowo, które w części przypadków są skuteczne terapeutycznie [1214].

Warunkiem rozpoczęcia leczenia operacyjnego jest wygojenie owrzodzenia. Najczęściej stosowanym zabiegiem jest operacja polegająca na podpowięziowym podwiązaniu żył przesywających oraz usunięciu niewydolnych żył układu powierzchownego (metoda Lintona, Feldera, Roba). W ostatnich latach rozwój technik endoskopowych pozwolił na wprowadzenie metody o znacznie mniejszej urazowości polegającej na podpowięziowym klipsowaniu niewydolnych perforatorów z użyciem toru wizyjnego (*Subfascial Endoscopic Surgery* [SEPS], kruroskopia).

Inne metody leczenia operacyjnego zespołu pozakrzepowego spowodowanego niewydolnością zastawek żył głębokich, takie jak transplantacja zastawek, transpozycja żył czy rekonstrukcja zastawek, są w Polsce wykonywane stosunkowo rzadko [3, 9].

Podsumowanie

Odpowiednio wczesne i skuteczne leczenie chorych w dużej mierze zależy od lekarza pierwszego kontaktu, który musi rozpoznać, a następnie wdrożyć odpowiednie postępowanie lecznicze, korzystając w razie potrzeby z konsultacji specjalistycznych. Rozwój nieinwazyjnych metod diagnostycznych, nowe leki, rozwój mało inwazyjnych technik chirurgicznych w znacznym stopniu może ułatwić podjęcie odpowiedniego leczenia.

Piśmiennictwo

1. Jawień A. Epidemiologia przewlekłej niewydolności żyłnej w Polsce. Choroby żył nr 24. Publikacja medyczna firmy Servier.
2. Wolski A., Ślepko J., Zubilewicz T., Żywicki W., Mocarski S., Michalak J. Epidemiologia przewlekłej niewydolności żyłnej na terenie miasta Lublina. *Pol. Przegl. Chir.* 1998; 7, 706713.
3. Zapalski S., Oszkiniś G. i wsp. Ambulatoryjne leczenie chorób żył kończyn dolnych. Via Medica, Gdańsk 2001.
4. Blanchemaison P. Słownik Flebologiczny. Via Medica, Gdańsk 1999.
5. Davies A.H. Chirurgia naczyniowa. Najważniejsze tematy przełomu wieku. Via Medica, Gdańsk 2000.
6. Coleridge Smith P. Mikrokrażenie w chorobach żył. Via Medica, Gdańsk 2000.
7. Schultz-Ehrenburg U., Hubner H.-J. Reflux diagnosis with Doppler ultrasound. W: Findings in angiology and phlebology. Tom 35, New York, FK Schattauer Verlag 1989.
8. Goldman M.P., Weiss R.A., Bergan J.J. Diagnosis and treatment of varicose veins: A review. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1994; 31: 393413.
9. Ramelet A.-A., Monti M. Phlebologie. Masson 1994.
10. Pierson S. i wsp. Efficacy of graded elastic compression in the lower leg. *JAMA* 1983; 249: 242.
11. Muller R., Joubert B. La Phlebectomie Ambulatoire: de l'Anatomie au Gest. L'Hay-Les-Roses, Les Editions Medicales Innothera, Switzerland 1992, 105112.
12. Callam M.J., Ruckley C.V., Harper D.R. i wsp. Chronic ulceration of the leg: Extent of the problem and provision of care. *Br. Med. J.* 1985; 290: 18551856.
13. Dormandy J.A. Pharmacologic Treatment of Venous Leg Ulcers. *J. CV Pharm.* 1995; 25 (supl.): S61S65.
14. Mackiewicz Z. Chirurgia żył. *Med. Prakt. Chirurgia* 2000; 9598: 78 (2728).

SPIS TREŚCI

1.	<i>Piotr Szota</i> Wystawa z okazji 150 rocznicy skonstruowania lampy naftowej przez mgr ignacego Łukasiewicza.....	5
2.	<i>Olaf Gubrynowicz, Janusz Pluta</i> Uwarunkowania stosowania zamienników lekowych.....	11
3.	<i>Bożena Płonka Syroka, Andrzej Syroka</i> Ignacy Łukasiewicz aptekarz, wynalazca, twórca przemysłu naftowego.....	21
4.	<i>Bogusława Goj</i> Postępy w badaniach nad środkami krwiozastępczymi transportującymi tlen.....	29
5.	<i>Jadwiga Biernat, Joanna Pieczyńska</i> Czy bor jest pierwiastkiem niezbędnym dla człowieka.....	43
6.	<i>Tomasz Zubilewicz, Jacek Wroński, Jerzy Michałak</i> Jak rozpoznać i leczyć przewlekłą niewydolność żylną.....	51

