

Roczniki Naukowe

Wrocławskiego Oddziału PTFarm



☛ Zeszyt nr 21 ☛

**Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne
Oddział Wrocławski**

**Roczniki Naukowe
Wrocławskiego Oddziału
PTFarm**

**NR 21
2015**

Wrocław 2016

Zarząd Wrocławskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego oraz Komitet Redakcyjny serdecznie dziękują Fundacji "Farmacja Dolnośląska" za pomoc finansową, dzięki której możliwy był druk 21 numeru Roczników Naukowych Wrocławskiego Oddziału Towarzystwa, rozsyłanego bezpłatnie wszystkim jego Członkom na Dolnym Śląsku.



Fundacja „Farmacja Dolnośląska”

Fundacja powstała w roku 2001, ale sądownie została zarejestrowana 15 stycznia 2002 roku. Powołana została przez grupę 25 farmaceutów z aptek i z Wydziału Farmaceutycznego, Dolnośląską Izbę Aptekarską, nie istniejącą już dzisiaj Hurtownię Aptekarską „Hygea” oraz Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne „Hasco-Lek”. Z darowizn osób i instytucji został utworzony fundusz założycielski, następnie wybrano Zarząd i Radę Programową Fundacji.

Prezesem Fundacji został wybrany prof. dr hab. Janusz Pluta, a przewodniczącą Rady Programowej dr Alicja Nocułak-Palczewska, którzy pełnią swoje funkcje do dnia dzisiejszego. Fundacja działa przy Wydziale Farmaceutycznym U.M. we Wrocławiu (ul. Borowska 211). Fundacja została powołana w celu wspierania wszelkich inicjatyw środowiska farmaceutycznego, w tym w szczególności w celu pomocy wrocławskiemu Wydziałowi Farmaceutycznemu. Statut przewiduje możliwość zakupu sprzętu i aparatury, podręczników, finansowanie wydawnictw z zakresu farmacji, szkoleń, konferencji i zjazdów, wspieranie finansowe studentów i osób związanych z farmacją.

Do najważniejszych przedsięwzięć Fundacji należy powstania apteki szkoleniowej w budynku Centrum Klinicznego Akademii Medycznej przy ul. Borowskiej. Przyczyną powołania apteki była chęć pomocy w prowadzeniu praktycznego szkolenia studentów na kierunku farmacji oraz farmaceutów w ramach szkoleń podyplomowych.

Środki finansowe na jej wyposażenie pochodziły w części z funduszu założycielskiego, zaciągniętej pożyczki (obecnie już spłaconej), oraz z dochodów z organizowanych szkoleń. Powstała tym samym nowoczesna apteka, dobrze wyposażona, prowadząca praktyki wakacyjne, staże, ćwiczenia dla studentów, szkolenia podyplomowe dla farmaceutów.

Fundacja od początku swojej działalności ściśle współpracuje z Wydziałem Farmaceutycznym UM. W roku 2003, we współpracy z władzami Wydziału Farmaceutycznego, zorganizowała symposium poświęcone pamięci prof. dr hab. Leonarda Kuczyńskiego, wieloletniego rektora Akademii Medycznej we Wrocławiu i kierownika Katedry Technologii Syntezy Środków Leczniczych. W trakcie konferencji w sali wykładowej jego imienia dokonano odsłonięcia tablicy pamiątkowej, ufundowanej przez Fundację.

Każdego roku, od momentu powstania, Fundacja wspiera finansowo różnego rodzaju studenckie imprezy, spotkania szkoleniowo-integracyjne. Corocznie fundowane są przez Fundację nagrody dla wyróżniających się absolwentów. Od 2009 roku Fundacja finansuje dla dobrze uczących się i znajdujących się w trudnej sytuacji finansowej studentów kierunku farmacja, stypendia (w obecnym roku przyznano 19 stypendiów rocznych).

Fundacja bierze również udział w finansowaniu i działaniach organizacyjnych zakupu książek i wyposażenia dla wydziałowych jednostek organizacyjnych, dofinansowuje wyjazdy naukowe pracowników. Od 2008 roku do obecnej chwili Fundacja przeznaczyła na zakup aparatury, książek oraz inną pomoc ponad 1 400 000,00 złotych. Z roku na rok pomoc ta jest coraz większa.

Wielkość i zakres działań na rzecz Wydziału Farmaceutycznego w poprzednich latach uzależniona była i jest od wielkości gromadzonych przez Fundację środków finansowych. Stąd w działaniach swoich Fundacja zamierza nadal realizować obrane cele statutowe w stopniu zależnym od wypracowanych środków pieniężnych.

Przez ostatnie lata swojej działalności Fundacja „Farmacja Dolnośląska” udowodniła, że organizacja o takim charakterze jest w naszym środowisku potrzebna i może ona wiele zdziałać dobrego dla farmaceutów i farmacji.



Prof. dr hab. n. farm. Aleksander A. Kubis - Wspomnienie

Prof. dr hab. n. farm. Aleksander A. Kubis urodził się 14 listopada 1935 r. w Siołkowicach Nowych. Do Liceum Ogólnokształcącego uczęszczał w Opolu, gdzie w 1955 r. zdał maturę z wyróżnieniem. Studia podjął na Wydziale Farmaceutycznym AM we Wrocławiu. Po ich ukończeniu rozpoczął w 1960 roku pracę naukowo-badawczą w Katedrze Farmacji Stosowanej pod kierunkiem prof. dr Zenona Olszewskiego. W 1970 r. obronił pracę doktorską pt. *„Badanie uwalniania niektórych substancji czynnych z podstaw maściowych przy pomocy metody i przyrządu własnej konstrukcji”*. W międzyczasie w latach 1965-67 odbył okresową służbę wojskową na stanowisku farmaceuty w 4 Wojskowym Szpitalu Okręgowym we Wrocławiu, którą ukończył w stopniu porucznika. Rozwijając badania nad dostępnością farmaceutyczną substancji leczniczej z maści w 1977 r. uzyskał stopień doktora habilitowanego na podstawie pracy pt. *„Uwalnianie detreomycyny z maści emulsyjnych z niewodną fazą hydrofilową”*. W 1979 r. otrzymał stanowisko docenta i kierownika Zakładu Technologii Postaci Leku Katedry Farmacji Stosowanej. W 1988 r. Rada Państwa nadała Mu tytuł profesora nauk farmaceutycznych. W 1990 r. objął stanowisko kierownika Katedry Farmacji Stosowanej, a w 1995 r. uzyskał stanowisko profesora zwyczajnego w kierowanej placówce naukowej.

Od 1961 r. był członkiem Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego pełniąc w latach 1970-1973 funkcję sekretarza Oddziału Wrocławskiego. Począwszy od 1986 r. pełnił przez dziewięć kadencji funkcję prezesa Wrocławskiego Oddziału Towarzystwa. W czasie sprawowania tej funkcji reprezentował Oddział jako delegat na kolejnych Walnych Zgromadzeniach Delegatów Towarzystwa, a w 1992 r. przewodniczył jednemu ze zgromadzeń.

Dwukrotnie profesor A.A. Kubis pełnił funkcję przewodniczącego Komitetu Organizacyjnego XIV oraz XIX Naukowego Zjazdu Towarzystwa, które odbyły się w latach 1989 oraz 2004 r. we Wrocławiu.

Z okazji 40-lecia i 50-lecia Oddziału Wrocławskiego Towarzystwa brał udział w pracach Komitetu Organizacyjnego. Równocześnie z pełnieniem funkcji prezesa zarządu Oddziału przez dziewięć kadencji był członkiem Zarządu Głównego a w latach 2001 – 2007 był członkiem Prezydium Zarządu Głównego Towarzystwa.

Od 1996 Profesor był współredaktorem „Roczników Naukowych Wrocławskiego

Oddziału PTFarm”, które bezpłatnie są rozprowadzane wszystkim członkom Oddziału, dzięki temu mają Oni możliwość zapoznania się z tematyką zebrań naukowych. Profesor A.A. Kubis był współautorem rozdziału „Oddział Wrocławski Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego” w wydawnictwie pt. „Dzieje Farmacji Dolnośląskiej 1945 – 2000” a także współautorem rozdziału pt. „Działalność Wrocławskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego w latach 2001 – 2006” w wydawnictwie „Dzieje Farmacji Dolnośląskiej 2001 – 2006” oraz był współredaktorem niniejszego wydawnictwa.

Dorobek naukowy prof. dr hab. Aleksandra A. Kubisa obejmuje 110 oryginalnych prac naukowych opublikowanych głównie w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym. Wiele z tych publikacji zostało wykonanych we współpracy z innymi Katedrami i Klinikami w kraju oraz Instytutami Farmaceutycznymi za granicą. Szereg prac było realizowanych w ramach grantów naukowych Komitetu Badań Naukowych. Wyniki badań tych prac były prezentowane w 105 komunikatach na Sympozjach i Zjazdach Naukowych krajowych i międzynarodowych. Strona praktyczna tych badań została zastrzeżona w 44 patentach z których 3 zostały wdrożone do produkcji przemysłowej, 1 zgłoszeniu patentowym i 3 projektach racjonalizatorskich.

Dorobek profesora A.A. Kubisa obejmuje szeroką tematykę badawczą, nierzadko bardzo innowacyjną. Na szczególną uwagę zasługują publikacje dotyczące badań wpływu różnych czynników na dostępność farmaceutyczną substancji leczniczej z podłoża maściowych lipo- i hydrofilowych a głównie emulsyjnych typu W/O. W pierwszym etapie pracy naukowej tematyka badawcza dotyczyła uwalniania substancji leczniczej w postaci zawiesiny z maści emulsyjnych. W drugim etapie badania te dotyczą maści emulsyjnych z niewodną fazą hydrofilową stanowiącą roztwór substancji leczniczej. Interpretując wyniki tych badań w oparciu o pierwsze prawo dyfuzji Ficka Autor wykazał ilościowe zależności między stosunkiem faz maści emulsyjnych, stężeniem substancji leczniczej w fazie hydrofilowej, rodzajem i stężeniem solubilizatora na przebieg uwalniania substancji leczniczej z tych preparatów.

Innym nurtem badań z zakresu technologii postaci leku Profesora były badania podstawowe nad solwatacją polimerów hydrofilowych za pomocą polialkoholi. Wykorzystując fakt przyspieszonej hydratacji tak spreparowanych polimerów, wykazujących przyspieszone żelowanie, opracowano szereg oryginalnych preparatów leczniczych.

Poddając tabletkowaniu solwowaną metylocelulozę z dodatkiem kwasu mefenamowego i nipaginy opracowano opatrunki służące do leczenia suchego zębodołu. Pod wpływem śliny z tabletki powstaje żel o dużej lepkości, który zastępuje naturalny skrzep w zębodole i jednocześnie leczy stan zapalny.

Właściwości solwowanej metylocelulozy wykorzystano do stabilizacji hydrokortyzonu. Sporządzając ex tempore żele z tymi substancjami uzyskano stabilne preparaty lecznicze. Żel po naniesieniu na skórę i odparowaniu wody tworzy kserożel służący do leczenia wyprysków skórnych.

Stosując odpowiednie postępowanie technologiczne opracowano kserożelowe opatrunki z solwowanej metylocelulozy i aminoestru kwasu polimetakrylowego. Opatrunki z dodatkiem inhibitora kalikreiny stanowią preparat o przedłużonym działaniu przydatny w leczeniu paradontozy.

Na bazie kompozycji polimerów hydrofilowych opracowano tabletki o spowol-

nionym uwalnianiu cytrynianu potasowego. Tabletki te wykazują przedłużone działanie, dzięki temu mogą być stosowane w profilaktyce tworzenia się kamieni nerkowych. Dzięki stworzeniu kompleksów etanoloaminy z polimerami anionowymi uzyskano związki, których roztwory wodne wykazują pH zbliżone do odczynu skóry i okazały się przydatne w profilaktyce i leczeniu trądziku pospolitego. W wyniku dysocjacji kompleksów uwolnione etanoloaminy reagują z kwasami tłuszczowymi przewodów łojowych tworząc rozpuszczalne w wodzie mydła. Umożliwiają w ten sposób ich oczyszczanie, co powinno zapobiegać rozwojowi stanów zapalnych.

Znaczącym kierunkiem badań prowadzonych pod opieką Profesora były badania nad zastosowaniem polimerów kationowych do wiązania w kompleksy kwasu mlekowego. W zależności od stosunku molowego kwasu do polimeru kationowego otrzymano preparaty o zakresie pH wydzieliny pochwowej w granicach 3,8-4,4. Kompleksy zastosowano w postaci globulek na podłożu hydrofilowym. Pod ich wpływem następowało obniżenie do stanu fizjologicznego podwyższonego pH występującego w stanie zapalnym pochwy. Uzyskane kompleksy zastosowane w preparatach ginekologicznych podczas badań klinicznych wykazywały wysoką skuteczność w stanach zapalnych oraz wspomagały rozwój fizjologicznej flory bakteryjnej.

Jednym z osiągnięć Profesora było także stworzenie własnego modelu biofarmaceutycznego do trawienia opatrunków żelatynowych za pomocą trypsyny *in vitro*. Dzięki temu opracowano preparaty o zróżnicowanej szybkości resorpcji w warunkach *in vivo* do leczenia kawern szczęki w chirurgii stomatologicznej

W czasie interpretacji wyników procesów uwalniania substancji leczniczej z wcześniej przebadanych postaci leku a głównie maści, zaobserwowano, że przy uściślonych parametrach pomiaru uwalniania, punkty pomiarowe naniesione na wykres półlogarytmiczny nie tworzą rozrzutu przypadkowego a układają się w sposób uporządkowany w postaci fali. Przez zastosowanie równania prostego oscylatora harmonicznego opracowano kinetyczny model oscylacyjny uwalniania, który zakłada, że szybkość procesu jednostkowego w przeciwieństwie do modeli standardowych nie jest liniową funkcją stężenia w danym czasie. Za pomocą opracowanego równania wykazano, że przebieg zaobserwowanych procesów jest bardziej złożony niż to wynika z interpretacji pierwszego prawa dyfuzji Ficka.

Na uwagę zasługuje także grupa publikacji dotycząca badań nad przeciwwrządiczym działaniem etanoloamin, potwierdzając ich skuteczność w badaniach w warunkach *in vitro* oraz *in vivo* na zwierzętach doświadczalnych i hodowlanych.

Inna grupa prac obejmuje udział w badaniach nad przeciwnowotworowym działaniem modyfikowanych nienasyconych kwasów tłuszczowych wykazując ich skuteczność w badaniach w warunkach *in vivo* na zwierzętach doświadczalnych.

Do leczenia zmian skórnych pod kierunkiem Profesora opracowano także trwałe wodne preparaty do leczenia trądziku pospolitego i różowatego za pomocą tetracykliny oraz leczenia opryszczki z zastosowaniem kwasu mefenamowego.

Należy podkreślić także ogromne zasługi profesora A. A. Kubisa w kształceniu młodej kadry naukowej. Badania naukowe kierowane przez Profesora zaowocowały tematami 9 zakończonych prac doktorskich których był promotorem. Pod jego kierunkiem zostało wykonanych blisko 200 prac magisterskich.

Jego doświadczenia naukowe zostały również docenione przez inne ośrodki akademickie. Powierzono Mu 7 recenzji dorobku naukowego wniosków na tytuł profesora oraz 5 na stanowisko profesora. Wykonał 13 ocen dorobku naukowego przewodów prac habilitacyjnych zleconych przez rady wydziałów i 5 przez Centralną Komisję ds. Stopni i Tytułów oraz wykonał 23 recenzje prac doktorskich corocznie recenzował liczne prace magisterskie. Ponadto był recenzentem wniosku o nadanie godności doktora honoris causa.

Był recenzentem publikacji w czasopismach naukowych, wniosków badawczych Komitetu Badań Naukowych oraz oceny wniosków tematyki uczelnianej. Prof. A. A. Kubis był bardzo zaangażowany w kształcenie farmaceutów zarówno w kształceniu przed- jak i podyplomowym. W zakresie działalności dydaktycznej prof. A. A. Kubis opracował, prowadził i zaktualizował wykłady z technologii postaci leku dla studentów IV roku oraz opracował od podstaw wykłady z biofarmaceutycznych aspektów postaci leku dla V roku Farmacji uwzględniając w nich nowe osiągnięcia naukowe w tej dziedzinie.

Aby umożliwić studentom szersze zapoznanie się z kierunkami i tendencjami badań nad nowymi postaciami leku i ich aspektami biofarmaceutycznymi, Profesor brał udział w tłumaczeniu podręcznika R. H. Müllera i G. E. Hildebrand pt. „Technologia nowoczesnych postaci leku”, był także współredaktorem podręcznika Klaudii Peuke i Martiny Dreeke-Ehrlich pt. „Receptura – Wskazówki racjonalnego przyrządzania leku recepturowego” przeznaczonego dla techników farmaceutycznych.

Przez wiele lat brał aktywny udział w kształceniu podyplomowym farmaceutów, prowadząc wykłady oraz sprawując kierownictwo niektórych kursów a także uczestniczył w komisjach egzaminacyjnych podczas egzaminów specjalizacyjnych z zakresu farmacji aptecznej.

W zakresie pracy naukowej i dydaktycznej utrzymywał kontakty z liczącymi się ośrodkami naukowymi za granicą, w których przebywał w ramach stypendiów naukowych łącznie ponad 20 miesięcy. Przebywał w Instytutach Farmaceutycznych Uniwersytetu Technicznego w Zurychu, Wolnego Uniwersytetu w Berlinie oraz w Uniwersytecie w Tybindze.

Wizyty te zaowocowały wspólnymi publikacjami naukowymi, wprowadzeniem nowych technik badawczych oraz rewizytami profesorów tych instytutów. Przyczyniło się to do wymiany naukowej i dydaktycznej poprzez wzajemną prezentację wyników badań naukowych i wykładów dydaktycznych, które były prezentowane na posiedzeniach naukowych Wrocławskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego.

Na podkreślenie zasługuje działalność społeczna prof. A. A. Kubisa. Od 1984 r. był członkiem Komitetu Nauki o Leku PAN a następnie Komitetu Terapii i Nauki o Leku PAN oraz przewodniczącym Komisji Technologii Postaci Leku PAN a następnie Komisji Postaci Leku Farmakokinetyki i Farmacji Klinicznej PAN. Od 2003 – 2007 był członkiem Centralnej Komisji ds. Stopni i Tytułów.

Od 1988 r. aż do jej wydania był członkiem Podkomisji Postaci Leku Komisji Farmakopei Polskiej V, od 1989 r. jest członkiem tej Komisji a od 1991 r. był przewodniczącym Zespołu ds. Preparatów Złożonych Komisji FP. Następnie był członkiem Podkomisji Postaci Leku VI, VII oraz VIII Farmakopei Polskiej.

Od 1977-1995 pełnił funkcję Konsultanta Wojewódzkiego ds. farmacji aptecznej a następnie do 1998 r. funkcję Konsultanta Regionalnego w tym zakresie. W 1990 r. przewodniczył z ramienia PTFarm Komisji Prywatyzacji Aptek Przedsiębiorstwa Farma-

ceutycznego „Cefarm” we Wrocławiu.

Uczestnicząc czynnie w działalności Uczelni i Wydziału, brał udział w pracach organizacyjnych Komitetu Obchodów 50-lecia Nauki Polskiej przy Wrocławskiej AM, Komitecie Obchodów 50-lecia Wydziału Farmaceutycznego. Aktywnie uczestniczył w pracach Komisji Uczelnianych i Wydziałowych. Był członkiem a następnie przewodniczącym Rektorskiej Komisji Wynalazczości, członkiem a następnie przewodniczącym Wydziałowej Komisji ds. Programu Studiów, członkiem Senackiej Komisji Remontów Kapitałnych i Inwestycji, Senackiej Komisji Dydaktyki i Wychowania, Komisji Dyscyplinarnej dla Studentów i innych.

Za aktywną działalność w Polskim Towarzystwie Farmaceutycznym oraz ogromne zasługi dla zawodu farmaceutycznego prof. dr hab. Aleksander A. Kubis został w 1992 r. uhonorowany medalem im. Ignacego Łukasiewicza a w 2001 r. za całokształt działalności przyznano Mu godność „Honorowego Członka Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego”.

Otrzymał również medale pamiątkowe z okazji 25 i 40-lecia Oddziału Towarzystwa oraz Medal 60-lecia PTFarm.

Za zasługi na polu naukowym, dydaktycznym i społecznym otrzymał odznaczenia: Krzyż Oficerski Orderu Odrodzenia Polski, Krzyż Kawalerski Orderu Odrodzenia Polski, Złoty Krzyż Zasługi, Medal 40-lecia PRL, Medal Edukacji Narodowej, Medal „Academia Medica Wratislaviensis Polonia”, Złotą Odznakę Honorową „Academia Medica Wratislaviensis”, Odznakę Honorową „Za wzorową pracę w Służbie Zdrowia”, dwukrotnie odznakę i tytuł „Racjonalizator Produkcji” oraz odznakę „Zasłużony Racjonalizator Produkcji”.

W czasie swojej pracy naukowej otrzymał 35 nagród indywidualnych i zespołowych przyznanych przez JM Rektora: za ważne i twórcze osiągnięcia w działalności organizatorskiej procesu naukowego, za najlepszy wdrożony projekt wynalazczy, za całokształt dorobku naukowo-dydaktycznego i organizacyjnego, za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy dydaktycznej i organizacyjnej.

Prof. dr hab. n. farm. Aleksander A. Kubis był założycielem Zakładu Technologii Postaci Leku Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu obecnie Uniwersytet Medyczny.

Odszedł Nestor polskich farmaceutów – technologów postaci leku, zasłużony nauczyciel akademicki, wychowawca wielu pokoleń kadry naukowej, Człowiek o niespotykanej dobroci i szlachetności budzący powszechny szacunek i sympatię, życzliwy współpracownikom, serdeczny przyjaciel młodzieży akademickiej. W pamięci pracowników Wydziału oraz studentów pozostanie na zawsze!

Z żalem żegnamy Pana Profesora
Cześć Jego pamięci

Opracowali:
dr Olaf Gubrynowicz,
dr hab. Katarzyna Małolepsza- Jarmołowska

(NIE) doceniany problem powikłań polekowych

Stosowaniu produktów leczniczych towarzyszy występowanie różnego rodzaju powikłań. Pogarszają one jakość życia pacjentów, zwiększają zarówno liczbę hospitalizacji, jak i zgonów. Większość z nich wymaga leczenia, co z kolei generuje koszt finansowy. Jak bardzo istotny jest to problem świadczą dane liczbowe. Niepożądane działania leków (NDL) dotyczą 3,7-38% pacjentów. Niestety ich liczba stale rośnie. Do amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) w 1998 roku przesłano 34966 raportów dotyczących ciężkich, niepożądanych działań leków, a w 2005 roku już 89842. NDL są odpowiedzialne za 0,3-10% wszystkich przyjęć do szpitali, według badań epidemiologicznych przeprowadzonych w latach 2000-2014 odsetek ten wynosił w Europie 3,5%.

Rozporządzenie (Regulation EU No 1235/2010 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010) i Dyrektywa (Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010) Parlamentu Europejskiego i Rady wprowadzone do prawa europejskiego w lipcu 2012 r., zaimplementowane do prawa polskiego 25 listopada 2013 r. znowelizowaną Ustawą Prawo farmaceutyczne znacznie rozszerzyły definicję niepożądanego działania leku, sformułowaną przez ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia w 1972 r. Obejmuje ona obecnie **wszystkie niekorzystne i niezamierzone działania niezależnie czy lek był stosowany zgodnie, czy niezgodnie z jego przeznaczeniem i właściwościami**. Są to zatem reakcje, które wynikają nie tylko z dozwolonego stosowania produktu leczniczego w prawidłowych dawkach, ale również ze stosowania: błędnego, we wskazaniach, które nie zostały potwierdzone (*off-label use*), ponadto przyjmowania niezgodnego z przeznaczeniem, w celach pozamedycznych, nadużywania przez pacjenta, przedawkowania – świadomego lub nieświadomego, nieświadomego błędu w jego przepisaniu, wydaniu, podaniu.

Szczególnej uwagi wymagają zwłaszcza **ciężkie** (*serious*) niepożądane działania produktów leczniczych ze względu na obowiązek ich raportowania w odpowiednim czasie, nie dłuższym niż 15 dni od powzięcia informacji. Do tej grupy należą działania powodujące, bez względu na zastosowaną dawkę: zgon pacjenta, zagrożenie życia, konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenie, trwałe lub znaczne uszczerbek na zdrowiu, chorobę, wadę wrodzoną lub uszkodzenie płodu lub inne działanie produktu leczniczego, które lekarz według swojej wiedzy uzna za ciężkie. Istnieją wybrane sytuacje szczególne, które są uznawane jako ciężkie i podlegają procedurze szybkiego zgłaszania. Obejmują one przypadki m.in. braku skuteczności działania produktu leczniczego stosowanego w terapii chorób zagrażających życiu, szczepionek, środków antykoncepcyjnych, podejrzenia przeniesienia czynnika infekcyjnego z lekiem. Ciężkie niepożądane działanie leku należy odróżniać od poważnego (*severe*), określającego stopień nasilenia reakcji.

Niektóre powikłania polekowe zalicza się do grupy **niespodziewanych** reakcji. Ich charakter lub stopień nasilenia nie jest zgodny z danymi zawartymi w odpowiedniej informacji o produkcie leczniczym tzn. w broszurze badacza dla znajdujących się w badaniach klinicznych, a dla dopuszczonych do obrotu w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL). Za takie reakcje należy uznać m.in.: zapalenie tętnicy skroniowej, które w ChPL zostało opisane tylko jako zapalenie tętnicy, czy obrzęk gardła przedstawiony w ChPL jako obrzęki.

Powikłania polekowe można podzielić na **subiektywne**, odczuwane przez pacjenta, a często trudne do stwierdzenia przez otoczenie np. ból głowy oraz **obiektywne**, łatwo wykrywane. Niepożądane działania leków można także odpowiednio zaszeregować do odpowiednich typów A i B, zgodnie z podziałem zaproponowanym w 1977 r. przez Rawlinsa i Thomsona, rozszerzonym później do sześciu grup, oznaczonych literami alfabetu od A do F. Terminologia wywodzi się z języka angielskiego i dlatego pierwsza litera opisu nie odpowiada polskiemu znaczeniu.

Niepożądane działania leków typu A należą do najlepiej poznanych, często jeszcze przed ich wprowadzeniem do terapii. Ich cechą charakterystyczną jest szybkie ustępowanie objawów po odstawieniu produktu leczniczego. Mogą one być związane z podstawowym mechanizmem działania leku. W tej grupie znajdują się niepożądane interakcje leków, które stanowią ok. 20% powikłań polekowych. Są one obserwowane podczas jednoczesnego zastosowania u chorego dwu lub więcej leków, prowadząc do osłabienia lub nasilenia działania, pojawienia się objawów toksycznych lub jakościowo odmiennego od spodziewanego działania farmakologicznego. Obejmują interakcje w fazie farmakodynamicznej (antagonizm i synergizm) oraz farmakokinetycznej (na etapie wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania). Do istotnych klinicznie interakcji farmakodynamicznych należy m.in. addycyjny wpływ np. chinidyny, amiodaronu, sotalolu, haloperidolu, erytromycyny na przedłużenie czasu trwania odstępu QT w EKG, czego następstwem może być wystąpienie zagrażających życiu epizodów wielokształtnego częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*. Ze względu na możliwość wystąpienia bradykardii wymienione leki należy również ostrożnie stosować ze związkami zmniejszającymi stężenie jonów potasu w organizmie. Za ok. 20-25% zgłaszanych interakcji odpowiadają niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Stosowanie ich z lekami obniżającymi ciśnienie tętnicze krwi (beta-adrenolitykami, inhibitorami konwertazy angiotenzyny, diuretykami) powoduje osłabienie działania tych leków na skutek zmniejszenia przez NLPZ syntezy prostaglandyn rozszerzających naczynia. Spośród interakcji farmakokinetycznych ważne są zwłaszcza te, które zachodzą na etapie metabolizmu z udziałem izoenzymów 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oraz 3A4 cytochromu P450. Z praktycznego punktu widzenia na uwagę zasługują m.in. interakcje statyn z lekami, które osłabiają aktywność enzymów odpowiedzialnych za ich metabolizm. Łączne stosowanie atorwastatyny, lowastatyny, symwastatyny z lekami hamującymi aktywność izoenzymu CYP3A4, takimi jak: erytromycyna, klarytromycyna, flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, diltiazem, werapamil, cyklosporyna może spowodować wzrost stężenia statyn w organizmie i ujawnić ich działania niepożądane, takie jak: miopatia lub rabdomioliza.

Niepożądane działania leków typu B są zależne od indywidualnych cech pacjenta. Najczęściej mają charakter immunologiczny nieprzewidywalny, a właściwym

postępowaniem jest przerwanie stosowania leku. Wykrywane są nierzadko kilka lat po wprowadzeniu leku do terapii. Do tej grupy należą wszystkie reakcje nadwrażliwości według podziału Gella i Coombsa, jak również reakcje pseudoalergiczne (anafilaktyoidalne). Do czynników wywołujących należą m.in. radiologiczne środki cieniujące, kwas acetylosalicylowy, polimyksyna B, tiopental, opioidy. Niektóre leki mogą powodować wystąpienie zarówno reakcji alergicznej, jak i pseudoalergicznej, np. wankomycyna odpowiada za IgE zależną anafilaksję i pseudoalergiczny „zespół czerwonego człowieka”. Ponadto zalicza się do nich idiosynkrazję, reakcję będącą wynikiem genetycznie uwarunkowanej zwiększonej wrażliwości osobniczej na leki, manifestującą się stanami ostrych zatrueń, obserwowanych po podaniu dawek leczniczych lub nawet subterapeutycznych np. uogólniona pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, gwałtowne napady astmy oskrzelowej, wstrząs lub zgon obserwowane po zastosowaniu kwasu acetylosalicylowego.

Niepożądane działania leków typu C są związane z długotrwałym stosowaniem leków. Należą tu również przypadki tzw. chorób polekowych np. niewydolność nerek towarzysząca terapii lekami immunosupresyjnymi, dyskinezy późne stwierdzane po stosowaniu neuroleptyków. W tej grupie klasyfikowane są także uzależnienia np. od opioidowych leków przeciwbólowych lub leków nasennych, a także nadużywanie leków przeczyszczających. Niepożądane działania typu C określane niekiedy jako „*not true drug reactions*”, występują z większą częstością u osób leczonych danym produktem, ale dla konkretnego pacjenta trudno udowodnić, że był on przyczyną niepożądanego objawu. Przykładem jest choroba zakrzepowa obserwowana u kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne. Według badań epidemiologicznych zwiększają one ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowej, ale w indywidualnym przypadku nie można wykazać, że dany preparat był jej przyczyną.

Niepożądane działania leków typu D są obserwowane po długim czasie od rozpoczęcia terapii, a nawet wiele lat od jej zakończenia, jak np. nowotwory dróg rodnych u córek kobiet leczonych podczas ciąży dietylostilbestrolem.

Niepożądane działania leków typu E dotyczą nagłego zaprzestania stosowania niektórych przewlekłe używanych leków, do których organizm już się przyzwyczaił, co może spowodować nawrót choroby, nawet w zaostrzonej formie np. nagłe przerwanie terapii lekami beta-adrenolitycznymi może stanowić przyczynę wystąpienia objawów o znacznym nasileniu.

Niepożądane działania leków typu F obejmują brak skuteczności terapii mimo zastosowania zalecanej dawki. Nieskuteczność leczenia bywa zaliczana do działania niepożądanego, jeżeli jest nieoczekiwana i przekracza wyraźnie częstość niepowodzeń charakterystyczną dla danego leku.

Do metod zapobiegania i zmniejszania częstości występowania niepożądanych działań leków należą: indywidualizacja farmakoterapii (unikanie niepotrzebnej polifarmakoterapii i zbytecznego przedłużania terapii, wnikliwa obserwacja chorego w trakcie leczenia, zbieranie dokładnego wywiadu, uwzględnianie czynników ryzyka występowania niepożądanych działań leków, przestrzeganie przeciwwskazań i ograniczeń stosowania leków, unikanie stosowania leków o podobnych niepożądanych działaniach, stosowanie farmakoterapii „szytej na miarę”), indywidualizacja farmakoterapii (kontrola stanu klinicznego chorych, badanie wydolności narządów odpowiedzialnych za eliminację le-

ków z organizmu, monitorowanie stężeń leków w płynach biologicznych), a także ocena profilu bezpieczeństwa leku (określanie związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowanym lekiem a obserwowaną reakcją, obliczanie współczynnika korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem danej substancji leczniczej). Szczególną uwagę należy zwracać na **nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii - pharmacovigilance** (*pharmakon* – lek, *vigilare* – zachować czujność), obejmujący; **aktywne monitorowanie i raportowanie** NDL, ich **wykrywanie** oraz identyfikację, w tym niepożądane interakcje, wykrywanie wzrostu częstości ich występowania, **określanie** czynników ryzyka i mechanizmów wystąpienia ndl, ocenę zagrożeń i korzyści wynikających ze stosowania leku, **wdrażanie** działań prewencyjnych, przekazywanie nowych informacji pracownikom służby zdrowia i pacjentom. **Celem** tych aktywności jest **ograniczenie zagrożeń farmakoterapii**.

Co powinien zawierać raport o niepożądanym działaniu leku?

- **dane o produkcie leczniczym**, który podejrzewa się o wywołanie NDL (ważna jest informacja o drodze podania), dla biologicznych produktów leczniczych dodatkowo należy podać numer serii!
- **dane o reakcji niepożądanej**
- **dane pacjenta** (wiek, płeć, masa ciała, inicjały imienia i nazwiska)
- **dane osoby zgłaszającej** (imię, nazwisko, pełny adres, numer telefonu/faksu/adresu elektronicznego).

Kto jest obowiązany dokonywać zgłoszenia niepożądanego działania produktu leczniczego?

lekarze medycyny, lekarze stomatologii, lekarze weterynarii, farmaceuci, pielęgniarki i położne

Kto jest uprawniony do zgłaszania niepożądanego działania produktu leczniczego?

diagności laboratoryjni, technicy farmaceutyczni, którzy uzyskali uprawnienie do wykonywania czynności fachowych w aptece, ratownicy medyczni, feldczy, pacjenci, ich przedstawiciele ustawowi lub opiekunowie

Gdzie należy wysłać raporty dotyczące powikłań polekowych?

Do **Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych**, mieszczącego się w Urzędzie Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych w Warszawie (adres: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa) lub do **ośrodków regionalnych**: Regionalnego Ośrodka Monitorowania Niepożądanych Działań Leków przy Zakładzie Farmakologii Klinicznej UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Regionalnego Ośrodka Monitorowania Niepożądanych Działań Leków przy Katedrze Farmakologii PUM w Szczecinie, Uniwersyteckiego Ośrodka Monitorowania i Badania Niepożądanych Działań Leków przy Zakładzie Farmakologii Klinicznej Collegium Medicum UJ w Krakowie, Regionalnego Ośrodka Monitorowania Niepożądanych Działań Leków przy Katedrze i Zakładzie Farmakologii Klinicznej UM im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Centrum Monitorowania Działań Niepożądanych Leków i Środków Chemicznych w Regionalnym Ośrodku Toksykologii Klinicznej w Gdańsku.

Uzasadnienie monitorowania niepożądanych działań leków:

- optymalizacja leczenia farmakologicznego

- poznanie zagrożeń bezpieczeństwa farmakoterapii i stosowanie odpowiedniej prewencji
- możliwość zmniejszania kosztów leczenia, pozwalająca na racjonalizację wydatków przeznaczonych na opiekę zdrowotną.

Piśmiennictwo dostępne u autorów

Ziołowe nowości Farmakopei – o wschodnioazjatyckich roślinach leczniczych w monografiach PhEur

Wśród roślin leczniczych pochodzących z Azji Wschodniej stosowanych w Europie i uwzględnianych w najnowszych farmakopeach można wyróżnić dwie kategorie. Do pierwszej z nich należą zioła znane w fitoterapii europejskiej od stuleci, czasem nawet od starożytności. Były one importowane razem z innymi cennymi towarami, takimi jak jedwab, porcelana, papier, itd., produkowanymi w obszarach wpływu kultur chińskiej, indyjskiej i innych. Niektóre z nich były równocześnie uznanymi przyprawami lub używkami – na przykład pieprz czarny, imbir, cynamon, herbata. W niniejszym artykule nie będę ich omawiać, gdyż na ich temat istnieje bogate piśmiennictwo. Znanymi od dawna surowcami typowo leczniczymi pochodzenia azjatyckiego są między innymi *Rhei rhizoma et radix*, *Ginseng radix*, *Aurantii amari fructus*, *Plantaginis ovatae semen*. Monografie tych substancji były od dawna obecne w farmakopeach krajów Zachodu.

Niezbyt znany jest jednak fakt, że pierwsze informacje o Tradycyjnej Medycynie Chińskiej (TCM) i chińskiej Materia Medica docierały do Europy już od setek lat. Jednym z najważniejszych w historii pionierów w tej dziedzinie był obywatel Rzeczypospolitej, potomek mieszczańskiej rodziny lwowskiej pochodzenia węgierskiego Michał Boym (1612-1659), w Chinach znany pod nazwiskiem Bu Mi Ge. Jest on autorem pierwszych europejskich opisów roślin chińskich (*Flora Sinensis*) i podręczników TCM („Specimen medicinae Sinicae” – „Chińskie surowce lecznicze”, „Clavis medica ad Chinarum doctrinam de pulsibus” – „Klucz do chińskiej doktryny medycznej na temat pulsu”).

Jednakże większość przebogatych zasobów bioróżnorodności botanicznej Azji Wschodniej pozostawała bez szerszego zastosowania poza rejonami pochodzenia. Dopiero ostatnie dziesięciolecia, razem z renesansem ziołolecznictwa tradycyjnego, przyniosły wzrost zainteresowania systematycznym wzbogacaniem asortymentu leków roślinnych o dotychczas mało (lub wcale) znane surowce.

Niestety, wraz z rozpowszechnieniem tradycyjnych systemów medycznych z krajów azjatyckich, pojawiły się pewne zagrożenia, związane w głównej mierze z odmiennym kulturowo podejściem do zagadnień identyfikacji i kontroli jakości ziół ale także samej filozofii leżącej u podstaw terapii [Shaw 2010]. Odmienne zasady nomenklatury botanicznej, w tym nieznanomość nazw naukowych i farmakognostycznych w krajach azjatyckich powoduje liczne błędy w opisach, a nawet śmiertelne zagrożenia toksykologiczne, jak w przypadku surowca *Fang ji* (więcej na ten temat w odpowiednim paragrafie poniżej). Głównym źródłem zaopatrzenia w zioła byli często

niesprawdzeni dostawcy z Chin Ludowych, także za pośrednictwem Internetu. Większość gatunków była i jest sprowadzana na rynki europejskie bez kontroli według zasad przyjętych dla surowców leczniczych. Powstała tedy potrzeba przynajmniej częściowego uporządkowania sytuacji i zwiększenia świadomości (m. in. wśród farmaceutów i lekarzy), ale tak żeby nie zaprzepaścić szans dla zdrowia publicznego jakie daje duża wartości terapeutyczna niektórych surowców Tradycyjnej Medycyny Chińskiej czy Ayurvedy [Matkowski i wsp. 2013].

Jedną z istotnych dróg prowadzących do asymilacji tych ziół do fitoterapii krajów Zachodu, z zabezpieczeniem odpowiedniej jakości, jest umieszczanie ich monografii farmakognostycznych w oficjalnych dokumentach EMA, przede wszystkim w Farmakopei Europejskiej, a także innych spisach (np. PharmEuropa) [Bauer i Franz 2010].

W ostatnich kilku latach, oprócz kilku tradycyjnie obecnych tam surowców (żeńszeń, rzewień, pomarańcza gorzka, imbir, i t.d.), Komisja PhEur zamieściła ponad 20 mało dotąd znanych gatunków. Większość z nich, wszelako, odgrywa ważną rolę w medycynie naturalnej Chin, Indii i/lub krajów sąsiednich [Bauer i Franz 2010]. Niektóre z nich są od niedawna badane naukowo pod względem właściwości farmakologicznych oraz składu chemicznego związków czynnych i można już wyciągać dość dobrze uzasadnione wnioski o ich wartości leczniczej [Sucher 2013]. W dalszych częściach artykułu zostaną omówione wybrane z nich (10 przykładów), głównie takie, które w praktyce farmaceutycznej mogą odegrać istotną rolę, a o których w typowym kształceniu farmaceutów (z botaniki, farmakognozji, leku roślinnego) wspomina się raczej niewiele. Oprócz przytoczenia informacji z monografii farmakopealnych, postaram się także streścić aktualną wiedzę wynikającą z analizy osiągnięć farmakologii i fitochemii tych surowców.

1. *Huang qi*

Nazwa łacińska surowca: *Astragali mongholicus radix*

Pochodzenie botaniczne: korzenie traganka mongolskiego (syn. traganka błoniastego) (*Astragalus mongholicus* Bunge), rodzina Fabaceae (syn. Papilionaceae). W kwestii pochodzenia botanicznego są pewne niejasności związane ze skomplikowaną taksonomią rodzaju *Astragalus* – jednego z najbogatszych w gatunki spośród motylkowatych i stosunkowo zmiennego. W literaturze spotykane są liczne synonimy, a poprzednio najczęściej stosowana nazwa gatunku – *A. membranaceus* (traganek błoniasty), okazała się w świetle nowych ustaleń taksonomów, niejednoznaczna i może dotyczyć różnych taksonów [The Plant List 2015]. Aktualne nazwy synonimowe wymienione w Farmakopei to *A. membranaceus* var. *mongholicus* (Bunge) P.K.Hsiao i *A. mongholicus* var. *dahuricus* (DC.) Podlech. Według aktualnej nomenklatury w botanice, synonimy te odnoszą się do dwóch odrębnych gatunków, odpowiednio: *Astragalus propinquus* Schischkin oraz *A. penduliflorus* var. *dahuricus* (DC.) X.Y. Zhu. W tej sytuacji, mamy do czynienia z trzema gatunkami (*A. mongholicus*, *A. penduliflorus*, *A. propinquus*), dopuszczonymi jako źródło surowca farmakopealnego. Przypadek ten, choć dość skrajny, dowodzi, że znajomość botaniki roślin leczniczych jest bardzo ważna dla właściwej identyfikacji roślinnych produktów leczniczych pochodzących z Azji.

Charakterystyka według TCM

'Huang qi' należy do 50 fundamentalnych ziół TCM i jest jednym z 15 najczęściej stosowanych [Chen i Chen 2006, Hempen i Fischer 2009]. Zaliczany jest do kategorii „ziół tonizujące qi”. Jest to specyficzne dla kultur wschodnioazjatyckich pojęcie związane z obiegami „energii życiowej” w organizmie.

Charakterystyka: ciepłe, słodkie, wznoszące, powinowactwo do śledziony i płuc, aktywuje śledzionę żołądek, środkowy ogrzewacz i płuca;

Działanie: harmonizuje i tonizuje "qi", podnosi załamane 'yang', stabilizuje zewnętrzne (podnosi odporność na czynniki środowiska);

Zastosowanie: zmęczenie, obojętność, niestrawność, ciężkie poty, podatność na przeziębienia, wypadanie macicy, odbytu, żołądka;

Wymagania farmakopealne

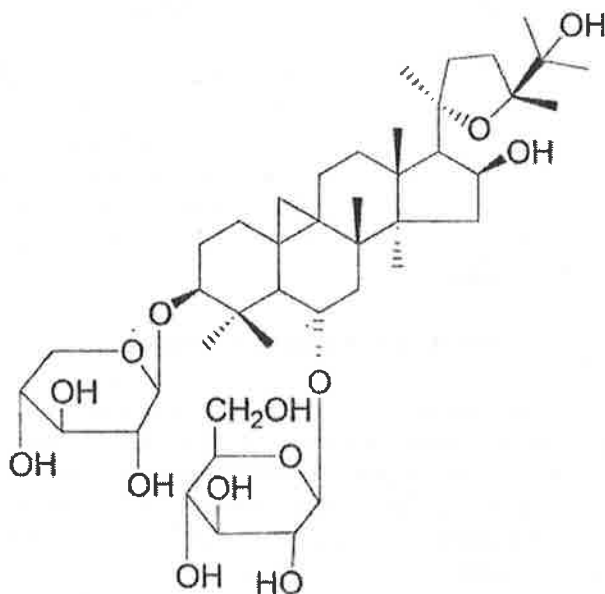
Związkiem służącym do standaryzacji surowca jest jeden z glikozydów triterpenowych, astragalozyd IV, którego zawartość powinna wynosić co najmniej 0.04% s.m. Analiza ilościowa wykonywana jest metodą HPLC z detekcją ELSD (evaporative light scattering detector – detektor światła rozproszonego). Ponadto, metodą chromatografii cienkowarstwowej (TLC) na żelu krzemionkowym wykonuje się analizę jakościową z kochromatografią z wzorcowymi izoflawonami – daidzyną i daidzeiną. Wymagane jest także standardowe badanie mikroskopowe.

Fitochemia i farmakologia

Główny rys fitochemiczny korzenia traganka to liczne glikozydy typu saponin triterpenowych. Aglikony są tetracyklicznymi cząsteczkami o strukturze cykloastragenolu połączonymi estrowo z różną liczbą jednostek cukrowych. Do tej pory wyizolowano i opisano ponad 20 związków tej klasy, między innymi astragalozydy od I do VIII, izo-astragalozydy, agroastragalozydy, mongolikozyd A i B, i inne. Dominujące ilościowo są zwykle astragalozydy I-IV, aczkolwiek proporcje między różnymi saponinami zależne są od wielu czynników: pochodzenia surowca, czasu zbioru, obróbki, genotypu, innych czynników środowiskowych [Fu i wsp. 2014]. Zjawisko to jest zresztą typowe dla większości surowców TCM o bogatym składzie. Stąd też proste farmakopealne metody standaryzacji na jedną lub dwie substancje nie zawsze właściwie odzwierciedlają wszystkie aspekty jakości surowca. Drugą ważną pod względem ilościowym i farmakologicznym grupą są flawonoidy. Wśród nich, typowo dla gatunku z rodziny motylkowatych, dominują glikozydy izoflawonowe z aglikonami o strukturze daidzeiny oraz różnych metoksyizoflawonów (głównie kalikozyny), w tym charakterystyczne malonyloglikozydy [Matkowski i wsp. 2003]. Pozostałe związki drobnocząsteczkowe obejmują: kilka fenolokwasów, fitosterole, GABA i inne aminokwasy, kumarynę [Matkowski i wsp. 2003, Fu i wsp. 2014].

Aktywność farmakologiczną wykazują także zróżnicowane strukturalnie polisacharydy, o działaniu przede wszystkim immunomodulującym. Huang qi jest przebadany

pod względem działania stymulującego układ odpornościowy zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Jego szczególna rola w systemie fitoterapii chińskiej jest prawdopodobnie wynikiem nakładania się aktywności wspomnianych węglowodanów z działającymi na drodze wpływu na gospodarkę i sygnały kortykosteroidowe astragalozydami [Ren i wsp. 2013]. Na przykład, astragalozyd VII silnie stymuluje interleukinę 2 bez zwiększania ekspresji czynników prozapalnych. W badaniach na szczurach stwierdzone zostało silne działanie obniżające podwyższone ciśnienie krwi bez wpływu na ciśnienie będące w normie [Fu i wsp. 2014]. Z opublikowanych dotychczas wyników badań można wywnioskować, że tradycyjne zastosowanie *Astragali radix* jako surowca adaptogennego, antystresowego i zwiększającego vitalność, znajduje odzwierciedlenie w aktywności farmakologicznej w stosunku do układu odpornościowego, a częściowo też sercowo-naczyniowego.



Rys. 1. Astragalozyd IV

2. Huang qin

Nazwa łacińska surowca: *Scutellariae baicalensis radix*

Pochodzenie botaniczne: korzenie tarczycy bajkalskiej (*Scutellaria baicalensis* Georgi.), rodzina Lamiaceae (syn. Labiatae). Obecnie, roślina ta jest uprawiana na skalę przemysłową w krajach wschodnioazjatyckich oraz w Europie (także w Polsce) i Ameryce Północnej.

Charakterystyka według TCM

Podobnie jak 'huang qi', 'huang qin' to jedno z 50 fundamentalnych ziół TCM oraz jedno z 15 najczęściej stosowanych [Chen i Chen 2006, Hempen i Fischer 2009]. Należy do kategorii farmakologii TCM: „Zioła chłodzące gorąco – czyszczą z gorąca i suszą zawilgocenie”.

Charakter: zimne, gorzkie, obniżające, powinowactwo do serca, płuc, woreczka żółciowego, jelita grubego;

Działanie: chłodzi gorąco, wyciąga ogień, czyści wilgotne gorąco;

Wskazania: gorączka, kaszel, zapalenia dolnych dróg oddechowych, hematuria, krwawe stolce, żółtaczkę, colitis, alergie;

Wymagania farmakopealne

Standaryzacja surowca według bajkaliny, której zawartość mierzona metodą UV-HPLC powinna wynosić co najmniej 9% w s.m. Surowcem są zebrane wiosną lub jesienią korzenie, pozbawione drobnych korzeni bocznych, obrane i oczyszczone przed wysuszeniem. Mają one charakterystyczny ciemnożółty kolor. Zmiana zabarwienia na zielony oznacza utratę wartości z powodu utlenienia flawonów. Oprócz analizy HPLC, przeprowadza się chromatografię TLC z kochromatografią z bajkaliną i werbaskozdem, badanie mikroskopowe oraz oznaczenie utraty masy przy suszeniu, zawartość popiołu i popiołu rozpuszczalnego w HCl.

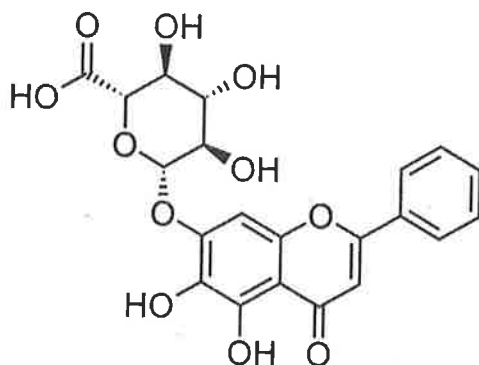
Fitochemia i farmakologia

Huang qin jest jednym z najbogatszych znanych w przyrodzie źródeł flawonów. Łączna zawartość głównych sześciu związków – bajkaliny, wogonozydu, bajkaleiny, wogoniny, oroksyliny A i jej 7-O-glukuronidu, może sięgać nawet 20%. Główne flawony *Scutellariae baicalensis radix* mają rzadko spotykany wśród flawonoidów roślinnych, niepodstawiony pierścień B, co nadaje im właściwości lipofilne. Bajkalina i wogonozyd są glukuronidami, których aglikony to odpowiednio bajkaleina i wogonina. Glukuronidy są wielokrotnie lepiej rozpuszczalne w wodzie. Proporcje między glukuronidami, a aglikonami są zmienne, i zależą między innymi od narażenia roślin na stres środowiskowy, na który rośliny reagują hydrolizowaniem glikozydów i zwiększaniem udziału aglikonów w puli. Aktywność biologiczna i właściwości lecznicze są także większe u aglikonów. Jednakże w organizmie w większości ulegają hydrolizie w przewodzie pokarmowym i są absorbowane jako aglikony, następnie metabolizowane w sposób typowy dla innych polifenoli – glukuronidowane i sulfonowane [Li i wsp. 2011].

Oprócz mniej lub bardziej oczyszczonych ekstraktów i frakcji z korzenia, jako izolowane związki najlepiej przebadane pod względem farmakologicznym są bajkaleina i bajkalina [Li-Weber 2009, Shang i wsp. 2010, Srinivas 2010]. Nieco mniej danych można odnaleźć w literaturze na temat wogoniny i oroksyliny A.

Ogólnie, flawony tarczycy bajkalskiej wykazują silne działanie przeciwzapalne, antybakteryjne i przeciwwirusowe. Szczególną rolę odgrywają antyoksydacyjne właści-

wości bajkaleiny, wykazane w wielu publikacjach na rozmaitych układach *in vitro* i *in vivo*. Obniżanie stresu oksydacyjnego jest jednym z przypuszczalnych mechanizmów wykazywanego przez flawony tarczycy bajkalskiej działania ochronnego na wątrobę i układ nerwowy [Gąsiorowski i wsp. 2011, Woźniak i wsp. 2015]. Przy tym, wogonina jest uznaną substancją będącą ligandem receptorów BDZ, używanym w farmakologii eksperymentalnej. Kombinacja działania hepatoprotekcyjnego i przeciwwirusowego znajduje też zastosowanie we wspomaganiu leczenia wirusowych zapaleń wątroby [Li i wsp. 2011]. Również działanie przeciwzapalne w połączeniu z właściwościami przeciwbakteryjnymi znalazło zastosowanie między innymi w preparatach stomatologicznych do leczenia chorób przyzębia.



Rys. 2. Bajkalina

3. *Dan shen*

Nazwa łacińska surowca: *Salviae miltiorrhizae rhizoma et radix*

Pochodzenie botaniczne: kłącze z korzeniami szalwii czerwonokorzeniowej (*Salvia miltiorrhiza* Bunge), rodzina Lamiaceae. W Chinach kontynentalnych, z powodu dużego zapotrzebowania na ten surowiec, stosowane są surowce zamiennie, głównie korzenie *Salvia yunnanensis*, *S. przewalskii*. Jednakże, te inne gatunki różnią się składem związków polifenolowych i nie są dopuszczone przez Farmakopeę Europejską.

Charakterystyka TCM

Kategoria: Zioła regulujące i ożywiające krew

Charakter: chłodne, gorzkie, obniżające, powinowactwo do serca i osierdza;

Działanie: porusza krew, pęłamuje zastoje krwi, chłodzi gorąco, chłodzi krew;

Wskazania: zaburzenia miesiączkowania, zastoje krwi, krwawienia poporodowe,

obrzęki [Chen i Chen 2006, Hempen i Fischer 2009].

Wymagania farmakopealne

Całe kłącza z korzeniami bądź ich fragmenty, zebrane na jesieni lub wiosną, oraz wysuszone. Podlegają one zarówno ocenie makroskopowej, jak i badaniu mikroskopowemu.

Zawartość tansziny II A powinna wynosić co najmniej 0,12 % s.m. a kwasu salwianolowego B, minimum 3% s.m. Obydwa związki czynne są oznaczane ilościowo metodą RP-HPLC z detekcją UV. Ponadto, wymagana jest analiza jakościowa TLC, w kochromatografii z wzorcami tansziny II A i kwasu salwianolowego B, jak również maksymalne dopuszczalne wartości utraty masy oraz zawartości popiołu.

Fitochemia i farmakologia

Dan shen jest jednym z najlepiej przebadanych surowców TCM. Właściwości lecznicze zawdzięcza zawartości związków czynnych z dwóch różnych klas fitochemicznych. Są to z jednej strony hydrofilne depsydy kwasu kawowego, a z drugiej lipofilne norditerpenoidowe chinony zwane tanszynami [Su i wsp. 2015]. Do pierwszej grupy należy kilkanaście di- i oligomerów obejmujących kwasy salwianolowe, litospermowe i kwas rozmarynowy. W tej grupie najobficiej występują kwasy salwianolowe A i B oraz kwas rozmarynowy. Zawartość kwasu salwianolowego B, głównego polifenolu *S. miltiorrhiza*, w zależności od pochodzenia surowca, może wahać się pomiędzy ok. 1% do ponad 8%. Spośród tanszyn, które nadają korzeniowi charakterystyczną ceglastoczerwoną barwę, dominuje tanszyna II A. Oprócz TIIA, w znaczących ilościach występują kryptotanszyna i tanszyna I. Podobnie jak w przypadku fenolokwasów, wahania poziomu tanszyn są bardzo duże – od 0,04% do 0,6% TIIA. Stąd, analiza ich zawartości jest niezbędna dla zapewnienia wystarczającej jakości surowca. W korzeniach pochodzących z różnych rejonów Chin, a także uprawianych w Australii i w Polsce, tylko nieco ponad połowa próbek spełniała wymogi farmakopealne pod względem obydwu związków markerowych, a w dodatku brak jest korelacji między zawartością kwasu salwianolowego B, a tansziny II A [Li i wsp. 2009, Zhong i wsp. 2009, Słusarczyk i wsp. 2015].

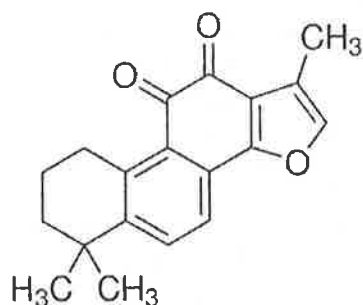
Właściwości farmakologiczne fenolokwasów *S. miltiorrhizae rhizoma & radix* są typowe dla klasy metabolitów, która reprezentują, czyli antyoksydacyjne, przeciwzapalne, antymutagenne, rozszerzające naczynia krwionośne. Jednakże niektóre z nich, szczególnie te oligomeryczne (np. kw. salwianolowe A, B i K), wyróżniają się wyjątkowo wysoką aktywnością. Z kolei jednak, wysoka polarność cząsteczek oraz dysocjowanie grup karboksylowych w fizjologicznym pH pogarsza ich biodostępność oraz ogranicza pokonywanie bariery krew-mózg, przez co działanie jest słabsze w warunkach in vivo [Jiang i wsp. 2005, Ho i Hong 2011, Hügél i Jackson 2014, Su i wsp. 2015].

Tanszyny, szczególnie TIIA oraz kryptotanszyna były przedmiotem szerokich badań farmakologicznych również w postaci wyizolowanych substancji. Większość danych z literatury naukowej potwierdza właściwości przypisywane dan shen w tradycyjnym

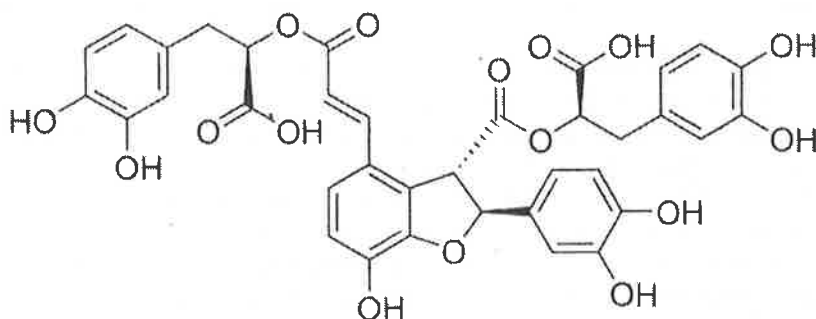
zastosowaniu. Dotyczy to przede wszystkim wpływu na układ sercowo-naczyniowy. Potwierdzone zostało, w tym także w badaniach klinicznych, działanie przeciwnadciśnieniowe (w tym w nadciśnieniu płucnym), zmniejszające nasilenie objawów choroby wieńcowej. Ponadto wykazano pewną skuteczność tanszynonów w zespole jajników wielotorbielowatych.

W badaniach *in vitro* i na zwierzętach, niektóre tanszynony są skuteczne przeciwko pierwotniakom wywołującym choroby tropikalne, szczególnie świdrowcom (*Trypanosoma*) oraz niektórym rodzajom nowotworów. Istnieją także wyniki badań sugerujące dużą skuteczność TIIA i kryptotanszynonu w ograniczaniu nadmiernego spożycia alkoholu [Xu i Liu 2013, Chen i Xu 2014, Chen i wsp. 2014, Zhang i wsp. 2012, Ślusarczyk i wsp. 2013].

W stosunku do układu nerwowego, wykazana została skuteczność preparatów z danshen w zmniejszaniu objawów i postępu chorób neurodegeneracyjnych – Alzheimera i Parkinsona, zmniejszaniu uszkodzeń w wyniku niedokrwiennej udaru mózgu [Zhang i wsp. 2015].



Rys. 3A. Tanshinon IIA



Rys. 3B. Kwas salwianolowy B

4. *Dang gui*

Nazwa łacińska surowca: *Angelicae sinensis radix*

Pochodzenie botaniczne: korzeń dzięgla chińskiego (*Angelica sinensis* (Oliv.)

Diels, synonim *Angelica polymorpha* Maxim. var. *sinensis* Oliv.), rodzina Apiaceae

Charakterystyka TCM

Kategoria: zioła tonizujące krew;

Charakter: słodki, ostry, ciepły, powinowactwo do serca i wątroby;

Działanie: tonizuje krew, porusza krew, zwilża wnętrzności, wyciąga wietrzną wilgoć;

Wskazania: zaburzenia menstruacji, obrzęki, zastoje krwi, łagodzi bóle stawów i mięśni;

Jest to jedno z pięciu najczęściej używanych ziół TCM, szczególnie przeznaczony do stosowania u kobiet, zwany nawet „kobiecyim żeńszeniem” [Chen i Chen 2006, Hempen i Fischer 2009].

Wymagania farmakopealne

Standaryzacja surowca na zawartość kwasu trans-ferulowego, która powinna wynosić co najmniej 0,05% w s.m. Badanie przeprowadza się metodą RP-HPLC z detekcją spektrofotometryczną przy długości fali 316 nm. W analizie jakościowej TLC powinna być widoczna intensywna fluoryzująca strefa zajmowana przez (Z)-ligustylid. Ponadto, należy sprawdzić surowiec pod kątem ewentualnej obecności domieszek innych gatunków *Angelica*, *Levisticum* i *Ligusticum*.

Fitochemia i farmakologia

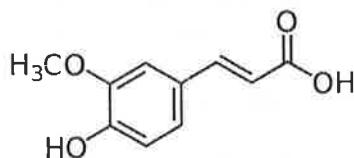
Podobnie jak trzy wyżej opisane, *A. sinensis radix* należy do najlepiej zbadanych pod względem chemicznym i farmakologicznym ziół chińskich. Oprócz markerowego fenolokwasu, wśród składników tego surowca stwierdzono ponad 70 innych związków, w tym liczne w olejku eterycznym. Jak w przypadku innych szeroko rozpowszechnionych roślin leczniczych, także *A. sinensis* wykazuje dużą zmienność ilościową i jakościową składu fitochemicznego [Ma i wsp. 2015]. Zawartość olejku eterycznego waha się od 0,4% do 0,7%. Główny składnik frakcji lotnej to należący do ftalidów roślinnych (Z)-ligustylid, którego zawartość wynosi w surowcu od 0,5% do 5,0%, a w olejku stanowi nawet 70%. Warto zauważyć, że niektóre normy (jak np. Farmakopea Brytyjska i Hong-Kongu) wymagają standaryzacji właśnie na zawartość ligustylidu. Inne ftalidy to: E-ligustylid, Z-butyldenofthalid, 3-butyłftalid, 3-butylden-4-hydroksy-ftalid, senkyunolid A, 6,7-epoksyligustylid, senkyunolid F, senkyunolid H, senkyunolidel, 6,7-dihydroksyligustylid, riligustylide, lewistolid A i senkyunolid O.

Nie ma dotąd wiarygodnych danych o biodostępności i farmakokinetyce ligusty-

lidu i innych ftalidów z Apiaceae u człowieka. Badania na zwierzętach sugerują raczej niski poziom wchłaniania oraz szybką eliminację. W badaniach *in vitro* i na zwierzętach ligustylid oraz niektóre inne ftalidy (np. Z-butyldenoftalid) osłabia skurcze macicy, zmniejsza agregację płytek krwi, działa przeciwzapalnie, zmniejsza proliferację mięśniówki naczyń, zahamowuje angiogenezę, działa serotonergicznie [Chen i wsp. 2013]. Jest także aktywatorem kanałów TRP (receptor potencjału przejściowego), co może być mechanizmem działania fizjologicznego [Zhong i wsp. 2011].

Kolejną klasę fitochemiczną reprezentuje kwas ferulowy i jego estry, szczególnie ferulan koniferylu, który wykazuje nawet silniejsze działanie [Ma i wsp. 2015]. Kwas ferulowy ma właściwości przeciwwolnorodnikowe i antyoksydacyjne, przeciwzapalne, przeciwzakrzepowe i ochronne wobec układu sercowo-naczyniowego. Wykazane zostało jego działanie ochronne w stosunku do komórek nerwowych poddanych reperfuzji po niedokrwiennej oraz radioprotekcyjne – osłabiające genotoksyczne działanie promieniowania jonizującego. U zwierząt wykazano osłabianie skurczów macicy wywołanych oksytocyną. Biodostępność kwasu ferulowego u ludzi, szacowana na podstawie obecności w osoczu i moczu wydaje się znacząca – poziom odzysku kwasu ferulowego i jego glukuronidu wynosił ok. 10-25% [Chen i wsp. 2013].

Jak w przypadku innych surowców i preparatów z Apiaceae, potencjalnie bogatych w kumaryny, podkreśla się konieczność zachowania ostrożności przez pacjentów zażywających leki przeciwzakrzepowe. *A. sinensis radix* zawiera ich stosunkowo niewiele, w porównaniu z dwoma kolejnymi gatunkami z tego rodzaju [Chen i wsp. 2013].



Rys. 4. Kwas t-ferulowy

5. *Du huo*

Nazwa łacińska surowca: *Angelicae pubescentis radix*

Pochodzenie botaniczne: korzeń dzięgla owłosionego (*Angelica pubescens* Maxim. f. *biserrata* Shan et Yuan, synonimy - *A. pubescens* Maxim., *A.A. biserrata* (R.H. Shan & C.Q. Yuan) C.Q. Yuan & R.H. Shan), rodzina Apiaceae.

Charakterystyka TCM

Kategoria: rozwiewające wietrzną wilgoć;

Charakter: ostry, gorzki, lekko ciepły, powinowactwo do wątroby, nerek i płuc;

Działanie: rozprasza wietrzną wilgoć, uwalnia zewnętrznie, uwalnia wilgotną obstrukcję, tonizuje nerki;

Wskazania: bóle głowy, kolan, zębów, bolesne objawy 'obstrukcyjne' okolic krzyżowych, nóg i pleców, uczucie ciężkości [Chen i Chen 2006, Hempen i Fischer 2009];

Wymagania farmakopealne

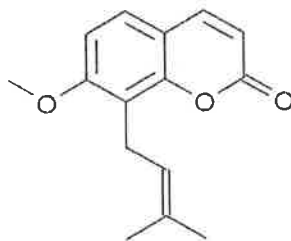
Surowiec powinien zawierać minimum 0,5% s.m. ostolu. Analizę ilościową przeprowadza się metodą RP-HPLC z detekcją w świetle UV przy długości fali 322 nm. Ponadto, analiza jakościowa jest wykonywana metodą TLC z kochromatografią wzorców ostolu, (Z)-ligustylidu i imperatoryny, z wywołaniem chromatogramu metanolem z roztworem kwasu siarkowego (10%). Pasma (Z)-ligustylidu powinno być nieobecne. Ponadto, należy sprawdzić surowiec pod kątem ewentualnej obecności domieszek innych gatunków *Angelica*, *Levisticum* i *Ligusticum*.

Fitochemia i farmakologia

Główne składniki to kumaryny, typowe dla rodziny *Apiaceae*, szczególnie taksonów bliżej spokrewnionych z rodzajem *Angelica*. Należy do nich furanokumaryny: imperatoryna, kolumbianetyna oraz cząsteczki bez zamkniętego pierścienia furanowego, ostol (Ryc. 5.), peukedanol i insze, także w formie glikozydów.

Literatura naukowa o właściwościach farmakologicznych korzenia *Angelica pubescens* jest stosunkowo skąpa. W nielicznych badaniach *in vitro* lub na zwierzętach stwierdzone zostały działania przeciwzapalne, analgetyczne, modulujące receptory GABA-A, antyproliferacyjne [Chen i wsp. 1995, Zaugg i wsp. 2011, Li i wsp. 2013]. Wiele innych publikacji opartych na badaniach *in vitro* oraz na zwierzętach, opisuje działanie głównego składnika tego surowca – ostolu. Związek ten między innymi indukuje apoptozę nowotworowych linii komórkowych, hamuje procesy zapalne przez obniżanie ekspresji genów kodujących czynniki stanu zapalnego, pobudza procesy kościotwórcze, poprawia zdolności poznawcze osłabione w wyniku niedokrwiennej udaru mózgu, działa hipoglikemicznie oraz przeciwmiażdżycowo za pośrednictwem PPARs α/γ , spazmolitycznie [Jarzab i wsp. 2014, Chen i wsp. 2015, Wang i wsp. 2015].

W stosunku do kolumbianetyny wyznaczone zostały także parametry farmakokinetyczne u szczurów po podaniu *per os* oraz *in venam*. Biodostępność kolumbianetyny została oceniona jako dobra, podanie *p.o.* wydłużało zarówno T_{max} , jak i $T_{1/2}$. [Zhang i wsp. 2010, Luo i wsp. 2013]. W innych badaniach, po podaniu etanolowego wyciągu z *Angelicae pubescentis radix* w dawce 6 g/kg m.c. *per os*, w osoczu szczurów wykryto ostol, jako główny metabolit, i niemal równie dużo kolumbianetyny, a także jej octan, psoralen, bergapten, ksantotoksynę, najmniej natomiast było imperatoryny i izoimperatoryny [Chang i wsp. 2013].



Rys. 5. Ostol

6. *Bai zhi*

Nazwa łacińska surowca: *Angelicae dahuricae radix*

Pochodzenie botaniczne: korzeń dzięgla dahurskiego (*Angelica dahurica* (Hoffm.) Benth. & Hook.f. ex Franch. & Sav.), rodzina Apiaceae.

Charakterystyka TCM

Kategoria: uwalniające zimny wiatr;

Charakter: ostry, aromatyczny, ciepły, lekko wznoszący, powinowactwo do żołądka i jelita grubego;

Działanie: wyrzuca wiatr, osusza zawilgocenie, przekształca 'flegmę', otwiera otwory ciała, rozprasza ból;

Zastosowanie: ostre przeziębienie wietrzne, zatłaczony nos, bóle głowy, zapalenie zatok, upławy [Chen i Chen 2006, Hempfen i Fischer 2009];

Wymagania farmakopealne

Standaryzacja surowca wykonywana jest na zawartość imperatoryny, która powinna wynosić nie mniej niż 0,08% w s.m. Analizę ilościową przeprowadza się metodą RP-HPLC z detekcją przy długości fali 210 nm. Analiza jakościowa TLC w kochromatografii ze wzorcami (Z)-ligustylidu, ostolu i imperatoryny i wywołaniem chromatogramu roztworem metanolem kwasu siarkowego, powinna wykazać ewentualne domieszki innych gatunków *Angelica*, *Levisticum* i *Ligusticum*. Strefy wskazujące na obecność (Z)-ligustylidu i ostolu powinny być nieobecne.

Fitochemia i farmakologia

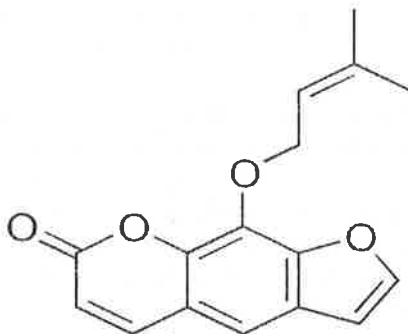
Również w tym surowcu główne składniki to kumaryny, typowe dla rodziny Apiaceae. Są to przede wszystkim furanokumaryny: imperatoryna, fellopteryna, oraz

piranokumaryny, jak na przykład (+)-dekursynol. Kumaryny z *A. dahurica* hamują produkcję prostaglandyny E2 i tlenu azotu, zwiększają ekspresję oksygenazy hemowej, wykazują umiarkowanie silne właściwości fitoestrogenne [Kang i wsp. 2007, Lee i wsp. 2011, Piao i wsp. 2006]. Podawanie imperatoryny szczurom laboratoryjnym z chirurgicznie wywołanym nadciśnieniem nerkopochodnym, obniżało ciśnienie krwi, poprawiało funkcje wydalnicze nerek oraz istotnie obniżało stres oksydacyjny [Cao i wsp. 2013].

Furanokumaryny, w tym imperatoryna mają także właściwości modulujące wanioidowe receptory TRP [Chen i wsp. 2014] oraz hamujące aktywność AChE (acetylocholinesteraz) [Kim i wsp. 2002]. W badaniach z udziałem ludzi (zdrowych ochotników), furanokumaryny wykazały znaczące działanie obniżające aktywność CYP 1A2, natomiast nie wpływały na CYP3A, CYP2D6, N-acetylotransferazę 2 ani na oksydazę ksantynową [Saruwatari i wsp. 2014].

Imperatoryna i izoimperatoryna zahamowują ekspresję genu kodującego tyrozynazę co może znaleźć zastosowanie w kosmetykach wybielających [Cho i wsp. 2006]

W serii badań opublikowanych w ostatnich kilku latach, zostało też opisane zwiększanie biodostępności flawonoidów z innych ziół TCM przez wyciągi z *Angelicae dahuricae radix*, prawdopodobnie na drodze zahamowania aktywności lub ekspresji białek z rodziny ABC (białka oporności wielolekowej, usuwające ksenobiotyki poza komórkę) [Liang i wsp 2012, Liao i wsp. 2014]



Ryc. 6. Imperatoryna

7. *Bai zhu*

Nazwa łacińska surowca: *Atractylodis macrocephalae rhizoma*

Pochodzenie botaniczne: kłącze atraktyloda wielkogłówkowego (*Atractylodes macrocephala* Koidz., synonim - *Atractylis lancea* var. *chinensis* (Bunge) Kitam.) rodzina Asteraceae (syn. Compositae).

Charakterystyka TCM

Kategoria: zioła tonizujące qi

Charakter: gorzki, słodki, ciepły, powinowactwo do śledziony i żołądka;

Działanie: Tonizuje 'qi' w śledzionie, wysusza zawilgocenie – najważniejsze z ziół TCM wzmacniające śledzionę!

Wskazania: moczoopędne, przeciwpotne, przeciwporonne, przeciwobrzękowe, utrata apetytu, wzdęcia;

Jest to również jedno z 15 najczęściej używanych ziół TCM. W TCM używany w dwóch postaciach – suszonej oraz smażonej, które mają inne zastosowania: suszony - tonizujący, na reumatoidalne zapalenie stawów i obrzęki; smażony – zaburzenia trawienne [Chen i Chen 2006, Hempen i Fischer 2009].

Wymagania farmakopealne

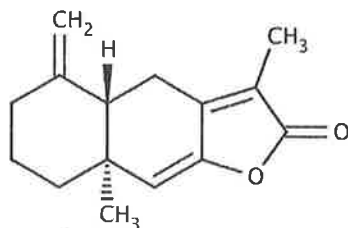
Standaryzacja na zawartość olejku eterycznego co najmniej 9ml/kg s.m oraz analiza chromatografią cienkowarstwową w kochromatografii z wzorcami β -kariofyllenu i octanu bornylu, ze zwróceniem uwagi na rozróżnienie od *Atractylodes lanceae rhizoma*. Zalecana jest też analiza mikroskopowa i makroskopowa kłącza oraz określenie wilgotności i zawartości popiołu.

Fitochemia i farmakologia

Składniki olejku eterycznego są reprezentowane głównie przez seskwiterpeny, między innymi dominujące procentowo atraktylon (ok. 25%), aromadendren (ok. 15%), β -elemen (ok. 11%).

Związki odpowiedzialne za przynajmniej niektóre właściwości lecznicze kłączy *Atractylodes macrocephala*, podobnie jak u drugiego z opisywanych gatunków należą do furanoseskwiterpenów. Nie są one bardzo rozpowszechnione w roślinach. W rodzaju *Atractylodes* znajdują się między innymi atraktylon oraz kilka związków noszących nazwę atraktylenolidy (oznaczane kolejnymi liczbami rzymskimi I, II, III, IV, V, VI, i t.d.). Atraktylenolid I działa przeciwzapalnie, także w układach *in vivo* (badania na zwierzętach). Atraktylenolid III działa przeciwzapalnie podobnie jak atraktylenolid I, hamuje również apoptozę neuronów kory mózgowej *in vitro*, a także zmniejsza stopień osłabienia pamięci i zdolności poznawczych u szczurów traktowanych homocysteiną. Jest więc potencjalnym związkiem o działaniu ochronnym na korę mózgową. Wskutek obróbki cieplnej, w surowcu zwiększa się proporcjonalny udział atraktylenolidów I, II i III, co może korzystnie wpływać na skuteczność względem schorzeń układu pokarmowego [Liu i wsp. 2013, 2014, Shan i wsp. 2014]

Nieuwzględniane w farmakopei i nieprzechodzące do olejku eterycznego są immunomodulujące polisacharydy, złożone z arabinozy, ksylozy, fruktozy (inulina!) oraz monosacharydów kwasowych [Lin i wsp. 2015]. Występują one w obydwu surowcach z rodzaju *Atractylodes*.



Rys. 7. Atraktylenolid III.

8. *Cang zhu*

Nazwa łacińska surowca: *Atractylodis / lanceae / rhizoma*

Pochodzenie botaniczne: kłącze atraktyloda (*Atractylodes lancea* (Thunb.) DC, synonimy: *A. chinensis* (DC.) Koidz., *Atractylodes lancea* var. *chinensis* (Bunge) Kitam. i kilka innych) rodzina Asteraceae

Charakterystyka TCM

Kategoria: Aromatyczne zioła, które przekształcają wilgoć

Charakter: ostry, gorzki, ciepły, powinowactwo do śledziony, płuc i wątroby;

Działanie: osusza zawilgocenie i ożywia śledzionę, rozprasza wietrzną wilgoć, uwalnia zewnętrznie [Chen i Chen 2006, Hempen i Fischer 2009];

Wymagania farmakopealne

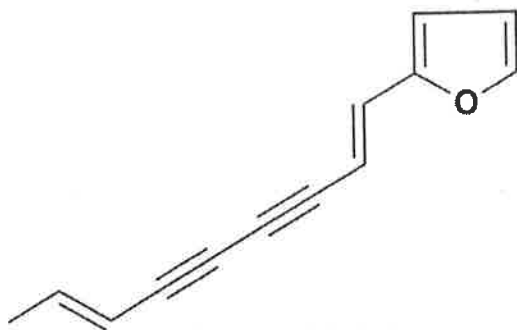
Standaryzacja na zawartość minimum 14 ml/kg s.m. olejku eterycznego, ocenianego jakościowo metodą TLC, ze zwróceniem uwagi na rozróżnienie od *Atractylodis macrocephalae rhizoma*. Ponadto wymagane jest badanie makro- i mikroskopowe, analiza wilgotności i zawartości popiołu.

Fitochemia i farmakologia

Głównymi składnikami surowca są terpenoidy: hinesol, β -eudesmol, atraktylon. Ponadto występuje tam należąca do poliacetylenów atraktylodyna. Niewzględniane w farmakopei i nieprzechodzące do olejku eterycznego są immunomodulujące polisacharydy, złożone z arabinozy, ksylozy, fruktozy (inulina!) oraz monosacharydów kwasowych. Występują one w obydwu surowcach z rodzaju *Atractylodes* [Fu i wsp. 2009].

Nieliczne jak na razie, opublikowane wyniki badań farmakologicznych – *in vitro* i na zwierzętach doświadczalnych sugerują działanie antyproliferacyjne i cytostatyczne, antyhistaminowe (przeciwwrzodowe) i przeciwzapalne na układ trawienny. W działaniu poprawiających motorykę jelita cienkiego prawdopodobnym związkiem czynnym jest atraktylodyna, działająca poprzez receptory dopaminowe i histaminowe lub zahamowanie czynnika uwalniającego kortykotropinę (CRF). Pozostałe rodzaje stwierdzonej aktywności, w tym uspokajającej, przypisywane są zawartości seskwiterpenów - β -eudesmo-

lu i hinesolu. Furanoseskwiterpen – atraktylon, występujący również w poprzednim surowcu, ma działanie przeciwbakteryjne, słabo znieczulające i hepatoprotekcyjne [Koonrungsomboon i wsp. 2014].



Rys. 8. Atraktylodyna.

9. Fang ji

Nazwa łacińska surowca: *Stephaniae tetrandrae radix*

Pochodzenie botaniczne: korzeń stefanii czteropręcikowej (*Stephania tetrandra* S. Moore.), rodzina Menispermaceae.

Charakterystyka według TCM

Kategoria: zioła wysuszające i transformujące wilgoć;

Charakter: gorzki, ostry, zimny, powinowactwo do nerek i pęcherza;

Działanie: usuwa wietrzną wilgoć, oczyszcza gorąco, przemieszcza 'flegmę';

Wskazania: moczopędne, łagodzi bóle, przeciwobrzękowe, zapalenie nerek, zaburzenia oddawania moczu [Chen i Chen 2006, Hempen i Fischer 2009];

Wymagania farmakopealne

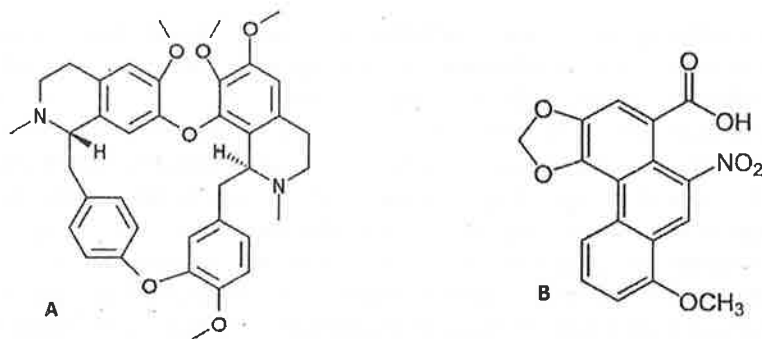
Minimalna zawartość sumy tetrandryny i fangchinoliny w przeliczeniu na tetrandrynę, to 1,6 % w s.m. Analiza ilościowa metodą RP-HPLC. Ponadto należy przeprowadzić jakościową analizę TLC z kochromatografią ze wzorcem tetrandryny i protopiny na żelu krzemionkowym z wywołaniem roztworem jodu. Konieczne jest także wykluczenie obecności kwasów aristolochiowych metodą TLC, w razie pozytywnego wyniku z dodatkową weryfikacją i oznaczeniem HPLC i LC-MS. Sproszkowany materiał podlega także analizie mikroskopowej.

Fitochemia i farmakologia

Na początek warto przybliżyć specyficzne dla tego surowca zagrożenia toksykologiczne. Sam surowiec pochodzący od *Stephania tetrandra*, stosowany właściwie, jest uznany za bezpieczny. Jednakże w TCM pod nazwą fang ji, używa się oprócz *Stephania tetrandra*, surowca pochodzącego z gatunków z rodzaju *Aristolochia* (kokornak). Są to rośliny bardzo odległe taksonomicznie od *S. tetrandra* (należą do klasy magnoliowych, podczas gdy *Stephania* należy do dwuliściennych) i morfologicznie także bardzo różne, nie licząc tego, że są to również liany. Niemniej, w Chinach stosowane bywają zastępczo, rozróżniane jedynie czasem przez dodanie nazwy 'guan fang ji' podczas gdy do *S. tetrandrae radix* używa się nazwy 'han fang ji'. Zwykle jednak surowce te były nieodróżniane albo po prostu wymieszane. Od lat '90 w Europie były liczne przypadki działań niepożądanych, a nawet ciężkich uszkodzeń organów wewnętrznych włącznie z nowotworami, głównie nerek i pęcherza moczowego po użyciu ziół zawierających 'fang ji' z kokornaków [Nortier i Vanherweghem 2002]. Zawierają one toksyczne kwasy aristolochiowe zamiast alkaloidów bis-benzylizochinolinowych jak u *S. tetrandra*. Normy sanitarne oraz monografia farmakopealna wymagają wykluczenia obecności kwasu aristolochiowego w surowcu.

Tetrandryna lub preparaty ze *Stephaniae tetrandrae radix* były przedmiotem licznych badań farmakologicznych *in vitro* oraz *in vivo*. Stwierdzone zostały właściwości przeciwzapalne, wynikające z hamowania komórkowych mediatorów stanu zapalnego, [Semwal i wsp. 2010].

W kardiomiocytach, tetrandryna i inne alkaloidy hamują się antagonistami kanałów wapniowych. Działanie to jest korzystne między innymi w zapobieganiu uszkodzeniom mięśnia sercowego w wyniku reperfuzji po stanach niedokrwienia (np. w wyniku zawału). Ponadto, stwierdzone zostały właściwości antyarytmiczne i obniżające ciśnienie oraz łagodzące objawy przewlekłych stanów zapalnych dolnych dróg oddechowych i astmy. Prowadzone są także eksperymentalne badania na liniach komórek nowotworowych, które sugerują potencjał cytostatyczny alkaloidów ze *Stephaniae tetrandrae radix*. Jednym z potwierdzonych mechanizmów działania jest hamowanie glikoproteiny P. Nie została jednak, jak dotąd, wiarygodnie potwierdzona skuteczność w tradycyjnych zastosowaniach, związanych z chorobami nerek. Antagonistyczne właściwości w stosunku do kanałów wapniowych mogłyby przyczyniać się do działania tego surowca także i tych schorzeniach [Semwal i wsp. 2010].



Rys. 9. Tetrandryna (A) i kwas aristolochiowy I (B)

10. *She gan*

Nazwa łacińska surowca: *Belamcandae chinensis rhizoma*

Pochodzenie botaniczne: kłącze kosaćca domowego (belamkandy chińskiej, pardanta chińskiego) (*Iris domestica* Golbl. & Mabb, synonimy: *Belamcanda chinensis* DC., *Gemmingia chinensis* (L.) Kuntze, *Pardanthus chinensis* (L.) Ker Gawl, *Ixia chinensis* L., *Epidendrum domesticum* L.), rodzina Iridaceae.

Charakterystyka według TCM

Kategoria: zioła chłodzące i dezynfekujące

Charakter: gorzki, zimny, powinowactwo do płuc

Działanie: oczyszcza gorąco, usuwa trucizny, oczyszcza gorąco z płuc i rozpuszcza 'flegmę'

Zastosowanie: ból gardła, astma, łagodzi opuchlizny, przeciwcukrzycowe.

Jedno z najbardziej cenionych ziół TCM używanych między innymi w schorzeniach górnych i dolnych dróg oddechowych [Chen i Chen 2006, Hempen i Fischer 2009].

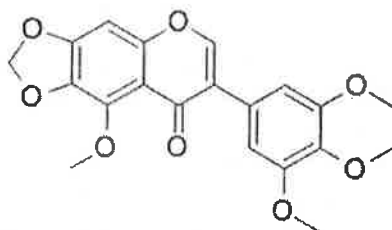
Wymagania farmakopealne

Kłącze o charakterystycznej, intensywnie żółtej barwie na przekroju, zbierane późną jesienią po zakończeniu sezonu wegetacyjnego, albo wczesną wiosną. Identyfikacja na podstawie obserwacji makroskopowej i mikroskopowej. Analiza ilościowa na zawartość izoflawonu irisflorentyny, którego powinno być co najmniej 0.1% w s.m. Oznaczenie wykonuje się metodą RP-HPLC z detekcją UV przy długości fali 266 nm. Oprócz wzorca irisflorentyny należy także porównać chromatogram z wzorcowym *Belamcandae chinensis rhizoma*. W analizie TLC, z kochromatografią z irisflorentyną i kumaryną, należy także wykluczyć obecność domieszek kłączy pokrewnego gatunku - *Iris tectorum*.

Fitochemia i farmakologia

Oprócz wspomnianej wyżej irisflorentyny, kłącze zawiera kilkanaście innych izoflawonoidów w formie glikozylowanej lub aglikonowej. Najwyższą zawartość osiągają irydyna i tektorydyna oraz aglikony – tektorygenina i irygenina. Są to związki czynne o działaniu modulującym receptory estrogenowe, antyproliferacyjnym oraz przeciwzapalnym. W badaniach *in vitro* i na zwierzętach stwierdzono między innymi zahamowanie proliferacji komórek raka prostaty. Izoflawony *B. chinensis rhizoma*, typowo dla rodziny Iridaceae są stosunkowo lipofilne z powodu metylacji części grup hydroksylowych. Ta właściwość poprawia ich biodostępność w porównaniu z bardziej rozpowszechnionymi w fitoterapii izoflawonami soi i koniczyzny. Poza izoflawonami, które są głównymi substancjami bioaktywnymi, występują C-glikozydy ksantonowe, jak mangiferyna i neomangiferyna oraz w mniejszej ilości, stilbeny (resweratrol, rapontygenina)

[Woźniak i wsp. 2006, 2010, Woźniak i Matkowski 2015].



Rys. 10. Irisflorentyna

Mangiferyna wykazuje silne działanie przeciwzapalne, antyalergiczne i hipoglikemiczne. Jest to związek pozyskiwany dotąd głównie z liści mango (*Mangifera indica*). Jej rola w bioaktywności *Belamcandae chinensis* rhizoma jest słabo

Piśmiennictwo

1. Bauer R, Franz G. Modern European monographs for quality control of Chinese herbs. *Planta Med.* 2010, 76(17):2004-11.
2. Cao YJ, He X, Wang N, He LC. Effects of imperatorin, the active component from *Radix Angelicae* (Baizhi), on the blood pressure and oxidative stress in 2K,1C hypertensive rats. *Phytomedicine.* 2013, 20(12):1048-54
3. Chang YX, Zhang QH, Li J, Zhang L, Guo XR, He J, Zhang P, Ma L, Deng YR, Zhang BL, Gao XM. Simultaneous determination of scopoletin, psoralen, bergapten, xanthotoxin, columbianetin acetate, imperatorin, osthole and isoimperatorin in rat plasma by LC-MS/MS for pharmacokinetic studies following oral administration of *Radix Angelicae Pubescentis* extract. *J Pharm Biomed Anal.* 2013, 77:71-5
4. Chen YF, Tsai HY, Wu TS. Anti-inflammatory and analgesic activities from roots of *Angelica pubescens*. *Planta Med.* 1995, 61(1):2-8
Chen JK, Chen TT. *Chinese Medical Herbology and Pharmacology.* Art of Medicine Press 2006, City of Industry, CA, USA.
6. Chen XP, Li W, Xiao XF, Zhang LL, Liu CX. Phytochemical and pharmacological studies on *Radix Angelica sinensis*. *Chin J Nat Med.* 2013, 11(6):577-87.
7. Chen Z, Xu H. Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Mechanism of Tanshinone IIA for Atherosclerosis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014:267976.
8. Chen X, Guo J, Bao J, Lu J, Wang Y. The anticancer properties of *Salvia miltiorrhiza* Bunge (Danshen): a systematic review. *Med Res Rev.* 2014, 34(4):768-94.
9. Chen X, Sun W, Gianaris NG, Riley AM, Cummins TR, Fehrenbacher JC, Obukhov AG. Furanocoumarins are a novel class of modulators for the transient receptor potential vanilloid type 1 (TRPV1) channel. *J Biol Chem.* 2014, 289(14):9600-10.
10. Chen Z, Mao X, Liu A, Gao X, Chen X, Ye M, Ye J, Liu P, Xu S, Liu J, He W, Lian Q, Pi R. Osthole, a natural coumarin improves cognitive impairments and BBB dysfunction after transient global brain ischemia in C57 BL/6J mice: involvement of Nrf2 pathway. *Neurochem Res.* 2015, 40(1):186-94.
11. Cho YH, Kim JH, Park SM, Lee BC, Pyo HB, Park HD. New cosmetic agents for skin whitening from *Angelica dahurica*. *J Cosmet Sci.* 2006, 57(1):11-21
12. Fu M, Zhu D, Fang J, Song H, Yang B, Xiong Y. Advances in chemistry, molecular biology and pharmacological of Cangzhu. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 2009, 34(20):2669-72.
13. Fu J, Wang Z, Huang L, Zheng S, Wang D, Chen S, Zhang H, Yang S. Review of the botanical characteristics, phytochemistry, and pharmacology of *Astragalus membranaceus* (Huangqi). *Phytother Res.* 2014, 28(9):1275-83.
14. Gąsiorowski K, Lamer-Zarawska E, Leszek J, Parvathaneni K, Yendluri BB, Błach-Olszewska Z, Aliev G. Flavones from root of *Scutellaria baicalensis* Georgi: drugs of the future in neurodegeneration? *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2011, 10(2):184-91.
15. Hempen C-H, Fischer T. *A Materia Medica for Chinese Medicine.* Churchill

- Livingstone Elsevier 2009, Edinborough, UK.
16. Ho JH, Hong CY. Salvianolic acids: small compounds with multiple mechanisms for cardiovascular protection. *J Biomed Sci.* 2011, 11;18:30.
 17. Hügél HM, Jackson N. Danshen diversity defeating dementia. *Bioorg Med Chem Lett.* 2014, 24(3):708-16.
 18. Jarząb A, Grabarska A, Kielbus M, Jeleniewicz W, Dmoszyńska-Graniczka M, Skalicka-Woźniak K, Sieniawska E, Polberg K, Stepulak A. Osthole induces apoptosis, suppresses cell-cycle progression and proliferation of cancer cells. *Anticancer Res.* 2014, 34(11):6473-80
 19. Jiang RW, Lau KM, Hon PM, Mak TC, Woo KS, Fung KP. Chemistry and biological activities of caffeic acid derivatives from *Salvia miltiorrhiza*. *Curr Med Chem.* 2005, 12(2):237-46
 20. Kang OH, Lee GH, Choi HJ, Park PS, Chae HS, Jeong SI, Kim YC, Sohn DH, Park H, Lee JH, Kwon DY. Ethyl acetate extract from *Angelica Dahuricae Radix* inhibits lipopolysaccharide-induced production of nitric oxide, prostaglandin E2 and tumor necrosis factor- α in macrophages. *Pharmacol Res.* 2007, 55(4):263-70.
 21. Kim DK, Lim JP, Yang JH, Eom DO, Eun JS, Leem KH. Acetylcholinesterase inhibitors from the roots of *Angelica dahurica*. *Arch Pharm Res.* 2002, 25(6):856-9.
 22. Koonrungsesomboon N, Na-Bangchang K, Karbwang J. Therapeutic potential and pharmacological activities of *Atractylodes lancea* (Thunb.) DC. *Asian Pac J Trop Med.* 2014, 7(6):421-8
 23. Lee MY, Seo CS, Lee JA, Lee NH, Kim JH, Ha H, Zheng MS, Son JK, Shin HK. Anti-asthmatic effects of *Angelica dahurica* against ovalbumin-induced airway inflammation via upregulation of heme oxygenase-1. *Food Chem Toxicol.* 2011, 49(4):829-37.
 24. Li CG, Sheng SJ, Pang EC, May B, Xue CC. HPLC profiles and biomarker contents of Australian-grown *Salvia miltiorrhiza* f. *alba* roots. *Chem Biodivers.* 2009, 6(7):1077-86
 25. Li C, Lin G, Zuo Z. Pharmacological effects and pharmacokinetics properties of *Radix Scutellariae* and its bioactive flavones. *Biopharm Drug Dispos.* 2011, 32(8):427-45.
 26. Li X, Wang J, Gao L. Anti-inflammatory and analgesic activity of R.A.P. (*Radix Angelicae Pubescentis*) ethanol extracts. *Afr J Tradit Complement Altern Med.* 2013, 10(3):422-6.
 27. Li-Weber M. New therapeutic aspects of flavones: the anticancer properties of *Scutellaria* and its main active constituents Wogonin, Baicalein and Baicalin. *Cancer Treat Rev.* 2009, 35(1):57-68.
 28. Liang XL, Liao ZG, Zhu JY, Zhao GW, Yang M, Yin RL, Cao YC, Zhang J, Zhao LJ. The absorption characterization effects and mechanism of *Radix Angelicae dahuricae* extracts on baicalin in *Radix Scutellariae* using in vivo and in vitro absorption models. *J Ethnopharmacol.* 2012, 139(1):52-7.
 29. Liao ZG, Liang XL, Zhu JY, Zhao GW, Guan YM, Cao YC, Zhao LJ. Transport properties of puerarin and effect of extract of *Radix Angelicae dahuricae* on puerarin

- intestinal absorption using in situ and in vitro models. *Phytother Res.* 2014, 28(9): 1288-94.
30. Liu H, Zhu Y, Zhang T, Zhao Z, Zhao Y, Cheng P, Li H, Gao H, Su X. Anti-tumor effects of atractylenolide I isolated from *Atractylodes macrocephala* in human lung carcinoma cell lines. *Molecules.* 2013, 18(11):13357-68
 31. Liu C, Zhao H, Ji ZH, Yu XY. Neuroprotection of atractylenolide III from *Atractylodes macrocephalae* against glutamate-induced neuronal apoptosis via inhibiting caspase signaling pathway. *Neurochem Res.* 2014, 39(9):1753-8.
 32. Luo Q, Wang CP, Li J, Ma WF, Bai Y, Ma L, Gao XM, Zhang BL, Chang YX. The pharmacokinetics and oral bioavailability studies of columbianetin in rats after oral and intravenous administration. *J Ethnopharmacol.* 2013, 150(1):175-80.
 33. Ma JP, Guo ZB, Jin L, Li YD. Phytochemical progress made in investigations of *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels. *Chin J Nat Med.* 2015, 13(4):241-9.
 34. Matkowski A, Woźniak D, Lamer-Zarawska E, Oszmiański J, Leszczyńska A. Flavonoids and phenol carboxylic acids in the oriental medicinal plant *Astragalus membranaceus* acclimated in Poland. *Z Naturforsch C.* 2003, 58(7-8):602-4.
 35. Matkowski A, Jamiółkowska-Kozłowska W, Nawrot I. Chinese medicinal herbs as source of antioxidant compounds--where tradition meets the future. *Curr Med Chem.* 2013, 20(8):984-1004.
 36. Nortier JL, Vanherweghem JL. Renal interstitial fibrosis and urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*). *Toxicology.* 2002, 181-182:577-80.
 37. Piao XL, Yoo HH, Kim HY, Kang TL, Hwang GS, Park JH. Estrogenic activity of furanocoumarins isolated from *Angelica dahurica*. *Arch Pharm Res.* 2006, 29(9): 741-5.
 38. Ren S, Zhang H, Mu Y, Sun M, Liu P. Pharmacological effects of Astragaloside IV: a literature review. *J Tradit Chin Med.* 2013, 3(3):413-6.
 39. Saruwatari J, Takashima A, Yoshida K, Soraoka H, Ding TB, Uchiyashiki Y, Tsuda Y, Imamura M, Oniki K, Miyata K, Nakagawa K. Effects of Seijo-bofu-to, a traditional Japanese herbal medicine containing furanocoumarin derivatives, on the drug-metabolizing enzyme activities in healthy male volunteers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014, 115(4):360-5.
 40. Semwal DK, Badoni R, Semwal R, Kothiyal SK, Singh GJ, Rawat U. The genus *Stephania* (Menispermaceae): chemical and pharmacological perspectives. *J Ethnopharmacol.* 2010, 132(2):369-83
 41. Shan GS, Zhang LX, Zhao QM, Xiao HB, Zhuo RJ, Xu G, Jiang H, You XM, Jia TZ. Metabolomic study of raw and processed *Atractylodes macrocephala* Koidz by LC-MS. *J Pharm Biomed Anal.* 2014, 98:74-84.
 42. Shang X, He X, He X, Li M, Zhang R, Fan P, Zhang Q, Jia Z. The genus *Scutellaria* an ethnopharmacological and phytochemical review. *J Ethnopharmacol.* 2010 Mar 24;128(2):279-313.
 43. Shaw D. Toxicological risks of Chinese herbs. *Planta Med.* 2010, 76(17):2012-8.
 44. Srinivas NR. Baicalin, an emerging multi-therapeutic agent: pharmacodynamics, pharmacokinetics, and considerations from drug development perspectives. *Xeno-*

- biotica. 2010, 40(5):357-67.
45. Lin Z, Liu YF, Qu Y, Shi LY, Dou DQ, Kuang HX. Characterisation of oligosaccharides from Baizhu by HILIC-MS. Nat Prod Res. 2015 (w druku)
46. Su CY, Ming QL, Rahman K, Han T, Qin LP. *Salvia miltiorrhiza*: Traditional medicinal uses, chemistry, and pharmacology. Chin J Nat Med. 2015, 13(3):163-82.
47. Sucher NJ. The application of Chinese medicine to novel drug discovery. Expert Opin Drug Discov. 2013, 8(1):21-34.
48. Ślusarczyk S, Zimmermann S, Kaiser M, Matkowski A, Hamburger M, Adams M. Antiplasmodial and antitrypanosomal activity of tanshinone-type diterpenoids from *Salvia miltiorrhiza*. Planta Med. 2011, 77(14):1594-6.
49. The Plant List (2015). Version 1.1. Internet: <http://www.theplantlist.org/> (dostęp 1. maja 2015).
50. Wang XL, Shang X, Cui Y, Zhao X, Zhang Y, Xie ML. Osthole inhibits inflammatory cytokine release through PPAR α / γ -mediated mechanisms in LPS-stimulated 3T3-L1 adipocytes. Immunopharmacol Immunotoxicol. 2015, 37(2):185-92.
51. Woźniak D, Dryś A, Matkowski A. Antiradical and antioxidant activity of flavones from *Scutellariae baicalensis radix*. Nat Prod Res. 2015, 29(16):1567-70.
- 51a Woźniak D, Matkowski A. *Belamcandae chinensis rhizoma*-a review of phytochemistry and bioactivity. Fitoterapia 2015, 107(1):1-14
52. Xu S, Liu P. Tanshinone II-A: new perspectives for old remedies. Expert Opin Ther Pat. 2013, 23(2):149-53.
53. Yang C, Lao Y, Wu F, Su W. Advances in the study of *Atractylodes macrocephala* Koidz. Zhong Yao Cai. 2002, 25(3):206-8.
54. Zaugg J, Eickmeier E, Rueda DC, Hering S, Hamburger M. HPLC-based activity profiling of *Angelica pubescens* roots for new positive GABAA receptor modulators in *Xenopus oocytes*. Fitoterapia. 2011, 82(3):434-40.
55. Zhang Y, Jiang P, Ye M, Kim SH, Jiang C, Lü J. Tanshinones: sources, pharmacokinetics and anti-cancer activities. Int J Mol Sci. 2012, 13(10):13621-66
56. Zhang YB, Yang XW. A simple RP-HPLC method for quantification of columbianadin in rat plasma and its application to pharmacokinetic study. Biomed Chromatogr. 2010, 24(4):433-7.;
57. Zhang XZ, Qian SS, Zhang YJ, Wang RQ. *Salvia miltiorrhiza*: A source for anti-Alzheimer's disease drugs. Pharm Biol. 2015, 10:1-7.
58. Zhong GX, Li P, Zeng LJ, Guan J, Li DQ, Li SP. Chemical characteristics of *Salvia miltiorrhiza* (Danshen) collected from different locations in China. J Agric Food Chem. 2009, 57(15):6879-87.
59. Zhong J, Pollastro F, Prenen J, Zhu Z, Appendino G, Nilius B. Ligustilide: a novel TRPA1 modulator. Pflugers Arch. 2011, 462(6):841-9.

Terapia ciągła rozpoczyna się od najniższych stężeń leku – 0,125% przez 12 godz., następnie stopniowo zwiększa się stężenie do 0,25%, 0,5%, 1%.

Terapia minutowa wykorzystuje zdolność warstwy rogowej do pochłaniania pewnej ilości leku, która jest następnie powoli uwalniana pomimo usunięcia nadmiaru leku. Wówczas stosuje się wyższe stężenia substancji leczniczej: od 1 do 2 %, przez krótszy czas (od 5 minut do 1 - 2 godzin), po czym należy dokładnie zmyć powierzchnię skóry wodą z mydłem, a następnie natłuścić maścią obojętną [3].

Metoda leczenia decyduje o doborze podłoża – im bardziej hydrofilowe podłoże, tym mniej cignoliny przenika do skóry :

wazelina > emulsja w/o > emulsja o/w > podłoże polioksyetylenowe [4].

Cignolina stosowana jest głównie w postaci maści i past. Trudności w recepturze preparatów z cignoliną wynikają z jej właściwości fizykochemicznych:

- nie rozpuszcza się w wodzie i trudno w etanolu,
- łatwo się utlenia do nieczynnych związków pod wpływem światła i tlenu (brązowy kolor preparatu),
- jest nietrwała w środowisku wodnym,
- ulega rozkładowi pod wpływem temperatury, tlenu, metali ciężkich – nie należy używać w trakcie wykonywania preparatów metalowych łyżeczek, czy parowniczek oraz przechowywać w szczelnie zamkniętych naczyniach, chroniąc od światła [4,5].

Cignolina wykazuje interakcje z:

- substancjami zasadowymi – np. tlenek cynku,
- substancjami utleniającymi – np. jod (utlenianie przyspieszają dziegcie – np. prodermina),
- mydłem potasowym [4, 6].

Wykonywanie maści i past z cignoliną należy rozpocząć od dokładnej lewigacji np. z olejem parafinowym lub od rozpuszczenia jej w chloroformie (praktycznie niedostępnym w aptece).

Przykład pasty:

Rp.

<i>Cignolini</i>	0,25
<i>Acidi salicylici</i>	2,0
<i>Paraffini liq.</i>	10,0
<i>Pastae Zinci ad</i>	100,0

M.f.pastae

Sposób wykonania:

Dithranol i kwas salicylowy rozetrzeć osobno w moździerzu z ok. 5 g parafiny ciekłej. Do zawieszonego w parafinie kwasu salicylowego dodawać porcjami pastę cynkową, lekko podgrzaną. Po uzyskaniu jednorodnego układu, wymieszać porcjami uzys-

kaną maść z cignoliną zawieszoną w parafinie.

Powyższą receptę należy wykonywać w sposób „geometryczny”, co oznacza:

- I. 5 g zawiesiny cignoliny w parafinie mieszamy z ok. 5 g podłoża,
- II. uzyskany w ten sposób układ miesza się z kolejnymi 10 g podłoża,
- III. powstałe 20 g pasty miesza się z kolejnymi 20 g podłoża itd., aż do uzyskania 100 g maści [4].

Dlaczego tak?:

W wyniku wzajemnej reakcji między tlenkiem cynku i dithranolem, dochodzi do utleniania tego ostatniego, co prowadzi do powstania pochodnych nie mających działania leczniczego, lecz tylko drażniące. W celu uniknięcia niepożądanego procesu, dodaje się kwas salicylowy, który zapobiega nie tylko reakcji utleniania, ale również wykazuje działanie keratoplastyczne. Ilość kwasu salicylowego w receptce jest zbyt mała, aby reakcja z tlenkiem cynku przebiegła ilościowo, jest jednak wystarczająca, żeby dezaktywować tlenek cynku na powierzchni, tworząc salicylan cynku [4].

Leki recepturowe z antybiotykami

Wszystkie postaci leków zawierające antybiotyki powinny być wykonywane w warunkach aseptycznych, bez względu na postać, miejsce i sposób aplikacji [7].

Neomycyna (flawomycyna) jest antybiotykiem aminoglikozydowym. Działa bakteriobójczo na bakterie Gram-ujemne, zwłaszcza pałeczki (z wyjątkiem *Haemophilus*), prątki gruźlicy oraz *Staphylococcus aureus*. Nie działa też na *Pseudomonas aeruginosa*.

Mechanizm działania neomycyny polega na hamowaniu biosyntezy białka w komórce bakteryjnej. Neomycyna nie jest stosowana pozajelitowo z powodu toksyczności. Rozwój bakterii jelitowych jest hamowany w ciągu 48 - 72 godzin. Wchłanianie po podaniu miejscowym jest znikome (z wyjątkiem oparzeń i uszkodzeń skóry).

Neomycyna stosowana jest miejscowo: w ropnych zakażeniach skóry, zwłaszcza wywołanych przez gronkowce (m.in. czyracznosc, liszajec gronkowcowy), ropnych powikłaniach alergicznych chorób skóry, w zakażonych niewielkich oparzeniach i odmrożeniach. W okulistyce antybiotyk jest stosowany w ostrym i przewlekłym zapaleniu spojówek, owrzodzeniu rogówki, zapaleniu brzegów powiek. Ponadto neomycyna znalazła swą pozycję w laryngologii w postaci kropli do uszu i nosa oraz w ginekologii w postaci globulek [8].

Właściwości fizykochemiczne neomycyny:

- bardzo dobrze rozpuszcza się w wodzie (1:3) i glikolu propylenowym, nie rozpuszcza się w rozpuszczalnikach organicznych,
- jest wrażliwa na światło, temperaturę, wilgoć, tlen,
- najtrwalsza jest przy odczynie lekko kwaśnym, ale najaktywniejsza w pH 8.

Przykłady:

Rp.

0,5% Sol. Neomycini sulfas 10,0

M.f. gttae ophthalmicae

Sposób wykonania:

Zgodnie z zasadami *lege artis* 0,05 g neomycyny należy rozpuścić w roztworze kwasu borowego 19 g/L, dodając 3. środek konserwujący (boran fenylortęciowy i alkohol beta-fenylotetylowy). Krople można wyjaławiać termicznie (30 min, 100°C) lub sącąc przez sącdek membranowy. Trwałość – 14 dni [9-13].

Rp.

1% <i>Sol. Neomycini</i>	8,0
<i>Ephedrini hydrochl.</i>	0,2
0,9% <i>Sol. Natrii chloridi ad</i>	20,0

M.f. guttae rhinologicae

Sposób wykonania:

Chlorek sodu wykazuje niezgodność z siarczanem neomycyny (zmniejsza trwałość, prowadząc do dezaktywacji neomycyny w ciągu 2-3 dni). Należy go zastąpić fizjologicznym roztworem kwasu borowego [6].

Erytromycyna to antybiotyk z grupy makrolidów. Hamuje syntezę białka poprzez wiązanie z podjednostką 50S rybosomu. Działa bakteriostatycznie wobec wielu szczepów bakteryjnych (podobnie do penicyliny). Erytromycyna znalazła zastosowanie w leczeniu zapalenia górnych i dolnych dróg oddechowych, ucha środkowego i zewnętrznego oraz w zakażeniach skóry i tkanek miękkich [8]. Właściwości fizykochemiczne erytromycyny:

- jest wrażliwa na światło, tlen, temperaturę i wilgoć,
- optymalna trwałość roztworów wodnych przy pH 6-8,
- ogrzewanie przez 30 min. w temp. 120°C całkowicie inaktywuje roztwór,
- erytromycyna zasada trudno rozpuszcza się w wodzie (1:1000), a łatwo w etanolu (1:5),
- erytromycyna zasada ulega unieczynnieniu w żołądku (tylko postać dojelitowa). W postaci zawiesiny doustnej stosuje się ją w formie estolanu – bardziej odpornej na kwas solny,
- laktobionian erytromycyny łatwo rozpuszcza się w wodzie i etanolu,
- roztwory powyżej 2% można buforować jedynie 5% roztworem glukozy, aby uniknąć wysolenia [7, 14, 15].

Przykład:

Rp.

1% <i>Ung. Erythromycini</i>	5,0
------------------------------	-----

D.S. Ung. ophthalmicum

Sposób wykonania:

Do wykonania recepty należy użyć laktobionianu erytromycyny z fiolki do iniekcji dożylnych.

Rozetrzeć ją z kroplą jałowej parafiny płynnej, a następnie porcjami wprowadzać podłoże do maści ocznych [13, 15].

Antybiotyki o działaniu ogólnym stosowane miejscowo

Powinno się unikać miejscowego stosowania leków o działaniu ogólnym, ze względu na narastanie oporności drobnoustrojów. Miejscowo powinno się stosować wyłącznie antybiotyki, które nie wchłaniają się do krwiobiegu, a tym samym osiągają miejscowe stężenie terapeutyczne. W innym przypadku częściowo wchłonięty antybiotyk nie osiągnie we krwi stężenia terapeutycznego, co spowoduje narastanie lekooporności drobnoustrojów [8, 15].

Przykład:

Rp.

<i>Amoxicillini</i>	0,5
<i>Cacao olei</i>	<i>qs.</i>

M.f. glob. vaginales

Należy skontaktować się z lekarzem i zaproponować zamianę antybiotyku – np. na nystatynę lub neomycynę.

Możliwości popełniania błędów w związku ze stosowaniem leków gotowych w recepturze

Stosowanie w recepturze leków gotowych powinno być ograniczone do minimum i odbywać się jedynie wówczas, gdy nie ma odpowiednika substancji pro receptura i po dokładnym rozważeniu wszystkich właściwości leku i jego nośnika w postaci gotowej. Może bowiem dojść do takiej sytuacji, że wychodząc z leku gotowego odpowiadającego normom farmakopealnym otrzymamy lek recepturowy nie spełniający wymagań jakościowych.

Jednym z powodów popełnienia błędu jest możliwość zmiany dawki substancji czynnej w leku recepturowym.

Źródłem błędów prowadzących do zmiany dawki leku w stosunku do zamierzonej mogą być:

- nieprawidłowe obliczenia,
- hydroliza,
- lotność substancji aktywnej (zaniżenie dawki),
- lotność vehiculum (zawyżenie dawki),
- niewłaściwy surowiec nie odpowiadający standardom farmakopealnym,
- nieodpowiednie pH,
- termiczny rozkład wskutek nadmiernego podgrzania podczas przygotowania leku recepturowego,
- zanieczyszczenia mikrobiologiczne [17, 18].

Lek gotowy, chociaż odpowiada standardom farmakopealnym, jako źródło substancji czynnej może w różny sposób wpływać na jej zawartość w finalnej formie recepturowej. Aspekty tego problemu są następujące:

- szerszy, dopuszczalny zakres zawartości substancji czynnej w stosunku do deklarowanej,
- obecność substancji pomocniczych w leku gotowym,
- sposób ekstrakcji substancji leczniczej z leku gotowego.

W większości przypadków zawartość substancji czynnej nie powinna się różnić więcej niż $\pm 10\%$ od deklarowanej (wg Nadzoru Farmaceutycznego odchylenie to w lekach recepturowych mieści się zazwyczaj w granicach $\pm 3-4\%$). Przy substancjach labilnych producenci często stosują nadmiar:

- zawartość kwasu askorbowego (witamina C): w substancji 99,0 - 100,5%; w iniekcji 95,0 - 115,0%,
- cyjanokobalamina (witamina B12): w substancji 96,0 - 102,0%; w iniekcji 95,0 - 115,0%,
- ryboflawina (witamina B2): w substancji 98,0 - 101,0%; w tabletkach 90,0 - 115,0%,
- chlorowodorek pirydoksyny (witamina B6): w substancji 98,0 - 100,05%; w tabletkach i iniekcjach 95,0 - 115,0%,
- amoksycylina w tabletkach i iniekcjach: 90,0 - 120,0%,
- ampicylina: w iniekcjach 90,0 - 120,0%,
- amoksycylina z kwasem klawulanowym: w tabletkach 90,0 - 120,0%,
- gentamycyna: w iniekcjach 90,0 - 125,0%, a w kroplach aż 90,0 - 135,0% [19].

Stosując taki lek gotowy jako źródło substancji czynnej nie wiemy czy jej zawartość wynosi 90, 100 czy 125% deklarowanej ilości. W skrajnych przypadkach różnica może wynosić 45%.

Inne przykłady problemów wynikających z zastosowania leku gotowego w leku recepturowym:

- Powstawanie agregatów w zawiesinie ze spironolaktonem czy lorazepamem przy wprowadzaniu tych leków do postaci płynnych doustnych.
- Zmiana pH prowadząca do inaktywacji substancji czynnej: hydroliza (np. zawiesina azatiopryny).
- Utlenianie (np. zawiesina z kaptoprilem, metyldopą lub propranololem) – powodowane nawet śladowymi ilościami metali w substancjach pomocniczych tabletek, prowadzi do zmniejszenia dostępności substancji czynnej.
- Fotodegradacja – np. zawiesina z amilorydem.
- Zmniejszenie skuteczności działania estrów kwasu p-hydroksybenzoesowego na skutek rozcieńczenia oraz obecności w tabletkach tenzydów, PVP, MC, CMC, tragakanty itp.
- Obniżenie skuteczności działania kwasu benzoowego pod wpływem podwyższenia pH powyżej 5 na skutek dodatku MC, CMC czy talku – prowadzi to do przyspieszenia rozkładu lub powstania produktów niepożądanych [6, 11, 17].

Problemy mogą wynikać również z nieodpowiednich metod ekstrakcji substancji czynnej z leku gotowego. Przykładem może być ekstrakcja chlorowodoru proprano-

lolu z tabletek, która zależy od pH – niskie pH zapewnia lepszą ekstrakcję. Dodanie np. kwasu cytrynowego, zwiększa wydajność ekstrakcji z 78 do 97% [17-19].

Piśmiennictwo

1. Gomulka W. S. (red): Encyklopedia zdrowia. PWN, wydanie IX, Warszawa 2005
2. Szczerkowska - Dobosz A.: Współczesne poglądy na etiopatogenezę i leczenie łuszczycy – <http://www.sluzbazdrowia.com.pl>
3. Kołodziejczyk M. K., Nachajski M.J., Domagała K.: „Aptekarz Polski”, marzec 2014
4. Marszał L.: Receptura maści z dithranolem, „świat farmacji”, czerwiec 2007
5. Dithranol – Karta charakterystyki – PPH Galfarm
6. Krówczyński L., Rybacki E.: Interakcje w fazie farmaceutycznej, PZWL 1986
7. Farmakopea Polska wyd. X, PTFarm, Warszawa 2014
8. Kostowski W., Herman Z. S.: Farmakologia. Podstawy farmakoterapii, PZWL, Warszawa 2007
9. Telejko E., Winnicka K., Sosnowska K., Słodowski T.: Niezgodności recepturowe, interakcje, homeopatia i homotoksykologia, Białystok 2005
10. Samczewska G.: Receptura aseptyczna, Uniwersytet Medyczny, Łódź 2012
11. Jachowicz R.: Receptura apteczna, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2010.
12. Mrozowski T., Goś R.: Leki okulistyczne, PZWL, Warszawa 2000.
13. Farmakopea Polska wyd. V, PTFarm. Warszawa 2000
14. www.bazalekow.mp
15. Marszał L.: Receptura preparatów dermatologicznych z erytromycyną, „świat farmacji”, marzec 2010
16. Winnicka K., Telejko E.: Antybiotyki w recepturze, „Aptekarz Polski”, lipiec 2007
17. Marszał L.: Stosowanie leków gotowych do sporządzania leków recepturowych, „świat farmacji”, grudzień 2006
18. Bauer K., Frömming K.-H., Führtner C.: Technologia postaci leku z elementami biofarmacji, MedPharm, Polska 2006
19. Farmakopea Polska wyd. VI, PTFarm. Warszawa 2002

Biologiczne skutki działania dioksyn

Wstęp

Problem wiedzy w środowisku medycznym, o tak agresywnych związkach, dających zmiany wielonarządowe, jak i w drugim pokoleniu oraz trudne połączenie przyczyny (zatrucia) z występującymi po znacznie dłuższym czasie objawami jak i niemożnością monitorowania skażenia u ludzi w naszym kraju.

Ważną sprawą jest świadomość wśród kobiet, które zamierzają zajść w ciążę, o wdrożeniu właściwego trybu życia i odżywiania, skutkującego mniejszą ekspozycją organizmu na TZO, tym samym zminimalizowaniem oddziaływań tych związków na płód.

Badania ankietowe, na Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu w ramach prac magisterskich wykazały słabą (14-16%) znajomość problemu trucizn, takich jak TZO, występujących w środowisku powinno w znacznym stopniu dysponować tą wiedzą, tj. Nauczycieli akademickich, służb BHP i personelu medycznego: lekarze, pielęgniarki, ratownicy.

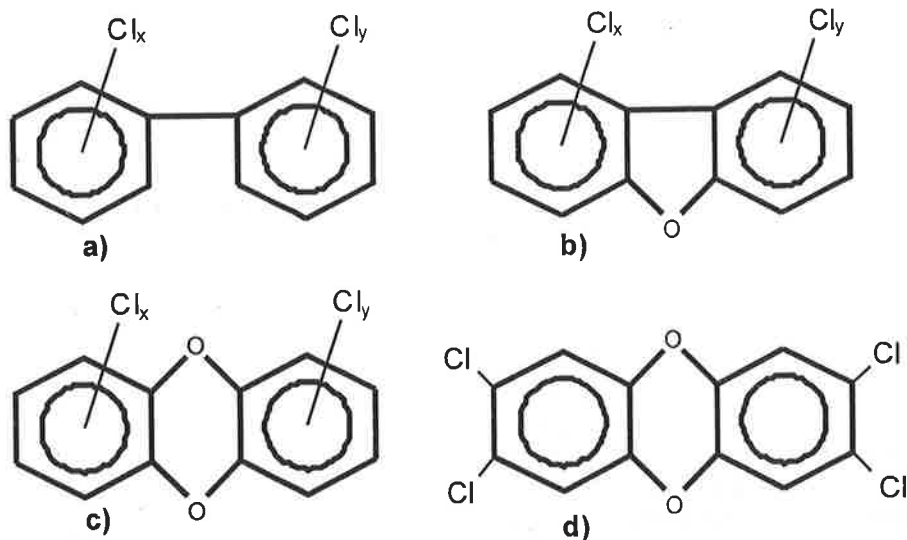
1. Co to są dioksyny?

W roku 2001 Polska podpisała podczas Międzynarodowej Konferencji Pełnomocników Rządów odbywającej się w Sztokholmie Konwencję dotyczącą trwałych zanieczyszczeń organicznych (TZO).

Rygorystyczne ograniczenia w emisji **trwałych związków organicznych (TZO)**, do których zaliczane są **polichlorowane bifenyle**, **polichlorowane dibenzofurany** oraz **polichlorodibenzodioksyny**, nie likwidują wzrostu zagrożenia zatrucia środowiska oraz organizmów tymi związkami.

Dioksyny to potoczna nazwa grupy trwałych organicznych związków organicznych, obejmującej trójpierścieniowe związki aromatyczne o zbliżonych właściwościach chemicznych i fizycznych. Szczególne zagrożenie dla zdrowia człowieka stanowią związki zawierające od 4 do 6 atomów chloru w cząsteczce, a najbardziej toksyczna jest 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioksyna (TCDD).

1.1 Budowa chemiczna



Rys.1. Wzory strukturalne przedstawicieli poszczególnych grup TZO:

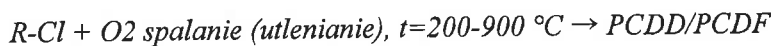
- a) polichlorobifenyle (PCB),
- b) polichlorodibenzofurany (PCDF),
- c) polichlorodibenzodoksyny (PCDD),
- d) 2,3,7,8- tetrachlorodibenzo-p-dioksyna (TCDD) [13].

Budowa strukturalna tzo, związana z obecnością chloru i pierścieni aromatycznych determinuje ich toksyczność. Ponadto posiadają właściwości:

- Lipofilność,
- Niewykrywalność organoleptyczną
- Inhibicja enzymów *in vitro*

1.2 Warunki i sposób powstawania

Dioksyny powstają w każdym procesie termicznym jeżeli w środowisku spalania znajduje się materia organiczna oraz chlor:



Czynniki sprzyjające powstawaniu dioksyn w procesie spalania:

- obecność chloru
- temperatura spalania 200-900 °C
- mały dopływ tlenu
- zawartość wody i niewychładzanie spalin
- w przemyśle – powstawanie *de novo*, przy niespełnieniu warunków odlotu emitowanego

wanych spalin.

Przyczyną wzrostu emisji tych związków w odniesieniu do XX wieku są:

- duże pożary w aglomeracjach miejskich (nowy jork-budynki wtc),
- działania wojenne,
- utylizacja tworzyw sztucznych,
- utylizacja sprzętu elektronicznego

2. Rozprzestrzenianie się dioksyn

2.1 Źródła emisji dioksyn

Działalność przemysłowa (w starych technologiach), w której powstają jako produkt uboczny:

- Produkcja środków ochrony roślin
- Przemysł chemiczny
- Przemysł farmaceutyczny
- Przemysł metalurgiczny
- Przemysł celulozowo-papierniczy
- Przemysł tekstylny i skórzaný
- Recykling plastiku
- Utylizacja odpadów szpitalnych

Źródła przypadkowe:

- Katastrofy przemysłowe
- Pożary lasów
- Spalanie odpadów
- Nielegalny recykling sprzętu komputerowego – znaczący problem ostatnich lat
- Działania wojenne i terrorystyczne

2.2 Miara toksyczności dioksyn

Równoważnik toksyczności próby biologicznej TEQ (toxic equivalent) wylicza się mnożąc stężenie zidentyfikowanej dioksyny w danej próbce przez odpowiadający jej TEF (toxic equivalent factor)

Przyjmuje się, że TEF dla 2,3,7,8 TCDD (tetrachlorodibenzodioksyna) wynosi 1,0

Według obowiązujących norm WHO (1998) za maksymalną dawkę dzienną dioksyn przyjęto 1 pg – TEQ/kg/dzień (0,001 ng-TEQ/kg/dzień)

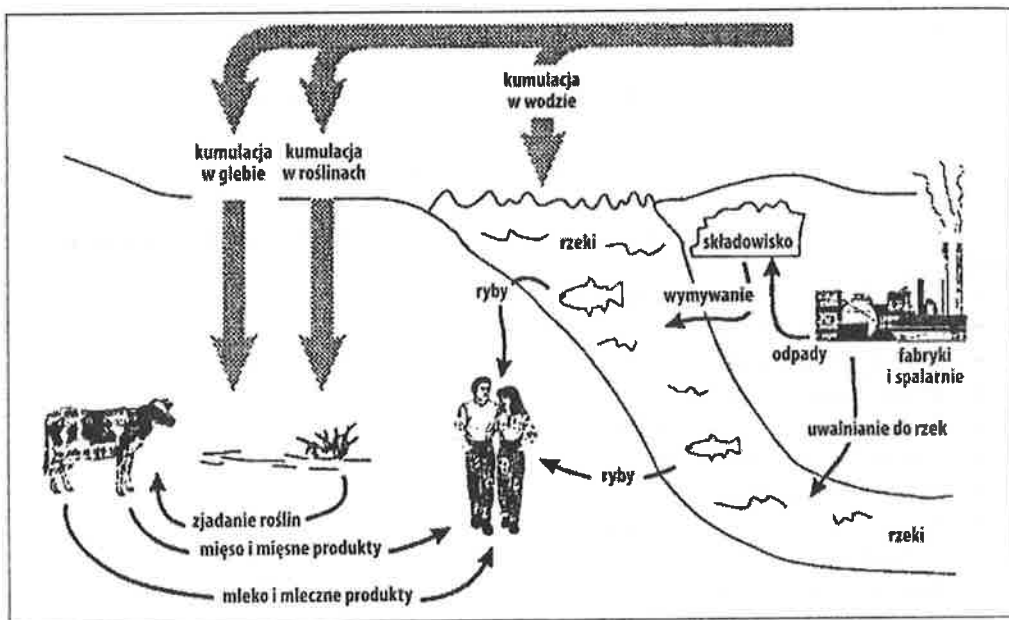
Dawka 4-5 pg może powodować zaburzenia wydzielania progesteronu.

Stężenia dioksyn w środowisku

- Gleba aglomeracji miejskiej - 10-20 ngTEQ/kg
- Gleba nieskażona - 1-5 ngTEQ/kg
- Ścieki - 50 ngTEQ/m³
- Powietrze miejskie (zimą) - 6-8 ngTEQ/m³
- Powietrze nieuprzemysłowione - 0,001 pgTEQ/m³

- Składowiska plastiku – powstawanie pod wpływem promieni słonecznych

2.3 Obieg dioksyn w środowisku



Rys.2. Cyrkulacja dioksyn w środowisku [25].

Drogi wnikania do organizmu:

a) Bezpośrednie:

- Przez drogi oddechowe (z dymami)
- Przez skórę (pyły, zanieczyszczona odzież)
- Przez układ pokarmowy (łańcuch pokarmowy)

b) Pośrednie:

- Przez łożysko
- Przez mleko matki

Wchłanianie drogą oddechową:

Dioksyny są emitowane z gazami oraz zaabsorbowane na pyłach

Stwierdzono, że zawartość dioksyn w powietrzu może wynosić od 0,001 do 65 pg/m³ (w Krakowie 8 pg/m³)

Znaczna część dioksyn do organizmu dostają się drogą oddechową z pyłami i sadzami zawieszonymi w powietrzu

Wchłanianie przez skórę:

Zależy jest od stężenia dioksyn i obecności nośnika ułatwiającego przejście

przez barierę naskórka.

Głównie przez kontakt z pyłami i sadzami oraz smarami i olejami silnikowymi

W ogólnym bilansie drogą tą wchłania się od 0,5 do 2% masy dioksyn

Wchłanianie z przewodu pokarmowego:

- Dioksyny słabo rozpuszczają się w wodzie, dobrze w tłuszczach
- Z wodą pitną w ilości 2 l/doba dostaje się do organizmu 0,2 pg tj. 0,5%
- Zawartość dioksyn w tłuszczach roślinnych (oleje) jest niska i wynosi 0,01-0,1 ng/kg
- Rośliny uprawiane na powietrzu zawierają od 0,6-11 ng/kg suchej masy
- Mleko ludzkie zawiera 25-40 ng-TEQ/kg - z wyliczeń wynika, że niemowlę karmione piersią przyjmuje 35-krotnie większą dawkę od dopuszczalnej dla człowieka dorosłego
- Zawartość dioksyn w tkance ludzkiej zależy od diety i sposobu życia
- Osoby otyłe mają zwiększoną masę dioksyn w organizmie
- Człowiek żyjący w nieskażonym środowisku przyjmuje z pożywieniem 100-200 pg-TEQ co wynosi 1,2-2,5 pg/kg/dzień
- Zalecenia WHO z roku 1998 przyjmują maksymalną tolerowaną dawkę dioksyn jako 1 pg-TEQ/kg/dzień

Kumulacja i eliminacja w środowisku

- Dioksyny są kumulowane w osadach dennych wód.
- Okres połowicznego rozpadu w glebie wynosi średnio 12 lat.
- Eliminacja w środowisku tych związków jest zwiększona pod wpływem UV oraz stwierdzono, że obecność roślin zwiększa ich eliminację z gleby

3. Ryzyko zatrucia

Zawody najbardziej narażone na działanie dioksyn:

- Kominiarze
- Strażacy
- Ratownicy chemiczni
- Pracownicy spalarni
- Pracownicy mający kontakt z olejami silnikowymi i transformatorowymi

Narażenie zwierząt na zatrucie dioksynami:

- Skażenie mieszanek paszowych w toku produkcji – olejem zanieczyszczonym dioksynami (afery kurczakowa)
- Pasze zawierające tran o dużej koncentracji dioksyn
- Hodowla zwierząt w pobliżu wysypisk śmieci i spalarni odpadów jak i w zanieczyszczonych wodach ściekami

gatunek	LD ₅₀ µg/kg m. c.
Świnka morska	1
Szczur samiec	45
Szczur samica	22
Małpa	<70
Królik	115
Mysz	114

Tab. 1. Wrażliwość zwierząt na ostre działanie 2,3,7,8-tcdd po podaniu per os wg Schwetz i wsp. 1973

Kumulacja i eliminacja dioksyn z organizmu:

- Dioksyny są kumulowane w tkance tłuszczowej
- Czas eliminacji jest zależny od metabolizmu organizmu (u człowieka wynosi 7 lat) – jednorazowa dawka TCDD doustna 105 ng u ochotnika (Schlatter 1991). Badania u weteranów wojny wietnamskiej – połowiczny zanik 7,5 roku.
- Zwiększona eliminacja może zachodzić w czasie laktacji
- Wielokrotne przekroczenie dopuszczalnej dawki dioksyn u noworodków karmionych mlekiem matki- kontrowersyjne poglądy
- Stwierdzenie dioksyn w mleku eskimosek przebywających w środowisku nieuprzedmiotowionym (łańcuch pokarmowy)

Stężenie dioksyn w lipidach krwi ludzi

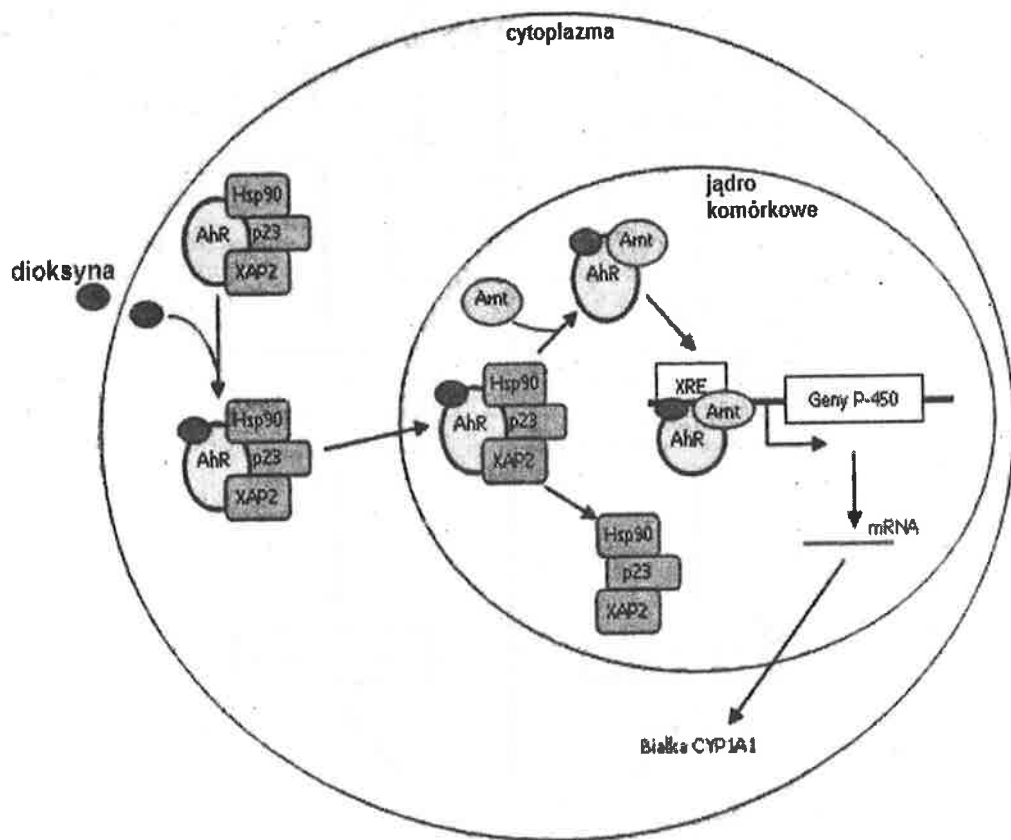
- Awaria w fabryce chemikaliów BASF spowodowała wzrost do 480 ng/kg TCDD w lipidach krwi
- W awarii chemicznej zakładów w Seveso u pracowników stwierdzono 380 ng/kg TCDD w lipidach krwi
- Po 30 latach od zatrucia dioksynami stwierdza się u tych ludzi znaczące podwyższenie stężenia dioksyn w lipidach krwi

4. Mechanizm działania TCDD:

- Dioksyny ze środowiska zewnętrznego przemieszczane są z lipidami osocza krwi do wątroby i magazynującej je tkanki tłuszczowej.
- TCDD łączy się w cytosolu wątroby z receptorem węglowodorów arylowych – AhR (aromatic hydrocarbons)
- Receptor ten wykazuje duże podobieństwo do receptora hormonów sterydowych :

estrogenowych i progesteronowych

- Uaktywniony kompleks dioksyna-receptor (ligand-receptor) przechodzi do jądra
- W jądrze kompleks ligand-receptor łączy się z dioksynoczułym fragmentem DNA (XRE – dioxin response element)
- Dochodzi do stymulacji transkrypcji genu cytochromu P-450 a w efekcie wzmożonej produkcji cytochromów P-450, w tym również cytochromu P-448 (hydroksylazy węglowodorów aromatycznych – AHH)



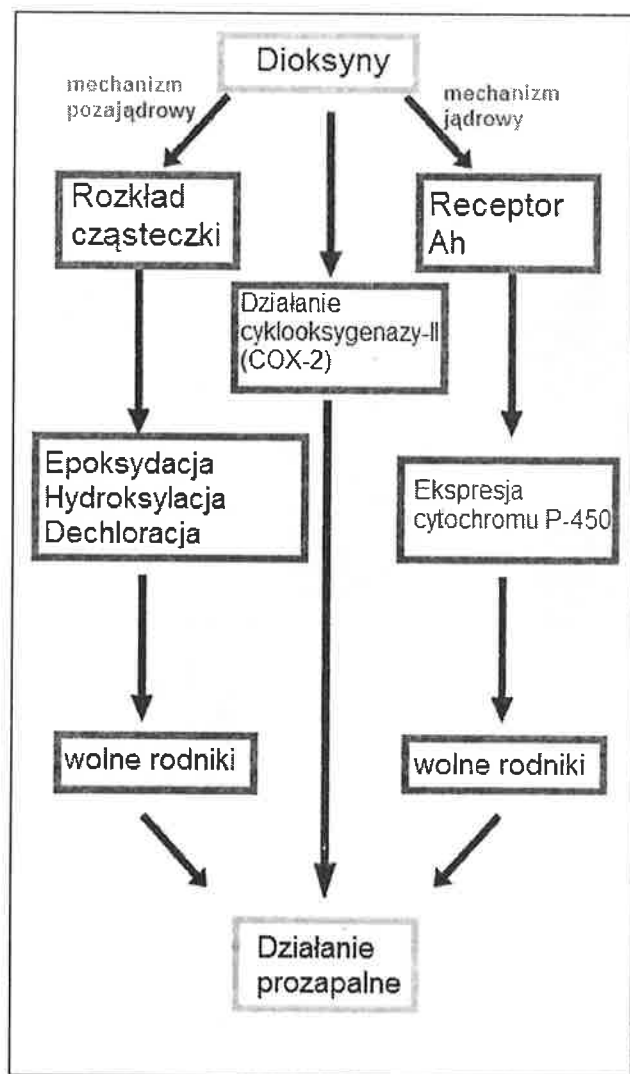
Rys.3. Mechanizm cytoplazmatyczny i jądrowy działania dioksyn [16].

Największe stężenie hydroksylazy AHH występuje w siateczce śródplazmatycznej i bierze udział w przemianie dioksyn przebiegającej w dwóch etapach:

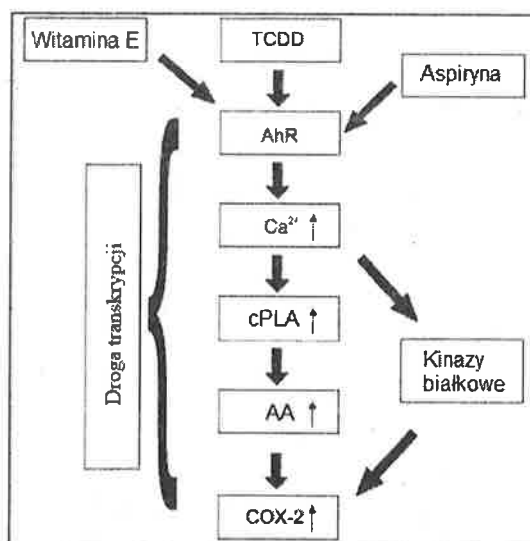
1 fazą jest hydroksylacja dioksyn, katalizowana przez monooksygenazy (cytochromy P-450).

W 2 fazie związki hydroksylowane są sprzęgane z kwasem glukuronowym, metationem lub są etylowane.

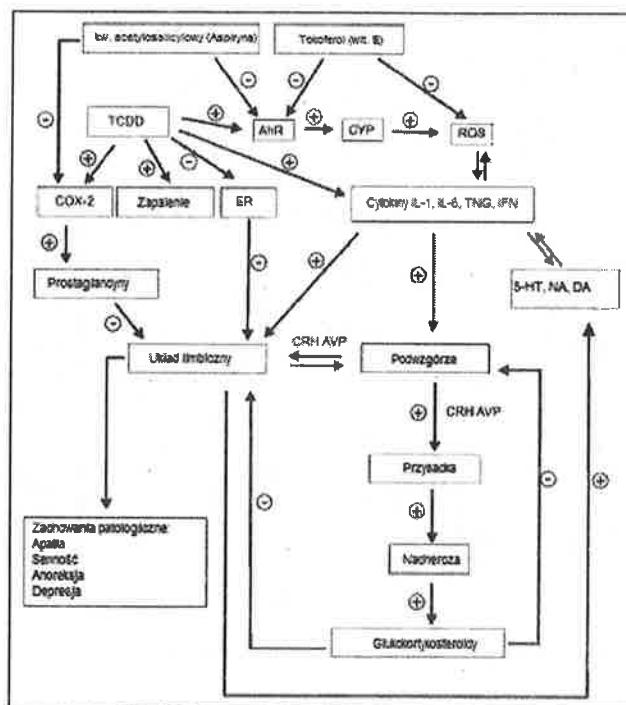
Zyskują powinowactwo do wody i są wydalone z organizmu z żółcią i moczem jako związki mniej aktywne.



Rys.4. Mechanizm działania prozapalnego dioksyn.



Rys.5. Mechanizm prozapalnego działania dioksyn poprzez stymulację COX-2 przez tokoferol i kw. Acetylosalicylowy. TCDD – 2,3,7,8-tetraclorodibenzeno-p-dioksyna. TCDD – 2,3,7,8-tetraclorodibenzeno-p-dioksyna, AhR – receptor węglowodorów arylowych, cPLA – cytozolowa fosfolipaza A2, AA – kw. arachidonowy



Rys.6. Mechanizm działania TCDD, tokoferolu i kw. Acetylosalicylowego i ich rola w rozwoju zachowań patologicznych.

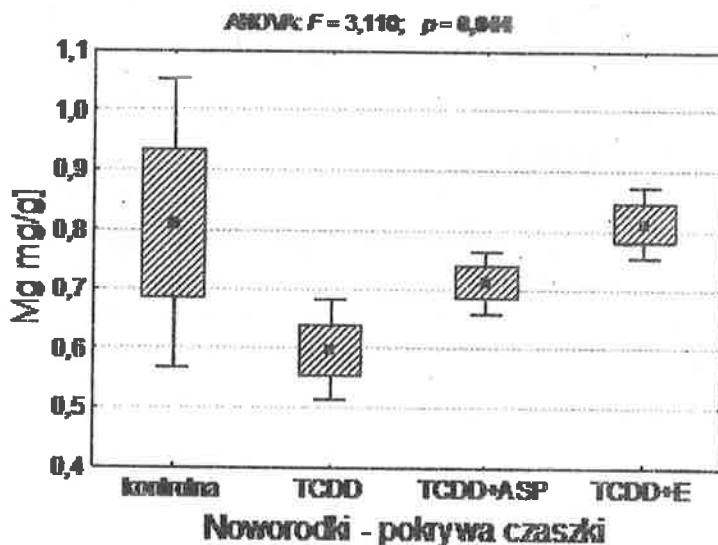
Wczesne objawy zatrucia dioksynami:

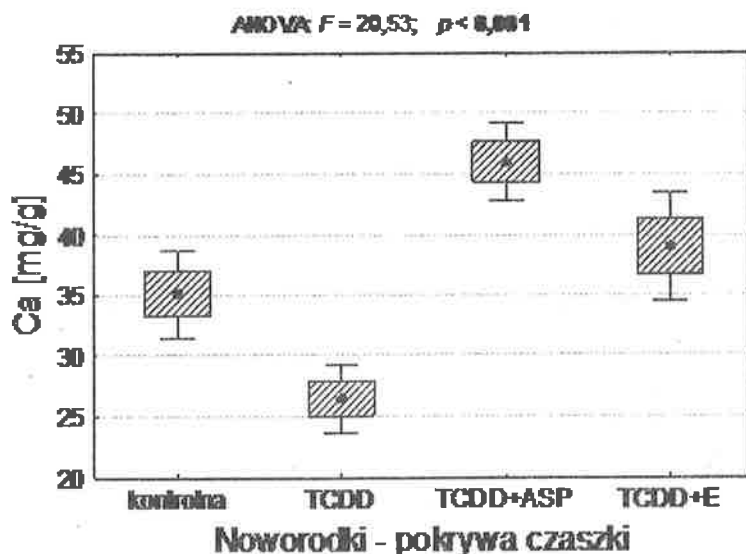
- Zespół chlorakne utrzymujący się przez długi okres.
- Zaburzenia psychiczne (zjawisko depresji i apatii oraz długotrwałe uczucie zmęczenia)
- Wychudzenie, anoreksja
- Wodobrzusze
- Częste i długotrwałe zapalenia górnych dróg oddechowych
- Atypowy przebieg odczynów zapalnych
- Anemia mikrocytarna, niedobarliwa - zaburzenia procesów erytropoezy
- Zwiększona podatność na infekcje – działanie immunosupresyjne (zwiększona śmiertelność młodych niedźwiedzi polarnych)
- Wydłużone czasy krwawienia z przewodu pokarmowego – zaburzenia trombopoezy i syntezy fibrynogenu
- Zaburzenia cyklu płciowego, ronienia, zmniejszona przeżywalność noworodków, zaburzenia rozwojowe osobników młodocianych
- Późne objawy zatrucia dioksynami:
- Działanie embriotoksyczne (poronienia) i teratogenne (rozszczypy podniebienia i kręgosłupa oraz acephalia)
- Działanie karcynogenne – nowotwory różnego typu (szczególnie tkanki łącznej)
- Oddziaływanie na tkanki twarde – zaniki szkliwa w zębach, niedorozwój zębów.

5. Badania własne wpływu dioksyn na organizm zwierząt:

5.1 Noworodki szczurze:

Zmiany w stężeniu Mg i Ca w wybranych tkankach kostnych, w grupach doświadczalnych noworodków szczurzych, których matki poddawane były działaniu dioksyn.





Wyk.1. Porównanie składu pierwiastkowego kości zwierząt traktowanych dioksyną i związkami przeciwzapalnymi. TCDD – dioksyna, ASP – kw. Acetylosalicylowy, E – witamina E (tokoferol) [15].

Otrzymane wyniki dowodzą, że stężenie wapnia i magnezu jest obniżone w przypadku ekspozycji na TCDD, co świadczy o szkodliwym działaniu tej dioksyny na układ kostny. Działanie łagodzące wpływ dioksyn wykazano dla tokoferolu i kw. Acetylosalicylowego.

5.1 Szczury dorosłe:

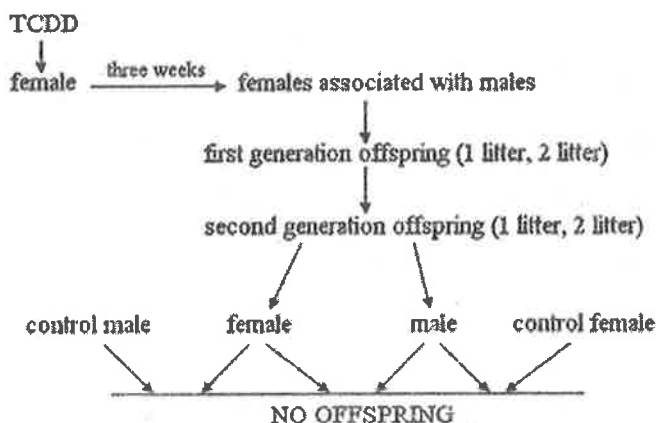


Fig. 1. Schematic diagram showing the rats flow through the study stages.

Rys.8. Schemat obrazujący badane pokolenia szczurów [21].



Fot.1. Porównanie szczurów pochodzących od matek poddanych działaniu dioksyn [10].



Fot.2. Obraz zwyrodnienia tłuszczowego wątroby szczura poddanego działaniu TCDD w ocenie histopatologicznej, powiększenie x400 [3].

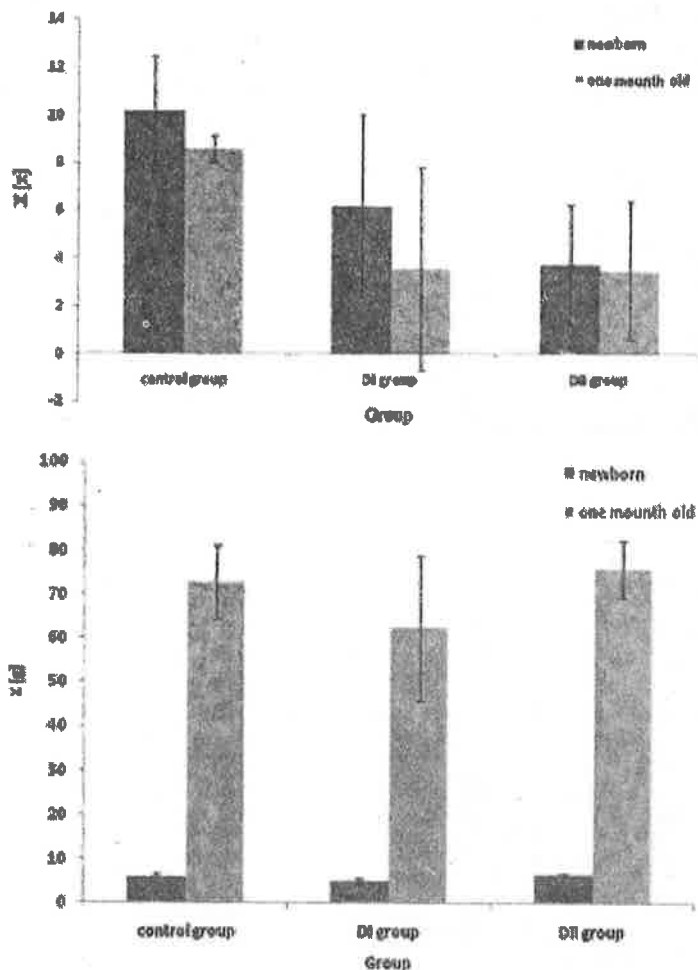
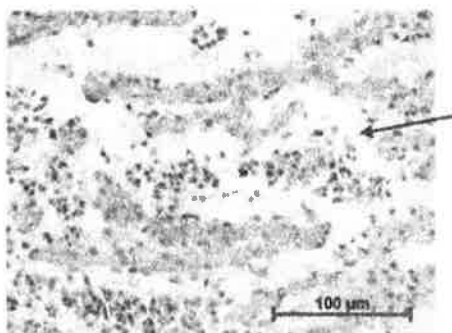


Fig. 2. The effect of TCDD on number (x) and body weight (g) of the newborn and one month old offspring in each comparative group (control, D1 and DII). Abbreviations: X – mean value; (x) – number of offspring rats; (g) – body weight of offspring rats; D_I – 1st generation offspring deriving from females; D_{II} – 2nd generation offspring deriving from females.

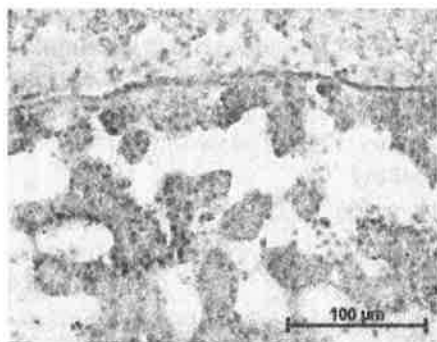
Wyk.1. Wpływ TCDD na nowonarodzone i 1-miesięczne potomstwo szczurze, w zależności od ilości (x) lub masy ciała (g). Grupy:
 DI – 1. pokolenie młodych szczurów pobieranych od matek, którym iniekowano dioksyny w 3. tygodnie przed zajściem w ciążę,
 DII – 2. pokolenie młodych szczurów pochodzących od matek z pokolenia DI [21].

5.1 Zarodki kurze – wpływ dioksyn na ekspresję receptora Ah.



E Wątroba. Szerokie naczynia typu zatokowego (strzałką). Pow. 400x.

Fot.3. Ekspresja receptora AhR oraz stopień rozwoju wątroby 7-dniowych zarodków kurzych w grupie kontrolnej - brak zróżnicowanych warstw [16].



D Wątroba. Pow. 400x.

Fot.4. Ekspresja receptora AhR oraz stopień rozwoju wątroby 7-dniowych zarodków kurzych w grupie iniekowanej roztworem TCDD - silna reakcja pozytywna na obrzeżach narządu, natomiast w części centralnej odczyn ten jest słabszy [16].

5. Skutki działania dioksyn

5.1 Oddziaływanie upośledzające funkcje endokrynne

- Upośledzenie rozwoju i sprawności psychomotorycznej organizmów związane jest z powinowactwem dioksyn do tarczycy.
- Stwierdzono podwyższony poziom TSH, wzrost stężenia T4 oraz stosunku T4/TBG (globuliny wiążącej tyroksynę).
- Stwierdzono u osobników płci żeńskiej zaburzenia cyklu płciowego związane

z zahamowaniem wytwarzania estradiolu (obniżony poziom we krwi) bądź też może przekraczać znacznie stężenie średnie (blok estradiolowy) – zaburzenia owulacji

- Obniżenie poziomu progesteronu (ronienia)
- Obniżenie stężenia testosteronu w surowicy przyczyniające się do zaburzeń w spermatogenezie
- Zmniejszenie metabolizmu kortykosteronu wynikające z uszkodzenia wątroby przejawiające się jego wzrostem w surowicy

5.2 Oddziaływanie na parametry biochemiczne krwi

- Oddziaływanie hepatotoksyczne przyczynia się do wzrostu aktywności mikrosomalnych monooksygenaz, porfirii, hiperlipidemii (wolne kwasy tłuszczowe), hypercholesterolemii, zmniejszenia wydzielania żółci, wzrost stężenia kwasu aminolewulinowego (ALA)
- Wzrost stężenia aminotransferaz (ASPART, ALAT)
- Zmniejszenie stężenia albumin i globulin w surowicy z przesunięciem jakościowym związanym ze wzrostem frakcji alfa i beta globulin - zmniejszenie odporności
- Zmniejszenie syntezy fibrynogenu (obserwowane w odczynie zapalnym)
- Skutki działania dioksyn – oddziaływanie na parametry hematologiczne
- Zmniejszenie liczby erytrocytów, które może być związane z pancytopenią i zmianami hormonów płciowych
- Zmniejszenie objętości erytrocytów
- Zmniejszenie stężenia hemoglobiny
- Zmniejszenie hematokrytu
- Trombopenia
- Zmniejszenie objętości płytek krwi
- Może występować leukopenia
- Zmniejszenie ilości limfocytów

5.3 Zmiany patomorfologiczne

- Zmiany skórne polegające na zmniejszeniu owłosienia, wypryskach, odczynach zapalnych skóry (zespół chloracne)
- Zanik tkanki tłuszczowej podskórnej
- wodniczkowe lub tłuszczowe zwyrodnienie wątroby wyrażające się zmianami degradacyjnymi w siateczce gładkiej hepatocytów, czego konsekwencją jest zmniejszone wydzielanie żółci
- Wodobrzusze
- Wybroczyny podskórne i w przewodzie pokarmowym
- Krwotoki z przewodu pokarmowego
- Atrofia grasicy, węzłów chłonnych i śledziony związana z fagocytozą limfocytów przez histiocyty
- W śledzionie zaobserwowano redukcję limfocytów T w grudek chłonnych

- Występowało obniżenie limfocytów w grudkach chłonnych jelita biodrowego
- Działanie karcynogenne przejawia się wzrostem guzów łagodnych i złośliwych płuca, wątroby, układu limfatycznego, tkanek miękkich i tarczycy

7. Prewencja i leczenie

Leczenie w ośrodku austriackim

Podjęto próby terapii u ludzi zatrutych dioksynami stosując:

- Na skórę tretinoin (Retin A Cream)
- Podjęto próbę zastosowania olestry
- Stosowano środki antydepresyjne (paroxetin: Seroxat)
- Leczenie przeciwzapalne dużymi dawkami metylprednisolonu 1 mg/kg m. c./dzień terapia wg. Geusau A. Z Univ. Vienn przy poziomie TCDD u pacjentów 26-144 pg/g lipidów krwi

Prewencja przed skażeniem dioksynami

- Wprowadzenie technologii przemysłowych ograniczających powstawanie dioksyn jako produktów ubocznych
- Nowoczesne metody utylizacji i recyklingu tworzyw sztucznych
- Tworzenie pasów ochronnych wokół ciągów komunikacyjnych i zakładów przemysłowych z równoczesnym ograniczeniem na tych terenach produkcji rolniczej
- Monitorowanie stężenia dioksyn w paszach oraz w żywności
- Ograniczanie spożywania produktów mogących mieć wyższe stężenie dioksyn
- Popularyzacja problemów zagrożenia – strony internetowe

8. Przepisy krajowe uwzględniające wymogi unijne dotyczące gospodarki odpadami medycznymi

- Dyrektywa Rady 75/442/EEC z dnia 15 lipca 1975r. W sprawie odpadów 1991r. w ze zmianami 91/156/EEC I 96/350/EC ogłoszonymi 24 maja 1996r. oraz Dyrektywa Rady 91/689/EEC z dnia 12 grudnia 1991r. w sprawie odpadów niebezpiecznych.
- Rozporządzenie Ministra Gospodarki z dnia 21 października 1998r. w sprawie szczegółowych zasad usuwania, wykorzystywania i unieszkodliwiania odpadów medycznych (Dz. U. Nr 145, poz. 942; ze zm.: z 2001r. Nr 22, poz. 251).
- Rozporządzenie Ministra Środowiska z 27 września 2001r. w sprawie katalogu odpadów (Dz. U. Nr. 112, poz. 1206).
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2002 r. w sprawie rodzajów odpadów medycznych i weterynaryjnych, których poddawanie odzyskowi jest zakazane (Dz. U. z 2003 r. Nr 8, poz. 103).
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2002 r. w sprawie dopuszczalnych sposobów i warunków unieszkodliwiania odpadów medycznych i weterynaryjnych (Dz. U. z 2003r. Nr 8, poz. 104).
- Uchwała Nr 219 Rady Ministrów z dnia 29 października 2002r. w sprawie krajowej

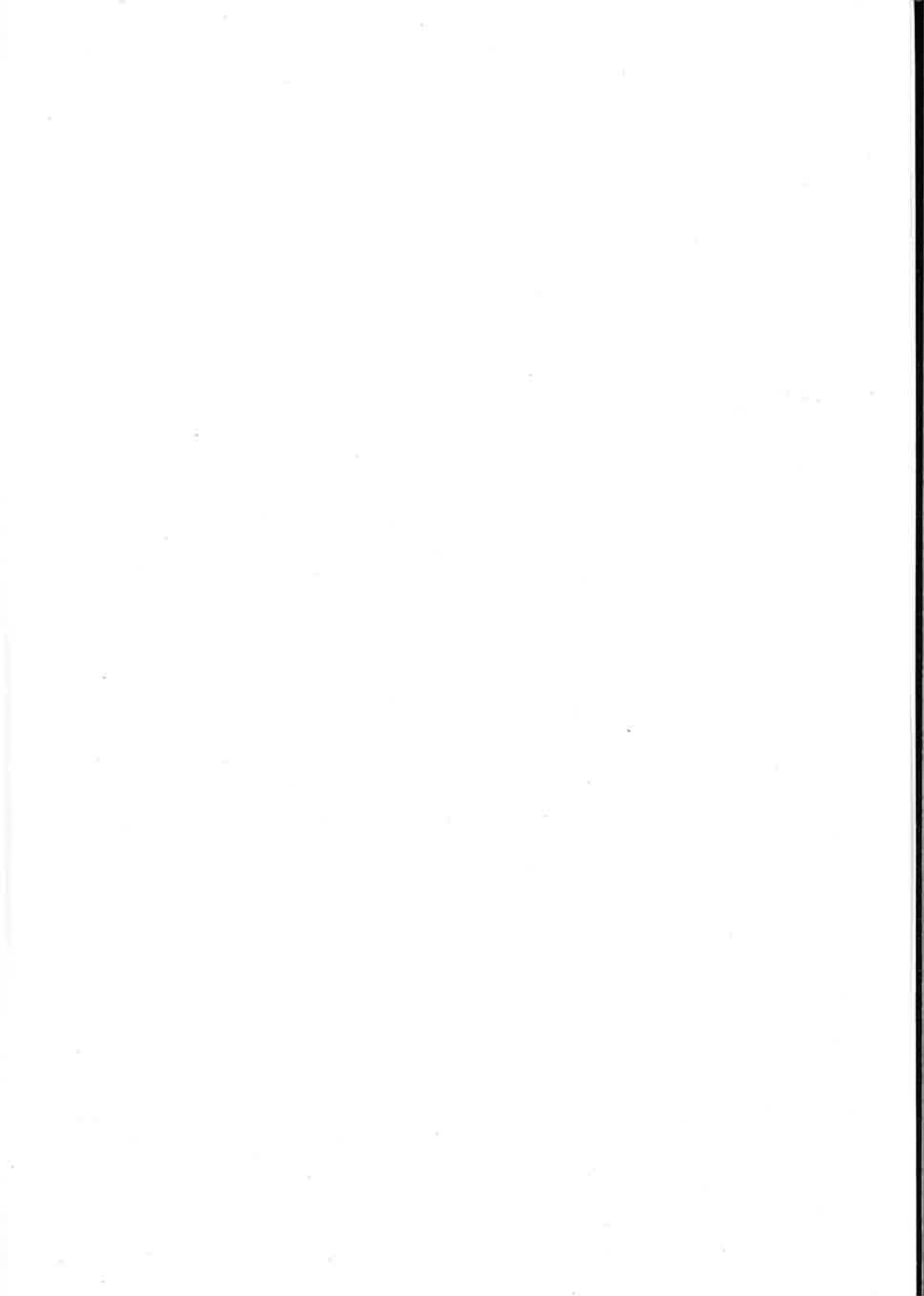
wego planu gospodarki odpadami (Mon. Pol. z 2003r. Nr 11, poz. 159).

- Ustawa z dnia 27 kwietnia 2001r. o odpadach (Dz. U. Nr 62, poz. 628; ze zm. : z 2002r. Nr 41, poz. 365, Nr 113, poz. 984, Nr 199, poz. 1671; z 2003r. Nr 7, poz. 78).
- Ustawa z dnia 27 lipca 2001r. o wprowadzeniu ustawy – Prawo ochrony środowiska, ustawy o odpadach oraz o zmianie niektórych ustaw (Dz. U. Nr 100, poz. 1085 ze zm.).
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2002r. w sprawie postępowania ze zwłokami i szczątkami ludzkimi (Dz. U. 2001, Nr 153, poz. 1783.
- Ministerstwo Zdrowia, Koordynator ds. Organizacji Systemu Jakości w Laboratoriach Diagnostycznych, Wytyczne dla medycznych laboratoriów diagnostycznych obowiązujące przy ubieganiu się o akredytację, Wymogi, normy, zalecenia dotyczące budowy systemu jakości, Warszawa, listopad 2001 r.

Piśmiennictwo

1. Całkosiński I., Zasadowski A., Rosińczuk-Tonderys J., Bazan J.: Konsekwencje zdrowotne wynikające z zanieczyszczenia środowiska dioksynami. *Szkice Humanist.* 2012, T.12 (3): 103-112
2. Całkosiński I., Borodulin-Nadzieja L., Stańda M., Wasilewska U., Cegielski M.: Wpływ jednorazowej dawki TCDD na poziom estrogenów i reprodukcję u szczurów. *Med. Wet.* 2003, 59, 536-538
3. Całkosiński I., Borodulin-Nadzieja L., Wasilewska U., Stańda M., Majda J., Cegielski M., Dzięgiel P.: Wpływ dioksyn na procesy rozrodcze u szczurów w badaniach in vivo. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2004; 13 (6), 885-890
4. Całkosiński I., Borodulin-Nadzieja L., Wasilewska U., Stańda M., Pietraszkiewicz T.: Badania eksperymentalne wybranych efektów toksyczności dioksyn. [XIII Międzynarodowej Konferencji Naukowej. Legnica, 4-5 czerwca 2004]; red. nauk. Zbigniew Rudkowski; Legnica: Fundacja na Rzecz Dzieci Zagłębia Miedziowego, 2004; s.62-63
5. Całkosiński I., Dobrzyński M., Cegielski M., Sieja A., Całkosińska M.: Wielokierunkowe działanie 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioksyny (TCDD) na organizm ze szczególnym uwzględnieniem zmian w uzębieniu. *Post. Hig. Med. Dosw.* 2006, 60, 237-240
6. Całkosiński I., Gamian A., Dobrzyński M.: Dioksyny jako aktualne zagrożenie środowiskowe wynikające z postępu cywilizacyjnego. [W:] *Katastrofy naturalne i cywilizacyjne: zagrożenia podczas imprez masowych*; pod red. Mariana Żubera; ISBN 978-83-87384-14-2; Wrocław: Wyższa Szkoła Oficerska Wojsk Lądowych im. gen. T. Kościuszki, 2008; s. 383-389
7. Całkosiński I., Gamian A., Dobrzyński M.: Możliwości prewencyjnego zastosowania tokoferolu w zatruciach dioksynami. [W:] *Katastrofy naturalne i cywilizacyjne: zagrożenia i wyzwania dla bezpieczeństwa. T.2*; pod red. Mariana Żubera; ISBN 978-83-87384-23-4; Wrocław : Wyższa Szkoła Oficerska Wojsk Lądowych im. gen. T. Kościuszki, 2009; s. 275-284
8. Całkosiński I., Rosińczuk-Tonderys J., Gamian A., Chrószcz A.: Zmiany skórne i metaboliczne organizmu w zatruciu dioksynami. *Katastrofy naturalne i cywilizacyjne: różne oblicza bezpieczeństwa. Wyższa Szkoła Oficerska Wojsk Lądowych im. Gen. T. Kościuszki* 2010; s.355-368
9. Całkosiński I., Rosińczuk-Tonderys J., Szopa M., Dobrzyński M., Gamian A.: Zastosowanie wysokich dawek tokoferolu w prewencji i potencjalizacji działania dioksyn w doświadczalnym zapaleniu. *Post. Hig. Med. Dosw.* 2011, 65, 143-157
10. Całkosiński I., Stańda M., Borodulin-Nadzieja L., Wasilewska U., Majda J., Cegielski M., Dzięgiel P., Woźniak W.: Wpływ 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioksyny (TCDD) na strukturę narządów miękkich oraz na stężenie cholesterolu i estradiolu u szczurów. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2005, 14, 211-215
11. Całkosiński I., Wasilewska U., Borodulin-Nadzieja L., Cegielski M., Dzięgiel P., Stańda M., Majda J.: Wpływ 2,3,7,8-tetrachlorodibenzop-dioksyny (TCDD) na czynność i strukturę jajników oraz jąder potomstwa u szczurów. *Med. Wet.*, 2004,

- 60, 1218–122
12. Całkosiński I.: Przebieg doświadczalnego zapalenia opłucnej po stosowaniu nitrogranulogenu (NTG) i 2,3,7,8- tetrachlorodibenzo-p-dioksyny (TCDD). Rozprawa habilitacyjna. Akademia Medyczna we Wrocławiu, Wrocław 2005
 13. Całkosiński I.: Wpływ tokoferolu na diagnostyczne wskaźniki odczynu zapalnego u szczurów poddanych działaniu dioksyny. Rozprawa habilitacyjna. Akademia Medyczna we Wrocławiu, Wrocław 2008
 14. Dobrzyński M., Całkosiński I., Przywitowska I., Kobierska-Brzoza J., Czajczyńska-Waszkiewicz A., Sołtan E., Parulska O.: Effects of Dioxins in Environmental Pollution on Development of Tooth Disorders. *Pol. J. Environ. Stud.* 2009, 18, 319-323
 15. Dobrzyński M.: Wpływ tokoferolu i kwasu acetylosalicylowego na strukturę narządu zębowego u potomstwa samic szczurów poddanych działaniu 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioksyny (TCDD). Rozprawa doktorska. Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław 2012
 16. Gostomska K.: Badania nad wpływem wybranych środków farmakologicznych na ekspresję receptora AhR w różnych stadiach rozwoju zarodka kurzego poddanego działaniu dioksyn. Praca magisterska. Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu. 2014
 17. Grochowalski A.: Dioksyny. V Międzynarodowa Konferencja: Dioksyny w Przemśle i Środowisku, Kraków, 2001; 1–38
 18. Kaziów A.: Wiedza na temat dioksyn w środowisku naukowym, Praca magisterska, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, 2015
 19. Kędzior M., Seredyński R., Godzik U., Tomczyk D., Gutowicz J., Terlecka T., Całkosiński T., Terlecki G.: Inhibition of cathepsin B activity by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Environ.Sci.Pollut.Res.* 2015 Vol.22 no.1; s.733-737
 20. Ostrowska A.: Wpływ 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioksyny oraz innych substancji na ekspresję czynnika NFκB oraz proces glikacji podczas rozwoju embrionalnego zarodka kurzego. Praca magisterska. Uniwersytet Wrocławski, 2014
 21. Rosińczuk J., Całkosiński I., „Assesment of physical traits of rat offspring derived from mothers exposed to dioxin”, 2015, *Environmental Toxicology and Pharmacology* 40, 575-580
 22. Rosińczuk J., Całkosiński I., „Effect of tocopherol and acetylsalicylic acid on the biochemical indices of blood in dioxin-exposed rats”, 2015, *Environmental Toxicology and Pharmacology* 40, I-II
 23. Rosińczuk J., Dymarek R., Całkosiński I., „Histopathological, Ultrastructural and Immunohistochemical Assessment of Hippocampus Structures of Rats Exposed to TCDD and High Doses of Tocopherol and Acetylsalicylic Acid” 2015, *Bio-Med Research International*
 24. Tanty M.: Wykształcenie i miejsce zamieszkania, a wiedza na temat zagrożeń będących skutkiem działania dioksyn, Praca magisterska, Uniwersytet Medyczny We Wrocławiu, 2015
 25. Wasiela T, Tam I, Tarkowski S, Krajewski J. Dioksyny – środowiskowe zagrożenia zdrowia. Ofcyna Wydawnicza IMP, Łódź; 1999.



SPIS TREŚCI

1. *Dr Olaf Gubrynowicz, Dr hab. Katarzyna Małolepsza-Jarmołowska*
Prof. dr hab. n. farm. Aleksander A. Kubis - Wspomnienie 7
2. *Prof. dr hab. Anna Wiela-Hojeńska, Dr Łukasz Łapiński*
(NIE) doceniany problem powikłań polekowych 13
3. *Prof. dr hab. Adam Matkowski*
Ziołowe nowości Farmakopei – o wschodnioazjatyckich roślinach
leczniczych w monografiach PhEur 19
4. *Dr Barbara Figura*
Wybrane problemy w lekach recepturowych do użytku zewnętrznego 43
5. *Dr hab. Ireneusz Całkosiński prof. nadzw.*
Biologiczne skutki działania dioksyn 51