

# **Badania i Rozwój Młodych Naukowców w Polsce**

## **Nauki medyczne i nauki o zdrowiu**

Medycyna i farmacja



[www.mlodzinaukowcy.com](http://www.mlodzinaukowcy.com)

Poznań 2020

**Redakcja naukowa**

dr Jędrzej Nyćkowiak

dr hab. Jacek Leśny, prof. UPWR

**Wydawca**

Młodzi Naukowcy

[www.mlodzinaukowcy.com](http://www.mlodzinaukowcy.com)

[wydawnictwo@mlodzinaukowcy.com](mailto:wydawnictwo@mlodzinaukowcy.com)

**ISBN (całość 978-83-66392-59-5)**

**ISBN (wydanie online 978-83-66743-06-9)**

**ISBN (wydanie drukowane 978-83-66743-07-6)**

Ilość znaków w książce: 553 tys.

Ilość arkuszy wydawniczych: 13,8

Data wydania: wrzesień 2020

Niniejsza pozycja jest monografią naukową. Jej rozdziały zostały wydrukowane zgodnie z przesłanymi tekstami po ich zaakceptowaniu przez recenzentów. Odpowiedzialność za zgodne z prawem wykorzystanie użytych materiałów ponoszą autorzy poszczególnych rozdziałów.

## Spis treści

<b>1. Jaskra jako działanie niepożądane leków</b>	<b>7</b>
<i>Gabriela Bielecka-Papierz, Aleksandra Dymek, Małgorzata Łopatyńska-Mazurek, Ewa Poleszak</i>	
<b>2. Leki wywołujące dysfunkcje narządu wzroku</b>	<b>12</b>
<i>Gabriela Bielecka – Papierz, Aleksandra Dymek, Małgorzata Łopatyńska – Mazurek</i>	
<b>3. Peptyd związany z genem kalcytoniny (CGRP) jako cel molekularny dla nowych leków przeciwmigrenowych</b>	<b>17</b>
<i>Paulina Bieniek, Magdalena Burat, Aleksandra Modrzewska, Ewa Kędzierska, Ewa Gibuła-Tarłowska</i>	
<b>4. Ogromne jednowarstwowe liposomy jako układ modelowy do badania oddziaływania leków z błonami lipidowymi</b>	<b>24</b>
<i>Błaszczuk Maria, Palko-Łabuz Anna, Środa-Pomianek Kamila, Wesołowska Olga</i>	
<b>5. Oddziaływanie neobawaizoflawnonu z modelowymi błonami lipidowymi oraz wpływ na komórki nowotworowe</b>	<b>31</b>
<i>Błaszczuk Maria, Palko-Łabuz Anna, Wesołowska Olga</i>	
<b>6. Olicerodyna – przełom wśród opioidowych leków przeciwbólowych</b>	<b>37</b>
<i>Burat Magdalena, Bieniek Paulina, Modrzewska Aleksandra, Gibuła-Tarłowska Ewa, Kędzierska Ewa</i>	
<b>7. Zastosowanie witaminy A w leczeniu trądziku pospolitego</b>	<b>43</b>
<i>Głaz Patrycja, Wojciechowska Karolina, Straszak Dominik, Widelska Gabriela, Pawlicka Magda, Rosińska Agata</i>	
<b>8. Antybiotykoterapia: fizykochemiczne, biologiczne oraz farmakologiczne aspekty tetracyklin</b>	<b>48</b>
<i>Gryma-Kowalik Jolanta, Pożycka Jadwiga, Szkudlarek Agnieszka, Rogóż Wojciech, Maciążek-Jurczyk Małgorzata</i>	
<b>9. Aktywność biologiczna kurkuminy i jej potencjalne zastosowanie w leczeniu otyłości</b>	<b>54</b>
<i>Jedut Paulina, Niedźwiedz Iwona</i>	
<b>10. Cukrzyca – rys historyczny oraz przegląd nieinsulinowych leków przeciwcukrzycowych</b>	<b>59</b>
<i>Krzewicka-Romaniuk Ewa, Siedlecka Dagna, Micał Wojciech, Romaniuk Artur</i>	
<b>11. Charakterystyka poszczególnych grup leków hipolipemizujących – przegląd literatury</b>	<b>65</b>
<i>Krzewicka-Romaniuk Ewa, Siedlecka Dagna, Romaniuk Artur</i>	
<b>12. Toksykologiczny profil nowych syntetycznych agonistów receptora kannabinoidowego</b>	<b>71</b>
<i>Kurach Łukasz, Maciąg Monika, Wronikowska Olga, Zykubek Maria, Chłopaś – Konowatek Agnieszka, Budzyńska Barbara, Boguszewska – Czubara Anna</i>	
<b>13. Farmakoterapia chorób serca</b>	<b>77</b>
<i>Maciąg Monika, Wronikowska Olga, Kurach Łukasz, Zykubek Maria, Płazińska Anita</i>	
<b>14. Leczenie i postępowanie w depresji</b>	<b>83</b>
<i>Maciąg Monika, Kurach Łukasz, Wronikowska Olga, Zykubek Maria, Archęta Aneta</i>	

<b>15. Charakterystyka substancji czynnych o właściwościach fotouczulających występujących w roślinach</b>	<b>89</b>
<i>Pielorz Damian, Ilona Gęsikowska, Jacek Drobnik, Grażyna Janikowska</i>	
<b>16. Wybrane rośliny i ich surowce stosowane w schorzeniach skóry</b>	<b>97</b>
<i>Pielorz Damian, Ilona Gęsikowska, Marta Wiejak, Kacper Grzywnowicz, Grażyna Janikowska</i>	
<b>17. Apiterapia – przegląd literaturowy</b>	<b>104</b>
<i>Anna Ploch-Jankowska, Danuta Pentak</i>	
<b>18. Cyklosporyna A – kontrolowana immunosupresja, czy niepożądana nefrotoksyczność?</b>	<b>110</b>
<i>Kacper Przykaza</i>	
<b>19. Farmakoterapia niewydolności serca</b>	<b>116</b>
<i>Straszak Dominik, Głaz Patrycja, Wojciechowska Karolina, Widelska Gabriela, Chodun Wiktoria, Rosińska Agata, Tabin Mateusz</i>	
<b>20. Anksjolityczne właściwości związków kumarynowych</b>	<b>122</b>
<i>Jarosław Widelski, Gabriela Widelska, Dominik Straszak, Wiktoria Chodun, Adrianna Skiba</i>	
<b>21. Naturalne anksjolityki</b>	<b>128</b>
<i>Jarosław Widelski, Gabriela Widelska, Dominik Straszak, Wiktoria Chodun, Adrianna Skiba</i>	
<b>22. Zastosowanie kwasu alfa-liponowego w leczeniu męskiej niepłodności</b>	<b>134</b>
<i>Magdalena Zawiślak, Marcin Zaniuk, Patrycja Gierszon, Tomasz Krysa, Patryk Zimnicki</i>	
<b>23. Nowe wyzwanie medycyny- zaburzenia psychiczne po zażyciu nowych substancji psychoaktywnych</b>	<b>139</b>
<i>Maria Zykubek, Łukasz Kurach, Monika Maciąg, Olga Wronikowska</i>	
<b>24. Nowe substancje psychoaktywne: wielki powrót opioidów</b>	<b>146</b>
<i>Maria Zykubek, Łukasz Kurach, Monika Maciąg, Olga Wronikowska</i>	

Przedmowa

Szanowni Państwo, wydawnictwo „Młodzi Naukowcy” oddaje do rąk czytelnika kolekcję trzynastu monografii naukowych dotyczących szerokiego spektrum nauk. Znajdują się tutaj pozycje dotyczące nauk przyrodniczych, nauk medycznych i nauk o zdrowiu, szeroko pojętych nauk humanistycznych i społecznych oraz nauk technicznych i inżynierskich.

W prezentowanych monografiach poruszany jest bardzo szeroki przekrój zagadnień, jednak każda z osobna składa się z kilkunastu rozdziałów, spójnych tematycznie, dających jednocześnie bardzo dobry przegląd tematyki naukowej jaką zajmują się studenci studiów doktoranckich lub ich najmłodsi absolwenci, którzy uzyskali już stopień doktora.

Czytelnikom życzymy wielu przemyśleń związanych z tematyką zaprezentowanych prac. Uważamy, że doktoranci i młodzi badacze z pasją i bardzo profesjonalnie podchodzą do swojej pracy, a doświadczenie jakie nabierają publikując prace w monografiach wydawnictwa „Młodzi Naukowcy”, pozwoli im udoskonalać swój warsztat pracy. Dzięki temu, z pewnością wielu autorów niniejszych prac, z czasem zaczną publikować prace naukowe w prestiżowych czasopismach. Przyczyni się to zarówno do rozwoju nauki, jak i każdego autora, budując jego potencjał naukowy i osobisty.

*Redakcja*



## 1. Jaskra jako działanie niepożądane leków

Glaucoma as a side effect of drugs

Gabriela Bielecka-Papierz<sup>(1)</sup>, Aleksandra Dymek<sup>(2)</sup>, Małgorzata Łopatyńska-Mazurek<sup>(3)</sup>, Ewa Poleszak<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup>Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej i Społecznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(2)</sup>Katedra i Zakład Farmakognozji z Pracownią Roślin Leczniczych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(3)</sup>Katedra i Zakład Farmakologii z Farmakodynamiką, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: prof. dr hab. n. farm. Ewa Poleszak

Gabriela Bielecka – Papierz: gabriela.bielecka@gmail.com

Słowa kluczowe: polekowe uszkodzenie wzroku, neuropatia nerwu wzrokowego, jaskra

### Streszczenie

Jaskra to zespół chorób z towarzyszącym podniesionym ciśnieniem śródgałkowym, która nieleczona prowadzi do uszkodzenia nerwu wzrokowego i ślepoty. Dzielimy ją na dwie duże grupy – otwartego i zamkniętego kąta przesączania. Jaskra otwartego kąta zazwyczaj przebiega skąpoobjawowo, pacjent często o chorobie dowiaduje się, gdy ubytek pola widzenia jest znaczący. Jaskra zamykającego się kąta występuje rzadziej, a jej przebieg jest bardziej dramatyczny dla pacjenta ze względu na towarzyszące atakowi silne dolegliwości bólowe. Obie postaci choroby mogą być wywołane przez leki jako postaci wtórne. Glikokortykosteroidy to leki powszechnie stosowane w wielu schorzeniach, w tym w chorobach na podłożu alergicznym (np. astma, alergiczny nieżyt nosa), chorobach zapalnych jelit czy chorobach zapalnych układu ruchu. Ich długotrwałe stosowanie może prowadzić do rozwoju wtórnej jaskry otwartego kąta. Część leków u osób podatnych może wywołać także atak jaskry zamkniętego kąta. Takie substancje należą do leków typowo cholinolitycznych (np. atropina, tropikamid), ale są to także leki z komponentą cholinolityczną, jak np. substancje przeciwdepresyjne czy leki stosowane w chorobie refluksowej. Atak jaskry zamkniętego kąta mogą wywołać substancje sympatykomimetyczne, np. leki na nieżyt nosa - popularne spreje donosowe zawierające ksylometazolinę i oksymetazolinę czy doustnie stosowana pseudofedryna. Należy zwiększyć świadomość występowania tego typu działań niepożądanych, zarówno wśród pracowników medycznych, jak i pacjentów.

### 1. Wstęp

Narząd wzroku jest nam niezbędny do prawidłowego funkcjonowania w przestrzeni i w społeczeństwie. Jego upośledzenie nawet w niewielkim stopniu utrudnia czynności wykonywane przez człowieka każdego dnia, począwszy od poruszania się, przez pracę i naukę, po uprawianie sportu, opiekę nad rodziną, higienę. Z wartości jaką jest niczym nie upośledzone widzenie zdajemy sobie zazwyczaj sprawę w przypadku, gdy w z różnych powodów zostaje ono zaburzone. Prócz stanów chorobowych i mechanicznych uszkodzeń narząd wzroku uszkodzić mogą w różnym stopniu także leki, często również te powszechnie stosowane. Wiedza ta jest mało znana, jednakże ważna w szczególności w praktyce lekarza okulisty, lekarza podstawowej opieki zdrowotnej oraz farmaceuty, który często jest pierwszą osobą do której zwraca się pacjent u którego wystąpiło łagodniejsze okulistyczne działanie niepożądane leku. Jednym z najpoważniejszych okulistycznych działań niepożądanych leków jest podwyższenie ciśnienia śródgałkowego, a co za tym idzie wywołanie wtórnej polekowej postaci jaskry.

### 2. Opis zagadnienia

Jaskra jest grupą schorzeń narządu wzroku o zróżnicowanej etiologii, która charakteryzuje się postępującym pogorszeniem widzenia, a w konsekwencji nieleczona może prowadzić do utraty wzroku. Niezależnie od pierwotnej przyczyny w jaskrze dochodzi do zwiększenia ciśnienia śródgałkowego (prawidłowe wartości to 10-21 mm Hg), w wyniku utrudnionego odpływu cieczy

wodnistej z oka do naczyń żylnych. Prowadzi to do uszkodzenia komórek zwojowych siatkówki i nerwu wzrokowego. Charakterystycznym objawem jaskry jest zawężające się pole widzenia. W zależności od typu jaskry objawy występują nagle lub stopniowo. W jaskrze otwartego kąta, gdzie kąt przesączania pozostaje otwarty, beleczkowanie przez które przemieszcza się ciecz wodnista z różnych przyczyn ulega całkowitemu lub częściowemu zatkaniu. Objawy chorobowe w tej grupie jaskry narastają powoli, pacjent przez dłuższy okres może być nieświadomy postępującej choroby, a w momencie diagnozy ubytek pola widzenia może być znaczny (Jonas i in. 2017). Okulista stwierdza zmiany w obrębie tarczy nerwu wzrokowego, podwyższenie ciśnienia śródgałkowego oraz ubytki w widzeniu (Kamińska 2019). W jaskrze zamkniętego kąta dochodzi do zablokowania lub zwężenia kąta przesączania z zachowaniem drożnego beleczkowania. Objawy w tej grupie jaskry są nagłe i nasilone. Występuje silny ból oka (jedno z najsilniejszych odczuć bólowych, których może doświadczyć człowiek), silne jego zaczerwienienie, zaburzenie widzenia, a nawet nudności i wymioty (Jonas i in. 2017; Kamińska 2019). W badaniu okulistycznym zauważa się podwyższenie ciśnienia śródgałkowego powyżej 50 mm Hg, zamknięty kąt przesączania, rozszerzoną, niereaktywną źrenicę, przekrwienie spojówek, płytką komorę przednią oka, a także obrzęk rogówki (Kamińska 2019). Ocenia się, iż jaskra jest przyczyną ślepoty u około 5-6% wszystkich niewidzących osób. Przepuszcza się, iż w 2040 r. na jaskrę będzie chorowało aż 112 milionów osób (Jonas i in. 2017). Głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia jaskry otwartego kąta jest wiek powyżej 40. roku życia – ryzyko zachorowania wynosi 1%, natomiast po 70. roku życia ryzyko to wzrasta do 3%. Jeśli jaskra występowała u członków rodziny, to ryzyko jej wystąpienia może wzrosnąć kilkukrotnie. Czynnikiem ryzyka wystąpienia jaskry są także choroby narządu wzroku, w tym krótkowzroczność czy występowanie krwotoczków na tarczy nerwu wzrokowego. Co więcej, innymi czynnikami obciążającymi są zmiany patologiczne w naczyniach krwionośnych w przebiegu, np. nadciśnienia tętniczego, migren, cukrzyca czy zaburzeń krążenia obwodowego. Jaskra zamkniętego kąta występuje częściej u kobiet powyżej 40 r.ż. i u osób ze specyficzną budową oka – z płytką komorą przednią, co warunkuje wąski kąt przesączania, i z grubszą soczewką oraz u pacjentów z nadwzrocznością. Jaskra częściej występuje u osób pochodzenia azjatyckiego, u Eskimosów i Hiszpanów (Jonas i in. 2017; Kamińska 2019).

### **3. Przegląd literatury**

Lekami, które mają zastosowanie w medycynie są glikokortykosteroidy (GKS). Wykorzystywane są w leczeniu stanów alergicznych, astmy, w chorobach dermatologicznych, ale także w chorobach zapalnych jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna, nieswoiste zapalenie jelit) czy reumatycznych (reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty). Stosowane są także w onkologii i okulistyce (Langwiński i Kleinrok 2008). Glikokortykosteroidy mogą prowadzić do cięższych działań niepożądanych – wywołują posteroïdowe zwyczajki ciśnienia śródgałkowego oraz zaćmę. Długotrwałe ich stosowanie prowadzi do zmian w strukturze oka, a konkretnie w beleczkowaniu w kącie przesączania. Niedrożne beleczkowanie nie pozwala na usuwanie cieczy wodnistej z gałki ocznej, co prowadzi do podwyższenia ciśnienia wewnątrzgałkowego (Łuksza i in. 2007). Długotrwałe utrzymywanie się wyższego ciśnienia śródgałkowego prowadzi do uszkodzenia nerwu wzrokowego, zaniku komórek zwojowych siatkówki, co powoduje ubytki w polu widzenia, a w końcu do nieodwracalnej ślepoty. Objawy (głównie zawężenie pola widzenia) narastają powoli, a pacjent zazwyczaj trafia do okulisty, gdy uszkodzenie wzroku jest znaczne (Grabska-Liberek i in. 2008). Stan taki wywołany glikokortykosteroidami nazywany jest jaskrą wtórną do leczenia kortykosteroidami (Polskie Towarzystwo Okulistyczne 2017). W przypadku zaobserwowania zwyczajki ciśnienia śródgałkowego, należy odstawić lek jak najszybciej. Glikokortykosteroidy stosowane miejscowo do oka można zastąpić kroplami ocznymi z NLPZ – flurbiprofenem, ketorolakiem albo diklofenakiem. Pamiętać należy, iż ryzyko wystąpienia objawów jaskry otwartego kąta po terapii glikokortykosteroidami rośnie z dawką i okresem leczenia. Dodatkowo, im dłużej prowadzone jest leczenie, tym więcej czasu zajmuje powrót do prawidłowych wartości ciśnienia śródgałkowego po zaprzestaniu farmakoterapii (Li et al. 2008).

Dodatkowo, glikokortykosteroidy mogą także przyczyniać się do powstania zaćmy podtorebkowej tylnej, która powstaje zazwyczaj w obu oczach. Zmiany dotyczą najgłębszych warstw



korowych. Zmętnienie soczewki powoduje pogarszanie się wraz z narastaniem zmian ostrości widzenia (Łuksza i in. 2007).

Największe ryzyko wystąpienia najcięższych działań niepożądanych występuje po stosowaniu glikokortykosteroidów ogólnie (doustnie lub pozajelitowo), ale notowane są one także pod wpływem leków stosowanych wziewnie oraz w postaci aerozoli donosowych. Dobrze ukrwiona i duża powierzchnia śluzówki nosogardzieli i płuc sprzyja wchłanianiu glikokortykosteroidów do krwioobiegu i w związku z tym może to powodować wystąpienie działań niepożądanych w innym narządzie (Łuksza i in. 2007). Z drugiej strony należy mieć zawsze na uwadze aplikowanie leku wziewnego w prawidłowy sposób – tak by lek w trakcie nebulizacji czy inhalacji nie wydobywał się poza maseczkę/ustnik, co zminimalizuje ryzyko dostania się glikokortykosteroidu do oka, gdzie może wywołać działania niepożądane miejscowe (Li et al. 2008).

Kolejnymi lekami, które mogą wywołać objawy jaskry otwartego kąta są leki przeciwnowotworowe stosowane m.in. w raku piersi – docetaksel oraz paclitaksel należące do taksanów. Mechanizm powstawania tego działania niepożądanego jest nieznan (Li et al. 2008).

Przebieg jaskry zamkniętego kąta jest dużo bardziej nagły i dramatyczny w odczuciach pacjenta od jaskry otwartego kąta. Część leków może wywołać ten stan poprzez zwężenie kąta przesączania u osób, które mają naturalnie płytką komorę przednią. Możliwe jest to w przypadku gdy rozszerzona zostaje źrenica i dodatkowo następuje przesunięcie do przodu przepony soczewkowo-tęczówkowej – następuje tzw. blok źreniczny. Zmiany takie może także spowodować obrzęk ciała rzęskowego, soczewki i ciała szklistego. Konkretny mechanizm wystąpienia jaskry polekowej rzadko kiedy jest opisywany w charakterystykach produktów leczniczych (Li et al. 2008; Kamińska 2019). Leki cholinolityczne (antycholinergiczne) są szeroką grupą leków. Ze względu na swój mechanizm działania, tj. blokowanie receptorów cholinergicznych muskarynowych (pobudzenie receptorów muskarynowych prowadzi do skurczu mięśnia zwieracza źrenicy), prowadzą do jej rozszerzenia, zatem mogą przyczynić się do wywołania ataku jaskry. Klasycznym przykładem takiego leku jest atropina, alkaloid tropanowy, stosowana w okulistyce w celach diagnostycznych – wywołuje rozszerzenie źrenicy i porażenie akomodacji. Innymi substancjami stosowanymi w tym celu są hioscyamina, homoatropina i tropikamid. Różnią się one między sobą czasem działania mydriatycznego (rozszerzającego źrenicę) i znoszącego akomodację. Atropina działa w obu przypadkach najdłużej (kilka-kilkanaście dni), a tropikamid najkrócej (kilka godzin) (Widy-Tyszkiewicz 2008; Janiec i in. 2012). Często stosowanym lekiem antycholinergicznym jest ipratropium, stosowany w terapii astmy i chorób przebiegających ze skurczem oskrzeli, także w kombinacji z salbutamolem. W Charakterystyce Produktu Leczniczego leku Atrovent N (zawierającego ipratropium) w dziale opisującym działania niepożądane znajduje się jaskra z zamykającym się kątem przesączania (Charakterystyka Produktu Leczniczego Atrovent N; Li et al. 2008; Janiec i in. 2012). Kolejny lek o działaniu antycholinergicznym to hioscyna (skopolamina) stosowana w stanach spastycznych przewodu pokarmowego, w tym w kolce żółciowej, w kolce nerkowej, czy w bólach menstruacyjnych. Przeciwwskazana jest u osób chorujących na jaskrę z wąskim kątem przesączania (Charakterystyka Produktu Leczniczego Buscopan Forte; Janiec i in. 2012). Antagonisty receptorów H<sub>2</sub> histaminowych, ranitydyna i cymetydyna, stosowane w leczeniu stanów zapalnych błony śluzowej żołądka, wrzodów żołądka i dwunastnicy, a także niestrawności również wykazują działanie przeciwocholinergiczne i mogą wywołać rozszerzenie źrenicy, a co za tym idzie spowodować atak jaskry zamykającego się kąta (Li et al. 2008; Reza et al. 2011). Innymi lekami mającymi komponentę antycholinergiczną są leki stosowane w terapii depresji, w tym trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD) – imipramina i amitryptylina oraz selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego (np. paroksetyna, fluwoksamina), a także selektywne inhibitory wychwyty serotoniny i noradrenaliny (SNRI) – np. wenlafaksyna. Z ostrożnością należy je stosować u chorych na jaskrę (Li et al. 2008; Janiec i in. 2012; Kostowski 2008a; Reza et al. 2011; Charakterystyka Produktu Leczniczego Venlectine; Charakterystyka Produktu Leczniczego Paroxetine Aurobindo). Jako że mięsień rozwieracz źrenicy jest unerwiony współczulnie (przez receptory  $\alpha$ -1 adrenergiczne), to leki pobudzające ten podtyp receptorów spowodują jej rozszerzenie (Kostowski 2008b). W lecznictwie stosowanych jest wiele leków sympatykomimetycznych. Klasycznymi nieselektywnymi (działają na receptory  $\alpha$  i  $\beta$ ) agonistami adrenergicznymi są adrenalina

i noradrenalina. Adrenalina stosowana jest m.in. w leczeniu wstrząsu anafilaktycznego, w resuscytacji krążeniowo-oddechowej ((Kostowski W 2008b; Charakterystyka Produktu Leczniczego Adrenalina WZF), a noradrenalina w groźnym niedociśnieniu tętniczym (Charakterystyka Produktu Leczniczego Levonor). Obie substancje zwiększają ryzyko wystąpienia ostrego ataku jaskry, jednakże ze względu na poważne okoliczności ich stosowania nie zważa się na to działanie niepożądane. Pseudoefedryna, lek powszechnie stosowany w nieżycie nosa (doustnie), również może wywołać rozszerzenie źrenicy i atak jaskry u osób z grupy ryzyka (Charakterystyka Produktu Leczniczego Sudafed). Salbutamol to specyficzny agonista receptora  $\beta$ -2 adrenergicznego stosowany jako lek wziewny w duszności w przebiegu np. astmy czy POCHP (przewlekła obturacyjna choroba płuc). Substancja ta może wchłaniać się przez rogówkę i spojówki powodując rozszerzenie źrenicy (Li et al. 2008). Kolejnymi lekami symatykomimetycznymi często stosowanymi w nieżycie nosa są oksymetazolina i ksylometazolina (preparaty bez recepty). Oddziałują one bezpośrednio na receptory  $\alpha$ , powodując skurcz naczyń, a tym samym zmniejszając objawy takie jak obrzęk, wysięk, uczucie zatkania nosa w przypadku leku stosowanego w postaci kropli i aerozoli donosowych. Tym samym mechanizmem działania wykazuje się tetryzolina, substancja stosowana w stanach chorobowych oka, którym towarzyszy przekrwienie i obrzęk spojówek. Leki te są przeciwwskazane u osób podatnych na wystąpienie ataku jaskry (Charakterystyka Produktu Leczniczego Afrin, Charakterystyka Produktu Leczniczego Xylometazolin WZF, Charakterystyka Produktu Leczniczego Visine Classic).

#### 4. Podsumowanie i wnioski

Leki uszkadzające wzrok należą do różnych grup ATC (klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna substancji leczniczych). Są to m.in. leki kardiologiczne, przeciwdepresyjne, onkologiczne i wiele innych. Do polekowego uszkodzenia narządu wzroku dochodzi dość często, jednakże objawy mogą być niespecyficzne i mylone z innymi stanami chorobowymi. Okulistyczne działania niepożądane mogą być błahe i łatwe do zniwelowania, jak np. suchość oka, jednakże mogą wywoływać poważne schorzenia, takie jak m.in. jaskra. W wytycznych Polskiego Towarzystwa Okulistycznego (2017) wymienia się jaskrę wtórną do leczenia kortykosteroidami otwartego kąta (niegdyś zwana była „jaskrą posterooidową”), która powstaje po leczeniu GKS podanymi miejscowo, do komory ciała szklonego oraz ogólnie. Wskazuje się, że największe ryzyko wystąpienia tego powikłania istnieje u pacjentów chorujących na cukrzycę, jaskrę pierwotną otwartego kąta oraz krótkowzroczność. Prócz glikokortykosteroidów podobne objawy wywołuje leczenie przeciwnowotworowe taksanami (Li et al. 2008). Leki mogą wywołać także atak jaskry zamkniętego kąta, która przebiega z silnymi dolegliwościami bólowymi oka i głowy, zaczerwienieniem spojówek, zamgleniem widzenia, nudnościami i wymiotami. Jest to stan okulistyczny, który musi być jak najszybciej leczony. Do takiego stanu może dojść w wyniku rozszerzenia źrenicy u osób podatnych, czyli już chorujących na jaskrę, ale także u osób zdrowych, jednak mających specyficzną budowę oka – z płytką komorą przednią, co warunkuje wąski kąt przesączania oraz u pacjentów z grubszą soczewką. Dodatkowo wyższe ryzyko występuje u kobiet, szczególnie po 40 r.ż. i u osób z nadwzrocznością (Kamińska 2019). Rozszerzenie źrenicy powoduje wiele leków, na receptę i OTC. Wiele leków stosowanych przewlekłe, np. jak salbutamol lub ipratropium stosowane m.in. w terapii astmy czy leki przeciwdepresyjne mogą wywoływać atak jaskry zamkniętego kąta. Lekarze prowadzący farmakoterapię wymienionymi lekami powinni być świadomi możliwości wystąpienia tego okulistycznego działania niepożądanego, a leczenie powinno być poprzedzone szczegółowym wywiadem. Należy także zwrócić uwagę na leki OTC stosowane m.in. w nieżycie nosa. Substancje takie jak oksymetazolina, ksylometazolina i tetryzolina oraz pseudoefedryna są popularne i występują pod wieloma nazwami handlowymi. Rolą farmaceuty jest dopytać pacjenta, w szczególności starszego, czy nie choruje na jaskrę, tak by „niewinny” lek na objawy przeziębienia czy alergii nie zaprowadził go na ostry dyżur okulistyczny.

Przytoczone przykłady z literatury wskazują wyraźnie, iż działanie niepożądane leków w obrębie narządu wzroku – jaskra – dotyczy wielu grup substancji, od tych stosowanych w lecznictwie zamkniętym, poprzez wydawane tylko na receptę lekarską, po leki dostępne bez recepty. Pracownicy medyczni muszą ocenić jak duże jest ryzyko jej wystąpienia i w miarę możliwości dostosowywać farmakoterapię do stanu pacjenta.

## 5. Literatura

- Charakterystyka Produktu Leczniczego Adrenalina WZF,  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/34\\_Adrenalina\\_WZ\\_roztwor\\_do\\_wstrzykiwan\\_300mcg\\_0\\_3ml.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/34_Adrenalina_WZ_roztwor_do_wstrzykiwan_300mcg_0_3ml.pdf)  
(dostęp 30.05.2020 r.)
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Afrin, <http://msdpl.pl/uploads/12-03-30-afrin-aerazol-donosa-mah-chpl-51f638a1a8078.pdf> (dostęp 30.05.2020 r.)
- Charakterystyka Produktu Leczniczego. Atrovent N,  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_AtroventN\\_are\\_wzie\\_roz.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_AtroventN_are_wzie_roz.pdf) (dostęp 30.05.2020 r.)
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Buscopan Forte, [http://chpl.com.pl/data\\_files/2011-09-06\\_SmPCBuscopanForte.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2011-09-06_SmPCBuscopanForte.pdf) (dostęp 30.05.2020 r.)
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Levonor, <https://imed.pl/levonor/charakterystyka> (dostęp 30.05.2020 r.)
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Paroxetine Aurobindo,  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/29\\_Paroxetine\\_Aurobindo\\_tabl\\_20mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/29_Paroxetine_Aurobindo_tabl_20mg.pdf) (dostęp 30.05.2020 r.)
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Sudafed, [http://chpl.com.pl/data\\_files/2010-11-16\\_sudafed\\_-chpl.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2010-11-16_sudafed_-chpl.pdf) (dostęp 30.05.2020 r.)
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Venlectine,  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/Venlectine\\_kapstwarde\\_3dawki.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Venlectine_kapstwarde_3dawki.pdf) (dostęp 30.05.2020 r.)
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Visine Classic, [http://chpl.com.pl/data\\_files/2011-06-29\\_Visine\\_Classic\\_ChPL\\_clean.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2011-06-29_Visine_Classic_ChPL_clean.pdf) (dostęp 30.05.2020 r.)
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Xylometazolin WZF 0,1%,  
<https://www.gdziepolek.pl/produkty/84739/xylometazolin-wzf-0-1-krople-donosa/charakterystyka-produktu> (dostęp 30.05.2020 r.)
- Grabska-Liberek I, Jamroz-Witkowska A, Wasyluk J (2008) Jaskra pierwotna otwartego kąta i zwyrodnienie płamki związane z wiekiem jako główne przyczyny nieodwracalnej utraty wzroku we współczesnym świecie. Nowe możliwości diagnostyki i terapii. *Borgis – Postępy Nauk Medycznych* 1: 42-48.
- Janiec W, Folwarczna J, Kaczmarczyk-Sedlak I (2012) Leki wpływające na autonomiczny układ nerwowy. W: Janiec W (Red): *Kompendium Farmakologii* (s.57-60;84-86), Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL.
- Jonas J, Aung T, Bourne R et al. (2017) Glaucoma. *Lancet* 390(10108): 2183-2193.
- Kamińska A (2019) Jaskra. W: Izdebska J i Szaflik J (Red.): *Okulistyka dla lekarzy rodzinnych* (s.105-126), Poznań: Termedia Wydawnictwa Medyczne.
- Kostowski W (2008a) Leki przeciwdepresyjne. W: Kostowski W i Herman ZS (Red.): *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii 2* (s.143-144), Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL.
- Kostowski W (2008b) Farmakologia układu adrenergicznego. W: Kostowski W i Herman ZS (Red.): *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii 1* (s.435-447), Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL.
- Langwiński R i Kleinrok Z (2008) Farmakologia hormonów przysadki i nadnerczy. W: Kostowski W i Herman ZS (Red.): *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii 1* (s.336-346), Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL.
- Li J, Tripathi RC, Tripathi BJ (2008) Drug-Induced Ocular Disorders. *Drug Safety* 31(2): 127-141.
- Łuksza L, Glasner L, Iwaszkiewicz – Bilikiewicz B i in. (2007) Polekowe uszkodzenia narządu wzroku. *Via Medica. Forum Medycyny Rodzinnej* 1(3): 264-271.
- Polskie Towarzystwo Okulistyczne (2017) Wytyczne diagnostyki i leczenia jaskry (aktualizacja 2017) [www.pto.com.pl/wytyczne](http://www.pto.com.pl/wytyczne) (dostęp 30.05.2020 r.)
- Reza RM, Myers JS, Katz LJ (2011) Iatrogenic glaucoma secondary to medications. *The American journal of medicine* 124.1: 20-25.
- Widy-Tyszkiewicz E (2008) Leki układu cholinergicznego. II Leki cholinolityczne. W: Kostowski W i Herman ZS (Red): *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii 1* (s.416-423), Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL.

## **2. Leki wywołujące dysfunkcje narządu wzroku**

Medicines causing eye disfunctions.

Gabriela Bielecka – Papierz<sup>(1)</sup>, Aleksandra Dymek<sup>(2)</sup>, Małgorzata Łopatyńska – Mazurek<sup>(3)</sup>

<sup>(1)</sup>Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej i Społecznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(2)</sup>Katedra i Zakład Farmakognozji, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(3)</sup>Katedra i Zakład Farmakologii z Farmakodynamiką, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: prof. dr hab. Ewa Poleszak

Gabriela Bielecka – Papierz: gabriela.bielecka@gmail.com

Słowa kluczowe: działania niepożądane, polekowe uszkodzenie wzroku

### **Streszczenie**

Pomimo prowadzenia coraz bardziej dokładnych badań, szczególnie w obszarze możliwych działań niepożądanych leków, wciąż zbyt mało uwagi przykładana jest do polekowego uszkodzenia narządu wzroku. Wprowadzenie leku na rynek poprzedzone jest szeregiem badań, zarówno przedklinicznych przeprowadzanych na zwierzętach, jak i klinicznych na dużej liczbie zdrowych i chorych uczestników. Powinno to wpływać na zwiększenie świadomości, jak i wiedzy na temat możliwych skutków ubocznych. Nierzadko jednak takie informacje są zbierane latami, po długim czasie od wprowadzenia danego środka farmaceutycznego do powszechnego użytku. Wiadome jest, że każda substancja poza korzystnym działaniem terapeutycznym wywiera również istotny wpływ na szereg innych tkanek i narządów w organizmie, w tym także na narząd wzroku. Oko jest bowiem jednym z najbardziej czułych narządów, a możliwe szkodliwe reakcje są w nim łatwe do wykrycia, chociaż często bagatelizowane.

W niniejszej pracy przedstawiamy najczęściej występujące niepożądane skutki działania leków w obrębie narządu wzroku. Poza oczywistymi zaburzeniami występującymi po zastosowaniu środków o działaniu miejscowym, takimi jak skórne reakcje alergiczne powiek, stany zapalne, przekrwienia spojówek czy uszkodzenia rogówki, wiele leków po podaniu ogólnym może dodatkowo ujawniać polekowe uszkodzenia narządu wzroku. Najbardziej powszechnymi są zmiany w postrzeganiu kolorów, niewyraźne widzenie oraz silna wrażliwość na światło po zastosowaniu inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 w zaburzeniach erekcji. Pogorszenie ostrości widzenia oraz mroczki w polu widzenia mogą wystąpić po lekach powszechnie stosowanych w leczeniu bólu różnego pochodzenia jak NLPZ. Odkładanie się złogów w rogówce i spojówce mogą pojawiać się u osób leczonych chlorochiną czy amiodaronem. Zmiany te są z reguły odwracalne i ustępują po zakończeniu farmakoterapii. Zapalenie rogówki może być również powikłaniem po stosowaniu doustnych środków antykoncepcyjnych. Ponadto mogą być czynnikiem powstawania zakrzepów oraz zatorów naczyń siatkówki, jednak tego rodzaju powikłania zdarzają się rzadko. Retinoidy mogą zmniejszać widzenie nocne oraz powodować zapalenie brzegów powiek i spojówek. Z kolei reakcje alergiczne mogą pojawiać się najczęściej po stosowaniu penicylin, salicylanów czy sulfonamidów. Celem tego artykułu jest podsumowanie obecnego stanu wiedzy na temat polekowych uszkodzeń wzroku oraz przedstawienie ich specyficznych cech klinicznych, potencjalnej diagnostyki oraz wytycznych dotyczących postępowania w przypadku występujących już działań niepożądanych w obrębie narządu wzroku.

### **1. Wstęp**

Obecne na rynku farmaceutycznym leki stosowane w terapii wielu zaburzeń oprócz swego działania terapeutycznego mogą powodować tak zwane działania niepożądane. Są to każde niekorzystne i niezamierzone działania leku, które występują u pacjenta w trakcie przyjmowania leku bądź po zakończeniu farmakoterapii. Częstość ich występowania, stopień nasilenia oraz konsekwencje wynikające z przyjmowania leków są bardzo różne i zależą od wielu czynników. Do tych podstawowych możemy zaliczyć: rodzaj przyjmowanego leku, stosowaną dawkę i jego dawkowanie, równoczesne zażywanie innych produktów leczniczych, czy interakcje z pożywieniem,

a także predyspozycje genetyczne pacjenta oraz indywidualną odpowiedź jego organizmu na przyjmowany lek. Często skutki uboczne przyjmowanych leków mogą być na tyle silne, iż uniemożliwiają normalne funkcjonowanie chorego i konieczna jest interwencja lekarza. Jego wiedza pozwoli na zmniejszenie dawki bądź odstawienie leku i poszukanie alternatywy w terapii danego schorzenia. Niekiedy konieczność przyjmowania leku, mimo świadomości jego toksycznego wpływu na organizm ludzki, jest tak duża, że pacjent nie może go odstawić. Co więcej, sporą część działań niepożądanych obserwuje się nie tylko podczas trwania prawidłowo prowadzonej terapii, ale często w wyniku nieprawidłowego i nieuzasadnionego stosowania leków. Dlatego tak ważna jest wiedza na temat możliwości wystąpienia działań niepożądanych po zażyciu leków, częstości ich występowania oraz właściwego postępowania w przypadku ich pojawienia się. Na temat polekowych zmian w obrębie narządu wzroku pisze się rzadko, ze względu na niedostateczną wiedzę i zbyt małą ilość badań. Jednak nie zdajemy sobie sprawy z tego, że to oko stanowi swoisty rezerwuuar w którym gromadzą się substancje zawarte w lekach, podanych zarówno miejscowo, ale również ogólnoustrojowo, które nawet po pewnym czasie mogą powodować jego dysfunkcje. Zmiany te mają charakter odwracalny bądź nieodwracalny, a uszkodzenie narządu wzroku może dotyczyć wszystkich bądź poszczególnych jego elementów. Zazwyczaj pierwsze niepokojące objawy charakteryzują się zmniejszeniem ostrości wzroku, zaburzeniami widzenia barwnego czy ubytkami w polu widzenia, a w skrajnych przypadkach doprowadzając niekiedy nawet do utraty wzroku. W wyniku ciągłego rozwoju przemysłu farmaceutycznego, wzrasta arsenał leków które dają wszechstronne możliwości terapeutyczne, ale jednocześnie mogą negatywnie wpływać na pracę narządu wzroku (Łuksza i in. 2007; Masełbas 2008; Wiela – Hojeńska i Łapiński 2010; Wiela – Hojeńska i Orzechowska – Juzwenko 2005).

## **2. Opis zagadnienia z przeglądem literatury**

Prawie każdy lek stosowany miejscowo bądź wprowadzany do ustroju może wywoływać uszkodzenia ze strony narządu wzroku. Jedną z grup leków wywołująca silne skutki uboczne powodujące dysfunkcje oczu są leki sercowo-naczyniowe. Lek amiodaron początkowo stosowany był w chorobie niedokrwiennej, jednak od 1970 roku jego skuteczność została potwierdzona również w leczeniu zaburzeń rytmu serca. Pierwsze wzmianki na temat jego toksycznego wpływu względem narządu wzroku pojawiły się w 1967 roku. Z badań Josepha i Roussela wynika, iż u większości pacjentów leczonych amiodaronem zauważono obustronne zmiany w obrębie rogówki. Cechują się one białą-żółto-brązowymi złogami w nabłonku rogówki, układając się w łukowate linie przypominające kształtem charakterystyczne kocie wąsy, skrzydła motyla bądź linie pola magnetycznego. Oprócz tego pacjenci mogą odczuwać nadwrażliwość na światło, pieczenie oraz widzenie kół tęczy wokół źródła światła. Czasami występuje suchość oczu czy przebarwienie powiek, jednak rzadko pojawiają się przypadki pogorszenia widzenia u pacjentów stosujących amiodaron. Dodatkowo lek ten może odkładać się w tej samej postaci pod torebką soczewki, a także przyczyniać się do wystąpienia neuropatii nerwu wzrokowego z pogorszeniem ostrości widzenia. Opisane zmiany jednak nie są nieodwracalne i po odstawieniu preparatu znikają (Cieślińska 1983; Łuksza i in. 2007). Kolejnym przedstawicielem grupy leków sercowo-naczyniowych jest powszechnie stosowana grupa antagonistów receptorów  $\beta$ . Prace wnoszą niewiele informacji na temat ich skutków ubocznych względem narządu wzroku. Jednak  $\beta$ -blokery mogą powodować dość powszechnie występujący zespół suchego oka czy zmniejszone wydzielanie łez (Łuksza i in. 2007; Rennie 1993). Pojedyncze epizody spontanicznego krwawienia do komory przedniej oka zanotowano po podaniu leków przeciwzakrzepowych. Lewis w swojej pracy opisał przypadki trzech pacjentów przyjmujących antykoagulanty z silnymi krwotokami wewnątrzgałkowymi. Według niego ryzyko krwotoku może być związane z poziomem intensywności, jak i czasem trwania leczenia antykoagulantami (Lewis et al. 1988). Z kolei glikozydy nasercowe odpowiadają za zaburzenia widzenia barw, wrażenie „zamieci śnieżnej” oraz błyski przed oczami. Pacjenci skarżą się na zamazywanie obrazu, a także trudności z fiksacją i czytaniem. Wśród objawów mogą pojawić się zaburzenia żreniczne, oczopląs, światłowstręt, a nawet toksyczne uszkodzenie nerwu wzrokowego. Objawy te mogą wskazywać na zatrucie glikozydami nasercowymi. Według przeprowadzonych badań pacjent, który przyjmował digoksynę, doznał uczucia bólu oka wywołanego ruchem gałek

ocznych. Objawy te utrzymywały się przez dwa dni i ustąpiły w krótkim czasie po zakończeniu terapii (Łuksza i in. 2007; Jaanus 1992; Mermound et al. 1992).

Kolejną grupą leków, gdzie odnotowano zmiany w obrębie narządu wzroku są doustne preparaty antykoncepcyjne. Pierwsze wzmianki na ten temat pochodzą z USA. Możliwe powikłania, które mogą wystąpić po przyjmowaniu tych leków w obrębie narządu wzroku to zakrzepy i zatopy naczyń siatkówki, zapalenia płamki, nerwu wzrokowego i okołonaczyniowe wylewy krwi do ciała szklistego. Ponadto odnotowano pojedyncze przypadki powstawania zaćmy, zapalenia tęczówki i ciała rzęskowego, a także zmiany związane z wydzielaniem łez (Łuksza i in. 2007; Wiela – Hojeńska i Orzechowska – Juzwenko 2005).

Grupa niesteroidowych leków przeciwzapalnych, powszechnie stosowanych w łagodzeniu bólu i stanów zapalnych różnego pochodzenia oraz łatwo dostępnych w aptecce może również powodować zmiany głównie w obrębie rogówki. Po stosowaniu indometacyny stwierdzono złogi w jej obrębie przypominające zmiany jak po leczeniu amiodaronem. Z kolei po ibuprofenie znane są przypadki niedowidzenia toksycznego, pogorszenie ostrości wzroku czy upośledzenia rozróżniania barw. Zaburzenia widzenia towarzyszą terapii celekoksybem oraz innymi nieselektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy. W przypadku leków z tej grupy, przyczyną powikłań jest hamowanie przez nie syntezy prostaglandyn, które odpowiadają za przepływ krwi w obrębie siatkówki.

Powikłania okulistyczne mogą występować po stosowaniu leków w terapii zimnicy oraz chorób reumatycznych. W ciągu ostatnich miesięcy wzrosło zainteresowanie lekami z tej grupy tj. chlorochiną i hydroksychlorochiną, ze względu na testowanie ich pod kątem skuteczności w leczeniu choroby COVID-19. Co więcej, chlorochina otrzymała nowe wskazanie terapeutyczne jako lek wspomagający leczenie w zakażeniach koronawirusami typu beta takimi jak chociażby SARS-CoV-2. Do tej pory znane są przypadki pacjentów leczonych chlorochiną na malarię po pobycie w krajach tropikalnych, u których wystąpiły zaburzenia narządu wzroku. Lekarze okuliści opisują działania niepożądane jako światłowstręt, zaburzenia widzenia barw, upośledzenia akomodacji, mroczki centralne czy zwężenie pola widzenia. Dodatkowo w rogówce dochodzi do odwracalnego odkładania się złogów, a zmiany w siatkówce w postaci „oka bawolego” mają charakter nieodwracalny i w konsekwencji mogą prowadzić do jej zwyrodnienia. Na podstawie przeprowadzonych badań wysunięto wnioski, iż zmiany zachodzące w obrębie narządu wzroku związane są z wielkością dawki oraz czasem stosowania chlorochiny, a regularna kontrola okulistyczna może zapobiec wielu powikłaniom (Łuksza i in. 2007; Prost 2020). Mimo świadomości efektów toksycznych chlorochiny potwierdzono jej skuteczność w terapii pacjentów dotkniętych pandemią SARS-Cov2, ale na dokładniejsze dane na temat efektów ubocznych u pacjentów z COVID-19 nią leczonych z pewnością będziemy jeszcze musieli poczekać.

Leki antybakteryjne to szeroka grupa leków, która nie jest pozbawiona toksycznego wpływu na narząd wzroku. Zaczynając od leków stosowanych w gruźlicy, możemy wymienić etambutol, u którego już od drugiej połowy XX wieku zauważono liczne działania niepożądane, takie jak pogorszenie widzenia, zaburzenia rozróżniania barw (szczególnie w osi czerwono-zielonej) oraz ubytki w polu widzenia. Isoniazyd, lek pierwszego rzutu w leczeniu gruźlicy, podobnie do etambutolu może powodować zaburzenia ostrości widzenia oraz zapalenie, a nawet zanik nerwu wzrokowego. W przypadku leczenia rifampicyną może dochodzić do przekrwienia spojówek, a u osób noszących soczewki kontaktowe mogą zabarwiać się one na kolor pomarańczowy. Streptomycyna jako lek drugiego rzutu stosowany w terapii skojarzonej gruźlicy z innymi lekami, może powodować oczopląs, zaburzenia widzenia barw, porażenie mięśni zewnętrznych oczu, a nawet toksyczne zapalenie nerwu wzrokowego. W przypadku antybiotyków i szeroko rozpowszechnionej grupy penicylin najczęściej spotyka się reakcje alergiczne, objawiające się przekrwieniem oraz obrzękiem w obrębie spojówek i powiek. Niekiedy zdarzają się przypadki krótkowzroczności, która przemija po zakończeniu antybiotykoterapii. Podobnie jest w przypadku tetracyklin, gdzie krótkowzroczność jest przejściowa. Ta grupa antybiotyków daje efekt niepożądany w postaci złogów w obrębie spojówki zazwyczaj dopiero po długotrwałym ich stosowaniu. Z kolei sulfonamidy, leki przeciwbakteryjne, są coraz rzadziej przepisywane przez lekarzy ze względu na związane z nimi częste reakcje alergiczne. Z powikłań ocznych mogą wywoływać odwracalną krótkowzroczność oraz reakcje alergiczne spojówek. Możliwe uszkodzenia nerwu wzrokowego mogą wystąpić po dłuższym stosowaniu

chloramfenikolu jak i metronidazolu, który dodatkowo może powodować światłowstręt, pogorszenie widzenia oraz wymuszone napady ruchów rotacyjnych gałek ocznych. W przypadku przewlekłego stosowania tych leków konieczne są okresowe kontrole u okulisty (Li et al. 2008; Łuksza i in. 2007; Michałowska – Mitczuk 2009; Rennie 1993; Snavely and Hodges 1984; Wiela – Hojeńska i Orzechowska – Juzwenko 2005).

W leczeniu zaburzeń erekcji, nadal najchętniej stosowanymi lekami są inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5-I) takie jak na przykład sildenafil, tadalafil czy wardenafil. Do dość powszechnie znanych działań niepożądanych po zażyciu PDE5-I możemy zaliczyć zakłócenia percepcji kolorów, zamazywanie się obrazów czy zwiększona wrażliwość na światło. Objawy te są rzadkie, odwracalne i zależne od przyjmowanej dawki. Zwykle zaburzenia widzenia wynikają z zażycia za dużych dawek jednego z tej grupy leków. Nietypowym jednak działaniem niepożądanym, które wywołują inhibitory fosfodiesterazy typu 5, jest widzenie na niebiesko. Efekt ten występuje niezwykle rzadko, u określonej grupy osób - posiadaczy mutacji genetycznej, która powoduje retinopatię barwnikową (*retinitis pigmentosa*). Za rozwój choroby odpowiada gen kodujący enzym PDE6, a objawy choroby ujawniają się u osób, które posiadają dwie kopie tego genu. Retinopatia barwnikowa prowadzi do utraty wzroku i związana jest z odkładaniem się barwnika w siatkówce oka, utratą komórek siatkówki oraz zaburzeniami krążenia w jej obrębie. Wszystko to prowadzi do nieodwracalnej ślepoty, co początkowo objawia się wzmożonym widzeniem w niebieskim kolorze (Goldstein i in. 1998).

Kolejna grupa leków to retinoidy, stosowane dość powszechnie w leczeniu ciężkich postaci trądziku, łuszczyca oraz innych chorób skórnych. Ponieważ zmagają się z nim znaczna ilość młodych osób, ważne jest aby miały one świadomość licznych działań niepożądanych tej grupy leków. Ze strony okulistyki pacjenci skarżą się na objawy suchości spojówek, zapalenie brzegów powiek, pogorszenie widzenia nocą czy zmętnienie rogówki. Szczególnie niebezpieczny okazał się przypadek stosowania skojarzonego leczenia trądziku izotretinoiną z tetracykliną u 14-letniego chłopca. Chłopiec ten cierpiał na silne bóle głowy oraz obustronną utratę wzroku. Podobnie 16-letnia dziewczynka leczona izotretinoiną doświadczyła zaburzeń widzenia po zmrzoku w dwa miesiące po rozpoczęciu leczenia. Objawy te zmniejszyły się po odstawieniu retinoidów i ogólnoustrojowemu podaniu kortykosteroidów. Ponieważ najczęściej spotykanymi działaniami niepożądanymi po stosowaniu izotretinoiny (głównego przedstawiciela retinoidów) są objawy skórno-słuzowe, w tym celu przeprowadzono badania, które pomogły w stworzeniu nowego schematu terapii retinoidami. Wyniki te, podparte licznymi badaniami pozwoliły skrócić czas leczenia, znacznie zwiększyć jego efektywność, a co najważniejsze obniżyć częstość występowania objawów niepożądanych (Bergler-Czop i Brzezińska-Wcisło 2012; Kaszuba i in. 2009; Lee 1995; Roytman et al. 1988); Snavely and Hodges 1984).

### 3. Podsumowanie i wnioski

Stosowanie każdego leku, zarówno w leczeniu zaburzeń ocznych jak i innych ogólnoustrojowych schorzeń, niesie ze sobą ryzyko uszkodzenia narządu wzroku. Występowanie objawów niepożądanych jest jednak nieodłącznie związane z działaniem terapeutycznym. Obserwuje się występowanie wielu specyficznych i niespecyficznych nieprawidłowości w różnych strukturach oka takich jak uszkodzenia powiek, spojówek, rogówki, ale również i bardziej poważnych, często nieodwracalnych jak zaćma, jaskra, retinopatia czy neuropatia nerwu wzrokowego. Różnego rodzaju środki farmaceutyczne mogą wywoływać podobne działania niepożądane w obrębie narządu wzroku, a jeden lek może wpływać na więcej niż jedną strukturę oka, powodując liczne zaburzenia. Nasilenie i zakres tych działań niepożądanych zależą od wielu czynników, między innymi od długości trwania terapii czy stosowanej dawki, ale jest również sprawą indywidualną i może zależeć od podatności na tego rodzaju zaburzenia u poszczególnego pacjenta. Ze względu na fakt, iż chory często przyjmuje jednocześnie wiele leków, prawidłowa diagnostyka jest utrudniona i ciężko jest stwierdzić, który lek spowodował patologię w narządzie wzroku. Dlatego tak ważny jest czas pojawienia się pierwszych objawów. Przerwanie stosowania danego preparatu może prowadzić do zmniejszenia lub całkowitego ustąpienia toksycznych objawów, jednak wiele schorzeń takich jak jaskra bądź zaćma mogą być nieodwracalne, a ingerencja chirurgiczna może okazać się jedynym ratunkiem. Warto więc by lekarze

każdej specjalności byli wyczuleni na możliwość wystąpienia polekowych uszkodzeń wzroku i nie tylko. Przepisując dany lek, powinni kierować się tym, by efekt toksyczny i skutki uboczne jego stosowania nie przewyższyły działania terapeutycznego. Dodatkowo ważne jest, aby każdorazowo lekarz poinformował pacjenta o możliwości wystąpienia działań niepożądanych, by zapobiec trwałym skutkom uszkodzenia narządu wzroku.

#### **4. Literatura**

- Bergler-Czop B, Brzezińska-Wcisło L (2012) Skórno-słuzówkowe objawy uboczne retinoidów doustnych w terapii trądziku pospolitego. *Postępy Nauk Medycznych* 10: 777-786.
- Cieślińska K (1983) Zmiany rogówkowe w przebiegu stosowania amiodaronu. *Klinika Oczna*: 497-499.
- Goldstein I, Lue T, Padma-Nathan H (1998) Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *New England Journal of Medicine* 338(20): 1397-1404.
- Jaanus SD (1992) Ocular side effects of selected systemic drugs. *Optometry clinical* 2(4): 73-96.
- Kaszuba A, Kisiel K, Uczniak S (2009) Izotretinoina doustna w leczeniu różnych odmian klinicznych trądziku pospolitego. *Via Medica. Forum Medycyny Rodzinnej* 3(4): 257-265.
- Lee AG (1995) Pseudotumor cerebri after treatment with tetracycline and isotretinoin for acne. *Cutis* 3(55):165-168.
- Lewis H, Sloan SH, Foos RY (1988) Massive intraocular hemorrhage associated with anticoagulation and age-related macular degeneration. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 226: 59-64.
- Li J, Tripathi RC, Tripathi BJ (2008) Drug-Induced Ocular Disorders. *Drug Safety* 31(2): 127-141.
- Łuksza L, Glasner L, Iwaszkiewicz – Bilikiewicz B i in. (2007) Polekowe uszkodzenia narządu wzroku. *Via Medica. Forum Medycyny Rodzinnej* 1(3): 264-271.
- Maselbas W (2008) Działania niepożądane leków: definicje, przyczyny, podział. W: Łagocka I, Maciejczyk A (Red.): *Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Pharmacovigilance* (67-86), Warszawa: Oinpharma.
- Mermound A, Safran AB, de Stoutz N (1992) Pain upon eye movement following digoxin absorption. *Journal of Clinical Neuroophthalmology* 12(1): 41-42.
- Michałowska – Mieczuk D (2009) Farmakoterapia gruźlicy. *Postępy farmakoterapii* 65(1): 51-58.
- Prost ME (2020) Koronawirus a narząd wzroku. Możliwości zakażenia, objawy kliniczne i profilaktyka w gabinecie okulistycznym. *Terapia w okulistyce* 7(1): 5-9.
- Rennie IG (1993) Clinically important ocular reactions to systemic drug therapy. *Drug Safety* 9(3): 196-211.
- Roytman M, Frumkin A, Gohn TG (1988) Pseudotumor cerebri caused by isotretinoin. *Cutis* 42(5): 399-400.
- Snively SR, Hodges GR (1984) The neurotoxicity of antibacterial agents. *Annals of Internal Medicine* 101: 92-104.
- Wiela – Hojeńska A, Łapiński Ł (2010) Niepożądane działania leków – rodzaje, podział, przyczyny i skutki ekonomiczne. *Farmacja Polska* 66(4): 275-288.
- Wiela – Hojeńska A, Orzechowska – Juzwenko K (2005) Niepożądane działania leków. W: Orzechowska – Juzwenko (Red.): *Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej* (s. 209-246), Wrocław: Górnicki Wydawnictwo Medyczne.



### **3. Peptyd związany z genem kalcytoniny (CGRP) jako cel molekularny dla nowych leków przeciwmigrenowych**

Calcitonin gene-related peptide (CGRP) as a molecular target for new anti-migraine drugs

Paulina Bieniek<sup>(1)</sup>, Magdalena Burat<sup>(1)</sup>, Aleksandra Modrzewska<sup>(1)</sup>, Ewa Kędzierska<sup>(2)</sup>, Ewa Gibuła-Tarłowska<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Farmakologii z Farmakodynamiką, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(2)</sup> Katedra i Zakład Farmakologii z Farmakodynamiką, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Paulina Bieniek: paulina.bieniek96@wp.pl

Słowa kluczowe: migraine, receptor CGRP, gepanty, ubrogepant, erenumab

#### **Streszczenie**

Migrena jest jednym z najczęściej występujących bólów głowy. Cierpi na nią około 8% polskiego społeczeństwa, z czego kobiety trzy razy częściej niż mężczyźni. Chociaż migrena jest chorobą powszechnie występującą, jej patofizjologia nie jest w pełni znana. Początkowo wskazywano na mechanizm naczyniowy, teoria ta jednak nie ma swojego uzasadnienia w świetle nowych badań. Obecnie sugeruje się mechanizm nerwowo-naczyniowy. Dokładniejsze badania wskazały, że peptyd związany z genem kalcytoniny (ang. *calcitonin gene-related peptide*, CGRP) może odgrywać kluczową rolę w patofizjologii migreny. Odkrycie to spowodowało prace nad lekami uwzględniającymi ten peptyd jako cel molekularny. W ostatnim czasie zatwierdzono do użycia pierwszy lek będący antagonistą receptora dla CGRP, reprezentujący grupę tzw. gepantów – ubrogepant. Badania kliniczne wskazują na większe bezpieczeństwo stosowania tego leku w porównaniu z powszechnie stosowanymi agonistami receptora 5-HT 1B/1D.

Wcześniej opracowano i wprowadzono do użycia przeciwciała przeciw peptydowi związanemu z genem kalcytoniny oraz jego receptorom jako profilaktykę migreny.

#### **1. Wstęp**

Migrena jest przewlekłym schorzeniem neurologicznym. Charakteryzuje się jednostronnymi, pulsującymi bólami głowy wraz z objawami dodatkowymi takimi jak nudności, wymioty, fotofobia. Atak migreny może trwać od 4 do 72 godzin (Pietrobon i Striessnig 2003). Około 8% polskiej populacji cierpi na migrenę z czego kobiety stanowią 75%, a mężczyźni 25% (Włoch-Kopec 2016). Pierwsze objawy migreny pojawiają się u osób młodych. W 90% przypadków choroba rozpoczyna się przed 40 rokiem życia. Wyróżnia się następujące postaci migreny:

- a) migrena bez aury,
- b) migrena z aurą,
- c) dziecięce zespoły okresowe, często poprzedzające migrenę,
- d) migrena siatkówkowa,
- e) powikłania migreny,
- f) migrena prawdopodobna (oraz ich podtypy).

Najczęściej występującą postacią jest migrena bez aury, a następnie migrena z aurą. Częstotliwość występowania ataków jest kwestią bardzo indywidualną, najczęściej chorzy doświadczają do czterech napadów w ciągu miesiąca. Chociaż migrena jest chorobą powszechnie występującą, nie zostały dotychczas poznane czynniki odpowiadające za jej występowanie. Sugeruje się głównie udział czynników genetycznych oraz naczyniowo-nerwowych (Stępień 2008; Linde 2008).

#### **2. Cel pracy**

W rozdziale przedstawiono patofizjologię migreny, w tym zaangażowanie peptydu związanego z genem kalcytoniny, jej diagnostykę, oraz dostępne metody leczenia. Praca powstała

w oparciu o przegląd międzynarodowego piśmiennictwa z wykorzystaniem literaturowych baz danych PubMed, Google Scholar, Scopus oraz Web of Science.

### 3. Diagnostyka

Migrenę rozpoznaje się na podstawie wytycznych opracowanych przez Międzynarodową Klasyfikację Bólów Głowy (Tab. 1).

**Tab. 1.** Kryteria diagnostyczne migreny z aurą lub bez aury według International Classification of Headache Disorders (ICHD).

Kryteria diagnostyczne migreny bez aury	Kryteria diagnostyczne migreny z aurą
<p>A. Co najmniej pięć ataków spełniających kryteria B i D</p> <p>B. Ataki bólu głowy trwające 4-72 godziny (nieleczone lub bezskutecznie leczone)</p> <p>C. Ból głowy ma co najmniej dwie z następujących cech:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. jednostronna lokalizacja</li> <li>2. pulsujący charakter</li> <li>3. umiarkowana lub duża intensywność</li> <li>4. zmniejszenie lub unikanie rutynowej aktywności fizycznej (np. chodzenie lub wchodzenie po schodach)</li> </ol> <p>D. Podczas bólu głowy co najmniej jedno z poniższych:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. nudności i/lub wymioty</li> <li>2. światłowstręt i fonofobia</li> </ol>	<p>A. Co najmniej dwa ataki spełniające kryteria B i C</p> <p>B. Jeden lub więcej z następujących w pełni odwracalnych objawów aury:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. wizualny</li> <li>2. sensoryczny</li> <li>3. mowy i/lub języka</li> <li>4. ruchowy</li> <li>5. zaburzenia pnia mózgu</li> <li>6. obejmujący siatkówkę</li> </ol> <p>C. Co najmniej trzy z następujących cech:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. co najmniej jeden objaw aury rozprzestrzenia się stopniowo w ciągu <math>\geq 5</math> minut</li> <li>2. dwa lub więcej objawów aury występują kolejno</li> <li>3. każdy indywidualny objaw aury trwa 5-60 minut</li> <li>4. co najmniej jeden objaw aury jest jednostronny</li> <li>5. co najmniej jeden objaw aury jest dodatni</li> <li>6. aurze towarzyszy ból głowy lub następuje po nim w ciągu 60 minut</li> </ol>

Oprócz szczegółowego wywiadu medycznego, podczas diagnozowania migreny korzysta się także z badań diagnostycznych – tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego czy oceny przepływu mózgowego. Nie służą one jednak rozpoznaniu migreny, a wykluczeniu innych procesów chorobowych objawiających się nagłym, silnym bólem głowy.

### 4. Obraz migreny

Napad migreny obejmuje zazwyczaj pięć faz:

- a) prodromalną (zwiastującą),
- b) aury,
- c) bólu głowy,
- d) ustępowania
- e) postdromalną (ponapadową).

Nie wszyscy chorzy doświadczają każdej z faz, niektóre mogą nie wystąpić lub być niezauważalne (Stępień 2008). Niektórzy chorzy są w stanie przewidzieć kilka godzin lub nawet kilka dni wcześniej wystąpienie napadu na podstawie występowania tzw. objawów zwiastujących, które obejmują zaburzenia koncentracji, pobudzenie, zwiększony apetyt, sztywność karku, nawracające ziewanie oraz nudności.

Aura migrenowa stanowi zespół ogniskowych objawów neurologicznych wzrokowych, czuciowych lub ruchowych najczęściej trwających od 5 do 20 minut. Faza ta najczęściej występuje

przed bólem albo wraz z nim. Najczęściej mamy do czynienia z aurą wzrokową, charakteryzująca się mroczkiem migoczącym lub błyskami świetlnymi. Rzadziej obserwowana jest jako mroczek negatywny, w postaci plamistego ubytku wzroku, zaburzenia czuciowe np. parastezje obejmujące rękę a następnie twarz i język lub zaburzenia mowy.

Najbardziej charakterystycznym objawem migreny jest pulsujący ból głowy rozpoczynający się w okolicy potylicy, karku i przemieszczający się w kierunku skroniowo-czołowym. Najczęściej ból jest jednostronny, choć spotykany jest również jako ból obustronny lub naprzemienny. Faza ta rozpoczyna się najczęściej rano, po przebudzeniu i jej natężenie narasta w ciągu dnia. Podczas napadu w fazie zwiastującej lub w trakcie nasilonego bólu mogą wystąpić objawy dodatkowe takie jak fotofobia i fonofobia (Stępień 2008; Linde 2008). Nudności występują najczęściej wraz z bólem głowy, choć mogą się rozpoczynać już w fazie zwiastującej. Badania wykazały, że intensywność bólu jest proporcjonalna do nasilenia się objawów nudności. Ból najczęściej ustępuje w ciągu kilku godzin jednak może powrócić. Jeśli wystąpi to w ciągu 24 godzin klasyfikuje się go jako kontynuację wcześniejszego.

W fazie postdromalnej pacjenci opisują również występowanie zaburzeń koncentracji, odcieżałości oraz nadwrażliwości objawiającej się fotofobią i fonofobią, a po przebyciu ataku migrenowego wydłużenia czasu reakcji, deficytów uwagi i pamięci (Linde 2008).

## 5. Patofizjologia migren

Migrena jest powszechnie uważana za chorobę rodzinną, chociaż badania genomu osób chorujących nie wykazały zmian o konkretnym znaczeniu patofizjologicznym. Badanie populacyjne wykazało istnienie aż 38 różnych loci genowych mogących mieć związek z migreną. Tak duża różnorodność tych genów może wskazywać na złożoną interakcję czynników genetycznych i epigenetycznych w patofizjologii migreny (Charles 2018).

Badania przy użyciu pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) udowodniły udział takich struktur jak: tylnoboczne podwzgórze, śródmózgowie oraz różne obszary korowe w fazie prodromalnej migreny. Sugeruje się, że zmiany aktywności w korze potylicznej wpływają na wrażliwość na światło, natomiast zaburzenia w obrębie pnia mózgu na nudności. Ponadto analiza struktur rezonansem magnetycznym (MRI) wykazała silne powiązania podwzgórza ze strukturami przenoszącymi ból i odpowiadającymi za funkcje autonomiczne u chorujących. Zmiany w funkcji podwzgórza mogą odpowiadać za takie objawy jak wielomocz, zmiana nastroju i apetytu występujące w fazie zwiastującej. Wyniki te sugerują duży udział podwzgórza w początkowym etapie ataku, jednak jego dokładny udział nie jest znany. Istnieją teorie, że aktywacja podwzgórza moduluje aktywność nocyceptorów oponowych albo sygnały nocycyptywne wysyłane do struktur przenoszących ból (Charles 2018; Dodick 2018). We wszystkich fazach migreny występują zmiany w układzie współczulnym i przywspółczulnym, które mogą być wywołane czynnikami wyzwalającymi, takimi jak stres czy znaczne pobudzenie. Sugeruje się, że poprzez uwalnianie neuropeptydów neuronów przywspółczulnych może dojść do obwodowej aktywacji nocyceptorów unerwiających opony mózgowe i oponowe naczynia krwionośne.

Wiele badań dowodzi, że rozszerzająca się depresja korowa (CSD, *cortical spreading depression*) może aktywować nocycępcję trójdzielną i powodować ból głowy. CSD charakteryzuje się powolną falą depolaryzacji w błonach neuronalnych i glejowych, po której dochodzi do hamowania aktywności korowej przez około 30 minut. Pulsujący ból występujący w migrenie jest uważany za wynik aktywacji szlaku trójdzielno-naczyniowego, przenoszącego informacje z opon mózgowych przez centralne obszary mózgu do kory mózgowej. Włókna nocycyptywne tego szlaku unerwiają opony mózgowe i duże tętnice mózgowe. Sygnał pochodzący ze szlaku trójdzielno-naczyniowego przekazywany jest do jąder pnia mózgu, wzgórze, podwzgórze i jąder podstawy. Natomiast jądra te kontrolują pracę wielu obszarów korowych tj. ruchowych, wzrokowych i słuchowych, które są związane z charakterystycznymi objawami migreny np. światłowstrętem. Pojawienie się bólu migrenowego poprzez stymulację neuronów unerwiających oponę twardą i uwalnianie wazoaktywnych neuropeptydów, takich jak CGRP związane jest z rozszerzeniem naczyń krwionośnych, degranulacją komórek tucznych i wynaczynieniem osocza. Po aktywacji przez mediatory obwodowe, dochodzi także do uczulenia obwodowego. Neuron trójdzielno-naczyniowe

stają się uczulone na bodźce opony twardej, czyli próg ich odpowiedzi maleje przy wzroście odpowiedzi. Sugeruje się, że uczulenie obwodowe jest odpowiedzialne za pulsujący ból i jego nasilenie spowodowane m.in. kaszlem. Z kolei uczulenie centralne odpowiada za występowanie allodynii (Dodick 2018).

## **6. Peptyd związany z genem kalcytoniny (CGRP)**

CGRP jest neuropeptydem składającym się z 37 aminokwasów i występuje w dwóch formach:  $\alpha$  i  $\beta$ , które różnią się trzema aminokwasami. Forma  $\alpha$ -CGRP kodowana jest przez gen CT/CGRP i ma duże znaczenie w regulacji krążenia mózgowego i patofizjologii migreny. Natomiast  $\beta$ -CGRP kodowana jest przez inny gen i występuje głównie w jelitach. CGRP i jego receptory znajdują się w całym organizmie, a jego ilość jest szczególnie duża w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym. Licznie reprezentowane są także w układzie sercowo-naczyniowym i przewodzie pokarmowym. Prawie wszystkie obszary układu naczyniowego są unerwiane włóknami zawierającymi CGRP (Dodick 2018; Edvinsson 2019; Ho i in. 2010).

CGRP aktywuje cyklazę adenylogową w komórkach mięśni gładkich i silnie rozszerza naczynia krwionośne mózgu i tętniczki, bez wpływu na żyły. Mechanizm działania peptydu wskazuje jednoznacznie na jego rolę w odruchu trójdzielno-naczyniowym, który polega na wzroście uwalniania CGRP w odpowiedzi na zwężenie naczyń mózgowych w celu utrzymania prawidłowego przepływu krwi. Ponadto wykazano, że peptyd jest szeroko działającym neuromodulatorem wpływającym na przekąźnictwo glutaminergiczne w rogach grzbietowych rdzenia kręgowego. Bierze on udział także w regeneracji i neuroplastyczności. CGRP moduluje przenoszenie bólu poprzez wpływ na uczulenie centralne, zwiększając częstotliwość rozładowań neuronów. Zmienia także poziom ekspresji receptorów pośredniczących w odczuwaniu przewlekłego bólu oraz działa na nerw trójdzielny (Edvinsson 2019; Ho i in. 2010). Peptyd ten może także mieć wpływ na uwrażliwianie obwodowe, wpływając na sygnalizację komórek neuronalno-glejowych. Dowodem na szczególne znaczenie CGRP w patofizjologii migreny jest wzrost jego stężenia we krwi żyłnej podczas aktów migreny oraz występowanie napadów migreny u osób podatnych po jego dożylnym podaniu (Dodick 2018).

## **7. Leczenie**

W terapii migreny stosuje się leczenie zapobiegające napadom lub przerywające ataki. W niektórych przypadkach wystarczy zniwelować kontakt z czynnikami wyzwalającymi żeby zapobiec migrenie. Takimi czynnikami mogą być stres, niektóre pokarmy, zbyt długi lub zbyt krótki sen, zmęczenie, leki (np. estrogeny), głód, a także gwałtowne zmiany pogody (Włoch-Kopeć 2016).

Leczenie zapobiegawcze stosowane jest w celu zmniejszenia częstotliwości, nasilenia i czasu trwania ataków migreny. Zalecane jest u pacjentów z częstymi napadami (cztery lub więcej ataków bądź osiem lub więcej dni bólu głowy w miesiącu), u których choroba utrudnia codzienne funkcjonowanie lub przeciwwskazane jest leczenie przerywające ataki. Przy wyborze leku należy się kierować ewentualnymi chorobami towarzyszącymi (np. nadciśnienie, depresja). Leczenie rozpoczyna się od niskich dawek leków, które stopniowo mogą być zwiększane. Jako środki zapobiegawcze stosuje się najczęściej  $\beta$ -blokery (antagoniści receptorów  $\beta$ -adrenergicznych): propranolol, atenolol, metoprolol i nadolol. Leki te są szczególnie zalecane u osób młodych, u których występuje nie tylko migrena, ale również nadciśnienie. Profilaktycznie zalecane są także leki przeciwdrgawkowe takie jak kwas walproinowy, topiramát, gabapentyna oraz leki przeciwdepresyjne: amitryptylina, nortryptylina i wenlafaksyna. Stosuje się także antagonistów kanałów wapniowych: flunarizynę i werapamil, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora dla angiotensyny oraz koenzym Q i ryboflawinę (Dodick 2018; Wójcik-Drączkowska i in. 2015).

Podstawowymi lekami stosowanymi w przerywaniu ataków migreny są środki przeciwbólowe oraz tryptany (agoniści receptora 5-HT<sub>1B/1D</sub>). Środki przeciwbólowe mają zastosowanie w łagodnym i średnio nasilonym bólu. Skuteczność wykazuje paracetamol w dawce 1000 mg. W przypadku współistniejących nudności można go łączyć tak jak niesteroidowe leki przeciwwzapalne (NLPZ) z metoklopramidem, działającym m.in. przeciwwymiotnie. Stosowane są

także leki z grupy NLPZ takie jak: ibuprofen (400 mg), naproksen (500-550 do 850 mg), kwas acetylosalicylowy (975-1000 mg) i dikolfenak (50 mg), przy czym najczęściej stosowany jest ibuprofen. Dużą skuteczność wykazują także połączenia paracetamolu i kwasu acetylosalicylowego z kofeiną lub kodeiną (Becker 2015). NLPZ działają poprzez odwracalne hamowanie cyklooksygenazy COX-1 i COX-2, hamując wytwarzanie prostaglandyn, które biorą udział w reakcji zapalnej, przewodzeniu bólu oraz powstawaniu gorączki. NLPZ ze względu na działanie zmniejszające wytwarzanie śluzu działającego ochronnie na błonę śluzową przewodu pokarmowego, zwiększają ryzyko uszkodzeń śluzówki żołądka, dwunastnicy, mogą także powodować owrzodzenia i perforacje. Wpływają one również niekorzystnie na układ sercowo-naczyniowy zwiększając ryzyko zawału lub udaru. NLPZ mogą powodować także enteropatie, alergiczne reakcje skórne, wydłużają czas krwawienia oraz zwiększają ryzyko poronienia. Paracetamol natomiast działa przeciwbólowo i przeciwozapalnie. Mechanizm jego działania nie jest do końca jasny. Sugeruje się, iż związany jest on z blokowaniem COX-3 w ośrodkowym układzie nerwowym, pobudzeniem zstępujących szlaków tłumiących przewodzenie bólu oraz działaniem metabolitu paracetamolu na receptory kannabinoidowe (CB1) i waniloidowe (TRPV1) w strukturach związanych z przewodzeniem bólu. Należy jednak pamiętać, że paracetamol przyjmowany w wysokich dawkach może powodować uszkodzenie wątroby (Korbut i in. 2017). U chorych, u których napady bólu głowy występują bardzo często i wymagają przyjmowania dużych ilości leków przeciwbólowych, istnieje ryzyko rozwinięcia się bólu głowy z nadużywania leków przeciwbólowych. Jest to trudny do leczenia i bardzo utrudniający funkcjonowanie chorym ból głowy. Dlatego każdy chory na migrenę powinien monitorować liczbę przyjmowanych w miesiącu leków przeciwbólowych, aby nie dopuścić do rozwoju polekowego bólu głowy. Zalecane jest stosowanie leków przeciwbólowych przez mniej niż 15 dni w miesiącu.

Lekami pierwszego rzutu w przerywaniu ataków migreny są tryptany. Są to leki o wysokiej selektywności w stosunku do receptorów 5-HT<sub>1B/1D</sub>, które znajdują się w obrębie obwodowych zakończeń nerwu trójdzielnego oraz naczyń mózgowych i obwodowych (Dodick 2018). Ich aktywacja powoduje spadek syntezy i uwalniania serotoniny, spadek aktywności cykazy adenylowej oraz wzrost wewnątrzkomórkowego poziomu jonów wapnia. Efektem końcowym tych reakcji jest skurcz zewnątrz- i wewnątrzczaszkowych naczyń mózgowych, hamowanie aktywności nerwu czuciowego oraz uwolnienie peptydów wazoaktywnych. Wpływają także na objawy towarzyszące migrenie, takie jak: nudności czy światłowstręt (Wójcik-Drażkowska i in. 2015). Należy jednak pamiętać, iż ze względu na swoje działania wazokonstrykcyjne są przeciwwskazane u osób z chorobą tętnic obwodowych, wieńcowych, mózgowych oraz nadciśnieniem tętniczym. Badania oceniające skuteczność łącznego stosowania NLPZ i tryptanów wykazało, że kombinacja 85 mg sumatryptanu i 500 mg naproksenu sodu w porównaniu z monoterapią sumatryptanem zapewnia skuteczniejszą ulgę w bólu (Dodick 2018).

Obecnie alkaloidy sporyszu takie jak: ergotamina czy dihydroergotamina zostały wyparte przez tryptany. Leki z tej grupy są substancjami działającymi niewybiórczo, przez co kurczą również naczynia wieńcowe oraz obwodowe. W przypadku napadu migrenowego wpływają na receptory serotoninowe oraz hamują neurogeny stan zapalny. Mimo że pochodne sporyszu są efektywne, obecnie są rzadziej używane ze względu na efekty uboczne takie jak ergotyzm czy wymioty.

W przypadku nudności towarzyszących bólowi głowy stosuje się środki przeciwwymiotne tj. metoklopramid, domperidon lub prochlorperazynę (Wójcik-Drażkowska i in. 2015).

## **8. Antagoniści receptora CGRP**

Pod koniec roku 2019 Amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration*, FDA) zatwierdziła w ostrym leczeniu migreny u dorosłych ubrogepant oraz pod koniec lutego 2020 rimegepant (Scott 2020). Należą one do grupy małowcząsteczkowych antagonistów receptora CGRP zwanych „gepantami”. Do tej grupy leków należą także: olcegepant, telcagepant, atogepant. Gepanty przechodzą jedynie w niewielkim stopniu przez barierę krew-mózg, dlatego ich celem molekularnym są zwoje trójdzielne poza tą barierą. Działają także na receptory znajdujące się w tętnicach opony twardej. Mechanizm ich działania polega na blokowaniu łączenia się CGRP ze swoistym receptorem i zahamowaniu jego działania. Pierwszym przebadanym lekiem z tej grupy był

olcegepant, wykazał on dużą skuteczność po podaniu dożylnym. Jednak mała biodostępność po podaniu doustnym i działania niepożądane takie jak parestezje spowodowały przerwanie dalszych badań. Kolejno sprawdzano działanie telcagepantu. Początkowo otrzymano obiecujące wyniki na temat aktywności i bezpieczeństwa tej substancji, jednakże zaobserwowano również wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej sugerującej uszkodzenie wątroby. Obecnie trwają intensywne prace nad atogepantem, a wstępne wyniki badań wykazują na jego wysoką skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa (de Vries i in. 2020; Dubowchik i in. 2020).

Ubrogepant jest pierwszym zatwierdzonym antagonistą receptora CGRP. Stosowany jest w postaci tabletek doustnych w dawkach 50 mg i 100 mg, przyjmowany w razie potrzeby. Maksymalną dobową dawką tego leku jest 200 mg (Scott 2020), a jego działanie było określane po około 2 godzinach od podania (Tab. 2) (Dodick i in. 2019). Należy jednocześnie podkreślić, że przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie ubrogepantu z silnymi i umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 takimi jak werapamil, ketokonazol czy cyklosporyna. Należy także unikać podawania tego leku z induktorami tego enzymu: fenytoiną, barbituranami czy dziurawcem zwyczajnym (Scott 2020).

**Tab. 2.** Wyniki badania klinicznego skuteczności ubrogepantu.

Punkt końcowy	Placebo	Ubrogepant 50 mg	Ubrogepant 100 mg
Brak bólu po 2 godzinach od przyjęcia leku	11,8%	19,2%	21,2%
Brak najcięższego objawu migreny po 2 godzinach od przyjęcia leku	27,8%	38,6%	37,7%
Ułga w bólu po 2 godzinach od przyjęcia leku	49,1%	60,7%	61,4%

Przeprowadzono także badania bezpieczeństwa stosowania ubrogepantu, podczas którego pacjenci przyjmowali lek przez 8 tygodni. W trakcie badania najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: bóle jamy ustnej i gardła oraz zapalenie nosogardzieli. U trzech pacjentów (1 placebo, 2 ubrogepant) wykazano zwiększony poziom aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej, które uznano za prawdopodobnie związane z leczeniem (Goadsby i in. 2019).

Kolejnym zatwierdzonym do użycia gepantem jest rimegepant stosowany w dawce 75 mg. W przeprowadzonych badaniach stwierdzono jego skuteczność w eliminowaniu bólu i przyniesieniu ulgi w porównaniu do placebo (Tab. 3).

**Tab. 3.** Wyniki badania klinicznego skuteczności rimegepantu.

Punkt końcowy	Placebo	Rimegepant 75 mg
Brak bólu po 2 godzinach od przyjęcia leku	12,5%	20,6%
Brak najcięższego objawu migreny po 2 godzinach od przyjęcia leku	25,1%	36,0%
Ułga w bólu po 2 godzinach od przyjęcia leku	44,6%	58,6%

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: nudności, zakażenie dróg moczowych, zawroty głowy oraz podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej (Gao i in. 2020). Zaleca się unikanie jednoczesnego przyjmowania rimegepantu z inhibitorami CYP3A4 oraz z induktorami CYP3A, przeciwwskazaniem do stosowania leku jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości, w niektórych przypadkach z opóźnieniem (FDA 2020).

## 9. Przeciwciała monoklonalne przeciwko GCRP oraz receptorowi dla CGRP

Przeciwciała monoklonalne (ang. *monoclonal antibodies*) są nowymi lekami biologicznymi modulującymi reakcje immunologiczne. Najczęściej mają one budowę immunoglobulin G (IgG). Łącząc się swoiście z białkami na powierzchni komórek powodują immunosupresję (Powroźnik i in. 2012). Poszukiwanie nowych leków przeciwmigrenowych doprowadziło do opracowania przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko CGRP lub receptorowi dla CGRP do stosowania w profilaktyce migreny. Pierwszym zatwierdzonym lekiem tego rodzaju jest erenumab. Jest to ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG<sub>2</sub> skierowane na miejsce wiązania CGRP w jego receptorze.

Bardzo istotny jest sposób podania leku, gdyż podawany jest podskórnie raz w miesiącu. Z kolei przeciwciałami skierowanymi przeciwko CGRP są: fremanezumab, galcanezumab oraz eptinezumab. Fremanezumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG<sub>1</sub> podawanym dożylnie, galcanezumab - IgG<sub>4</sub> i eptinezumab - IgG<sub>2a</sub> podawane są podskórnie. Przeciwciała te mają wydłużony czas działania w surowicy, wiążą miejsce docelowe z wysoką selektywnością. Nie są także metabolizowane przez wątrobę, co powoduje ich zmniejszoną toksyczność (Edvinsson 2019).

## 10. Podsumowanie

Chociaż migrena jest chorobą powszechnie występującą, jej patofizjologia pozostaje nie do końca wyjaśniona. Ostatnie lata przyniosły znaczący postęp w wyjaśnieniu, niektórych zjawisk występujących w migrenie. Dzięki odkryciu powiązania CGRP z występowaniem migreny, opracowano nowe grupy leków działających poprzez ten peptyd. Niedawno wprowadzone gepanty (ubrogepant, rimegepant) wykazują dużą skuteczność w przerywaniu ataków migreny. Ponadto aktualne prace nad zastosowaniem atogepantu w profilaktyce migreny sugerują duży potencjał CGRP jako celu molekularnego. Poszukiwanie nowych leków przeciwmigrenowych doprowadziło również do opracowania przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko CGRP lub receptorowi dla CGRP do stosowania w profilaktyce migreny. FDA, a także Europejska Agencja Leków EMA dopuściły do obrotu erenumab, fremanezumab, galcanezumab oraz eptinezumab.

## 11. Literatura

- Becker WJ (2015) Acute migraine treatment in adults. In *Headache* 55: 778–793
- Charles A (2018) The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. In *The Lancet Neurology* 17:174–182
- de Vries T, Villalón CM, Maassen Van Den Brink A (2020) Pharmacological treatment of migraine: CGRP and 5-HT beyond the triptans. *Pharmacology & Therapeutics*, 107528
- Dodick DW (2018) Migraine. In *The Lancet* 391(10127): 1315–1330
- Dodick DW, Lipton RB, Ailani J i in. (2019) Ubrogepant for the Treatment of Migraine. *New England Journal of Medicine* 381(23): 2230–2241
- Dubowchik GM, Conway CM, Xin AW (2020) Blocking the CGRP Pathway for Acute and Preventive Treatment of Migraine: The Evolution of Success. In *Journal of Medicinal Chemistry*
- Edvinsson L (2019) Role of cgrp in migraine. *Handbook of Experimental Pharmacology* 255:121–130
- FDA (2020) Highlights Of Prescribing Information Nurtec ODT. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/212728s0001bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/212728s0001bl.pdf)
- Gao B, Yang Y, Wang Z i in. (2020) Efficacy and Safety of Rimegepant for the Acute Treatment of Migraine: Evidence From Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Pharmacology* 10:1577
- Goadsby PJ, Tepper SJ, Watkins PB i in. (2019) Safety and tolerability of ubrogepant following intermittent, high-frequency dosing: Randomized, placebo-controlled trial in healthy adults. *Cephalalgia* 39(14): 1753–1761
- Ho TW, Edvinsson L, Goadsby PJ (2010) CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology. In *Nature Reviews Neurology* 6(10): 573–582
- Korbut R, Olszanecki R, Wołkow P i in. (2017) *Farmakologia*. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 156-166
- Linde M (2008) Migrena: współczesne kierunki leczenia. *Polski Przegląd Neurologiczny* 4(C): 1–13
- Pietrobon D, Striessnig J (2003) Neurobiology of migraine. *Nature Reviews Neuroscience* 4(5): 386–398
- Scott L J (2020) Ubrogepant: First Approval. In *Drugs* 80(3): 323–328
- Stępień A (2008) Migrena i jej najczęstsze postacie kliniczne. *Aktualności Neurologiczne* 8(2): 95–100
- Włoch-Kopec D (2016) Migrena. <https://www.mp.pl/pacjent/neurologia/choroby/150555,migrena>
- Wójcik-Drączkowska H, Bilińska M, Nyka W (2015) Migrena — rozpoznanie i leczenie. *Forum Medycyny Rodzinnej* 9(3): 197–199

#### 4. **Ogromne jednowarstwowe liposomy jako układ modelowy do badania oddziaływania leków z błonami lipidowymi**

Giant unilamellar vesicles as a model for studying interaction of drugs with lipid membranes

Błaszczyk Maria, Palko-Łabuz Anna, Środa-Pomianek Kamila, Wesołowska Olga

Katedra Biofizyki i Neurobiologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich, Wrocław

Opiekun naukowy: dr hab. Olga Wesołowska

Wesołowska Olga: olga.wesolowska@umed.wroc.pl

Słowa kluczowe: GUV, elektroformacja, mikrodomeny błonowe, oddziaływanie lek-błona

##### **Streszczenie**

Ogromne jednowarstwowe liposomy (GUV) mają wymiary zbliżone do komórek i stanowią wygodny układ modelowy, w którym zmiany morfologii błon lipidowych mogą być bezpośrednio obserwowane za pomocą metod mikroskopowych. Mogą być zbudowane z wielu mieszanin lipidów, imitując błony o różnorodnym składzie, np. zawierające mikrodomeny zbliżone do naturalnie występujących tratw lipidowych. W pracy opisano metody otrzymywania GUV-ów, a także omówiono ich zastosowanie do badania oddziaływania błon lipidowych z makrocząsteczkami (peptydy, białka i kwasy nukleinowe). Szczególną uwagę poświęcono zjawisku separacji faz lipidowych obserwowanemu w GUV-ach, a zwłaszcza badaniu oddziaływania leków i innych związków z modelowymi mikrodomenami lipidowymi.

##### **1. Wstęp**

Błony biologiczne to rozbudowane struktury składające się głównie z lipidów i białek, otaczające zarówno komórki jak i ich organelle komórkowe. Ich główną funkcją jest separacja zawartości komórkowej od ich otoczenia i umożliwianie kontrolowanego przepływu informacji między wnętrzem komórki, a jej otoczeniem. Ogromne jednowarstwowe liposomy (GUV, ang. *giant unilamellar vesicles*) stanowią wygodny model powszechnie używany do obserwacji kształtu i zmian morfologicznych błon lipidowych za pomocą mikroskopu optycznego. Mogą być zbudowane z wielu mieszanin lipidów, imitując błony o różnorodnym składzie. Ich wymiary, zbliżone do rozmiarów komórek, mieszczą się w zakresie od 5 do 200  $\mu\text{m}$  (Bagatolli i in. 2000). Dla porównania komórki posiadają średnicę ok. 10-20  $\mu\text{m}$ .

##### **2. Opis zagadnienia**

Układy modelowe, takie jak GUV-y pozwalają na bezpośrednią obserwację fuzji błon lipidowych, oddziaływania białek, kwasów nukleinowych oraz leków z lipidami, a także na badanie dynamiki i morfologii powierzchni błon (Doeven i in. 2005). Obecnie nie jest znany dokładny mechanizm powstawania GUV-ów. Wiadomo natomiast, że ich formacja wymaga separacji faz i wygięcia warstw lipidowych (Angelova i Dimitrov 1986). W środowisku laboratoryjnym GUV-y mogą być otrzymane za pomocą trzech metod: łagodnej hydratacji filmu lipidowego, odparowania rozpuszczalnika organicznego oraz elektroformacji.

We wszystkich wyżej wymienionych metodach GUV-y uzyskuje się poprzez rozpuszczenie mieszaniny lipidów w rozpuszczalniku organicznym, zazwyczaj chloroformie lub metanolu. Po odparowaniu rozpuszczalnika uwadnia się suchy film lipidowy za pomocą ultraczystej wody, roztworu cukru lub innego roztworu nieelektrolitowego. Dodanie wody powoduje przenikanie jej do zewnętrznej warstwy filmu. Hydratacja powoduje że film lipidowy wybrzusza się, tworząc różnorodne struktury: od okrągłych pęcherzyków (liposomów) po struktury o kształcie cylindrycznym czy rurkowatym (Akashi i in. 1996). Woda przenika przez struktury lamelarne i GUV-y tworzą się spontanicznie w wyniku fuzji dwuwarstwy lipidowej. Podczas przygotowywania GUV-ów istotne są warunki eksperymentalne takie jak: siła jonowa roztworu wodnego (<10 mM), pH, czy



dobór rozpuszczalnika organicznego. Należy również przestrzegać dwóch ważnych zasad (Bagatolli i in. 2000):

- A. Temperatura podczas preparacji GUV-ów musi być wyższa od temperatury przejścia fazowego użytych lipidów.
- B. Należy unikać wstrząsania i poruszania próbką podczas formacji GUV-ów.

### 3. Przegląd literatury

#### 3.1 Metody otrzymania GUV-ów

Łagodna hydratacja filmu lipidowego (ang. *gentle hydration method*), polega na uwodnieniu suchego filmu lipidowego przez dłuższy okres czasu (do 36 godz.) w temperaturze wyższej od temperatury przejścia fazowego dla zastosowanych lipidów (Reeves i Dowben 1969). Pozwala otrzymać GUV-y o średnicy około 15  $\mu\text{m}$ . W przypadku użycia metody łagodnej hydratacji, proces wyrzuszania warstw lipidowych zachodzi na całej powierzchni filmu lipidowego. Duża heterogeniczność otrzymanych struktur może sugerować, że siły odpychania działające na dwuwarstwy lipidowe są słabe. Modyfikacje wywołane działaniem sił stycznych względem sił odpychania na błonie lipidowej dominują w tworzeniu pęcherzyków lipidowych, co wyjaśnia częste występowanie struktur wielowarstwowych. Efekt ten wzmacniany jest również przez defekty w warstwie lipidowej, które zależą od stężenia lipidów w konkretnym obszarze suchego filmu, a także od powinowactwa lipidów do podłoża na jakim się znajdują i jego topologii.

Metoda polegająca na odparowaniu rozpuszczalnika organicznego (ang. *solvent evaporation method*) polega na odparowaniu rozpuszczalnika organicznego (najczęściej chloroformu) zmieszanego z roztworem wodnym. Po odparowaniu rozpuszczalnika w roztworze powstają liposomy. Zaletą tej metody jest krótki czas trwania (rzędu kilku minut). Otrzymane GUV-y posiadają średnicę do 50  $\mu\text{m}$ . GUV-y tworzone są spontanicznie dzięki procesowi fuzji błon lipidowych. Metoda ta jest szczególnie odpowiednia w przypadku liposomów, w których zamykane są niestabilne lub wysoce reaktywne cząsteczki, np. leki, gdyż zachowują one wtedy swoją aktywność biologiczną. Szybkie i łatwe otrzymywanie GUV-ów tą metodą pozwala na badanie biochemicznych reakcji w ograniczonych biomimetycznych przedziałach (Moscho i in. 1996). Procedura polegająca na odparowaniu rozpuszczalnika organicznego jest bardziej wydajna niż metoda hydratacji oraz pozwala na uzyskanie bardziej homogenicznej populacji jednowarstwowych liposomów.

Elektroformacja (ang. *electroformation*) to metoda polegająca na poddaniu uwodnionego filmu lipidowego działaniu przemiennego prądu elektrycznego o określonej częstotliwości i amplitudzie napięcia (Angelova i Dimitrov 1986). Otrzymane w ten sposób GUV-y mają średnicę zawierającą się w przedziale 30-60  $\mu\text{m}$ . Zastosowanie pola elektrycznego może indukować powstawanie pęcherzyków, a istotnym czynnikiem są tu efekty elektroosmotyczne. Już po paru minutach od przyłożenia zewnętrznego pola elektrycznego można zaobserwować tworzenie się sferycznych pęcherzyków, które zazwyczaj gromadzą się na powierzchni elektrod. Elektroformacja pozwala na otrzymanie GUV-ów z wysoką wydajnością (ok. 95 %), a uzyskana populacja jest jednorodna pod względem morfologicznym (Bagatolli i in. 2000). Zaletą elektroformacji jest również możliwość bezpośredniej obserwacji procesu tworzenia liposomów w komorze urządzenia.

#### 3.2 Zastosowanie GUV w badaniach systemów biologicznych

GUV-y znajdują zastosowanie jako układy modelowe w badaniu mechanicznych właściwości błon biologicznych, oddziaływań lipidów z białkami, a także z DNA. Możliwa jest także obserwacja separacji faz, tworzenia tratw lipidowych, a także badania transportu leków i ich trawienia enzymatycznego w komórkach (Bagatolli et al., 2000).

##### Oddziaływanie białek i peptydów z błonami

Za pomocą GUV-ów zbadano zdolność listeriolizyny O (LLO), głównego czynnika odpowiedzialnego za wirulencję bakterii *Listeria monocytogenes*, do tworzenia porów w syntetycznych błonach lipidowych. Należy ona do grupy cytolizyn zależnych od cholesterolu (ang. *cholesterol-dependend toxins*). LLO wiąże się do cholesterolu (Chol) w błonie komórkowej, a następnie tworzy pory w błonie, co skutkuje rozrywaniem komórek gospodarza. Zjawisko to zostało

zaobserwowane na pojedynczych GUV-ach, gdzie dodanie LLO powodowało niekontrolowany wyciek zawartości liposomu, a w następstwie jego całkowitą lizę. Oligomery LLO miały skłonność do wiązania się z obszarami bogatymi w Chol i wpływały na dynamikę lipidową (Ponmalar i in. 2019).

Mikroskopowa obserwacja pojedynczych GUV-ów poddanych działaniu przeciwdrobnoustrojowego peptydu, mogaininy 2, także wykazała jego zdolność do tworzenia porów w błonach lipidowych. Przez pory te uwalniana była zamknięta uprzednio w liposomach kalceina, ale ich powstaniu nie towarzyszyła destrukcja liposomów, ani zmiany w strukturze błony (Tamba i Yamazaki 2005).

Daptomycyna jest cyklicznym oligopeptydem, szeroko stosowanym jako antybiotyk w infekcjach spowodowanych bakteriami Gram dodatnimi. Eksperymenty z zastosowaniem GUV-ów pokazały, że daptomycyna indukowała wyciek zawartości liposomów, jednak nie powodowała tworzenia kanałów jonowych w błonie (Lee i in. 2018).

Za pomocą GUV-ów, których skład imitował błony komórek nowotworowych z powodzeniem zbadano mechanizm działania dwóch antynowotworowych peptydów. Oba peptydy posiadały zdolność do wiązania się z ujemnie naładowanymi resztami lipidowymi i indukowania silnego stresu na komórkach nowotworowych, jednak inny był mechanizm ich zabijania (Wodlej i in. 2019). Specyficzny dla nowotworów peptyd indukował apoptozę komórek czerniaka, natomiast peptyd niespecyficzny indukował nekrozę i lizę komórek nowotworowych. Dodanie peptydów do GUV-ów powodowało zmiany w domenach lipidowych, a także wzrost wielkości i adhezję liposomów.

#### Oddziaływanie kwasów nukleinowych z błonami

GUV-y posłużyły jako model do badania oddziaływania DNA z błonami zawierającymi lipidy kationowe. Znakowane fluorescencyjnie fragmenty DNA umieszczano za pomocą metody mikroiniekcji w pobliżu pojedynczego GUV-a, a następnie obserwowano zmiany topologiczne błony lipidowej i przemieszczanie się wprowadzonego DNA (Angelova i Tsoneva 1999). Dodanie cząsteczki DNA indukowało endocytozę liposomów spowodowaną bezpośrednią interakcją DNA z lipidami i jego zdolnością do tworzenia z nimi kompleksów.

Ciekawym przykładem zastosowania GUV-ów jest ich wykorzystanie jako biomimetycznych reaktorów, w których możliwe jest przeprowadzenie reakcji RT-PCR (Tsugane i Suzuki 2018). Wykazano, że konkretne fragmenty RNA mogą zostać z powodzeniem namnożone, a następnie wykryte we wnętrzu liposomu.

#### 3.3 Obserwacja separacji faz w GUV-ach

W błonach naturalnych wykazano występowanie domen o mikrometrowych rozmiarach określanych jako tratwy lipidowe (ang. *lipid rafts*). Są to heterogenne i wysoce dynamiczne struktury, wzbogacone w sfingomielinę (SM), glikosfingolipidy i Chol. Główną przyczyną tworzenia się mikrodomen są różnice we właściwościach biofizycznych struktur złożonych z glicerofosfolipidów i sfingolipidów. Tratwy stabilizowane są głównie dzięki wysokiej zawartości Chol, będącego swoistym buforem porządkującym fazę płynną i dezorganizującego fazę żelu błon lipidowych. Z tratwami lipidowymi specyficznie wiąże się wiele białek, np. białka kotwiczące się w błonie za pomocą glikozylofosfatydyloinozytolu (GPI). Tratwy lipidowe biorą udział w takich procesach jak transport Chol, sortowanie białek w komórce, a także przekazywanie sygnałów (Kordowiak i Kordowiak 2011). Stanowią one miejsca, gdzie wiele białek będących składnikami szlaków sygnałowych gromadzi się w dużych ilościach. Powstają całe „kompleksy sygnałowe”, które wraz z tratwą mogą przemieszczać się po powierzchni komórki i w których oddziaływanie receptorów z przekaźnikami i efektorami może zachodzić bardzo wydajnie.

GUV-y stanowią układ modelowy, w którym możliwa jest bezpośrednia obserwacja domen błonowych przy wykorzystaniu odpowiednich znaczników fluorescencyjnych w połączeniu z mikroskopią konfokalną. Ponieważ o wiązaniu znacznika fluorescencyjnego do błony decydują właściwości chemiczne jego najbliższego otoczenia, wiele sond w sposób preferencyjny wiąże się z obszarami błony o określonym stanie fizycznym, np. żelowym lub ciekłokrystalicznym, umożliwiając wizualizację domen. Wiele informacji na temat współistnienia i separacji faz

lipidowych w błonach modelowych przyniosło zastosowanie Laurdanu, znacznika którego parametry widma fluorescencyjnego silnie zależą od stanu fazowego błony (Bagatolli 2006). Badania mikroskopowe separacji faz w GUV-ach pozwoliły na skonstruowanie diagramów fazowych dla wielu mieszanin lipidowych, zarówno dwu- jak i trójskładnikowych. Na szczególną uwagę zasługują mieszaniny trójskładnikowe zawierające lipid nienasycony (najczęściej DOPC), Chol i SM, o składzie zbliżonym do tratw lipidowych występujących w błonach naturalnych (ang. *raft mimicking mixtures*). W GUV-ach utworzonych z takiej mieszaniny obserwuje się współistnienie domen w fazie płynnej uporządkowanej ( $L_o$ ) oraz płynnej nieuporządkowanej ( $L_d$ ). Co ciekawe, domeny obserwowane w GUV-ach zawierających DOPC, DPPC i Chol były prawie identyczne co do rozmiaru i kształtu z domenami zauważonymi w GUV-ach utworzonych z surfaktantu płucnego, co wskazuje iż ta mieszanina dobrze przybliżyła skład błon naturalnych (Bagatolli i Needham 2014).

### 3.4 GUV-y jako modele do badania wpływu leków na domeny błonowe

Ciekawym zagadnieniem są zmiany, które zachodzą w domenach lipidowych pod wpływem leków lub innych związków chemicznych dodanych do błony z zewnątrz. Pierwszą pracą, w której wykorzystano GUV-y jako układ modelowy do bezpośredniej obserwacji zmian wywołanych przez leki antypsychotyczne w domenach błonowych był artykuł Wesołowskiej i in. (2001). Wykazano, że w równomolowej mieszaninie DOPC:Chol:SM leki takie jak trifluoperazyna, tiordazyna i – w mniejszym stopniu – chlorpromazyna powodowały wzrost ilości domen połączonej ze zmniejszeniem ich powierzchni. Wysłunęto przypuszczenie, że zmiany te wynikały z selektywnej akumulacji pochodnych fenotiazyny w regionach granicznych pomiędzy domenami w fazie  $L_o$  i  $L_d$ .

GUV-y o identycznym składzie posłużyły jako model do badania oddziaływania alkilofosfolipidów z błoną (Gomide i in. 2013). Wykazano, że obecność w błonie Chol i SM znacznie podnosi oporność liposomów na lizę wywołaną przez te związki, w porównaniu z GUV-ami utworzonymi z czystej DOPC. Z kolei dodatek alkilofosfolipidu do trójskładnikowych GUV-ów powodował natychmiastowy zanik w nich domen typu  $L_o$  i  $L_d$ , czyli utworzenie homogenicznej mieszaniny lipidów w błonie, co jednak nie prowadziło do powstania stanu stabilnego termodynamicznie i po ok. 30 min. inkubacji obserwowano destrukcję liposomów.

Saponiny są związkami pochodzenia roślinnego, które dzięki swojej budowie chemicznej mają zdolność do obniżania napięcia powierzchniowego wody. Są to glikozydy, w których lipofilowy szkielet (np. trójterpenoidowy) połączony jest z hydrofilowymi resztami cukrowymi. Wykazano, że dodanie  $\alpha$ -hederyny do GUV-ów utworzonych z dwuskładnikowej mieszaniny DMPC:Chol (3:1 mol/mol) powodowało powstanie w nich wydłużonych domen wzbogaconych w Chol, co poprzedzało permeabilizację liposomów przez saponinę (Lorent i in. 2014).

Badano również wpływ flawonoidów na GUV-y utworzone z mieszaniny DOPC:SM (4:1 mol/mol) (Ostroumova i in. 2014). W GUV-ach obserwowano domeny o nieregularnym kształcie, które po dodaniu biochaniny A lub floretyny zmieniały kształt na kolisty lub w ogóle zanikały, podczas gdy w obecności myricetyny utrzymywały swój pierwotny kształt. Zauważone różnice autorzy przypisali zdolności biochaniny A i floretyny do silniejszego wiązania się z błoną lipidową w porównaniu do myricetyny.

W badaniach nad wpływem antybiotyków polienowych na GUV-y utworzone z mieszanin DOPC:Chol oraz DOPC:Chol:SM zauważono powstawanie nieregularnie ukształtowanych domen typu  $S_o$  (czyli w fazie żelowej) pod wpływem nystatyny, amfoterycyny B i filipiny (Chulkov i in. 2014). Ponadto zdolność poszczególnych leków do indukcji separacji faz w błonie lipidowej korelowała z ich aktywnością biologiczną, co wskazuje na możliwy udział tego zjawiska w mechanizmie działania tej klasy antybiotyków.

Ponieważ Chol pełni istotną rolę stabilizującą mikrodomeny błonowe, niezwykle ciekawym zagadnieniem byłoby zbadanie, w jaki sposób związki chemiczne wpływające na poziom Chol w komórkach oddziaływałyby z układami modelowymi, w których występuje separacja faz lipidowych. Przykładami takich związków mogłyby być leki z grupy statyn oraz, terpenoid – betulina.

Statyny, takie jak simwastatyna, są powszechnie stosowane w hipercholesterolemii, schorzeniach sercowo-naczyniowych i udarach mózgu. Simwastatyna jest związkiem pochodzenia naturalnego, który dostarczany jest do organizmu w postaci nieaktywnego proleku. Jej aktywacja

polega na otwarciu pierścienia  $\beta$ -laktamowego za pośrednictwem karboksyesterazy. Aktywna forma statyny wykazuje zdolność obniżania poziomu endogennego Chol poprzez działanie na szlak mewalonowy. Jest on istotnym etapem w biosyntezie Chol, ale również innych związków, takich jak witamina D, hormony i kwasy żółciowe. Podobnie jak w przypadku pozostałych statyn, mechanizm działania simwastatyny związany jest z inhibicją reduktazy 3-hydrokso-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA). Aktywność simwastatyny jest wynikiem analogii jej struktury do struktury substratu reduktazy HMG-CoA. Zahamowanie tego enzymu prowadzi do wzrostu liczby receptorów lipoprotein LDL, a w konsekwencji do obniżenia poziomu tej frakcji Chol. Wiele badań wskazuje na związek pomiędzy wysokim stężeniem Chol i innych związków steroidowych a procesami nowotworzenia. Przypuszcza się, że inhibicja szlaku mewalonowego przez statyny może stanowić ważny element terapii onkologicznej. Należy jednak podkreślić, że działanie przeciwnowotworowe związane jest nie tylko z hamowaniem syntezy Chol, ale również związków izoprenoidowych, takich jak: dolichol, ubichinon, izopentenyloadenozyna, pirofosforan farnezyli i pirofosforan geranylogeranyli, które powstają w bocznych odgałęzieniach szlaku mewalonowego (Sławińska i Kandfer-Szerszeń 2008). Wykazano, że simwastatyna wykazuje zdolność hamowania proliferacji wielu typów komórek nowotworowych indukując w nich proces apoptozy. Należy jednak zwrócić uwagę, że jej potencjalne zastosowanie w terapii ograniczone jest przez niską biodostępność leku. Korzystnym rozwiązaniem wydaje się być dostarczenie simwastatyny do organizmu poprzez zamknięcie go w lipidowych nośnikach, które pozwolą na kontrolowaną aplikację w miejscu docelowym (Matusewicz i in. 2018).

Betulina to organiczny związek chemiczny zaliczany do triterpenów pentacyklicznych. Szkielet węglowodorowy tej cząsteczki ma budowę podobną do steroidów. Betulina wykazuje działanie plejotropowe. Liczne badania wskazują na jej właściwości: przeciwutleniające, przeciwzapalne, przeciwbakteryjne, przeciwnowotworowe, a także ochronne przeciwko chemicznie indukowanemu uszkodzeniu wątroby. Stymuluje aktywność śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (eNOS) i wytwarzanie NO. Betulina hamuje również zależną od c-AMP, katalityczną podjednostkę kinazy białkowej A (PKA) – enzymu biorącego udział w wielu szlakach sygnalizacyjnych i regulacyjnych. Oddziałuje z białkami wiążącymi czynnik regulujący sterole (SREBP, ang. *sterol regulatory element-binding proteins*), które pełnią ważną rolę w aktywowaniu ekspresji genów zaangażowanych w syntezę Chol, kwasów tłuszczowych i trójglicerydów, czego skutkiem jest obniżenie poziomu Chol we krwi. Betulina posiada także zdolność wiązania się do fosfolipazy A2. Enzym ten jest odpowiedzialny za uwalnianie z błon komórkowych kwasu arachidonowego, głównego substratu wykorzystywanego w syntezie prostaglandyn oraz leukotrienów, które uczestniczą w powstawaniu procesu zapalnego (Bernard i in. 2001). Betulina jako inhibitor oksydazy NADPH, hamuje stres oksydacyjny w komórkach śródbłonki naczyniowej i poprawiając w ten sposób ich funkcje (Steinkamp-Fenske i in. 2007). Stanowi to dowód na możliwość zastosowania tego terpenu w chorobach sercowo-naczyniowych podobnie jak ma to miejsce w przypadku statyn.

#### 4. Podsumowanie

Ogromne jednowarstwowe liposomy mogą stanowić systemy modelowe do badania zmian fizycznych błon lipidowych, a także ich oddziaływania z makromolekułami (kwasy nukleinowe, białka, peptydy) oraz lekami. GUV-y można stosunkowo łatwo otrzymać za pomocą metody elektroformacji i obserwować za pomocą mikroskopu optycznego. Skład lipidowy GUV-ów może być precyzyjnie zaprojektowany, a warunki eksperymentalne kontrolowane. Na szczególną uwagę zasługują liposomy, w których wytworzyć można mikrodomeny o składzie zbliżonym do naturalnie występujących tratw lipidowych. Ponieważ oddziaływanie wielu leków i innych związków na błony komórkowe może mieć związek z ich specyficznym wpływem na mikrodomeny wzbogacone w Chol i SM, dysponowanie wygodnym narzędziem – takim jak GUV-y – do obserwacji tego rodzaju oddziaływań jest niezwykle istotne.

#### 5. Literatura

Akashi KI, Miyata H, Itoh H i in. (1996) Preparation of giant liposomes in physiological conditions and their characterization under an optical microscope. *Biophys J* 71, 3242–3250.

- Angelova MI, Dimitrov DS (1986) Liposome electroformation. *Faraday Disc Chem Soc* 81: 303–311.
- Angelova, M. I., Tsoneva, I., 1999, Interactions of DNA with giant liposomes, *Chem Phys Lipids* 101: 123–137.
- Bagatolli LA, Parasassi T, Gratton, E (2000) Giant phospholipid vesicles: Comparison among the whole lipid sample characteristics using different preparation methods - A two photon fluorescence microscopy study, *Chem Phys Lipids* 105: 135–147.
- Bagatolli LA (2006) To see or not to see: lateral organization of biological membranes and fluorescence microscopy. *BBA* 1758: 1541–1556.
- Bagatolli LA, Needham D (2014) Quantitative optical microscopy and micromanipulation studies on the lipid bilayer membranes of giant unilamellar vesicles. *Chem Phys Lipids* 181: 99–120.
- Bernard P, Scior T, Didier B i in. (2001) Ethnopharmacology and bioinformatic combination for leads discovery: application to phospholipase A2 inhibitors. *Phytochemistry* 58: 865–874.
- Chulkov EG, Efimova SS, Schagina LV i in. (2014) Direct visualization of solid ordered domains induced by polyene antibiotics in giant unilamellar vesicles. *Chem Phys Lipids* 183: 204–207.
- Doeven MK, Folgering JH, Krasnikov V i in. (2005) Distribution, lateral mobility and function of membrane proteins incorporated into giant unilamellar vesicles, *Biophys J* 88: 1134–1142.
- Gomide AB, Thome CH, Dos Santos GA i in. (2013) Disrupting membrane raft domains by alkylphospholipids. *BBA - Biomembranes* 1828: 1384–1389.
- Kordowiak A, Kordowiak S (2011) *Tratwy lipidowe - mikrodomeny błon biologicznych*. *Post Biol Kom* 38: 231–245.
- Lee MT, Yang PY, Dos Santos GA i in. (2018) Comparison of the effects of daptomycin on bacterial and model membranes. *Biochemistry* 57: 5629–5639.
- Lorent J, Lins L, Domenech O i in. (2014) Domain formation and permeabilization induced by the saponin  $\alpha$ -hederin and its aglycone hederagenin in a cholesterol-containing bilayer. *Langmuir* 30: 4556–4569.
- Matuszewicz L, Podkalicka J, Sikorski AF (2018) Immunoliposomes with simvastatin as a potential therapeutic in treatment of breast cancer cells overexpressing HER2- an in vitro study. *Cancers* 10: pii: E418.
- Moscho A, Orwar O, Chiu DT i in. (1996) Rapid preparation of giant unilamellar vesicles. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 11443–11447.
- Ostroumova OS, Chulkov EG, Stepanenko OV i in. (2014) Effect of flavonoids on the phase separation in giant unilamellar vesicles formed from binary lipid mixtures. *Chem Phys Lipids* 178: 77–83.
- Ponmalar II, Cheerla R, Ganapathy Ayappa K i in. (2019) Correlated protein conformational states and membrane dynamics during attack by pore-forming toxins, *Proc Natl Acad Sci USA* 116: 12839–12844.
- Reeves JP, Dowben RM (1969). Formation and properties of thin-walled phospholipid vesicles. *J Cell Physiol* 73: 49–60.
- Sławińska A, Kandefer-Szerszeń M (2008) Właściwości przeciwnowotworowe statyn. *Post Hig Med Dosw* 62: 393–404.
- Steinkamp-Fenske K, Bollinger L, Xu H i in. (2007) Reciprocal regulation of endothelial nitric-oxide synthase and NADPH oxidase by betulinic acid in human endothelial cells. *J Pharmacol Exp Ther* 322: 836–842.
- Tamba Y, Yamazaki M (2005) Single giant unilamellar vesicle method reveals effect of antimicrobial peptide magainin 2 on membrane permeability. *Biochemistry* 44: 15823–15833.
- Tsugane M, Suzuki H (2018) Reverse transcription polymerase chain reaction in giant unilamellar vesicles. *Sci Rep* 8: 9214.
- Wesołowska O, Michalak K, Hendrich AB (2011) Direct visualization of phase separation induced by phenothiazine-type antipsychotic drugs in model lipid membranes. *Mol Membr Biol* 28: 103–114.

Wodlej C, Riedl S, Rinner B i in. (2019) Interaction of two antitumor peptides with membrane lipids - Influence of phosphatidylserine and cholesterol on specificity for melanoma cells. PLoS ONE 14: e0211187.

## **6. Podziękowania**

Praca sfinansowana została przez Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, nr Simple projektu STM.A051.20.034.

## 5. Oddziaływanie neobawaizoflawonu z modelowymi błonami lipidowymi oraz wpływ na komórki nowotworowe

Interaction of neobavaisoflavone with model lipid membranes and its effect on cancer cells

Błaszczyk Maria, Palko-Łabuz Anna, Wesołowska Olga

Katedra Biofizyki i Neurobiologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich, Wrocław  
Opiekun naukowy: dr hab. Olga Wesołowska

Wesołowska Olga: olga.wesolowska@umed.wroc.pl

Słowa kluczowe: neobawaizoflawon, mikrokalorymetria, cytotoksyczność

### Streszczenie

Związki polifenolowe, w tym flawonoidy, są liczną grupą związków chemicznych pochodzenia roślinnego. Neobawaizoflawon jest izoflawonem posiadającym jedną grupę prenylową. Naturalnie występuje w roślinach z rodzajów *Erythrina* i *Psoralea*, wykorzystywanych w medycynie tradycyjnej. Wykazuje wiele aktywności biologicznych, w tym przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze, przeciwnowotworowe, antyoksydacyjne i przeciwzapalne. W pracy zbadano wpływ neobawaizoflawonu na wzrost komórek linii raka wątroby, jelita grubego oraz komórek nienowotworowych, a także – za pomocą techniki skaningowej kalorymetrii różnicowej (DSC) – prześledzono jego wpływ na termotropowe właściwości modelowych błon lipidowych utworzonych z fosfatydylocholino (DPPC). Cytotoksyczność badanego związku względem komórek nowotworowych była stosunkowo niska, przy czym silnie różniła się w zależności od zastosowanej linii. Neobawaizoflawon oddziaływał z błoną modelową już w niewielkich stężeniach. Parametry charakteryzujące główne przejście fazowe fosfolipidu ulegały silnym zmianom pod wpływem flawonoidu – obserwowano obniżenie temperatury głównego przejścia fazowego oraz zmniejszenie jego kooperatywności, w połączeniu z niewielkimi zmianami entalpii przemiany. Neobawaizoflawon wbudowuje się w dwuwarstwę lipidową, przypuszczalnie na wysokości pomiędzy szkieletem glicerolowym fosfolipidu a górnymi fragmentami łańcuchów acylowych kwasów tłuszczowych. Zgodnie naszą wiedzą prezentowana praca jest pierwszym opracowaniem, w którym zbadano wpływ neobawaizoflawonu na modelowe błony fosfolipidowe.

### 1. Wstęp

Związki polifenolowe stanowią jedną z najliczniejszych grup związków chemicznych pochodzenia roślinnego. Największą i najlepiej poznaną grupę spośród nich stanowią flawonoidy, które wykazują szerokie spektrum aktywności biologicznych. Badania wykazały, iż obecność dużych ilości flawonoidów w diecie może mieć znaczenie między innymi w prewencji chorób nowotworowych.

Neobawaizoflawon (NBIF) jest izoflawonem posiadającym jedną grupę prenylową podstawioną przy atomie węgla 4'. Naturalnie występuje w roślinach z rodzajów *Erythrina* (koralodrzew) i *Psoralea*, należących do rodziny bobowatych (Fabaceae). Tradycyjny lek ziołowy pozyskiwany z rośliny *Psoralea corylifolia* stosowany jest w Azji w leczeniu osteoporozy oraz chorób skóry, takich jak bielactwo, łysienie plackowate i łuszczyca. NBIF wykazuje wiele aktywności biologicznych, w tym przeciwnowotworowe, przeciwzapalne i neuroprotektoryjne. Wykazano, że związki występujące w *P. corylifolia* mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych i depresji. NBIF w stężeniu 50  $\mu\text{M}$  hamował produkcję tlenu azotu w komórkach mikrogleju i chronił komórki neuronów przed reaktywnymi formami tlenu (Kim i in. 2016). Przeciwzapalne działanie NBIF zaobserwowane zostało również w stymulowanych makrofagach, gdzie NBIF w stężeniach poniżej 10  $\mu\text{M}$  zmniejszał produkcję reaktywnych form tlenu oraz azotu, a także wielu interleukin (Szliszka i in. 2011). Badany flawonoid posiada również zdolność do hamowania wzrostu komórek nowotworowych wielu typów (Kuete i in. 2014, Ma i in. 2017). Wykazano, że NBIF, a także genisteina i biochanina A, uwrażliwiały komórki raka szyjki

macicy HeLa na apoptozę indukowaną czynnikiem TRAIL (ang. *tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand*, ligand czynnika martwicy nowotworu) (Bronikowska i in. 2010). Podobny efekt działania NBIF zaobserwowano również w komórkach glejaka linii U373MG (Kim i in. 2014a). Czynniki TRAIL wywołuje proces programowanej śmierci w komórkach różnych typów nowotworów złośliwych bez wpływu na komórki zdrowe. Nowotwory odporne na indukowaną przez niego apoptozę, charakteryzują się zmniejszoną ekspresją receptorów śmierci i zwiększoną ekspresją białek antyapoptotycznych w komórkach, dlatego też uwrażliwienie ich na ten proces może przyczynić się do poprawy skuteczności leczenia. Zaobserwowano również, że NBIF może interferować z szeregiem enzymów zaangażowanych w przemiany metaboliczne leków i innych ksenobiotyków w komórkach. Wykazano, że jest on inhibitorem ludzkiej karboksylowej esteraazy 2 (Li i in. 2015), UDP-glukuronylotransferazy (UGT1A1) (Wang i in. 2015), a także cytochromu CYP2E1 (Shi i in. 2020). Ponadto, NBIF posiada właściwości przeciwgrzybicze względem *Aspergillus fumigatus* i *Cryptococcus neoformans* (Nkengfack i in. 1994). W badaniach nad panelem 27 szczepów bakterii Gram-ujemnych wykazujących oporność wielolekową zademonstrowano, że NBIF hamował wzrost ponad 90% szczepów (Djeussi i in. 2015). NBIF może także wykazywać działanie przeciwko niektórym wirusom – wykazano na przykład, że jest on silnym inhibitorem proteazy wirusa SARS-CoV (Kim i in. 2014b).

W prezentowanej pracy zbadano wpływ NBIF w stężeniach od 2,5 do 40  $\mu\text{M}$  na wzrost komórek linii raka wątroby, jelita grubego oraz komórek nienowotworowych. Za pomocą techniki skaningowej kalorymetrii różnicowej (ang. *differential scanning calorimetry*, DSC) prześledzono wpływ NBIF na termotropowe właściwości modelowych błon lipidowych utworzonych z fosfatydylocholino. Wykazano, że badany flawonoid wbudowuje się w błonę i znacząco zmienia jej właściwości. Według naszej wiedzy jest to pierwsza praca podejmująca zagadnienie oddziaływania NBIF z błonami lipidowymi.

## 2. Materiały i Metody

### 2.1 Skaningowa kalorymetria różnicowa (DSC)

Fosfolipid 1,2-dwupalmityno-sn-glicero-3-fosfatydylocholina (DPPC, Avanti Polar Lipids) rozpuszczono w metanolu lub w metanolowym roztworze NBIF (Sigma-Aldrich) w celu uzyskania odpowiednich stosunków molowych flavonoid:lipid (0,02 – 0,10). Próbkę suszono pod strumieniem azotu i próżnią (2 godz.) w celu odparowania rozpuszczalnika. Następnie uwadniano je buforem Tris-HCl (20 mM Tris, 0,5 mM EDTA, 150 mM NaCl, pH 7.4), ogrzewano do temperatury ok. 50 °C i wytrząsano w celu otrzymania jednorodnej zawiesiny. Mieszaninę NBIF:DPPC umieszczano w aluminiowych naczynkach i szczelnie zamykano. Pomiarów kalorymetrycznych wykonano na mikrokalorymetrze Unipan 600, z prędkością 1 °C/min. Dla każdego eksperymentu przygotowywano co najmniej dwie próbki, a każdą z nich skanowano minimum cztery razy. Wyniki analizowano za pomocą oprogramowania opracowanego w naszym laboratorium.

### 2.2 Hodowla komórkowa

Komórki MDCK (komórki nabłonka psiej nerki, Madin-Darby Canine Kidney cells) zostały zakupione w The Netherlands Cancer Institute (NKI-AVL), zaś linie ludzkiego raka wątroby HepG2 (human hepatocellular carcinoma) oraz gruczolakoraka jelita grubego HT-29 (human colorectal adenocarcinoma) i jej oporna na doksorubicynę sublinia HT-29/Dx pochodziły z American Type Culture Collection (ATCC). Komórki hodowane były w medium DMEM (Dulbecco's modified Eagle's medium, Sigma-Aldrich) z dodatkiem 10 % surowicy (FBS, Gibco), 1% antybiotyku (antibiotic antimycotic solution, Sigma-Aldrich) i 1% glutaminy w 37 °C oraz w atmosferze zawierającej 5% CO<sub>2</sub>. Wszystkie linie komórkowe pasażowano dwa razy w tygodniu. Badania and aktywnością biologiczną związku przeprowadzano w logarytmicznej fazie wzrostu komórek.

### 2.3 Aktywność cytotoksyczna

Aktywność cytotoksyczną NBIF badano przy użyciu metody wykorzystującej znacznik sulforodaminę B (SRB, Sigma-Aldrich) zgodnie z opisaną we wcześniejszych pracach procedurą (Palko-Łabuz i in. 2019). Komórki wysiewano na płytkę 96-dołkową, a następnie poddawano



działaniu związku w stężeniach od 2,5 do 40,0  $\mu\text{M}$  przez 48 godz. Przeżywalność komórek określano w stosunku do próbki kontrolnej, nie poddanej działaniu flawonoidu. Cytotoksyczność rozpuszczalnika (DMSO) mieściła się w granicach błędu statystycznego i wynosiła poniżej 5%. Eksperyment wykonywano w trzykrotnym powtórzeniu. Istotność statystyczną wyznaczano przy użyciu testu t-Studenta, przyjmując poziom istotności różnic przy  $p < 0,05$ .

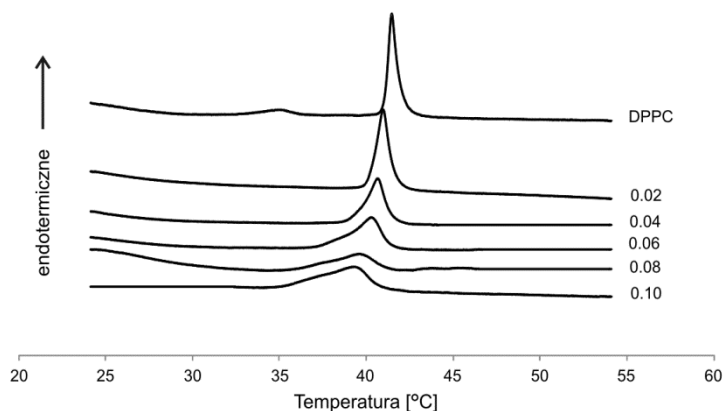
### 3. Wyniki i dyskusja

#### 3.1 Oddziaływanie NBIF z modelowymi błonami lipidowymi

Eksperymenty techniką DSC wykazały, że NBIF już w najniższych zastosowanych stężeniach powodował zanik przedprzejęcia w termogramach uzyskanych dla DPPC. NBIF oddziaływał na błony lipidowe w sposób zależny od stężenia. Rys.1 przedstawia przykładowe termogramy dla DPPC i mieszanin NBIF:DPPC, a w Tab.1 zaprezentowano wpływ NBIF na parametry głównej przemiany fazowej DPPC. Przemiana ta następowała w niższej temperaturze względem czystego lipidu, a uzyskane piki uległy znacznemu poszerzeniu i stawały się asymetryczne. Wraz ze wzrostem ilości NBIF w błonie zmiana entalpii przejścia fazowego ulegała lekkiemu obniżeniu. Jedynie w najwyższym przebadanym stosunku molowym NBIF:DPPC jej wartość była wyższa niż w czystym lipidzie.

**Tab.1.** Parametry głównego fosfolipidowego przejścia fazowego DPPC oraz mieszanin NBIF:DPPC. Wyniki zaprezentowano jako średnią  $\pm$  odchylenie standardowe.

Stosunek molowy NBIF:DPPC	Temperatura głównego przejścia fazowego [°C]	Entalpia przejścia [kJ/mol]	Szerokość połówkowa [°C]
0,00	41,50 $\pm$ 0,11	36,50 $\pm$ 0,00	0,54 $\pm$ 0,04
0,02	40,97 $\pm$ 0,13	35,12 $\pm$ 0,50	0,84 $\pm$ 0,03
0,04	40,55 $\pm$ 0,23	33,68 $\pm$ 9,32	1,32 $\pm$ 0,18
0,06	40,32 $\pm$ 0,13	36,66 $\pm$ 6,70	1,73 $\pm$ 0,19
0,08	39,69 $\pm$ 0,16	24,39 $\pm$ 8,03	2,40 $\pm$ 0,50
0,10	39,25 $\pm$ 0,09	48,10 $\pm$ 1,18	3,20 $\pm$ 0,10



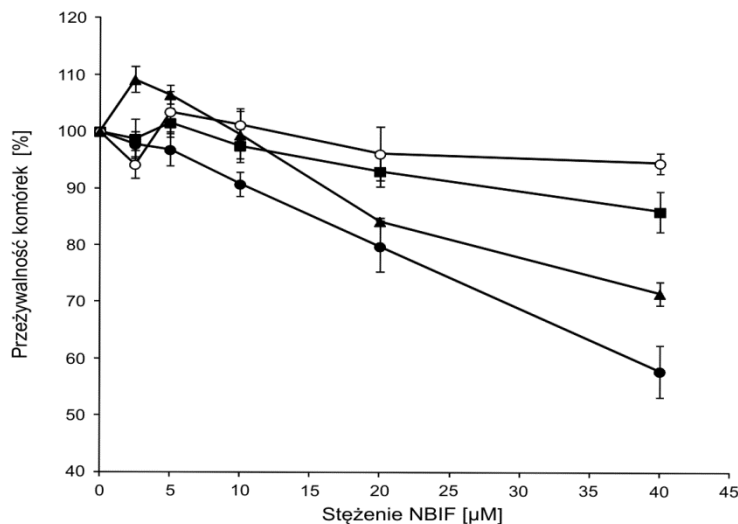
**Rys.1.** Termogramy dla DPPC oraz mieszanin NBIF:DPPC. Liczby na rysunku reprezentują stosunki molowe NBIF:DPPC. Termogramy zostały znormalizowane do jednakowej ilości lipidu w próbce.

Zanik przedprzejęcia już w obecności niewielkich ilości NBIF w błonie lipidowej wskazuje na zdolność tego flawonoidu do modyfikacji struktury dwuwarstwy lipidowej w stanie żelowym. Podobny, jak w przypadku NBIF, wpływ na termotropowe właściwości dwuwarstw utworzonych z fosfatydylocholino – czyli obniżenie temperatury głównego przejścia fazowego i zmniejszenie jego kooperatywności, w połączeniu ze stosunkowo niewielkim wpływem na entalpię przemiany – był uprzednio obserwowany dla innych flawonoidów zawierających w swej strukturze grupy prenylowe: likoizoflawonu A i 6,8-diprenylogeniścieiny (Hendrich i in. 2002), a także 8-prenylnaringeniiny

(Wesołowska i in. 2014). Zgodnie z empiryczną klasyfikacją termogramów zaproponowana przez Jaina i Wu (Jain i Wu 1977) tego typu zmiany parametrów głównego fosfolipidowego przejścia fazowego są charakterystyczne dla stosunkowo dużych cząsteczek, które lokują się na wysokości granicy pomiędzy regionem polarnym i niepolarnym dwuwarstwy, wpływając jednocześnie na górne fragmenty łańcuchów acylowych kwasów tłuszczowych.

### 3.2 Cytotoksyczność NBIF

Sprawdzono również wpływ NBIF na wzrost kilku linii komórek nowotworowych i jednej nienowotworowej. Jak widać na Rys.2 NBIF praktycznie nie wykazywał aktywności cytotoksycznej względem komórek raka wątroby HepG2 oraz opornych na doksorubicynę komórek raka jelita grubego HT-29/Dx. Stwierdzono natomiast istotne statystycznie zahamowanie wzrostu komórek raka jelita grubego wrażliwych na chemioterapeutyki HT-29 oraz komórek nabłonka psiej nerki MDCK inkubowanych z NBIF w stężeniu 20 i 40  $\mu\text{M}$ . Największą aktywność związek wykazywał względem linii HT-29. Ponadto, stwierdzono, że niskie stężenia NBIF (do 5  $\mu\text{M}$ ) indukowały wzrost komórek MDCK.



**Rys.2.** Wpływ NBIF na przeżywalność komórek linii MDCK (trójkąty), HepG2 (kwadraty), HT-29 (wypełnione koła) oraz HT-29/Dx (puste koła). Wyniki zaprezentowano jako średnią  $\pm$  odchylenie standardowe.

Przeprowadzone doświadczenia wskazują, że cytotoksyczność NBIF w stężeniu do 40  $\mu\text{M}$  względem komórek nowotworowych nie jest wysoka. Dla żadnej z badanych linii komórkowych nie zostało osiągnięte stężenie hamujące wzrost komórek o 50% (IC<sub>50</sub>). Wcześniejsze badania nad cytotoksycznością NBIF względem czterech linii nowotworowych przyniosły wartości IC<sub>50</sub> w zakresie 60-70  $\mu\text{M}$  (Ma i in. 2017). Inny prenylowany flawonoid – 6-prenyloaringenina – również wykazywał niską cytotoksyczność względem komórek białaczkowych linii Jurkat T (Teiseeyre i in. 2018). Jak widać najniższą wrażliwość na NBIF wykazywały komórki linii HepG2 oraz HT-29/Dx. Wątroba stanowi jedno z głównych centrów metabolizmu leków i ksenobiotyków w organizmie. W linii komórek raka wątroby HepG2 stwierdzono łatwość indukcji wielu izoform cytochromu (Choi i in. 2014), co może być zjawiskiem ułatwiającym tym komórkom przeżycie w obecności ksenobiotyków, takich jak NBIF. Z kolei linia HT-29/Dx charakteryzuje się, w porównaniu z linią HT-29, znacznie wyższą ekspresją transporterów związanych z opornością wielolekową: P-glikoproteiny, MRP1 oraz BCRP (Riganti i in. 2013). Znacznie wyższa przeżywalność odpornej na doksorubicynę sublinii tych komórek (HT-29/Dx) może świadczyć o aktywnym wypompowywaniu związku do przestrzeni zewnątrzkomórkowej przez jeden z tych transporterów. Wyższą cytotoksyczność NBIF wobec wrażliwych komórek nowotworowych w porównaniu z komórkami wykazującymi różne mechanizmy oporności na chemioterapię zaobserwowano także w pracy (Kue

i in. 2014). Także w przypadku innego prenylowanego flawonoidu, 8-prenyloaringeniny, zaobserwowano wyższą cytotoksyczność badanego związku względem komórek linii raka jelita grubego LoVo w zestawieniu z opornymi na doksorubicynę komórkami linii LoVo/Dx (Wesołowska i in. 2010).

#### 4. Wnioski

W prezentowanej pracy wykazaliśmy, że prenylowany flawonoid, NBIF, oddziałuje z modelowymi błonami lipidowymi już w niewielkich stężeniach, znacząco zmieniając parametry charakteryzujące główne przejście fazowe DPPC. Badany związek wbudowuje się w dwuwarstwą lipidową, przypuszczalnie na wysokości pomiędzy szkieletem glicerolowym fosfolipidu a górnymi fragmentami łańcuchów acylowych kwasów tłuszczowych. Jednocześnie NBIF jest stosunkowo słabo cytotoksyczny względem komórek nowotworowych, przy czym hamowanie wzrostu komórek przez badany flawonoid silnie różni się w zależności od zastosowanej linii. Najmniej wrażliwe są komórki nowotworowe charakteryzujące się opornością na doksorubicynę, prawdopodobnie ze względu na ich zwiększone zdolności do detoksyfikacji ksenobiotyków. Zgodnie naszą wiedzę prezentowana praca jest pierwszym opracowaniem, w którym zbadano wpływ NBIF na modelowe błony fosfolipidowe. Oddziaływanie z błonami komórkowymi w połączeniu ze zdolnością do modyfikacji ich biofizycznych parametrów, takich jak np. płynność czy przepuszczalność, może mieć wpływ na obserwowaną aktywność biologiczną NBIF.

#### 5. Literatura

- Bronikowska J, Szliszka E, Czuba ZP i in. (2010) The combination of TRAIL and isoflavones enhances apoptosis in cancer cells. *Molecules* 15: 2000–2015.
- Choi JM, Oh SJ, Lee SY i in. (2015) HepG2 cells as an in vitro model for evaluation of cytochrome P450 induction by xenobiotics. *Arch Pharm Res* 38: 691–704.
- Djeussi DE, Sandjo LP, Noumedem JA i in. (2015) Antibacterial activities of the methanol extracts and compounds from *Erythrina sigmoidea* against Gram-negative multi-drug resistant phenotypes. *BMC Complement Altern Med* 15: 453.
- Hendrich AB, Malon R, Poła A i in. (2002) Differential interaction of *Sophora* isoflavonoids with lipid bilayers. *Eur J Pharm Sci* 16: 201–208.
- Jain MK, Wu N.M (1977) Effects of small molecules on the dipalmitoyl lecithin liposomal bilayer. III. Phase transitions of lipid bilayers. *J Membr Biol* 34: 157–201.
- Kim YJ, Choi WI, Ko H i in. (2014a) Neobavaisoflavone sensitizes apoptosis via the inhibition of metastasis in TRAIL-resistant human glioma U373MG cells. *Life Sci* 95: 101–107.
- Kim DW, Seo KH, Curtis-Long MJ i in. (2014b) Phenolic phytochemical displaying SARS-CoV papain-like protease inhibition from the seeds of *Psoralea corylifolia*. *J Enzyme Inhib Med Chem* 29: 59–63.
- Kim Y, Lim HS, Lee J i in. (2016). Quantitative analysis of *Psoralea corylifolia* Linne and its neuroprotective and anti-neuroinflammatory effects in HT22 hippocampal cells and BV-2 microglia. *Molecules* 21: 1076.
- Kuete V, Sandjo LP, Kwamou GM i in. (2014) Activity of three cytotoxic isoflavonoids from *Erythrina excelsa* and *Erythrina senegalensis* (neobavaisoflavone, sigmoidin H and isoneorautenol) toward multi-factorial drug resistant cancer cells. *Phytomedicine* 21: 682–688.
- Li YG, Hou J, Li SY i in. (2015) *Fructus Psoraleae* contains natural compounds with potent inhibitory effects towards human carboxylesterase 2. *Fitoterapia* 101: 99–106.
- Ma T, Dai YQ, Li N i in. (2017) Enzymatic biosynthesis of novel neobavaisoflavone glucosides via *Bacillus* UDP-glycosyltransferase. *Chin J Nat Med* 15: 281–287.
- Nkengfack AE, Vouffo TW, Fomum ZT i in. (1994) Prenylated isoflavanone from the roots of *Erythrina sigmoidea*. *Phytochemistry* 36: 1047–1051.
- Palko-Łabuz A, Środa-Pomianek K, Wesołowska O i in. (2019) MDR reversal and pro-apoptotic effects of statins and statins combined with flavonoids in colon cancer cells. *Biomed Pharmacother* 109: 1511–1522.

- Riganti C, Rolando B, Kopecka J i in. (2013) Mitochondrial-targeting nitrooxy-doxorubicin: a new approach to overcome drug resistance. *Mol Pharm* 10: 161–174.
- Shi M, Cui Y, Liu C i in. (2020) CYPs-mediated drug-drug interactions on psoralidin, isobavachalcone, neobavaisoflavone and daidzein in rats liver microsomes. *Food Chem Toxicol* 136: 111027.
- Szliszka E, Skaba D, Czuba ZP i in. (2011) Inhibition of inflammatory mediators by neobavaisoflavone in activated RAW264.7 macrophages. *Molecules* 16: 3701–3712.
- Teisseyre A, Palko-Łabuz A, Uryga A i in. (2018) The influence of 6-prenylnaringenin and selected non-prenylated flavonoids on the activity of Kv1.3 channels in human Jurkat T cells. *J Membr Biol* 251: 695–704.
- Wang XX, Lv X, Li SY i in. (2015) Identification and characterization of naturally occurring inhibitors against UDP-glucuronosyltransferase 1A1 in *Fructus Psoraleae* (Bu-gu-zhi). *Toxicol Appl Pharmacol* 289: 70–78.
- Wesołowska O, Wiśniewski J, Środa K i in. (2010) 8-Prenylnaringenin is an inhibitor of multidrug resistance-associated transporters, P-glycoprotein and MRP1. *Eur J Pharmacol* 644: 32–40.
- Wesołowska O, Gąsiorowska J, Petrus J i in. (2014) Interaction of prenylated chalcones and flavanones from common hop with phosphatidylcholine model membranes. *Biochim Biophys Acta* 1838: 173–184.

## **6. Podziękowania**

Praca sfinansowana przez Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, nr Simple projektu SUB.A050.20.018.

## 6. Oliceridyna – przełom wśród opioidowych leków przeciwbólowych

Olyceridine - a breakthrough in opioid analgesics

Burat Magdalena<sup>(1)</sup>, Bieniek Paulina<sup>(1)</sup>, Modrzewska Aleksandra<sup>(1)</sup>, Gibuła-Tarłowska Ewa<sup>(2)</sup>, Kędzierska Ewa<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Farmakologii

z Farmakodynamiką, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(2)</sup> Katedra i Zakład Farmakologii z Farmakodynamiką, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: dr hab. n. farm. Ewa Kędzierska

Magdalena Burat: magdaburat@gmail.com

### Streszczenie

Głównym zadaniem związków z grupy opioidów jest walka z silnym bólem (pooperacyjnym, pourazowym, nowotworowym), często przewlekłym. Działają one poprzez pobudzenie receptorów opioidowych zlokalizowanych w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym. Mechanizm ich działania opiera się na połączeniu z receptorem opioidowym i aktywacji szlaków sygnałowych: białka G oraz  $\beta$ -arestyny. Aktywacja pierwszego z nich odpowiada za efekt analgetyczny, natomiast drugiego wpływa na powstanie szeregu działań niepożądanych takich jak tolerancja czy uzależnienie. W celu poprawy efektywności i bezpieczeństwa stosowania opioidów stale poszukuje się związków o większej selektywności, która zapewniłaby silne działanie przeciwbólowe przy ograniczeniu skutków ubocznych.

Nowy mechanizm działania taki profil działania można zaobserwować na przykładzie oliceridyny. W porównaniu z klasycznymi agonistami, np. morfiną, nie działa ona poprzez aktywne metabolity i w małym stopniu aktywuje szlak  $\beta$ -arestyny. Pozwala to na ograniczenie niebezpiecznych działań niepożądanych i jednocześnie poszerza okno terapeutyczne nowego leku. Jest to szczególnie istotne ze względu na fakt, iż pomimo szerokiej dostępności leków z różnych grup terapeutycznych, skuteczność leczenia przeciwbólowego u dużej liczby pacjentów pozostaje na niskim poziomie.

### 1. Wprowadzenie

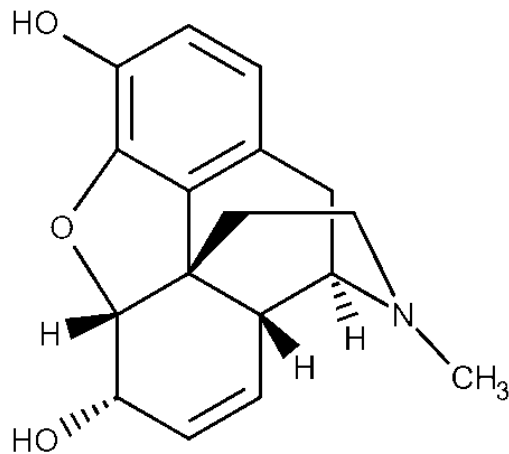
Ból i jego leczenie stanowi bardzo istotne wyzwanie współczesnej medycyny. Można go podzielić na dwie kategorie: ból fizjologiczny o charakterze ostrzegawczym, niewymagający leczenia, oraz ból patologiczny, który świadczy o postępującym uszkodzeniu tkanek. Zgodnie z informacjami WHO większość pacjentów zmagająca się z chorobą nowotworową odczuwa ból, a jego terapia jest wciąż mało skuteczna. Oprócz chorób nowotworowych, z silnym bólem zmagają się pacjenci cierpiący na chorobę zwyrodnieniową stawów, bóle krzyża, bóle głowy, urazy, a także ból neuropatyczny. W większości przypadków można go złagodzić za pomocą farmakoterapii, dlatego tak ważne jest odpowiednie dobranie skutecznego leku (Stein 2016; WHO). Ból ma ogromny wpływ na jakość życia pacjenta. Oprócz występującej choroby, brak skutecznego leczenia bólu może wywoływać dodatkowe objawy towarzyszące tj.: lęk, depresję, obniżenie sprawności fizycznej oraz psychicznej a nawet ograniczać relacje społeczne (Lewandowska i in. 2017). Klasyczne leki z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w bólu o dużym nasileniu okazują się niewystarczające, stąd często niezbędne jest zastosowanie leków opioidowych, pomimo ryzyka poważnych działań niepożądanych (Curro 2017).

### 2. Cel pracy

W rozdziale zamieszczono przegląd informacji na temat oliceridyny – nowego selektywnego leku opioidowego. Przedstawiono mechanizm działania, efekty farmakologiczne, zastosowanie lecznicze, działania niepożądane. Dodatkowo, zwrócono uwagę na przewagę oliceridyny nad klasycznymi lekami z grupy opioidów. Praca powstała w oparciu o przegląd międzynarodowego piśmiennictwa z wykorzystaniem literaturowych baz danych PubMed, Google Scholar, Scopus oraz Web of Science.

### 3. Opioidy

W przewodzeniu bólu, oprócz klasycznych neuroprzekaźników tj. serotonina czy noradrenalina, biorą udział także endogenne peptydy opioidowe. Wśród nich wyróżniamy: endorfiny, enkefaliny, dynorfiny i endomorfiny. Odgrywają one ważną rolę w modulacji i hamowaniu impulsacji bólowej na poziomie ośrodkowym, rdzeniowym i obwodowym (Silberstein i Crory 2000). Pierwszym stosowanym egzogennym opioidem w dziejach ludzkości była morfina izolowana z maku lekarskiego (*papaver somniferum*). Stosowana jest nie tylko przeciwbólowo, ale przede wszystkim w celu wywołania euforii. Obecnie określana jest mianem „złotego standardu” leczenia silnego bólu w towarzyszącej chorobie nowotworowej. Zidentyfikowanie wzoru chemicznego morfiny (Rys.1) pozwoliło na syntezę jej analogów o podobnym działaniu. Główną częścią molekularną tego związku jest układ czterech pierścieni zwanych morfinanem (Brook i in. 2017).



**Rys.1** Wzór strukturalny morfiny.

Opioidy mają zdolność modulowania swoistych receptorów, pośród których wyróżniamy 3 główne rodzaje:

- $\mu$  (mi)
- $\kappa$  (kappa)
- $\delta$  (delta)

Niektóre źródła informują o istnieniu także innych receptorów opioidowych, ale ich zaangażowanie w funkcjonowanie organizmu i budowa wciąż nie jest do końca jasne. Receptory dla opioidów należą do największej rodziny receptorów GPCR sprzężonych z białkiem G, będących celami molekularnymi dla leków. Składają się z 7 transbłonowych domen (Buchen 2012; Silberstein i Crory 2000). Aktywacja poszczególnych rodzajów receptorów wywołuje różny efekt farmakologiczny (Tab.1).

**Tab.1** Efekty wywoływane po aktywacji receptorów (Stein 2016).

Rodzaj receptora	$\mu$	$\kappa$	$\delta$
Efekt aktywacji	Analgezja Euforia Zaparcia Depresja oddechowa	Analgezja Dysforia Efekt przeciwzapalny	Analgezja Drgawki Efekt przeciwłękowy

Wspólnym efektem pobudzenia receptorów opioidowych jest analgezja spowodowana zmniejszonym przekazywaniem bodźców nocyceptywnych. Powstaje ona wskutek modulacji

wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych. Po związaniu liganda z receptorem następuje zmiana jego konformacji, odłączają się podjednostki heterodimerskiego białka G – podjednostka  $G_\alpha$  i podjednostka  $G_\beta\gamma$ . Podjednostka  $G_\alpha$  hamuje aktywność cykazy adenylnowej i zmniejsza wytwarzanie cyklicznego AMP (cAMP) oraz aktywuje dalsze szlaki sygnałowe, natomiast podjednostka  $G_\beta$  powoduje zahamowanie kanałów wapniowych bramkowanych napięciem. Modulacja pre- i postsynaptycznych kanałów wapniowych powoduje zmniejszony napływ jonów  $Ca^{2+}$  do komórki, jednocześnie zmniejszając pobudliwość neuronalną, która potęgowana jest blokadą m.in. kanałów sodowych oraz kanałów TRPV1 (ang. transient receptor potential vanilloid 1) (Corder i in. 2018; Stein 2016). Pobudzony przez agonistę GPCR może aktywować wiele cząsteczek białka G i jeśli proces ten nie podlegałby ograniczeniu dochodziłoby do niekontrolowanej stymulacji szlaków sygnałowych komórki. Procesy zachodzące po aktywacji receptora GPCR, prowadzące do zahamowania katalitycznej aktywności receptora, zwanego odczuleniem, regulowane są przez tzw.  $\beta$ -arestyny. Należą one do grupy cytozolowych białek, które „aresztują” reszty zaangażowane w wiązanie białka G, zapobiegają przyłączeniu kolejnych podjednostek białka G do receptora i ich aktywowaniu (Szymiczek i in. 2005). W ten sposób zapobiegają nadmiernej aktywacji receptora, prowadząc do tłumienia przekazywanego sygnału, ale także odpowiadają za występowanie działań niepożądanych. W przypadku opioidów niebezpieczne są zwłaszcza te bezpośrednio zagrażające życiu tj. uzależnienie, zaparcia czy też depresja oddechowa. Zmniejszenie rekrutacji szlaku  $\beta$ -arestyny przez agonistów receptorów opioidowych jest pożądanym efektem w aspekcie zmniejszenia działań niepożądanych i poprawy jakości życia pacjenta. Badania na poziomie molekularnym dostarczają informacji wskazujących, iż na aktywację tych szlaków oraz ich selektywność ma wpływ wiele czynników. Zmiany konformacji receptora oraz mutacje w obrębie cząsteczek mogą powodować większą lub mniejszą aktywację  $\beta$ -arestyny (Cheng i in. 2018).

Wśród agonistów receptorów opioidowych wyróżniamy tzw.:

- a) Czystych agonistów – każdorazowy wzrost dawki spowoduje wzrost działania np. morfina, petydyna.
- b) Częściowych agonistów – zajmują mniejszą część receptorów, wykazują efekt pułapowy, oznacza to, że powyżej pewnej dawki leku działanie terapeutyczne się nie zwiększa, rośnie natomiast ryzyko wystąpienia działań niepożądanych np. buprenorfina.

Właściwości antagonistyczne w stosunku do wszystkich rodzajów receptorów opioidowych posiada nalokson, który jest stosowany w zatruciach opioidami (Stein 2016).

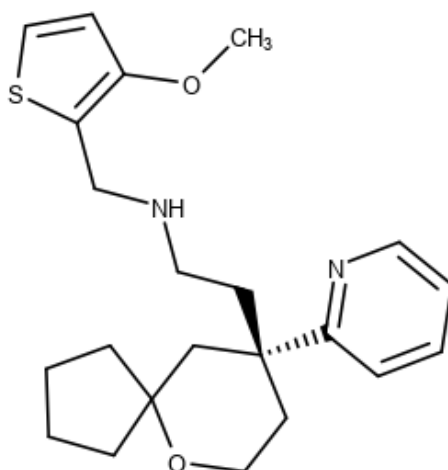
#### 4. Olicerydyna

Ligandy receptorów opioidowych mogą mieć różną skuteczność w zależności od tego, który szlak sygnałowy aktywują. Klasyczne ligandy opioidowe o właściwościach agonistycznych aktywują nieselektywnie szlak białka G oraz szlak  $\beta$ -arestyny (Ok i in. 2018; Shang i Filizola 2015). Z kolei olicerydyna (TRV130) o wzorze chemicznym  $C_{22}H_{30}N_2O_2S$  jest nowym ligandem receptorów opioidowych  $\mu$ . Jej wzór sumaryczny różni się od klasycznej struktury morfinianu (Rys. 2).

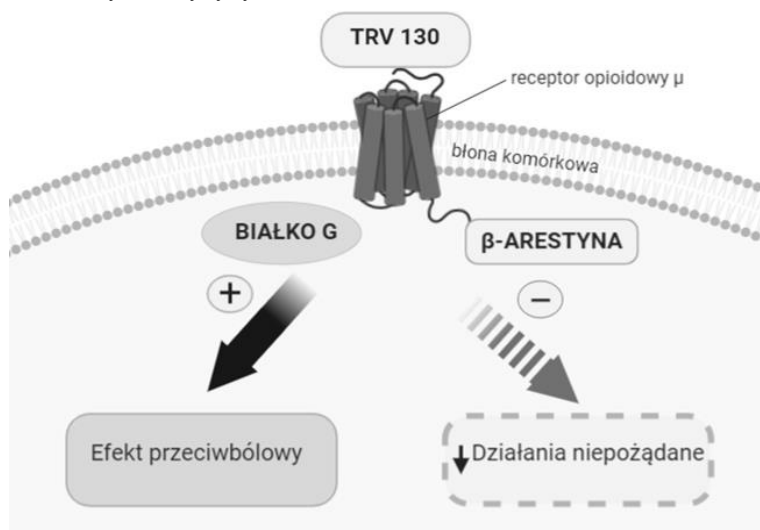
Olicerydyna wykazuje tzw. selektywność funkcjonalną (ang. *functional selectivity*) czy też stronniczy agonizm (ang. *biased agonism*). Po połączeniu z receptorem opioidowym  $\mu$ , zmienia jego konformację, aktywuje białko G oraz uruchamia kaskadę dalszych ścieżek sygnałowych, jednocześnie wykazując zmniejszoną rekrutację  $\beta$ -arestyny (Rys.3) (Nafziger i in. 2019; Viscusi i in. 2016).

Dodatkowo, w przeciwieństwie do klasycznych opioidów, przy udziale izoenzymów cytochromu P450 - CYP3A4 i CYP2D6, olicerydyna ulega metabolizmowi wątrobowemu do dwóch nieaktywnych metabolitów: TRV0109662 oraz M22 (Fossler i in. 2018; Soergel i in. 2014). Klasyczne opioidy działające poprzez aktywne metabolity, które są wydalane przez nerki, prowadzą do ich kumulacji a tym samym do uszkodzenia struktur nefronów. Odmienny metabolizm olicerydyny powoduje, że może być bezpiecznie stosowana wśród pacjentów z niewydolnością nerek. Ze względu na metabolizm wątrobowy tego związku, w przypadku ciężkiej niewydolności wątroby przebiegającej ze zmniejszeniem ilości czynnościowych komórek wątroby oraz upośledzeniem przepływu krwi, konieczne jest zmniejszenie jego dawki. Jednocześnie badania u ludzi bez zaburzeń

funkcji wątroby dowiodły, że olicerdyyna jest stosunkowo bezpieczna i wywołuje w tym układzie niewielkie działania niepożądane (Nafziger i in. 2019).



Rys.2. Wzór strukturalny oliceridyiny.



Rys.3. Mechanizm działania oliceridyiny. Opracowanie własne na podstawie (Viscusi i in. 2016).

Właściwości przeciwbólowe oliceridyiny są zbliżone do morfiny, ale występują mniejsze skutki uboczne, zwłaszcza ze strony układu oddechowego i żołądkowo-jelitowego. Związek ten ma szybki początek działania po podaniu dożylnym (Pedersen i in. 2020; Viscusi i in. 2019). Myszy modyfikowane genetycznie, pozbawione białka β-arestyny, którym podawano morfinę wykazywały działanie różniące się od klasycznej aktywacji receptora przez agonistę. Efekt przeciwbólowy był wzmocniony, przedłużony a tolerancja, depresja oddechowa czy ostre zaparcia na znacznie niższym poziomie. Wskazuje to na zaangażowanie aktywacji szlaku β-arestyny w wywoływanie uciążliwych skutków ubocznych stosowania opioidów (Raehal i in. 2005).

## 5. Działania niepożądane opioidów

Opioidowe leki przeciwbólowe wywołują szereg działań niepożądanych, jednak ich wysoka skuteczność powoduje, że są niezastąpione w leczeniu silnego bólu (Shang i Filizola 2015):



- stoją na czele substancji leczniczych powodujących silne uzależnienie, a w skrajnych przypadkach nawet zgony wśród pacjentów, stąd ważnym celem w poszukiwaniu nowych leków jest ograniczenie potencjału uzależniającego (Curro 2017).
- wywołują silną euforię, co powoduje zwiększone pozamedyczne użycie leków z tej grupy (Buchen 2012).
- zmniejszają wrażliwość neuronów w pniu mózgu na dwutlenek węgla, co wywołuje zmiany fizykochemiczne tj.: spadek pO<sub>2</sub> oraz spadek pH krwi w tętnicach. Objawia się to silną depresją oddechową, która może mieć śmiertelny skutek (Pleuvry 1991).

Ponadto działaniami niepożądanymi tych leków są:

- senność – w skrajnych przypadkach może prowadzić do śpiączki,
- zaparcia – zwiększenie napięcia mięśni jelit przy przewlekłym podaniu powoduje konieczność stosowania leków przeczyszczających,
- zwiększenie żrenic – działanie o mechanizmie ośrodkowym, na skutek pobudzenia nerwu okoruchowego,
- drgawki, halucynacje – wskutek hamowania przewodnictwa GABA-ergicznego,
- zatrzymanie moczu – spowodowane skurczem mięśni gładkich zwieracza,
- zaburzenia gospodarki hormonalnej – wzrost stężenia ADH, TSH; spadek stężenia ACTH, FSH, LH (Cherny i in. 2001; Orońska 2008).

## 6. Przewaga olicerodyny

Analiza badań behawioralnych uzyskanych z testu usuwania ogona wskazuje, że na działanie przeciwbólowe olicerodyny nie rozwija się tolerancja. Oznacza to, że nie ma konieczności zwiększania dawek leku w celu osiągnięcia pożądanego efektu terapeutycznego, co znacznie ogranicza potencjalne działania niepożądane (Liang i in. 2019). Faktycznie, po przeprowadzeniu pierwszych badań klinicznych u zdrowych ochotników odnotowano lekkie, w stosunku do klasycznych opioidów, działania niepożądane olicerodyny. Pojawiały się m.in. bóle i zawroty głowy, nudności, senność, świąd i poczucie relaksacji (Soergel i in. 2014). Skutki uboczne ze strony układu sercowo-naczyniowego, takie jak obniżone ciśnienie krwi i zmniejszona częstość akcji serca podczas badań były na niskim poziomie, zależne od zastosowanej dawki (Viscusi i in. 2016).

## 7. Podsumowanie

Obecnie opioidowe leki przeciwbólowe mają bardzo duże znaczenie w leczeniu. Szereg działań niepożądanych nie wyklucza ich z podstawowej farmakoterapii bólu o dużym nasileniu.

Olicerodyna, agonista receptorów opioidowych, posiadająca zdolność do preferencyjnej aktywacji wybranej ścieżki sygnałowej, może być obiecującym kandydatem na nowy lek przeciwbólowy. Jej unikalna selektywność funkcjonalna („stronniczy” agonizm) pozwala na oddzielenie efektu terapeutycznego od działań niepożądanych, uważanych dotąd za nierozdzielnie związane z mechanizmem działania opioidów. W związku z tym może oferować nowe możliwości terapeutyczne jako związek skuteczniejszy i jednocześnie bezpieczniejszy. Obecnie prowadzone są badania kliniczne dotyczące możliwości dożylnego podania olicerodyny w znoszeniu silnego, ostrego bólu. Głównym czynnikiem ryzyka, przemawiającym przeciw zatwierdzeniu olicerodyny jest wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG oraz depresja oddechowa (Hlavinka i Writer 2018), stąd niezbędne są dalsze działania prowadzące do ustalenia bezpieczeństwa stosowania leku.

## 8. Piśmiennictwo

- Brook K, Bennett J, Desai SP (2017) The Chemical History of Morphine: An 8000-Year Journey, from Resin to de-Novo Synthesis. *Journal of Anesthesia History* 3(2):50–55.
- Buchen L (2012) Opioid Receptors Revealed. *Nature* 483(7390):383–383.
- Cheng JX, Cheng T, Li WH i in. (2018) Computational Insights into the G-Protein-Biased Activation and Inactivation Mechanisms of the  $\mu$  Opioid Receptor. *Acta Pharmacologica Sinica* 39(1):154–64.

- Cherny N, Ripamonti C, Pereira J i in. (2001) Strategies to Manage the Adverse Effects of Oral Morphine: an evidence-based report 19(9):2542-54.
- Corder G, Castro DC, Bruchas MR i in. (2018) Endogenous and Exogenous Opioids in Pain. *Annual Review of Neuroscience* 41(1):453–73.
- Curro FA (2017) Opioids for the Treatment of Pain: The Risk of Treating a Multivariate Symptom. *Journal of Clinical Pharmacology* 57(6):687–89.
- Fossler MJ, Sadler BM, Farrell C i in. (2018) Oliceridine, a Novel G Protein–Biased Ligand at the  $\mu$ -Opioid Receptor, Demonstrates a Predictable Relationship Between Plasma Concentrations and Pain Relief. II: Simulation of Potential Phase 3 Study Designs Using a Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model. *Journal of Clinical Pharmacology* 58(6):762–70.
- Hlavinka E, Writer S (2018) FDA Panel Votes Against Analgesic Oliceridine – Next-gen opioid not ready for market. *MedPage Today*
- Lewandowska A, Boguń E, Lewandowski T i in. (2017) Ból Nowotworowy a Jakość Życia Pacjentów . *Journal of Education, Health and Sport*. 7(5):143–53.
- Liang DY, Li WW, Nwaneshiudu C i in. (2019) Pharmacological Characters of Oliceridine, a  $\mu$ -Opioid Receptor G-Protein-Biased Ligand in Mice. *Anesthesia and Analgesia* 129(5):1414–21.
- Nafziger AN, Arscott KA, Cochrane K i in. (2019) The Influence of Renal or Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Oliceridine. *Clinical Pharmacology in Drug Development*.
- Ok HG, Kim SY, Lee SJ i in. (2018) Can Oliceridine (TRV130), an Ideal Novel  $\mu$  Receptor G Protein Pathway Selective ( $\mu$ -GPS) Modulator, Provide Analgesia without Opioid-Related Adverse Reactions? *Korean Journal of Pain* 31(2):73–79.
- Orońska A (2008) Działania Niepożądane Opioidów. *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2(4):155–63.
- Pedersen MF, Wróbel TM, Märcher-Rørsted E i in. (2020) Biased Agonism of Clinically Approved  $\mu$ -Opioid Receptor Agonists and TRV130 Is Not Controlled by Binding and Signaling Kinetics. *Neuropharmacology* 166:107718.
- Pleuvry BJ (1991) Opioid Receptors and Their Ligands: Natural and Unnatural. *British Journal of Anaesthesia* 66(3):370–80.
- Raehal KM, Walker JKL, Bohn LM (2005) Morphine Side Effects in  $\beta$ -Arrestin 2 Knockout Mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 314(3):1195–1201.
- Shang Y, Filizola M (2015) Opioid Receptors: Structural and Mechanistic Insights into Pharmacology and Signaling. *European Journal of Pharmacology* 763(0 0):206–13.
- Silberstein SD, Crory D (2000) Opioids. *Cephalalgia* 20(10):854–64.
- Soergel DG, Ann Subach R, Sadler B i in. (2014) First Clinical Experience with TRV130: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Healthy Volunteers. *Journal of Clinical Pharmacology* 54(3):351–57.
- Stein C (2016) Opioid Receptors. *Annual Review of Medicine* 67(1):433–51.
- Szymiczek M, Kurowska E, Gorczyca WA (2005) Role of Arrestins in Intracellular Signaling. *Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej* 59:324–32433.
- Viscusi ER, Skobieranda F, Soergel DG i in. (2019) APOLLO-1: A Randomized Placebo and Activecontrolled Phase Iii Study Investigating Oliceridine (TRV130), a G Protein-Biased Ligand at the  $\mu$ -Opioid Receptor, for Management of Moderateto-Severe Acute Pain Following Bunionectomy. *Journal of Pain Research* 12:927–43.
- Viscusi ER, Webster L, Kuss M i in. (2016) A Randomized, Phase 2 Study Investigating TRV130, a Biased Ligand of the -Opioid Receptor, for the Intravenous Treatment of Acute Pain. *Pain* 157(1):264–72.
- World Health Organization (2018) The world health report 2018 - WHO Guidelines for the Pharmacological and Radiotherapeutic Management of Cancer Pain in Adults and Adolescents.

## **7. Zastosowanie witaminy A w leczeniu trądziku pospolitego**

The use of vitamin A in the treatment of Acne Vulgaris

Głaz Patrycja<sup>(1)</sup>, Wojciechowska Karolina<sup>(1)</sup>, Straszak Dominik<sup>(1)</sup>, Widelska Gabriela<sup>(2)</sup>, Pawlicka Magda<sup>(3)</sup> Rosińska Agata<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup>Katedra i Zakład Syntezy i Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Wydział

Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(2)</sup>Zakład Chemii Nieorganicznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(3)</sup>Zakład Genetyki Nowotworów z Pracownią Cytogenetyczną, Wydział Lekarsko – Dentystyczny, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: prof. dr hab. n. farm. Dariusz Matosiuk

Głaz Patrycja: patrycjaglass@gmail.com

Słowa kluczowe: terapia przeciwtrądzikowa, kosmetologia, retinoidy

### **Streszczenie**

Witamina A jest powszechnie wykorzystywana w przemyśle kosmetycznym oraz farmaceutycznym – stosowana głównie w celach terapii przeciwtrądzikowych zarówno miejscowo jak i ogólnie. Trądzik pospolity to jednostka chorobowa, której leczenie dermatologiczne może być długotrwałe, a pierwszy wybór metody leczenia nie zawsze skutkuje zaprzestaniem pojawiania się zmian, stąd potrzeba posiadania dostępu do różnych środków farmaceutycznych i kosmetyków podczas terapii. Trądzik pospolity to choroba dermatologiczna zarówno kobiet jak i mężczyzn, która najczęściej uaktywnia się w trakcie okresu dojrzewania, jej przebieg może mieć formę łagodną związaną wyłącznie z potrzebą poprawy higieny i pielęgnacji skóry osoby chorującej, albo formę o wiele trudniejszą do leczenia – przewlekłą, ostrą, uogólnioną, wymagającą nie tylko terapii miejscowej, ale również i ogólnej. Wśród dobroczynnego wpływu witaminy A na skórę wymienia się jej wpływ na proces keratolityczny naskórka, który zwyczajowo podczas trądziku pospolitego nie przebiega prawidłowo. Witamina A posiada wiele zalet stosowania, jednak pomimo jej skutecznego działania i szerokiego dostępu w lekach oraz kosmetykach powinna być stosowana pod kontrolą lekarską, zgodnie z dawkami i przeznaczeniem. Retinoidy posiadają wiele skutków ubocznych i przeciwwskazań do ich stosowania, za ich działanie niepożądane uznaje się m.in. działanie teratogenne.

### **1. Wstęp**

Trądzik pospolity to dermatоза spotykana z największą częstotliwością u osób pomiędzy 11. a 30 rokiem życia – twierdzi się, że ok. 80% tej grupy wiekowej dotyka to schorzenie, a przy uwzględnieniu objawów o niskiej intensywności nawet 100% młodych ludzi dotyczy ten problem. Zmiany skórne najczęściej rozpoznawane są po wejściu człowieka w drugą dekadę życia oraz ich największe nasilenie charakterystyczne jest również dla drugiej dekady życia chorego. Ustępowanie procesu chorobowego związane jest najczęściej z końcem drugiej lub początkiem trzeciej dekady życia, zaś spotykane są również przypadki pacjentów, u których zmiany były obserwowane po 30, a nawet 40 roku życia (Bergler-Czop 2010). Etiopatogeneza trądziku pospolitego (acne vulgaris) wiąże się przede wszystkim z zaburzeniem procesu wydzielniczego łożu oraz stanem zapalnym mieszków włosowo-łojowych towarzyszącym temu procesowi. Wśród podstawowych czynników wpływających na patogenę trądziku pospolitego wymienia się m.in. zwiększone pobudzenie pracy gruczołów łojowych uwarunkowany przez hormony androgenowe- pod ich wpływem dochodzi do powiększenia gruczołu łojowego oraz wzmożonej sekrecji wydzieliny łojowej zwanej sebum. Dodatkowo całemu procesowi towarzyszy nadmierne rogowacenie przewodów wyprowadzających gruczołu łojowego, polega to na gromadzeniu się i przyleganiu martwego naskórka w pobliżu jego ujścia. Patofizjologia procesu powstawania trądziku pospolitego polega również na zwięzaniu kanału łojowego, co skutkuje brakiem możliwości swobodnej sekrecji łożu. Z kolei wyżej wymienione procesy prowadzą do rozwoju mikro-zaskórników przekształcających się w ich formy otwarte bądź

zamknięte. Problem stanowią głównie zaskórniki zamknięte, gdyż to z nich powstają typowe zmiany trądziku pospolitego – grudki, krostki, guzki (Biegaj 2017). Obraz kliniczny trądziku pospolitego charakterystyczny jest dla swojego przebiegu – może mieć formę łagodną, umiarkowaną bądź ciężką. W nomenklaturze wykorzystywanej w dziedzinie dermatologii i kosmetologii mówi się o różnych rodzajach trądziku w zależności od przeważających wykwitów skórnych w trakcie jego trwania. Trądzik zaskórnikowy zaliczany jest do form łagodnych, ale z możliwością przemiany w jego cięższe postaci. Trądzik zaskórnikowy to również często trądzik młodzieńczy- słabo nasilony, głównie występujące zmiany na skórze to krostki, grudki i zaskórniki, które ustępują wraz z końcem okresu pokwitania. Kolejny rodzaj to trądzik grudkowo- krostkowy - jest mniej łagodny, ale mieści się w zakresie umiarkowanego. Oprócz zaskórników pojawiają się wykwity, którym towarzyszy stan zapalny – krostki i grudki. Za ciężką postać uważa się trądzik ropowiczy, gdyż na skórze obserwowane są zapalne guzki zawierające treść ropną. W odmianie tego trądziku mogą występować również torbiele gojące się z pozostawieniem blizny. Trądzik skupiony to inna odmiana trądziku ciężkiego, w którym występują wszystkie wyżej wymienione wykwity skórne, ze szczególnym uwzględnieniem tendencji do tworzenia bolesnych skupisk. Ten trądzik może powodować pogorszenie stanu ogólnego pacjenta, a co z tym związane powodować powiększenie węzłów chłonnych. Za najcięższy rodzaj trądziku uznaje się trądzik piorunujący, gdyż zmianom skórnym towarzyszą patofizjologiczne stany ogólne – leukocytoza, wysoka wartość OB., gorączka, bóle stawów, a nawet białkomocz. Co więcej trądzik piorunujący nierzadko ustępuje z pozostawieniem blizn po wykwitach skórnych (Jankowiak i in. 2016). Witamina A jest powszechna w przemyśle kosmetycznym jako substancja przeciwtrądzikowa oraz przeciwstarzeniowa – występuje w wielu preparatach stosowanych zewnętrznie na skórę. Witamina A – retinol oraz pozostałe retinoidy wykazują efektywne działanie wobec procesów starzenia się skóry – poprawiają elastyczność, pomagają spłycać drobne zmarszczki, niwelują zaczerwienienia, ale przede wszystkim stymulują aktywność fibroblastów oraz wpływają na produkcję kolagenu w skórze właściwej. Kosmetyki dostępne na rynku zawierają najczęściej jako substancję czynną retinol, retinal, beta-karoten bądź palmitynian retinolu (Bojarowicz i Płowiec 2010). Wykorzystywanie retinoidów w leczeniu trądziku związane jest z ich efektem normalizacji procesu złuszczenia oraz zmniejszenie skutków komedogenezy – ułatwiają wydobywanie się wydzieliny z gruczołów na powierzchnię skóry. Retinoidy wykorzystywane są w leczeniu różnych rodzajów trądziku pospolitego, ale również przynoszą korzystne efekty w leczeniu trądziku różowatego (Pawlaczyk i Korzeniowska 2013).

## **2. Opis zagadnienia**

Witamina A wykazuje wysoki potencjał w leczeniu trądziku pospolitego. Celem niniejszej pracy jest charakterystyka witaminy A, przedstawienie możliwości farmakologicznych i kosmetycznych jej zastosowania w kontekście jego wskazań i przeciwwskazań. Metoda leczenia z wykorzystaniem witaminy A posiada wiele zalet, ale również niedogodności wynikających z jej stosowania zarówno dla pacjenta jak i producenta preparatu.

## **3. Przegląd literatury**

Witamina A to grupa organicznych związków chemicznych, w której najczęstsze zastosowanie farmaceutyczne posiada jego alkoholowa forma – retinol, bowiem wykazuje największą aktywność. Wśród pozostałych retinoidów wyróżnia się formę aldehydową (retinal), pochodne kwasowe, czyli kwas retinowy oraz jego estrowe odpowiedniki – palmitynian i octan. Witamina A jest rozpuszczalna w tłuszczach, stąd naturalnie występuje w produktach odzwierzęcych takich jak: mleko i wątroba. Prowitamina A -  $\beta$ -karoten posiada zdolności do wykazywania aktywności witaminy A i w dużej ilości spotykany jest w żywności roślinnej (Pawlaczyk i Korzeniowska 2013). Konsekwencje niedoboru witaminy A zauważalne są w szczególności poprzez kondycję i stan skóry oraz oczu, bowiem wykazuje ona duże powinowactwo do nabłonków i siatkówki gałki ocznej. Co więcej niedobory witaminy A mogą pogarszać stan ogólny pacjenta i wpływać negatywnie na funkcjonowanie układu oddechowego (Gerig i Przysławski 2007; Vries i in. 2018). Ze względu na pogorszenie stanu skóry w przypadku niedoboru witaminy A, stosowanie jej zewnętrznie poprawia

jej funkcjonowanie m.in. w leczeniu trądziku, redukcji zmarszczek i przebarwień. Ze względu na to, że tretynoina (kwas all-trans retinowy) wykorzystywana jest do leczenia wyżej wymienionych zmian, a często powoduje podrażnienie skóry to w kosmetologii stosuje się również inne pochodne np. palmitynian retinalu (Awais i in.2019). Rola witaminy A w skórze, jest uwarunkowana tym, że rozpuszczalne w tłuszczach formy witaminy w łatwy sposób penetrują warstwę rogową oraz niewielkim skórę właściwą i tkankę podskórną. Działanie witaminy A w naskórku, związane jest głównie z normalizacją proliferacji keratynocytów, które stanowią jego podstawową masę. Grupa retinoidów odpowiada w skórze również za syntezowanie białek i metabolizm komórek naskórka. Retinol i pozostałe związki chemiczne witaminy A złuszczają warstwę rogową naskórka, w wyniku czego poprawiają jej kondycję oraz ochronę głównie poprzez redukcję transepidermalnej ucieczki wody (Sorg i in. 2005). Za bardzo cenną funkcję witaminy A uważa się jej zdolność do stymulacji fibroblastów do produkcji kolagenu. Zwiększona aktywność fibroblastów w obrębie skóry właściwej wpływa korzystnie na tkankę łączną poprzez jej zagęszczenie, a co z tym związane poprawę elastyczności i ujędrnienie skóry. Dzięki witaminie A kolagen zawarty w skórze w mniejszym stopniu ulega degradacji, w czym dużą rolę odgrywa hamowanie poprzez witaminę A aktywności metaloproteinaz (Varani i in. 2000).

Mechanizm działania retinoidów związany jest z receptorami, które występują w jądrze komórkowym. Z racji tego, że retinoidy należą do grupy związków hydrofobowych, trudno ulegają rozpuszczeniu w płynach ustrojowych. Za ich transportowanie oraz aktywność odpowiedzialne są białka RBP (retinoid binding proteins) – występują w osoczu lub ich odpowiednik w cytoplazmie (CRBP – cellular retinoid binding proteins). Retinoidy wykazują swoje funkcje w ustroju dzięki receptorom występującym w jądrze komórki. Wyróżnia się dwa rodzaje receptorów: dla kwasu retinowego - RAR (retinoic acid receptors) oraz RXR (retinoid X receptors) – receptory retinoidowe X. Wyżej wymienione receptory posiadają odmienne ligandy, RAR wiąże tretynoinę, izotretynoinę oraz tazaroten, zaś beksaroten jest selektywnym agonistą RXR. Alitretynoina ma powinowactwo zarówno z receptorami RAR jak również RXR. Ekspresja receptorów retinowych nie jest identyczna wobec całego ustroju, występują one w określonych tkankach oraz komórkach. Ich wysoka skuteczność w leczeniu trądziku pospolitego może być spowodowana tym, że występują w naskórku, mieszkach włosowych, gruczołach łojowych oraz komórkach układu immunologicznego (na przykład komórkach Langerhansa). Obecność receptorów jest również uwarunkowana poprzez inne czynniki: stan zapalny, choroby towarzyszące, cykl rozwojowy komórki. Dowiedziono, że różne podrodzaje receptorów RXR występują w różnym stopniu w zależności od wieku człowieka np. receptory RXR- $\gamma$ 1 stwierdzane są tylko w skórze dorosłych ludzi. Receptory retinoidów mogą również występować w różnej ilości ze względu na stan skóry, uznano, że w zdrowej skórze ekspresja receptorów RXR jest pięciokrotnie razy wyższa niż RAR (Marona i in. 2010).

Do retinoidów kwalifikuje się związki chemiczne, które zaraz po przekształceniu metabolicznym wywołują aktywację odpowiednich receptorów jądrowych (RXR, RAR.) a w konsekwencji transkrypcję określonych genów. Do grupy retinoidów zaliczane są zarówno naturalne związki jak i syntetyczne pochodne. Retinoidy zostały podzielone wobec kilku generacji. Pierwsza to związki naturalne, w których budowie wyróżnia się niearomatyczny fragment  $\beta$ -jononu. W pierwszej generacji retinoidów są umieszczone takie związki jak: retinol, retinal, kwas retinowy. Retinol to alkohol, który stanowi podstawę grupy związków retinowych, retinal – forma aldehydowa powstaje na skutek utlenienia retinolu, zaś najbardziej utlenionym związkiem jest kwas retinowy. Związek kwasu retinowego może występować w trzech różnych izomerach geometrycznych - trans, 9-cis, 13-cis, odpowiednio noszące nazwy: tretynoina, izotretynoina oraz alitretynoina (Marona i in. 2010). Druga generacja to związki syntetyczne o budowie monoaromatycznej, ich budowa przypomina związki chemiczne z pierwszej generacji. Wśród tej grupy związków wyróżniono: acytretynę, etretynian i motretynid. Trzecia generacja to związki poli-aromatyczne otrzymywane w sposób syntetyczny, ich budowa różni się od naturalnych retinoidów. Trzecia generacja retinoidów to: adapalen, tazaroten i beksaroten (Podlewski i in. 2007; Kotarska-Markowicz i Góra 2002).

Leczenie trądziku pospolitego za pomocą witamin A stało się powszechnie wykorzystywane w praktykach lekarskich. Witamina A stosowana jest zarówno zewnętrznie w postaci żeli i maści oraz wewnętrznie- przyjmowana doustnie. Leczenie trądziku powinno być kompleksowe, głównym celem

jest ograniczenie funkcji wydzielniczych gruczołów łojowych, zmniejszenie stanu zapalnego oraz działanie przeciwbakteryjne. Wśród dostępnych na rynku preparatów leczniczych na trądzik pospolity wyróżnia się: retinoidy, substancje o właściwościach przeciwzapalnych i zmniejszających bytowanie na skórze bakterii z rodzaju *Cutibacterium acnes*, antybiotyki oraz komedolityki (preparaty przeciw zaskórnikom). Wśród zewnętrznie stosowanych preparatów wykorzystuje się: kwas azelainowy, kwas salicylowy oraz nadtlenek benzoilu. W trądziku o cięższym przebiegu lekarz może zalecić wprowadzenie leków doustnych - retinoidów, antybiotyków (tetracykliny, makrolity), a nawet leków hormonalnych. W leczeniu trądziku oprócz leczenia farmakologicznego ogromne znaczenie ma higiena i pielęgnacja skóry pacjenta (Wolska 2007). Retinoidy oddziałują efektywnie na przebieg trądziku pospolitego za pomocą wpływu na różnicowanie komórek. Wynik tego działania przynosi szereg pozytywnych efektów, po pierwsze złuszcza nadmiar warstwy rogowej naskórka, po drugie ułatwia wydobywanie wydzieliny łojowej na zewnątrz i redukuje obecność zarówno już powstałych jak i powstających zaskórników. Pozytywnie ocenia się również wpływ retinoidów na układ odpornościowy skóry, ponieważ w trakcie ich stosowania zmniejsza się towarzyszący trądzikowi pospolitemu stan zapalny. Przyjmowanie retinoidów podczas leczenia trądziku pospolitego może opierać się na monoterapii lub leczeniu skojarzeniowym. Dawki preparatów z retinoidami różnią się w zależności od rodzaju związku chemicznego jaki został zastosowany jak i formy. Tretynoina do użytku zewnętrznego występuje w postaci żelowej o zawartości procentowej od 0,01 do 0,4%. Izotretynoina miejscowo przyjmowana jest jako żel 0,05%, lub krem 0,1%, zaś ogólnoustrojowo w kapsułkach w dawce 5–40 mg. Izotretynoina w formie tabletek do stosowania wewnętrznego uznana jest jako jeden z skuteczniejszych leków przeciwtrądzikowych. Adapalen i tarazoten są wykorzystywane w terapii miejscowej w postaci roztworu bądź kremu w stężeniach 0,1% (Marona i in. 2010).

W trakcie leczenia retinoidami pacjent winien unikać ekspozycji na promieniowanie UV, ponieważ witamina A uwrażliwia na światło. Pomimo korzystnego wpływu witaminy A na postępowanie terapeutyczne zarówno w przypadku trądziku pospolitego jak i procesów starzenia się skóry posiada ona wiele działań ubocznych. Za główne działanie niepożądane witaminy A wymienia się jej wpływ na aktywność wobec jądra komórkowego, co skutkuje efektem na proces podziałów komórkowych i efekt teratogeny w przypadku kobiet zażywających witaminę A w trakcie ciąży. Inne skutki uboczne mniejszym zagrożeniem dla życia i zdrowia pacjenta przyjmującego preparaty z witaminą A, ale wpływające na pogorszenie jakości życia to: nadmierna suchość skóry i błon śluzowych (Błoch i Dylewski 2010). Retinoidy do użytku zewnętrznego jak i do przyjmowania ogólnego w postaci leku sprzedawane są na receptę, jednak suplementy diety, kremy czy maści z witaminą A są dostępne dla pacjentów bez limitu. Z racji tego, że witamina A nazywana jest powszechnie witaminą młodości, a jej działanie uznane za ogólnie korzystne łatwo o nadmierną suplementację. Retinoidy nie powinno się podawać w preparatach łączonych z innymi suplementami z witaminą A ponieważ mogą wywołać zjawisko hiperwitaminozy. Długotrwale przyjmowanie zbyt wysokich dawek witaminy A w preparatach suplementujących może być odpowiedzialne za wywołanie skutków ubocznych takich jak: łysienie, nadmierne rozdrażnienie, ból głowy, wysypki skórne czy zmniejszony apetyt (Gerig i Przysławski 2007). Efekt drażniący oraz wysoka niestabilność retinoidów to czynniki wpływające negatywnie na stosowanie ich w recepturze kosmetycznej i farmaceutycznej (Jenning i in. 2000).

Izotretynoina stosowana doustnie jest lekiem z wyboru w trakcie rozpoznania ciężkich odmian trądziku pospolitego np. ropowiczego, skupionego bądź piorunującego. W terapii trądziku pojawiają się schematy leczenia z izotretynoiną również w przypadkach pacjentów nie reagujących na inne formy leczenia. Schemat ten obowiązuje również w przypadku trądzików charakteryzujących się nawrotowym przebiegiem i tendencjami do ustępowania z pozostawieniem blizn. Poza leczeniem trądziku pospolitego izotretynoina stosowana jest w leczeniu dermatoz takich jak: trądzik różowaty i łuszczyca. Skuteczność wyleczenia długoterminowego za pomocą izotretynoiny szacuje się na około 70- 89%. Za czynniki mogące wpływać na zmniejszenie skuteczności wymienia się: zwiększoną ilość wykwitów zapalnych szczególnie pod koniec leczenia, zmiany ułożone na tułowiu oraz pozytywny wywiad rodzinny. W czasie terapii doustną izotretynoiną mogą zaobserwowane być efekty uboczne, głównie odchylenia w diagnostyce laboratoryjnej i dolegliwości narządowe. Dolegliwości układowe

zazwyczaj charakteryzują się przejściowością i ustępują po odstawieniu leku lub zmniejszeniu dawki. W przypadku leczenia izotretinoiną działania uboczne są typowe jak w przypadku innych retinoidów i dotyczą głównie nabłonka i śluzówek – spierzchność ust, zapalenie spojówek, suchość i krwawienie z nosa. Ogólnoustrojowe objawy uboczne, które zgłaszają pacjenci to: ból stawów, kości mięśni oraz głowy. W panelu badań laboratoryjnych u osób przyjmujących izotretinoinę mogą pojawiać odchylenia dotyczące lipidogramu i poziomu transaminaz wątrobowych (Kaszuba i in. 2009).

#### **4. Podsumowanie**

Preparaty z witaminą A są skuteczną metodą leczenia trądziku pospolitego oraz innych chorób skórnych. Mechanizm działania i metabolizm retinoidów jest poznany, a skutki uboczne ich przyjmowania w warunkach kontrolowanej podaży mogą nieznacznie wpływać na pogorszenie życia osoby chorującej na trądzik pospolity. Leczenie trądziku niezależnie od doboru metody wymaga od pacjenta cierpliwości, systematyczności oraz stosowania się do zaleceń lekarskich. Holistyczne podejście do leczenia schorzeń dermatologicznych zapewnia wyższą skuteczność terapii.

#### **5. Literatura**

- Awais H, Gull RF, Kainat M, et al. (2019) Scope of Nanotechnology in Cosmetics: Dermatology and Skin Care Products. *Journal of Medicinal and Chemical Sciences* 2: 9-16.
- Bergler-Czop B (2010) Przegląd współczesnych poglądów na etiopatogenezę trądziku pospolitego. *Postępy Dermatologii i Alergologii XXVII* 6: 467-476.
- Biegaj M (2017) Trądzik pospolity i jego leczenie. *Kosmetologia Estetyczna* 2(6): 155-158.
- Błoch K, Dylewski JB (2010) Wpływ długotrwałego stosowania preparatów zawierających witaminę A na niektóre właściwości skóry. *Homines Hominibus* 6: 43-54.
- Bojarowicz H, Płowiec A (2010) Wpływ witaminy A na kondycję skóry. *Problemy Higieny i Epidemiologii* 91(3): 352-356.
- Gerig H, Przysławski J (2007) *Bromatologia. Zarys nauki o żywności i żywieniu*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007.
- Jankowiak W, Imielski W, Pachurka J (2016) Kosmetologia wobec problemów cery tłustej i trądzikowej. *Kosmetologia Estetyczna* 5: 501-504.
- Jenning V, Gysler A, Schafer-Korting M, et al. (2000) Vitamin A loaded solid lipid nanoparticles for topical use: occlusive properties and drug targeting to the upperskin. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 49: 211-218.
- Kaszuba A, Kisiel K, Uczniak S (2009) Izotretinoina doustna w leczeniu różnych odmian klinicznych trądziku pospolitego. *Forum Medycyny Rodzinnej* 3(4):257-265.
- Kotarska-Markowicz L, Góra J (2002) Retinoidy. *Polish Journal of Cosmetology* 4: 240–259.
- Marona H, Gunia A, Pękala E (2010) Retinoidy – rola w farmakoterapii w aspekcie komórkowego mechanizmu działania. *Terapia i Leki* 66(3): 187-192.
- Pawlaczyk M, Korzeniowska K (2013) Witamina A w kosmetologii i lecznictwie dermatologicznym. *Farmacja Współczesna* 6: 57-61.
- Podlewski JK, Chwalibogowska-Podlowska A (2007) *Leki współczesnej terapii*. Wydanie XVIII Split Trading Sp. z. o. o., Warszawa 2007.
- Sorg O, Kuenzli S, Kaya G, et al. (2005) Proposed mechanisms of action for retinoid derivatives in the treatment of skin aging. *Journal of Cosmetic Dermatology* 4: 237-244.
- Varani J, Warner RL, Gharraee-Kermani M, et al. (2000) Vitamin A antagonizes decreased cell growth and elevated collagen degrading matrix metalloproteinases and stimulates collagen accumulation in naturally aged human skin. *Journal of Investigative Dermatology* 114: 480-6.
- Vries J, Chang A, Bonifant C et al. (2018) Vitamin A and beta (β)-carotene supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Systematic Review*.
- Wolska H (2007) Postępowanie w trądziku pospolity: wytyczne American Academy of Dermatology. *Medycyna Praktyczna* 7: 5-7.

## 8. Antybiotykoterapia: fizykochemiczne, biologiczne oraz farmakologiczne aspekty tetracyklin

Antibiotic therapy: physicochemical, biological and pharmacological aspects of tetracyclines

Gryma-Kowalik Jolanta<sup>(1)</sup>, Pożycka Jadwiga<sup>(2)</sup>, Szkuclarek Agnieszka<sup>(2)</sup>, Rogóż Wojciech<sup>(2)</sup>, Maciążek-Jurczyk Małgorzata<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Studium Doktoranckie, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>(2)</sup> Katedra i Zakład Farmacji Fizycznej, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Opiekun naukowy: dr hab. n. farm. Małgorzata Maciążek-Jurczyk, profesor SUM

Jolanta Gryma-Kowalik: gryma.jolanta@gmail.com

Słowa kluczowe: tetracyklina, antybiotyk bakteriostatyczny, połączenia kompleksowe

### Streszczenie

Antybiotykoterapia jest częścią terapii, która powinna być realizowana w sposób rzetelny, świadomy i zgodny z wytycznymi. Tetracykliny (TC) są powszechnie stosowanymi antybiotykami. Wykazują one szerokie spectrum działania bakteriostatycznego. Mechanizm ich działania polega na hamowaniu syntezy ściany komórkowej poprzez blokowanie podjednostki 30S rybosomów bakteryjnych. Specyficzną właściwością tetracyklin jest zdolność do tworzenia połączeń kompleksowych z anionami, jonami metali, związkami naturalnymi czy biopolimerami. W trakcie antybiotykoterapii tetracyklinami przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie leków i suplementów diety oraz spożywanie produktów mlecznych.

### 1. Wstęp

Do pierwszej połowy XX wieku jedynymi powszechnie stosowanymi antybiotykami była penicylina i streptomycyna. Jednak cechowały się one stosunkowo ograniczonym zakresem działania, a możliwą drogą podania była wyłącznie iniekcja (Chmiel i Grudziński 1998). Dalsze poszukiwania w dziedzinie antybiotykoterapii przyczyniły się do odkrycia nowej grupy antybiotyków – tetracyklin. Benjamin Minge Duggar, botanik z University of Wisconsin, w 1948 roku założył hodowlę mikroorganizmów z pobranej próbki gleby w stanie Missouri (Nelson et al. 2001). Z otrzymanego płynu po hodowli wyizolował żółty metabolit wtórny syntetyzowany przez promieniowce z rodzaju *Streptomyces* (Zejc i in. 2008). Pierwszą odkrytą tetracykliną okazała się chlorotetracyklina (CITC) (Bednarek i in. 2007). Kolejne lata poszukiwań zaowocowały wyodrębnieniem oksytetracykliny (OTC) przez Sobin, Finlay i Kane w 1950 roku (Zejc i in. 2008). Natomiast następnym wprowadzonym do leczenia antybiotykiem w 1953 roku była tetracyklina (TTC). Zarówno CITC, jak i TTC otrzymano w wyniku syntezy i wyodrębnienia metabolitu wtórnego ze szczepu *Streptomyces aureofaciens*, natomiast OTC ze szczepu *Streptomyces rimosus* (Chmiel i Grudziński 1998). Przedstawicielami modyfikowanych tetracyklin, które obecnie odgrywają największą rolę w antybiotykoterapii, są doksycyklina (DOX), metacyklina (MET), minocyklina (MIN) oraz rolitetacyklina (RTC) (Bednarek i in. 2007).

### 2. Struktura chemiczna tetracyklin

Tetracykliny pod względem budowy chemicznej tworzą zwartą grupę czteropierścieniowych związków o układzie oktahydronaftacenu. Tylko pierścień D ma charakter aromatyczny, który w pozycji węgla C<sup>11</sup> związany jest z grupą ketonową pierścienia C oraz z podwójnym wiązaniem w pierścieniu B, tworząc obszar chromoforowy pierścieni BCD. Ponadto pierścień D stanowi szkielet do syntezy wielu pochodnych tetracyklin. Związana z pierścieniem A druga strefa chromoforowa jest oddzielona atomem węgla w pozycji C<sup>12a</sup>. Układy chromoforowe odpowiadają za nadanie żółtej



barwy tetracyklinom. Wszystkie tetracykliny posiadają jednolitą budowę pierścienia A i dolną strefę cząsteczki, ale rozróżniają je podstawniki w pozycjach węgla C<sup>5</sup>, C<sup>6</sup> i C<sup>7</sup> (Chmiel i Grudziński 1998; Nelson et al. 2001). Pierścień A buduje pięć grup funkcyjnych o różnorodnej funkcji. Przy atomie węgla C<sup>1</sup> obecna jest grupa karbonylowa, przy atomie C<sup>2</sup> występuje grupa karboksamidowa, reagująca ze związkami chemicznymi i odpowiadająca za utworzenie pochodnych tetracyklin. Kolejno przy atomie węgla C<sup>3</sup> obecna jest grupa ketoenolowa, następnie grupa dimetyloaminowa w pozycji C<sup>4</sup> i trzeciorzędowa grupa hydroksylowa w pozycji C<sup>5</sup>. Niezwykle ważna dla aktywności przeciwbakteryjnej jest grupa dimetyloaminowa, która może ulegać odwracalnemu procesowi epimeryzacji, prowadząca do utworzenia β-epimeru. Efekt ten prowadzi do ujawnienia się różnic w aktywności przeciwbakteryjnej tetracyklin przeciwko bakteriom Gram-ujemnym (G-), takim jak *Klebsiella*. β-epimer cechuje się tylko 5% aktywnością pierwotnego α-epimeru. Reakcja epimeryzacji może być indukowana na drodze różnorodnych układów rozpuszczalników w zakresie pH 2.0-6.0, jak również powyżej pH 7.5. Ponadto za kinetykę epimeryzacji odpowiada położenie podstawników przy węglu C<sup>2</sup> i C<sup>5</sup>, zakres temperatury, obecność metali chelatujących oraz rodzaj użytego rozpuszczalnika i buforu. Na skutek środowiska wodnego i odczynu kwasowego produkcja epimerów zostaje zwiększona, podczas gdy efektywność procesu epimeryzacji spada pod wpływem obecności sąsiadujących podstawników i metali chelatujących (Nelson et al. 2001).

### 3. Właściwości i działanie tetracyklin

Tetracykliny są polarnymi związkami chemicznymi o masie cząsteczkowej przekraczającej 400 Da i słabej lipofilności. Stanowią grupę żółtych, gorzkich, bezwonných i krystalicznych substancji (Jaroszewski 2014; Cessak 2014). Ich rozpuszczalność w wodzie oraz trwałość powstałych roztworów zależna jest od wysokości temperatury oraz odczynu środowiska (Figura 2011). Najmniejsza rozpuszczalność tetracyklin występuje w pI, który dla tej grupy antybiotyków przypada w zakresie pH 5.0-8.0. Natomiast największa ich trwałość występuje w roztworach kwasowych, a najmniejsza w roztworach zasadowych (Zejc i in. 2008). Ponadto są bardzo niestabilne i szybko ulegają rozkładowi pod wpływem światła i tlenu atmosferycznego tworząc wiele produktów degradacji (Gajda i Posyniak 2015). Ich charakter amfoteryczny warunkują obecne w pierścieniu grupy funkcyjne. Znajdująca się w pozycji węgla C<sup>4</sup> pierścienia A grupa dimetyloaminowa odpowiada za właściwości zasadowe. Ta grupa umożliwia reakcje z kwasami i tworzenie soli, które najczęściej w postaci dobrze rozpuszczalnych chlorowodorków są stosowane w lecznictwie. Natomiast grupy hydroksylowe, takie jak grupy enolowe i fenolowe obecne w pozycji węgla C<sup>3</sup>, C<sup>10</sup> i C<sup>12</sup>, nadają im właściwości kwasowe. Również w tym przypadku możliwa jest reakcja z zasadami i formowanie się soli. W wyniku protonowania atomu azotu grupy dimetyloaminowej w położeniu C<sup>4</sup> wraz z udziałem atomu wodoru grupy enolowej w pozycji C<sup>3</sup> mogą tworzyć się sole wewnętrzne (Zejc i in. 2008; Jaroszewski 2014). Zdolność tetracyklin do przyjmowania formy jonu obojcnego w roztworze wodnym odpowiada za dużą swobodę przenikania z wnętrza oraz do wnętrza komórki (Jaroszewski 2014).

Tetracykliny są antybiotykami o działaniu bakteriostatycznym i szerokim spectrum działania. Wykazują hamujący efekt na większość bakterii, zarówno Gram-dodatnich (G+), jak i Gram-ujemnych (G-) (Jaroszewski 2014). Ponadto działają na drobnoustroje z rodzaju *Coxiella*, *Mycoplasma* i *Rickettsia* oraz na niektóre bakterie z rodzaju *Mycobacterium*, jak również na pierwotniaki *Entamoeba* i *Plasmodium*. Skuteczne są także w terapii malarii w skojarzeniu z lekami przeciwmalarycznymi (Chmiel i Grudziński 1998; Lambert i O'Grady 1994). Natomiast na działanie tetracyklin odporne są szczepy z rodzaju *Enterobacter*, *Pseudomonas* i *Serratia* (Mutscher et al. 2016). Tetracykliny stanowią wciąż cenną grupę leków w leczeniu ludzi i zwierząt (Jaroszewski 2014).

Działanie przeciwbakteryjne warunkowane jest odpowiednio wysokim stężeniem antybiotyku w bakteriach (Mutscher et al. 2016). Wszystkie związki w grupie tetracyklin przenikają na drodze transportu czynnego do komórki bakteryjnej. Tetracykliny hydrofobowe do bakterii Gram-ujemnych (G-) dostają się przez błonę zewnętrzną na drodze dyfuzji, natomiast rozpuszczalne w wodzie tetracykliny przenikają kanałami porynowymi (Mutscher et al. 2016; Zajac i in. 2006). Mechanizm działania tetracyklin polega na hamowaniu syntezy ściany komórkowej poprzez blokowanie podjednostki 30S rybosomów bakteryjnych (Koziońska i Sitkiewicz 2017). Po

przyłączeniu się do rybosomalnej podjednostki 30S, uniemożliwiają związanie się acetylo-tRNA do kompleksu translacyjnego. Tetracykliny pierwotnie działają w miejscu A, które przed związaniem leku było w stanie gotowości do połączenia kolejnej cząsteczki aminoacylo-tRNA. Natomiast miejsce P jest zajęte przez peptydylo-tRNA bądź pozbawione grupy acylowej tRNA. W wyniku oddziaływania antybiotyku z miejscem wiązającym tRNA, zostaje skutecznie zatrzymane wydłużanie łańcucha podczas syntezy białek w sposób odwracalny (Nelson et al. 2001; Lambert i O'Grady 1994). Niska toksyczność jest rezultatem istotnie większego powinowactwa antybiotyku do bakteryjnych rybosomów niż do komórek ssaków (Mutscher et al. 2016). Innym mechanizmem działania tetracyklin jest hamowanie procesu fosforylacji (Bednarek i in. 2007; Lambert i O'Grady 1994). Ponadto tetracykliny wykazują działanie antyoksydacyjne, które gwarantują pierścienie fenolowe obecne w ich strukturze. Możliwe jest również działanie przeciwzapalne, związane ze zdolnością substancji leczniczej do hamowania produkcji cytokin lub fosfolipazy A<sub>2</sub>. Tetracykliny są również inhibitorami wielu enzymów należących do MMP, wpływają na kaspazy w OUN zapewniając działanie antyapoptotyczne w neuronach oraz poprzez wpływ na bezpośrednią ekspresję mRNA, hamują aktywność syntazy tlenu azotu (Jaroszewski 2014).

Od momentu odkrycia i dopuszczenia do powszechnego stosowania tetracyklin minęło już ponad pół wieku. Przez ten okres narastał stopniowy wzrost oporności różnych drobnoustrojów na te antybiotyki i jednocześnie skuteczność ich działania stawała się coraz bardziej ograniczona (Lambert i O'Grady 1994). Istotnym powodem rozwinięcia się tego zjawiska okazało się wszechstronne użycie tych leków, w tym w medycynie, rolnictwie, hodowli zwierząt lub pszczelarstwie (Jaroszewski 2014; Fernández-Calviño et al. 2015). Lekooporność stanowi zdolność obronną drobnoustrojów, będącą naturalnym wynikiem pochodzenia tetracyklin wprost od bakterii (Jaroszewski 2014). Drobnoustroje posiadają wrodzone bądź nabyte mechanizmy zabezpieczające je przed własnymi metabolitami. Systemy te są kodowane w bakteryjnych genomach, a następnie przenoszone są na inne mikroorganizmy przez transpozony czy plazmidy (Jaroszewski 2014; Lambert i O'Grady 1994). Antybiotykooporność jest procesem ukierunkowanej ewolucji zachodzącej u bakterii, wymiany materiału genetycznego na drodze horyzontalnego transferu genów czy presją selekcyjną, wywołaną nadużywaniem antybiotyków przez człowieka (Lewkowski 2013). Niejednokrotnie występuje też oporność krzyżowa, całkowita wśród naturalnych tetracyklin i częściowo krzyżowa między tetracyklinami naturalnymi a modyfikowanymi (Janiec i in. 2015). Niewielkie różnice w budowie pomiędzy poszczególnymi tetracyklinami gwarantują niewrażliwość na naturalną pochodną oraz zwiększają prawdopodobieństwo pojawienia się oporności wobec ich półsyntetycznych form. W różnym natężeniu występuje zjawisko lekooporności u bakterii Gram-dodatnich (G+) i Gram-ujemnych (G-). Znanych jest kilka możliwych mechanizmów odpowiedzialnych za niewrażliwość na tetracykliny przez drobnoustroje. Głównymi mechanizmami oporności, które mogą wykorzystywać bakterie to zdolność do czynnego wypompowywania leku, zmiana receptora docelowego oraz modyfikacja enzymatyczna prowadząca do inaktywacji antybiotyku. Po raz pierwszy zdolność do wypływu tetracyklin wśród bakterii Gram-ujemnych (G-) opisano przez Stuart B. Levy i Laura McMurphy (Nelson et al. 2001). Wpływ tetracykliny z bakterii odbywa się za pośrednictwem rodziny wewnętrznych białek błonowych, zwanych białkami Tet. Znacznie później Vickers Burdett (Nelson et al. 2001) poznał i zgłębił drugi mechanizm, który polega na ochronie rybosomów przez specjalistyczne białka RPP (Nelson et al. 2001; Jaroszewski 2014). Ponadto oporność na tetracykliny może być wynikiem punktowych mutacji w 16S rRNA w translacyjnym kompleksie czy w końcu zdolność do zmniejszenia przepuszczalności zewnętrznej błony z jednoczesnym wzrostem wypompowywania leku (Nelson et al. 2001).

Z punktu widzenia antybiotykoterapii półsyntetyczne tetracykliny są o wiele bardziej cenniejsze. Uzyskiwane są z tetracyklin naturalnych na drodze przemian chemicznych. OTC poddana reakcji uwodornienia z udziałem rodowego katalizatora prowadzi do powstania DOX (Lewkowski 2013). Modyfikacje podstawowego szkieletu tetracyklin mogą wpływać na zwiększenie lub zmniejszenie aktywności przeciwbakteryjnej oraz zmieniać ich właściwości fizykochemiczne, biologiczne, farmakokinetyczne oraz toksyczne (Gajda i Posyniak 2015). Najlepsze efekty modyfikacji struktury cząsteczki tetracykliny dotyczą atomu węgla w pozycji C<sup>5</sup>, C<sup>6</sup> i C<sup>7</sup>. Większa skuteczność półsyntetycznych pochodnych wynika ze zwiększonej lipofilności, lepszej dystrybucji w

organizmie i większej zdolności do przenikania przez bariery biologiczne bakterii. Znacznie została ograniczona zdolność do kompleksowania z kationami dwu- i trójwartościowymi. Ponadto wyróżniają się większą trwałością pod względem chemicznym, dłuższym okresem półtrwania, silniejszym działaniem, stąd też mogą być podawane w mniejszych dawkach (Chmiel i Grudziński 1998; Zejc i in. 2008; Bednarek i in. 2007). Wytworzone silniejsze analogi tetracyklin mogą omijać lub hamować fenotypy oporności na antybiotyki, jednocześnie prowadząc do zwiększenia ich skuteczności przeciwko bakteriom opornym na antybiotyki (Nelson et al. 2001).

#### 4. Połączenia kompleksowe tetracyklin

Specyficzną właściwością tetracyklin jest zdolność do tworzenia połączeń kompleksowych z anionami, jonami metali, związkami naturalnymi czy biopolimerami. Tak powstałe związki kompleksowe są odwracalne i charakteryzują się różną trwałością (Zajac i in. 2006). W Tab.1. przedstawiono przykładowe czynniki reagujące z tetracyklinami prowadzące do utworzenia kompleksu.

**Tab.1.** Element kompleksotwórczy reagujący z tetracyklinami.

<b>Aniony</b>	cytryniany, fosforany, salicylany, 4-hydroksybenzoesany
<b>Jony metali</b>	Ca <sup>2+</sup> , Mg <sup>2+</sup> , Zn <sup>2+</sup> , Al <sup>3+</sup> , Fe <sup>2+</sup> , Fe <sup>3+</sup> , Cu <sup>2+</sup> , Mn <sup>2+</sup> , Co <sup>2+</sup> , Ni <sup>2+</sup>
<b>Związki naturalne</b>	kofeina, mocznik, tiomocznik, poliwinylpiperolidon
<b>Biopolimery</b>	białka surowicy krwi, globuliny, lipoproteidy, RNA

Zachodzące podczas chelatacji oddziaływania pomiędzy tetracyklinami a kationami metali mają charakter kulombowski. Dostępnymi i korzystnymi miejscami chelatowania jonów metali są deprotonowane grupy funkcyjne. Tetracykliny mogą tworzyć różnorodne kompleksy, które różnią się liczbą chelatowanych jonów metali oraz ich miejscem wiązania. Przyczynia się do tego duża liczba atomów donora oraz trzy miejsca mogące ulec protonacji (Nelson et al. 2001). Caswell i Hutchinson (Nelson et al. 2001) dokonali rozróżnienia między kompleksami magnezu i wapnia. Przez kolejne lata wciąż badano oddziaływania tetracyklin z jonami Mg<sup>2+</sup> i Ca<sup>2+</sup>, które Lambs ze współpracownikami (Nelson et al. 2001) potwierdzili w swojej pracy (Nelson et al. 2001). Zastosowanie technik UV-Vis oraz analiza widm absorpcyjnych przez Matthias O. Schmitt i Siegfried Schneider (Schmitt i Schneider 2000) przedstawia możliwe miejsca w naturalnej oraz jej półsyntetycznej cząsteczce, w których tworzy się kompleks z jonami Mg<sup>2+</sup> oraz Ca<sup>2+</sup>. W środowisku o pH równym 7.0 i 8.5 miejscem wiązania pierwszego jonu Mg<sup>2+</sup> z tetracykliną jest pozycja C<sup>11</sup>-C<sup>12</sup>(C<sup>11</sup>-O[Mg]O-C<sup>12</sup>), a drugiego C<sup>4</sup>-N-C<sup>3</sup>(C<sup>4</sup>-Me2N[Mg]O-C<sup>3</sup>). Przy pH 8.5 pierwszy jon wapnia formuje kompleks w pozycji C<sup>12</sup>-C<sup>1</sup>(C<sup>12</sup>-O[Ca]O-C<sup>1</sup>) i drugi w pozycji C<sup>10</sup>-C<sup>11</sup>(C<sup>10</sup>-OH[Ca]O-C<sup>11</sup>). Natomiast jony Ca<sup>2+</sup> w środowisku o pH 7.0 wiążą się tak samo jak jony Mg<sup>2+</sup>. Środowisko o wartości pH 8.5 pozwala rozróżnić miejsca powstawania kompleksów jonów dwuwartościowych z cząsteczką tetracykliny (Schmitt i Schneider 2000). Prawdopodobnie właściwości chelatujące tetracyklin mogą znaleźć zastosowanie terapeutyczne. Wyniki badań przeprowadzone przez Greniera (Lewkowski 2013) donoszą, że najprawdopodobniej tetracykliny chelatując jony żelaza Fe<sup>2+</sup> oraz Fe<sup>3+</sup> usuwają je ze środowiska, w których żyją bakterie. Reakcja ta jest składową działania bakteriostatycznego tetracyklin, ponieważ jony żelaza są niezbędne mikroorganizmom do wzrostu i rozwoju (Lewkowski 2013).

W roztworze tetracykliny i dwu- lub trójwartościowego jonu metalu ponadto znajduje się kilka typów kompleksów. Rozróżnia je między sobą stopień protonowania tetracykliny, stosunek molowy metal:ligand, konformacja powstałego kompleksu i wiązanie metalu. Względna zawartość odmiennych kompleksów zmienia się zależnie od rodzaju i stężenia jonów metali, wartości pH oraz siły jonowej roztworu. Powstała zmiana decyduje o rozpuszczalności w środowisku wodnym, przepuszczalności przez membrany i stałej wiązania do miejsca receptora powstałych związków kompleksowych (Nelson et al. 2001). Jednakże, w wyniku chelatowania metali dwu- lub trójwartościowych powstają produkty kompleksowania, które są bardzo trudno rozpuszczalne, nie ulegają wchłanianiu w przewodzie pokarmowym oraz są pozbawione aktywności biologicznej (Zejc

i in. 2008). Tetracykliny, z wyjątkiem DOX, należy podawać godzinę przed posiłkiem bądź dwie godziny po posiłku, gdyż pokarm zmniejsza ich wchłanianie (Janiec i in. 2015). Ponadto w trakcie antybiotykoterapii należy ograniczyć spożywanie przetworów mlecznych z uwagi na zawartość w nich jonów wapnia i tworzenie z tetracyklinami trwałych połączeń kompleksowych. Nie należy równocześnie podawać ich z lekami oraz suplementami diety, które w swoim składzie zawierają jony wapnia, magnezu, glinu, żelaza, cynku czy miedzi. Zdolność do tworzenia kompleksów składników mineralnych z tetracyklinami może znacząco wpływać na skuteczność leczenia tymi lekami poprzez modyfikację losu leku w ustroju po jego podaniu (Suliburska 2011). Skutkiem ubocznym terapii tetracyklinami może być tworzenie się i gromadzenie się kompleksów wapniowych w narządach bogatych w wapń, takich jak kości i zęby. Szczególnie to zjawisko jest zauważalne w trakcie intensywnego rozwoju i wzrostu płodu oraz dzieci. Stąd też przeciwwskazane jest stosowanie tetracyklin u kobiet w ciąży i matek karmiących oraz dzieci do 12. roku życia (Zejc i in. 2008; Janiec i in. 2015).

## **5. Działania niepożądane**

Działania niepożądane wszystkich tetracyklin są zbliżone, a ich objawy zależne od dawki. Jednakże po podaniu modyfikowanych tetracyklin pojawiają się one rzadziej i są stosunkowo mniej nasilone (Nelson et al. 2001). Dotyczą one przede wszystkim zaburzeń żołądkowo-jelitowych, w tym bólu brzucha, biegunek, nudności, wymiotów, stanów zapalnych błony śluzowej jelit oraz języka i żołądka, zaburzeń wchłaniania (Janiec i in. 2015; Yang et al. 2013). Wywołują dysbakteriozy z hipowitaminozami i wtórnymi zakażeniami gronkowcami lub grzybami (Danysz 2002). Ponadto nieodwracalnie uszkadzają zęby, prowadząc do pojawienia się przebarwień oraz hipoplazji szkliwa. Mechanizm powstawania przebarwień na zębach po przyjmowaniu antybiotyków opisał po raz pierwszy Mello (Migała 2016) w 1967 roku. Przebarwienia pojawiają się w wyniku łączenia się cząsteczek tetracykliny z jonami  $Ca^{2+}$  hydroksyapatytów zębiny w wyniku chelacji. Intensywność oraz rodzaj przebarwienia zależy od rodzaju tetracykliny, zastosowanej dawki, czasu trwania antybiotykoterapii oraz okresu podawania leku. Przebarwienia zębów w kolorze żółtym wywołane są przez OTC, TTC i demeklocyklinę, a w kolorze szarobrązowym przez CITC (Migała 2016). Tetracykliny odkładają się w zębach i kościach, przez co też spowalniają procesy wzrostu kości (Nelson et al. 2001; Fernández-Calviño et al. 2015). Niezwykle rzadko pojawiają się odczyny alergiczne, jednakże reakcje fotoalergiczne stanowią cechę charakterystyczną tego rodzaju antybiotyku. Objawia się to uczuleniem na światło, w wyniku którego tworzy się rumień oraz obrzęk na nasłonecznionych częściach ciała, w tym brązowe zabarwienie paznokci (Lambert i O'Grady 1994; Mutscher et al. 2016). W wyniku oddziaływania promieniowania UV podczas terapii tetracyklinami mogą ujawnić się fotodermatozy. Spowodowane jest to zdolnością tetracyklin do absorbowania promieniowanie w zakresie UV-Vis, gdyż stanowią grupę naturalnych chromoforów (Zejc i in. 2008).

## **6. Podsumowanie**

Antybiotykoterapia jest częścią leczenia, która powinna być realizowana świadomie oraz zgodnie z wytycznymi przez lekarzy i chorych. W trakcie antybiotykoterapii tetracyklinami przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie leków i suplementów diety zawierających w składzie jony wapnia, magnezu, cynku, glinu, żelaza czy miedzi oraz spożywanie produktów mlecznych, aby uniknąć bądź zminimalizować tworzenia się połączeń kompleksowych z tetracyklinami. Nie stosowanie zaleceń może zaburzać parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne leku poprzez wpływ na losy leku w organizmie od chwili jego podania. Odpowiedni dobór antybiotyku, stężenia oraz czasu trwania antybiotykoterapii w znaczny sposób może zwiększyć działanie terapeutyczne leku, zminimalizować ilość wytworzonych szczepów bakterii lekoopornych oraz ograniczyć narażenie chorych na działania niepożądane i możliwe powikłania związane z terapią.

## **7. Literatura**

Bednarek I i in. (2007) Podstawowe zagadnienia z biotechnologii medycznej [W]: Biotechnologia antybiotyków. Katowice: Wydawnictwo SUM 42-64.

- Cessak G (2014) Farmakopea Polska X: Monografie szczegółowe, Tom II. Warszawa: Lumina Grupa 3406-3410.
- Chmiel A, Grudziński S (1998) Biotechnologia i chemia antybiotyków [W]: Tetracykliny. Warszawa: PWN 208-219.
- Danysz A (2002) Kompendium farmakologii i farmakoterapii dla lekarzy, farmaceutów i studentów [W]: Leki chemioterapeutyczne. Wrocław: Wyd. Med. Urban&Partner 75-150.
- Fernández-Calviño D, Fernández-Calviño D, Bermúdez-Couso A et al. (2015) Kinetics of tetracycline, oxytetracycline, and chlortetracycline adsorption and desorption on two acid soils. *Environ Sci Pollut Res* 22: 425-433.
- Figura B (2011) Interakcje farmaceutyczne. *Świat Farm* 6(66): 53.
- Gajda A, Posyński A (2015) Liquid chromatography – tandem mass spectrometry method for the determination of ten tetracycline residues in muscle samples. *Bull Vet Inst Pulawy* 59: 345-352.
- Janiec W i in. (2014) Kompendium farmakologii [W]: Leki stosowane w zakażeniach bakteryjnych. Warszawa: Wyd. Lek. PZWL 566-568.
- Jaroszewski J (2014) Charakterystyka tetracyklin stosowanych w medycynie weterynaryjnej. *Weterynaria w praktyce* 5: 12-21.
- Kozińska A, Sitkiewicz I (2017) „Nowe” i „Stare” Antybiotyki – mechanizmy działania i strategie poszukiwania leków przeciwbakteryjnych. *Kosmos. Problemy Nauk Biologicznych* 66 (1): 109-124.
- Lambert HP, O'Grady F (1994) Antybiotyki i chemioterapia. Warszawa: Wyd. Med. 286-312.
- Lewkowski J (2013) Chemia w szkole: Antybiotyki 4: 45-50.
- Migała NB (2016) Tetracyklina – przebarwienia zębów, leczenie, licówki kompozytowe. *Mag. Stomatol.* 26 (6): 56-58.
- Mutscher E et al. (2016) Farmakologia i Toksykologia, Profilaktyka i leczenie chorób zakaźnych [W]: Leki przeciwbakteryjne: Tetracykliny. Wrocław: MedPharm. 754-756.
- Schmitt MO, Schneider S (2000) Spectroscopic investigation of complexation between various tetracyclines and  $Mg^{2+}$  or  $Ca^{2+}$ . *Phys Chem Comm* 3: 42-55.
- Suliburska J (2011) Interakcje doksycykliny z pożywieniem. *Farm Współ* 4: 83-84.
- Yang XQ, Yang CX, Yan XP (2013) Zeolite imidazolate framework-8 as sorbent for on-line solid-phase extraction coupled with high-performance liquid chromatography for the determination of tetracyclines in water and milk samples. *J Chromatogr A* 1304: 28-33.
- Zajac M i in. (2006) Chemia leków dla studentów farmacji i farmaceutów [W]: Tetracykliny. Poznań: Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego 510-511.
- Zejc A. i in. (2008) Chemia leków. Podręcznik dla studentów farmacji i farmaceutów [W]: Leki działające na drobnoustroje chorobotwórcze. Warszawa: Wyd. Lek. PZWL 674-679.

## 9. Aktywność biologiczna kurkuminy i jej potencjalne zastosowanie w leczeniu otyłości

The biological activity of curcumin and its potential use in the treatment of obesity

Jedut Paulina, Niedźwiedz Iwona

Katedra Biotechnologii, Mikrobiologii i Żywnienia Człowieka, Wydział Nauk o Żywności i Biotechnologii, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie

Opiekun naukowy: dr hab. Paweł Glibowski, profesor uczelni

Jedut Paulina: paulinajedut1@wp.pl

Słowa kluczowe: insulinooporność, ostryż długi, choroba Alzheimera, cukrzyca

### Streszczenie

Kurkumina jest związkiem chemicznym należącym do polifenoli, który pozyskuje się z kłącza ostryżu długiego (*Curcuma longa* L.). Znana jest od tysięcy lat w medycynie ludowej Dalekiego Wschodu. W przemyśle spożywczym stosowana jest jako dodatek do żywności, który nadaje barwę produktom. Ze względu na swoje właściwości biologiczne, substancja ta cieszy się dużym zainteresowaniem wśród badaczy. Kurkumina charakteryzuje się działaniem przeciwbakteryjnym, antyproliferacyjnym, antyoksydacyjnym, przeciwzapalnym, przeciwcukrzycowym oraz neuroprotektynym. Taka wszechstronność czyni ją obiecującym związkiem, który może mieć znaczenie w leczeniu wielu chorób, takich jak rak, cukrzyca czy choroba Alzheimera. Pomimo wielu badań potwierdzających korzystne działanie tej substancji, wciąż problemem jest jej biodostępność. Dlatego też, naukowcy poszukują nowych pochodnych kurkuminy, które charakteryzowałyby się lepszą przyswajalnością. W niniejszej pracy skoncentrowano się na charakterystyce aktywności biologicznej kurkuminy, z przedstawieniem najnowszych doniesień opisujących jej wpływ na choroby metaboliczne i utratę wagi.

### 1. Wstęp

Kurkumina jest związkiem należącym do polifenoli, który pozyskuje się z kłącza ostryżu długiego (*Curcuma longa* L.) potocznie nazywanego szafranem indyjskim bądź kurkumą (Terlikowska i in. 2014). Na szeroką skalę uprawiana jest w Azji południowo-wschodniej, a jej głównym producentem są Chiny. Kurkumina znalazła szerokie zastosowanie już tysiące lat temu w medycynie Dalekiego Wschodu, gdzie wykorzystywano ją w leczeniu miejscowym trudno gojących się ran, czy w przypadku chorób układu pokarmowego. Obecnie stosuje się ją również, jako żółto-pomarańczowy barwnik w przemyśle spożywczym bądź tekstylnym. Wykorzystywana jest również w kuchni, zwłaszcza azjatyckiej, gdzie nadaje potrawom charakterystyczny smak i kolor (Priyadarsini 2014). Pod względem właściwości odżywczych kłącza ostryżu długiego zawierają wysoką zawartość węglowodanów (69,4 %), białko stanowi około 6,3 % natomiast tłuszcz 5,1 %. Substancjami bioaktywnymi w kurkumie są polifenole nazywane kurkuminoidami do których zaliczyć możemy kurkuminę, cyklokurkuminę, demetoksykurkuminę oraz bisdemetoksykurkuminę (Przybylska 2015). Mimo, że kurkumina ma potencjalne korzyści terapeutyczne wynikające z mechanizmów przeciwzapalnych i przeciwutleniających, jej zastosowanie kliniczne jest ograniczone ze względu na jej niską biodostępność, która wynika ze słabej rozpuszczalności w wodzie, niskiej chłonności w organizmie oraz szybkiego tempa przemiany materii (Priyadarsini 2014). Aby zaradzić tym wadom, podjęto wiele działań, takich jak nanokapsulacja kurkuminy, zastosowanie adiuwantów zakłócających jej glukuronizację oraz modyfikacje strukturalne. Celem niniejszego przeglądu jest charakterystyka właściwości prozdrowotnych kurkuminy oraz przedstawienie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego wpływu kurkuminy w chorobach metabolicznych i na utratę wagi (Oglah i in. 2020).

## 2. Przegląd literatury

### 2.1 Charakterystyka kurkuminy

#### Budowa i właściwości chemiczne kurkuminy

Kurkuminę z ostryżu długiego po raz pierwszy wyizolowano w 1815 r., natomiast struktura chemiczna tego związku została poznana przez polskich naukowców w 1910 r. (Przybylska 2015). Kurkumina jest symetryczną cząsteczką nazywaną diferuloilmetanem o wzorze chemicznym  $C_{21}H_{20}O_6$  i masie molowej 368,9 g/mol. Zbudowana jest z trzech jednostek chemicznych; dwóch aromatycznych układów pierścieniowych zawierających grupy o-metoksyfenolowe, które połączone są siedmiowęglowym łącznikiem składającym się z  $\alpha, \beta$ -nienasyconym ugrupowaniem  $\beta$ -diketonowym (Priyadarsini 2014). W kłączu ostryżu długiego, kurkuma stanowi od 5 do 10 % suchej masy (Przybylska 2015). Kurkumina jest związkiem trudno rozpuszczalnym w wodzie, ale rozpuszcza się w acetonie, matanolu, etanolu oraz olejach (Sharma, Gescher, & Steward, 2005). Związek ten odporny jest na ogrzewanie w wysokich temperaturach ( $<120^{\circ}C$ ) (Przybylska 2015). Dodatkowo wykazując wysoką stabilność na działanie kwasów. W zakresie pH od 3 do 7 kurkumina działa jako, wyjątkowo silny donor atomu wodoru, z kolei powyżej pH 8, przeważającą formą kurkuminy jest forma etanolanu, łańcucha heptadienowego, w której związek ten jest donorem elektronów (Sharma i in. 2005). Na światło i dwutlenek siarki kurkuminę cechują duża wrażliwość. Na skutek działania promieniowania ultrafioletowego i środowiska zasadowego ulega rozpadowi do trans-6-(4'-hy-droksy-3'-metoksyfenylo)-2,4-dioksy-5-heksanolu, waniliny, kwasu ferulowego i ferulometanu (Oglań i in. 2020).

#### Kurkumina w przemyśle spożywczym

Jako dodatek do żywności występuję pod symbolem E100, a w sprzedaży dostępna jest jako oleozywica o zawartości kurkuminy od 37 do 55 %, olejku (3-5 %) oraz w postaci oczyszczonej kurkuminy. Głównym jej zastosowaniem jest nadawanie barwy żywności. Dodawana jest do produktów takich jak: dżemy, galaretki, wyroby cukiernicze, pasty rybne, kielbasy, pasztety, margaryny czy zupy. Wartość ADI ustalona przez JECFA wynosi 0-3,0 mg/kg m.c. (max. 250-320 mg/kg masy ciała) (Przybylska 2015).

#### Biodostępność kurkuminy

Kurkumina, która pochodzi z żywności charakteryzując się niską biodostępnością z powodu jej hydrofobowego charakteru i szybkim rozkładzie w wątrobie. Dodatkowo niskie stężenia w produktach spożywczych nie sprzyjają jej odpowiedniemu wchłanianiu. W celu polepszenia jej biodostępności stosują się jej kompleksy z jonami  $Cu^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ . W przypadku jej zastosowania klinicznego u ludzi, przeprowadzone do tej pory doświadczenia sugerują, iż kurkumina charakteryzując się również niską biodostępnością oraz jej czas metabolizowania jest krótki (Basnet i in. 2011). Potwierdzeniem tego, są dostępne w piśmiennictwie badania, które polegały na podawaniu doustnym kurkuminy szczurom (1g/kg wagi ciała). Autorzy odnotowali, iż 75 % związku jest wydalane z kałem, natomiast jedynie niewielka ilość została oznaczona w moczu. Szansą na poprawienie biodostępności tego związku, jak pokazały badania przeprowadzone na ludziach jest zastosowanie dodatkowej substancji np. piperyny. W doświadczeniu podano pacjentom 2 g kurkuminy wraz z 20 mg piperyny, co przyczyniło się do poprawy biodostępności o 2000 % (Sikora-Polaczek i in. 2011).

### 2.2 Aktywność biologiczna kurkuminy

#### Działanie przeciwdrobnoustrojowe

Wzrastająca oporność na antybiotyki szczepów chorobotwórczych stanowi globalny problem. W krajach rozwijających się, co raz częściej spotykane jest zakażenie gronkowcem złocistym (*Staphylococcus aureus*) opornym na metycylinę. Spowodowało to, iż śmiertelność w ostatnich latach, będąca wynikiem wystąpienia tego zakażenia wzrosła. Dlatego też, naukowcy z całego świata prowadzą badania nad nową substancją, która okazałaby się skuteczna w walce z tym patogenem. Dane z piśmiennictwa sugerują, iż kurkumina może mieć potencjalne działanie antibakteryjne przeciwko szczepom gronkowca odpornego na metycylinę. Dodatkowo oprócz samodzielnego działania supresyjnego w stosunku do *S.aureus* w połączeniu z antybiotykami takimi

jak: ampicylina, gentamycyna czy cyprofloksacyna wykazują one działanie synergiczne (Ribeiro i in. 2013; Wang i in. 2016). Ponadto kurkumina znacznie hamuje wzrost wysoce patogennych bakterii, takich jak *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* czy *Klebsiella pneumoniae* (Gunes i in. 2016). Poza antybakteryjnym działaniem, ten bioaktywny składnik pozyskiwany z korzenia ostryżu długiego okazał się skuteczny w walce z grzybami. Przeprowadzone badania potwierdziły jego przeciwgrzybicze działanie (inhibicja wzrostu) w stosunku do jednego z najważniejszych patogenów grzybiczych – *Candida albicans* (Dovigo i in. 2011).

#### Antyoksydacyjne i przeciwzapalne właściwości kurkuminy

Stres oksydacyjny jest wynikiem zaburzenia równowagi pomiędzy reaktywnymi formami tlenu (ROS – *reactive oxygen species*) i azotu (RNS – *reactive nitrogen species*) będącymi produktami metabolizmu komórkowego, a endogennymi przeciwutleniaczami. Ich wpływ na komórkę zależy od stężenia. W momencie gdy jest ono niskie, pełnią rolę sygnalizacyjną np. uczestniczą w ochronie organizmu przed czynnikami szkodliwymi czy indukują efekt mitogeny. W przypadku gdy ich poziom jest podwyższony, reaktywne formy metabolizmu mogą powodować utlenianie składników komórkowych, co z kolei prowadzi do uszkodzenia tkanek. Powszechnie uważa się, że zmiany powstające podczas stresu oksydacyjnego komórki mają znaczenie w etiologii wielu chorób, jak również w procesie starzenia. Z tego powodu tak ważne jest utrzymanie równowagi pomiędzy ROS/RON (Sikora-Polaczek i in. 2011). Organizm ludzki posiada systemy ochronne, które mają na celu zapobiegać powstawaniu uszkodzeń w wyniku działania RONS (*reactive oxygen and nitrogen species*). Systemy te obejmują działanie dysmutazy nadtlenkowej (SOD), katalazy (CAT) i zredukowanej formy glutationu (GSH) (Batinić-Haberle i in. 2010). Sankar i współpracownicy wykazali, że kurkumina posiada zdolność do pośredniej regulacji enzymów antyoksydacyjnych, takich jak SOD, katalaza (CAT) i reduktaza glutationowa (Sankar i in. 2013). Kurkumina wykazuje również synergiczną aktywność antyoksydacyjną w połączeniu z innymi przeciwutleniaczami. Substancja ta charakteryzuje się również działaniem przeciwzapalnym. Stany zapalne często odgrywają istotną rolę w patogenezie wielu chorób, takich jak: choroby układu krążenia, nowotwory, cukrzyca czy w chorobach neurodegeneracyjnych. Natomiast uważa się, że za rozwój stanu zapalnego odpowiada aktywność jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF- $\kappa$ B. Szereg badań potwierdziło, że kurkumina wykazuje działanie przeciwzapalne na skutek blokowania aktywacji NF. Dodatkowo inne badania wykazały iż posiada ona zdolność do obniżania poziomu cytokin zapalnych tj. interleukiny: IL-1- $\alpha$ , IL-6, IL-8, interferon i niektórych chemokin (Surh 2002).

#### Działanie hepatoprotekcyjne

Badania na zwierzętach pozwoliły stwierdzić, że kurkumina może mieć właściwości hepatoprotekcyjne podobne do sylimaryny. Dowiedziono, że hamuje ona działanie związków toksycznych dla wątroby takich jak tetrachlorek węgla, galaktozamina czy aflatoksyny pochodzące od grzybów z rodzaju *Aspergillus*. Hepatoprotekcyjne działanie kurkuminy jest wynikiem jej aktywności przeciwutleniającej, jak również wynika z jej zdolności do hamowania syntezy prozapalnych cytokin. W doświadczeniu na szczurach z ostrym zapaleniem wątroby indukowanym przez tetrachlorek wapnia (CCl<sub>4</sub>) odnotowano znaczną poprawę stanu wątroby szczurów testowych, których dieta wzbogacona była o kurkuminę w stosunku do szczurów kontrolnych. W innym doświadczeniu dowiedziono zahamowanie produkcji aflatoksyn grzybiczych u kaczek zakażonych *Aspergillus parasiticus* aż o 90% (Oglah i in. 2020, Priyadarsini i in. 2014).

#### Przeciwnowotworowe działanie kurkuminy

Karcynogeneza jest wieloetapowym procesem, w którym liczne ścieżki biochemiczne oraz mediatory biorące w nich udział muszą być regulowane. Należą do nich między innymi cytokiny, czynniki transkrypcyjne, czynniki wzrostu, receptory czynników wzrostu, inhibitory apoptozy oraz stymulatory proliferacji. Jak dowodzą liczne badania *in vitro*, przeciwnowotworowa aktywność kurkuminy obejmuje indukcję apoptozy, czyli śmierci komórek oraz zahamowanie proliferacji, z kolei badania *in vivo* udowodniły, że hamuje ona angiogenezę i proces przerzutowania (Sikora-Polaczek i in. 2011). Przeciwnowotworowe działanie kurkuminy wykazano m.in. w nowotworze piersi, płuc, szyjki macicy, prostaty, trzustki czy raka jelita grubego. Rak trzustki jest jednym



z najbardziej złośliwych nowotworów. Jego leczenie polega na zastosowaniu radioterapii i chemioterapii, jednakże ma to ograniczoną skuteczność. Z tego powodu przeprowadza się wiele badań, które umożliwią zastosowanie dodatkowo innych strategii leczenia m.in. wykorzystujących środki fitochemiczne. Badania *in vitro* nad pochodną kurkuminy o nazwie difluorowcowana kurkumina (CDF) na różnych liniach komórkowych raka trzustki dowiodły jej zdolności do hamowania wzrostu i przeżywania komórek nowotworowych. Poza działaniem kurkuminy na patogenezę nowotworu, może ona również mieć działanie wspomagające w trakcie podania z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Dobrym przykładem jest doświadczenie podczas, którego do komórek raka piersi w warunkach *in vivo* podano kurkuminę w połączeniu z cytostatykiem. Zaobserwowano, iż jednoczesne zastosowanie tych związków spowodowało redukcję wielkości guza (Oglah i in. 2020).

#### Działanie neuroprotekcyjne i choroba Alzheimera

Choroba Alzheimera (AD – *Alzheimer disease*) jest powszechnie występującą chorobą, która wyraźne objawy daje u osób starszych. Jest to choroba neurodegeneracyjna, na której powstanie składa się wiele czynników, a jej etiologia i patogenezę wciąż są niejasne. Kluczowym czynnikiem, wpływającym na powstawanie i rozwój choroby wydają się być agregacja pozakomórkowych białek amyloidalnych oraz zmniejszony poziom acetylocholino (Oglah i in. 2011). Z powodu złożonej etiologii naukowcy wciąż poszukują leku, który okazałby się skuteczny w walce z tą jednostką chorobową i wykazywałby działanie prewencyjne. Kurkumina dzięki swoim właściwościom przeciwutleniającym, a także przeciwzapalnym obniża ryzyko powstawania uszkodzeń wywołanych stresem oksydacyjnym oraz obniża poziom cholesterolu. Dodatkowo udowodniono iż zapobiega powstawaniu i agregacji złogów  $\beta$ -amyloidu, przez co spowalnia progresję choroby Alzheimera (Chen i in. 2011).

#### Działanie przeciwcukrzycowe

Cukrzyca jest przewlekłą chorobą metaboliczną należąca do chorób cywilizacyjnych. Nieodpowiednio leczona może doprowadzić do poważnych konsekwencji takich jak: uszkodzenie nerek, ślepota, amputacja kończyny czy nawet śmierć. Wyróżnia się cukrzycę typu I, II, III oraz ciążową. W cukrzycy typu I (insulinozależnej) pacjentowi należy podawać odpowiednie dawki insuliny, natomiast cukrzyca typu II (insulinozależna) charakteryzują się insulinoopornością, a częstym towarzyszącym jej objawem jest otyłość (Oglah i in. 2020). Dotychczas przeprowadzono skumulowane badania na zwierzętach, które potwierdzały potencjalne działanie terapeutyczne kurkuminy ponieważ wykazano, iż może ona zmniejszać hiperglikemie, podnosić poziom insuliny, a także polepszać parametry lipidowe. Dodatkowo może ułatwiać pozawątrobową absorpcję glukozy poprzez indukcję ekspresji transportera glukozy-4 (GLUT4) (Sharma i in. 2006). W badaniu przeprowadzonym przez Kim i jej współpracowników stwierdzono, że działanie kurkuminy obniżające poziom glukozy może być spowodowane zmniejszeniem produkcji glukozy w wątrobie poprzez supresję glukoneogenezy (Farhangkhoe i in. 2006). Ponadto kurkumina była również wspomaganą w łagodzeniu cukrzycowych i makronaczyniowych powikłań, takich jak nefropatia cukrzycowa, kardiomiopatia i retinopatia (Edward i in. 2019; Ran i in. 2019). Obiecujące wydają się wyniki, które potwierdzają korzystny wpływ działania kurkuminy na parametry lipidowe. Skłoniło to naukowców do przeprowadzania kolejnych badań mających na celu sprawdzenie potencjalnej roli w leczeniu otyłości. Wyniki w tej kwestii są niejednoznaczne. Początkowo badania na pacjentach, którym podawano doustnie kurkuminę odnotowały jedynie niewielką zmianę w stężeniu glukozy. Natomiast ostatnie wyniki wykazały pozytywny wpływ na masę ciała i BMI (*Body Mass Index*) pacjentów, którym podawano doustnie kurkuminę w dawce 1,6 g/dzień z dodatkiem 8 mg piperyny (Salehi i in. 2019). Jednakże konieczne są dalsze badania, które w przyszłości umożliwiłyby zastosowanie kurkuminy w klinicznym leczeniu chorób metabolicznych.

### 3. Podsumowanie

Jak wskazują liczne doniesienia naukowe, kurkumina pozyskiwana z kłączy ostroży długiego charakteryzują się szeroką aktywnością biologiczną. Dostępna literatura wskazuje na jej działanie przeciwdrobnoustrojowe, przeciwutleniające, przeciwzapalne czy przeciwnowotworowe.

Dodatkowo może być skutecznym środkiem w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera. Najnowsze badania skupiają się na jej potencjalnym korzystnym działaniu w prewencji chorób metabolicznych. Zaobserwowano, iż jej stosowanie poprawia profil lipidowy pacjenta, ale także obniża hiperglikemię. Ponadto jej odpowiednia suplementacja, może wywierać korzystne działanie na proces odchudzania poprzez wspomaganie utraty wagi. Pomimo tych wszystkich zalet, kurkumina charakteryzuje się niską biodostępnością co utrudnia jej kliniczne zastosowanie. Dlatego, też naukowcy poszukują nowych rozwiązań, które w przyszłości umożliwiłyby wykorzystanie w pełni potencjału tego żółtego barwnika stosowanego od tysięcy lat w medycynie starożytnej.

#### 4. Literatura

- Basnet P, Skalko-Basnet N (2011) Curcumin: An anti-inflammatory molecule from a curry spice on the path to cancer treatment. *Molecules* 16: 4567-4598.
- Batinić-Haberle I, Rebouças JS, Spasojević I (2010) Superoxide dismutase mimics: chemistry, pharmacology, and therapeutic potential. *Antioxidants & Redox Signaling* 13(6): 877-918.
- Chen SY, Chen Y, Li YP i in. (2011) Design, synthesis, and biological evaluation of curcumin analogues as multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 19(18): 5596-5604.
- Dovigo LN, Pavarina AC, Ribeiro AP i in. (2011) Investigation of the photodynamic effects of curcumin against *Candida albicans*. *Photochemistry and Photobiology* 87:895-903.
- Edward GA, Gamez N, Escobedo G i in. (2019) Modifiable Risk Factors for Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience* 11:146.
- Farhangkhoe H, Khan ZA, Chen S i in. (2006) Differential effects of curcumin on vasoactive factors in the diabetic rat heart. *Nutrition and Metabolism* 3:27.
- Gunes H, Gulen D, Mutlu R i in. (2016) Antibacterial effects of curcumin: An *in vitro* minimum inhibitory concentration study. *Toxicology and Industrial Health* 32(2):246-250.
- Oglah MK, Mustafa YF, Bashir MK i in. (2020) Curcumin and its derivatives: A review of their biological activities. *Systematic Reviews in Pharmacy* 11(3): 472-481.
- Priyadarsini KI (2014) The chemistry of curcumin: From extraction to therapeutic agent. *Molecules* 19(12): 20091-20112.
- Przybylska S (2015) Kurkumina – prozdrowotny barwnik kurkumy. *Problemy Higieny i Epidemiologii* 96(2): 414-420.
- Ran Z, Zhang Y, Wen X i in. (2019) Curcumin inhibits high glucose. *Molecular Medicine Reports* 19(2):1024-1031.
- Ribeiro PD, Pavarina AC, Dovigo LN i in. (2013) Phototoxic effect of curcumin on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and L929 fibroblasts. *Lasers in Medical Science* 28(2):391-398.
- Salehi B, Stojanović-Radić Z, Matejić J i in. (2019) The therapeutic potential of curcumin: A review of clinical trials. *European Journal of Medicinal Chemistry* 163: 527-545.
- Sankar P, Telang AG, Kalaivanan R i in. (2013) Effect of nanoparticle-encapsulated curcumin on arsenic-induced liver toxicity in rats. *Environmental Toxicology* 30:628-637.
- Sharma RA, Gescher AJ, Steward WP (2005) Curcumin: The story so far. *European Journal of Cancer* 41(13): 1955-1968.
- Sharma S, Kulkarni SK, Chopra K. (2006) Curcumin, the active principle of turmeric (*Curcuma longa*), ameliorates diabetic nephropathy in rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 33(10):940-945.
- Sikora-Polaczek M, Bielak-Żmijewska A, Sikora E (2011) Molekularne i komórkowe mechanizmy działania kurkuminy — dobroczynny wpływ na organizm. *Postępy Biochemii* 57(1): 74-84.
- Surh YJ (2002) Anti-tumor promoting potential of selected spice ingredients with antioxidative and anti-inflammatory activities: a short review. *Food and Chemical Toxicology* 40(8):1091-1097.
- Terlikowska K, Witkowska A, Terlikowski S (2014) Kurkumina w chemoprewencji raka piersi. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 68(68): 571-578.
- Wang J, Zhou X, Li W i in. (2016) Curcumin protects mice from *Staphylococcus aureus* pneumonia by interfering with the self-assembly process of  $\alpha$ -hemolysin. *Scientific Reports* 6:28254.

## 10. Cukrzyca – rys historyczny oraz przegląd nieinsulinowych leków przeciwcukrzycowych

Diabetes mellitus – history and non-insulin treatment review

Krzewicka-Romaniuk Ewa <sup>(1)</sup>, Siedlecka Dagna <sup>(1)</sup>, Micał Wojciech <sup>(2)</sup>, Romaniuk Artur <sup>(3)</sup>

<sup>(1)</sup>Katedra i Zakład Patofizjologii, II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(2)</sup>I Zakład Radiologii Lekarskiej, II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(3)</sup>Praktyka Lekarza Rodzinnego “Familia” ul. Niepodległości 29, 21-040 Świdnik, Polska  
Opiekun naukowy: dr hab. n. med. Grażyna Wójcicka

Krzewicka-Romaniuk Ewa: ewakrzewicka@gmail.com

Słowa kluczowe: choroba cywilizacyjna, hiperglikemia, farmakoterapia cukrzycy, diabetes mellitus

### Streszczenie

Cukrzyca jest chorobą społeczną. Chorują na nią przedstawiciele wszystkich ras, występuje na wszystkich kontynentach. Znana jest już od czasów starożytności. Historia cukrzycy jest pełna niesamowitych odkryć i rewolucyjnych rozwiązań. Przełom w leczeniu tej śmiertelnej wcześniej choroby nastąpił w XX wieku, poznano jej złożoną patogenezę i różnorodne postacie. Mimo tak bogatej i wieloletniej historii rośnie liczba zachorowań, a wraz z nią rośnie liczba zgonów.

### 1. Wstęp

Cukrzyca jest grupą chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią. Wynika to z defektu wydzielania lub działania insuliny. Liczba osób, które chorują na cukrzycę cały czas wzrasta. Przepowiada się, że w 2040 roku liczba osób chorych wzrośnie aż do 600 milionów. Wzrost zachorowań związany jest ze wzrostem nadwagi czy otyłości na świecie. Nieprawidłowo leczona choroba prowadzi do wielu powikłań zarówno ostrych jak i przewlekłych. Do pierwszych zaliczamy: kwasicę ketonową, hipoglikemię, zaś drugich: mikro i makroangiopatie. Prowadzi do rozwoju chorób układu sercowo - naczyniowego, retinopatii cukrzycowej, nefropatii cukrzycowej, neuropatii cukrzycowej oraz zespołu stopy cukrzycowej. Według prognoz WHO do 2030 roku będzie 7. najczęstszych przyczyn zgonów na świecie. (Gajewski i in. 2016)

### 2. Przegląd literatury

#### 2.1 Historia Diabetes Mellitus

##### Diabetes

Pierwsze wzmianki o tej chorobie pochodzą ze starożytnego Egiptu. Najstarszy, jak się wydaje opis objawów znajduje się w egipskim papirusie Ebersa, datowanym na 1500 rok p.n.e. Pisano w nim o bardzo rzadkiej chorobie, która powoduje, że pacjent szybko traci na wadze, a także bardzo często oddaje mocz. Grecki lekarz, Apoloniusz z Memphis około 250 p.n.e także wspominał o chorobie przebiegającej z nadmiernym wydalaniem moczu. Wtedy w pismach pojawiło się po raz pierwszy słowo ‘*DIABETES*’ oznaczające w języku łacińskim syfon/przeciekanie/przelewanie się przez coś. Miało to związek z charakterystycznymi objawami pacjentów - ogromnym pragnieniem i częstym oddawaniem moczu. Niezależnie od powyższych, wzmianki o cukrzycy pojawiały się także w pismach innych słynnych lekarzy. W pismach ze starożytności, średniowiecza, a także renesansu: Celsusa, Galena, Paracelsusa, Avicenny oraz Morgagniego. W ‘Kanonie Medycyny’ Perskiego lekarza Awicenny (980-1037) opisano objawy cukrzycy, takie jak słodki smak moczu, nieprawidłowy apetyt, zaburzenia seksualne, a także zgorzel. Opracował mieszankę ziół stosowaną w leczeniu cukrzycy, która zawierała ziarna łubinu, kozieradki oraz kurkumę. (Sanders 2001; Eknayan 2005)

### Słodki jak miód

Od początku choroby znany i opisywany był słodki smak moczu. Jedną z metod diagnostycznych w starożytności była organoleptyczna ocena moczu – jego słodki smak oznaczał cukrzycę. ‘Diagności wody’ – tak nazywano osoby, które smakowały mocz. Do innych metod zaliczano obserwację czy do moczu lgną muchy oraz mrówki - miało to miejsce gdy był w nim cukier. Stąd pochodzi druga część nazwy ‘MELLITUS’, oznaczający w języku łacińskim słodki, miodowy. W XVII wieku angielski lekarz Thomas Willis dodał to słowo do ‘diabetes’, podkreślając słodki smak moczu u osób chorych na cukrzycę.(Karamanou 2016) Matthew Dobson w 1775 roku obserwował słodką w smaku substancję w moczu pacjentów chorych na cukrzycę. Pracę swoją opublikował w *Experiments and Observations on the Urine in Diabetics* (1776). Później Dobson zaobserwował słodki, spowodowany hiperglikemią smak krwi u cukrzyków.(Eknoyan 2005; Leonid 2010) W tamtych czasach dostrzegł także dwójaki charakter choroby, część chorych umiera w ciągu kilku tygodni, podczas gdy inni żyją znacznie dłużej.

Intensywny postęp w rozwoju wiedzy i terapii nastąpił w XIX i XX wieku

Wątrobową produkcję glukozy odkrył francuski lekarz Claude Bernard w 1848 roku. Początkowo zauważył on, że w krwi zdrowych zwierząt znajduje się glukoza, a dalej odkrył że w wątrobie znajduje się substancja która ją produkuje i magazynuje. Nazwał ją glikogenem. Słowo to oznacza ‘tworzący cukier’. Otworzyło to drogę do dalszych badań w kierunku poznania choroby.(Karamanou 2016)

W 1869 roku berliński student medycyny, Paul Langerhans opublikował pierwszy opis wysp trzustkowych. Opisał budowę trzustki i zauważył, że posiada pewną grupę komórek, których funkcji nie sprecyzował. Po ponad 20 latach Gustaw Laguesse nazwał je ‘wyspami Langerhansa’. Jedną z nich odpowiedzialną za wydzielanie substancji obniżającej stężenie glukozy we krwi - insuliny. Nazwa insulina pochodzi z języka łacińskiego, ‘insula’ oznaczająca ‘wyspę’.

W XVIII wieku dwaj niemieccy naukowcy Joseph von Mering i Oscar Minkowski przeprowadzali przełomowe doświadczenia, polegające na usunięciu u psów trzustki. W efekcie wywołano u tych zwierząt cukrzycę, a wszczepiając z powrotem niewielki fragment zapobiegał rozwojowi choroby. Ich praca skłoniła innych lekarzy i naukowców do dalszych badań nad związkiem trzustki z rozwojem cukrzycy. Było to jedno z ważniejszych wydarzeń w historii leczenia tej choroby – zauważono, że brak trzustki powoduje rozwój typowych objawów. W 1889 roku przypisali diabetogenną rolę zaburzeniom ze strony trzustki. Od tamtego wydarzenia rozpoczęto próby leczenia wyciągiem z trzustki. Zanim próby te zakończyły się sukcesem, cukrzycę leczono dietą.

Powszechnie wiadomo, że leczenie dietetyczne jest jednym z podstawowych elementów terapii behawioralnej. Odpowiednio zbilansowana dieta może zapobiec ostrym i przewlekłym powikłaniom cukrzycy poprzez normalizację glikemii. Pomaga unikać incydentom zarówno hiper- jak i hipoglikemii. Rodzaj zalecanej diety zmieniał się na przestrzeni lat. Próby leczenia dietą niskowęglowodanową przez Johna Rollo pochodzą z końca XVIII wieku. Zauważył on, że pokarmy roślinne bogate w węglowodany zwiększają poziom cukru, zaś pokarmy zwierzęce składające się głównie z białka i tłuszczu zmniejszają jego poziom. John Rollo jako pierwszy zaobserwował kwasicę ketonową. Opisał charakterystyczny zapach acetonu w powietrzu wydychanym przez chorych. (Gutteridge 1999) W 1903 roku von Norden zaproponował ‘diętę owsiankową’. W 1915 roku wśród lekarzy zalecających dietę niskoenergetyczną był Dr Frederick Allen. Zalecenia żywieniowe w słynnej diecie Allena dostarczały energii potrzebnej do utrzymania podstawowych funkcji w organizmie. Tak bardzo restrykcyjna dieta prowadziła jednak do niedożywienia i śmierci głodowej, tak jak w przypadku m.in. 12- letniego pacjenta- ten i inne przypadki leczone metodą głodową Allen opisał w swojej książce (Sawyer 2009). Aktualnie zasady zdrowego odżywiania opierają się na zbilansowanych, regularnych posiłkach. Jadłospis osoby chorej na cukrzycę powinien być dobrany indywidualnie, uwzględniając zmienne takie jak: wiek, płeć, poziom aktywności fizycznej, status ekonomiczny, a także preferencje zarówno pokarmowe jak i kulturowe pacjenta. Ważne jest także utrzymanie prawidłowej masy ciała.

### Odkrycie na miarę Nagrody Nobla

Badania przeprowadzone na psach w latach dwudziestych XX wieku ujawniły związek trzustki z cukrzycą. W 1921 roku nastąpił przełom - Kanadyjczycy Frederick Banting i jego student, Charles Best po raz pierwszy wyizolowali insulinę z psich trzustek. Po dalszym oczyszczeniu tej substancji przez Jamesa Collipa uzyskano insulinę na tyle czystą, aby można było ją zastosować u osoby chorej. Pierwszy w historii zastrzyk z insuliną 11 stycznia 1922 roku otrzymał 14-letni Leonard Thompson z Toronto. Stan umierającego z powodu cukrzycy chłopca znacznie poprawił się, a zespół badaczy otrzymał Nagrodę Nobla w dziedzinie medycyny. Leonard Thompson żył jeszcze 13 lat, zmarł w wieku 27 lat z powodu zapalenia płuc.

Pierwszą firmą farmaceutyczną produkującą insulinę była Elly Lilly. Już pod koniec 1923 we współpracy z Uniwersytetem Toronto rozpoczęła produkcję leku. Od czasu wprowadzenia insulinoterapii bardzo uwidoczniły się różnice w przebiegu klinicznym i rokowaniu u różnych pacjentów. Himsworth w latach 1936-1939 opublikował serię artykułów, w których podzielił cukrzycę na dwa główne typy, w zależności od wrażliwości pacjentów na insulinę, różniące się przebiegiem klinicznym. (Himsworth 2011) Podział przez niego zaproponowany był podstawą do późniejszych klasyfikacji cukrzycy, które funkcjonowały przez kolejna lata. Odkrycie doustnych leków przeciwcukrzycowych przyczyniło się do wyróżnienia typu młodzieńczego, o dynamicznym przebiegu, wymagającego insulinoterapii oraz typu starczego, o powolnym rozwoju objawów i dobrej reakcji na modyfikację diety oraz zastosowane leki doustne. To właśnie Marcel Janbon podczas poszukiwania leku na dur plamisty w latach czterdziestych XX wieku zaobserwował efekt uboczny pochodnej sulfonylomocznika – sulfamidotiodiazol. Była nim ciężka hipoglikemia. (Janbon i in. 1942) Pierwszą pochodną sulfonylomocznika zastosowaną w leczeniu cukrzycy u człowieka był tolbutamid, wytworzony i zastosowany w 1956 roku w Niemczech. Miał za zadanie stymulować trzustkę do produkcji insuliny. W tym samym okresie francuski lekarz Jean Sterne przedstawił przeciwcukrzycowe działanie dimetylobiguanidu- metforminy. Pierwsza klasyfikacja cukrzycy wg WHO pochodzi z 1965 roku. Już wtedy było wiadomo, że nie u wszystkich młodych osób wymagana była insulinoterapia oraz, że nie można było się obejść bez insulinoterapii u niektórych osób z rozwiniętymi objawami choroby w starszym wieku. (World Health Organization, 1965)

Pierwsza syntetyczna insulina została wytworzona w latach siedemdziesiątych, wykorzystując techniki rekombinacji DNA. Dzięki temu można było zaprzestać wykorzystania trzustek zwierzęcych do jej produkcji, co znacznie ograniczało możliwość wytwarzania leku. Kolejny przełom w walce z cukrzycą pojawił się w latach osiemdziesiątych- wyprodukowana została pierwsza biosyntetyczna insulina - humulin, której struktura jest analogiczna z insuliną ludzką. W ten sposób wyeliminowano problem reakcji alergicznych na insuliny odzwierzęce.

### 2.2 W leczeniu farmakologicznym stosuje się różne grupy leków, o odmiennym mechanizmie działania

Obecnie na rynku istnieje wiele preparatów obniżających glikemię. Różnią się od siebie mechanizmem działania, ale mających wspólny efekt hipoglikemizujący. Leki nieinsulinowe, obok metod nefarmakologicznych odgrywają podstawową rolę w leczeniu cukrzycy typu 2. W większości (poza analogami GLP-1) stosuje się je doustne. Do nieinsulinowych leków przeciwcukrzycowych zaliczamy:

#### Pochodne sulfonylomocznika

Są najdłużej stosowanymi lekami przeciwcukrzycowymi w terapii cukrzycy typu 2. W Polsce stosowane są pochodne sulfonylomocznika: glimepyryd, glipizyd, gliklazyd, glikwidon. Leki te mają silne działanie hipoglikemizujące, zwiększają działanie insuliny poprzez działanie na ATO-zależny kanał potasowy (KATP) w błonie komórkowej komórek  $\beta$  wysp trzustki. (Burke i in. 2008) Uwrażliwiają także komórki  $\beta$  trzustki na stężenie glukozy, hamują wydzielanie glukagonu oraz poprawiają insulinowrażliwość tkanek obwodowych. (Gajewski i in. 2016)

#### Inhibitory dipeptydylopeptydazy IV (DPP-4), tzw. gliptyny

Leki te hamują enzym peptydazę dipeptydylową 4, który odpowiedzialny jest za rozkład endogennych inkretyn (GLP-1 i GIP), co w efekcie powoduje, że stężenie tych hormonów jest

większe i dłużej utrzymuje się na wysokim poziomie. Dodatkowo zwiększają wrażliwość komórek  $\beta$  na glukozę. W Polsce dostępne są: wuldagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, linagliptyna. (Gajewski i in. 2016)

#### Agoniści receptora GLP-1

Następstwem aktywacji receptora dla GLP-1 w organizmie jest zależna od glukozy stymulacja komórek  $\beta$  trzustki i w związku z tym zwiększenie wydzielania insuliny, hamowanie produkcji glukagonu, zwiększenie masy komórek  $\beta$  trzustki i hamowanie ich apoptozy, opóźnienie opróżniania żołądka i redukcja masy ciała. Dostępne preparaty podawane są w postaci iniekcji podskórnych. (Gajewski i in. 2016)

#### Pochodne biguanidu

Najstarszym (stosowanym od ponad 60 lat) i najczęściej stosowanym lekiem z klasy biguanidów jest metformina. W połowie lat 50. XX wieku francuski lekarz Jean Sterne w swoich pracach przedstawił jej przeciwcukrzycowe działanie. Od 1960 roku znalazła ona zastosowanie w leczeniu cukrzycy. Jej poprzednikiem była galegina, otrzymywana z ekstraktu roślinnego – rutwicy lekarskiej (*Galega officinalis*) na początku XIX wieku. (Bailey 2017) Metforminę cechuje duży profil bezpieczeństwa. W około 90% jest wydalana wraz z moczem w przeciągu 12 godzin od spożycia. Nie powoduje hipoglikemii ani przyrostu masy ciała. Ogranicza wytwarzanie glukozy w wątrobie oraz zwiększa wrażliwość komórek na działanie insuliny. (Madiraju i in. 2014) Usprawnia proces  $\beta$ -oksydacji poprzez aktywację kinazy AMP (AMPK), która hamuje aktywność karboksylazy acetylo-CoA i w ten sposób zmniejsza ilość powstającego malonylo-CoA, będącego inhibitorem palmitylotransferazy karnitynowej 1, ważnego enzymu uczestniczącego w transporcie kwasów tłuszczowych do mitochondrium. (Bruce i in. 2007) Aktywując AMPK stymuluje wychwyt glukozy przez mięśnie szkieletowe i wpływa na zwiększenie transportu glukozy poprzez wzrost zależnej od insuliny translokacji transporterów GLUT1 i GLUT4 do błony komórkowej adipocytów. Poprawia także płynność i elastyczność błon komórkowych usprawniając w ten sposób metabolizm komórki. (Matthaei i in. 1993) Metformina wykazuje działanie kardioprotekcyjne. W wielu publikacjach udowodniono jej działanie przeciwnowotworowe. Istnieją doniesienia, że łagodzi postęp choroby Alzheimera i choroby Huntingtona. (Ma TC i in. 2007) Znalazła także zastosowanie u kobiet z zespołem policystycznych jajników (PCOS, Polycystic Ovary Syndrome). Wpływa na zmniejszenie masy ciała, stężenie trójglicerydów oraz cholesterolu, obniża stężenie testosteronu i androstendionu. (Al-Nozha i in. 2013; Cheang i in. 2009; Gajewski i in. 2016) Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) zaleca zastosowanie metforminy w prewencji cukrzycy u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym. (Diabetology 2018)

#### Pochodne tiazolidynodionu (antagoniści receptora jądrowego PPAR- $\gamma$ ), tzw. glitazony

W Polsce jedynym dostępnym lekiem z tej grupy jest Pioglitazon. Glitazony zmniejszają insulinooporność działając selektywnie i na receptory jądrowe, aktywowane przez proliferatory peroksyzomów (PPAR), których największa ilość znajduje się w komórkach tkanki tłuszczowej. Wykazuje właściwości przeciwzapalne – zwiększona synteza adiponektyny pod wpływem agonistów PPAR. (Gajewski i in. 2016)

#### Inhibitory kotransporteru sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2), tzw. flozyny

Są odwracalnymi, silnymi, selektywnymi i konkurencyjnymi inhibitorami kotransporteru sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2). Ograniczają wchłanianie zwrotne glukozy w cewce bliższej nefronu i zwiększają wydalanie jej nadmiaru z moczem (glukozuria bez towarzyszącej hiperglikemii). Prowadzi to do obniżenia glikemii oraz zmniejszenia masy tkanki tłuszczowej. Mechanizm działania flozyn nie zależy od czynności komórek  $\beta$  trzustki, co powoduje niskie ryzyko hipoglikemii. Pierwszym w Europie dopuszczonym do sprzedaży lekiem z tej grupy była dapagliflozyna. Wśród leków wyróżniamy: dapagliflozyna, empagliflozyna, ertugliflozyna i kanagliflozyna. (Gajewski i in. 2016)

#### Inhibitory $\alpha$ -glukozydazy – spowalniają trawienie węglowodanów

Akarboza jest odwracalnym inhibitorem enzymu  $\alpha$ -glukozydazy zlokalizowanym w rąbku szczoteczkowym enterocytów.  $\alpha$ -glukozydaza odpowiada za rozkład węglowodanów złożonych do

monosacharydów. Prowadzi to do zmniejszenia wchłaniania węglowodanów z przewodu pokarmowego, a tym samym do redukcji glikemii poposiłkowej. (Rosak Mertes 2012; Gajewski i in. 2016)

### 3. Podsumowanie

Nieprawidłowo leczona cukrzyca może prowadzić do wielu powikłań. Mimo obecności na rynku farmaceutycznym wielu leków hipoglikemizujących, cukrzyca nadal stanowi wyzwanie dla medycyny. Wciąż trwają poszukiwania nowych form leczenia gospodarki węglowodanowej. Patrząc na historię cukrzycy możemy być pewni, że dzięki nowoczesnym technologiom oraz rozwojowi medycyny czeka nas rewolucja w diagnozowaniu i leczeniu tej choroby. W 1991 roku – w 70 rocznicę odkrycia hormonu insuliny, Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna ustanowiła dzień 14 listopada (będący dniem urodzin Frederica Bantinga), światowym dniem cukrzycy. Jest to największa na świecie kampania na rzecz świadomości tej choroby.

### 4. Literatura

- Al-Nozha O, Habib F, Mojaddidi M, i in (2013) Body weight reduction and metformin: Roles in polycystic ovary syndrome. *Pathophysiol Off J Int Soc Pathophysiol.* 20(2):131–7.
- Bailey CJ (2017) Metformin: historical overview. *Diabetologia.* 60(9):1566–76.
- Bruce CR, Brolin C, Turner N, I in (2007) Overexpression of carnitine palmitoyltransferase I in skeletal muscle in vivo increases fatty acid oxidation and reduces triacylglycerol esterification. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 292(4):E1231-1237.
- Burke MA, Mutharasan RK, Ardehali H (2008) The sulfonylurea receptor, an atypical ATP-binding cassette protein, and its regulation of the KATP channel. *Circ Res.* 102(2):164–76.
- Cheang KI, Huszar JM, Best AM, i in (2009). Long-term effect of metformin on metabolic parameters in the polycystic ovary syndrome. *Diab Vasc Dis Res.* 6(2):110–9.
- Diabetology C (2018) Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Clin Diabetol.* 7(1):1–90.
- Eknoyan G, Nagy J (2005) A history of diabetes mellitus or how a disease of the kidneys evolved into a kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 12(2):223–9.
- Gajewski P, Budaj A, Niżankowska-Mogilnicka E. (2016/2017) *Interna Szczeklika, Mały Podręcznik Chorób Wewnętrznych 2016/2017.* 800-845
- Gutteridge IF (1999) Diabetes mellitus: a brief history, epidemiology, definition and classification. *Clin Exp Optom.* 82(2–3):102–6.
- Himsworth HP (2011) Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 28(12):1440–4.
- Janbon M, Chaptal J, Vedel A, i in. (1942) Accidents hypoglycémiques graves par un sulfamidothiodiazol (le VK 57 ou 2254 RP). *Montpellier Med.* 441: 21-22.
- Karamanou M, Protogerou A, Tsoucalas G, i in (2016) Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. *World J Diabetes.* 7(1):1–7.
- Leonid Poretsky (2010) *Principles of Diabetes Mellitus.* Springer US. Available from: <http://www.myilibrary.com?id=282931>
- Ma TC, Buescher JL, Oatis B, i in. (2007) Metformin therapy in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *Neurosci Lett.* 411(2):98–103.
- Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y, i in. (2014) Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature.* 510(7506):542–6.
- Matthaei S, Reibold JP, Hamann A, i in. (1993) In vivo metformin treatment ameliorates insulin resistance: evidence for potentiation of insulin-induced translocation and increased functional activity of glucose transporters in obese (fa/fa) Zucker rat adipocytes. *Endocrinology.* 133(1):304–11.
- Rosak C, Mertes G (2012) Critical evaluation of the role of acarbose in the treatment of diabetes: patient considerations. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther.* 5:357–67.

- Sanders LJ (2001) The philatelic history of diabetes: in search of a cure. Alexandria, VA: American Diabetes Association. 92.
- Sawyer L, Gale E (2009) Diet, delusion and diabetes. *Diabetologia*. 52(1):1–7.
- World Health Organization (1965) Technical Report Series No. 310. Diabetes mellitus. Report of a WHO Expert Committee.



## 11. Charakterystyka poszczególnych grup leków hipolipemizujących – przegląd literatury

Characteristic of particular groups of hypolipidemic drugs – literature review

Krzewicka-Romaniuk Ewa<sup>(1)</sup>, Siedlecka Dagna<sup>(1)</sup>, Romaniuk Artur<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>Katedra i Zakład Patofizjologii, II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie,

<sup>(2)</sup>Praktyka Lekarza Rodzinnego “Familia” ul. Niepodległości 29, 21-040 Świdnik, Polska  
Opiekun naukowy: dr hab. Grażyna Wójcicka

Krzewicka-Romaniuk Ewa: ewakrzewicka@gmail.com

Słowa kluczowe: hipercholesterolemia, dyslipidemia, LDL, HDL, trójglicerydy

### Streszczenie

Hiperlipidemia, inaczej dyslipidemia, to stan zaburzenia gospodarki lipidowej, w którym stężenia lipidów oraz lipoprotein w surowicy krwi przekraczają wartości uznane za pożądane lub prawidłowe. W terapii hiperlipidemii zaleca się zmianę stylu życia: redukcję masy ciała u osób z nadwagą i otyłych, aktywność fizyczną, zmniejszenie spożycia nasyconych kwasów tłuszczowych, cholesterolu i węglowodanów (w szczególności cukrów prostych), suplementację wielonienasyconych kwasów tłuszczowych oraz ograniczenie spożycia alkoholu. Często jednak, zmiana szkodliwych nawyków nie wystarcza do uzyskania satysfakcjonującej poprawy profilu lipidowego pacjenta, i konieczne jest włączenie leków hipolipemizujących. Do tych najczęściej stosowanych zaliczamy m.in. statyny, fibraty, żywice jonowymienne, inhibitory PCSK9 czy ezetymib. Poszczególne grupy leków hipolipemizujących różnią się mechanizmem działania, spektrum działań niepożądanych czy przeciwwskazaniami do stosowania.

### 1. Wstęp

Hiperlipidemia, inaczej dyslipidemia, to stan zaburzenia gospodarki lipidowej, w którym stężenia lipidów oraz lipoprotein w surowicy krwi przekraczają wartości uznane za pożądane lub prawidłowe. Zwiększone stężenia poszczególnych frakcji lipidów i lipoprotein można obserwować w stanach fizjologicznych, np. po spożyciu posiłków bogatych w tłuszcze (głównie pochodzenia zwierzęcego) oraz po nadmiernym spożyciu alkoholu. Dyslipidemie patologiczne dzielą się na dylipidemie pierwotne, występujące rodzinnie oraz dyslipidemie wtórne. W praktyce klinicznej wyróżnia się: hipercholesterolemię (pierwotną i wtórną), dyslipidemię aterosenną i ciężką hipertriglicerydemię (Windak i in. 2015).

### 2. Opis zagadnienia

Pożądane wartości lipidów i lipoprotein w osoczu, zależą od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjenta. Za pożądane u osób zdrowych można uznać wartości:

- LDL-C poniżej 115 mg/dl (>3 mmol/l)
- trójglicerydy: poniżej 150 mg/dl (1,7 mmol/l)
- cholesterol całkowity: poniżej 200 mg/dl (5,2 mmol/l)
- HDL-cholesterol (stężenie dla mężczyzn): powyżej 40 mg/dl (1 mmol/l)
- HDL-cholesterol (stężenie dla kobiet): powyżej 45 mg/dl (1,2 mmol/l)<sup>2</sup> (Gajewski P i in. 2019)

Prawie 19 mln Polaków, czyli co drugi rodak, ma hiperlipidemię, a leczy się jedynie 7-8 mln osób, czyli 30-40 proc. (Wojtasiński 2018). W terapii hiperlipidemii obok leczenia farmakologicznego zaleca się zmianę stylu życia: redukcję masy ciała u osób z nadwagą i otyłych, aktywność fizyczną, zmniejszenie spożycia nasyconych kwasów tłuszczowych, cholesterolu i węglowodanów (w szczególności cukrów prostych), suplementację wielonienasyconych kwasów tłuszczowych oraz ograniczenie spożycia alkoholu.

### 3. Przegląd literatury

W leczeniu farmakologicznym stosuje się różne grupy leków, o odmiennym mechanizmie działania.

#### 3.1 Statyny

Obecnie leczenie zaburzeń lipidowych zdominowane jest przez statyny, które skutecznie redukują ryzyko sercowo-naczyniowe. Wskazaniem do stosowania statyn są: choroba niedokrwienna serca, miażdżyca naczyń obwodowych, udar niedokrwienny, TIA, tętniaki aorty, cukrzyca, hipercholesterolemia (Windak i in. 2015). Statyny są inhibitorami reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA), odpowiedzialnej za przekształcenie HMG-CoA w kwas mewalonowy, główny substrat w syntezie endogennego cholesterolu (Gawrońska-Szklarz 2004). Głównym mechanizmem działania statyn jest zatem efektywne hamowanie endogennej produkcji cholesterolu. Niestety u wielu pacjentów wciąż pozostaje wysokie ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych (tzw. ryzyko rezydualne) pomimo skutecznego obniżenia poziomu LDL-C agresywną terapią statynami (Barter 2011). Wykazano, że niski poziom cholesterolu HDL może być częściowo odpowiedzialny za sercowo-naczyniowe ryzyko rezydualne (wpływ statyn na poziom TG i HDL jest umiarkowany) (Cziraky i in. 2008, Gajewski 2019).

Statyny są niestety obciążone wieloma działaniami niepożądanymi, z których najpoważniejszym jest miopatia (występująca u około 0,5% leczonych). Do innych powikłań należy zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy, (u 0,5–2% leczonych statynami) oraz rzadziej występujące: bóle głowy, zaburzenia widzenia, bezsenność, dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, wysypka, bóle stawów. W marcu 2012 FDA ogłosiła również, iż przyjmowanie statyn w niewielkim stopniu zwiększa również ryzyko występowania podwyższonych poziomów glikemii oraz potencjalnie związanej z tym diagnozy cukrzycy typu II (Hajar 2011).

Do przeciwwskazań w stosowaniu statyn należą: czynna choroba wątroby, aktywność ALT/AST w surowicy wyższa niż trzykrotność górnej granicy normy, ciąża, karmienie piersią.

Choć działania niepożądane związane z przyjmowaniem statyn mogą mieć poważne konsekwencje, to jednak należy pamiętać, iż występują one u znikomej ilości pacjentów. Niestety, wg kardiologa Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego prof. Piotr Jankowskiego, w ostatnim czasie „Uaktywniają się koalicje antycholesterolowe – podobne do ruchów antyszczepionkowych - podważające przydatność zażywania tych preparatów i namawiające do przerwania leczenia, jeśli ktoś już je zażywa”.

Profesor Maciej Banach twierdzi, że „Na stronach internetowych 'dr Google' jest aż siedmiokrotnie więcej informacji o szkodliwości zażywania statyn niż o ich przydatności w profilaktyce zawałów serca”.

Eksperti podkreślają, że w Polsce leki obniżające cholesterol są stosowane zarówno zbyt rzadko, jak i w zbyt małych dawkach. Dotyczy to nawet osób po ataku serca, u których statyny, jak również inne leki, np. obniżające ciśnienie tętnicze krwi, mogą znacznie zmniejszyć ryzyko kolejnego zawału (Wojtasiński Z. 2018).

Do statyn będących w powszechnym użyciu zaliczamy: atorwastatynę, rozuwastatynę, fluwastatynę, lowastatynę, simwastatynę i prawastatynę.

#### 3.2 Fibraty

Kolejną grupą leków hipolipemizujących są fibraty. Fibraty są agonistami receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksyosomów typu alfa (PPAR- $\alpha$ ). Efektem działania fibratów są:

- hamowanie syntezy cząsteczek VLDL w wątrobie (zwiększona aktywność enzymów beta-oksydacji kwasów tłuszczowych) i zwiększenie ich katabolizmu (zwiększona aktywność LPL) co prowadzi do zmniejszenia stężenia TG w osoczu
- zwiększenie syntezy apoAI i apoAII – głównych apolipoprotein w HDL, co powoduje wzrost ich stężenia w osoczu
- normalizacja wielkości i składu cząsteczek LDL, co sprzyja powstawaniu większych, mniej aterosgennych cząsteczek.

Fibraty wykazują również działanie antyoksydacyjne, przeciwzapalne, przeciwzakrzepowe i zwiększające wrażliwość na insulinę (Gajewski 2012). W wielu badaniach m.in. HHS (Helsinki Heart Study), VA-HIT (Veterans Affairs High-density Lipoprotein Intervention Trial) czy FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) wykazano skuteczność fibratów w zapobieganiu incydemom sercowo-naczyniowym. Jednocześnie nie wykazano zmniejszenia umieralności z powodu chorób sercowo-naczyniowych. (Sobieraj i in. 2015)

Do działań niepożądanych fibratów zalicza się dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, wzrost aktywności ALT lub AST w surowicy, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie stężenia homocysteiny, miopatię, kamice żółciową (Gajewski 2012)

Przyjmowanie fibratów jest przeciwwskazane w przypadku ciężkiej przewlekłej choroby nerek, niewydolności wątroby, kamicy żółciowej, ciąży, w czasie karmienia piersią.

Do fibratów zaliczamy: fenofibrat i ciprofibrat.

### 3.3 Inhibitory PCSK9

Inną grupą leków hipolipemizujących są Inhibitory PCSK9, do których zaliczamy ewolokumab i alirokumab, przeciwciała monoklonalne przeciwko białku PCSK9 (Janikowski, Lelonek 2015). Stanowią one alternatywę w intensyfikacji leczenia hipolipemizującego, szczególnie u pacjentów, u których osiągnięcie pożądanego poziomu LDL-C za pomocą standardowych schematów leczenia nie jest możliwe. Pozwalają one także na leczenie chorych, u których terapia statynami jest niewskazana ze względu na poważne działania niepożądane.

Cząsteczki PCSK9 prowadzą do zmniejszenia liczby receptorów dla LDL (LDLR, *low-density lipoprotein receptor*) wewnątrz komórek wątroby, a także są wydzielane do krwi, aby tam się związać z krążącymi LDLR. Proces ten prowadzi do endocytozy kompleksów LDLR-PCSK9, degradacji LDLR w lizosomach komórek wątroby i tym samym wzrostu poziomu LDL-C. Przeciwciała monoklonalne przeciwko PCSK9 wpływają na zdolność wiązania tego białka z LDL-R, prowadząc tym samym do zwiększenia ekspresji LDL-R w wątrobie. Alirokumab i ewolokumab promują również degradację białka PCSK9, tym samym zmniejszając ilość wolnych cząsteczek PCSK9 w surowicy zdolnych do wiązania z LDL-R. Powyższe mechanizmy prowadzą do obniżenia poziomu LDL-C w surowicy. Działanie inhibitorów PCSK9 obejmuje również zmniejszenie stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego w blaszkach miażdżycowych oraz zahamowanie szlaków protrombotycznych. Efekty te mogą mieć szczególną wartość dla pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym.

Statyny powodują regulację w górę poziomów PCSK9 w krążeniu. Dlatego przypuszcza się, że hamowanie szlaku PCSK9 może uzupełniać działanie statyn obniżające LDL-C (Steg i in. 2019).

W analizie zbiorczych danych z badań klinicznych ogólny odsetek zdarzeń niepożądanych z każdym inhibitorem PCSK9 był podobny do placebo. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, które są zwykle łagodne (np. Rumień, ból lub zasinienie). Inhibitory PCSK9 nie wydają się powodować toksyczności mięśniowej ani podwyższenia poziomów enzymów wątrobowych. Poważne działania niepożądane wydają się być rzadkie, należą do nich reakcje immunologiczne i alergiczne. Istnieją doniesienia o możliwym wpływie inhibitorów na wrażliwość na zakażenie HCV oraz o potencjalnej neurotoksyczności i skłonności do rozwoju insulinooporności i cukrzycy typu II (Rajpathak i in. 2009).

### 3.4 Żywyce jonowymienne

Żywyce jonowymienne są stosunkowo rzadko stosowaną grupą leków hipolipemizujących. Należą do niej: cholestyramina, kolestypol, kolesewelam. Leki te wiążą kwasy żółciowe w jelicie, co zmniejsza ich reabsorpcję. Prowadzi to do zmniejszenia puli wewnątrzwątrobowego cholesterolu i w efekcie promuje syntezę receptorów apo B / E (LDL). Receptory apo B / E (LDL) wiążą LDL z osocza, powodując dalsze obniżenie poziomu cholesterolu we krwi. Żywyce jonowymienne powodują także minimalne podwyższenie poziomu cholesterolu lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C) (Shepherd i in. 1979) Kolesewelam jest jedynym lekiem dopuszczonym u kobiet ciężarnych z rodzinną hipercholesterolemią.

Przeciwwskazaniem do stosowania żywic jonowymiennych jest wysokie stężenie trójglicerydów w osoczu.

Do działań niepożądanych zaliczamy: dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, upośledzenie wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz innych leków. To właśnie działania niepożądane są przyczyną ograniczeń w powszechnym stosowaniu żywic jonowymiennych w leczeniu hipolipemizującym.

Środki wiążące kwasy żółciowe są również skuteczne, gdy są stosowane w połączeniu ze statynami lub kwasem nikotynowym u pacjentów z wyraźnie podwyższonym poziomem LDL-C w osoczu. Przykładowo żywice jonowymienne i statyny działają synergistycznie obniżając poziom LDL-C (około 50 procent) i podnosząc HDL – C (11 do 18 procent). Maksymalne dawki żywic jonowymiennych z kwasem nikotynowym (4 g / dzień) mogą obniżyć LDL-C o 32 procent i podnieść HDL-C o 43 procent (Brown G. 1990).

### 3.5 Ezetymib

Ezetymib jest lekiem hamującym wchłanianie cholesterolu oraz steroli roślinnych w jelitach, dzięki czemu zmniejsza się ilość cholesterolu transportowanego do wątroby.

Ezetymib różni się od środków wiążących kwasy żółciowe tym, że nie wpływa na poziomy enzymów wątrobowych ani nie wiąże kwasów żółciowych, nie wpływa na wchłanianie trójglicerydów, etynyloestradiolu, progesteronu, witamin A i D, kwasu taurocholowego lub składników witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (Nutescu 2003).

Na poziomie molekularnym, celem ezetymibu jest transporter sterolu, NiemannPick C1-Like 1 (NPC1L1), który bierze udział w pobieraniu cholesterolu i fitosteroli przez jelita. Ezetymib nie hamuje syntezy cholesterolu w wątrobie ani nie zwiększa wydalania kwasu żółciowego. Lek działa natomiast na granicy szczoteczki jelita cienkiego i hamuje wchłanianie cholesterolu, prowadząc do zmniejszenia dostarczania cholesterolu jelitowego do wątroby. Powoduje to zmniejszenie ilości cholesterolu w wątrobie i wzrost klirensu cholesterolu z krwi. Mechanizm działania ezetymibu wyraźnie jest komplementarny do mechanizmu działania inhibitorów reduktazy HMG-CoA i fenofibratu. Z tego względu często zalecany do stosowania w skojarzeniu ze statyną. Ezetymib zmniejszając ilość wchłoniętego cholesterolu powoduje zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i innych lipidów we krwi, jednocześnie przyczynia się do zwiększeniu poziomu HDL-C we krwi.

Wśród działań niepożądanych wyróżnia się niespecyficzne reakcje ze strony przewodu pokarmowego oraz układu nerwowego-mięśniowego, nieznacznie większą skłonność do infekcji górnych dróg oddechowych, rzadziej wzrost poziomu aminotransferaz oraz kinazy kreatynowej, miopatię i rhabdomiolizę.

Stosowanie jednocześnie ze statyną jest przeciwwskazane u pacjentów cierpiących na aktywną chorobę wątroby i u osób, u których obserwuje się przewlekłe podwyższone poziomy aminotransferaz w surowicy o nieznannej etiologii, oraz u kobiet ciężarnych i podczas karmienia piersią.

### 3.6 Lomitapid

Lomitapid jest selektywnym inhibitorem wewnątrzkomórkowego, mikrosomalnego białka transportującego trójglicerydy (MTP), które występuje w świetle retikulum endoplazmatycznego i odpowiada za wiązanie pojedynczych cząsteczek lipidów oraz ich transport między błonami. Białko MTP odgrywa kluczową rolę w gromadzeniu w wątrobie i jelitach lipoprotein zawierających apolipoproteinę B. Inhibitory MTP zmniejszają wydzielanie lipoprotein i stężenie krążących lipidów związanych z lipoproteinami, w tym cholesterolu i trójglicerydów.

Stosowanie lopitamidu jest przeciwwskazane u osób z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ciężką lub przewlekłą chorobą jelit a także w przypadku utrzymujących się nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby. Przeciwwskazane jest również jednoczesne stosowanie symwastatyny w dawce >40 mg oraz silnych lub umiarkowanych inhibitorów P450 (CYP) 3A4. Nie zaleca się również terapii lomitapibem u ciężarnych.

Najcięższe działania niepożądane stwierdzone podczas leczenia to nieprawidłowe wartości oznaczeń aminotransferaz wątrobowych. Z kolei najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi są reakcje ze strony przewodu pokarmowego, które podczas badań klinicznych III fazy występowały u aż 93% pacjentów. Najczęstszymi były: biegunka, nudności, dyspepsja

i wymioty. Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego występowały częściej w fazie badania, w której zwiększano dawkę, i zmniejszały się, gdy u pacjentów uzyskiwano maksymalną tolerowaną dawkę lomitapidu. Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego o dużym nasileniu wystąpiły u 21% leczonych.

### 3.7 Kwas nikotynowy

Kwas nikotynowy hamuje wytwarzanie trójglicerydów VLDL w wątrobie poprzez hamowanie uwalniania FFA z tkanki tłuszczowej, które obok węglowodanów są substratem dla syntezy TG. Dzięki temu zmniejsza się stężenie TG w osoczu. Kwas nikotynowy nasila syntezę apoAI, czego efektem jest zwiększenie stężenia HDL. Ponadto zmniejsza stężenie aterogenicznej lipoproteiny (a) i LDL-C (umiarkowanie). Lek ten (zwykle w postaci amidu kwasu nikotynowego) zmniejsza ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych.

Stosuje się go rzadko ze względu na uciążliwe działania niepożądane: głównie uderzenia gorąca, osutkę, zwiększone stężenia glukozy i kwasu moczowego w surowicy, dolegliwości żołądkowo-jelitowe. Objawy te występują znacznie rzadziej jeśli stosuje się preparat o powolnym uwalnianiu lub preparat o powolnym uwalnianiu skojarzony z lopiprantem, związkiem hamującym aktywność prostaglandyny D, odpowiadającej za efekt naczyniorozkurczowy w skórze (Gajewski 2012). W wytycznych ESC i EAS z 2016 r. kwas nikotynowy i jego pochodne są niezalecane jako leki hipolipemizujące. Obecnie są niedostępne w Europie (Gajewski 2019).

## 4. Podsumowanie

Warto podkreślić, że pomimo stosowania leków hipolipemizujących zarówno w prewencji pierwotnej jak i wtórnej, choroby układu krążenia są wciąż najczęstszą przyczyną zgonów zarówno w Polsce jak i na świecie. Oprócz przedwczesnej umieralności są one główną przyczyną niepełnosprawności oraz pogorszenia jakości życia, stanowiąc nie tylko podstawowy problem zdrowotny, ale również społeczny i ekonomiczny. Należy pamiętać, że leczenie hipolipemizujące nie musi opierać się na jednej grupie środków farmakologicznych. Leki z różnych grup mogą wykazywać synergizm działania, z kolei połączenia innych są wysoce przeciwwskazane. Dlatego też, ważne jest, by lekarze znali charakterystykę wszystkich grup leków dostępnych do terapii dyslipidemii, nawet tych rzadziej stosowanych. Sięgnięcie po owe rzadziej stosowane środki, może przynieść dodatkowe, niespodziewane korzyści dla chorego.

## 5. Literatura

- Barter P (2011) HDL-C: role as a risk modifier. *Atherosclerosis Supplement* 12: 267–270
- Brown G, Albers JJ, Fisher LD i in. (1990) Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *The New England Journal of Medicine* 323: 1289–1298
- Cziraky MJ, Watson KE, Talbert RL (2008) Targeting low HDL-cholesterol to decrease residual cardiovascular risk in the managed care setting. *Journal of Managed Care Pharmacy* 14, S3-28; quiz S: 30-31
- Davidson MH, Dillon MA, Gordon B i in. (1999) Colesevelam hydrochloride (cholestagel): a new, potent bile acid sequestrant associated with a low incidence of gastrointestinal side effects. *Archives of internal medicine*. 159: 1893–1900
- Gajewski P, Budaj A, Leśniak W i in. (2019) *Interna Szczeklika Mały podręcznik 2019/20*: 145-152
- Gajewski P, Budaj A, Niżankowska-Mogilnicka E (2012) *Interna Szczeklika Podręcznik chorób wewnętrznych 2012*: 153-160
- Gawrońska-Szklarz B (2004). Inhibitory reduktazy (HMG-CoA) – biochemiczne mechanizmy działania. *Przewodnik Lekarza/Guide for GPs* 3: 42–49
- Hajar R (2011) Statins: Past and Present. *Heart Views* 12: 121–127
- Janikowski K & Lelonek M (2015) Inhibitory PCSK9 — nowa terapia hipolipemizująca. *Folia Cardiologica* 10: 178–182

- Nutescu EA, Shapiro NL (2003) Ezetimibe: A Selective Cholesterol Absorption Inhibitor. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 23: 1463–1474
- Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J i in. (2009) Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 32: 1924–1929
- Shepherd J, Packard CJ, Morgan HG i in. (1979) The effects of cholestyramine on high density lipoprotein metabolism. *Atherosclerosis* 33: 433–444
- Sobieraj P, Lewandowski J, Dęmba K i in. (2015) Fibraty – rola i mechanizmy działania hipolipemizującego. *Medycyna Faktów* Vol. 8/Nr 4(29)/2015: 24-307
- Steg P, Szarek M, Bhatt DL i in. (2019) Effect of Alirocumab on Mortality After Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 140: 103–112
- Windak A, Chlabicz S, Mastalerz-Migas A (2015). *Medycyna rodzinna podręcznik dla lekarzy i studentów*: 512-514
- Zeisel MB, Fofana I, Fafi-Kremer S i in. (2011). Hepatitis C virus entry into hepatocytes: molecular mechanisms and targets for antiviral therapies. *Journal of Hepatology* 54: 566–576
- Zhang DW, Lagace TA, Garuti R i in. (2007) Binding of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 to epidermal growth factor-like repeat A of low density lipoprotein receptor decreases receptor recycling and increases degradation, *Journal of Biological Chemistry* 282: 18602–18612

## 12. Toksykologiczny profil nowych syntetycznych agonistów receptora kannabinoidowego

Toxicity profile of new synthetic cannabinoid receptor agonists

Kurach Łukasz<sup>(1)</sup>, Maciąg Monika<sup>(1,2)</sup>, Wronikowska Olga<sup>(1)</sup>, Zykubek Maria<sup>(1)</sup>, Chłopaś – Konowałek Agnieszka<sup>(3)</sup>, Budzyńska Barbara<sup>(1)</sup>, Boguszewska – Czubara Anna<sup>(4)</sup>

<sup>(1)</sup>Samodzielna Pracownia Badań Behawioralnych, Wydział Lekarsko – Dentystyczny, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(2)</sup>Zakład Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(3)</sup>Instytut Ekspertyz Toksykologicznych, Borowa

<sup>(4)</sup>Katedra i Zakład Chemii Medycznej, Wydział Lekarsko – Dentystyczny, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: dr n med. Anna Boguszewska – Czubara

Kurach Łukasz: lukasz.kurach@umlub.pl

Słowa kluczowe: syntetyczne kannabinoidy, substancje psychoaktywne, układ endokannabinoidowy

### Streszczenie

Syntetyczne kannabinoidy obejmują klasę związków będących głównie agonistami receptorów kannabinoidowych. Są one stosowane jako nowe zamienniki popularnych substancji odurzających tzw. dopalaczy. Większość z nich poza działaniem psychoaktywnym znacząco wpływa na metabolizm komórkowy, powodując zaburzenia działania całych narządów i tkanek, co w skrajnych przypadkach może prowadzić do śmierci. Przypadki zatruc są głównie związane z neuro-, kardio- i nefrotoksycznością. Niniejsza praca podsumowuje dotychczasowe badania związane z profilem toksykologicznym oraz mechanizmami działania nowych syntetycznych kannabinoidów.

### 1. Wstęp

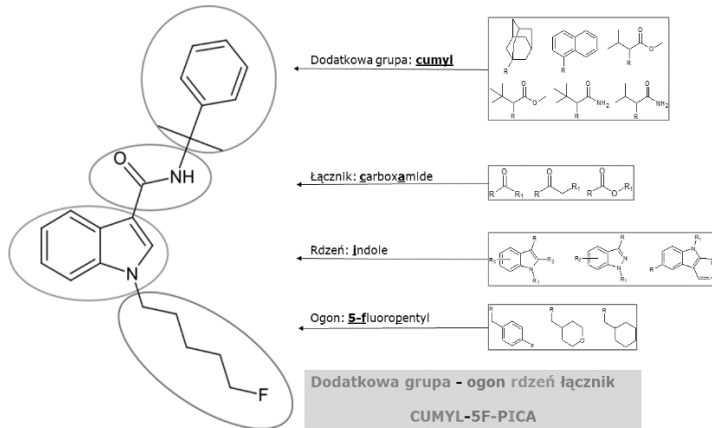
Termin kannabinoid odnosi się do substancji, które oddziałują z receptorami sprzężonymi z białkiem G – CB<sub>1</sub> i CB<sub>2</sub>. Najwięcej receptorów CB<sub>1</sub> znajduje się w mózgdzku i jądrach podstawnych, natomiast receptory CB<sub>2</sub> zlokalizowane są w komórkach i narządach należących do układu immunologicznego, głównie w limfocytach B, makrofagach, mikrogleju i śledzionie. Ligandami tych receptorów mogą być:

- substancje naturalnie występujące w organizmie – endokannabinoidy, np. anandamid (AEA), 2-arachidonylglicerol (2 – AG);
- fitokannabinoidy, wytwarzane przez rośliny:  $\Delta^9$ -tetrahydrokannabinol (THC), kannabidiol (CBD);
- kannabinoidy syntetyczne, np. WIN 55,212–2, HU–210.

Pierwsze zsyntezowane kannabinoidy przyjęły nazwy od swoich twórców Johna W. Huffmana (seria JWH-) i Alexandrosa Makriyannisa (seria AM-). Aczkolwiek, niektóre z nazw mają charakter marketingowy tak jak AKB–48, która jednocześnie jest nazwą japońskiego girlsbandu. Stałe rosnąca ilość modyfikacji w strukturze może nastęrczyć problemów z nomenklaturą, dlatego został wprowadzony system nazewnictwa, oparty na czterech „modułach”, z których może być zbudowany związek, tj. rdzeniu, łączniku, ogonie, dodatkowej grupie (Potts i in. 2020). Schemat nazewnictwa z wykorzystaniem tej metody przedstawiony jest na przykładzie CUMYL–5F–PICA, nazwa systematyczna to 1-(5-fluoropentyl)-N-(2-fenylpropan-2-yl)-1H-indolo-3-karboksyamid (Rys.1).

Na czarnym rynku syntetyczne kannabinoidy występują pod postacią mieszanek typu „spice”, dopalaczy oraz liquidów do e–papierosów. Nasączanymi jest nimi również susz do palenia. Złożona struktura tych związków umożliwia tworzenie wielu modyfikacji, które nie znajdują się jeszcze w rozporządzeniu ministra zdrowia w sprawie wykazu substancji psychotropowych, środków

odurzających, oraz nowych substancji psychoaktywnych. Dzięki temu, że związki te mają budowę segmentową, łatwo można zmieniać podstawniki, dążąc do uzyskania substancji o pożądanej aktywności. Jednakże brak znajomości pełnego profilu działania tych substancji oraz ich skutków ubocznych jest zagrożeniem dla użytkowników substancji psychoaktywnych poszukujących coraz to nowych doznań, oraz stanowi duże wyzwanie dla toksykologów.



Rys.1. Schemat nazewnictwa syntetycznych kannabinoidów na przykładzie CUMYL-5F-PICA.

## 2. Opis zagadnienia

System endokannabinoidowy jest zaangażowany w wiele procesów fizjologicznych, regulację neurohormonalną i neuroimmunologiczną, aktywność motoryczną, nastrojów, apetyt, metabolizm lipidów i węglowodanów. Badania wykazały, że pobudzenie receptorów CB<sub>1</sub> oraz CB<sub>2</sub> przez syntetycznych agonistów zaburza homeostazę bardziej niż kannabinoidy pochodzenia roślinnego, jak np. THC – główny składnik psychoaktywny marihuany (Alexandre i in. 2020). Aczkolwiek niektóre z syntetycznych analogów THC mają zastosowanie kliniczne, np. nabilon, który jest stosowany jako środek przeciwwymiotny i nie wywołuje efektów euforycznych.

Aktywacja receptora CB<sub>1</sub> hamuje uwalnianie neuroprzebieżników, takich jak kwas  $\gamma$ -aminomasłowy (GABA), glutaminian, acetylocholina, noradrenalina, wpływając przez to na procesy poznawcze, pamięć, koordynację ruchową i funkcje autonomiczne (Costa i in. 2020).

W tym opracowaniu skupiliśmy się za zagrożeniami jakie niesie ze sobą stosowanie nowych syntetycznych kannabinoidów. Wielu użytkowników przyjmujących te substancje opisuje utratę świadomości, problemy z pamięcią oraz zmianę percepcję otoczenia (Alexandre i in. 2020). Jeden z najbardziej znanych przypadków zbiorowego (33 osoby) zatrucia dotyczył AMB-FUBINACA i wywołał objawy opisywane jako zachowanie typu „zombie”, tj. puste spojrzenie, spowolnione reakcje, letarg, mechaniczne ruchy oraz jęki (Adams i in. 2017). Z analizy przeprowadzonej przez Tait i in. opartej na ponad 4000 przypadkach opisanych w literaturze wynika, że typowy przypadek zatrucia syntetycznymi kannabinoidami to młody mężczyzna (59-100%) z objawami tachykardii (37 – 77%), pobudzenia (16 – 41%), nudnościami (13 – 94%). Ponadto ostre zatrucie może charakteryzować się: bólem w klatce piersiowej, zawałem mięśnia sercowego, udarem, uszkodzeniem nerek, drgawkami, psychozą, paniką, halucynacjami i paranoją. Natomiast śmiertelne przypadki są bezpośrednio związane z zaburzeniami rytmu serca, drgawkami i niewydolnością wielonarządową, a pośrednio z hipotermią, urazami oraz samookaleczeniem (Tait i in. 2016).

## 3. Przegląd literatury

Wyniki badań prowadzonych na modelu zwierzęcym są zgodne z obserwacjami klinicznymi przypadków zatruc syntetycznymi kannabinoidami i tylko w pewnym stopniu wyjaśniają mechanizmy działania tych substancji.



Pierwsze badania, które oceniły efekty działania nowych syntetycznych kannabinoidów na szczurach Wistar dotyczyły UR-144, PB-22, APICA oraz ich fluorowych analogów AM-2201, XLR-11, 5F-PB-22, STS-135. Zauważono, że fluorowe pochodne wykazują od 2 do 5 razy większe powinowactwo wobec receptora CB<sub>1</sub>. Natomiast wszystkie związki w zakresie dawek 0.3 – 10 mg/kg wywołały hipotermię i bradykardię (Banister i in. 2015). Kolejne doniesienia ukazały zależność obserwowanych objawów od aktywacji receptora CB<sub>1</sub>. Zastosowanie rimonabantu, czyli antagonisty receptora CB<sub>1</sub> skutecznie powstrzymało wywołanie hipotermii po podaniu 1 mg/kg CUMYL-PICA i CUMYL-5F-PICA u szczurów Long Evans. Natomiast wcześniejsze podanie SR144528, antagonisty receptora CB<sub>2</sub> nie wpłynęło na obserwowane objawy. Ponadto bradykardię zaobserwowano tylko dla jednej dawki (1 mg/kg) CUMYL-5F-PICA, oraz dwóch dawek (0.3 i 1 mg/kg) CUMYL-PICA (Longworth i in. 2017). Podobnych obserwacji związanych z aktywacją receptora CB<sub>1</sub> dokonano dla 5F-AMB oraz MDMB-FUBINACA, ponadto obniżenie temperatury ciała u szczurów Long Evans wywołała już dawka 0.1 mg/kg. Częstość bicia serca zmniejszyła się dopiero po podaniu dawek 0.3 mg/kg i 1 mg/kg dla 5F-AMB, natomiast dla MDMB-FUBINACA tylko dawka 0.3 mg/kg wywołała ten efekt (Banister i in. 2016). Warto zauważyć, że rimonabant nie okazał się w pełni skuteczny w zapobieganiu hipotermii po podaniu szczurom Wistar 3 mg/kg AB-PINACA, co może wskazywać na istnienie innego celu farmakologicznego. Mniejsze dawki (0.3 mg/kg i 1 mg/kg) wywołały również hipotermie, ale nie były testowane w połączeniu z rimonabantem. Cały zakres dawek 0.3 – 1 mg/kg zmniejszył częstość bicia serca (Banister i in. 2015).

Kolejne doniesienia poddały w wątpliwość pomijalną rolę aktywacji receptora CB<sub>2</sub>, którego blokada w wcześniej przytoczonych badaniach nie wpłynęła na obserwowane objawy. Blokada zarówno receptora CB<sub>2</sub> (podany antagonistą AM630) jak również receptora CB<sub>1</sub> (podany antagonistą AM281) u szczurów Sprague – Dawley przed podaniem 1 mg/kg MDMB-CHMICA uniemożliwiła powstanie bradykardii. Zaobserwowano wzrost średniego ciśnienia tętniczego, które nieznacznie wzrosło po podaniu AM281/AM630 + MDMB-CHMICA. Ponadto MDMB-CHMICA wywołał zachowania konwulsyjne, a następnie stan podobny do katalepsji związany z aktywacją receptora CB<sub>1</sub> oraz CB<sub>2</sub> (Maeda i in. 2018).

Popularna modyfikacja syntetycznych katynonów polegająca na dodaniu pierścienia piroolidyny, w przypadku syntetycznych kannabinoidów opartych na rdzeniu indolu i indazolu (5F-PY-PICA i 5F-PY-PINACA) powoduje drastyczne zmniejszenie powinowactwa do receptora CB<sub>1</sub> (umiarkowane wobec receptora CB<sub>2</sub>). Przekłada się to na brak objawu hipotermii, co zostało potwierdzone w dawkach 0.3 – 10 mg/kg na mysim modelu C57BL/6J (Banister i in. 2019).

W ocenie zachowań behawioralnych u myszy ND4 Swiss – Webster zauważono spadek aktywności lokomotorycznej po podaniu 0.1 – 0.5 mg/kg AMB-FUBINACA, 0.1 – 1 mg/kg ADB-FUBINACA, 1.33 mg/kg 5F-MDMB-PINACA, 0.025 – 0.05 mg/kg MDMB-CHMICA, 0.025 – 0.1 mg/kg MDMB-FUBINACA. AMB-FUBINACA w najwyższej podanej dawce wywołał drżenia. Niższe dawki nie wywołały żadnego efektu (Gatch i Forster 2019). Warto zauważyć, że 5F-ADBINACA, AB-FUBINACA oraz 5F-APICA w niskiej dawce (0.1 mg/kg) zwiększają aktywność lokomotoryczną, natomiast w wyższej dawce 6 mg/kg wywołują efekt odwrotny u myszy CD-1. Ponadto wyższe dawki (1 i 6 mg/kg) wywołały konwulsje, mioklonię oraz agresywne zachowanie. Zaobserwowano również efekt przeciwbólowy i hipotermię. Wszystkie efekty były zależne od receptora CB<sub>1</sub>, dla większych dawek 5F-APICA blokada receptora CB<sub>1</sub> nie wpłynęła na obserwowane objawy (Canazza i in. 2017). Konwulsje zależne od aktywacji receptora CB<sub>1</sub> zaobserwowano również u myszy NIH po podaniu 10 mg/kg 5F-AB-PINACA. Podany wcześniej diazepam nie zmniejszył obserwowanych zachowań drgawkowych, co ogranicza jego zastosowanie w leczeniu napadów drgawkowych wywołanych zatruciem syntetycznymi kannabinoidami (Wilson i in. 2019). CUMYL-4CN-BINACA jako jeden z niewielu syntetycznych kannabinoidów już w dawce 0.1 mg/mg wywołuje hipotermię, a w dawce 0.3 mg/kg ma działanie prokonwulsyjne (Kevin i in. 2019).

Długoterminowy wpływ użycia AB-PINACA oraz AB-FUBINACA został oceniony na modelu szczurzym Wistar. Kannabinoidy w dawce 0.2 i 1 mg/kg spowodowały spadek aktywności lokomotorycznej i masy ciała, oraz wzrost ilości wokalizacji. Dwa tygodnie po ostatnim podaniu obserwowano deficyty pamięci rozpoznawania obiektów, natomiast nie zaobserwowano zmian

w interakcjach socjalnych. Sześć tygodni po ostatnim podaniu tylko AB-FUBINACA spowodował spadek stężenie IL-1 $\alpha$  i IL-12 w osoczu. Brak zmian w stężeniu etanoloamidów, cytokin (1 $\beta$ , 2, 4, 6, 10, IFN $\gamma$ , GM-CSF, TNF $\alpha$ ) i steroidów (kortykosteron, testosteron, progesteron) w osoczu. Natomiast tylko AB-PINACA spowodował spadek stężenia etanoloamidów (AEA, PEA, 2-AG, OEA, LEA) w mózdzku (Kevin i in. 2017). Taki wynik zaburzonej homeostazy układu endokannabinidowego może wynikać z faktu, że złożona struktura syntetycznych kannabinoidów wpływa na dużą liczbę metabolitów, które mogą być aktywne farmakologicznie. AB-PINACA tworzy dwa główne i stabilne metabolity (4-OH- i 5-OH-AB-PINACA), które utrzymują powinowactwo do receptora CB<sub>1</sub> oraz są jego pełnymi agonistami (Tab.1).

**Tab.1.** Wartości stałej powinowactwa (K<sub>i</sub>) wobec receptorów CB<sub>1</sub> oraz CB<sub>2</sub> dla wybranych agonistów receptorów kannabinoidowych uszeregowane wraz ze wzrostem wartości stałej K<sub>i</sub> wobec CB<sub>1</sub> (Hess i in. 2016; Hutchison i in. 2018; Kevin i in. 2019; Longworth i in. 2017).

Nazwa związku	K <sub>i</sub> [nM]	
	CB <sub>1</sub>	CB <sub>2</sub>
<b>MDMB – FUBINACA</b>	<b>0.0985 ± 0.0291</b>	0.130 ± 0.010
MDMB – CHMINACA	0.135 ± 0.028	0.222 ± 0.034
BB – 22	0.217 ± 0.056	0.338 ± 0.045
PB – 22	0.318 ± 0.071	0.433 ± 0.106
NM – 2201	0.332 ± 0.107	0.732 ± 0.174
ABD – FUBINACA	0.360 ± 0.002	0.339 ± 0.059
FUB – AMB	0.387 ± 0.135	0.536 ± 0.115
MDMB – CHMICA	0.410 ± 0.141	0.354 ± 0.05
5F – PB – 22	0.468 ± 0.069	0.633 ± 0.058
CP 55,940	1.28 ± 0.44	1.42 ± 0.75
5F – CUMYL – PICA	1.37 ± 0.26	29.1 ± 2.4
5F – APICA	2.51 ± 0.035	0.794 ± 0.071
<b>CUMYL – 4CN – BINACA</b>	<b>2.6</b>	14.7
5F – CUMYL – PINACA	2.95	0.76
CUMYL – PICA	3.27 ± 0.032	24.0 ± 8.8
AB – PINACA	4.0	-
5F – AB – PINACA	4.96 ± 1.37	3.77 ± 0.25
APICA	6.52 ± 3.73	1.22 ± 0.14
5F – ADB	23.3 ± 10.2	5.99 ± 2.47
4OH – AB – PINACA	159	-

Zarówno AB-PINACA (1 – 10 mg/kg) i jak i metabolit 4-OH- (30 mg/kg) wywołują efekt hipotermii u myszy CD-1 (Hutchison i in. 2018). Dalsze próby wyjaśnienia mechanizmu działania syntetycznych kannabinoidów skupiły się mezo limbicznym szlakiu dopaminergicznym. Szlak ten przebiega m.in. przez układ limbiczny bogaty w receptory CB<sub>1</sub> oraz będący częścią układu nagrody, który pełni ważną funkcję w powstawaniu uzależnienia oraz kontroli zachowania i emocji. Wzrost stężenia dopaminy w powłoce jądra półzłączonego nastąpił po podaniu 5F-PB-22, 5F-AKB48, 5F-APICA, BB-2 (0.01 – 0.15 mg/kg) szczurom Sprague – Dawley. Stężenie dopaminy w rdzeniu jądra półzłączonego i przyśrodkowej korze przedczołowej pozostało bez zmian. Dla BB-22 dowiedziono, że efekt ten jest zależny od receptora CB<sub>1</sub>, dla pozostałych związków nie zostało to sprawdzone (De Luca i in. 2016). Wzrost stężenia dopaminy w tej samej strukturze został zaobserwowany również po podaniu 5F-AKB48 (0.03 mg/kg) oraz AKB48 (1 mg/kg) u myszy CD-1 (Canazza i in. 2016). Dalsze badania z użyciem myszy CD-1 i AKB48 wykazały, że w dawce 1 mg/kg zwiększa aktywność lokomotoryczną. Efekt ten został skutecznie powstrzymany wcześniejszą blokadą receptora CB<sub>1</sub> oraz D<sub>1/5</sub> i D<sub>2/3</sub>. Ponadto, jak to zostało wcześniej sprawdzone AKB48 stymuluje uwolnienie dopaminy

w powłoce jądra półleżącego, ale nie wpływa na aktywność transportera dopaminy (DAT) (Ossato i in. 2017).

W układzie kannabinoidowym oprócz receptorów CB<sub>1</sub> i CB<sub>2</sub> celami farmakologicznymi mogą być również sieroce receptory GPR18 i GPR55. Żaden z wymienionych w tej pracy związków nie wykazuje oddziaływania z tymi receptorami (Hess i in. 2016).

#### 4. Podsumowanie i wnioski

Badania na modelu zwierzęcym wykazały, że syntetyczne kannabinoidy zwiększają zachowania agresywne oraz wywołują drgawki, bradykardię i hipotermię, co potwierdzają doniesienia kliniczne. Udowodniono, że zmiany te zależą od aktywacji receptora CB<sub>1</sub>, a w przypadku MDMB-CHMICA również od receptora CB<sub>2</sub>. Spośród opisanych w tej pracy związków silny efekt hipotermiczny wywołują CUMYL-4CN-BINACA w dawce 0.1 mg/kg oraz MDMB-FUBINACA co jest związane z silnym powinowactwem do receptora CB<sub>1</sub>, wartości K<sub>i</sub> (Tab.1), odpowiednio 2.6 oraz 0.0985 nM. Pomimo zbliżonej wartości K<sub>i</sub> receptora CB<sub>1</sub> wiele kannabinoidów wykazuje odmiennie efekty *in vivo*, co jest związane z ich innym profilem farmakokinetycznym oraz przenikalnością przez barierę krew – mózg. Innym wyjaśnieniem jest aktywność farmakologiczna stabilnych metabolitów kannabinoidów, które mogą potęgować lub znosić efekty obserwowane dla związku wyjściowego. Przykładem tego jest AB-PINACA i jego stabilny metabolit 4-OH-AB-PINACA, który tak jak macierzysty związek wywołuje hipotermię oraz posiada powinowactwo do CB<sub>1</sub> (Tab.1), czyli potęguje działanie związku wyjściowego. Obecność aktywnych farmakologicznie metabolitów może utrudniać ocenę obrazu klinicznego toksyczności i zastosowania potencjalnej terapii. Ponadto zwiększona tolerancja i przyjmowanie coraz to wyższych dawek może prowadzić do interakcji z innymi nie-kannabinoidowymi receptorami, powodując większą toksyczność. Obecność innych celów farmakologicznych dla syntetycznych kannabinoidów wymaga dalszych badań. Obecne doniesienia wskazują, że dla niektórych związków w wysokich dawkach zablokowanie aktywności receptora CB<sub>1</sub> nie znosi objawów behawioralnych i fizjologicznych, wskazując na inne mechanizmy działania.

Wzrost stężenia dopaminy, jako konsekwencja zmniejszenie uwalniania GABA poprzez aktywację receptora CB<sub>1</sub> w układzie nagrody, może powodować powstanie silnego uzależnienia od syntetycznych kannabinoidów. W połączeniu z zażywaniem innych związków psychoaktywnych, może prowadzić to do nasilenia objawów niepożądanych, reakcji krzyżowych, a w konsekwencji do śmierci.

#### 5. Literatura

- Adamas et al. (2017) „Zombie” outbreak caused by the Synthetic Cannabinoid AMB – FUBINACA in New York. *The New England Journal of Medicine* 2017 (376): 235-242.
- Alexandre et al. (2020) Synthetic cannabinoids and their impact on neurodevelopmental processes. *Addiction Biology* 25 (2).
- Banister et al. (2019) The chemistry and pharmacology of putative synthetic cannabinoid receptor agonist (SCRA) new psychoactive substances (NPS) 5F-PY-PICA, 5F-PY-PINACA, and their analogs. *Drug Testing and Analysis* 11 (7): 976–989.
- Banister et al. (2016) Pharmacology of Valinate and tert-Leucinate Synthetic Cannabinoids 5F-AMBICA, 5F-AMB, 5F-ADB, AMB-FUBINACA, MDMB-FUBINACA, MDMB-CHMICA, and Their Analogues. *ACS Chemical Neuroscience* 7 (9): 1241–1254.
- Banister et al. (2015) Pharmacology of Indole and Indazole Synthetic Cannabinoid Designer Drugs AB-FUBINACA, ADB-FUBINACA, AB-PINACA, ADB-PINACA, 5F-AB-PINACA, 5F-ADB-PINACA, ADBICA, and 5F-ADBICA. *ACS Chemical Neuroscience* 6 (9): 1546–1559.
- Banister et al. (2015) Effects of Bioisosteric Fluorine in Synthetic Cannabinoid Designer Drugs JWH-018, AM-2201, UR-144, XLR-11, PB-22, 5F-PB-22, APICA, and STS-135. *ACS Chemical Neuroscience* 6 (8): 1445–1458.

- Canazza et al. (2016) Effect of the novel synthetic cannabinoids AKB48 and 5F-AKB48 on “tetrad”, sensorimotor, neurological and neurochemical responses in mice. In vitro and in vivo pharmacological studies. *Psychopharmacology* 233 (21–22): 3685–3709.
- Canazza et al. (2017) Pharmaco-toxicological effects of the novel third-generation fluorinate synthetic cannabinoids, 5F-ADBINA, AB-FUBINA, and STS-135 in mice. In vitro and in vivo studies. *Human Psychopharmacology* 32 (3): 1–27.
- De Luca et al. (2016) Native CB1 receptor affinity, intrinsic activity and accumbens shell dopamine stimulant properties of third generation SPICE/K2 cannabinoids: BB-22, 5F-PB-22, 5F-AKB-48 and STS-135. *Neuropharmacology* 105: 630–638.
- Gatch MB, Forster MJ (2019) Cannabinoid-like effects of five novel carboxamide synthetic cannabinoids. *NeuroToxicology* 70: 72–79.
- Hess et al. (2016) Pharmacological evaluation of synthetic cannabinoids identified as constituents of spice. *Forensic Toxicology* 34 (2): 329–343.
- Hutchison et al. (2018) Atypical pharmacodynamic properties and metabolic profile of the abused synthetic cannabinoid AB-PINA: Potential contribution to pronounced adverse effects relative to  $\Delta^9$ -THC. *Frontiers in Pharmacology* 9: 1–14.
- Kevin et al. (2019) CUMYL-4CN-BINA is an efficacious and potent pro-convulsant synthetic cannabinoid receptor agonist. *Frontiers in Pharmacology* 10: 1–9.
- Kevin et al. (2017) Acute and residual effects in adolescent rats resulting from exposure to the novel synthetic cannabinoids AB-PINA and AB-FUBINA. *Journal of Psychopharmacology* 31 (6): 757–769.
- Longworth et al. (2017) Pharmacology of Cumyl-Carboxamide Synthetic Cannabinoid New Psychoactive Substances (NPS) CUMYL-BICA, CUMYL-PICA, CUMYL-5F-PICA, CUMYL-5F-PINA, and Their Analogues. *ACS Chemical Neuroscience* 8 (10): 2159–2167.
- Maeda et al. (2018) MDMB-CHMICA induces thrashing behavior, bradycardia, and slow pressor response in a CB1- and CB2-receptor-dependent manner in conscious rats. *Forensic Toxicology* 36 (2): 313–319.
- Ossato et al. (2017) Psychostimulant effect of the synthetic cannabinoid JWH-018 and AKB48: Behavioral, neurochemical, and dopamine transporter scan imaging studies in mice. *Frontiers in Psychiatry* 8 (130).
- Potts et al. (2020) Synthetic cannabinoid receptor agonists: classification and nomenclature. *Clinical Toxicology* 58 (2): 82-98.
- Tait et al. (2016) A systematic review of adverse events arising from the use of synthetic cannabinoids and their associated treatment. *Clinical Toxicology* 54 (1): 1-13.
- Wilson et al. (2019) Convulsant effects of abused synthetic cannabinoids JWH-018 and 5F-AB-PINA are mediated by agonist actions at CB1 receptors in mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 368 (2): 146–156.

## 13. Farmakoterapia chorób serca

Treatment for heart disease

Maciąg Monika<sup>(1,2)</sup>, Wronikowska Olga<sup>(2)</sup>, Kurach Łukasz<sup>(2)</sup>, Zykubek Maria<sup>(2)</sup>, Płazińska Anita<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup> Zakład Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(2)</sup> Samodzielna Pracownia Badań Behawioralnych, Wydział Lekarsko-Dentystyczny, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: dr hab. Anita Płazińska

Maciąg Monika: monikaxmaciąg@gmail.com

Słowa kluczowe: niewydolność serca, polifarmakoterapia, diuretyki,  $\beta$ -blokery

### Streszczenie

Choroby serca stanowią jedną z najczęstszych przyczyn zachorowań oraz zgonów na przestrzeni XXI wieku. Niewydolność serca dotyka 1-2% dorosłej populacji w krajach rozwiniętych, a u osób powyżej 70 roku życia sięga nawet 10%. O niewydolności serca mówimy, gdy mięsień sercowy traci możliwość przepompowywania krwi czyli, gdy komory nie mogą się zarówno prawidłowo kurczyć jak i rozkurczać. Ze względu na złożony mechanizm choroby w terapii stosowane są leki z wielu grup terapeutycznych, w tym przede wszystkim diuretyki, inhibitory konwertazy angiotensyny (IKA), leki blokujące receptory angiotensynowe (sartany), antagoniści aldosteronu oraz blokery receptorów  $\beta$ -adrenergicznych ( $\beta$ -blokery). Prawidłowe skojarzenie leków w zależności od wieku pacjenta, współistniejących chorób oraz interakcji międzylekowych jest kluczowe przy uwzględnieniu synergistycznych oraz addytywnych mechanizmów działania. Niemniej jednak farmakoterapia skojarzona znajduje coraz szersze zastosowanie w leczeniu chorych przynosząc często obiecujące efekty.

### 1. Wstęp

Choroby serca stanowią jedną z najczęstszych przyczyn zachorowań oraz zgonów XXI wieku. Niewydolność serca dotyka 1-2% dorosłej populacji w krajach rozwiniętych, a u osób powyżej 70 roku życia sięga nawet 10%. Ciężkie postaci niewydolności serca powodują śmierć w ciągu 12 miesięcy nawet u 50% osób dotkniętych tą chorobą (Kowalczyk i in. 2016). Złożony patomechanizm choroby, a w związku z tym często skomplikowana i skojarzona farmakoterapia sprawia, że pacjenci z tej grupy chorób zasługują na szczególną uwagę zarówno w zakresie prawidłowego doboru leków, ale także kontroli działań niepożądanych oraz możliwych interakcji lekowych (Mutschler i in. 2013). Celem pracy jest omówienie podstaw patofizjologicznych przewlekłej niewydolności serca oraz przybliżenie grup leków stosowanych w leczeniu niewydolności serca, w tym omówienie ich mechanizmu działania, działań niepożądanych oraz roli farmakoterapii skojarzonej w leczeniu niewydolności serca.

### 2. Opis zagadnienia

Definicja wskazuje, że o niewydolności serca mówimy, gdy mięsień sercowy traci możliwość przepompowywania krwi czyli, gdy komory nie mogą zarówno prawidłowo kurczyć się, jak i rozkurczać. W wyniku tego krew nie przepływa przez serce i nie zaopatruje pozostałych narządów, przede wszystkim w tlen i składniki odżywcze. W zależności od nasilenia choroby będzie to miało różny wpływ na jakość życia pacjenta. W łagodnych postaciach niewydolności serca pacjent nie będzie odczuwał silnego dyskomfortu, natomiast w przypadku ciężkich postaci wykonywanie zwykłych czynności jest znacznie utrudnione (Kowalczyk i in. 2016). Do przyczyn powstawania przewlekłej niewydolności serca należą przede wszystkim nadciśnienie, zaburzenia rytmu serca, choroba wieńcowa oraz kardiomiopatie. Niemniej jednak w rozwoju tej choroby mogą brać też udział takie czynniki jak nabyte wady serca oraz uszkodzenie serca w wyniku działania toksyn, takich jak alkohol arsen, rtęć czy wpływ stosowanych cytostatyków (Mutschler i in. 2013). Następnym

przewlekłej niewydolności serca jest zmniejszony przepływ krwi przez układ tętniczy oraz nerki, a w związku z tym długo utrzymująca się aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA). Układ ten odpowiada za zatrzymanie wody i chlorku sodu w organizmie, a także za zwężenie naczyń krwionośnych. W wyniku czego dochodzi do powstawania obrzęków, które są jednym z częstych objawów choroby. Co więcej, u pacjentów z niewydolnością serca obserwowane jest zwiększone stężenie aldosteronu. W mechanizmie powstawania obrzęków bierze udział także wazopresyna (adiuretyna). Wazopresyna wydzielana w zwiększonej ilości działając poprzez receptory dla wazopresyny  $V_2$  znajdujące się w kanalikach zbiorczych nefronów nasila zatrzymanie wody oraz chlorku sodu w organizmie. Kolejnym mechanizmem nasilenia niewydolności serca jest zwiększona aktywność układu współczulnego. Wysokie stężenie endogennych amin katecholowych, adrenaliny oraz noradrenaliny nie tylko dodatkowo nasila układ RAA, ale także powoduje wzmoczoną stymulację receptorów  $\beta$ -adrenergicznych, w wyniku czego dochodzi do odwracania receptorów  $\beta$ -adrenergicznych oraz rozprzęgania receptorów od białek sygnalizacyjnych, a w następstwie do uniemożliwienia przekazywania sygnału wewnątrzkomórkowego (Mutschler i in. 2013). Ze względu na tak złożony mechanizm choroby, w terapii stosowane są leki z wielu grup terapeutycznych, w tym przede wszystkim: diuretyki, inhibitory konwertazy angiotensyny (IKA), leki blokujące receptory angiotensynowe (sartany), antagoniści aldosteronu oraz blokery receptorów  $\beta$ -adrenergicznych ( $\beta$ -blokery) (Lainscak i in. 2016) (Tab.1).

**Tab.1.** Podział wybranych leków stosowanych w leczeniu niewydolności serca (Mutschler i in. 2013).

<b>Diuretyki</b>	<b>Inhibitory konwertazy angiotensyny (IKA)</b>	<b>Blokery receptorów angiotensyny (sartany)</b>	<b>Antagoniści aldosteronu</b>	<b>Blokery receptorów <math>\beta</math>-adrenergicznych (<math>\beta</math>-blokery)</b>
Furosemid Torasemid	Kaptopril Enalapril Lizynopril Perindopril Ramipril	Losartan Valsartan Irbesartan Telmisartan Kandesartan	Spirololakton Eplerenol	Propranolol Metoprolol Labetalol Karwedilol Atenolol

### 3. Przegląd literatury

#### 3.1 Diuretyki

Diuretyki nasilają wydalanie wody i chlorku sodu z organizmu, w ten sposób przyczyniają się do obniżenia obciążenia wstępnego i następczego serca. Ponadto prowadzą do obniżenia oporu obwodowego, tym samym zwiększają tolerancję na obciążenie serca, a zarazem zmniejszają istniejące obrzęki obwodowe (Mutschler i in. 2013). Skuteczny efekt w zwalczaniu niewydolności serca otrzymuje się w przypadku skojarzenia diuretyków z IKA. W przypadku gdy efekt ten nie jest wystarczający zwiększa się dawkę diuretyku. Natomiast gdy pojawia się długo utrzymująca się hipokaliemia, diuretyk tiazydowy lub pętłowy zamienia się na diuretyk oszczędzający potas (triamteren, amiloryd, spironolakton). Jednak ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych należy unikać stosowania diuretyków oszczędzających potas łącznie z IKA (Remme i in. 2001).

#### 3.2 Inhibitory konwertazy angiotensyny (IKA)

W przewlekłej niewydolności serca występuje wzmoczona aktywacja układu RAA. Renina odpowiada za przekształcenie angiotensynogenu w angiotensynę I, która jest przekształcana za pomocą enzymu konwertazy angiotensyny w angiotensynę II. Angiotensyna II bierze udział w pobudzeniu receptorów dla angiotensyny ( $AT_1$ ). Podczas nadmiernego pobudzenia tych receptorów dochodzi do wzmoczonej aktywacji kinaz wewnątrzkomórkowych, w wyniku czego dochodzi do postępującego przerostu serca (Mutschler i in. 2013). Punktem uchwytu IKA jest właśnie konwertaza angiotensyny, w wyniku jego inhibicji zostaje zatrzymana produkcja angiotensyny II,

a tym samym nie dochodzi do nasilenia przebiegu choroby. IKA są lekami z wyboru u pacjentów z upośledzoną funkcją skurczową lewej komory, z niewielkim obniżeniem frakcji wyrzutowej (Remme i in. 2001). Pomimo swojej wysokiej skuteczności leki te, podobnie jak wszystkie inne leki, nie są wolne od działań niepożądanych, należą do nich przede wszystkim: hipotensja, czyli nadmierne obniżenie ciśnienia krwi, związane z tym zasłabnięcia, omdlenia oraz zawroty głowy, ale także niewydolność nerek, obrzęk naczynioruchowy i hiperkaliemia. Objawem niepożądanym często skutkującym odstawieniem IKA jest suchy kaszel. Związany jest on z zahamowaniem enzymu konwertazy angiotensyny, który ma podobną budowę do kininazy II, która bierze udział w rozkładzie bradykininy i substancji P. W ten sposób bradykinina może bezpośrednio stymulować włókna C odpowiedzialne za odruch kaszlu oraz nasilenie wydzielania śluzu. Efekt ten może być szczególnie niebezpieczny w przypadku pacjentów z towarzyszącą astmą, bądź przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). W przypadku znacznie nasilonych objawów ze strony układu oddechowego jako alternatywę stosuje się leki blokujące receptory angiotensynowe ( $AT_1$ ) – sartany (Konieczny i in. 2006).

### 3.3 Leki blokujące receptory angiotensynowe ( $AT_1$ ) – sartany

Mechanizm działania leków z tej grupy polega na blokowaniu receptorów angiotensynowych ( $AT_1$ ), w wyniku czego dochodzi do zahamowania efektów wywołanych przez angiotensynę II. Skutki ich działania są bardzo podobne do tych uzyskanych w wyniku stosowania IKA. Jednak jak już wcześniej wspomniano, są one szczególnie przydatne w przypadku pacjentów cierpiących na suchy kaszel wywołany przez IKA, ponieważ ze względu na nieco odmienny mechanizm działania po zastosowaniu sartanów efekt ten jest rzadziej obserwowany (Abraham i in. 2016). Niemniej jednak, zarówno w przypadku stosowania IKA, jak i sartanów poważnym działaniem niepożądanym jest hiperkaliemia, czyli zwiększony poziom potasu w surowicy. Wśród czynników ryzyka wystąpienia hiperkaliemii wymienia się choroby nerek, skojarzenie z diuretykami zatrzymującymi potas (spironolakton) lub inhibitorami cyklooksygenazy typu 2, a także współistniejącą dławicę piersiową oraz palenie tytoniu (Konieczny i in. 2006).

### 3.4 Antagoniści aldosteronu (diuretyki oszczędzające potas)

Pomimo stosowania IKA lub sartanów u osób z niewydolnością serca nadal może występować podwyższony poziom aldosteronu, bądź też może być on wydzielany w przebiegu innych procesów, w tym związanych ze zmianą gospodarki potasu. W związku z tym, u osób z ciężką postacią niewydolności serca uzasadnione jest stosowanie antagonistów aldosteronu, spironolaktonu i eplerenonu. Leki te blokują receptory dla aldosteronu i w ten sposób zapobiegają jego skutkom, w tym zatrzymaniu sodu i wody w organizmie oraz utracie potasu. Dlatego też, jednym z działań niepożądanych występujących po zastosowaniu antagonistów aldosteronu jest hiperkaliemia, dlatego też konieczna jest kontrola poziomu potasu (Marcy i Ripley 2006).

### 3.5 Blokery receptorów $\beta$ -adrenergicznych ( $\beta$ -blokery)

W przewlekłej niewydolności serca występuje wzmożona aktywacja układu współczulnego wraz z podwyższonym stężeniem katecholamin (Mutschler i in. 2013). Receptory  $\beta$ -adrenergiczne są pobudzane poprzez endogenne katecholaminy, adrenalinę i noradrenalinę, w wyniku czego dochodzi do nasilenia skurczu serca (działanie inotropowe dodatnie) oraz przyspieszenia rytmu (działanie chronotropowe dodatnie). Przewlekła aktywacja prowadzi do zwiększonego obciążenia serca, niekorzystnej przebudowy serca oraz arytmii. Dlatego też, blokada receptorów jest związana z osłabieniem wszystkich tych efektów (Manurung i Trisnohadi 2007). Leki należące do tej grupy dzieli się przede wszystkim ze względu na selektywność wobec receptora  $\beta$ -adrenergicznego. Leki należące do selektywnych  $\beta_1$ -blokerów w mniejszym stopniu wpływają na receptory zlokalizowane w oskrzelach oraz naczyniach krwionośnych, stąd ich słabsze działania niepożądane. Wyróżnia się także grupę, która dodatkowo wykazuje działanie rozkurczające na naczynia krwionośne a tym samym przyczynia się do poprawy funkcji serca (Tab.2) (Safi i in. 2017).

Do działań niepożądanych związanych z zastosowaniem  $\beta$ -blokerów zalicza się nadmierne obniżenie ciśnienia krwi, zaburzenia w układzie przewodzącym serca, a także objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego w tym: zmęczenie, spowolnienie, zachowania depresyjne,

nadmierna senność, bądź przeciwnie bezsenność. Objawy te występują szczególnie u pacjentów przyjmujących nieselektywne  $\beta$ -blokery. Leki z tej grupy przeciwwskazane są u osób z hipotonią, bradykardią, ciężką niewyrównaną niewydolnością serca. Ze względu na swoje działanie bronchospastyczne, nieselektywne  $\beta$ -blokery nie powinny być stosowane u pacjentów z astmą i innymi chorobami płuc (Małek i Kleinrok 2012).

**Tab.2.** Podział  $\beta$ -blokerów ze względu na selektywność wobec receptora  $\beta$ -adrenergicznego (opracowano na podstawie: Manurung i Trisnohadi 2007).

Nieselektywne $\beta$ -blokery	Selektywne $\beta_1$ -blokery	Leki wykazujące dodatkowe działanie rozkurczające naczynia
Propranolol Oksprenolol Sotalol Timolol	Atenolol Acebutolol Bisoprolol Esmolol Metoprolol	Nebivolol Karwedilol Labetalol

### 3.6 Glikozydy nasercowe

Naparstnica i jej pochodne takie jak digoksyna i digitoksyna, należą do grupy glikozydów nasercowych, które są stosowane w leczeniu niewydolności serca. Charakterystycznym objawem niewydolności serca jest zmniejszenie siły skurczu mięśnia sercowego. Dlatego też, ze względu na swoje inotropowo dodatnie działanie glikozydy nasercowe były lekami pierwszego rzutu w leczeniu niewydolności serca. Ponadto glikozydy nasercowe wykazują działanie chronotropowe ujemne, czyli spowalniają częstotliwość skurczów, działają dromotropowo ujemnie, czyli utrudniają przewodzenie bodźców, natomiast obniżają próg pobudliwości w wyniku czego ułatwiają heterotropowe wytwarzanie pobudzenia, czyli wykazują działanie batmotropowe dodatnie (Mutschler i in. 2013). Działanie takie przyczynia się do ekonomizacji pracy serca, a w związku z tym zmniejszenia jego obciążenia. Efekt ten jest szczególnie istotny w przypadku tachykardii nadkomorowej oraz arytmii (Mutschler i in. 2013). Niemniej jednak, związki z tej grupy charakteryzują się wąskim indeksem terapeutycznym, czyli charakteryzuje je mały zakres między dawką skuteczną, a wywołującą działania niepożądane. Do efektów ubocznych zalicza się: arytmie, oszołomienie, splatanie, bóle głowy, nudności i wymioty pochodzenia ośrodkowego oraz zaburzenia widzenia, szczególnie zaburzenia widzenia kolorów (Patel 2016). W przypadku przekroczenia dawki efektywnej o 1,5-3 razy mogą pojawić się objawy zatrucia (Mutschler i in. 2013). W takich przypadkach skutecznym antidotum jest podanie surowicy owczej przeciw glikozydom naparstnicy (fragmenty Fab przeciwciała). Przeciwciała Fab skutecznie redukują poziom glikozydów naparstnicy w surowicy. Jednak, pomimo że ich stosowanie jest skuteczne, jest przy tym dość kosztowne (Currie i in. 2011; Patel 2016).

### 3.7 Inhibitory fosfodiesterazy typu 3

Zahamowanie fosfodiesterazy typu 3 powoduje inhibicję rozkładu cyklicznego adenozylo-3',5'-monofosforan (cAMP), a tym samym wzrost jego stężenia. W wyniku tego dochodzi do nasilenia siły skurczu mięśnia sercowego, przyspieszenia rytmu serca oraz rozkurczu naczyń krwionośnych. Pomimo oczekiwanego efektu inotropowo dodatniego oraz zmniejszenia obciążenia następczego serca, leki z tej grupy (milrynon, enoksymon) mogą być stosowane jedynie krótkotrwale ze względu na pojawiające się poważne działania niepożądane. W wyniku zwiększenia stężenia cAMP może dochodzić do powstawania ektopowych pobudzeń serca, czyli arytmii, a także związanej z rozszerzeniem naczyń krwionośnych nadmiernej hipotonii (Mutschler i in. 2013; Movsesian i Kukreja 2011).

### 3.8 Nitraty

Diazotan izosorbitolu, monoazotan izosorbitolu oraz tetraazotan pentaerytrytylu mogą być stosowane wspomagająco w leczeniu przewlekłej niewydolności serca, zwłaszcza przy współistniejącej chorobie niedokrwiennej serca (Mutschler i in. 2013). Działanie leków z tej grupy



polega na uwolnieniu tlenku azotu (NO). Leki z tej grupy powodują szybki rozkurcz mięśni gładkich naczyń krwionośnych, dzięki czemu zmniejszają napływ krwi żyłnej i ograniczają obciążenie wstępne. Ponadto nitraty są szczególnie przydatne w zwalczaniu ostrej niewydolności serca z zastojem krwi w płucach (Alzahri i in. 2016).

W farmakoterapii przewlekłej niewydolności serca najczęściej stosowane jest leczenie skojarzone przy uwzględnieniu wyżej opisanych grup leków. W tabeli 3 przedstawiono algorytm leczenia niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF) opracowanej według Wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) z 2016 roku.

**Tab.3.** Wytyczne ESC z 2016 roku dotyczące leczenia niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory.

<b>Farmakoterapia zalecana u pacjentów z objawową niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory</b>
IKA są zalecane w połączeniu z β-blokerami u objawowych pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HF) i ryzyka zgonu
β-blokery są zalecane w połączeniu z IKA u stabilnych objawowych pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i ryzyka zgonu
Antagoniści aldosteronu są zalecane u pacjentów z HFrEF, u których występują objawy mimo leczenia IKA i β-blokerami, w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i ryzyka zgonu
<b>Inne leki zalecane u wybranych pacjentów z objawową niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory</b>
Leki moczopędne są zalecane w celu zmniejszenia objawów i poprawy wydolności wysiłkowej u pacjentów z cechami i/lub objawami zastoiu
Sakubitryl/walsartan jest zalecany jako alternatywa dla IKA w celu dalszego zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i ryzyka zgonu u ambulatoryjnych pacjentów z HFrEF, u których występują objawy mimo wprowadzenia optymalnej farmakoterapii za pomocą IKA, β-blokerów oraz antagonistów aldosteronu
<b>Leczenie (lub połączenia różnych terapii) potencjalnie szkodliwe w objawowej (II–IV klasa wg New York Heart Association (NYHA)) niewydolności serca u pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory</b>
Diltiazem i werapamil nie są zalecane u pacjentów z HFrEF, ponieważ zwiększają ryzyko pogorszenia HF i hospitalizacji z powodu HF
Dodanie leków blokujących receptory angiotensynowych (lub inhibitora reniny) do połączenia z IKA i antagonistami aldosteronu nie jest zalecane u pacjentów z HF, ponieważ zwiększa ryzyko dysfunkcji nerek i hiperkaliemii

#### 4. Podsumowanie

Choroby serca stanowią aktualnie jedną z najczęstszych przyczyn śmierci. W farmakoterapii wykorzystuje się wiele grup leków, które charakteryzuje wysoka skuteczność działania. Prawidłowe skojarzenie leków w zależności od wieku pacjenta, współistniejących chorób oraz interakcji międzylekowych jest kluczowe przy uwzględnieniu synergistycznych oraz addytywnych mechanizmów działania. Niemniej jednak farmakoterapia skojarzona znajduje coraz szersze zastosowanie w leczeniu chorych przynosząc często obiecujące efekty.

Praca wykonana w ramach grantu Opus, nr 2017/25/B/NZ7/02654, finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki.

#### 5. Literatura

Abraham H, White M, White W (2016) The Comparative Efficacy and Safety of the Angiotensin Receptor Blockers in the Management of Hypertension and Other Cardiovascular Diseases. Drug Safety 38(1): 33-54.

- Alzahri MS, Rohra A i Peacock WF (2016) Nitrates as a Treatment of Acute Heart Failure. *Cardiac Failure Review* 2(1): 51-55.
- Currie GM, Wheat JM i Hosen Kiat H (2011) Pharmacokinetic Considerations for Digoxin in Older People. *The Open Cardiovascular Medicine Journal* 5: 130-135.
- Konieczny G, Posadzy-Mańczyńska A, Tykarski A (2006) Działania niepożądane inhibitorów konwertazy angiotensyny. *Choroby Serca i Naczyń* 2006, 3(3): 140-148.
- Kowalczyk B, Czyż R, Kaźmierska B (2016) Niewydolność serca - definicja, klasyfikacja, epidemiologia, objawy i leczenie. *Journal of Education, Health and Sport* 6(11): 352-367.
- Lainscak M, Vitale C, Seferovic P et al. (2016) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cardiovascular drugs in chronic heart failure. *International Journal of Cardiology* 224: 191-198.
- Małek R i Kleinrok A (2012) Zastosowanie leków beta-adrenolitycznych w chorobach układu krążenia na podstawie aktualnych zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Choroby Serca i Naczyń* 9: 230-243.
- Manurung D, Trisnohadi HB (2007) Beta blockers for congestive heart failure. *Acta medica Indonesiana* 39(1):44-8.
- Marcy TR, Ripley TL (2006) Aldosterone antagonists in the treatment of heart failure. *American Journal of Health-System Pharmacy* 63(1):49-58.
- Movsesian MA i Kukreja RC (2011) Phosphodiesterase Inhibition in Heart Failure. *Phosphodiesterases as Drug Targets* 204: 237-249.
- Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer H i in. (2013) *Farmakologia i toksykologia*. Podręcznik. MedPharm Polska: Wrocław.
- Patel S (2016) Plant-derived cardiac glycosides: Role in heart ailments and cancer management. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 84: 1036-1041.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD i in. (2016) Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku. *Kardiologia Polska* 74(10): 1037-1147.
- Remme W i in. (2002) Rozpoznanie przewlekłej niewydolności serca. *Folia Cardiologica* 9 (supl. A): 1-48.
- Safi S, Korang SK, Nielsen EE et al. (2017) Beta-blockers for heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (12): CD012897.

## 14. Leczenie i postępowanie w depresji

Depression - treatment and management

Maciąg Monika<sup>(1,2)</sup>, Kurach Łukasz<sup>(2)</sup>, Wronikowska Olga<sup>(2)</sup>, Zykubek Maria<sup>(2)</sup>, Archęła Aneta<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup> Zakład Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(2)</sup> Samodzielna Pracownia Badań Behavioralnych, Wydział Lekarsko-Dentystyczny, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: dr hab. Anita Płazińska

Maciąg Monika: monikaxmaciąg@gmail.com

Słowa kluczowe: leki przeciwdepresyjne, zaburzenia nastroju, przekąźnictwo adrenergiczne, przekąźnictwo serotonergiczne

### Streszczenie

Depresja stanowi najczęściej występującą chorobę ze spektrum zaburzeń afektywnych. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia depresja dotyka ponad 264 milionów ludzi na całym świecie. Charakterystycznymi objawami depresji jest nie tylko stałe obniżenie nastroju, ale także zahamowana aktywność psychomotoryczna. W zależności od rodzaju depresji wprowadza się odpowiednią farmakoterapię opierającą się na lekach poprawiających nastrojów oraz aktywność psychoruchową. W tym leki wpływające na przekąźnictwo serotonergiczne, adrenergiczne oraz dopaminergiczne. Stąd też podstawowymi grupami leków są związki, które hamują wychwyty zwrotny noradrenaliny, a w ten sposób poprawiają objawy związane z obniżonym napędem. Z drugiej strony związki, które zwiększają poziom serotoniny odpowiadają za poprawę nastroju. W tym stosowane są przede wszystkim trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne oraz inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny. Głównym celem leczenia depresji jest zniesienie objawów oraz przywrócenie stanu sprzed wystąpienia choroby. Coraz skuteczniejsze formy farmakoterapii, w połączeniu z prawidłowo prowadzoną psychoterapią przynoszą pozytywne efekty oraz dają nadzieję na pełne wyleczenie pacjentów borykających się z tym schorzeniem.

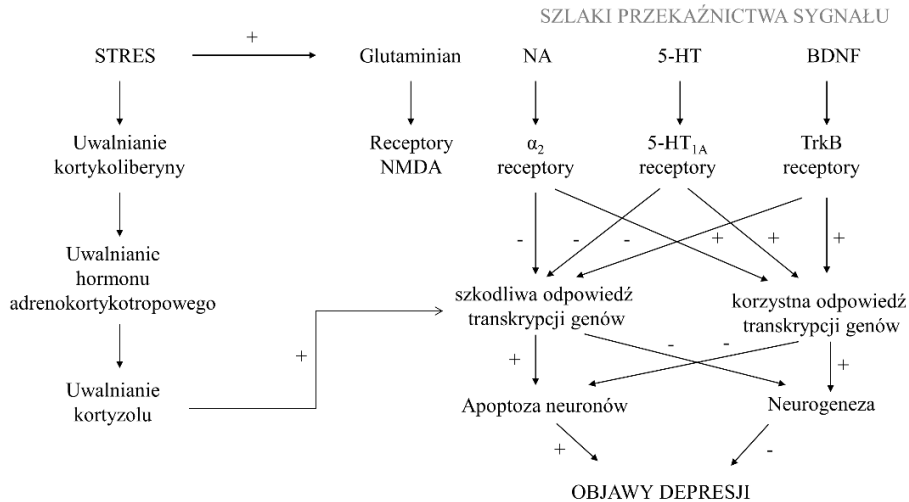
### 1. Wstęp

Depresja stanowi jedną z najczęściej występujących chorób ze spektrum zaburzeń afektywnych. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia depresja dotyka ponad 264 milionów ludzi na całym świecie (WHO, 2020), natomiast szacuje się, że w Polsce na depresję cierpi około 1,5 miliona Polaków (Gałecki i Bliźniewska-Kowalska 2019). Badania wskazują, że na depresję częściej zapadają kobiety (5,1%) w stosunku do mężczyzn (3,6%). Niemniej jednak, może być to związane z częstszym diagnozowaniem tej choroby u kobiet, które częściej zgłaszają się do specjalisty (Gałecki i Bliźniewska-Kowalska 2019). Depresja to występujące przewlekłe, nieadekwatne do sytuacji życiowej oraz okoliczności, obniżenie nastroju, które skutkuje zaburzeniem całej sfery afektywnej (Mutschler i in. 2013). Charakterystycznymi objawami depresji jest nie tylko stałe obniżenie nastroju, ale także zahamowana aktywność motoryczna. W zależności od rodzaju depresji przebiegającej z pobudzeniem psychoruchowym, bądź wręcz przeciwnie z zahamowaniem psychomotorycznym wprowadza się odpowiednią farmakoterapię opierającą się na lekach poprawiających nastrojów oraz napęd, w tym leki wpływające na przekąźnictwo serotonergiczne, noradrenergiczne oraz dopaminergiczne (Ceskova, 2016). Celem pracy jest charakterystyka leków przeciwdepresyjnych pod kątem ich wskazania, mechanizmu działania, skutków ubocznych oraz możliwych interakcji.

### 2. Opis zagadnienia

Głównym szlakiem odpowiadającym za patofizjologię depresji jest oś podwzgórze – przysadka – nadnercza. W wyniku stresu dochodzi do jego aktywacji, a następnie do nadmiernego (eksycytotoksycznego) działania glutaminianu poprzez receptor N-metylo-D-asparaginowy (NMDA). Skutkiem tego jest nasilenie neuronalnej apoptozy w korze przedczołowej, strukturze odpowiadającej

m.in. za powstawanie emocji oraz w hipokampie, który odpowiada za pamięć. Efektem tego jest powstawanie zarówno emocjonalnych, jak i biologicznych symptomów depresji (Harmer i in. 2017). Na rysunku 1 przedstawiono mechanizmy zaangażowane w powstawanie depresji (opracowano na podstawie: Rang i in. 2012).



**Rys.1.** Uproszczony schemat mechanizmów zaangażowanych w patofizjologię depresji (Rang i in. 2012).

Podczas depresji dochodzi do obniżenia wszystkich aktywności pacjenta, staje się on apatyczny, ma poczucie bezsilności, smutku oraz lęku. Ponadto depresji towarzyszą objawy biologiczne przejawiające się brakiem apetytu, problemami z zaśnięciem, przedwczesnym wybudzaniem lub wręcz przeciwnie stałym poczuciem senności, zaburzeniami funkcji poznawczych oraz koncentracji. Początkowo efekty te wiążano z obniżonym poziomem noradrenaliny oraz serotoniny u pacjentów cierpiących na depresję. Stąd też podstawowymi grupami leków są związki, które hamują wychwytywanie noradrenaliny, a w ten sposób poprawiające objawy związane z obniżonym napędem. Z drugiej strony związki, które zwiększają poziom serotoniny odpowiadają za poprawę nastroju. Ich działanie związane jest odpowiednio z zahamowaniem białek transportujących noradrenalinę – NET (ang. *norepinephrine transporter*) oraz serotoninę – SERT (ang. *serotonin transporter*). Niemniej jednak patomechanizm powstawania depresji wydaje się być o wiele bardziej złożony. Potwierdzeniem tego jest skuteczność przeciwdepresyjna leków (mianseryna, opipramol), które wykazują bardziej złożony mechanizm działania. Ponadto wśród leków, które stosowane są w farmakoterapii depresji wyróżnia się nieselektywnych antagonistów receptora  $\alpha_2$ , inhibitory monoaminooksydazy oraz związki wpływające na receptory melatoninowe (Mutschler i in. 2013). W tabeli 1 przedstawiono wpływ na wychwytywanie amin i układy receptorowe leków przeciwdepresyjnych (opracowano na podstawie: Kostowski i Herman, 2010).

### 3. Przegląd literatury

#### 3.1 Selektywne inhibitory wychwytywania zwrotnego serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitors*; SSRI)

Związki z tej grupy należą do leków pierwszego rzutu w łagodzeniu objawów depresji (Harmer i in. 2017; Clevenger i in. 2017). Ich mechanizm działania polega na zahamowaniu wychwytywania zwrotnego serotoniny ze szczeliny synaptycznej do wnętrza neuronu. Ponadto pobudzają pre- oraz postsynaptyczne receptory serotoninowe 5-HT<sub>1A</sub>. W wyniku pobudzenia presynaptycznych receptorów 5-HT<sub>1A</sub> początkowo dochodzi do zmniejszenia uwolnienia serotoniny, a tym samym do

zmniejszenia aktywności serotonergicznej. Jednak w wyniku długotrwałego pobudzenia tych receptorów, dochodzi do ich odwracalnego nasilenia i nasilenia obrotu serotoniny. Z mechanizmem tym związany jest odroczone przeciwdepresyjne działanie SSRI, których skuteczność obserwowana jest po kilku tygodniach. Leki z tej grupy wskazane są u pacjentów cierpiących na depresję, depresję z towarzyszącym lękiem, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne oraz w zespole stresu pourazowego. Wpływ SSRI na przekąźnictwo serotonergiczne związany jest z szeregiem działań niepożądanych. Związane z początkiem ich stosowania, w wyniku pobudzenia presynaptycznych receptorów 5-HT<sub>1A</sub> oraz 5-HT<sub>2</sub>, może pojawiać się paradoksalne nasilenie lęku. W wyniku aktywacji odpowiednio receptorów 5-HT<sub>2A</sub> i 5-HT<sub>2C</sub> pojawiają się zaburzenia funkcji seksualnych oraz zmniejszenie łaknienia. Ponadto zwiększony poziom serotoniny odpowiada za nasiloną perystaltykę jelit, a w związku z tym za występujące biegunki, natomiast aktywacja receptorów 5-HT<sub>3</sub> wiąże się z występującymi nudnościami oraz wymiotami. Leki z tej grupy są przeciwwskazane w połączeniu z inhibitorami monoaminooksydazy (ang. *monoamine oxidase inhibitors*; IMAO), ze względu na możliwość wystąpienia nadmiernego, zagrażającego życiu wzrostu stężenia serotoniny, który może prowadzić do wystąpienia przełomów nadciśnieniowych (Santarsieri i Schwartz 2015; Ferguson 2001).

**Tab.1.** Wpływ na wychwyty amin i układy receptorowe leków przeciwdepresyjnych. Siła działania od 0 do ++++ (Kostowski i Herman, 2010).

Leki	Wychwyty monoamin			Powinowactwo do receptora				
	NA	5-HT	DA	$\alpha_1$	$\alpha_1$	H <sub>1</sub>	M	D <sub>2</sub>
<b>TLPD</b>								
Amitriptylina	+	++	(+)	+++	(+)	++++	++++	0
Nortriptylina	++	(+)	(+)	+	0	+	++	0
Imipramina	+	+	0	++	0	+	++	0
Klomipramina	+	+++	0	++	0	+	++	0
Doksepina	+	+	(+)	++	0	+++	++	0
Desipramina	+++	0	0	+	0	0	+	0
<b>SSRI</b>								
Fluoksetyna	0	+++	0	0	0	0	0	0
Fluwoksamina	0	+++	0	0	0	0	0	0
Paroksetyna	(+)	+++	(+)	0	(+)	(+)	(+)	(+)
Sertralina	0	+++	0	0	0	0	0	0
<b>Inne</b>								
Maprotylina	+++	(+)	0	+	+	(+)	(+)	0
Mianseryna	+	(+)	0	++	++	+++	+++	0
Bupropion	+	0	+	0	0	0	0	0
Wenlafaksyna	++	++	0	0	0	0	0	0

### 3.2 Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD)

Poza działaniem na podstawowe objawy depresji (wpływ na transportery NET oraz SERT), leki z tej grupy hamują receptory  $\alpha_1$ -adrenergiczne, histaminowe H<sub>1</sub>, a także wykazują efekt antycholinergiczny poprzez blokadę receptorów muskarynowych. Niemniej jednak, w głównej mierze to właśnie te mechanizmy odpowiadają za szereg działań niepożądanych. Przeciwdepresyjny efekt obserwowany jest zazwyczaj dopiero po dwóch tygodniach stosowania TLPD, natomiast na początku ich przyjmowania mogą pojawić się efekty związane z blokadą receptorów muskarynowych, takie jak suchość w ustach, zatkały nos, zaburzenia akomodacji, zatrzymanie moczu oraz zaparcia. Ze względu na blokadę receptorów  $\alpha_1$ -adrenergicznych dochodzi do nadmiernego obniżenia ciśnienia krwi obserwowanego szczególnie przy zmianie pozycji ciała, tzw. hipotensji ortostatycznej. Blokada receptorów histaminowych H<sub>1</sub> może powodować senność, splątanie, zaburzenia koncentracji oraz zwiększone łaknienie. W porównaniu do leków z grupy SSRI,

TLPD powodują zaburzenia sercowo-naczyniowe, w tym zaburzenia krążenia, tachykardię, czyli przyspieszony rytm serca oraz nieprawidłowe przewodzenie przedsionkowo-komorowe spowodowane blokadą kanałów sodowych. Ponadto podczas przyjmowania TLPD mogą pojawić się wyżej opisane objawy związane z zahamowaniem wychwytu zwrotnego serotoniny, a także noradrenaliny. Do innych działań niepożądanych należą zaburzenia funkcji wątroby. Leki z tej grupy są przeciwwskazane u pacjentów z chorobami serca, z jaskrą oraz z zaburzeniami oddawania moczu (Mutschler i in. 2013; Gillman 2007; Peretti i in. 2000).

### 3.3 Inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny oraz serotoniny (ang. *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*; SNRI)

Mechanizm działania SNRI, podobnie jak wyżej opisanych grup leków, wiąże się przede wszystkim z nasileniem przekąźnictwa serotonergicznego oraz noradrenergicznego. Efekt ten związany jest ze zmianami adaptacyjnymi zachodzącymi w ośrodkowym układzie nerwowym, dlatego też skuteczność ich działania pojawia się zazwyczaj po kilku tygodniach ich stosowania. Leki należące do tej grupy różnią się siłą działania na poszczególne transportery odpowiadające za transport neuroprzebieżników do wnętrza neuronów. Duloksetyna działa jak typowy SNRI, hamując zarówno wychwyt zwrotny serotoniny oraz noradrenaliny, jednak z przewagą hamującego działania na wychwyt serotoniny. Wenlafaksyna jest inhibitorem transporterów dla serotoniny, natomiast stosowana w wyższych dawkach hamuje także wychwyt noradrenaliny. W przypadku milnacipranu działanie jest odwrotne – początkowo dochodzi do zahamowania transporterów noradrenaliny, a przy wyższych dawkach także serotoniny (Bieńkowski, 2017). Poza zastosowaniem w leczeniu depresji, duloksetyna i milnacipran mają zastosowanie w łagodzeniu bólu współwystępującego podczas fibromialgii (Welsch i in. 2018). Działania niepożądane wynikają ze zmian w przekąźnictwie serotonergicznym oraz adrenergicznym i objawiają się zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, zaburzeniami funkcji seksualnych oraz wahaniami ciśnienia (Mutschler i in. 2013).

### 3.4 Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny (ang. *selective norepinephrine reuptake inhibitors*; sNRI)

Reboksetyna jest stosowana w ostrej oraz uogólnionej postaci depresji, zwłaszcza u pacjentów z zahamowaniem psychoruchowym (Mutschler i in. 2013). Blokada transporterów NET powoduje wzrost stężenia noradrenaliny, a tym samym nasilenie objawów z układu współczulnego. Lek ten jest stosunkowo dobrze tolerowany, jednak może powodować takie efekty niepożądane jak: bezsenność, przyspieszony rytm serca, wzmożona potliwość, brak apetytu, a także nudności oraz wymioty (Whiskey i Taylor 2013).

### 3.5 Inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny i dopaminy (ang. *norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor*; NDRI)

Najbardziej znanym przedstawicielem tej grupy leków jest bupropion. W związku z zahamowaniem wychwytu zwrotnego noradrenaliny oraz dopaminy, bupropion charakteryzuje się unikalnym mechanizmem działania w porównaniu do pozostałych leków przeciwdepresyjnych. Osiąga podobny profil skuteczności, jednocześnie nie powodując objawów typowych dla leków wpływających na przekąźnictwo serotonergiczne, w tym sedacji, nasilonego łaknienia, często prowadzącego do przyrostu masy ciała, a także zaburzeń funkcji seksualnych (Stahl i in. 2004). Ponadto ze względu na wpływ na przekąźnictwo adrenergiczne, bupropion jest stosowany w leczeniu ADHD (ang. *attention-deficit hyperactivity disorder*) zarówno u dzieci, jak i dorosłych (Cantwell 1998). Co więcej ze względu na dodatkowe działanie polegające na blokadzie receptorów nikotynowych, bupropion jest wykorzystywany we wspomaganiu rzucenia palenia (Arias 2009).

### 3.6 Inhibitory monoaminooksydazy (ang. *monoamine oxidase inhibitors*; MAOI)

Inhibitory monoaminooksydaz odpowiadają za blokowanie enzymów monoaminooksydazy (MAO) w zakończeniach presynaptycznych neuronów. Wyróżniamy dwa rodzaje tych enzymów MAO-A oraz MAO-B. Pierwszy z nich odpowiada za rozkład serotoniny oraz noradrenaliny do ich metabolitów, natomiast MAO-B bierze udział w rozkładzie dopaminy. W wyniku blokady tych enzymów dochodzi do wzrostu stężenia tych monoamin. Ze względu na selektywność wobec

określonego enzymu, leki z tej grupy dzielimy na nieselektywne inhibitory MAO-A oraz MAO-B (fenelzyna, tranicypromina), selektywne inhibitory MAO-A (moklobemid) oraz MAO-B (selegilina), przy czym selegilina w wyższych dawkach blokuje także MAO-A. Objawy niepożądane występujące po stosowaniu leków z tej grupy mogą wystąpić w szczególności z przypadku połączenia MAOI z innymi lekami wpływającymi na przewodność adrenergiczną, prowadząc do zagrażającej życiu hipertensji. Ponadto efekt ten może wystąpić w przypadku stosowania MAOI oraz pokarmów bogatych w tyraminę, za której metabolizm odpowiada MAO. Natomiast częstym objawem niepożądanym spowodowanym samodzielnym przyjmowaniem MAOI jest hipotensja ortostatyczna (Stahl 2008).

### 3.7 Agoniści receptorów melatoninowych

Do atypowych leków przeciwdepresyjnych należy agomelatyna, która strukturą chemiczną przypomina melatoninę. Agomelatyna należy do silnych agonistów receptorów melatoninowych MT<sub>1</sub> oraz MT<sub>2</sub>, a także blokuje receptory serotoninergiczne 5-HT<sub>2C</sub>. W wyniku pobudzenia receptorów melatoninowych, agomelatyna przywraca rytm dobowy snu oraz ułatwia zasypianie. Natomiast w wyniku zahamowania receptorów 5-HT<sub>2C</sub> dochodzi do nasilenia przewodności adrenergicznej oraz dopaminergicznej, co skutkuje załagodzeniem objawów depresji. Agomelatyna jest dobrze tolerowana i w porównaniu do pozostałych antydepresantów nie powoduje zaburzeń funkcji seksualnych oraz niepożądanych działań kardiologicznych (Dubovsky i Warren 2009).

## 4. Podsumowanie

Głównym celem leczenia depresji jest zniesienie objawów oraz przywrócenie stanu sprzed wystąpienia choroby. Poza leczeniem farmakologicznym, kluczową rolę w łagodzeniu objawów depresji odgrywa psychoterapia. Terapia behawioralno-poznawcza ukierunkowana na wsparcie pacjenta, rozwiązywanie problemów oraz motywowanie do dalszej terapii, może w znacznym stopniu przyczynić się do poprawy stanu pacjenta. Powyżej opisane grupy leków charakteryzują się wysoką skutecznością, przyczyniają się do poprawy nastroju oraz wspomagają poprawę psychoruchową pacjenta. Pomimo że leki należące do grupy TLPD wywołują wiele działań niepożądanych, nowsze generacje leków przeciwdepresyjnych, m.in. NDRI, sNRI charakteryzują się wysoką skutecznością, a jednocześnie wykazują mniej, szybciej zanikających efektów ubocznych. Podsumowując, depresja stanowi jedno z najczęściej występujących zaburzeń psychicznych, które w znacznym stopniu ogranicza aktywność życiową pacjentów. Niemniej jednak, coraz skuteczniejsze formy farmakoterapii, w połączeniu z prawidłowo prowadzoną psychoterapią przynoszą pozytywne efekty oraz dają nadzieję na pełne wyleczenie pacjentów borykających się z tym schorzeniem.

## 5. Literatura

- Arias HR (2009) Is the inhibition of nicotinic acetylcholine receptors by bupropion involved in its clinical actions? *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 41(11): 2098–2108.
- Bieńkowski P (2017) Właściwości farmakologiczne inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny – przykład duloksetyny. *Psychiatria* 14(2): 75–77.
- Cantwell DP (1998) ADHD through the life span: the role of bupropion in treatment. *Journal of Clinical Psychiatry* 59 Suppl (4): 92–94.
- Ceskova E (2016) Current pharmacotherapy of depression – focused on multimodal/multifunctional antidepressants. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 17(14): 1835–1837.
- Clevenger SS, Malhotra DM, Dang J, Vanle B et al. (2017) The role of selective serotonin reuptake inhibitors in preventing relapse of major depressive disorder. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* 8(1): 49–58.
- Dubovsky SL, Warren C (2009) Agomelatine, a melatonin agonist with antidepressant properties. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 18(10): 1533–1540.
- Ferguson JM (2001) SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability. *The Primary Care Companion for CNS Disorders* 3(1): 22–27.

- Gałecki P i Bliźniewska-Kowalska K (2019) Depresja oporna na leczenie – zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii. *Psychiatria Polska* 158: 1–15.
- Gillman PK (2007) Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *British Journal of Pharmacology* 151(6): 737–748.
- Harmer CJ, DPhil, Duman RS, Cowen PJ (2017) How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. *The Lancet Psychiatry* 4(5): 409–418.
- Kostowski W i Herman Z (2010) *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii*. Wydawnictwo lekarski PZWL: Warszawa.
- Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer H i in. (2013) *Farmakologia i toksykologia*. Podręcznik. MedPharm Polska: Wrocław.
- Peretti S, Judge R, Hindmarch I (2000) Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatrica Scandinavica Suppl.* 403:17-25.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM et al. (2012) *Rang Dale’s Pharmacology*. Seventh Edition. Elsevier, China 1:531–607.
- Santarsieri D i Schwartz TL (2015) Antidepressant efficacy and side-effect burden: a quick guide for clinicians. *Drugs in Context* 4: 212290.
- Stahl SM, Felker A (2008) Monoamine oxidase inhibitors: a modern guide to an unrequited class of antidepressants. *CNS Spectrums* 13(10): 855–870.
- Stahl SM, Pradko JF, Haight BR, Modell JG, Rockett CB, Learned-Coughlin S (2004) A Review of the Neuropharmacology of Bupropion, a Dual Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitor. *The Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry* 6(4): 159–166.
- Światowa Organizacja Zdrowia. Depression. [https://www.who.int/health-topics/depression#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/depression#tab=tab_1) (dostęp: maj 2020).
- Welsch P, Üçeyler N, Klose P, Walitt B, Häuser W (2018) Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2: CD010292.
- Whiskey E i Taylor D (2013) A review of the adverse effects and safety of noradrenergic antidepressants. *Journal of Psychopharmacology* 27(8): 732–739.



## 15. Charakterystyka substancji czynnych o właściwościach fotouczulających występujących w roślinach

Characteristics of plants active substances with photosensitizing properties

Pielorz Damian<sup>(1,2,3)</sup>, Ilona Gęsikowska<sup>(1,2)</sup>, Jacek Drobnik<sup>(4)</sup>, Grażyna Janikowska<sup>(5)</sup>

<sup>(1)</sup> Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Botaniki Farmaceutycznej i Zielarstwa, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach,

<sup>(2)</sup> Młoda Farmacja Sosnowiec,

<sup>(3)</sup> Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Chemii Ogólnej i Nieorganicznej, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach,

<sup>(4)</sup> Katedra i Zakład Botaniki Farmaceutycznej i Zielarstwa, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach,

<sup>(5)</sup> Zakład Chemii Analitycznej, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

Damian Pielorz: d.pielorz14@interia.pl

Słowa kluczowe: fotodermatozy, furanokumaryny, psoralen, angelicyny

### Streszczenie

Substancje czynne o właściwościach fototoksycznych lub fotouczulających, występujące w znacznych ilościach w niektórych roślinach, uwrażliwiają skórę na działanie światła. Takie działanie mają między innymi furanokumaryny, wśród których znajdują się pochodne psolarenu i angelicyny. Obecne są w gatunkach roślin z rodziny selerowatych *Apiaceae*, rutowatych *Rutaceae* i morwowatych *Moraceae*. Ponadto, fotouczulające działanie wykazuje hipercyna, zawarta w ziele pospolitego u nas gatunku dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*). Światłoczułość substancji obecnych w tych roślinach prowadzi do ciężkich zapaleń skóry nie tylko u zwierząt, ale i u człowieka. Zwiększona reaktywność komórek skóry i powiązanych z nimi tkanek na światło słoneczne, po spożyciu lub kontakcie z roślinnymi substancjami reagującymi na promieniowanie, prowadzi do reakcji fotochemicznej, w wyniku której powstają szkodliwe dla komórek reaktywne formy tlenu (rodniki tlenu singletowego lub hydroksorodniki). U wrażliwych osobników reakcja ta jest najsilniejsza w przypadku skóry bez pigmentów, która ma najmniejszą ochronę przed promieniowaniem. Oprócz wyżej wspomnianej reakcji związki fotouczulające odgrywają ważną rolę w wytwarzających je roślin w przyciąganiu lub odstraszaniu roślinożerców, czyli są formą komunikacji chemicznej i/lub sygnalizacji międzygatunkowej. Pomimo intensywnych zapachów tych roślin (duża zawartość olejków), zarówno zwierzęta, jak i ludzie narażają się na ich toksyczne działanie. Dlatego ważne jest, aby często przypominać wszystkim o ich właściwościach leczniczych, ale także fotouczulających.

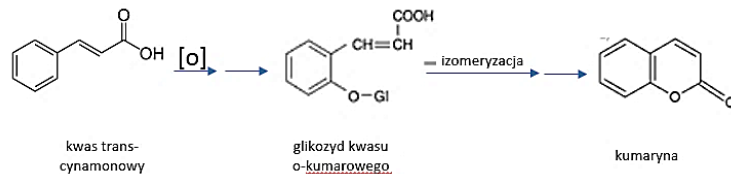
### 1. Wprowadzenie

Świat roślin towarzyszy nam i jest składową ekosystemu, dostarczającego bezcennego tlenu, bez którego nie istniałoby życie na Ziemi. Zielony świat, który nas otacza, to również bezcenne dla farmacji surowce lecznicze, mające zastosowanie w leczeniu różnych chorób i schorzeń od tysięcy lat. Surowce te są stosowane również w kosmetologii jako środki do pielęgnacji skóry: toniki, kremy, maseczki lub peelingi. Istnieje wiele gatunków roślin, które oprócz tego, że są cenione w terapii, to mają swoją drugą niechlubną stronę – działania niepożądane po kontakcie w organizmie żywnym z promieniowaniem ultrafioletowym – fototoksyczność. Działanie promieniowania ultrafioletowego na skórę sprawia, że w skórze zachodzi szereg reakcji i zmian, które objawiają się rumieniem, wypukłościami lub pęcherzami, w miejscu których powstają melanotyczne przebarwienia (Zakrzewska i Adamski 2018). Mają one charakter przewlekły i są trudne do leczenia. Leczenie opiera się głównie na zapobiegawczym unikaniu kontaktu z roślinami fototoksycznymi oraz stosowaniu retinoidów w celu rozjaśnienia powstałych przebarwień (Sasseville 2009). Zasięg zmian skórnych

w naszym organizmie jest sprawą indywidualną i zależną od ilości promieniowania, na które zostało narażone nasze ciało (Kremis i in. 2019). Istnieje kilka sposobów, które zapobiegają powikłaniom, jakie niosą ze sobą substancje fototoksyczne. Po pierwsze, po kontakcie lub spożyciu takich substancji należy unikać ekspozycji ciała na promieniowanie. Po drugie, szczególną uwagę na te rośliny powinny zwrócić osoby z osłabionym układem immunologicznym, osoby podatne na fotodermatozy oraz inne choroby skórne, takie jak, pokrzywki świetlne, rumienie lub tocznia (Calonge i Hawk 2014). Po trzecie, w celu ochrony przed tymi dolegliwościami należy stosować filtry przeciwsłoneczne. Filtry powinny być przebadane toksykologicznie, bezwonne, stabilne chemicznie. Dodatkowo, istnieją przypuszczenia, że regularne stosowanie filtrów opóźnia fotostarzenie skóry oraz hamuje immunosupresję wywołaną przez promienie ultrafioletowe (Fornalczyk-Wachowska i Kuliński 2007). Można również stosować okulary słoneczne i odzież ochronną. Jest to bardzo ważne, ponieważ wszelkie zmiany pojawiające się na naszej skórze, pozostawiają prawie zawsze trwałe ślady. Z tego powodu substancje czynne o właściwościach fototoksycznych i/lub fotouczulających występujące w niektórych roślinach (także takich, które są obecne w naszych kuchniach i ogrodach) powinni wszyscy poznać, aby zachować ostrożność przy ich spożywaniu i/lub kontakcie z nimi.

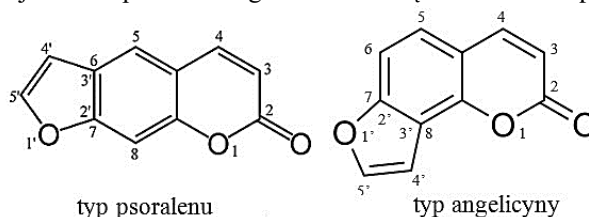
## 2. Charakterystyka związków fotouczulających

Związki chemiczne wywołujące fotouczulenia należą przede wszystkim do grupy furanokumaryn (Carbone i in.2019). Występują one w postaci psoralenu (np. szczególnie szkodliwe bergapten i ksantotoksyna) i angelicyny (np. pimpinelina). Substratem wyjściowym w biosyntezie kumaryn jest wszechobecny w roślinach kwas cynamonowy (Rys.1). Z niego syntezowane są kumaryny (np. umbeliferon – 7-hydroksykumaryna), izokumaryny (np. dihydroisokumaryna), furanokumaryny (np. psoralen, angelicyna) i piranokumaryny (np. seselina, dekursinol). Wszystkie kumaryny są pochodnymi  $\alpha$ -pironu. W roślinach kumaryny mają postać wolną lub związaną glikozydowo. W zależności od liczby i umiejscowienia podstawników, zmieniają się właściwości oraz aktywność kumaryn. Kumaryny występują bardzo często w owocach cytrusowych, borówce amerykańskiej (*Vaccinium corymbosum*) oraz w warzywach i roślinach leczniczych. Szczególnie ich wysokie stężenie występuje w olejkach z cynamonowca chińskiego (*Cinnamomum cassia*).



**Rys.1.** Synteza kumaryny z kwasu trans-cynamonowego (Kohlmünzer 2000).

Związki wywołujące fotouczulenia to furanokumaryny, które można podzielić na związki o typie psoralenu i angelicyny. Psoraleny (postać liniowa) mają pierścień furanowy skondensowany z rdzeniem kumarynowym w pozycji C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>, a angelicyny (postać angularna) – w pozycji C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub> (Rys.2). Znacznie częściej można spotkać w organizmach związki o budowie psoralenu.



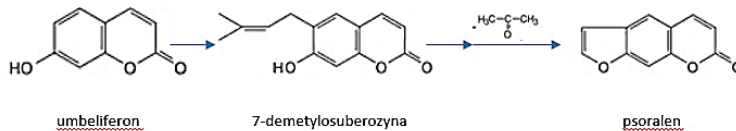
**Rys.2.** Typy furanokumaryn (Kohlmünzer 2000).

Furanokumaryny to związki powszechnie występujące w przyrodzie. Powstają w roślinach jako produkty metabolizmu wtórnego. Furanokumaryny liniowe zaliczane są do fitoaleksyn – substancji wydzielanych miejscowo przez roślinę jako mechanizm obronny podczas infekcji. Wykazano bardzo szerokie zastosowanie tych związków w leczeniu bielactwa, łysienia, liszaja płaskiego oraz skórnych chłoniaków T-komórkowych. Wykazują działanie przeciwbólowe, przeciwzapalne oraz przeciwzakrzepowe. Na drodze hamowania aktywności transaminazy GABA, jeden z tych związków – imperatoryna – powoduje zwiększenie poziomu GABA w mózgu, co ma istotne znaczenie w leczeniu drgawek. Ponadto, oprócz właściwości fotouczulających, gdzie furanokumaryny są przyczyną licznych fotodermatoz w organizmach zwierząt i ludzi, wykazują one także właściwości kancerogenne, mutagenne i hepatotoksyczne (Kremis i in. 2019).

### 2.1 Synteza furanokumaryny i ich pochodnych

Furanokumaryny najintensywniej są syntetyzowane w owocach oraz korzeniach. Mogą być wytwarzane w mniejszych ilościach w liściach, korze, kwiatach i łodygach. Syntetyzowane są w odpowiedzi na różne czynniki stresowe, np. atakujące roślinę mikroorganizmy, owady, promieniowanie ultrafioletowe oraz uszkodzenia mechaniczne. Mechanizm występowania w roślinach większych ilości związków furanokumarynowych nie jest w pełni poznany (Carbone i in. 2019).

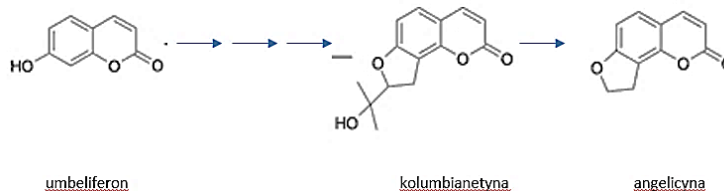
W syntezie furanokumaryn o budowie psoralenu uczestniczy kwas cynamonowy (Monteiro i in. 2016). W szlaku tym powstaje fotochromny związek – umbeliferon, 7-hydroksykumaryna, który występuje w postaci aglikonu. Ma właściwości fotochromne, ponieważ posiada zdolność do absorpcji ultrafioletowej części widma słonecznego (280 – 315 nm). Umbeliferon jest jedną z najczęściej występujących kumaryn wśród roślin. Ponadto, związek ten w roślinie ulega przemianom do psoralenu (Rys.3).



**Rys.3.** Schemat syntezy psoralenu z umbeliferonu (Kohlmünzer 2000).

Psoralen ma zdolność do przekształceń, w wyniku których można otrzymać związki odpowiedzialne za odczyny fototoksyczne. W wyniku tych reakcji możemy otrzymać: izopimpinelinę, 8-hydroksybergapten, którego produktem przejściowym jest fotouczulający bergapten, oraz 5-hydroksyksantotoksynę, której produktem przejściowym są ksantotoksol oraz ksantotoksyna, wykazująca działanie fototoksyczne.

Podobnie jak psoralen, angelicyna powstaje z 7-hydroksykumaryny, czyli umbeliferonu. W przemianie tej powstają kolejno ostenol oraz kolumbianetyna (Rys.4).



**Rys.4.** Schemat otrzymywania angelicyny z umbeliferonu (Kohlmünzer 2000).

Psoralen oraz angelicyna występują przede wszystkim w gatunkach z rodziny selerowatych Apiaceae, rutowatych Rutaceae i morwowatych Moraceae. Występują one w roślinach w postaci wolnej, jak i związanej glikozydowo. Są substancjami czynnymi, które mogą mieć działanie przeciwzakrzepowe, spazmolityczne oraz światłochłonne, ale również mogą być silnymi truciznami. Znalazły też zastosowanie w kosmetologii jako środki zapachowe (Lamer-Zarawska i in. 2007).

## 2.2 Psoralen – właściwości

Psoralen (furanowa pochodna kumaryny, z grupy laktonów, Rys.3) wykazuje silne działanie fotouczulające. Pochodne psoralenu stosuje się w leczeniu bielactwa skóry. Mechanizm jego działania opiera się na biokoncentracji w komórkach barwnikowych (melanocytach) - zwiększa wrażliwość skóry na światło, przez co padające na skórę promieniowanie wykazuje intensywniejsze działanie na poszczególne warstwy skórne, po czym w melanoblastach z aminokwasów aromatycznych powstaje pigment. Psoralen stymuluje jego syntezę i ułatwia jego odkładanie się w skórze.

Psoralen występuje między innymi w lubczyku ogrodowym (*Levisticum officinale*), rucie pospolitej (*Ruta graveolens*) i selerze zwyczajnym (*Apium graveolens*). Natomiast zawarte w nich jego pochodne, takie jak bergapten i ksantotoksyna, wykazują również działanie fotouczulające (Kujawska-Dębiec i Broniarczyk-Dyła 2008).

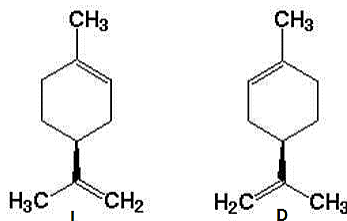
Bergapten, czyli 5-metoksypsoralen otrzymywany jest z olejku bergamotowego z gatunku *Citrus bergamia*. Wykazuje on liniową strukturę chemiczną. Jest składnikiem leków, które są farmakologicznie nieaktywne, ale poddane działaniu promieniowania ultrafioletowego lub światła słonecznego są przekształcane w aktywny metabolit, aby wywołać korzystną reakcję, wpływającą na chore tkanki. Związek ten może powodować poważne zapalenie skóry, a także fitofotodermatozy (Muzykiewicz i in. 2017).

Ksantotoksyna, czyli 8-metylopsoralen, jest substancją stosowaną w leczeniu bielactwa oraz łuszczycy (Menter i Griffiths 2007). Wspólnie z bergaptenem wykazują właściwości mutagenne. Wykorzystuje się je w terapii. Działanie to polega na łączeniu się 5- lub 8-metylopsoralenu z zasadami pirymidynowymi DNA. Proces ten zachodzi pod wpływem promieniowania UV.

Reakcje fototoksyczne mogą również wywoływać olejki (cedrowy, cytrusowy) oraz olejek bergamotowy, który zawiera limonen – związek posiadający silne właściwości fotouczulające.

## 2.3 Limonen - właściwości

Limonen jest bezbarwną cieczą o charakterystycznym zapachu cytrusowym lub „iglastym”. Spośród jego dwóch izomerów, większe zastosowanie ma R-(+)-limonen (Rys.5). Limonen jest substancją fotouczulającą, powodującą podrażnienia skóry. Stwierdzono, że D-limonen jest czynnikiem drażniącym oczy, gdyż w kontakcie z powietrzem powoduje powstawanie szkodliwych produktów oksydacyjnych. Za właściwości alergizujące odpowiada epoksyd limonenu (udowodniona reakcja u 60% pacjentów). Ponadto, limonen jest wykorzystywany w kosmetologii, w medycynie naturalnej, aromaterapii i jako olejek do masażu. Posiada właściwości grzybo- i bakteriobójcze (Lamer-Zarawska i in. 2007).

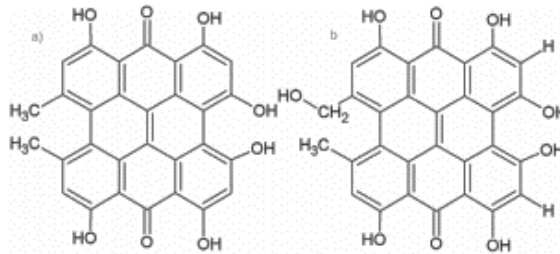


**Rys.5.** Izomery limonenu (Kohlmünzer 2000).

## 2.4 Hiperycyna – właściwości

Hiperycyna jest związkiem naturalnie występującym w dziurawcu *Hypericum perforatum* (Brockmöller i in 1997). Mezofil liści posiada dwa rodzaje zbiorników – olejkowe (bezbarwne, liczne, sięgające od skórki do skórki, okrągłe) oraz hiperycynowe (czerwonobrunatne, mniej liczne, okrągłe, zwykle występują pojedynczo na brzegu blaszki i na szczycie). Zbiorniki hiperycynowe występują też w płatkach i działkach (Strzelecka i Kowalski 2000). Zawarta w nich hiperycyna jest czerwonym barwnikiem naftodwantronowym (stanowi 0,1% całego składu chemicznego rośliny) (Kohlmünzer 2000; Muzykiewicz i in. 2017). Ma ona zdolność do zwiększania absorpcji promieniowania nadfioletowego przez skórę. Pod jego wpływem powoduje zwiększoną produkcję reaktywnych form

tlenu (ROS), co skutkuje szybszym procesem starzenia się oraz destrukcją komórek. W ziele znajdują się również flawonoidy w ilości 4% – hiperozyd, rutozyd, kwercetyna, garbniki katechinowe (8%) i olejek eteryczny (1%) oraz pseudohiperycyna (Madabushi i in. 2006), która też ma właściwości fotouczulające (Rys.6).



**Rys.6.** Wzory strukturalne hiperycyny i pseudohiperycyny (Brockmüller i in. 1997).

Flawonoidy zawarte w ziele dziurawca, odpowiadające za intensywny żółty kolor kwiatów, działają przeciwzapalnie oraz moczopędnie. Hiperycyna zwiększa wrażliwość skóry na słońce, przez co u pacjentów leczonych preparatami z dziurawca nadmierna ekspozycja może prowadzić do podrażnień, a nawet oparzeń (Lamer-Zarawska i in. 2007).

Przy zastosowaniu wody jako ekstrahentu, uzyskuje się wyciąg zawierający składniki hydrofilne, takie jak flawonoidy, garbniki i fenolokwasy, które wykazują działanie spazmolityczne na mięśnie gładkie przewodu pokarmowego, pełniąc funkcje żółciopędne, poprawiające trawienie, przeciwzapalne oraz rozkurczowe. Wyciąg wodny nie zawiera lipofilnej hiperycyny (lub zawiera śladowe ilości), gdyż hiperycyna bardzo słabo rozpuszcza się w wodzie (Strzelecka i Kowalski 2000).

Natomiast ekstrakt alkoholowy ziela dziurawca wykazuje działanie antydepresyjne. Wyciąg taki zawiera dobrze rozpuszczalne w alkoholu pochodne antracenu (np. hiperycynę) oraz pochodne ksantonu.

Dodatkowo ziele ma działanie stymulujące enzymy i zwiększa aktywność glikoproteiny P – białka, które powoduje, że leki są usuwane zdecydowanie szybciej z docelowego miejsca ich działania. Ważne jest, aby zachować dużą ostrożność podczas stosowania preparatów alkoholowych z dziurawca z innymi lekami, gdyż istnieje szansa wystąpienia interakcji farmakokinetycznych, które mogą wywoływać szkodliwe skutki uboczne.

Ze względu na obecność hiperycyny, preparaty z ziela *Hypericum perforatum* mogą wykazywać właściwości fototoksyczne i należy przyjmować je ostrożnie, a podczas leczenia zaleca się unikać słońca (należy je przyjmować najlepiej w okresie jesienno-zimowym). Również hiperforyna powoduje istotne interakcje w fazie farmakokinetycznej (Madabushi i in. 2006).

## 2.5 Barszcz Sosnowskiego – właściwości

Barszcz Sosnowskiego (*Heracleum sosnowskyi*) osiąga 3–3,5 m wysokości. Posiada duże, skrętoległe, pierzastodzielne liście (które mogą osiągać aż 160 cm długości). Posiada białe kwiatostany typu baldachów. Wykształca owoce typu rozłupni, które złożone są z dwóch rozłupek połączonych karpoforem. Na swych liściach oraz łodydze ma parzące włoski, które gromadzą olejki eteryczne, zawierające m.in. furanokumaryny odpowiedzialne za reakcje fototoksyczne. Olejki te zawierają dodatkowo  $\alpha$ -pinen, kamfen oraz limonen. Obecne w nich fotokumaryny są substancjami lotnymi, dlatego łatwo wywołują reakcje fotouczulające nawet z pewnej odległości (Gałczyńska i in. 2016). Konsekwencją ekspozycji słonecznej w bliskim kontakcie z barszczem jest reakcja fotodermatotoksyczna, objawiająca się ciężkimi poparzeniami oraz dużymi pęcherzami (przypominającymi rumienie z wydzieliną surowiczą). Warto zwrócić uwagę na fakt, że proces pocenia się również wzmacnia proces powstawania reakcji fototoksycznej. Powstałe rumienie bardzo trudno się goją, a po dłuższym czasie mogą pozostać po nich blizny. W przypadku poparzenia skóry, natychmiast należy przelać ją dużą ilością letniej wody. Należy również unikać słońca, a osobom uczulonym należy podać również wapń, aby zmniejszyć objawy reakcji alergicznej (Kujawska-

Dębiec i Broniarczyk-Dyła 2008; Wilm i Berneburg 2015). Olejek wydostaje się z rośliny także podczas jej ścinania i szczególnie w upalne dni silnie drażni drogi oddechowe.

Najczęściej do wystąpienia fitofotodermatoz z powodu kontaktu z barszczem dochodzi wśród dzieci, które bawią się na terenach podmokłych lub polach w jasne, słoneczne dni w miejscach o wysokim wskaźniku UV. Z tego powodu roślina ta jest karczowana ze swoich stanowisk. Barszcz jest gatunkiem inwazyjnym. Rozłupki barszczu zachowują zdolność kiełkowania przez kilka lat. Gdy roślina wykiełkuje (zwykle na wiosnę), w jej pierwszym roku rozwoju wykształca się rozeta, a następnie pędy generatywne, które mogą owocować i wydawać kolejne owoce. Ich czas dojrzewania przypada na okres wakacyjny. W przypadku, gdy nie obserwuje się wykształcenia tych pędów, barszcz Sosnowskiego może przeobrazić się w roślinę wieloletnią i dlatego jest rośliną trudną do całkowitego wyeliminowania ze swojego stanowiska.

## 2.6 Seler zwyczajny – właściwości

Seler zwyczajny (*Apium graveolens*) jest rośliną dwuletnią. Wytwarza korzeń z dużą ilością korzeni bocznych, które pełnią funkcje spichrzowe. Korzeń jest bulwiasty, spichrzowy. Roślina może osiągać około 1 metra wysokości. Seler posiada drobne, bladeżółte kwiaty, które zebrane są w kwiatostan typu baldach. Każdy baldach jest złożony z 6–12 szypuł. Wytwarza owoce typu rozłupni, które rozpadają się na dwie rozłupki. Surowcem tej rośliny jest korzeń (*Radix Apii graveolentis*) oraz owoce.

**Tab.1.** Wybrane substancje fotouczulające obecne w roślinach i ich surowcach.

SUBSTANCJA FOTOU CZULAJĄCA	ROŚLINA	SUROWIEC
PSORALEN	Figowiec ( <i>Ficus sp.</i> )	liść
	Lubczyk ogrodowy ( <i>Levisticum officinale</i> )	korzeń
BERGAPTEN	Aminek większy ( <i>Amni majus</i> )	owoc
	Seler zwyczajny ( <i>Apium graveolens</i> )	korzeń
	Barszcz zwyczajny ( <i>Heracleum sphondylium</i> )	owoc
IMPERATORYNA	Aminek większy ( <i>Amni majus</i> )	owoc
	Arcydzięgiel ( <i>Angelica archangelica</i> )	owoc/korzeń
	Pomarańcza gorzka ( <i>Citrus aurantium</i> )	owocnia
IZOPIMPINELINA	Aminek większy ( <i>Amni majus</i> )	owoc
	Ruta zwyczajna ( <i>Ruta graveolens</i> )	liście/ziele
KSANTOTOKSYNA	Aminek większy ( <i>Amni majus</i> )	owoc
	Ruta zwyczajna ( <i>Ruta graveolens</i> )	ziele
ANGELICYNA	Arcydzięgiel litwor ( <i>Angelica archangelica</i> )	korzeń
LIMONEN		
SFONDYNA	Barszcz ( <i>Heracleum sp.</i> )	korzeń
	Biedrzyca ( <i>Pimpinella L.</i> )	korzeń
HIPERYCYNA	Dziurawiec zwyczajny ( <i>Hypericum perforatum</i> )	ziele

Korzeń selera bogaty jest w związki azotowe, ma również olejki eteryczne, które zawierają limonen oraz butyloftalidy (mające właściwości fotouczulające) (Finkelstein i in 1994). Nasiona zawierają związki tłuszczowe, fitosterole, azaron oraz selerynę. Ten ostatni składnik jest silnym związkiem kumarynowym, który może powodować reakcje fototoksyczne. Obecne w selerze związki

czynne mają działanie moczopędne i spazmolityczne. Ponadto, obecny w korzeniu mannitol ułatwia wypróżnianie (Kohlmünzer 2000).

Wszystkie wymienione powyżej rośliny stanowią surowce farmaceutyczne zawierające liczne czynne substancje biologicznie i m.in. te o działaniu fotouczulającym. Charakterystyka specyficznych dla poszczególnych gatunków fotouczulających substancji czynnych i określenie surowców, z których się je pozyskuje przedstawiono w Tab.1.

### 3. Podsumowanie

Za zmiany fototoksyczne odpowiadają pochodne furanokumaryn. Działanie promieniowania ultrafioletowego na skórę sprawia, że w skórze zachodzi szereg reakcji i zmian, które objawiają się pęcherzami i przebarwieniami. Mają one charakter przewlekły i są trudne do leczenia (Sasseville 2009). Warto też podkreślić i uświadaczać społeczeństwo, że czasem reakcje na skórze pojawiają się nie w bezpośrednim, ale także w bliskim kontakcie z rośliną. Jest to związane z tym, że omawianą grupę związków fotouczulających cechuje również duża lotność. Zasięg zmian skórnych oraz czas ich występowania jest sprawą indywidualną i zależną od ilości promieniowania, na które zostało narażone nasze ciało (Gould i in.1995) oraz współwystąpienia dodatkowych czynników (ciepło, pocenie). Najważniejszym sposobem zapobiegania powikłaniom po przyjęciu lub kontakcie z substancjami fototoksycznymi/fotouczulającymi jest przede wszystkim unikanie ekspozycji ciała na wszelkiego rodzaju promieniowania. Szczególną uwagę na rośliny zawierające związki fotouczulające powinny zwrócić osoby z osłabionym układem immunologicznym, osoby chore lub mające obniżoną odporność. W celu ochrony przed nadmiernym promieniowaniem w okresie wiosenno-letnim powinno się stosować filtry przeciwsłoneczne. Zmiany na skórze mogą być indukowane przez sekwencyjną ekspozycję na naturalnie występujące w roślinach furanokumaryny i światło ultrafioletowe-A (UVA, od 320 do 400 nm). Fotoaktywowane psoraleny, kowalencyjnie wiążą się z zasadami pirymidynowymi na niciach DNA, powodując śmierć komórek (w normalnym zdrowym organizmie nie jest to korzystne ani pożądane) (Gonzalez i Gonzalez 2016). Zjawisko to wykorzystuje się w fotochemioterapii PUVA (P od psoralenu, a UVA od zakresu światła ultrafioletowego), gdzie znalazły zastosowanie psoraleny i ich pochodne oraz ich działanie na komórki nowotworowe pod wpływem światła.

### 4. Literatura

- Brockmüller J, Reum T, Bauer S, et al. (1997) Hypericin and pseudohypericin: pharmacokinetics and effect on photosensitivity in humans. *Pharmacopsychiatry* 30: 94–101.
- Calonge E, Hawk JL (2014) The photosensitivity disorders. In: *Lever's Histopathology of the Skin*, 11th ed, Elder DE, Elenitsas R, Rosenbach M, et al. (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia: 394.
- Fornalczyk-Wachowska E, Kuliński W (2007) Wykorzystanie promieniowania nadfioletowego w leczeniu dermatologicznym. *Balnoologia*. Polska 49: 86–92.
- Carbone A, Montalbano A, Spanò V, et al. (2019) Furocoumarins as multi-target agents in the treatment of cystic fibrosis. *European Journal of Medicinal Chemistry* 180: 283–290.
- Finkelstein E, Afek U, Gross E, et al. (1994) An outbreak of phytophotodermatitis due to celery. *International Journal of Dermatology* 33(2): 116–118.
- Gałczyńska M, Gamrat R, Łysko A (2016) Wpływ gatunków inwazyjnych z rodzaju *Heracleum* spp. (Apiaceae) na środowisko i zdrowie człowieka. *Kosmos* 2016: 591–599.
- González E, González S (1996) Drug photosensitivity, idiopathic photodermatoses, and sunscreens. *Journal of American Academia of Dermatology* 35: 871.
- Gould JW, Mercurio MG, Elmetts CA (1995) Cutaneous photosensitivity diseases induced by exogenous agents. *Journal of American Academia of Dermatology* 33: 551.
- Kohlmünzer S, *Farmakognozja – podręcznik dla studentów farmacji*, PZWL, Warszawa 2000: 209–219, 264–265, 274–276, 488–489, 573–574.

- Kremis SA, Baev DS, Lipeeva AV et al. (2019) Genotoxic activity of 1,2,3-triazolyl modified furocoumarins and 2,3-dihydrofurocoumarins. *Journal of Biochemistry and Molecular Toxicology* 33(11): e22396.
- Kujawska-Dębiec K, Broniarczyk-Dyła G (2008) Wybrane choroby skóry spowodowane wpływem działania promieni słonecznych. *Postępy Dermatologii i Alergologii* 25(2): 61–65.
- Lamer-Zarawska E, Kowal-Gierczak B, Niedworok J (2007) *Fitoterapia i leki roślinne*, PZWL, Warszawa 2007: 80–84, 87–90.
- Madabushi R, Frank B, Drewelow B, et al. (2006) Hyperforin in St. John's wort drug interactions. *European Journal of Clinical Pharmacology* 62(3): 225–233.
- Menter A, Griffiths CE (2007) Current and future management of psoriasis. *Lancet* 370: 272.
- Monteiro AF, Rato M, Martins C (2016) Drug-induced photosensitivity: Photoallergic and phototoxic reactions. *Clinical Dermatology* 34(5): 571–581.
- Muzykiewicz A, Nowak A, Klimowicz A, Florkowska KM (2017) Fotoalergeny i związki fototoksyczne pochodzenia roślinnego. Zagrożenia i korzyści terapeutyczne. *Kosmos* 66(2): 207–216.
- Sasseville D (2009) Clinical patterns of phyto dermatitis. *Dermatologic Clinics* 27(3): 299–308.
- Strzelecka H, Kowalski J (2000) *Encyklopedia zielarstwa i ziołolecznictwa*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2000: 185.
- Wilm A, Berneburg W (2015) Photoallergy. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 13: 7–13.
- Zakrzewska K, Adamski Z (2018) Czynniki zewnętrzne wpływające na skórę. [W:] *Dermatologia dla kosmetologów*. Adamski Z., Kaszuba A. (red.). Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego, Poznań.



## 16. Wybrane rośliny i ich surowce stosowane w schorzeniach skóry

Selected plants materials used in skin diseases

Pielorz Damian<sup>(1,2)</sup>, Ilona Gęsikowska<sup>(1,2,3)</sup>, Marta Wiejak<sup>(2,3)</sup>, Kacper Grzywnowicz<sup>(1,2)</sup>, Grażyna Janikowska<sup>(4)</sup>

<sup>(1)</sup> Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Botaniki Farmaceutycznej i Zielarstwa, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach,

<sup>(2)</sup> Młoda Farmacja Sosnowiec,

<sup>(3)</sup> Studenckie przy Zakładzie Biologii Molekularnej, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach,

<sup>(4)</sup> Zakład Chemii Analitycznej, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

Damian Pielorz: d.pielorz14@interia.pl

Słowa kluczowe: fotodermatozy, furanokumaryny, psoralen, angelicyny.

### Streszczenie

Surowce takie jak liście, łodygi, szyszki, owoce lub soki pochodzące z takich roślin jak agawa, wąkrotka, chmiel, jałowiec, drzewo herbaciane czy aloes mają nieocenione miejsce we wspomaganie leczenia schorzeń skóry naturalnymi sposobami. Dzięki zawartym w nich olejkom i związkom biologicznie aktywnym wykazują one działanie przeciwgrzybicze, przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe lub przeciwzapalne. Często są również wykorzystywane jako środki prewencyjne przed wieloma chorobami. Szczególnie trudno leczące się choroby skóry znajdują w tych surowcach substancje wspomagające ich leczenie. Celem niniejszej pracy jest przegląd literatury na temat wybranych roślin, ich surowców i pozyskanych z nich olejków eterycznych posiadających substancje farmakologicznie czynne wykazujące działanie lecznicze w chorobach lub dysfunkcjach skóry.

### 1. Wprowadzenie

W ciągu ostatnich kilku lat choroby skóry stały się poważnym problemem medycyny. Schorzenia te dotyczą coraz większe grupy zarówno dorosłych, jak i dzieci oraz młodzień. Choroby skóry dotyczą najczęściej głębszych warstw powierzchni ciała, ale mogą obejmować również jego wytwory – włosy, paznokcie. To sprawia, że choroby te stanowią dość różnorodną grupę schorzeń. Czynnikiem wysokiego ryzyka powodującym dolegliwości skórne jest stosowanie chemii gospodarczej, środków ochrony roślin, leków pochodzenia syntetycznego i innych produktów chemicznych. Niebezpiecznym zjawiskiem jest również fototoksyczność roślin (zawartych w nich związków chemicznych mających charakter fotosensybilizatora). Do postępującego wzrostu zachorowania na trudno leczące się schorzenia skóry przyczyniają się również zanieczyszczenia powietrza, wody i gleby, a w konsekwencji tego również żywności. Przyczynia się do tego również postęp cywilizacyjny, duża ilość plastików i niehigieniczny tryb życia oraz narażenie na duże dawki promieniowania różnej częstotliwości.

Choroby skóry najczęściej objawiają się różnymi wysypkami, zaczerwienieniem, swędzeniem i/lub bólem. W zależności od czynnika chorobotwórczego, można wyróżnić zakażenia skóry oraz tkanki podskórnej, zakażenia pęcherzowe, pokrzywki, rumienie, trądziki, wypryski i inne. W leczeniu zewnętrznym stosuje się różne postaci leku, w skład których bardzo często wchodzi surowce roślinne lub ich ekstrakty (Spychalski 2011). W przypadku, gdy farmakologiczne leczenie jest niewystarczające, wykorzystuje się zabiegi lecznicze lub ewentualną suplementację niezbędnych składników w celu podniesienia odporności i szybszej regeneracji organizmu. Surowce roślinne, takie jak liście, łodygi, korzenie, bulwy i in. a także pozyskiwane z nich olejki coraz częściej wykorzystywane są w schorzeniach skórnych ze względu na swoje cenne właściwości lecznicze. W przemyśle kosmetycznym wykorzystuje się ich coraz więcej, wyszukując w starych przepisach zapomniane surowce, poszukując ich na całym świecie. Spowodowane to jest dużą konkurencyjnością w tej branży i rosnącą świadomością oraz wymaganiami konsumentów, którzy

oczekują obecności naturalnych i ekologicznych produktów. Celem niniejszej pracy jest charakterystyka wybranych roślin, ich surowców i pozyskanych z nich olejków eterycznych posiadających substancje farmakologicznie czynne wykazujące działanie wspomagające w terapii schorzeń skóry i ich wytworów.

## 2. Charakterystyka wybranych roślin i ich surowców stosowanych w schorzeniach skóry

W terapii wspomagającej leczenie schorzeń skóry stosowane są różne surowce roślinne między innymi te wymienione jako przykładowe w Tabeli 1. Wiele surowców roślinnych jest cenionych w lecznictwie ze względu na bogactwo substancji odżywczych oraz ich działanie. W zależności od zawartych w danym surowcu substancji czynnych mogą one wykazywać określone działania terapeutyczne na skórę (Tab.1). W przypadku trudno gojących się ran, przy oparzeniach czy opryszczce, zalecane jest stosowanie środków ściągających. W celu odkażania ran można stosować substancje garbnikowe. Na skórę stosowane są również środki osłaniające, przeciwłuszczycowe, wzmacniające pigmentację skóry w celu korekcji przebarwień skóry oraz środki drażniące. Ważne jest odpowiednie ich dawkowanie i stosowanie według zaleceń.

**Tab.1.** Przykład surowców roślinnych stosowanych w chorobach skóry.

PRZYKŁAD ROŚLINY	SUROWIEC	SUBSTANCJE CZYNNE	DZIAŁANIE TERAPEUTYCZNE
<b>Chmiel zwyczajny</b> ( <i>Humulus lupulus</i> )	szyszka (strobulus)	- kwasy goryczkowe - ksantohumol	- przeciwbakteryjne - przeciwzapalne - przeciwtrądzikowe
<b>Aloes zwyczajny</b> ( <i>Aloe vera</i> )	alona – zagęszczony sok z liści	- glikoproteiny - antrachinony - polipeptydy	- przeciwbakteryjne - przeciwzapalne - przeciwgrzybicze
<b>Jałowiec</b> ( <i>Juniperus</i> )	owoc (fructus)	- monoterpeny - kamfen - α-pinen	- przeciwgrzybicze - przeciwbakteryjne - diuretyczne
<b>Orzech włoski</b> ( <i>Junglans regia</i> )	liść (folium)	- juglon - garbniki elagowe - flawonoidy - karotenoidy	- ściągające - zapierające - przeciwzapalne - poprawiające trawienie

### 2.1 Właściwości agawy

Agawa to roślina należąca do rodziny agawowatych, która liczy ponad 100 gatunków mających bardzo podobne właściwości lecznicze. Są to rośliny monokarpiczne, ale mimo to są cennym źródłem surowców wykorzystywanych w przemyśle farmaceutycznym, ponieważ głównymi surowcami pozyskiwanymi z tych roślin są liście, w których znajduje się gumożywica oraz sok. Zawierają one witaminy, minerały, enzymy, olejki eteryczne, saponiny i wiele innych substancji czynnych farmakologicznie. Rośliny z rodzaju Agawa stosowane są w łagodzeniu objawów reumatyzmu, przyspieszaniu gojenia się ran, stanach zapalnych korzonków nerwowych, zmęczeniu mięśni i kręgosłupa, jako łagodny środek przeczyszczający i środek przeciwbólowy. Niewątpliwie stosunkowo często ich właściwości są wykorzystywane w dermatologii. Właściwości przeciwzapalne agawy zawdzięczają saponinom steroidowym. Podczas badań Da Silva i wsp., z liści *Agave attenuata* wyizolowali nowy związek z tej grupy. Badanie to zostało wykonane na myszach. Otrzymane wyniki wskazują jednoznacznie na jego właściwości przeciwzapalne, chociaż związek ten minimalnie odróżniał się od typowych saponin steroidowych. Typowa budowa saponin steroidowych powoduje, że związki te mają aktywność hemolityczną. Saponina wyizolowana z agawy dzięki swojej budowie utraciła właściwości amfipatyczne na rzecz zwiększenia hydrofilowości, więc nie posiada ona tak

dużego powinowactwa do cholesterolu zawartego w błonach komórkowych erytrocytów. Dodatkowo w badaniach wykazano, że wyizolowany związek hamował wzrost przepuszczalności naczyń krwionośnych, dzięki czemu wykazał właściwości przeciwoobrzękowe. Ponadto, działał odkażająco i wpływał na wzrost ziarninowania, co ułatwia gojenie się ran, a w przypadku blizn wpływa na ich zmiękczenie i wygładzenie (Silva i in. 2002). Takie połączenie właściwości sprawia, że nalewka na liściach agawy jest rekomendowana osobom borykającym się z trądzikiem lub łojotokiem skóry, łagodząc ich objawy.

Kolejną istotną cechą roślin z rodzaju *Agawa* są związki które mają właściwości cytotoksyczne. W przypadku gruczolakoraka piersi, oprócz wyczuwalnego guza w piersi, występujący wysięk z sutków oraz obrzęk można miejscowo łagodzić okładami z agawy. Badania przeprowadzone w 2018 roku pokazują możliwość zapobiegania tej dolegliwości za pomocą ekstraktu etanolowego *Agawy lechuguilla*, która zawiera związki fenolowe i kwas galusowy, hamując wzrost nowotworowych linii komórkowych (tym samym proces nowotworzenia). Ponadto, w tym samym badaniu wykazano obecność w liściach agawy flawonoidów, kaempferolu i kwercetyny, które mają właściwości przeciwutleniające (Anguiano-Sevilla i in. 2018). Związki te mają istotne znaczenie dla medycyny estetycznej. Przeciwutleniacze opóźniają procesy starzenia skóry niwelując m.in. zmarszczki i niepożądane przebarwienia skóry.

Z roślin pochodzących z rodzaju *agawa* wyizolowano także, m.in. hekogeninę, manogeninę oraz gitogeninę (Parus). Wykorzystywane są one do produkcji hormonów steroidowych w tym kortyzonu, obecnie wypierają wcześniejszą metodę otrzymywania kortyzonu (z gonad) (Stefanowicz-Hajduk). Należy przy tym zaznaczyć, że kortyzon jest ordynowany przez dermatologów w przypadkach egzemy, atopowego zapalenia skóry i innych trudno leczących się dolegliwości.

## 2.2 Właściwości wąkrotki azjatyckiej

Wąkrotka azjatycka (*Centella asiatica*), potocznie zwana tygrysim zieleń lub Gotu kola. Ta wieloletnia bylina o nerkowatych liściach należy do rodziny *Apiaceae* – selerowate oraz rodzaju *Centella* (Ratz-Łyko i Arct 2015). Kwitnienie tej bezwonnej rośliny jest związane z wodą (Gohil i in. 2010). Od setek lat jest stosowana w chińskiej oraz indyjskiej medycynie ludowej, ale również stosuje się ją w innych regionach świata np. na terenach Sri Lanki czy półwyspu Malajskiego (Ratz-Łyko i Arct 2015). W tych regionach roślina znalazła wiele zastosowań i uznawana jest za „panaceum” na wiele dolegliwości, na przykład przeciw gorączce, bólowi reumatycznemu, moczopędnemu, przeciwwirusowo i antybakteryjnie. Jednak szczególne zastosowanie wąkrotki azjatyckiej znalazła w łagodzeniu dolegliwości dermatologicznych takich jak gojenie oparzeń, w leczeniu egzemy czy przy gojeniu ran różnego typu (Bylka i in. 2013). Współcześnie roślina jest nadal stosowana a w nowoczesnej dermatologii wykorzystuje się ją w nowatorskich próbach leczenia owrzodzeń (Ratz-Łyko i Arct 2015).

W składzie chemicznym *Centella asiatica* dominują związki triterpenowe. Wyróżnia się wśród nich saponiny triterpenowe oraz kwasy triterpenowe. Najważniejszą rolę biologiczną spełniają wśród nich azjatykozyd, madekasozyd i ich aglikony, kwas azjatykowy i madekasowy. Wszystkie wymienione składniki aktywne rośliny charakteryzuje wysoka masa cząsteczkowa, a dwie z nich – azjatykozyd i madekasozyd w swojej budowie wyróżnia występowanie elementów hydrofobowych. Te dwie cechy budowy minimalizują powstawanie skórnych reakcji alergicznych, ponieważ omawiane związki mają ograniczoną zdolność do wnikania w głębsze warstwy skóry (Ratz-Łyko i Arct 2015). Naukowcy potwierdzili, że dokładny skład chemiczny rośliny jest uzależniony od miejsca jej występowania (Król 2010).

Surowcem wykorzystywanym z *Centella asiatica* jest wysuszona a następnie rozdrobniona nadziemna część rośliny, z której są przygotowywane ekstrakty zarówno wodne, jak i alkoholowe. Wykorzystywane są także pojedynczo wyizolowane z rośliny związki aktywne. Wśród ważniejszych właściwości *Centella asiatica* można wyróżnić pozytywne oddziaływanie na procesy zablizniania ran (Ratz-Łyko i Arct 2015). Wykazano także działanie tych wyciągów w leczeniu zainfekowanych ran, powstałych w wyniku oparzeń czy po przeprowadzonych zabiegach operacyjnych. Najkorzystniejszy efekt jaki można uzyskać w terapii tą rośliną to stymulacja produkcji kolagenu typu I, spadek reakcji zapalnej, powstawanie miofibroblastów oraz stymulacja syntezy kwasu hialuronowego (Bylka 2013).

Ekstrakty z tej rośliny wpływają pozytywnie na procesy gojenia ran w różnych fazach naprawczych w normalnym i opóźnionym tempie (Gohil i in. 2010).

Jeden z ważniejszych składników aktywnych biologicznie znajdujący się w *Centella asiatica* - azjatykozyd - wpływa na intensywność wzrostu fibroblastów, przez co procesy regeneracyjne skóry są przyspieszone. Zastosowane na ranę kwas azjatykowy i azjatykozyd powodują zwiększenie zawartości hydroksyproliny (Ratz-Łyko i Arct 2015), co w efekcie końcowym powoduje powstanie wzmocnionego nabłonka. Największą aktywność w leczeniu ran, będących skutkiem oparzeń, wykazuje madekasozyd, ponieważ przejawia on wysoką aktywność przeciwutleniającą i wspomaga syntezę kolagenu. Wzrost elastyczności i napięcia naczyń krwionośnych to efekt działania aziatykozydu, który pobudza także angiogenezę (Bylka 2013).

Aziatykozyd nadaje większą rozciągliwość nowo ukształtowanej skóry. Wykazuje także zdolność do hamowania procesów zapalnych, powodujących zaburzenia bliznowacenia jakie przejawiają się powstającymi przerostami (Gohil i in. 2010).

Zarówno pojedyncze związki wyizolowane z *Centella asiatica*, jak i ekstrakt z rośliny posiada właściwości niwelujące powstały cellulit, zapobiegając nadmiernemu gromadzeniu w adipocytach tłuszczu przy jednoczesnej aktywacji lipolizy. Składniki aktywne tej rośliny wzmacniają naczynia krwionośne (dzięki zwiększeniu ich elastyczności) (Ratz-Łyko i Arct 2015). Działanie antycellulitowe objawia się przez stosowanie miejscowo preparatu zawierającego składniki aktywne wąkrotki azjatyckiej przez wpływanie na mikrocyrkulację podskórną (Klimowicz i in. 2015).

Triterpeny i polifenole obecne w *Centella asiatica* nadają tej roślinie silne przeciwutleniające i przeciwdrobnoustrojowe właściwości, dzięki czemu możliwa jest ochrona komórek przed uszkodzeniami powodowanymi promieniowaniem UV, a więc jej ekstrakt może być wykorzystywany w profilaktyce fotostarzenia. Polifenole aktywnie uczestniczą także w neutralizowaniu reaktywnych form tlenu (Ratz-Łyko i Arct 2015).

Nawodnienie naskórka szczególnie jego warstwy rogowej zwiększa się przy zastosowaniu kosmetyków z ekstraktem z *Centella asiatica*. Woda jest wiązana w warstwie okluzyjnej przez fragmenty hydrofobowe obecne w saponinach triterpenowych (Ratz-Łyko i Arct 2015). Widocznym efektem tego jest poprawa elastyczności skóry (Klimowicz i in. 2015).

### 2.3 Właściwości aloesu

Aloes zwyczajny to roślina, której właściwości były wykorzystywane już 6000 lat temu w starożytnym Egipcie jako środek na wypadające włosy, gojenie ran oraz jako środek przeczyszczający (NCCIH 2016). Źródła medycyny ludowej podają, że liście tej rośliny były stosowane jako surowiec do wyrobu medykamentów, ułatwiających gojenie się ran oraz środek przeciwwirusowy, przeciwzapalny oraz antyseptyczny. W latach późniejszych przeprowadzono badania potwierdzające te właściwości. Badania skupiały się głównie na określeniu mechanizmu ułatwiającego gojenie się ran dzięki *Aloe vera*. Wyniki badań *in vitro* z 2018 roku wykazały, że związki zawarte w aloesie silnie stymulują proliferację oraz migrację fibroblastów oraz stymulują proliferację, migrację i zwiększają żywotność keratynocytów. Ponadto okazało się, że aloes zwyczajny wykazuje działanie prewencyjne przeciwko śmierci keratynocytów spowodowanej konserwantem. Na tej podstawie można wyciągnąć wniosek, że mechanizm opierał się głównie na ekspansji fibroblastów i keratynocytów, a wyciąg z rośliny można stosować jako potencjalną ochronę przed konserwantami i innymi chemikaliami, jednak autorzy zaznaczają, że aby być pewnym, co do mechanizmu, należy przeprowadzić jeszcze kilka badań głównie *in vivo* (Teplicki i in. 2018). Co ciekawe, rok później badania wykazały, że aloes zwyczajny zawiera m.in. antrachinony, antrony, chromony i polisacharydy, które razem wykazują właściwości cytotoksyczne, przeciwbakteryjne oraz antyoksydacyjne. Autorzy tego badania sugerują, że ekstrakt z aloesu zwyczajnego będzie można wykorzystywać w leczeniu leiszmaniozy (Tariq i in. 2019).

### 3. Charakterystyka pozyskiwanych z surowców roślinnych olejków stosowanych w schorzeniach skóry

Olejki pozyskiwane z surowców roślinnych na drodze destylacji z parą wodną to wieloskładnikowe mieszaniny najczęściej lotnych związków chemicznych, takich jak terpeny

(monoterpeny i seskwiterpeny) oraz fenylpropyleny. Olejki eteryczne charakteryzują się intensywnym zapachem i dużą aktywnością biologiczną obecnych w nich substancji czynnych. Wiele z nich wykorzystuje się nie tylko jako substancje zapachowe, ale również lecznicze. Olejki eteryczne są często składnikami preparatów stosowanych w zakażeniach grzybiczych, jako środki odkażające, zakażeniach górnych dróg oddechowych, skóry i in. Wybrane olejki eteryczne stosowane w schorzeniach skóry i ich zastosowanie przedstawiono w Tab. 2.

**Tab.2.** Charakterystyka wybranych olejków eterycznych stosowanych w schorzeniach skóry.

<b>PRZYKŁAD OLEJKU ETERYCZNEGO</b>	<b>RODZAJE PREPARATÓW</b>	<b>ZASTOSOWANIE</b>
OLEJEK EUKALIPTUSOWY ( <i>Oleum Eucalypti</i> )	- środki odkażające - środki drażniące	- leczenie trudno gojących się ran - leczenie owrzodzeń - pobudzenie aktywności biologicznej skóry - stosowane w przypadku odmrożenia
OLEJEK GOŹDZIKOWY ( <i>Oleum Caryophylli</i> )	- środki odkażające - środki przeciwgrzybicze	- leczenie trudno gojących się ran - leczenie owrzodzeń - leczenie schorzeń grzybiczych
OLEJEK MIĘTOWY ( <i>Oleum Menthae piperitae</i> )	- środki odkażające	- leczenie trudno gojących się ran
OLEJEK TYMIANKOWY ( <i>Oleum Thymi</i> )	- środki odkażające - środki przeciwgrzybicze	- leczenie trudno gojących się ran - leczenie schorzeń grzybiczych

Z punktu widzenia największego zastosowania w obecnych na rynku preparatach rekordy bije olejek z drzewa herbacianego. Pozyskiwany jest on tak, jak i inne olejki metodą destylacji parowej z liści rośliny *Melaleuca alternifolia* z rodziny mirtowatych *Myrtaceae*. Przez wiele tysięcy lat australijscy Aborygeni wykorzystywali liście drzewa herbacianego do leczenia ropnych schorzeń skóry. Wykazywały one działanie przeciwbakteryjne oraz przeciwgrzybicze. Pierwsze badania, przeprowadzane na tej substancji, pochodzą z lat dwudziestych, kiedy to opublikowano wyniki, które potwierdzały wcześniej wymieniane działania tego olejku (Penfold i Grant 1923).

W skład olejku z drzewa herbacianego wchodzi wiele substancji czynnych, wśród których najważniejszymi są terpinen-4-ol i linanol. Wykazują one działanie przeciwgrzybicze. Terpinen-4-ol wykazuje dodatkowo działanie przeciwbakteryjne (Garbusińska 2010). Obecny w olejku herbacianym  $\alpha$ -pinen,  $\alpha$ -terpinen oraz limonen odpowiedzialne są za jego właściwości przeciwtwardzikowe, przeciwwirusowe oraz przeciwbakteryjne.

Zawartość substancji czynnych obecnych w olejku zależy od długości czasu destylacji surowca. Destylacja 30-minutowa umożliwiła uzyskanie olejku o dużej zawartości terpinen-4-olu. Ważne jest, aby ograniczyć dostęp światła słonecznego podczas przechowywania olejku, ponieważ może dojść do jego starzenia się – substancje czynne ulegają wówczas utlenieniu i olejek ciemnieje. Nierozcieńczony olejek nie powinien być stosowany na skórę nie dłużej niż 2 dni, ponieważ w trakcie przechowywania wzrasta zawartość p-cymenu, a ilość terpinen-4-olu maleje.

W leczeniu olejkiem eterycznym wykorzystuje się przede wszystkim jego lipofilowy charakter, który pozwala na dobrą penetrację w głąb skóry (Kędzia i in. 2000). Właściwość ta sprawia, że olejek ten jest cenionym preparatem w terapii owrzodzeń cukrzycowych, w leczeniu trądziku, łuszczyicy czy grzybicy stóp. Udowodnione zostały również jego właściwości uspokajające. Olejek ten jest składnikiem wielu kosmetyków, gdyż chroni je przed rozwojem *Escherichia coli* oraz pałeczek z gatunku *Pseudomonas aeruginosa*. Wykazano, że jest skutecznym preparatem w leczeniu *Staphylococcus epidermidis* w stężeniu 0,6 – 30 mg/ml (Wyszkowska-Kolatko i in. 2015).

Istnieje wiele różnych sposobów wykorzystania tego olejku, między innymi do kąpieli (maksymalnie 5 kropli), na skórę trądzikową (rozcieńczony wodą), w formie płynu do płukania jamy ustnej oraz do inhalacji i aromatyzacji powietrza. W każdym przypadku zwalcza patogeny chorobotwórcze dla układu oddechowego i skóry.

Stosowanie tego olejku u dzieci poniżej 6 roku życia jest przeciwwskazane (Kędzia i in. 2000). Olejek ten jest preparatem do użytku zewnętrznego.

#### **4. Podsumowanie**

Substancje pochodzenia roślinnego stanowią bardzo często formę wspomaganie leczenia farmakologicznego lub w celach profilaktycznych. Duża popularność tych substancji jest związana z faktem, że przy odpowiednim dawkowaniu środki roślinne rzadko przejawiają efekty uboczne i można stosować je przez długi czas. Rośliny stosowane w dolegliwościach dermatologicznych posiadają długoletnią tradycję. Forma stosowania takich preparatów jest dostosowana do potrzeb pacjenta, na rynku można znaleźć: plastry, olejki eteryczne, zasyпки, okłady czy wiele innych. Każda z form zawiera substancje biologicznie czynne, wyizolowane z różnych gatunków roślin (dostosowanych do typu schorzenia z jakim boryka się pacjent). Substancje lecznicze pochodzenia roślinnego wykazują szerokie spektrum działania: od przeciwdrobnoustrojowego, poprzez przeciwzapalne, aż do regulującego stężenie hormonów w ludzkim organizmie. Wśród roślin, które znalazły zastosowanie w schorzeniach dermatologicznych możemy wyróżnić: rośliny z rodzaju *Agawa*, posiadające właściwości przeciwzapalne (dzięki obecności saponin steroidowych), przeciwochrząstkowe i cytotoksyczne. Podobne działanie wykazuje wrąkotka azjatycka, poza tym roślina jest chętnie wykorzystywana w kosmetologii ze względu na działanie antycellulitowe oraz przeciwutleniające co jest ważne w walce z fotostarzeniem skóry. Aloes pełni istotną funkcję w regeneracji skóry. Zarówno aloes, jak i olejek eteryczny z drzewa herbacianego wykazują istotne działanie antybakteryjne. Badania nad nowymi substancjami terapeutycznymi pochodzenia roślinnego są bardzo ważne, bowiem wykorzystanie tych substancji niesie ogromne nadzieje dla współczesnej medycyny, farmacji i kosmetologii.

#### **5. Literatura**

- Anguiano-Sevilla L, Alugo-Cervantes L, Ordaz-Pichardo C, et al. (2018) Apoptosis Induction of Agave lechuguilla Torrey Extract on Human Lung Adenocarcinoma Cells (SK-LU-1). *International Journal Molecular Science* 19(12): 3765.
- Bylka W, Znajdek-Awizeń P, Studzińska-Sroka, i in. (2013) Centella asiatica in cosmetology. *Postępy Dermatol Alergol* 30(1): 46–49.
- Carson, Christine & Hammer, Katherine & Riley, T.V. (2006) Melaleuca alternifolia (Tea Tree) Oil: A Review of Antimicrobial and Other Medicinal Properties. *Clinical microbiology reviews* 19: 50-62.
- Cieślak E, Turcza K (2015) Właściwości prozdrowotne aloesu zwyczajnego Aloe vera L. Webb. (*Aloe barbadensis* Mill.). *Postępy Fitoterapii* 16(2): 117-124.
- Enshaieh S, Jooya A, Siadat H i in. (2007) The efficacy of 5% topical tea tree oil gel in mild to moderate acne vulgaris: A randomized, double-blind placebo controlled study. *Indian Journal of Dermatology and Venereology Leprol* 73: 22-25.
- Garbusińska A, Mertas A, Król W (2015) Przegląd badań in vitro oceniających aktywność przeciwdrobnoustrojową olejku z drzewa herbacianego. Cz.I. *Postępy Fitoterapii* 2: 85-96.
- Gohil K J, Patel J A, Gajjar A K (2010) Pharmacological Review on Centella asiatica: A Potential Herbal Cure-all. *Indian Journal Pharmaceutical Science* 72(5): 546–556.
- Grys A i in. (2011) Rośliny zielarskie w leczeniu chorób skóry – bezpieczeństwo i zastosowanie. *Postępy Fototerapii* 3: 191 – 196.
- Kanlayavattanukul M, Lourith N (2011) Therapeutic agents and herbs in topical application for acne treatment. *International Journal Cosmetic Science* 33: 289-297.
- Kędzia B, Alkiewicz J, Han S (2000) Znaczenie olejku z drzewa herbacianego w fitoterapii. Cz. I. Skład olejku i jego właściwości biologiczne. *Postępy Fitoterapii* 2: 36-40.

- Klimowicz A, Zielonka J, Turek M, Nowak A (2015) Substancje pochodzenia naturalnego stosowane w terapii cellulitu. *Postępy Fitoterapii* (16)9: 96-101.
- Król D (2010) Wąkrota azjatycka (*Centella asiatica* L.) – właściwości lecznicze. *Postępy Fitoterapii* 2: 101-105
- Lutomski J, Alkiewicz J. *Leki roślinne w profilaktyce i terapii*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Wydanie II, Warszawa 1993: 100-113.
- Parus A. (2013) Właściwości farmakologiczne saponin. *Postępy Fitoterapii* 3: 200-204.
- Pazyar N, Yaghoobi R, Bagherani N i in. (2013) A review of applications of tea tree oil in dermatology. *International Journal of Dermatology* 52: 784-790.
- Ratz-Łyko A, Arct J (2015) Kosmetyczne i dermatologiczne właściwości *Centella asiatica*. *Polish Journal of Cosmetology* 18(1): 25-30.
- Ratz-Łyko A, Arct J, Pytkowska K (2016) Moisturizing and Antiinflammatory Properties of Cosmetic Formulations Containing *Centella asiatica* Extract. *Indian Journal of Pharmacological Science* 78(1): 27–33.
- Różański H, Zioła wzmagające odporność organizmu na infekcje.  
<http://espz.pl/materialy/immunostymulantia.pdf> 2-4.
- Teplicki E, Ma Q, Zarei M (2018) The Effects of Aloe vera on Wound Healing in Cell Proliferation, Migration, and Viability. *Wounds* 30(9): 263–268.
- Tariq H, Zia M, ul-Haq I (2019) Antioxidant, Antimicrobial, Cytotoxic, and Protein Kinase Inhibition Potential in Aloe vera L. *Biomedical Research* 2019: 6478187.

## 17. Apiterapia – przegląd literaturowy

Apitherapy - literature review

Anna Ploch-Jankowska, Danuta Pentak

Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach,  
Jedności 8, 41-200 Sosnowiec

Opiekun naukowy: dr hab. n. farm. Danuta Pentak

Anna Ploch-Jankowska: aniaploch@op.pl

Słowa kluczowe: produkty pszczele, skład chemiczny, właściwości lecznicze

### Streszczenie

Produkty pszczele ze względu na bogate walory zdrowotne cieszą się coraz większym zainteresowaniem wśród społeczeństwa. Metoda leczenia, jaką jest apiterapia umożliwia stosowanie produktów pszczelich takich jak miód, propolis, mleczko, pyłek, jad i wosk pszczeli zarówno w profilaktyce zdrowotnej, jak również w leczeniu rozmaitych schorzeń. Terapia ta wymaga dłuższego czasu stosowania w porównaniu z leczeniem farmakologicznym, lecz działa korzystnie na cały organizm człowieka. Produkty pszczele mogą być stosowane samodzielnie lub wspomagać podstawową terapię farmakologiczną.

### 1. Wstęp

Apiterapia - to sposób leczenia z wykorzystaniem produktów pszczelich takich jak miód, pyłek pszczeli, wosk pszczeli, propolis, mleczko pszczele oraz jad pszczeli. Apiterapia była stosowana już w czasach starożytnych. Już w 2500 roku p.n.e. Starożytni Egipcjanie wykorzystywali miód w wielu lekach. Miód stosowano na otwarte rany cięte, oparzenia, czy też owrzodzenia w celu ich wysuszenia. Miód pełnił wówczas funkcję bariery, która zapobiegała dalszej infekcji i wspomagała proces gojenia ran. Ponadto dzięki obecności wysokiej zawartości cukru i kwaśnemu pH działa przeciwwzapalnie, zapobiega rozwojowi bakterii, przyspiesza gojenie się ran oraz zapobiega bliznowaceniu. Obecnie apiterapia stosowana jest w leczeniu stwardnienia rozsianego, zapalenia stawów, leczeniu ran, terapii przeciwbólowej, w leczeniu dny moczanowej, półpaśca, oparzeń, w leczeniu zapaleń ścięgien, a także w leczeniu różnego rodzaju infekcji bakteryjnych i wirusowych. Słowa Hipokratesa sprzed przeszło 2400 lat „Lepiej zapobiegać, niż leczyć” są mottem filozofii leczenia, jaką jest apiterapia. Głównym jej założeniem jest zapobieganie chorobom, ponieważ jest ono dużo łatwiejsze niż ich leczenie. Produkty Ponadto pochodzenia pszczelego są bogate w składniki odżywcze oraz posiadają substancje czynne, które chronią organizm człowieka przed ok. 500 chorobami.

W niniejszej pracy przedstawione zostały produkty pszczele takie jak pyłek pszczeli, wosk pszczeli, propolis i mleczko pszczele, które, pomimo iż wykazują zbawienne właściwości lecznicze nie są tak popularne jak miód.

### 2. Pyłek pszczeli

Męskie komórki rozrodcze (odnoże pyłkowe) wyprodukowane przez kwiaty, które następnie zbierane są przez pszczoły robotnice zwane są pyłkiem pszczelim. Pszczoły po zebraniu pyłku mieszają go z własnymi enzymami trawiennymi, przez co wyglądem przypomina różnobarwne granulki. W jednej granulce zawartych jest od stu tysięcy do nawet pięciu milionów ziaren pyłku. Pyłek pszczeli jest niedocenianym naturalnym produktem wytworzonym przez pszczoły (Kędzia 2008). Wzbogaca dietę w naturalne witaminy, minerały oraz związki biologicznie aktywne, a ponadto wykazuje działanie przeciwwzapalne, przeciwbólowe, przeciwbakteryjne oraz przeciwgrzybicze (Kędzia 2008; Komosinska – Vassev i in. 2015).

Pyłek pszczeli jest bogatym w substancje biologicznie aktywne produktem naturalnym (Iannuzzi 1993). W swoim składzie zawiera ponad 250 różnych substancji (Kędzia 2008). Skład pyłku (zawartość i ilość) jest uzależniony przede wszystkim od gatunku rośliny, z jakiej został



zaczepnięty, rodzaju gleby, z jakiej roślina pochodzi, strefy klimatycznej, a także pory roku, w jakiej został zebrany (Kędzia 2008; Kędzia i Hołderna – Kędzia 2012; Nogueira i in. 2012; Paradowska i in. 2014). Badania naukowe potwierdziły, iż pyłek pszczele zawiera w swoim składzie 33,7% cukrów. Wśród nich wyróżniamy cukry redukujące (fruktoza, glukoza, maltoza i turanoza), cukry nieredukujące (sacharoza, trehaloza) oraz polisacharydy (skrobia, dekstryny, pollenina, celuloza) (Kędzia 2008). Węglowodany stanowią główne źródło energii w organizmie człowieka. W skład pyłku wchodzi również białko, które stanowi 23,9% składu – albumina, globulina, glutelina, prolamina, enzymy itp. oraz aminokwasy, ok. 17,6% wśród których wyróżniamy treoninę, kwas glutaminowy, kwas asparaginowy, alaninę, argininę, cystynę, fenyloalaninę, glicynę, histydynę, izoleucynę, leucynę, lizynę, metioninę, prolinę, serynę, tryptofan, tyrozynę i walinę (Kędzia 2008). Aminokwasy zawarte w pyłku pszczelim muszą być dostarczane wraz z pożywieniem, ponieważ organizm nie wykazuje zdolności do ich produkcji. Są one niezbędne do prawidłowego funkcjonowania całego organizmu człowieka, ponieważ biorą udział w produkcji hormonów, enzymów i przeciwciał. Natomiast białka w tym albuminy utrzymują prawidłowe ciśnienie osmotyczne krwi, biorą udział w transporcie związków biologicznie czynnych. Globuliny wchodzi w skład komórek tworzących przeciwciała (Kędzia i Hołderna – Kędzia 2012; Kurek – Górecka i in. 2017). W odnóżach pyłkowych zawarte są także lipidy, które stanowią 5,4% całkowitej masy pyłku, w tym fosfolipidy (1,3%) i fitosterole (1,1%). Poddając analizie pyłek pszczele pochodzący z Polski zaobserwowano, iż oprócz fosfolipidów i fitosteroli w skład pyłku wchodzi kwasy tłuszczowe nasycone i nienasycone. Wśród kwasów nasyconych największe znaczenie odgrywa kwas palmitynowy stanowiący 27,2% ogólne wartości wszystkich lipidów. Ponadto można wyróżnić kwas stearynowy (1,6%), kwas mistynowy (0,7%), kwas lignocerynowy (0,7%), kwas arachidowy (0,8%) oraz kwas behenowy (0,4%). Do grupy kwasów nienasyconych należą kwasy wielonienasycone alfa linolenowy i linolowy stanowiące 13% wszystkich lipidów oraz kwasy jednonienasycone, których reprezentantem jest kwas oleinowy (4,6%) (Szczęsna 2006). Kwasy tłuszczowe zawarte w pyłku pszczelim są ważnym składnikiem codziennej diety. Przyczyniają się do prawidłowego rozwoju i wzrostu dzieci oraz młodzieży, zapobiegają bądź łagodzą przebieg miażdżycy, chronią wątrobę przed stłuszczeniem oraz zmniejszają insulinoodporność (Różalski 2006). Odnóża pyłkowe są również bogate w błonnik, który jest odpowiedzialny za prawidłowe funkcjonowanie układu pokarmowego (Kędzia 2008). W skład pyłku pszczelego wchodzi również kwasy: nukleinowy w tym kwas deoksyrybonukleinowy, kwas rybonukleinowy oraz nukleoproteiny będące materiałem genetycznym komórek organizmu człowieka (Kędzia 2008). Ponadto wyróżnia się także enzymy pochodzenia roślinnego oraz enzymy pochodzące ze śliny pszczoł (alfa amylaza, beta amylazy, inulaza, celulaza, inwertaza, lipaza, fosfolipaza, proteaza i peptydaza, hydrolaza, izomeraza, oksydoreduktaza, liaza, transferaza oraz fitaza alkaliczna) (Kędzia 2008). Obecność enzymów ułatwia rozkład substancji pokarmowych, przez co łatwiej się wchłaniają w organizmie (Kędzia 2008). Pyłek pszczele bogaty jest również w substancje fenolowe takie jak leukoantocyjany, kwasy fenolowe, katechinę, flawonoidy, związki triterpenowe, alkaloidy pirolizydynowe i kanabinoide (Kędzia 2008; Paradowska i in. 2014). Związki fenolowe stanowią 1,2% składników pyłku (Kędzia 2008). Dzięki właściwościom antyoksydacyjnym mogą zapobiegać wystąpieniu chorób nowotworowych. Ponadto zapobiegają lub łagodzą przebieg chorób wieńcowych i miażdżycy, poprawiają krążenie krwi, a także wzmacniają ściany naczyń krwionośnych (Kurek – Górecka i in. 2017; Różalski 2006). Ważnym elementem składowym pyłku pszczelego są witaminy. Stanowią one 0,2% składników pyłku. Wśród nich można wyróżnić witaminy rozpuszczalne w wodzie oraz rozpuszczalne w tłuszczach. Do pierwszej grupy zalicza się inozytol (wit. B<sub>8</sub>), kwas askorbinowy (wit. C), niacynę (wit. B<sub>3</sub>), kwas pantotenowy (wit. B<sub>5</sub>), ryboflawinę (wit. B<sub>2</sub>), tiaminę (wit. B<sub>1</sub>), pirydoksynę (wit. B<sub>6</sub>), kwas foliowy (wit. B<sub>9</sub>), biotynę (wit. B<sub>7</sub>) oraz śladowe ilości cyjanokobalaminy (wit. B<sub>12</sub>). W drugiej grupie wyróżnia się tokoferol (wit. E), karotenoidy (prekursory wit. A) oraz kalcyferol (Kędzia 2008). Kompleks witamin obecny w pyłku pszczelim pomaga w utrzymaniu prawidłowego funkcjonowania całego organizmu. Wpływa na pracę układu nerwowego, układu krążenia, układu odpornościowego. Ponadto wpływa korzystnie na prawidłowe funkcjonowanie układu pokarmowego (Nogueira i in. 2012). Prócz witamin pyłek pszczele jest bogatym źródłem biopierwiastków (makro- i mikroelementy). W skład makroelementów wchodzi fosfor, potas, wapń,

magnez i sód. Natomiast wśród mikroelementów wyróżnia się żelazo, mangan, cynk, miedź, nikiel oraz kobalt. Zaś w śladowych ilościach występują rubid, cez, beryl, stront, bar, skand, tytan, cyrkon, wanad, chrom, molibden, srebro, kadm, bor, glin, gal, krzem, cyna, ołów, arsen, selen, brom, cer, uran (Kędzia 2008). Składniki mineralne pełnią bardzo ważne funkcje w organizmie człowieka m.in. są odpowiedzialne za utrzymanie równowagi kwasowo-zasadowej w gospodarce wodno-elektrolitycznej organizmu człowieka, za prawidłowe działanie układu mięśniowego oraz nerwowego itp. (Kędzia 2008; Kędzia i Hołderna – Kędzia 2012).

Pyłek pszczeli jest niezwykle cennym produktem roślinnym. Dzięki bogatemu składowi zapewnia on prawidłowe funkcjonowanie organizmu. Wykazuje działanie przeciwbólowe, przeciwzapalne, przeciwbakteryjne oraz przeciwgrzybicze. Dodatkowo działa przeciwniażdżycowo, obniża ciśnienie krwi, działa hipoglikemicznie i przeciwnowotworowo. Pyłek pszczeli można z powodzeniem wykorzystywać w trakcie zwiększonej intensywności pracy umysłowej i fizycznej, stanowi także doskonałe uzupełnienie diety wegetariańskiej, diety u osób starszych i dzieci borykających się z brakiem apetytu.

### 3. Mleczko pszczele

Mleczko pszczele jest to wydzielina gruczołów gardzieliowych pszczół robotnic w postaci substancji płynnej o konsystencji śmietany (Bąk i Wilde 2002). Jest to produkt naturalny niezwykle bogaty w substancje aktywne. Mleczko pszczele znane jest już od wieków, jednak dopiero XX wiek stał się przełomowy. Odkryto wówczas dobroczynny wpływ mleczka na organizm człowieka. Liczne badania naukowe potwierdziły niejednorodny skład chemiczny mleczka. Stwierdzono, że jest on zależny od wielu czynników m.in. czy został wyprodukowany przez larwy pszczele, trutnie lub inne matki pszczele. Wiek larwy także wpływa na skład oraz ilość, wartości odżywcze i lecznicze mleczka pszczelego.

W ostatnich latach dzięki zastosowaniu zaawansowanych technologii otrzymano szczegółową analizę chemiczną mleczka pszczelego. W jego skład wchodzi 30-43% suchej masy oraz 57-70% wody. Sucha masa to głównie białko (17-45%), węglowodany (18-52%), lipidy (3,5-19%) oraz inne związki organiczne, minerały i witaminy (2-3%) (Bąk i Wilde 2002). Białko mleczka pszczelego zbudowane jest z 29 aminokwasów egzogennych, wśród których największe znaczenie odgrywa kwas asparaginowy oraz kwas glutaminowy. Ponad 10 spośród wszystkich 29 aminokwasów występuje w stanie wolnym np. prolina, czy lizyna. Dzięki temu lepiej są przyswajane przez organizm człowieka. Dodatkowo 40% białka to albuminy, natomiast 60% globuliny. Analiza danych mleczka pszczelego potwierdziła obecność substancji biologicznie aktywnych takich jak enzymy (proteinyazy, fosfataza kwasna, oksydaza glukozowa, amylaza, katalaza, cholinoesteraza, inwertaza) i hormony (neurohormon acetylocholino). Wśród węglowodanów 90% cukrów to cukry redukujące (glukoza, fruktoza). Pozostałe 10% zajmują sacharoza, maltoza, trehaloza, melibioza, ryboza, gencjobioza, erloza). W przypadku lipidów charakterystycznym związkiem organicznym obecnym w mleczku pszczelim jest kwas 10-hydroksy-2-decenowy, który stanowi 66% wszystkich kwasów tłuszczowych. Poza węglowodanami, białkami i lipidami, mleczko pszczele jest bogatym źródłem mikro- i makroelementów oraz witamin. Wśród makroelementów wyróżnia się potas, fosfor, sód, wapń, siarka. Do mikroelementów należą cynk, żelazo, miedź i mangan. Natomiast wśród witamin wyróżnia się kwas pantotenowy, kwas nikotynowy, witaminy H, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> oraz kwas foliowy (Bąk i Wilde 2002; Kędzia i Hołderna – Kędzia 1999).

Mleczko pszczele znane jest już od dawna, ponieważ jest to produkt należący do grupy substancji odżywczych, dobrze przyswajalnych przez organizm. Mleczko pszczele wykazuje zbawienne właściwości lecznicze. Wpływa pozytywnie m.in. na układ pokarmowy poprzez usprawnienie przemiany materii, na układ krwionośny zwiększając liczbę oraz objętość czerwonych krwinek, ilość żelaza i poziom hemoglobiny we krwi. Mleczko pszczele normuje ciśnienie tętnicze krwi. Dzięki obecności neurohormonu acetylocholino przyczynia się do obniżania ciśnienia krwi, wpływa także na wzrost poziomu wydzielania adrenaliny w organizmie, przez co dochodzi do podwyższenia ciśnienia tętniczego. Ponadto mleczko pszczele wykazuje działanie przeciwniażdżycowe, obniża poziom złego cholesterolu, obniża poziom cukru we krwi, wpływa na regenerację mięśnia sercowego po zawale, przyspiesza gojenie ran i oparzeń oraz zespajanie się

złamanych kości. Mleczko pszczele wykazuje także działanie bakteriostatyczne, bakteriobójcze (w zależności od stężenia w zawiesinie wodnej), hamuje rozwój grzybów, pierwotniaków, pleśni i drożdżaków oraz zwiększa odporność na zakażenia wirusowe (Bąk i Wilde 2002; Hołderna – Kędzia 1999).

Mleczko pszczele dzięki temu, iż jest bogate w substancje biologicznie aktywne wykazuje szerokie zastosowanie w profilaktyce i leczeniu wielu chorób, często wykorzystywane jest także w dietetyce. Mleczko pszczele może być stosowane samodzielnie lub w przypadku wystąpienia ciężkich schorzeń równoległe z leczeniem farmakologicznym.

#### **4. Wosk pszczeli**

Wosk pszczeli jest to naturalny lipid wytwarzany i wydzielany w płynnej postaci przez gruczoły woskowe pszczoły miodnej. W pierwszym etapie wosk występujący w postaci bezbarwnej i przezroczystej cieczy. Następnie poprzez kontakt z atmosferą staje się półstały, tworząc lekko białe łuski woskowe. Tak wytworzona substancja staje się materiałem budulcowym do formowania komórek plastrów (Goik i in. 2016). Materiałem, który jest wykorzystywany przez pszczoły do wytworzenia wosku są węglowodany pochodzące z miodu m.in. fruktoza, glukoza oraz sacharoza.

Wosk pszczeli występujący naturalnie w przyrodzie podobnie jak mleczko pszczele z punktu widzenia chemicznego jest substancją niejednorodną. Woski są to estry wyższych kwasów tłuszczowych i długołańcuchowych alkoholi monohydroksylowych. W przypadku wosku pszczelego jest to wieloskładnikowa mieszanina estrów kwasów i alkoholi. Ponadto wosk pszczeli zawiera także wolne cząsteczki kwasów tłuszczowych, alkoholi oraz węglowodorów. Badania naukowe potwierdzają obecność około 300 różnych substancji w składzie wosku pszczelego (Goik i in. 2016). Udział estrów m.in. estrów kwasu palmitynowego i cerotynowego oraz alkoholi np. alkoholu miricylowego i cerylowego wynosi ponad 60% całości, z czego monoestry stanowią 35%, diestry 14%, triestry 3%, hydroksymonoestry 4%, hydroksypoliestry 8% (Serra–Bonvehia i Orantes–Bermejo 2012). Wosk pszczeli jest także bogatym źródłem innych związków takich jak węglowodory (14%), wolne kwasy tłuszczowe (13%), wolne cząsteczki alkoholi (1%), flawonoidy i karotenoidy oraz białka, które są dodawane przez pszczoły miodne (Goik i in. 2016).

Cenne właściwości wosku pszczelego znane były już w czasach starożytnych. Wosku używano m.in. do mumifikacji zwłok, wyrobu świec, czy też budowy łodzi i środków wiążących do farb. W czasach średniowiecza wosk pszczeli był tzw. walutą płatniczą. Dzięki swoim właściwościom wykorzystywany jest w różnych gałęziach przemysłu (np. w przemyśle kosmetycznym, farmaceutycznym, włókienniczym, farbiarskim, w stomatologii, w przemyśle żywnościowym, w sztuce, ale przede wszystkim w pszczelarstwie) (Goik i in. 2016). Głównym zastosowaniem wosku pszczelego jest produkcja węzy pszczelej. Węza pszczela jest to używany w pszczelarstwie szablon umieszczony w ramce z wytłoczonymi kształtami komórek plastra pszczelego. Przemysł kosmetyczny i farmaceutyczny zużywa 50-60% wyprodukowanego wosku pszczelego (Goik i in. 2016). W kosmetyce dzięki swoim unikalnym właściwościom wykorzystywany jest, jako naturalny surowiec bazowy w różnych preparatach. Wosk pszczeli nie wywołuje alergii, po nałożeniu na skórę pozostawia ochronny film, działa wygładzająco na naskórek, przyspiesza jego regenerację, wykazuje działanie przeciwzapalne, antybiotyczne i antibakteryjne. W produkcji kosmetyków wpływa na wygląd i konsystencję kremów, balsamów i lotionów, stosowany jest, jako środek zagęszczający oraz pomaga w uzyskaniu trwałych emulsji (Goik i in. 2016). Wosk pszczeli wykorzystywany jest także w farmacji. Dodawany jest głównie do preparatów dermatologicznych (maści, kremy) zapobiegających rozwojowi łuszczyca, łupieżu, czy w przypadku wystąpienia różnego rodzaju egzem. Preparaty z woskiem korzystnie wpływają na gojenie ran, owrzodzeń, ropienia, świerzbu i czyraków. Łagodzą oparzenia słoneczne oraz są niezastąpione w leczeniu grzybicy, czy trądziku. Ponadto wosk pszczeli służy także do produkcji świec. Naturalne świece nie tylko pięknie pachną miodem, ale także wpływają korzystnie na nasze zdrowie, a w szczególności na układ oddechowy.

#### **5. Propolis**

Propolis (kit pszczeli) jest to mieszanina wydzielin pszczół oraz substancji balsamicznych wosków pokrywających pączki i młode pędy drzew, krzewów oraz roślin zielonych. W przyrodzie

służy, jako materiał uszczelniający szpary gniazd pszczeleli w ulu lub w naturalnej barci chroniąc przed wtargnięciem wszelkich drobnoustrojów. Propolis wykorzystuje się także do przytwierdzenia plastrów miodu do ścianek ula, pełni również funkcję dezynfekującą (Pietrusa i Derbisz 2015).

Skład chemiczny propolisu znany jest już od dawna. Badania naukowe potwierdziły, iż w zależności od warunków klimatycznych oraz gatunku roślin, z jakich został pozyskany skład propolisu może się nieznacznie różnić (Tomaszewska 1976). Kit pszczeleli zbudowany jest głównie z wosków, balsamów, żywic, olejków eterycznych i pyłków kwiatowych (Tomaszewska 1976). Poddając głębszej analizie skład chemiczny propolisu stwierdzono, iż zbudowany jest w około 50% substancji żywicznych, około 30% wosku pszczelego, 10% substancji lotnych, 5% pyłków kwiatowych i 5% domieszek mechanicznych. Kit pszczeleli bogaty jest także w kwasy aromatyczne (kwas kawowy, cynamonowy, ferulowy), estry kwasów aromatycznych (ester fenyletylowy kwasu kawowego) oraz flawonoidy (chryzyna, apigenina, galangina). Wszystkie te składniki wykazują szerokie spektrum właściwości biologicznych (Pietrusa i Derbisz 2015).

Właściwości lecznicze propolisu znane są od wieków. Wykorzystywany jest w medycynie ludowej w postaci wyciągów alkoholowych. Dziś w czasach narastającego zapotrzebowania na nowe leki o charakterze przeciwbakteryjnym oraz przeciwwirusowym, coraz częściej docenia się po naturalne związki lecznicze takie jak kit pszczeleli (Tomaszewska 1976).

Przeprowadzone badania naukowe donoszą, iż propolis wykazuje aktywność farmakologiczną. Ze względu na swoje właściwości przeciwbakteryjne działa zarówno na bakterie Gram dodatnie, jak i Gram ujemne, w tym także bakterie odporne na chemioterapeutyki. Poza właściwościami przeciwbakteryjnymi propolis wykazuje także właściwości przeciwgrzybicze (grzybobójcze i grzybobostacyjne) wykorzystywane w szczególności w ginekologii oraz przeciwwirusowe wobec wirusów HSV-1, HSV-2, VSV, Coxsackie i HIV (Pietrusa i Derbisz 2015). Dzięki wysokiej aktywności antyoksydacyjnej i przeciwzapalnej kit pszczeleli wykazuje działanie nefroprotektoryjne. Badania naukowe potwierdziły, iż propolis jest skutecznym produktem stosowanym w leczeniu męskiej niepłodności. Ponadto dzięki obecności estru kwasu kawowego i ferulowego, chryzyny, artepiliny C, galanginy oraz kardanolu w składzie propolisu wpływa on na hamowanie inicjacji i progresji onkogenezy przez co może być z powodzeniem stosowany w terapii procesów nowotworowych m.in. raka pęcherza moczowego, gruczołu krokowego, raka nerki (Pietrusa i Derbisz 2015). Dodatkowo kit pszczeleli dzięki kompleksowym właściwościom bakteriobójczym, przeciwwirusowym, przeciwgrzybiczym, przeciwpierwotniakowym, miejscowo znieczulającym, przeciwzapalnym i regeneracyjnym wykorzystywany jest w leczeniu m.in.: stanów zapalnych górnych dróg oddechowych i ucha środkowego, w stanach zapalnych jamy ustnej, w leczeniu aft, pleśniawek, opryszczki wargowej, w leczeniu oparzeń i trudno gojących się ran. Ponadto może być z powodzeniem wykorzystywany w leczeniu choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy, chorób reumatycznych, czy też przy nawracających się zapaleniach zatok.

## 6. Wnioski

Apiterapia, jako metoda lecznicza z użyciem produktów pszczeleli znana jest od czasów starożytnych. Stosowana jest do dnia dzisiejszego w medycynie tradycyjnej i ludowej. Produkty pszczele mogą być stosowane zarówno profilaktycznie, jak i samodzielnie lub kompleksowo z innymi produktami farmaceutycznymi na różne schorzenia. Mleczko pszczele wykorzystywane jest, jako produkt wspierający odporność organizmu. W celu zwiększenia energii i wytrzymałości organizmu człowieka najczęściej wykorzystywane jest mleczko i pyłek pszczeleli. Propolis natomiast odpowiedzialny jest za utrzymanie dobrego stanu zdrowia. Jedynym produktem pszczeleli, przedstawionym w niniejszej pracy, który stosuje się wyłącznie zewnętrznie jest wosk pszczeleli. Wykorzystywany jest z powodzeniem w różnego rodzaju produktach dermatologicznych.

Głównym problemem związanym z wykorzystaniem i standaryzacją w celach leczniczych produktów pochodzenia pszczelego jest ich zmienny skład, zależny od gatunku roślin z których pochodzą, warunków środowiskowych, położenia geograficznego, pory roku oraz metod ich przetwarzania (Kurek–Górecka i in. 2013). Pomimo tego produkty te niezależnie od składu wykazują podobne właściwości antybakteryjne, przeciwzapalne, przeciwwirusowe, przeciwgrzybicze, immunomodulujące, antyoksydacyjne i przeciwnowotworowe (Mirshafiey 2007).

Praca zrealizowana w ramach umowy o realizację pracy naukowo-badawczej przez doktoranta nr KNW-2-040/D/8/N.

## **7. Literatura**

- Bąk B, Wilde J (2002) Mleczko pszczele jako produkt dietetyczny i leczniczy. *Biuletyn Naukowy* 18: 201–214.
- Goik U, Goik T, Załęska I (2016) Właściwości wosku pszczelego i jego zastosowanie w kosmetyce i kosmetologii. *Kosmetologia Estetyczna* 6(5): 617–622.
- Kędzia B (2008) Skład chemiczny i adaptogenne działanie pszczelego pyłku kwiatowego. Cz. I. Skład chemiczny. *Postępy fitoterapii* 1: 47–58.
- Kędzia B, Hołderna – Kędzia E (1999) Mleczko pszczele, Produkty pszczele w profilaktyce i lecznictwie. Wydawnictwo Duszpasterstwa Rolników, Włocławek: 71–86.
- Kędzia B, Hołderna – Kędzia E (2012) Nowe badania nad biologicznymi właściwościami pyłku kwiatowego. *Postępy Fitoterapii* 1: 48–54.
- Komosinska – Vassev K, Olczyk P, Kaźmierczak J, Mencner Ł, Olczyk K (2015) Bee Pollen: Chemical Composition and Therapeutic Application. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*.
- Kurek – Górecka A, Rzepecka – Stojko A, Górecki M, Stojko J, Sosada M, Swierczek – Zieba G (2013) Structure and antioxidant activity of polyphenols derived from propolis. *Molecules* 19(1): 78–101.
- Kurek – Górecka A, Balwierz R, Dzierżewicz Z (2017) Dietetyczne aspekty zastosowania pyłku pszczelego. *Bromatologia i Chemia Toksykologiczna* 3:191–200.
- Iannuzzi J (1993) Pollen: food for honey bee - and man? Part I. *The American Bee Journal* 133: 557.
- Mirshafiey A (2007) Venom therapy in multiple sclerosis. *Neuropharmacology* 53(3): 353–361.
- Nogueira C, Iglesias A, Feás X, Estevinho LM (2012) Commercial bee pollen with different geographical origins: A comprehensive approach. *International Journal of Molecular Sciences* 13(9): 11173–11187.
- Paradowska K, Zielińska A, Krawiec N (2014) Skład i właściwości antyoksydacyjne barwnych frakcji wyodrębnionych z pszczelego pyłku kwiatowego. *Postępy Fitoterapii* 4: 209–215.
- Pietrusa A, Derbisz K (2015) Produkty pszczele, cz.1: Propolis. *Przegląd Urologiczny* 5(93): 1–4.
- Różalski H (2006) Fitoterapie dolegliwości okresu przekwitania. *Drug in Poland* 11: 87–104.
- Serra – Bonvehia J, Orantes – Bermejo FJ (2012) Detection of adulterated commercial spanish beeswax. *Food Chemistry* 132: 642–648.
- Szczęśna T (2006) Long- chain fatty acids composition of honeybee – collected pollen. *Journal of Apicultural Science* 50(2): 65–79.
- Tomaszewska B (1976) Propolis, jego właściwości i zastosowanie. *Pszczelnicze Zeszyty Naukowe*, 235–241.

## **18. Cyklosporyna A – kontrolowana immunosupresja, czy niepożądana nefrotoksyczność?**

Cyclosporine A - controlled immunosuppression or undesirable nephrotoxicity?

Kacper Przykaza

Katedra Zjawisk Międzyfazowych, Instytut Nauk Chemicznych, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie, Plac Marii Curie-Skłodowskiej 3, 20-031 Lublin  
Opiekun naukowy: dr hab. Agnieszka Ewa Wiącek, prof. UMCS

Kacper Przykaza: przykaza.kacper@poczta.umcs.lublin.pl

Słowa kluczowe: cyklosporyna A, immunosupresja, nefrotoksyczność

### **Streszczenie**

Odkrycie i zastosowanie cyklosporyny A od momentu jej wprowadzenia do klinicznego zastosowania pod koniec lat 70. XX wieku odegrało znaczącą rolę w rozwoju medycyny transplantacyjnej oraz w leczeniu chorób o podłożu autoimmunologicznym. Niniejsza praca przeglądowa opisuje historię odkrycia, badanie struktury oraz wprowadzanie cyklosporyny A do powszechnego użycia ambulatoryjnego, a także porusza zagadnienie jej nefrotoksyczności i bezpośrednio związane z tym odkrycie mechanizmu blokowania szlaku kalcyneuryny. Od tego momentu zainteresowanie znalezieniem protokołów leczenia, które mają na celu zminimalizowanie, a nawet uniknięcie stosowania inhibitorów kalcyneuryny diametralnie wzrosło.

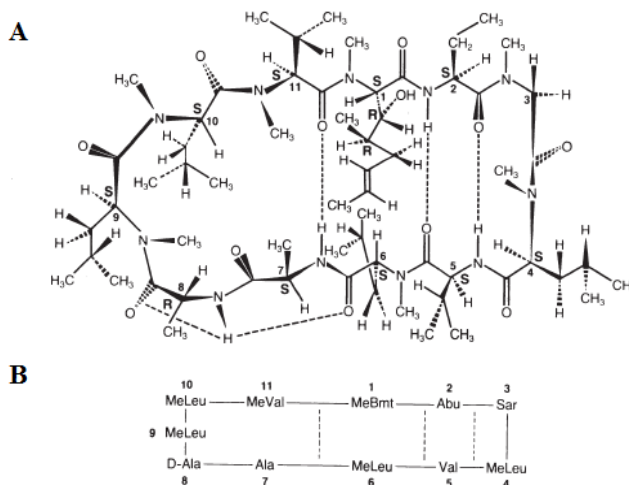
### **1. Wstęp**

Odkryta w laboratorium Sandoz w Szwajcarii w 1972 roku, cyklosporyna (CsA) zrewolucjonizowała medycynę transplantacyjną. Odkryta została przypadkowo, podczas poszukiwania nowych środków przeciwgrzybiczych. Pierwszą obserwację hamowania tworzenia przeciwciał i odpowiedzi immunologicznej przez CsA opisano już w roku odkrycia w 1976 (Harder i in. 1977). Proste systemy eksperymentalne wykazały, że ten metabolit grzybowy działał selektywnie na limfocyty, (głównie limfocyty T) i bardziej zauważalnie wpływał na fazę indukcyjną niż fazę proliferacyjną populacji komórek limfoidalnych. Te niezwykle właściwości CsA wygenerowały rozległe badania odnośnie powiązania struktury tego związku z jego aktywnością biologiczną oraz doprowadziły do szeroko zakrojonych prac badawczych nad sposobem działania tego leku immunosupresyjnego – były to swoiste początki badań nad kontrolowaną immunosupresją u ludzi. Postępy w zrozumieniu i analizie poszczególnych etapów odpowiedzi immunologicznej pozwoliły na znacznie bardziej szczegółowe badania w celu określenia konkretnego miejsca działania cyklosporyny. Badania prowadzono dla dostępnych, ogólnych systemów eksperymentalnych jak również izolowane badania dla poszczególnych szlaków metabolicznych i aktywacyjnych w komórce limfatycznej. Niestety nadal nie uzyskano spodziewanej odpowiedzi komórkowej na CsA, która pasowałaby do efektu wywoływanego w organizmach ssaków. Niemniej jednak intensywne prace badawcze nad cyklosporyną A trwały i mimo, iż te laboratoryjne nie dawały wielu odpowiedzi, to testy kliniczne przeprowadzane na ludziach przynosiły bardzo zadowalające efekty. Badania te wykazały specyficzność komórkową cyklosporyny, przypisując jej generowanie znacznej mniej efektów ubocznych niż inne środki immunosupresyjne stosowane w analogicznym czasie. Następnie w europejskim wielośrodkowym badaniu wykazano, że odsetek przyjętych przeszczepów w ciągu roku wynosi od 52% i 72% u biorców stosujących odpowiednio azatiopryny lub CsA w celu immunosupresji. Tak obiecujące wyniki pomogły doprowadzić do klinicznego zatwierdzenia stosowania CsA na początku lat 80-tych (Harder i in. 1983). Dzięki niskiemu wskaźnikowi ostrego odrzucenia i wzrostowi rocznej przeżywalności pacjentów cyklosporyna stała się podstawowym lekiem do immunologicznej supresji przy przeszczepach nerek i innych narządów stałych. Dane statystyczne opublikowane przez zespół Hariharana dotyczące przyjęcia przeszczepu u ponad 93 000 pacjentów w latach 1988–1996, ujawniły roczny wskaźnik przeżycia przeszczepu wynoszący odpowiednio 94% (Hariharan i in. 2000). Natomiast najnowsze dane z United Network for Organ

Sharing (UNOS) z lat 1998–2017 pokazują, że obecne roczne wskaźniki przeżywalności wynoszą odpowiednio 96,6 i 91,6% dla przyjęcia przeszczepu oraz przeżywalności.

## 2. Struktura i farmakologia cyklosporyny A

Strukturę cyklosporyny (Rys. 1A) ustalono na drodze degradacji chemicznej połączonej z rentgenowską analizą krystalograficzną jej pochodnej jodowej. Analiza ta nie tylko określiła sekwencję natywnego peptydu, ale także dała wgląd w jego budowę przestrzenną. Przypisania strukturalne i konformacyjne zostały później potwierdzone za pomocą rentgenowskiej analizy krystalograficznej i badań dwuwymiarowego jądrowego rezonansu magnetycznego (NMR) dla czystej cyklosporyny A.



**Rys. 1A.** - Wzór strukturalny cząsteczki cyklosporyny A, 1B - Schemat struktury cyklosporyny A z uwzględnieniem aminokwasów.

Cyklosporyna A (Rys. 1A) jest obojętnym, hydrofobowym, cyklicznym peptydem złożonym z jedenastu reszt aminokwasowych, z których każda ma konfigurację S naturalnych L-aminokwasów, z wyjątkiem D-alaniny w pozycji 8 oraz sarkozyny (N-metyloglicyny) w pozycji 3, które mają R- konfigurację. Siedem aminokwasów w pozycjach 1, 3, 4, 6, 9, 10 i 11 jest N-metylowanych, co ogranicza liczbę wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych. W trakcie badań nad określeniem składu i struktury CsA wyjątkowym okazał się aminokwas w pozycji 1 (Rys. 1B). Wszystkie inne aminokwasy były wtedy znanymi aminokwasami alifatycznymi i dość łatwo je scharakteryzowano stosując kwasową hydrolizę cyklosporyny. Nowy aminokwas w pozycji 1, początkowo określany był jako aminokwas C-9, składał się z 9 atomów węgla i ostatecznie został oznaczony jako (4R)-4 - [(E)-2-butenylo]-4, N-dimetylo-L-treonina (w skrócie MeBmt22). Nowy aminokwas posiadał cechy polarne N-metylo-L-treoniny, która jest podstawiona na końcu łańcucha węglowego przez grupy butenyłowe i metylowe. Dalsze badania obejmujące hydrolizę cyklosporyny oraz chromatografię jonowymienną dały cykliczną pochodną aminokwasu MeBmt, która okazała się jedyną możliwą do wyizolowania pochodną MeBmt. Ostatecznie stosując procedurę powtarzalnej degradacji Edmana ustalono, że MeBmt jest pierwszym aminokwasem CsA w jej sekwencji. Badania struktury CsA z wykorzystaniem dyfrakcji rentgenowskiej oraz rezonansu NMR wykazały, że przyjmuje ona sztywną konformację zarówno w stanie krystalicznym, jak i w roztworze. Duża część szkieletu od aminokwasów 1 do 6, przyjmuje konformację antyrównoległą beta, która zawiera trzy transanularne wiązania wodorowe i jest wyraźnie skręcona. Sarkozyna w pozycji 3 i N-metylleucyna w pozycji 4 uczestniczą w beta-tum 23 - 25 typu II, co oznacza, że jak pokazano na rysunku 1A, grupa C=O z Abu-2 oraz N-metyl z MeLeu-4 skierowane są w górę, a grupa C=O z Sar-3 i NH z Val-5 skierowane są w przeciwną stronę. Pozostałe aminokwasy od 7 do 11 tworzą otwartą pętlę, która zawiera jedyne wiązanie amidu *cis* w cząsteczce między dwiema sąsiadującymi resztami N-

metylleucyny 9 i 10. Pozostałe wiązanie wodorowe obserwowane w stanie krystalicznym są typu gamma i odpowiadają za utrzymanie całego szkieletu w złożonym kształcie litery L.

Cyklosporyna A (CsA) jest lipofilowym, cyklicznym undekapeptydem o masie cząsteczkowej 1202 daltonów. W osoczu wiąże się w 90% z białkami, głównie z lipoproteinami, ale także z albuminami i globulinami. We krwi CsA jest dystrybuowana w erytrocytach. Istnieją różnice w biodostępności CsA w dużej mierze ze względu na znaczną zmienność międzyosobniczą dotyczącą wchłaniania jelitowego. Na proces ten wpływa przykładowo: spożycie pokarmu, cukrzyca, a także motoryka żołądka i jelit (Naesens i in. 2009). Niemniej jednak wraz z rozwojem strategii dostarczania leków, zmienność wchłaniania jelitowego została zminimalizowana przez tworzenie preparatów mikroemulsyjnych. W przypadku cyklosporyny zastosowanie mikroemulsji dało znaczną poprawę stabilności profilu stężeniowego leku w czasie. CsA podlega głównie metabolizmowi wątrobowemu, a okres jej półtrwania wynosi 6,4 – 8,7 godziny. Po metabolizmie w układzie cytochromu P450, głównie CYP3A4 i CYP3A5, metabolity CsA są eliminowane z żółcią, a mniej niż 5% jest wydalana z moczem. Uważa się, że zmienna ekspresja izoenzymów CYP3A4 i CYP3A5 odgrywa rolę w słabo przewidywalnej biodostępności cyklosporyny, która jest różna u ludzi w zależności od rasy (Hesselink i in. 2010). Wiadomo, że jednoczesne podawanie leków hamujących układ cytochromu P-450 (ketokonazolu, erytromycyny, blokerów kanału wapniowego i innych) zwiększa stężenie cyklosporyny w osoczu. Z drugiej strony, podanie aktywatorów układu cytochromu P-450, takich jak fenytoina, fenobarbital, karbamazepina, czy walproinian obniża stężenie cyklosporyny w organizmie (Kahan 1989).

### **3. Mechanizm działania Cyklosporyny A**

Kalcyneuryna jest fosfatazą białkową treoniny zależną od wapnia i kalmoduliny. Aktywowana kalcyneuryna defosforyluje miejsca regulatorowe w kilku czynnikach transkrypcyjnych, w szczególności w jądrowym czynniku aktywowanych limfocytów T (NFAT). Hamowanie kalcyneuryny przez cyklosporynę następuje poprzez wiązanie z immunofiliną i cyklofiliną. Ten etap zapobiega defosforylacji NFAT, co skutkuje jego późniejszą translokacją z cytoplazmy do jądra w procesie, w którym pośredniczy interleukina 2 (IL-2). Hamowanie kalcyneuryny na tym etapie zapobiega aktywacji promotorów aktywacji komórek T (NFAT), co tłumii ogólną odpowiedź immunologiczną organizmu. Oprócz pożądanego wpływu na funkcję odpornościową organizmu, CsA generuje kilka niekorzystnych efektów. Najczęstszym i najbardziej niebezpiecznym z nich jest ostra i przewlekła nefrotoksyczność, aczkolwiek obejmują także: nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię, hiperkaliemię, neurotoksyczność, hipomagnezemię, hiperurykemię i mikroangiopatię zakrzepową (Kahan 1989). Uważa się, że efekty te są częściowo spowodowane hamowaniem kalcyneuryny w tkankach innych niż limfatyczne (Williams i Haragsim 2006). Efekty nefrotoksyczne na przestrzeni lat przykuwają najwięcej uwagi naukowców oraz lekarzy. Te niepożądane efekty można podzielić na: ostrą nefrotoksyczność spowodowaną dysfunkcją naczyń tętniczek nerkowych i bardziej przewlekłą postać zwłóknienia tkanek nerki.

### **4. Patologia nefrotoksyczności cyklosporyny A**

Odkrycie nefrotoksyczności we wczesnych badaniach z użyciem CsA jako immunosupresora doprowadziło do szeroko zakrojonych badań nad patofizjologią tego procesu. Zwężenie naczyń tętniczek doprowadzających zostało po raz pierwszy zasugerowane przez Murraya już w 1985 r. Znamiennym odkryciem w nefrotoksyczności jest hialinoza tętniczek, która charakteryzuje się guzowatymi złogami hialiny w osrodku osłonkowym tętniczek aferentnych w nerkach (Murray i in. 1985). Innym często opisywanym odkryciem jest śródmiąższowe lub tak zwane zwłóknienie pasiaste. Przypuszcza się, że jest to wtórne do wyżej wspomnianego działania CsA zwężającego naczynia z późniejszym zwężeniem światła tętniczek. Następce niedokrwienie/niedotlenienie tkanek prowadzi do uszkodzenia typu reperfuzyjnego z utworzeniem reaktywnych form tlenu i wolnych rodników, co może skutkować uszkodzeniem komórek i apoptozą (Diederich i in. 1994). Ponadto określono również, że cyklosporyna wzmacnia ekspresję TGF- $\beta$  w komórkach oraz wykazano że TGF- $\beta$  sprzyja zwłóknieniu poprzez zwiększenie produkcji białek



macierzy pozakomórkowej i indukcję przejścia mezenchymalnego komórek nabłonka (Shehata i in. 1995). Inne badania przeprowadzone przez Nankivella w 2004 r dokumentowały długoterminowe nefrotoksyczne działanie cyklosporyny. Autorzy badali wpływ CsA na nerki pod względem zmian histologicznych dokonując biopsji tkanek nerek. Biopsję wykonywano w momencie implantacji, ponownie w pierwszym, drugim, czwartym tygodniu, a następnie w miesiącach: trzecim, szóstym i dwunastym, i kolejno co roku przez dziesięć lat po przeszczepie i w trakcie przyjmowania przez pacjenta cyklosporyny A. W sumie u 99 pacjentów uzyskano 888 biopsji. Po dziesięciu latach częstość występowania zmian uznawanych za zgodne z przewlekłą toksycznością cyklosporyny wynosiła 100% (Nankivella i in. 2004). Co ważne, wykluczono inne przyczyny hialinozy, w tym hialinozę dawcy, nadciśnienie, uraz niedokrwienny, dyslipidemię, czy hiperglikemię. Autorzy wywnioskowali, że długotrwała immunosupresja za pomocą CsA była nieodpowiednia dla biorców przeszczepu nerki oraz, co ważne, że powinno się jak najszybciej opracować i wprowadzić strategię terapii immunosupresyjnych nie opierających się na inhibitorach kalcyneuryny.

### **5. Próby unikania i/lub wycofania inhibitora kalcyneuryny (CNI) w terapiach zapobiegania wystąpieniu zespołu odrzucenia przeszczepu**

W grudniu 2007 roku w badaniu ELITE-SYMPHONY przebadano 1645 pacjentów po przeszczepie nerki, których podzielono na grupy. Pierwsza grupa pacjentów została poddana standardowej terapii leczenia cyklosporyną i kortykosteroidami, druga grupa została poddana indukowanej terapii daklizumabem, kortykosteroidami oraz takrolimusem. Trzecia grupa przyjmowała cyklosporynę w niskiej dawce skojarzoną z syrolimusem. Głównym punktem odniesienia po zakończeniu badań była zmiana parametru filtrowania kłębuszkowego (eGFR) po 12 miesiącach różnych terapii. Wyniki wykazały, że pacjenci stosujący takrolimus mieli lepszy wskaźnik eGFR, najwyższe przeżycie przeszczepu i najniższy wskaźnik odrzucenia potwierdzony biopsją. Gorsze wyniki obserwowano u pacjentów leczonych cyklosporyną w małych dawkach, natomiast grupa otrzymująca syrolimus w małej dawce miała najgorsze wyniki i poważniejsze efekty niepożądane (Ekberg i in. 2007). Podobne badanie o nazwie CAESAR autorstwa grupy badawczej Ekberga przeprowadzono stosując schematy indukcji daklizumabu, a następnie mykofenolanu mofetylu (MMF) i kortykosteroidów jednocześnie wycofując CsA z terapii na okres sześciu miesięcy dla pierwszej grupy badanych. Druga grupa pacjentów otrzymywała CsA w małej dawce (50–100 ng/kg) przez 12 miesięcy lub standardową dawkę CsA (minimalnie 150–300 ng/kg) przez 12 miesięcy. Średni eGFR po 12 miesiącach nie różnił się znacząco między trzema grupami. Jednak odsetek odrzucenia potwierdzonego przez biopsję był znacznie wyższy w grupie, która całkowicie odstawiła CsA (Ekberg i in. 2007). Inne badanie o nazwie BENEFIT przeprowadzono w 2010 roku. Badano wówczas wpływ blokera kostymulacji belateceptu (w porównaniu z cyklosporyną) na zachowanie czynności nerek pobranych od żywych lub zmarłych dawców. Pacjenci otrzymujący mniej lub bardziej intensywny schemat leczenia belataceptem doświadczyli lepszej czynności nerek i ogólnego przyjęcia przeszczepu, aczkolwiek zespół ostrego odrzucenia przeszczepu występował u nich znacznie częściej i przebiegał z większym nasileniem (Vincenti i in. 2010).

Jeśli cyklosporyna jest odpowiedzialna za przewlekłą nefrotoksyczność, to dlaczego niektórzy pacjenci wydają się odporni na jej działanie? Jak wspomniano wcześniej, istnieje duża zmienność międzypersoniczna w wielu właściwościach farmakokinetycznych cyklosporyny. Istnieją jednak badania dotyczące przeszczepów innych niż nadnercza, w których ekspozycja na CsA została zminimalizowana lub całkowicie wycofana na rzecz MMF lub kombinacji ewerolimusu i CsA w małej dawce, co nie skutkowało pogorszeniem czynności nerek i zwiększeniem częstości występowania zespołu ostrego odrzucenia. Ponadto badanie przeprowadzone przez zespół Dharancy wykazało znaczną poprawę współczynnika eGFR u pacjentów po przeszczepie wątroby, którzy przeszli ze schematu leczenia zawierającego inhibitory kalcyneuryny (CNI) na monoterapię MMF pięć lat po przeszczepie wątroby (Dharancy i in. 2009).

Bardziej konkretnym zagadnieniem w odniesieniu do wspomnianej międzypersonicznej zmienności farmakokinetyki jest rola transporterów i enzymów metabolizujących leki, w tym przypadku cyklosporynę. Hesselink i in. opublikowali pracę przeglądową na temat roli transportera

leków adhezyny wiążącej trifosforan białka B1 (ABCB1) i enzymów układu cytochromu P450, szczególnie CYP3A4 i CYP3A5. ABCB1 jest transporterem leków zależnym od ATP o masie 170 kDa, odpowiedzialnym za transport substancji bioaktywnych z cytoplazmy na powierzchnię komórki i ostatecznie do przestrzeni pozakomórkowej. W nerkach ludzkich ABCB1 znajduje się na granicy szczotek proksymalnych kanalikowych komórek nabłonkowych. Wykazano, że uwalnianie ABCB1 jest wzmożone w przypadku ekspozycji na CsA. Ponadto, słabsza ekspresja ABCB1 jest czynnikiem ryzyka rozwoju przewlekłych zmian histologicznych u biorców przeszczepu nerki leczonych CNI (Naesens i in. 2009). CYP3A4 oraz w większym stopniu CYP3A5 są głównymi izoenzymami odpowiedzialnymi za metabolizm wątrobowy cyklosporyny. Badania tkanek nerek wykazały obniżoną ekspresję CYP3A5 w nadnerczach, co również może być czynnikiem ryzyka nefrotoksyczności u pacjentów leczonych CNI. Co więcej badania dowodzą, że pacjenci po przeszczepieniu nerki z allelem CYP3A5-3 wymagają niższych dawek CNI do wywołania immunosupresji (de Jonge i Kuypers 2008). W odniesieniu do ABCB1 badania wykazały, że genotyp dawcy ABCB1 3435-TT jest związany z nefrotoksycznością CNI i intensywniejszym zwłóknieniem śródmiąższowym oraz zanikiem kanalików (Gaston i in. 2010). Inne badania nie wykazały korelacji między przeżywalnością przeszczepu a genotypem ABCB-1. Jeszcze mniej dostępnych danych dotyczy roli zmienności genetycznej w cytochromie CYP3A i zaburzeniach czynności nerek związanych z CNI. W jednym badaniu zasugerowano biopsyjnie nefrotoksyczność takrolimusu u biorców przeszczepu nerki z genotypami CYP3A4-1 / CYP3A5-1 i CYP3A4-1B / YP3A5-1 (Kuypers i in. 2007). Z kolei badania przeprowadzone przez zespół Quteineha w 2008 roku nie wykazały istotnego związku z genotypem CYP3A5 i nefrotoksycznością wywołaną stosowaniem CNI (Quteineh i in. 2008). Na podstawie przeanalizowanych doniesień dane na ten temat wydają się sprzeczne. W obliczu tak dużej międzyosobniczej zmienności farmakokinetyki CsA oraz znacznych różnic w funkcjonowaniu przeszczepu i późniejszym jego przeżyciu w odniesieniu do coraz większej dostępności środków immunosupresyjnych, oczywistym jest że leczenie immunosupresyjne powinno być zindywidualizowane dla każdego pacjenta, nawet jeśli oznacza to możliwość uniknięcia CNI.

## 6. Podsumowanie

Cyklosporyna A bez wątpienia zrewolucjonizowała medycynę transplantologiczną od pierwszego klinicznego zastosowania pod koniec lat 70-tych XX wieku, poprawiając wskaźnik ostrego odrzucenia i wczesnego przeżycia przeszczepu. Pomimo wczesnego odkrycia ostrej, a ostatnio sugerowanej przewlekłej nefrotoksyczności, stosowanie inhibitorów kalcyneuryny nadal stanowi podstawę medycyny transplantacyjnej. Podczas gdy ta ostatnia koncepcja jest wciąż aktywnie dyskutowana, nieimmunologiczne skutki uboczne inhibitorów kalcyneuryny, cyklosporyny i takrolimusu, uzasadniają kontynuację badań nad skutecznymi metodami generującymi mniej skutków ubocznych przy jednoczesnym utrzymaniu niskiego ryzyka odrzucenia przeszczepu. Mimo, iż dane w tym zakresie są obiecujące, żadne nie wydają się na tyle korzystne, aby zdecydowanie zastąpić CNI w leczeniu pierwszego rzutu zapobiegającemu odrzuceniu przeszczepu u ludzi.

## 7. Literatura

- Dharancy S, Iannelli A, Hulin A (2009) Mycophenolate mofetil monotherapy for severe side effects of calcineurin inhibitors following liver transplantation. *American Journal of Transplantation* 9(3): 610–613.
- Diederich D, Skopec J, Diederich A i in. (1994) Cyclosporine produces endothelial dysfunction by increased production of superoxide. *Hypertension* 23(6): 957–961.
- Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A (2007) Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *The New England Journal of Medicine* 357(25): 2562–2575.
- Gaston RS, Cecka JM, Kasiske BL (2010) Evidence for antibody-mediated injury as a Major determinant of late kidney allograft failure. *Transplantation* 90(1): 68–74.
- Harder F, Loertscher R, Thiel G (1983) Cyclosporin in cadaveric renal transplantation: one-year follow-up of a multicentre trial. *The Lancet* 2(8357): 986–989.

- Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA i in. (2000) Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *The New England Journal of Medicine* 342(9): 605–612.
- Hesselink DA, Bouamar R, van Gelder T, (2010) The pharmacogenetics of calcineurin inhibitor-related nephrotoxicity. *Therapeutic Drug Monitoring* 32(4): 387–393.
- de Jonge H, Kuypers DRJ (2008) Pharmacogenetics in solid organ transplantation: current status and future directions. *Transplantation Reviews* 22(1): 6–20.
- Kahan BD (1989) Drug therapy: cyclosporine. *The New England Journal of Medicine* 321(25): 1725–1738.
- Kuypers DRJ, de Jonge H, Naesens M, I in. (2007). CYP3A5 and CYP3A4 but not MDR1 single-nucleotide polymorphisms determine long-term tacrolimus disposition and drug-related nephrotoxicity in renal recipients. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 82(6): 711–725.
- Naesens M, Lerut E, de Jonge H i in. (2009) Donor age and renal P-glycoprotein expression associate with chronic histological damage in renal allografts. *Journal of the American Society of Nephrology* 20(11): 2468–2480.
- Naesens M, Kuypers DRJ, Sarwal M (2009) Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 4(2): 481–508.
- Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CLS i in. (2004) Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology. *Transplantation* 78(4): 557–565.
- Quteineh L, Verstuyft C, Furlan V (2008) Influence of CYP3A5 genetic polymorphism on tacrolimus daily dose requirements and acute rejection in renal graft recipients. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology* 103(6): 546–552.
- Shehata M, Cope GH, Johnson TS i in. (1995) Cyclosporine enhances the expression of TGF- $\beta$  in the juxtaglomerular cells of the rat kidney. *Kidney International*, 48(5): 1487–1496.
- Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, i in. (2010) A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT Study) *American Journal of Transplantation* 10(3): 535–546.
- Williams D, Haragsim L (2006) Calcineurin nephrotoxicity. *Advances in Chronic Kidney Disease* 13(1): 47–55.

## 19. Farmakoterapia niewydolności serca

Pharmacotherapy of heart failure

Straszak Dominik<sup>(1)</sup>, Głaz Patrycja<sup>(1)</sup>, Wojciechowska Karolina<sup>(1)</sup>, Widelska Gabriela<sup>(2)</sup>, Chodun Wiktoria<sup>(3)</sup>, Rosińska Agata<sup>(1)</sup>, Tabin Mateusz<sup>(4)</sup>

<sup>(1)</sup>Katedra i Zakład Syntezy i Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(2)</sup>Zakład Chemii Nieorganicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(3)</sup>Katedra Kosmetologii, Wydział Wychowania Fizycznego i Zdrowia, Akademia Wychowania Fizycznego w Warszawie, Filia w Białej Podlaskiej

<sup>(4)</sup>Oddział Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Metabolicznych 4 Wojskowego Szpitala Klinicznego z Polikliniką we Wrocławiu

Opiekun naukowy: dr n. med. Mateusz Tabin

Dominik Straszak: dominik.straszak@gmail.com

Słowa kluczowe: beta-blokery, ACEI, digoksyna, spironolakton

### Streszczenie

Niewydolność serca dotyka 2% światowej populacji. W obecnej chwili jest jedną z najczęściej diagnozowanych chorób przewlekłych. Celem leczenia farmakologicznego jest poprawa jakości życia pacjenta, ograniczenie przypadków przedwczesnych zgonów, zmniejszenie częstości hospitalizacji, prewencja dalszego rozwoju patologicznych zmian morfologicznych i funkcjonalnych oraz chorób wtórnych wynikających z dysfunkcji mięśnia sercowego. Podstawę terapii przewlekłej niewydolności serca stanowią inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI), diuretyki, antagoniści receptora angiotensyny II typu AT1 (ARB), beta-blokery (LBA), blokery receptorów mineralokortykoidowych, glikozydy nasercowe, azotany. W przypadkach ostrej niewydolności serca obok wyżej wspomnianych leków stosuje się również dopaminę, dobutaminę, adrenalinę, noradrenalinę, milrinon. Należy podkreślić, że istotnym uzupełnieniem leczenia farmakologicznego jest zmiana stylu życia pacjenta (dieta, ćwiczenia fizyczne). W przypadkach, w których farmakoterapia nie przynosi rezultatu należy rozważyć zastosowanie urządzeń wszczepialnych oraz w uzasadnionych przypadkach zabieg chirurgiczny.

### 1. Wstęp

Niewydolność serca jest stanem klinicznym, w którym w wyniku różnych czynników obserwujemy nieprawidłową funkcję i/lub morfologię serca, a w następstwie upośledzenie funkcji i metabolizmu innych narządów organizmu. Ze względu na częstość występowania niewydolność serca stanowi niezwykle istotny problem epidemiologiczny. Celem terapeutycznym jest poprawa jakości życia, ograniczenie hospitalizacji, zahamowanie dalszego rozwoju choroby i prewencja przedwczesnych zgonów (Rywlik i in. 2000). Obecnie w farmakoterapii choroby stosuje się szereg leków o różnym mechanizmie działania, co pozwala odpowiednio dostosować leczenie do klinicznych objawów i stanu pacjenta. Obecnie lekami z wyboru stosowanymi w przewlekłej niewydolności serca są inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI), które ze względu na wysoką skuteczność i dobrą tolerancję stanowią złoty standard terapii. Według wytycznych ESC zaleca się stosowanie ACEI jako lek pierwszego rzutu we wszystkich stadiach choroby w połączeniu z beta-blokerami, diuretykami lub/i lekami o działaniu inotropowym dodatnim (Krasek i in. 2008).

### 2. Przegląd literaturowy

#### 2.1 Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI)

Są lekami pierwszego rzutu w leczeniu przewlekłej niewydolności serca, a także w przypadkach: nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej, nefropatii nadciśnieniowej, cukrzycowej chorobie nerek, zespole metabolicznym oraz w prewencji udarów mózgu u pacjentów

z nadciśnieniem tętniczym (Willenheimer i in. 2005). Pierwszym przedstawicielem ACEI wprowadzonym do lecznictwa w 1975 roku był kaptopril. Mechanizm działania inhibitorów konwertazy angiotensyny opiera się na blokowaniu aktywności enzymu konwertującego angiotensynę I w angiotensynę II, która to stymuluje wydzielanie aldosteronu w układzie renina-angiotensyna-aldosteron prowadząc do wzrostu resorpcji jonów sodowych w kanalikach nerkowych, zmniejszenia wydalania wody, wzrostu objętości krwi, co odpowiada za wzrost ciśnienia tętniczego krwi (Pfeffer i in. 1992). W wyniku blokowania enzymy konwertującego dochodzi do spadku ciśnienia tętniczego krwi, zmniejszenia wymiaru lewej komory, wzrostu wrażliwości śródbłonna naczyń na rozkurczowe działanie tlenu azotu (efekt antyagregacyjny i przeciwmiażdżycowy) (Packer i in. 1999). Najczęściej obserwowane objawy niepożądane podczas terapii inhibitorami konwertazy angiotensyny to: przewlekły kaszel suchy (efekt wzrostu stężenia bradykininy i substancji P w drzewie oskrzelowym), niedociśnienie (szczególnie w politerapii), nasilenie niewydolności nerek, hipokaliemia, obrzęk Quinckego. ACEI są przeciwwskazane do stosowania w ciąży (działanie teratogenne, ryzyko wad ośrodkowego układu nerwowego, niewydolności nerek, małowodzia, zaburzeń wzrostu i rozwoju układu kostnego, hipoplazji płuc).

Ze względu na budowę chemiczną ACEI możemy podzielić na: zawierające w strukturze grupę fosfinową (fozynopryl), grupę karboksylową (benazepryl, chinalapryl, enalapryl, perindopryl, ramipryl, trandolapryl), grupę sulfhydrylową (kaptopryl, zofenopryl) (Garg i Yusuf 1995).

## 2.2 Leki moczopędne (diuretyki)

Ich działanie opiera się hamowaniu resorpcji jonów sodu, zwiększeniu ilości wody pozostającej w świetle kanalika nerkowego i wzrostu diurezy. W efekcie dochodzi do spadku objętości płynów, obniżenia ciśnienia, obciążenia serca, ograniczenia obrzęków. Diuretyki zazwyczaj stosuje się u pacjentów z cechami przewodnienia, w terapii skojarzonej w leczeniu nadciśnienia tętniczego, niewydolności krążenia, nerek, obrzękach, marskości wątroby (Gębalska i Omelańczuk-Więch 2015).

### Diuretyki pętlowe

Działają na kanalik krety pierwszego rzędu (część wstępująca pętli Henlego). Blokują wchłanianie zwrotne jonów potasu, sodu i chloru (blokada transportera błonowego). Diuretyki pętlowe stosowane są min. w obrzękach płuc, mózgu, kończyn dolnych. Działania niepożądane tej grupy leków to: zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemia, hiponatremia, hipokalcemia, hipomagnezemia, hipochloremia), hiperglikemia, hiperurykemia, zmiany lipidogramu, zaburzenia słuchu, spadki ciśnienia tętniczego krwi, zaburzenia rytmu serca, nasilenie działania toksycznego glikozydów nasercowych. Do diuretyków pętlowych zaliczamy min. furosemid, torasemid, azosemid, piretanid (McMurray i in. 2012).

### Tiazydy

Działają na kanalik kręty drugiego rzędu. Blokują kanał dla jonów sodowych i chlorkowych w błonie komórkowej w końcowym korowym odcinku części wstępującej pętli Henlego i początkowej części kanalika dalszego. Tiazydy są często stosowane w terapii niewydolności krążenia i nadciśnienia tętniczego w połączeniu z inhibitorami konwertazy angiotensyny. Działania niepożądane typowe dla tej grupy diuretyków to min. spadek siły mięśniowej, hipowolemia, hiponatremia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiperkalcemia, hiperglikemia, zaburzenia lipidogramu, a także impotencja. Do tiazydów zaliczamy hydrochlorotiazy i butiazzyd (Mant i in. 2009).

### Antagoniści aldosteronu

Leki tej grupy hamują wiązanie aldosteronu z jego swoistym receptorem co prowadzi do zahamowania niekorzystnego wpływu humoralnego na kanaliki nerkowe (otwarcie kanału sodowego i uruchomienie pompy sodowo-potasowej). Antagoniści aldosteronu nasilają diurezę, jednocześnie oszczędzają potas, stosowane są w przewlekłej niewydolności serca, a także hiperaldosteronizmie i obrzękach różnego pochodzenia (Rich 2012). Działania niepożądane obserwowane podczas terapii to min. bóle głowy, zaburzenia miesiączkowania, ginekomastia, nieźorność ruchowa, zaburzenia ze

strony układu pokarmowego. Ze względu na ryzyko wystąpienia hiperkaliemii leki te należy ostrożnie łączyć z ACEI. Antagonistami aldosteronu obecnie stosowanymi w leczeniu przewlekłej niewydolności serca są spironolakton i eplerenon (Pitt i in. 1999).

### 2.3 Leki beta-adrenolityczne

Są antagonistami receptorów adrenergicznych  $\beta_1$  i  $\beta_2$ . W wyniku hamowania układu sympatycznego następuje: spadek akcji serca, przewodnictwa i kurczliwości, zwiększenie frakcji wyrzutowej, poprawa bilansu tlenowego serca, wzrost przepływu przez naczynia wieńcowe, skurcz naczyń, skurcz oskrzeli, zahamowanie wydzielania reniny, obniżenie ciśnienia śródgałkowego. Ze względu na selektywność działania wyróżniamy (Jondeau i in. 2009):

- alfa-beta adrenolityki- labetalol, karwedilol;
- selektywne blokery receptora  $\beta_1$  adrenergicznego- acebutalol, betaksolol, bisoprolol, esmolol, metoprolol, celiprolol, acebutolol, newiwolol;
- nieselektywne blokery receptorów adrenergicznych  $\beta_1$  i  $\beta_2$ - alprenolol, nadolol, oksprenolol, propranolol, pindolol, pindolol, sotalol, tymolol.

Wskazania do stosowania beta-blokerów obejmują min. nadciśnienie tętnicze, chorobę niedokrwienną serca, arytmie nadkomorowe i komorowe, tachykardie, a także jaskrę, nadczynność tarczycy, nerwicę, leczenie wspomagające podczas terapii alkoholizmu. Leki tej grupy przeciwwskazane są w przypadkach bradykardii zatokowej, blokach serca, wstrząsie kardiogennym, a także niewyrównanej astmie oskrzelowej (Packer i in. 2001). Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania beta-blokerów w dużej mierze zależą od selektywności receptorowej leku oraz jego aktywności wewnętrznej (ISA). Najczęściej dotyczą one układu krążenia (zwolnienie rytmu serca, niewydolność krążenia, bloki serca, hipotensja, uczucie zimnych stóp), przewodu pokarmowego (nudności i wymioty, bole brzucha, biegunki, zaparcia), układu oddechowego (skurcz oskrzeli, zaostrzenie astmy oskrzelowej). Co istotne beta-blokery ze względu na zmniejszenie wydzielania insuliny (blokada receptorów adrenergicznych) mogą wpływać na skuteczność działania leków diabetologicznych (Flather i in. 2005).

### 2.4 Glikozydy nasercowe

Są niezwykle istotną grupą leków o działaniu inotropowym dodatnim, zmniejszają częstość skurczu mięśnia sercowego i zwiększają jego siłę. Mechanizm działania glikozydów nasercowych opiera się na hamowaniu pompy sodowo-potasowej sarkolemy w komórkach mięśnia sercowego, co prowadzi do wzrostu wewnątrzkomórkowego stężenia jonów sodu i wapnia. Glikozydy nasercowe aktywują układ przywspółczulny, co prowadzi do: hamowania czynność węzła zatokowo-przedsionkowego i przedsionkowo-komorowego, zmniejszenia kurczliwości mięśniówki przedsionków, przyspieszenia przewodzenia i skrócenia czasu refrakcji (The Digitalis Investigation Group 1997). Co istotne leki tej grupy w sposób bezpośredni działają przeciwnie (zwiększają kurczliwość, wydłużają okres refrakcji, zwalniają przewodzenie impulsów w mięśniówce przedsionków), zwiększają opór naczyniowy oraz automatyzm włókien Purkiniego. Dodatkowo powodują wzrost wydzielania noradrenaliny, uwrażliwiają baroreceptory, wywierają efekt natriuretyczny, aktywują układ współczulny (wywołując rozkurcz naczyń obwodowych). Glikozydy cechuje niski indeks terapeutyczny. Ryzyko zatrucia sprawia, że ich stosowanie jest ograniczone. Wskazania do stosowania obejmują min. przewlekłą niewydolność serca oporną na inne leczenie, niewydolność z towarzyszącym istotnym hemodynamicznie migotaniem przedsionków, wady zastawek, kardiomiopatia niedokrwienna, arytmie. Działania niepożądane obserwowane podczas leczenia glikozydami naparstnicy to zaburzenia widzenia, świadomości, rytmu serca, bradykardia, dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. Na chwilę obecną jedynym szeroko stosowanym w lecznictwie przedstawicielem tej grupy jest digoksyna (Rathore i in. 2003).

### 2.5 Antagoniści receptora angiotensyny II (sartany, ARB)

Blokują receptor angiotensynowy typu pierwszego (AT1), tym samym ograniczają działanie biologiczne angiotensyny II. Efekt aktywności sartanów to zmniejszenie oporu naczyniowego, przerostu mięśnia sercowego, retencji sodu i wody, hamowanie uwalniania TGF-beta. ARB są obecnie stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz przewlekłej niewydolności serca,

szczególnie przy współistniejącej cukrzycy lub gdy istnieją przeciwwskazania do stosowania ACEI (Baruch i in. 2004). Działania niepożądane obserwowane podczas terapii ARB to niedokrwistość, bóle i zawroty głowy, zaburzenia snu, nagłe spadki ciśnienia, hiperkaliemia, niewydolność nerek. Stosowane w leczeniu sartany to min. losartan, walsartan, kandesartan, telmisartan, irbesartan, eprosartan, olmesartan (McMurray i in. 2005)

## 2.6 Nitraty (azotany)

Leki tej grupy to wazodylatatory. Ich cechą charakterystyczną jest obecność grupy azotanowej w strukturze. Mechanizm działania nitratów opiera się na uwalnianiu z cząsteczki tlenu azotu, który aktywuje cyklastę guanylową i moduluje stężenie jonów wapniowych. W efekcie następuje rozkurcz mięśni gładkich naczyń krwionośnych, zmniejszenie obciążenia lewej komory serca, spadek zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen i wzrost przepływu. Najistotniejsze działania niepożądane obserwowane podczas terapii nitratami to: spadki ciśnienia tętniczego, bóle i zawroty głowy, wzrost ciśnienia śródgałkowego, potliwość, zaczerwienienie skóry twarzy oraz przy ciężkim zatruciu methemoglobinemia czy zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Wskazania do leczenia nitratami obejmują przerywanie napadów dławicy piersiowej, przewlekłą niewydolność serca, nadciśnienie płucne, dławicę Prinzmetala. Przedstawiciele tej grupy leków stosowane obecnie w medycynie to: nitrogliceryna, diazotan izosorbidu, tetraazotan pentaerytrytolu (Skotnicka i Jabłeczka 2018).

## 2.7 Dopamina

Jest aminą katecholową pełniącą istotną funkcję w układzie dopaminergicznym. Dopamina nie przenika bariery krew-mózg, więc w podaniu dożylnym nie działa ośrodkowo. W niskich dawkach poprzez receptory D1 rozszerza głównie nerkowe naczynia krwionośne, w większych wpływa na pracę serca poprzez receptory  $\beta_1$  adrenergiczne, natomiast w bardzo wysokich dawkach (powyżej 10 mikrogram/kg m.c./min) pobudza również receptory  $\alpha_1$  adrenergiczne kurcząc mięśniówkę naczyń krwionośnych. Dopamina stosowana jest we wlewie dożylnym w niewydolności nerek, hipotonii, wstrząsie (kardiogennym, septycznym), ostrej przewlekłej niewydolności krążenia. Lek wykorzystywany jest jedynie w warunkach szpitalnych (McMurray 2010).

## 2.8 Adrenalina (epinefryna)

Hormon i neuroprzekaznik naturalnie występujący min. w komórkach C tarczycy, ciążkach przywzwojowych, rdzeniu nadnerczy, oprócz tego wydzielany jest przez neurony włókien współczulnych. Adrenalina pobudza bezpośrednio receptory  $\alpha$  i  $\beta$ -adrenergiczne w obrębie układu sercowo-naczyniowego wywołując skurcz naczyń tętniczych i żylnych, rozkurcz naczyń wieńcowych, przyspieszenie akcji serca, pobudzenie kurczliwości i przewodnictwa bodźców, zwiększenie pojemności minutowej. Stosowana jest w sytuacji nagłego zatrzymania krążenia, wstrząsie kardiogennym, napadach astmy, ciężkiej bradykardii, wstrząsie anafilaktycznym, przy reanimacji (Mant i in. 2009).

## 2.9 Dobutamina

Jest syntetyczną katecholaminą stosowaną w warunkach ambulatoryjnych krótkotrwale w ostrej niewydolności serca, zespole małego rzutu, niedociśnieniu tętniczym, arytmiami opornych na glikozydy naparstnicy, przewlekłej zastoinowej niewydolności serca. Dobutamina w wyniku aktywacji receptorów  $\beta_1$  adrenergicznych w mięśniu sercowym poprawia kurczliwość, zwiększa wyrzut, przepływ płucny i wieńcowy, zmniejsza obciążenia i przyspiesza akcje serca. Działania niepożądane dobutaminy to min. spadek ciśnienia tętniczego, zaburzenia rytmu serca, reakcje uczuleniowe (w tym skurcz oskrzeli i eozynofilia) (McMurray 2010).

## 2.10 Milrinon

Jest wybiórczym inhibitorem izoenzymu fosfodiesterazy III c-AMP w mięśniówce serca i naczyń krwionośnych, działa inotropowo dodatnio oraz wazodylatacyjnie. Milrinon stosowany jest w krótkotrwałym leczeniu ambulatoryjnym ostrej zastoinowej niewydolności serca oraz w migotaniu i trzepotaniu przedsionków. Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania leku to min.

zaburzenia komorowe i nadkomorowe rytmu serca, hipokaliemia, bóle i zawroty głowy (McMurray i in. 2012).

### **3. Podsumowanie**

Intensywny rozwój medycyny sprawia, że leczenie farmakologiczne niewydolności serca jest co raz bardziej skuteczne i bezpieczne dla pacjenta. Duże możliwości w zakresie doboru leków o różnym mechanizmie działania, selektywności receptorowej, parametrach farmakodynamicznych i farmakokinetycznych pozwala dostosować farmakoterapię do stopnia zaawansowania zmian narządowych i stanu pacjenta. Należy jednak zaznaczyć, iż przewlekła niewydolność serca jest nadal chorobą nieuleczalną, a leczenie pozwala jedynie spowolnić jej rozwój i ograniczyć objawy.

### **4. Literatura**

- Baruch L, Glazer RD, Aknay N et al. (2004) Morbidity, mortality, physiologic and functional parameters in elderly and non-elderly patients in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *American Heart Journal* 148: 951-957.
- Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. (2005) Randomized trial to determinate the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure. *European Heart Journal* 26: 215-225.
- Garg R, Yusuf S (1995) Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on morbidity in patients with heart failure. Collaborative group on ACE inhibitors Trials. *JAMA* 273: 1450-1456.
- Gębalska J, Omelańczuk-Więch E (2015). Niewydolność serca u osób starszych. *Diagnostyka i leczenie. Postępy Nauk Medycznych* 28(11B): 20-25.
- Krasek D, Kubica A, Sinkiewicz W i in. (2008) Epidemiologia niewydolności serca- problem zdrowotny i społeczny starzejących się społeczeństw Polski i Europy. *Folia Cardiologica Excerpta* 3: 242-248.
- Jondeau G, Neuder Y, Eicher JC et al. (2009) B-CONVINCED: beta-blocker continuation vs. interruption in patients with congestive heart failure hospitalized for a decompensation episode. *European Heart Failure* 30: 2186-2192.
- Mant J, Doust J, Roalfe A et al. (2009) Systemic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technology Assessment* 13: 1-207.
- McMurray JJV (2010) Clinical practice. Systolic heart failure. *The New England Journal of Medicine* 362: 228-238.
- McMurray JJV, Adamopouloulos S, Anker SD et al. (2012) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* 33: 1787-1847.
- McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R et al. (2005) Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *European Journal of Heart Failure* 7: 710-721.
- Packer M, Coats AJS, Fowler MB et al. (2001) Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *The New England Journal of Medicine* 344: 1651-1658.
- Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW et al. (1999) Comparative effects of low and high doses of the angiotensin converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 100: 2312-2318.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA et al. (1992) Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. *The New England Journal of Medicine* 327: 669-677.
- Pitt B, Remme W, Zannad F et al. (1999) The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone evaluation study investigators. *The New England Journal of Medicine* 341: 709-717.
- Rathore SS, Curtis JP, Wang Y et al. (2003) Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 289: 871-878.



- Rich MW (2012) Pharmacotherapy of heart failure in the elderly, adverse events. *Heart Failure Review* 17: 589-595.
- Rywik SL, Wągrowaska H, Broda G i in. (2000) Heart failure in patients seeking medical help at outpatients clinics. Part I: General characteristic. *European Journal of Heart Failure* 2: 413-421.
- Skotnicka A, Jabłeczka A (2018) Najnowsze wytyczne w zakresie farmakoterapii niewydolności serca- część I. *Farmacja Współczesna* 11: 133-139.
- The Digitalis Investigation Group (1997) The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *The New England Journal of Medicine* 336: 525-533.
- Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B et al. (2005) Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence. Results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS III). *Circulation* 112: 2426-2435.

## 20. Anksjolityczne właściwości związków kumarynowych

Anxiolytic properties of coumarin compounds

Jarosław Widelski<sup>(1)</sup>, Gabriela Widelska<sup>(2)</sup>, Dominik Straszak<sup>(3)</sup>, Wiktoria Chodun<sup>(4)</sup>, Adrianna Skiba<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup> Katedra Farmakognozji Z Pracownią Roślin Leczniczych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(2)</sup> Katedra Chemii Zakład Chemii Nieorganicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(3)</sup> Katedra i Zakład Syntezy i Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(4)</sup> Katedra Kosmetologii, Wydział Wychowania Fizycznego i Zdrowia, Akademia Wychowania Fizycznego w Warszawie Filia w Białej Podlaskiej

Jarosław Widelski: jwidelski@pharmacognosy.org

Słowa kluczowe: stany lękowe

### Streszczenie

Lęk i różnorodne stany lękowe stanowią obecnie coraz większy problem zarówno zdrowotny i społeczny, ze względu na koszty jakie generują oraz coraz większa liczba osób, które dotykają. Stosowane od lat leki syntetyczne (benzodiazepiny) obciążone są licznymi działaniami niepożądanymi, dlatego poszukuje się substancji o działaniu przeciwlękowym (anksjolitycznym) spośród związków pochodzenia naturalnego. Jedną z grup związków naturalnych wykazujących takie działanie są związki kumarynowe.

### 1. Wstęp

Lęk, a w zasadzie różnorodne postacie stanu lękowego są skomplikowaną, co do przebiegu, klasyfikacji i przyczyn chorobą dotykającą psychiki człowieka. Do głównych symptomów tej choroby, a w zasadzie grupy kilkudziesięciu schorzeń należą nadmierna obawa oraz nieuzasadniony i irracjonalny (co do przyczyny oraz natężenia) lęk oraz unikanie obiektów, miejsc i sytuacji, które nie stanowią zagrożenia. Diagnostyka i klasyfikacja stanów lękowych jest trudna ze względu na szeroki zakres objawów i różny stopień ich nasilenia oraz różnice związane z takimi czynnikami jak wiek, różnorodne czynniki idywidualne oraz osobnicza reakcja na równego typu rodzaje terapii (Gelfuso i in. 2013). Wśród stanów lękowych wyróżnić można: uogólnione zaburzenia lękowe (generalized anxiety disorder-GAD), zespół stresu pourazowego (PTSD), fobie społeczne, agorafobie, specyficzne odmiany fobii czy lęk separacyjny (Baxter i in. 2012; Gołyszny i in. 2018).

### 2. Opis zagadnienia

W leczeniu stanów lękowych stosowanych jest kilka rodzajów terapii jednak najczęściej stosowana jest farmakoterapia oparta o syntetyczne środki o działaniu anksjolitycznym (przeciwlękowym). Choć istnieje kilka klas anksjolityków dominującą grupą wykorzystywaną w terapii lęku są benzodiazepiny. Benzodiazepiny (BZD) stosowane są oprócz terapii lęku w leczeniu różnych schorzeń przebiegających z drgawkami (padaczki) oraz bezsenności (Cicek 2018; Rudolf i in. 2006). Terapia benzodiazepinami dosyć szybko pozwala złagodzić stany lękowe, lecz wiąże się z wieloma niebezpieczeństwami. Wśród nich wymienić należy rozwijająca się szybko tolerancję na działanie leków oraz uzależnienie. Kolejne pochodne benzodiazepine uważane za leki skuteczniejsze i bezpieczniejsze charakteryzują się wieloma działaniami niepożądanymi. Należą do nich: zaburzenia procesów pamięciowych, spadek apetytu, nudności, senność, zaburzenia koordynacji ruchowej, osłabienie siły mięśniowej, spadek libido, bóle głowy, poczucie ogólnego osłabienia czy wreszcie nadmierny spadek tętniczego ciśnienia krwi. Dodatkowym problemem są interakcje benzodiazepin z innymi lekami i substancjami działającymi na centralny układ nerwowy np. alkohol. Skala tego problemu jest dość duża z uwagi na zwiększającą się liczbę chorych dotkniętych różnymi stanami lękowymi ( w tym fobiami), którzy są poddawani terapii BZD (Gelfuso i in. 2013).

Dlatego trwają poszukiwania substancji pochodzenia naturalnego o aktywności przeciwłękowej o dużej skuteczności, ale obdarzonych mniejszymi działaniami niepożądanymi (lub ich pozbawionymi), które mogłyby częściowo zastąpić coraz powszechniej używane benzodiazepiny.

### 3. Przegląd literatury

Istnieje wiele grup związków naturalnych (alkaloidy, flawonoidy, olejki eteryczne) które wykazują działanie wobec centralnego układu nerwowego, przejawiając różne rodzaje aktywności farmakologicznej takich jak działanie przeciwdepresyjne, przeciwbólowe, psychotyczne, poprawiające pamięć i wiele innych. Jedną z grup związków naturalnych badanych w kierunku działania na układ nerwowy są związki kumarynowe. Kumaryny są pochodnymi benzo- $\alpha$ -pironu i metabolitami wtórnymi roślin. Występują one dość powszechnie różnych organach roślin zwłaszcza z rodzin Apiaceae i Rutaceae. Rośliny należące do obu wymienionych rodzin mają duże znaczenie dla człowieka, ponieważ wiele z nich stanowi składnik codziennej diety większości ludzi. Gatunki reprezentujące wspomniane rodziny są też ze względu na swe właściwości leczniczych wykorzystywane w medycynie klasycznej, tradycyjnej oraz alternatywnej ze względu na ich niski koszt, łatwą dostępność oraz znikome efekty uboczne (Skalicka-Woźniak i in. 2016). Związki kumarynowe dzielimy na kumaryny proste, furanokumaryny oraz piranokumaryny. Niezależnie do jakiej grupy należą kumaryny wykazują szereg interesujących aktywności biologicznych takich jak: działanie przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe, przeciwnowotworowe, przeciwzapalne oraz antyoksydacyjne (Kontogiorgis i in. 2021). Szczególnie interesujący wydaje się wpływ różnych związków kumarynowych na centralny układ nerwowy. Będąc inhibitorami monoaminoooksydazy (MAO) oraz agonistami dopaminy i serotoniny kumaryny i ich pochodne wykazują działanie przeciwdepresyjne. Związki kumarynowe mają też zdolność hamowania enzymów acetylocholinoesterazy (ACHE) oraz butyrylocholinoesterazy (BCHE), dzięki czemu zwiększają stężenie neuroprzekazników w centralnym układzie nerwowym np. acetylocholino, co wykorzystywane jest w leczeniu wielu chorób neurodegeneracyjnych np. różnych rodzajów demencji oraz choroby Alzheimera (AD). Dotykające coraz więcej osób schorzenie (ze względu na starzenie się społeczeństwa) charakteryzuje się deficytem acetylocholino, która odgrywa kluczową rolę w prawidłowym przebiegu procesów pamięciowych. Acetylocholinoesteraza jest enzymem odpowiedzialnym za rozkład tak ważnego przekaznika jakim jest acetylocholina i zdaje się być odpowiedzialna za przyspieszenie procesów tworzenia złogów  $\beta$ -amyloidu, co jest jednym z objawów choroby na poziomie komórkowym i powoduje dalsze zaburzenie w prawidłowym funkcjonowaniu mózgu (Hostettmann i in. 2006; Skalicka-Woźniak 2016).

Związki kumarynowe dzięki niewielkim rozmiarom cząsteczek oraz swojej lipofilości są zdolne do przekraczania bariery krew-mózg i oddziaływania na centralny układ nerwowy. Dzięki budowie cząsteczki, bogatej w podstawniki oraz grupy funkcyjne kumaryny są zdolne do tworzenia wielu naturalnych lub syntetycznych pochodnych, których aktywność biologiczna jest modyfikowana w pożądanym kierunku (Skalicka-Woźniak 2016).

#### 3.1 Działanie przeciwłękowe

Jedną z tych aktywności naturalnych substancji, jakimi są związki kumarynowe, która skupia zainteresowanie świata nauki jest oddziaływanie na układ GABA-ergiczny i modulowanie aktywności kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego.

Kwas  $\gamma$ -aminomasłowy jest podstawowym neuroprzekaznikiem o charakterze hamującym centralny układ nerwowy ssaków (Dekermendjian i in. 1996). GABA jako neuroprzekaznik oddziałuje na receptor GABAA, który jest receptorem jonotropowym, a dokładniej kanałem jonowym bramkowanym przekaznikiem. Jest to rodzaj receptora błonowego sprzężonego z kanałem jonowym działającym na zasadzie transportu biernego. Receptor GABAA zbudowany jest z pięciu podjednostek w tym dwóch podjednostek  $\alpha$ , dwóch podjednostek  $\beta$  i jednej  $\gamma$ . Aktywność receptora jest regulowana przede wszystkim endogennym, swoistym ligandem (kwasem  $\gamma$ -aminomasłowym), który powodując aktywację receptora otwiera kanał jonowy, co skutkuje napływem jonów  $\text{Cl}^-$  do wnętrza komórki (neuronu) powodując hiperpolaryzację. Stan ten utrudnia powstawanie potencjałów czynnościowych i przekazywania impulsów nerwowych, a więc informacji w układzie nerwowym

(Cicek i in. 2018). Ze względu na dużą różnorodność strukturalną enzymu oraz dużą liczbę allosterycznych miejsc wiązania wiele substancji zarówno naturalnych jak i syntetycznych ma zdolność modulacji aktywności receptora GABAA (Cicek i in. 2018). Liczne eksperymenty oraz badania kliniczne udowodniły z kolei, że inhibicja neuroprzekaznictwa w układzie GABA-ergicznym jest odpowiedzialna za zmniejszenie poziomu lęku (działanie anksjolityczne (Shader i in. 1993; Skalicka-Woźniak i in. 2016). Wiele grup leków takich jak benzodiazepiny (BZD), barbiturany, etanol czy anestetyki zmieniają aktywność receptora nie oddziałując bezpośrednio na jego centrum aktywne a reagując z allosterycznymi miejscami wiązania zlokalizowanymi w innych częściach receptora (Cicek i in. 2018).

Rośliny lecznicze w tym zawierające związki kumarynowe stały się obiektem intensywnej badań w ramach poszukiwań naturalnych substancji o działaniu anksjolitycznym, z uwagi na to, że liczne grupy związków naturalnych takich jak alkaloidy czy związki polifenolowe (flawonoidy, flawany, izoflawonoidy czy chalkony), lignany, terpeny i inne wykazały zdolność modulacji aktywności receptora GABAA (Cicek i in. 2018).

Badania na modelu zwierzęcym (myszy), że imperatoryna (należąca do grupy furanokoumryn) w dawce 10 mg/ kg masy ciała, podana myszom 30 minut przed umieszczeniem ich w podwyższonym labiryncie krzyżowym (elevate plus maze test – EPM test) wpłynęła na zwiększenie czasu spędzonego w otwartych ramionach labiryntu, a także liczbę wejść do otwartych ramion, co wskazuje na zmniejszenie się poziomu lęku, a co za tym idzie działanie anksjolityczne badanej kumaryny (Budzyńska i in. 2012). Podana ponownie imperatoryna powodowała podwyższenie opisywanych parametrów w sposób znaczący. Dodatkowo stwierdzono, że imperatoryna osłabia anksjogenne (wywołujące lęk) działanie nikotyny (Budzyńska i in. 2013). Wyniki sugerują, że imperatoryna i jej pochodne mogą być potencjalnie wykorzystywane do leczenia chorób przebiegających z podwyższonym poziomem lęku, a także pomagać w uporaniu się z nikotynizmem (Skalicka-Woźniak i in. 2016). Ekstrakty metanolowe otrzymane z różnych części arcydzięgla lekarskiego (Rys.1) (*Archangelica officinalis*) takich jak korzeń, łodyga, liście, owoce oraz ekstrakt z całej rośliny wykazały aktywność anksjolityczną (Kumar i in. 2011). Badania były przeprowadzone na modelu zwierzęcym (szczury) z wykorzystaniem metody podniesionego labiryntu krzyżowego (EPM-elevated plus maze). Jako kontrolę zastosowano syntetyczną substancję o działaniu anksjolitycznym, pochodną benzodiazepin – diazepam (Kumar i in. 2011). Najaktywniejsze okazały się ekstrakty z całej rośliny i korzeni; średnią aktywność przejawiały ekstrakty otrzymane z liści i owoców, podczas gdy najslabszą aktywność miał ekstrakt metanolowy z łodyg arcydzięgla (Kumar i in 2011).

W badaniach dotyczących aktywności anksjolitycznej wykorzystano znany i stosowany od dawna model podniesionego labiryntu krzyżowego (EPM-elevated plus maze), który jest obecnie testem pierwszego wyboru jeśli chodzi o określanie aktywności anksjolitycznej różnych badanych substancji. Zasada jego działania bazuje na naturalnym konflikcie pomiędzy chęcią odkrywania nowego środowiska (otwarte ramiona labiryntu), a skłonności do unikania niebezpieczeństwa. Jeśli zwierzę poddane testom zwiększa czas spędzany w otwartych ramionach labiryntu oraz zwiększa liczbę wejść na otwarte ramiona, to znaczy, że zmniejsza się jego poziom lęku i podana substancja wykazuje aktywność anksjolityczną.

Otrzymane wyniki potwierdzają zasadność stosowania arcydzięgla lekarskiego w lecznictwie tradycyjnym wielu krajów jako leku na dolegliwości związane z centralnym układem nerwowym takie jak nerwice i lęki (Kumar i in. 2011).

W celu potwierdzenia które związki kumarynowe obecne w arcydzięglu lekarskim są odpowiedzialne za działanie anksjolityczne dokonano izolacji związków kumarynowych z ekstraktu z całej rośliny (Kumar i in 2013). Za pomocą techniki preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej wyizolowano w czystej postaci imperatorynę, izoimperatorynę oraz frakcję będącą mieszaniną kumaryn. Następnie wyizolowane związki przetestowano pod względem aktywności przeciwłękowej na szczurach stosując kilka testów behawioralnych (podniesiony labirynt krzyżowy, test hole board i inne). W dawce 5 mg/kg masy ciała (podanie per os) podane razem z diazepamem (1 mg/kg masy ciała p.o.) wyizolowane kumaryny: imperatoryna, imperatoryna oraz frakcja zawierająca mieszaninę związków kumarynowych wykazały znaczącą aktywność

anksjolityczną (przeciwłękową) (Kumar i in. 2013). Najaktywniejsza okazała się być frakcja zawierająca miesznainę kumaryn, co może świadczyć o efekcie synergicznym (Kumar i in. 2013).

W innych badaniach stwierdzono aktywność wielu związków kumarynowych wobec receptora GABAA. Spośród wielu testowanych kumaryn felopteryna okazała się być inhibitorem wiązania [3H]diazepamu do receptora benzodiazepinowego, a dokładniej do miejsca wiązania benzodiazepin na receptorze GABA (Sighuber i in. 2011).

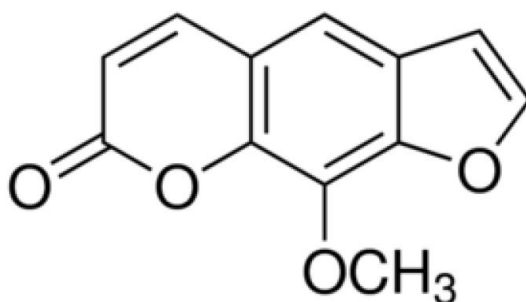


Rys. 1. *Archangelica officinalis*.

Podobną aktywnością jak felopteryna ( $IC_{50}=0,35 \mu M$ ) w stosunku do receptora GABA cechowały się imperatoryna oraz byakangelikol choć wartości  $IC_{50}$  były znacznie wyższe (odpowiednio 8 i 12  $\mu M$ ). Szczególne powinowactwo związków kumarynowych do receptora benzodiazepinowego wynika z ich budowy chemicznej. Na te właściwości mają wpływ lipofilowa grupa metoksylowa w pozycji C5 oraz 3-metylo-2 butyneloksy- podstawnik w pozycji C8 połączone z szkieletem furanokumarynowym (przykład felopteryny). Imperatoryna pozbawiona grupy metoksylowej w pozycji C5 czy bergapten bez łańcucha bocznego przy C8 cechują się mniejszym powinowactwem i aktywnością (Skalicka-Woźniak i in 2016). Intrigujące aktywności posiadają inne liczne związki kumarynowe jak choćby ksantotoksyna (Rys. 2) czy piranokumaryny obecne w owocach z rodzaju i Seseli np. Seseli devenyense (Widelski i in 2005).

#### 4. Podsumowanie

Związki kumarynowe, a wśród nich zarówno kumaryny proste, furanokumaryny oraz piranokumaryny reprezentują bardzo szeroki zakres aktywności biologicznych. Ważnym podkreślenia jest fakt, że kumaryny są składnikami wielu roślin, które są spożywane w codziennej diecie, co ma istotny wpływ na codzienne życie i może być wykorzystywane w profilaktyce wielu chorób cywilizacyjny również poprzez tworzenie tzw. żywności funkcjonalnej. Należy podkreślić, że w całym spektrum aktywności farmakologicznej na szczególną uwagę zasługuje oddziaływanie związków kumarynowych na centralny układ nerwowy. Duża liczba badań *in vivo* i *in vitro* podkreśla dużą aktywność wielu naturalnych związków kumarynowych jak i ich syntetycznych pochodnych w schorzeniach centralnego układu nerwowego np. różnych stanach lękowych. Badania potwierdzające skuteczność kumaryn oraz mechanizmy leżące u podstaw ich działania dają nadzieję na stworzenie nowej grupy leków przeciwlękowych skutecznych, a pozbawionych działań niepożądanych.



**Rys. 2.** Ksantotoksyna, związek należący do furoanokumaryn.

#### 5. Literatura

- Baxter AJ, Scott KM, Vos T i in. (2012). Global prevalence of anxiety disorders: a systematic review and meta-regression. *Psychological Medicine* 43: 897 - 910
- Budzyńska B, Kruk-Słomka M i in. (2013) Effects of imperatorin on nicotine-induced anxiety- and memory-related responses and oxidative stress in mice. *Physiology&Behaviour* 22 : 46-55
- Budzyńska B, Kruk-Słomka M, Skalicka-Woźniak K i in. (2012) The effects of imperatorin on anxiety and memory-related behaviour in male Swiss mice. *Exp. Clin.Psychopharmacolo.* 20: 325 -332
- Cicek SS (2018) Structure-dependent activity of natural GABA (A) receptor modulators. *Molecules* 23, 1512
- Dekermendjian K, Nielsen M, Sterner O I in. (1996) Characterization of furanocoumarin phellopterin as a rat brain benzodiazepine receptor partial agonist *in vitro*. *Neurosci. Letters* 219: 151 – 154
- Depression and Other Common Mental Disorders – World Health Organization 2017
- Gelfuso EA, Rosa DS, Fachin AL I in. (2013) Anxiety: A systematic review of neurobiology, traditional pharmaceuticals and novel alternatives from medicinal plants. *CNS&Neurological Disorders – Drug Targets* 12 (8): 1-17

- Hostettmann K, Borloz A, Urbain A i in. (2006) Natural products inhibitors of acetylcholinesterase. *Curr. Org.Chem.* 10: 825 -847
- Kontogiorgis C, Detsi A, Hadjipavlou-Litina D (2012) Coumarin-based drugs: a patent review (2008-present). *Expert Opin. Ther. Par.* 22: 437 - 454
- Kumar D, Bhat ZA (2011) Anti-anxiety activity of methanolic extracts of different parts of *Angelica archangelica* Linn. *Journal of Traditional and Complementary Medicine* 2 (3): 235 – 241
- Kumar D, Bhat ZA, Kumar V i in. (2013) Coumarins from *Angelica archangelica* Linn. and their effects on anxiety-like behavior. *Progress in Neuro-Psychopharmacology&Biological Psychiatry* 40: 180-186
- Rudolph U, Mohler H (2006) GABA-based therapeutic approaches: GABAA receptor subtype functions. *Curr. Opin. Pharmacol.* 6: 18-23
- Shader RI, Greenblat DJ (1993) Use of benzodiazepines in anxiety disorders. *New Engl. J.Med.* 328 : 1398 – 1405
- Singhuber J, Baburin I, Ecker GF I in. (2011) Insight into structure-activity relationship of GABAA receptor modulating coumarins and furanocoumarins. *Eur. J. Pharmacol.* 668: 57-64
- Skalicka-Woźniak K, Orhan IE, Cordell Gai i in. (2016) Implication of coumarins towards central nervous system disorders. *Pharmacological Research*, 103: 188-203
- Widelski J, Melliou E, Fokialakis N i in. (2005) Coumarins from the fruits of *Seseli devenyense*. *Journal of Natural Products*, 68: 1637-1641

## 21. Naturalne anksjolytyki

Natural anxiolytics

Jarosław Widelski<sup>(1)</sup>, Gabriela Widelska<sup>(2)</sup>, Dominik Straszak<sup>(3)</sup>, Wiktoria Chodun<sup>(4)</sup>, Adrianna Skiba<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup> Katedra Farmakognozji Z Pracownią Roślin Leczniczych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(2)</sup> Katedra Chemii Zakład Chemii Nieorganicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(3)</sup> Katedra i Zakład Syntezy i Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(4)</sup> Katedra Kosmetologii, Wydział Wychowania Fizycznego i Zdrowia, Akademia Wychowania Fizycznego w Warszawie Filia w Białej Podlaskiej

Jarosław Widelski: jwidelski@pharmacognosy.org

Słowa kluczowe: stany lękowe

### Streszczenie

Zaburzenia zdrowia psychicznego są schorzeniami, które dotyczą w coraz większym stopniu nowoczesnych społeczeństw. Wynika to zarówno z coraz szybszego tempa życia i coraz większych wymagań jakim musi stawić czoła współczesny człowiek. Stany lękowe są zagrożeniem dla zdrowia i prawidłowego funkcjonowania każdego pacjenta, których one dotknęły. Generują też wysokie koszty społeczne i ekonomiczne. Liczne leki syntetyczne wykorzystywane w terapii tych schorzeń obarczone są wieloma działaniami niepożądanymi. Naukowcy poszukując nowych grup leków sięgają często po rośliny lecznicze i produkty naturalne, które są bezpieczniejszą, a często niemniej skuteczną alternatywą.

### 1. Wstęp

Zaburzenia lękowe to zarówno poważny problem medyczny jak i społeczny. Jest to grupa zaburzeń psychicznych, których charakterystyczna cecha jest występowanie znacznego poczucia lęku. O ile strach jest reakcją na realne zagrożenia, lęk jest patologiczną, wyolbrzymioną (nieadekwatną) i nieracjonalną odpowiedzią organizmu na potencjalne (przyszłe) zagrożenie lub na czynniki środowiskowe, które nie wywołują u zdrowego człowieka, aż tak gwałtownej i przesadnej reakcji.

Zaburzenia i stany lękowe, których klasyfikacja jest dosyć trudna obejmują uogólnione zaburzenia lękowe (generalized anxiety disorder-GAD), zespół stresu pourazowego (PTSD), fobie społeczne, agorafobie, specyficzne odmiany fobii czy lęk separacyjny (Gołyszny i in. 2018). Różnorodne stany lękowe należą do najczęściej występujących zaburzeń neuropsychiatrycznych w zarówno w Europie i Stanach Zjednoczonych (Kessler i in. 2005). Dane epidemiologiczne wykazują, że z powodu patologicznego lęku cierpi lub miało z nim do czynienia ponad 30 % populacji świata (Bandelow i in. 2015). O wadze problemu i olbrzymiej liczbie osób, które dotyka to schorzenia świadczy fakt, że na bezpośrednie (koszty terapii i hospitalizacji) i pośrednie (absencja w pracy, spadek produktywności) koszty wynikające z zaburzeń lękowych osiągnęły w krajach należących do Unii Europejskiej sumę 41 miliardów euro (dane za 2004) (Andlin-Sobocki i in. 2005).

### 2. Opis zagadnienia

Diagnostyka i klasyfikacja zaburzeń lękowych jest dla lekarzy dużym wyzwaniem, z uwagi na bardzo szeroki zakres objawów, które dodatkowo mogą charakteryzować się różnymi stopniami nasilenia (Gołyszny i in. 2018). Wśród objawów towarzyszącym zaburzeniom lękowym wymienić możemy: pojawiające się nagle ataki paniki (bez przyczyny lub nieadekwatne do wywołującego je bodźca), którym towarzyszą zarówno uczucie przerażenia jak i objawy somatyczne wśród których wymienić można: ból w klatce piersiowej, palpacje serca, spłycenie oddechu, zawroty głowy czy dolegliwości w obrębie jamy brzusznej. Wśród innych symptomów można wymienić poczucie



nierealności, lęk przed śmiercią, nawracające przykre wspomnienia (towarzyszące głównie pourazowym zaburzeniom stresowym), fobie, obsesje i wiele innych.

Niektóre z objawów takie jak zaburzenia snu, zmienność nastroju czy tzw. „czarne myśli” dotyczące przyszłości, które towarzyszą często stanom lękowym występują także w przebiegu innych chorób psychicznych takich jak depresja (Gołyszny i in. 2018).

W przypadku uogólnionych stanów lękowych rozpoznawanie bazuje na występowaniu trzech z sześciu objawów: drgawek, zmęczenia, napięcia mięśni, rozdrażnienia, problemów z koncentracją oraz zaburzeń snu (Gołyszny i in. 2018).

Chociaż dokładna i jednoznaczna przyczyna leżąca u podłoża zaburzeń lękowych nie jest znana niewątpliwym wpływem na powstawanie i rozwój tych schorzeń oprócz czynników czysto biologicznych mają wpływ niekorzystne warunki społeczno-ekonomiczne oraz trudna sytuacja rodzinna pacjenta (Gołyszny i in. 2018). Z punktu widzenia neurobiologii różne rodzaje zaburzeń lękowych wynikają z upośledzonego przewodnictwa w układzie limbicznym. Układ ten zwany również układem rąbkowym lub brzeżnym jest odpowiedzialny za emocję i uczucia (strach, szczęście, zadowolenie, smutek). Układ ten zaangażowany jest w procesy uczenia się i zapamiętywania oraz prawidłowe zachowania społeczne.

Struktury układu limbicznego unerwiane są przez szereg neurotransmitterów w tym kwas  $\gamma$ -aminomasłowy (GABA), serotoninę, dopaminę czy norepinefrynę (noradrenalinę). Jednak kluczową rolę w powstawaniu stanów lękowych odgrywa GABA. Obniżenie aktywności układu gabaergicznego wywołuje reakcję lękową, podczas gdy agonści receptora GABA oraz związki łączące się receptorem benzodiazepinowym (BDZ) stymulacja receptorów BDZ powoduje zwiększenie powinowactwa GABA do receptora GABA-ergicznego i zwiększenie stymulacji tego receptora. Receptory GABA-ergiczne są związane z kanałem chlorkowym i ich pobudzenie powoduje napływ jonów  $Cl^-$  do komórki i jej hiperpolaryzację. Powoduje to zmniejszenia pobudliwości neuronów i zahamowania przewodzenia impulsów (Stefański i in. 1994).

Z uwagi na aktywność receptora GABA-A liczne benzodiazepiny, wśród nich alprazolam, clonazepam, diazepam, lorazepam, stosowane były w leczeniu zaburzeń lękowych. Mimo swojej skuteczności i powszechności stosowania obciążone są one licznymi wadami takimi jak szybko rozwijająca się tolerancja, możliwość uzależnienia się oraz liczne efekty uboczne (spadek apetytu, osłabienie, napady drgawkowe, osłabienie nastroju, wzmożona wrażliwość, czy niepokój).

### 3. Przegląd literatury

Z uwagi na to, że benzodiazepiny, które są podstawowymi lekami stosowanymi w farmakoterapii stanów lękowych okazały się obciążone licznymi wadami trwają poszukiwania nowych substancji, które mogłyby być zastosowane w leczeniu tych powszechnych schorzeń.

W ramach poszukiwań nauka sięga również po substancje pochodzenia naturalnego, zwłaszcza, że wiele roślin leczniczych jest od wieków stosowanych w leczeniu różnych stanów niepokoju i lęku.

#### 3.1 Kozłek lekarski

Działanie anksjolityczne jest często silnie powiązane z aktywnością sedatywną i nasenna danej rośliny. Nie dziwi zatem fakt, iż wiele z roślin wykazujących działanie uspokajające posiada też aktywność przeciwlękową. Jedną z takich roślin wykorzystywaną od wieków ze względu na swoje uspokajające działanie jest kozłek lekarski (*Valeriana officinalis*) (Rys. 1), a dokładnie jego korzeń (*Radix Valerianae*). Wśród związków aktywnych obecnych w korzeniu kozłka wymieniwać można alkaloidy monoterpene (aktynidynę, waleryninę), flawonony oraz frakcję seskwiterpenową: kwas walerenowy, walerenal oraz waleranon (Lamer-Zarawska i in. 2007).

Badania przedkliniczne prowadzone zarówno na szczurach Wistar oraz myszach Swiss-Webster wykazały, że ekstrakt z kozłka lekarskiego wpływa na przekazywanie GABA-ergiczne w mózgu badanych zwierząt poprzez zwiększenie uwalniania neuroprzekaźnika (GABA) oraz hamowanie jego wychwytu zwrotnego i rozkładu (Savage K i in. 2017). Inne badania na zwierzętach (szczury) potwierdziły, że kwas walerenowy jest allosterycznym modulatorem receptora GABA-A, działającym w szczególności jako agonista podjednostki  $\beta 2/3$  (Savage K i in. 2017). Eksperyment

przeprowadzony na zdrowych dorosłych wykazał, że ekstrakt z waleriany redukował subiektywne uczucie niepokoju wywołane zaaranżowaną, wywołującą stres sytuacją (Kohnen i in. 1988).

W badaniu klinicznym z randomizacją, którym objęto 51 pacjentów chorujących na HIV, stwierdzono, że 530 mg ekstraktu z kozłka lekarskiego podawanych codziennie chorym przez 4 tygodnie znacząco obniżyło poziom lęku, który występuje powszechnie, jako neuropsychiatryczny efekt uboczny stosowania leków przeciwretrowirusowych (Ahmadi i in. 2017).

### 3.2 Pineny

$\alpha$ - i  $\beta$ -pineny należą do monoterenów bicyklicznych i są składnikami wielu olejków eterycznych w tym olejku sosnowego otrzymywanego z sosny zwyczajnej (*Pinus silvestris*), jałowca pospolitego (*Juniperus communis*), rozmarynu lekarskiego (*Rosmarinus officinalis*) i wielu innych (Salehi i in. 2019). Pineny wykazują wielokierunkową aktywność farmakologiczną, by wymienić działanie przeciwgrzybicze, przeciwbakteryjne czy przeciwwirusowe. Udowodniono również działanie hamujące rozwój nowotworów w przypadku raka piersi i białaczki (Salehi i in. 2019).

Aktywność anksjolityczna (przeciwłękowa) i nasenna  $\alpha$ -pinenu zostały stwierdzone w badaniach na modelu zwierzęcym (szczury) (Yang i in., 2016). Podczas badań przeprowadzono pomiary elektrofizjologiczne (elektromiografia EMG i elektrencefalografia-EEG) *ex vivo* oraz modelowanie molekularne i dokowanie molekularne *in silico*.  $\alpha$ -pinen podany doustnie wykazywał działanie nasenne (zwiększanie czasu trwania snu) oraz anksjolityczne poprzez bezpośrednie wiązanie się z receptorem GABA<sub>A</sub>, a także modulację miejsca wiązania benzodiazepin w receptorze GABA(BZD). Mechanizm działania  $\alpha$ -pinenu przypomina więc działanie syntetycznych leków przeciwłękowych i nasennych (zolpidem). Skuteczne okazały się różne dawki  $\alpha$ -pinenu 12,5; 25; 50 oraz 100 mg/kg masy ciała (przy podaniu doustnym) (Yang i in., 2016).



Rys. 1. Kozłek lekarski.

Podobny efekt działania  $\alpha$ -pinenu na zachowania emocjonalne (zmniejszenie lęku i działanie uspokajające) oraz na ekspresję związanego z tymi procesami mRNA wykazano w badaniach na mózgach szczurzych (Kasuya i in. 2015). Badane szczury były poddane działaniu  $\alpha$ -pinenu w dawce 10  $\mu$ L/L powietrza przez 60/90 minut, przy użyciu wody jako negatywnej kontroli. Po inhalacji oznaczono zarówno ilościową zawartość  $\alpha$ -pinenu w mózgu badanych szczurów, jaki i ekspresję odpowiednich genów przy użyciu metody RT-PCR (reakcję łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją) (Kasuya i in. 2015). W celu określenia działania anksjolitycznego badanego związku (przy ekspozycji 60 i 90 minut) zastosowano metodę uniesionego labiryntu krzyżowego (EPM- the elevated plus maze). Dystans całkowity przebyty w labiryncie przez badane zwierzęta był znacznie większy (co świadczy o zmniejszeniu lęku) po 60 minutowej inhalacji  $\alpha$ -pinenem w stosunku do kontroli negatywnej (woda). Nie zanotowano znaczących różnic przy inhalacji trwającej przez 90 min. Stężenie  $\alpha$ -pinenu w mózgu badanych szczurów było istotnie większe po 60 minutach inhalacji w porównaniu do 90 minut (Kasuya i in. 2015). Ekspresja mRNA w śródmózgowiu badanych zwierząt była znacznie większa po 60 minutach inhalacji  $\alpha$ -pinenem w porównaniu do ekspresji w grupie kontrolnej (Kasuya i in. 2015).

### 3.3 Bazylija pospolita

Inną roślinną, która wykazuje działanie przeciwłękowe jest bazylija zwyczajna (*Ocimum basilicum*). (Shakeri i in. 2019). Bazylija ma wielokierunkowe działanie farmakologiczne m.in. hypoglikemiczne, antyoksydacyjne, przeciwzapalne, immunomodulujące, przeciwbakteryjne i wiele innych. Oprócz tego wykazuje działanie na centralny układ nerwowy obejmujące aktywność przeciwdepresyjną, neuroprotekcijną, przeciwdrgawkową, poprawiającą pamięć i wiele innych (Shakeri i in. 2019).

Liczne aktywności farmakologiczne bazylii oraz jej preparatów wynikają z bogactwa składu chemicznego tej rośliny. Oprócz olejku eterycznego, które skład różni się w zależności od odmiany, ale zazwyczaj zawiera linalol, metylchawikol, kamforę,  $\alpha$ -pinen lub eugenol zawiera również szereg innych związków aktywnych. Na szczególną uwagę zasługują związki polifenolowe reprezentowane przez kwas rozmarynowy, kwas p-hydroksybenzoesowy, kwas ferulowy, kwas galusowy, pochodne kemferolu i kwercytiny oraz szereg innych (Shakeri i in. 2019).

Anksjolityczny efekt wodnoetanowego ekstraktu otrzymanego z *Ocimum basilicum* w dawkach (25, 50, 100, 200, 400 and 600mg/kg, podanie dootrzewnowe) potwierdzono w badaniach na samcach myszy wykorzystując, jako metodę określenia aktywności przeciwłękowej uniesiony labirynt krzyżowy (EPM- the elevated plus maze) (Arzi i in. 2015). Wyniki badan wykazały, że ekstrakt otrzymany z bazylii we wszystkich dawkach zwiększa czas przebywania w otwartych ramionach labiryntu oraz ilość wejść do nich, co świadczy o zmniejszeniu lęku badanych zwierząt, a tym samym działaniu anksjolitycznym badanych ekstraktów (Arzi i in. 2015). Wyniki innych badań stwierdzają, że zarówno olejek eteryczny otrzymany z bazylii w dawce 200 mg/kg masy ciała (podanie dootrzewnowe) oraz wyciąg wodnoalkoholowy w dawkach 100, 150 i 200 mg/kg masy ciała (podanie dootrzewnowe) przejawiają efekt przeciwłękowy i uspokajający poprzez zwiększenie czasu spędzonego w otwartych ramionach labiryntu oraz zmniejszenie aktywności ruchowej u badanych samców myszy (Rabbani i in., 2015). Za ta aktywność odpowiedzialne się wydają być związki polifenolowe obecne w bazylii oraz terpenowe składniki olejku eterycznego (Rabbani i in., 2015).

### 3.4 CBD

Jedną z roślin budzących zarówno zainteresowanie naukowców oraz społeczne emocje jest *Cannabis sativa* zawierająca grupę około 100 związków o bardzo zbliżonej strukturze zwanych kannabinoidami (Crippa i in. 2018). Oprócz najsłynniejszego z nich  $\Delta$ -9-tetrahydrokannabinolu ( $\Delta$ -9-THC) odpowiedzialnego głównie za „rozrywkowe” działanie rośliny obecnych jest wiele związków o interesującym potencjale terapeutycznym. Jednym z nich jest kannabidiol (CBD) (Crippa i in. 2018). CBD jest w stanie znosić efekt anksjiogeniczny (lękotwórczy) jaki występuje przy przyjęciu większych dawek  $\Delta$ -9-THC. Aktywność anksjolityczna CBD została potwierdzona na modelu zwierzęcym (szczury) w badaniach z użyciem uniesionego labiryntu krzyżowego (EPM- the elevated plus maze) (Guimarães i in. 1990). CBD indukował efekt przeciwłękowy w dawkach 2,5 – 10 mg/kg

masy ciała, przy czym zanikał w większych dawkach (Guimarães i in. 1990). Wyniki te zostały potwierdzone w badaniach klinicznych (Crippa i in. 2018).

#### **4. Podsumowanie**

Współczesna nauka, a z nią medycyna sięga poszukując nowych leków i terapii coraz częściej po substancje pochodzenia naturalnego. Występujące z coraz większą częstotliwością różne schorzenia centralnego układu nerwowego (różne demencje, depresje, choroba Alzheimera) stanowią poważny problem zarówno medyczny jak i społeczny. Zaliczane do tej grupy różnorodne stany lękowe odpowiedzialne są zarówno za poważne zaburzenia wpływające na dana osobę, najbliższe otoczenia a także całe społeczeństwo (ogromne koszty leczenia i likwidacji społecznych i gospodarczych skutków choroby).

Odpowiedź jaka stworzył na istniejący problem przemysł farmaceutyczny w postaci kilku generacji leków przeciwlękowych np. beznodiazepin) nie tylko nie rozwiązał problem ale stworzył nowe, np. w postaci uzależnień od leków (dotyczących milionów ludzi na całym świecie). Choć i w przypadku substancji pochodzenia naturalnego zdarzają się substancje o działaniach niepożądanych niebezpiecznych dla zdrowia i życia np. pieprz metystynowy (Piper methysticum) zwany kava-kava (White 2018).

Efektorem poszukiwań nowych substancji o działaniu przeciwlękowym było przetestowanie wielu zarówno wyciągów z całych roślin jak i jednorodnych substancji wyizolowanych z materiału roślinnego.

Badając mechanizmy działania naturalnych anksjolityków stwierdzono również, że pokrywa się on lub jest zbliżony do mechanizmu działania leków syntetycznych. Leki naturalne mają tą przewagę, że są pozbawione większości działań ubocznych jakimi charakteryzują się leki syntetyczne.

Daje to nadzieje na przyszłość na stworzenie nowych grup leków o działaniu anksjolitycznych, które będą mogły pomóc rozwiązać ten wielki problem medyczny jakim są zaburzenia lękowe.

#### **5. Literatura**

- Ahmadi M, Khalili H, Abbasian L i in. (2017). Effect of valerian in preventing neuropsychiatric adverse effects of efavirenz in HIV-positive patients: A pilot randomized, placebo-controlled clinical trial. *Annals of Pharmacotherapy* 51: 457–464
- Andlin-Sobocki P, Wittchen HU (2005) Cost of anxiety disorders in Europe. *Eur J Neurol* 12: 39 -44
- Arzi A, Karampour NS, Javadpour A i in. (2015) Study of the anxiolytic effect of *Ocimum basilicum* hydroalcoholic extract in mice. *Res J Pharm Biolo Chem Sci* 6: 98-104
- Bandelow B, Michaelis S (2015) Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin. Neurosci* 17: 327
- Crippa JA, Guimarães FS, Campos AC i in. (2018) Translational Investigation of the Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD): Toward a New Age. *Frontiers in Immunology* 9: 1-16
- Gołyszny M, Obuchowicz E (2018) Medicinal Plant Material in the treatment of anxiety disorders: neurobiological aspects. *Alternative Therapies* 24; 44 -57
- Gradinariu V, Cioanca O, Hritcu L i in. (2015) Comparative efficacy of *Ocimum sanctum* L. and *Ocimum basilicum* L. essential oils against amyloid beta (1-42) induced anxiety and depression in laboratory rats. *Phytochem Rev* 14: 567-75
- Guimarães FS, Chiaretti TM, Graeff FG (1990) Antianxiety effect of cannabidiol in the elevated plus-maze. *Psychopharmacology* 100:558–9. doi: 10.1007/BF02244012
- Nuutinen T. (2018) Medicinal properties of terpenes found in *Cannabis sativa* and *Humulus lupulus*. *European Journal of Medicinal Chemistry* 157: 198 -228
- Kasuya H, Okada N, Kubohara M i in. (2015) Expression of BDNF and TH mRNA in the brain following inhaled administration of alpha-pinene. *Phytother. Res.* 29 : 43–47

- Kessler RC, Berglund P, Demler O i in. (2005) Lifetime prevalence and age-of-onset distribution of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 62: 593 – 602
- Kohnen R, Oswald WD (1988). The effects of valerian, propranolol and their combination on activation, performance, and mood of healthy volunteers under social stress conditions. *Pharmacopsychiatry* 21 : 447–448
- Lamer-Zarawska E, Kowal-Gierczak B, Niedworok J. (2007) Fitoterapia i leki roślinne. PZWL
- Pereira I, Severino P, Santos AC i in. (2018) Linalool bioactive properties and potential applicability in drug delivery system. *Colloid and Surfaces B: Biointerfaces* 171: 566 - 578
- Rabbani M, Sajjadi SE, Vaezi A. (2015) Evaluation of anxiolytic and sedative effect of essential oil and hydroalcoholic extract of *Ocimum basilicum* L. and chemical composition of its essential oil. *Res Pharm Sci* 10: 535-43
- Salehi B, Upadhyay S, Orhan IE i in. (2019) Therapeutic potential of  $\alpha$ - and  $\beta$ -pinene: a miracle gift of nature. *Biomolecules*, 9: doi:10.3390/biom9110738
- Savage K, Firth J, Stough C. i in. (2017) GABA-modulating phytochemicals for anxiety: A systematic review of preclinical and clinical evidence. *Phytotherapy research* 32: 3-18
- Shafiee M, Arekhi S, Omranzadeh A i in. (2018) Saffron in the treatment of depression, anxiety and other mental disorders: Current evidence and potential mechanism of action. *Journal of affective disorders* 227: 330 -337
- Shakeri F, Hoddeini M, Ghorbani A (2019) *Physiol Pharmacol*. Neuropharmacological effects of *Ocimum basilicum* and its constituents 23: 70-81
- Stefański R, Plaźnik A, Nazar M i in. (1994) Neurofizjologiczne koncepcje powstawania lęku. *Post. Psychiatro Neuro.* 3: 1- 11
- White CM (2018) The pharmacology, pharmacokinetics, efficacy, and adverse events associated with Kava. *The Journal of Clinical Pharmacology* 58(11): 1396–1405
- Yang H; Woo J; Pae AN i in. (2016) alpha-pinene, a major constituent of pine tree oils, enhances non-rapid eye movement sleep in mice through GABA-A-benzodiazepine receptors. *Mol. Pharmacol.* 90: 530–539
- Yeung KS, Hernandez M, Mao JJ i in. (2017) Herbal medicine for depression and anxiety: A systematic review with assessment of potential psycho-oncologic relevance. *Phytotherapy research* 32: 865 -891

## 22. Zastosowanie kwasu alfa-liponowego w leczeniu męskiej niepłodności

Usage of alpha-lipoic acid in men's infertility treatment

Magdalena Zawisłak<sup>(1)</sup>, Marcin Zaniuk<sup>(1)</sup>, Patrycja Gierszon<sup>(2)</sup>, Tomasz Krysa<sup>(1)</sup>, Patryk Zimmicki<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup> Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Psychologii Stosowanej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(2)</sup> Zakład Psychologii Stosowanej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: dr hab. n. med. Marzena Samardakiewicz

Magdalena Zawisłak: magi.z.97@gmail.com

Słowa kluczowe: niepłodność, kwas alfa-liponowy, bezpłodność

### Streszczenie

W dzisiejszych czasach coraz więcej par starających się o potomstwo ma problemy związane z niepłodnością. Istotnym problemem jest występowanie niepłodności męskiej, która często okazuje się znacznie większą przeszkodą, niż niepłodność kobiety. Obecnie w terapii męskiej niepłodności stosuje się głównie profilaktykę związaną z prowadzeniem zdrowego trybu życia oraz unikaniem czynników, mogących spowodować stres oksydacyjny, a także leczenie chorób cywilizacyjnych. W związku z tym postanowiono przeanalizować dostępną literaturę oraz przedstawić możliwe zastosowania kwasu alfa-liponowego w terapii męskiej niepłodności. Kwas alfa-liponowy jest jednym z najsilniejszych antyoksydantów, który znalazł zastosowanie w leczeniu licznych schorzeń. Potwierdzono, że zwiększa wrażliwość na insulinę i wywiera korzystny wpływ na normalizację stężenia cukru we krwi, ma zdolność wiązania jonów manganu, miedzi, cynku i ołowiu oraz prawdopodobnie żelaza, a także może być wykorzystywany w leczeniu zatruc. Ponadto jest wykorzystywany w leczeniu schorzeń wątroby, nadciśnienia tętniczego i retinopatii cukrzycowej. Badania wykazały, że kwas alfa-liponowy może mieć też zastosowanie w leczeniu męskiej niepłodności. Zarówno w badaniach prowadzonych na zwierzętach, ludziach, jak i in vitro wykazano pozytywny wpływ kwasu alfa-liponowego na jakość nasienia. Stwierdzono, że kwas liponowy zwiększa ilość plemników, poprawia ich ruchliwość oraz przeciwdziała uszkodzeniom powstającym w wyniku stresu oksydacyjnego oraz obecności lipopolisacharydów (LPS). Badania przedstawione w niniejszej pracy potwierdzają możliwość zastosowania kwasu alfa-liponowego w terapii męskiej niepłodności oraz wskazują, że w znacznym stopniu poprawia on jakość nasienia. Daje to nadzieję na zmianę sytuacji dotyczącą męskiej niepłodności, a tym samym rozwiązać problemy wielu par, które z tego względu nie są w stanie posiadać własnego potomstwa.

### 1. Wstęp

Ponad 15 % małżeństw na świecie cierpi z powodu problemów z płodnością. WHO definiuje niepłodność jako niezdolność do poczęcia dziecka pomimo regularnego współżycia, bez korzystania ze środków antykoncepcyjnych w okresie dwunastu miesięcy. W Polsce niepłodność dotyka około 1,5 mln par. Co najmniej 40% z nich korzysta z pomocy podstawowej opieki zdrowotnej, a około 60% wymaga specjalistycznego postępowania lekarskiego i prowadzenia przez przygotowaną do tego kadrę w ośrodkach stosujących odpowiednie, specjalistyczne metody diagnostyki i leczenia (Jungwirth i in. 2012; Kuczyński i in. 2012). U 40-60% par mających problem z poczęciem przyczyną jest niepłodność męska, a u około 5% badanych mężczyzn stwierdza się azoospermie. W ostatnim czasie pojawił się szereg informacji na temat znacznego spadku płodności mężczyzn. Badania porównawcze dowodzą, że w ciągu pięćdziesięciolecia średnia liczba plemników w 1 ml nasienia spadła ze 113 mln w 1940 r. do 66 mln w 1990 r., a średnia objętość nasienia zmniejszyła się z 3,40 ml do 2,75 ml (Sanocka i in. 1996). Obniżanie się płodności ma związek nie tylko ze starzeniem się gonad (jajników i jąder) i pogarszaniem jakości gamet w związku z późniejszym podejmowaniem decyzji o macierzyństwie, ale również wynika z negatywnego wpływu czynników środowiskowych, zawodowych i stylu życia.

Płodność męczyzny zależna jest od jakości nasienia produkowanego przez nabłonek plemnikotwórczy jąder. Proces ten jest kontrolowany przez wysokie, lokalne stężenie testosteronu, które powstaje przez działanie LH wpływającego na komórki Leydiga i bezpośrednie pobudzenie komórek przez FSH. Wyprodukowane plemniki przechodzą do najądrza, gdzie przechodzą proces dojrzewania i zyskują ruchliwość. Większość (95%) ejakulatu stanowi wydzielina dodatkowych gruczołów płciowych, z którą nasienie łączy się podczas ejakulacji. Zaburzenia spermatogenezy na którymkolwiek etapie prowadzić mogą do problemów z płodnością. Przeszkody mechaniczne w czasie wydostawania się plemników o prawidłowej budowie, zaburzenia spermatogenezy i spermioogenezy mogą prowadzić do niezdolności do zapłodnienia. Przeszkody mechaniczne mogą być wynikiem zaburzeń rozwojowych, urazów fizycznych, mukowiscydozy oraz stanów zapalnych. Zaburzenia spermatogenezy mogą być spowodowane zmianami dziedzicznymi i rozwojowymi oraz pierwotnym lub wtórnym uszkodzeniem jąder (McLachlan 1997).

Przyczyny męskiej niepłodności podzielić można na: przedjądrowe, jądrowe i pozajądrowe. Do czynników przedjądrowych zaliczamy zaburzenia sekrecji hormonów płciowych. Przyczyny jądrowe to uszkodzenia struktury i czynności kanalików plemnikotwórczych. Czynniki pozajądrowe obejmują zaburzenia transportu plemników przez drogi wyprowadzające oraz brak zdolności plemników do zapłodnienia komórki jajowej. Znajomość czynników warunkujących obniżenie męskiej płodności stanowi klucz do podjęcia odpowiedniego leczenia pary starającej się o uzyskanie potomstwa.

Niepłodność u męczyzn rzadko kiedy może być skutecznie leczona przyczynowo, jak również rzadko udaje się ustalić przyczynę tła tych zaburzeń (Devroey i in. 2009). Obecnie nie istnieją leki, które w pełni rozwiązałyby problem męskiej niepłodności, w związku z czym najczęściej stosowaną w leczeniu tego problemu grupą leków są antyoksydanty (Dong i in. 2019).

## 2. Opis zagadnienia

Kwas alfa liponowy (ang. Alpha Lipoic Acid – ALA) jest ośmiowęglowym nasyconym kwasem tłuszczowym rozpuszczalnym w wodzie i tłuszczach. Występuje w dwóch lustrzanych formach, jako enancjomer R (R-ALA) oraz S (S-ALA). Jego zredukowaną postacią jest kwas dihidroliponowy DHLA (Malińska i Winiarska 2005; Petersen i in. 2009). Kwas alfa liponowy jest endogennym koenzymem, kofaktorem metabolicznych szlaków enzymatycznych (kompleks mitochondrialnej dehydrogenazy pirogronianowej, kompleks dehydrogenazy alfa ketokwasów, kompleks rozszczepiania glicyny). Posiada silne właściwości antyoksydacyjne, ma zdolność unieszkodliwiania rodników hydroksylowych, tlenu singletowego, kwasu podchloraowego i nadtlenoazotynu. Zwiększa też wrażliwość na insulinę i wywiera korzystny wpływ na normalizację stężenia cukru we krwi poprzez usprawnienie przekształcania glukozy do glikogenu. Ma zdolność wiązania jonów manganu, miedzi cynku i ołowiu oraz prawdopodobnie żelaza, a jego zdolności chelatujące (większe DKLA niż ALA) znalazły zastosowanie w leczeniu zatruc. Ponadto jest wykorzystywany w leczeniu schorzeń wątroby, nadciśnienia tętniczego i retinopatii cukrzycowej (Malińska i Winiarska 2005; Petersen i in. 2009). Opublikowane w ciągu ostatnich lat metaanalizy z badań klinicznych wskazują, że stosowanie ALA obniża masę ciała oraz poprawia BMI (Namazi i in. 2009), poprawia metabolizm glukozy u chorych na choroby metaboliczne (Akbari i in. 2018), obniża ciśnienie tętnicze krwi (Boccardi i in. 2019), poprawia profil lipidowy (Haghighatdoost i Hariri 2019) oraz zmniejsza stężenie białka ostrej fazy (ang. C Reactive Protein – CRP) (Saboori i in. 2018) i innych mediatorów zapalnych we krwi.

Kwas alfa-liponowy (ALA), który może też zapobiegać zmianom metabolicznym i morfologicznym narządów płciowych u osób chorych na cukrzycę (Correa i in. 2019), jest obecnie najsilniejszym lekiem przeciwutleniającym rozpuszczalnym w tłuszczach i wodzie, utrzymuje ruchliwość i żywotność plemników poprzez redukcję reaktywnych form tlenu, a także może chronić integralność DNA plemników (Taherian i in. 2019). Badania wykazały, że ALA może poprawić szybkość ruchliwości plemników i zmniejszyć uszkodzenie DNA plemników, a tym samym poprawić jakość plemników (Ibrahim i in. 2008).

### 3. Przegląd literatury

W 2019 roku opublikowane zostało badanie *Antioxidant action of alpha lipoic acid on the testis and epididymis of diabetic rats: morphological, sperm and immunohistochemical evaluation*, które miało na celu sprawdzenie m.in: jaki wpływ na jakość nasienia szczurów ma dieta bogata w ALA. U połowy badanych szczurów wywołano cukrzycę wykonując zastrzyk z 60 mg/kg streptozotocinu. Wywołanie cukrzycy miało na celu stworzenie stresu oksydacyjnego, który obniża jakość nasienia. Następnie utworzono cztery grupy szczurów: grupę szczurów bez cukrzycy i bez diety bogatej w ALA, grupę szczurów z cukrzycą i bez diety bogatej w ALA, grupę szczurów bez cukrzycy i z dietą bogatą w ALA oraz z grupę szczurów cukrzycą i z dietą bogatą w ALA. Eksperyment trwał 60 dni. Po tym czasie dokonano eutanazji wszystkich zwierząt biorących udział w badaniu i przeprowadzono sekcje zwłok każdego z nich. Przeprowadzono także badanie ejakulatu pobranego od szczurów należących do każdej z grup i stwierdzono, że jakość nasienia z grupy szczurów z cukrzycą i z dietą bogatą w ALA była lepsza niż jakość nasienia z grupy osobników z cukrzycą i bez diety bogatej w ALA. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę ( $p < 0.0001$ ) w stężeniu i ruchliwości plemników. Dodatkowo, stwierdzono mniej nieprawidłowości budowy wśród grupy szczurów z cukrzycą i dietą bogatą w ALA ( $p < 0.0001$ ). Badacze doszli do wniosku, że stosowanie ALA, który jest antyoksydantem, zmniejsza uszkodzenia wywołane stresem oksydacyjnym, wynikającym z hiperglikemii - skutku cukrzycy (Correa i in. 2019).

Praca *Combined treatment with myo-inositol, alpha-lipoic acid, folic acid and vitamins significantly improves sperm parameters of sub-fertile men: a multi-centric study* miała na celu sprawdzenie wpływu suplementacji preparatu zawierającego: ALA, inozytol, kwas foliowy i innych witamin na jakość nasienia mężczyzn z obniżoną płodnością. Po 90 dniowej kuracji pobrano próbki nasienia od uczestników i przeprowadzono ich badanie, następnie porównano uzyskane wyniki z wynikami badania nasienia, które przeprowadzono przed rozpoczęciem kuracji suplementem. Porównanie wyników badań wskazywało na znaczną poprawę jakości nasienia po 90 dniowej kuracji. Stwierdzono: poprawę stężenia - wzrost o 41.2% ( $p = 0.0009$ ), ilości plemników - wzrost o 50% ( $p = 0.0017$ ), poprawę ruchliwości do przodu - wzrost o 31.6% ( $p = 0.0047$ ), całkowitej ruchliwości - wzrost o 120% ( $p = 0.001$ ) oraz poprawę morfologii ejakulatu - wzrost o 60% ( $p < 0.0001$ ) (Canepa i in. 2018).

Uważa się, że lipopolisacharydy (LPS) negatywnie wpływają na jakość nasienia. W badaniu opublikowanym w styczniu 2019 roku grupa badaczy opisała eksperyment sprawdzający czy negatywny wpływ LPS na jakość ejakulatu można zniwelować stosowaniem ALA. Eksperyment przeprowadzony został na szczurach. Wyniki eksperymentu, po pierwsze, pokazują, że wraz ze wzrostem dawki LPS spada jakość nasienia. Nasienie inkubowane jest z ALA w różnych dawkach, a następnie tak przygotowane próbki inkubowane są z 0.01 ug/mL LPS w celu sprawdzenia, czy właściwości antyoksydacyjne ALA zadziałają ochronnie. ALA wykazało zależny od dawki ochronny wpływ na redukcję mobilności wywołaną przez LPS. Obecność LPS zwiększa produkcję czynników utleniających oraz uszkodzenia DNA, natomiast ALA wpływa w sposób odwrotny. Dodatkowo ALA w znacznym stopniu zmniejsza uszkodzenie DNA przez LPS oraz ilość powstałych czynników utleniających (Makvandi i in. 2019).

Badanie przeprowadzone przez Ibrahima i współautorów miało na celu zbadanie wpływu antyoksydacyjnych właściwości ALA na jakość ejakulatu. Analizie zostało poddane nasienie pobrane od dojrzałych płciowo samców kozy burskiej. Jakość nasienia oceniano na podstawie ilości i ruchliwości plemników, przeprowadzono również badanie oceniające stopień uszkodzenia DNA. Eksperyment wykazał znaczą poprawę w ruchliwości plemników, w porównaniu z grupą kontrolną, po zastosowaniu ALA w każdym z badanych stężeń - 0.1, 0.05, 0.025, 0.0125 i 0.00625 mmol/ml. Zauważono, że początkowe zwiększanie dawki ALA wpływa wprost proporcjonalnie na poprawę mobilności - szczyt poprawy osiągnięto stosując stężenie 0.0125 mmol/ml ALA. Po przekroczeniu tej granicy zaobserwowano, że wraz z dalszym wzrostem stężenia ALA ruchliwość nasienia maleje. Taka zależność między dawką a poprawą ruchliwości sugeruje, że do osiągnięcia najlepszego efektu poprawy jakości nasienia wymagana jest specyficzna dawka ALA. W badaniu stwierdzono również, że zastosowanie ALA poprawia wynik testu oznaczenia uszkodzenia DNA w porównaniu z grupą



kontrolną bez ALA. Najlepszy efekt hamujący uszkodzenie DNA osiągnięto przy zastosowaniu ALA w stężeniu 0.025mmol/ml. Stwierdzono też, że istnieje zależność między ruchliwością nasienia a uszkodzeniami DNA (Ibrahim i in. 2008).

W 2015 roku opublikowano badanie kliniczne porównujące wpływ 12-tygodniowej suplementacji 600 mg ALA na jakość męskiego nasienia w porównaniu do placebo. Jakość ejakulatu oceniano według kryteriów WHO. Stwierdzono, że suplementacja ALA w znaczący sposób, w porównaniu z placebo, poprawiła ilość plemników, ich ruchliwość i stężenie. Badacze stwierdzili również znaczący wzrost poziomu całkowitej zdolności antyoksydacyjnej (ang. Total antioxidant capacity) w nasieniu, które zostało pobrane od mężczyzn suplementujących ALA. Suplementacja ALA wpłynęła również na obniżenie poziomu aldehydu malonowego w nasieniu, które zostało pobrane od mężczyzn z grupy badanej. Podczas badania nie stwierdzono istotnych zmian morfologii plemników pomiędzy dwiema grupami (Haghighian i in. 2015).

#### **4. Podsumowanie i wnioski**

Problem obniżonej płodności lub niepłodności dotyczy coraz większej ilości par na całym świecie. W związku z tym ważnym wyzwaniem dla współczesnej medycyny jest znalezienie rozwiązania, które pozwoliłoby na skuteczną terapię niepłodności, szczególnie męskiej.

Kwas alfa-liponowy daje nadzieję na przełom w leczeniu męskiej niepłodności, co potwierdzają wyniki przedstawionych w powyższej pracy badań.

Zarówno w badaniach prowadzonych na zwierzętach, ludziach, jak i in vitro wykazano pozytywny wpływ kwasu alfa-liponowego na jakość nasienia. Stwierdzono, że kwas liponowy zwiększa ilość plemników, poprawia ich ruchliwość oraz przeciwdziała uszkodzeniom powstającym w wyniku stresu oksydacyjnego oraz obecności LPS.

Wykazano również, że kwas alfa-liponowy wpływa pozytywnie na jakość nasienia u szczurów z cukrzycą, w związku z czym można wnioskować, że podobnie pozytywny efekt będzie widoczny podczas testów, w których wezmą udział ludzie w późniejszych fazach badań.

Kwas alfa liponowy w suplementcie, zawierającym również inozytol, kwas foliowy i witaminy został przetestowany na grupie ochotników. Po 90 dniach stosowania zauważono znaczną poprawę jakości nasienia.

Podobne wyniki wykazano w badaniu porównującym działanie kwasu alfa-liponowego do placebo, gdzie również stwierdzono znaczną poprawę jakości nasienia oraz objętości antyoksydacyjnej.

Wykazano również, że działanie kwasu alfa-liponowego jest zależne od dawki zarówno w przypadku wykazywania właściwości ochronnych, jak i poprawiających jakość nasienia. Najwyższe zwiększenie ruchliwości plemników zauważono przy stosowaniu dawki 0.0125 mmol/l, a najwyraźniej widoczne działania ochronne na DNA przy stężeniu 0.025 mmol/l.

Wykazano również, że kwas alfa-liponowy niweluje szkodliwe zmiany wywołane w nasieniu przez obecność lipopolisacharydów, a także niweluje ich szkodliwy wpływ.

Badania, które został przeanalizowane, a następnie przedstawione w niniejszej pracy wykazały, że kwas alfa-liponowy daje duże nadzieje związane z leczeniem męskiej niepłodności, która obecnie jest poważnym problemem dla wielu par chcących posiadać potomstwo. Suplement ten nadal wymaga dodatkowych badań dotyczących jego skuteczności, jednak aktualne dane wynikające z przeprowadzonych testów wykazują, że w znaczący sposób poprawia jakość nasienia.

#### **5. Literatura**

- Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H i in. (2012) European association of urology guidelines on male infertility: the 2012 update. *Eur Urol* 2012;62:324–32
- Kuczynski W, Kurzawa R, Oszukowski P i in. (2012) Polish Gynecological Society and Polish Society for Reproductive Medicine. Polish Gynecological Society and Polish Society for Reproductive Medicine recommendations for the diagnosis and treatment of infertility. *Ginekol Pol* 2012; 83(2): 149-54

- Sanocka D, Miesel R, Jedrzejczak P i in. (1996) Oxidative stress and male infertility. *J Androl* 1996; 17(4): 449-54
- McLachlan RI (1997) Studies on the hormonal control of spermatogenesis using in vivo models of spermatogenic suppression and restoration. *Endokrynologia Polska* 1997, 48:suppl. 3, 67-74.
- Devroey P, Fauser P, Diedrich K. (2009) Approaches to improve the diagnosis and management of infertility. *Hum Reprod Update* 2009; 15: 391–408
- Dong L, Chang D, Li J i in. (2019) Efficacy of Shengjing capsules for treatment of male infertility in China: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2019;12:6594–603
- Malińska D, Winiarska K (2005) Kwas liponowy – charakterystyka i zastosowanie w terapii. *Postępy Hig Med. Dośw.* 2005; 59:535–543
- Petersen SK, Moreau R, Smith EJ i in.: (2009) Alpha lipoic acid as a dietary supplement. Molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta.* 2009; 1790(10): 1149–1160.
- Namazi N, Larijani B, Azadbakht L (2018) Alpha-lipoic acid supplement in obesity treatment: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Clin Nutr.* 2018; 37(2): 419–428.
- Akbari M, Ostadmohammadi V, Lankarani KB i in. (2018) The effects of alpha-lipoic acid supplementation on glucose control and lipid profiles among patients with metabolic diseases: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism.* 2018; 87: 56–69.
- Boccardi V, Taghizadeh M, Amirjani S i in. (2019) Elevated blood pressure reduction after  $\alpha$ -lipoic acid supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hum Hypertens.* 2019; 11, doi:10.1038/s 41371-019-0174-2
- Haghighatdoost F, Hariri M (2019) Does alpha-lipoic acid affect lipid profile? A meta-analysis and systematic review on randomized controlled trials. *Eur J Pharmacol.* 2019; 15, 847: 1–10.
- Saboori S, Falahi E, Eslampour E i in. (2018) Effects of alpha-lipoic acid supplementation on C-reactive protein level: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018; 28: 779–786.
- Haghighatdoost F, Hariri M (2019) The effect of alpha-lipoic acid on inflammatory mediators: a systematic review and meta-analysis on randomized clinical trials. *Eur J Pharmacol.* 2019; 2, 849: 115–123
- Corrêa L, da Costa C, Ribas J i in. (2019) Antioxidant action of alpha lipoic acid on the testis and epididymis of diabetic rats: morphological, sperm and immunohistochemical evaluation. *International Braz j Urol* 2019;45:815–24
- Taherian S, Khayamabed R, Tavalae M i in. (2019) Alpha-lipoic acid minimises reactive oxygen species-induced damages during sperm processing. *Andrologia* 2019;51:e13314
- Ibrahim SF, Osman K, Das S i in. (2008) A study of the antioxidant effect of alpha lipoic acids on sperm quality. *Clinics (Sao Paulo)* 2008;63:545–50
- Canepa P, Dal Lago A, De Leo C i in. (2018) Combined treatment with myo-inositol, alpha-lipoic acid, folic acid and vitamins significantly improves sperm parameters of sub-fertile men: a multi-centric study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018 Oct;22(20):7078-7085
- Makvandi A, Kowsar R, Hajian M i in. (2019) Alpha lipoic acid reverses the negative effect of LPS on mouse spermatozoa and developmental competence of resultant embryos in vitro. *Andrology.* 2019 May;7(3):350-356.
- Haghighian HK, Haidari F, Mohammadi-Asl J i in. (2015) A randomized, triple-blind, placebo-controlled clinical trial examining the effects of alpha-lipoic acid supplement on the spermatogram and seminal oxidative stress in infertile men. *Fertil Steril.* 2015 Aug;104(2):318-24. doi: 10.1016

## 23. Nowe wyzwanie medycyny- zaburzenia psychiczne po zażyciu nowych substancji psychoaktywnych

The new medicine challenge - mental disorders after taking new psychoactive substances

Maria Zykubek<sup>(1)</sup>, Łukasz Kurach<sup>(1)</sup>, Monika Maciąg<sup>(1,2)</sup>, Olga Wronikowska<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup> Samodzielna Pracownia Badań Behavioralnych, Wydział Lekarsko-Dentystyczny, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(2)</sup> Zakład Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Lublinie  
Opiekun naukowy: dr hab. n. farm. Barbara Budzyńska, prof. UMLub

Zykubek Maria: maria.zykubek@gmail.com

Słowa kluczowe: NPS, uzależnienie, psychoza

### Streszczenie

Obecnie do Europejskiego Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii rocznie zgłaszanych jest około 50 nowych substancji psychoaktywnych. Łącznie w systemie wczesnego ostrzegania w Unii Europejskiej zostało zgłoszonych ponad 730 nowych środków psychoaktywnych (dane z 2019 roku). Liczba zarejestrowanych substancji psychoaktywnych w Europie jest teraz wyższa niż kiedykolwiek. Nowe substancje psychoaktywne (NPS- *new psychoactive substances*) to heterogeniczna i szybko ewoluująca klasa związków dostępnych na globalnym rynku nielegalnych narkotyków („ciemna sieć”) jako substytut substancji kontrolowanych (EMDCAA 2019).

Przyjmowane powszechnie NPS nie posiadają w pełni poznanego profilu farmakologicznego, farmakokinetycznego i toksyczności. Ich zażycie wiąże się ze szkodliwymi skutkami ze strony m.in. centralnego układu nerwowego, układu krwionośnego i układu pokarmowego oraz zaburzeniami w procesach metabolicznych, ponadto również z negatywnymi ostrymi i przewlekłymi zaburzeniami psychicznymi. Dynamicznie rosnąca liczba przypadków zatrucia i uzależnienia od NPS stanowi powód do niepokoju. Internetowy rynek NPS rozwija się znacznie szybciej niż zdobywana wiedza z badań naukowych. Istotne jest skupienie uwagi na ostrych i przewlekłych objawach psychicznych po zażyciu NPS. Pozwoli to opracować schematy farmakoterapii pierwotnych i długotrwałych zaburzeń psychicznych występujących po zażyciu NPS.

### 1. Wstęp

Nowe substancje psychoaktywne to legalne związki, wykorzystywane w celu imitowania efektów zażycia nielegalnych środków psychoaktywnych. Kolokwialnie są nazywane m.in. „dopalaczami”, „solami do kąpieli”, „nawozami do roślin”, „mieszankami ziołowymi”, „zamiennikami”, „narkotykami rekreacyjnymi”, natomiast w literaturze anglojęzycznej używane są określenia „designer drugs”, „internet drugs”, „legal highs”, „party pills”, „research chemicals”. Charakteryzują się niewykrywalnością w rutynowych badaniach toksykologicznych (Zawilska 2019). Definicję NPS stworzyło Biuro Narodów Zjednoczonych ds. Narkotyków i Przestępczości (UNODC- *United Nations Office on Drugs and Crime*) jako „nadużywane substancje, w czystej postaci lub preparacie, które nie są kontrolowane przez Jednolitą Konwencję Organizacji Narodów Zjednoczonych (ONZ) o środkach odurzających z 1961 r. lub Konwencję ONZ o substancjach psychotropowych z 1971 rok, ale które mogą stanowić zagrożenie dla zdrowia publicznego” (<https://www.unodc.org/LSS/Page/NPS>).

Rynek narkotykowy, próbując obejść obecne kontrole oraz nowe zmiany legislacyjne, dywersyfikuje NPS i zastępuje je nowymi, niekontrolowanymi substancjami psychoaktywnymi. Stanowi to poważne wyzwanie dla zdrowia publicznego. Popularność NPS opiera się na różnorodności doznań po ich zażyciu, przystępnej cenie, dużej sile działania oraz łatwości pozyskania ich przez Internet. NPS przyjmuje się często w postaci mieszanek, w których nie tylko znajdują się „dopalacze”, ale również klasyczne narkotyki, benzodiazepiny, leki przeciwdepresyjne, sterydy anaboliczne.

Łączenie związków ma na celu wywołanie synergizmu działania psychoaktywnego bądź zniesienie negatywnych skutków po zażyciu NPS (Zawilska 2019).

## 2. Opis zagadnienia

Nowe substancje psychoaktywne całkowicie zmodyfikowały scenę narkotykową i obecny obraz uzależnienia. NPS są produkowane i stosowane w celu naśladowania działania kontrolowanych narkotyków. Internet stał się nowym rynkiem dla NPS, odgrywając istotną rolę w dostarczaniu informacji na temat pozyskiwania, syntezy, ekstrakcji, identyfikacji i używania substancji. Spektrum objawów związanych z zażyciem NPS wiąże się przede wszystkim z ich wpływem na poszczególne monoaminergiczne układy neuroprzebieżnikowe. Syndromy występujące po spożyciu NPS są niespecyficzne, a dany środek może wywoływać zmienne indywidualnie efekty działania. Toksyczność obwodowa NPS jest lepiej poznana niż zaburzenia psychiczne występujące po ich zażyciu. Różna dynamika oraz szerokie spektrum objawów stanowi olbrzymie wyzwanie dla psychiatrii, która od niedawna zaczęła borykać się z problem efektów psychicznych u pacjentów zażywających NPS.

## 3. Przegląd literatury

NPS dzielimy, m.in. ze względu na strukturę, wywierane efekty kliniczne, wpływ na przekąźnictwo monoaminergiczne. NPS można podzielić biorąc pod uwagę ich oddziaływanie na czynność mózgu:

- 1) syntetyczne psychostymulanty (naśladujące amfetemine, ekstazy i kokainę),
- 2) syntetyczne kanabinomimetyki (imitujące efekt zażycia THC- tetrahydrokannabinolu),
- 3) nowe halucynogeny (upodobniające się do LSD),
- 4) nowe syntetyczne opioidy,
- 5) nowe pochodne benzodiazepin,
- 6) inne (Zawilska 2019).

### 3.1 Nowe syntetyczne opioidy (NSO- *new synthetic opioid*)

Wśród dopalaczy znalazły się opioidy, które przeżywają swój wielki powrót na rynku narkotykowym. Opioidy w leczeniu są stosowane w leczeniu bólu pooperacyjnego oraz przewlekłego, jednakże dzięki swoim właściwościom psychoaktywnym są szeroko wykorzystywane rekreacyjnie. NSO można podzielić na analogi fentanylu (m.in. acetylofentanyl, akrylofentanyl, butyrylofentanyl) oraz substancje strukturalnie z nim niezwiązane (MT-45, AH-7921, U-47700, U-49900).

Związki należące do tej grupy NPS wykazują nawet 10000 silniejsze działanie niż morfina. Mylone z heroiną stanowią duże zagrożenie dla życia, ponieważ bardzo łatwo je przedawkować. NSO są częściowymi bądź pełnymi agonistami receptorów opioidowych- $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ - sprzężonych z białkiem G w mózgu i rdzeniu kręgowym. Cechują się selektywnością do receptora wobec receptora  $\mu$ - opioidowego. Oddziaływanie z tym receptorem generuje podstawowe efekty wywierane przez NSO (analgezję, euforię, depresję oddechową). W badaniach wykazano, iż fentanyl ma również powinowactwo do receptorów 5-HT1A i 5-HT2A (Luethi i Liechti 2020; Zawilska 2019).

### 3.2 Związki psychostymulujące

Psychostymulanty modulują neurotransmisję monoaminergiczną: noradrenergiczną, dopaminergiczną, i serotonergiczną poprzez interakcje z ich transporterami (odpowiednio z NET- transporter błony komórkowej dla noradrenaliny, DAT- transporter błony komórkowej dla dopaminy, SERT- transporter błony komórkowej dla serotoniny) oraz przez oddziaływanie z receptorami. Ponadto niektóre z nich łączą się z receptorem 5-HT2A (wywierając efekt halucynogeny) bądź zwiększają stężenie pobudzającego neuroprzebieżnika- glutaminianu w hipokampie oraz prążkowi (prowadząc do nasilenia neurotoksyczności). Zróżnicowana selektywność i siła działania skutkuje różnymi efektami farmakologicznymi, w tym niejednorodnymi symptomami psychiatrycznymi (Luethi i Liechti 2020; Pawelczyk 2019).

Liczba dostępnych stymulantów stale rośnie. Psychostymulujące NPS można podzielić ze względu na strukturę na:

- Syntetyczne pochodne katynonu,
- Pochodne piperazyny,
- Pochodne 2,5- dimetoksyamfetaminy,
- Pochodne 2-aminoindanu,
- Pochodne pipradolu,
- Pochodne tryptaminy.

Syntetyczne katynony stanowią największy odsetek nowych psychostymulantów. Na szeroką skalę rozpowszechniony jest, m.in. mefedron (4-MMC), 3-metylometykatynon (3-MMC), 3-chlorometylometykatynon,  $\alpha$ -PVP (Zawilska 2019). Są to związki, które łatwo przenikają przez bariery biologiczne, podwyższające pozakomórkowe stężenia monoamin w mózgu. Jest to wynik głównie dwóch mechanizmów:

- blokady wychwytu zwrotnego monoamin poprzez hamowanie DAT, NET i SERT,
- zwiększonego uwalniania monoamin.

Jeden związek może wykazywać różne mechanizmy. Katynony są silnymi inhibitorami NET, ale istnieją znaczne różnice w ich profilach hamowania w odniesieniu do DAT i SERT, jak również ich zdolności do uwalniania monoamin. Prawdopodobnie z tej zmienności wynikają różnice w ich działaniu i toksyczności (Karila i in. 2015).

### 3.3 Syntetyczne kanabinomimetyki (SC- synthetic cannabimimetic)

Syntetyczne kanabinomimetyki przypominają swoim działaniem haszysz i marihuanę. Preparaty z SC dostępne na rynku składają się z mieszanki suchych roślin nasączonych syntetycznymi kanabinomimetyki. Na kontynencie europejskim w latach 2008-2017 zidentyfikowano aż 179 nowych SC. Wykrytymi cząsteczkami są, m.in. UR-144, 5F-UR-144, BB-22, PB-22, AKB-48, 5F-APINACA, AB-BICA, MDMB-FUBINACA (Zawilska 2019). SC mają wysokie powinowactwo do receptorów kannabinoidowych, zarówno CB1 oraz CB2. Zaobserwowano silniejszą zależność dawka-odpowiedź niż w przypadku THC. Efektem aktywacji receptorów kanabinoidowych CB1 w obszarze kory mózgu i prądkowia jest spadek stężenia GABA w przestrzeni międzykomórkowej. Konsekwencją tego jest, m.in. pobudzenie szlaków dopaminergicznych w prądkowiu, które manifestuje się zaburzeniami psychotycznymi, pobudzeniem bądź drgawkami. Niektóre SC są również antagonistami receptora NMDA, prowadząc do zaburzeń dysocjacyjnych. Ponadto część związków należąca do tej grupy oddziałuje z receptorem 5-HT<sub>2A</sub>, a efektem są psychozy, i halucynacje. Odnotowanym nowym trendem przy syntezie nowych SC jest fluorowanie cząsteczki w celu zwiększenia lipofilności związku, co za tym idzie ułatwienia wchłaniania przez błony biologiczne, m.in. barierę krew-mózg. (Pawełczyk 2019; Schifano i in. 2015).

### 3.4 Halucynogeny

Inaczej określane jako substancje psychodysleptyczne czy psychozomimetyczne. Są to cząsteczki o rozmaitej strukturze, których wspólną cechą jest wyraźne oddziaływanie z receptorami serotoninowymi 5HT-2A w korze nowej, powodując wzmożone wydzielanie serotoniny poprzez sprzężenie zwrotne. Rezultatem większej ilości serotoniny w przestrzeni międzykomórkowej jest aktywacja uwalniania dopaminy zwłaszcza w jądrze połączonej przegrody, prowadząc do ryzyka uzależnienia od tych związków.

Grupą substancji należąca do syntetycznych halucynogenów są związki 25-NBOMe, które wykryto na rynku narkotykowym w 2010 roku. Rozpowszechnione wśród osób nadużywających NPS są w szczególności: 25I-NBOMe, 25B-NBOMe, 25D-NBOMe, 25G-NBOMe, 2CB-NBOMe. 25-NBOMe nie tylko wiąże się z receptorem serotoninowym 5HT-2A, ale także są agonistami receptora  $\alpha_1$ -adrenergicznego (determinując skurcz naczyń krwionośnych, w przypadku przedłużonego obkurczenia naczyń krwionośnych części dystalnych ciała może dojść do martwicy tkanki). NBOMe są silnie działającymi substancjami, czas działania może utrzymywać się nawet do 10 godzin. Związki te są promowane jako legalne LSD (Pawełczyk 2019; Zawilska 2019).

### 3.5 Nowe pochodne benzodiazepin

Pozamedyczne użycie benzodiazepin gwałtownie wzrosło. Oprócz opatentowanych benzodiazepin na rynku narkotykowym pojawiają się nowo zsyntetyzowane pochodne benzodiazepin. Na przełomie 2016 i 2017 Europejskie Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii (*European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction -EMCDDA*) zarejestrowało 6 nowych tych związków. Pomimo podobieństwa strukturalnego i chemicznego między benzodiazepinami istnieją duże różnice w parametrach farmakokinetycznych i szlakach metabolicznych, dlatego nie można ich łatwo porównywać. Głównym miejscem oddziaływania benzodiazepin są receptory dla kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego A ( $GABA_A$ ). Receptor  $GABA_A$  jest kanałem chlorkowym, który aktywowany jest przez związanie się z ligandem, którym jest cząsteczka kwasu GABA. Otwarcie kanału jonowego powoduje napływ jonów chlorkowych między pięcioma podjednostkami białkowymi. Następuje hiperpolaryzacja błony, rezultatem jest zahamowanie przekazywania sygnałów neuronalnych (Manchester i in. 2018).

Związkami należącymi do tej grupy jest m.in. fenazepam, pyrazolam, diklazepam, flubromazepam. Efekt uspokajający i nasenny nowych pochodnych benzodiazepin jest wykorzystywany w łagodzeniu zespołu abstynencyjnego (wywołanego np. przez farmaceutyczne benzodiazepiny, psychostymulanty) oraz uśmierzania nieprzyjemnych skutków po przyjęciu np. opioidów (Zawilska 2019).

### 3.6 Niepożądane efekty wywierane po zażyciu NPS

Istnieje lista schematycznych symptomów pacjenta trafiającego na szpitalny oddział ratunkowy, które pozwalają powiązać jego przypadek z ciężkim poważnym zatruciem NPS. Do tego zestawienia można wliczają się: drgawki, myśli samobójcze, halucynacje, urojenia, manie, pobudzenie, agresja, zawał serca, podwyższona temperatura ciała. Działania wywierane na organizm po zażyciu NPS można jednak sklasyfikować z daną grupą NPS, ułatwiając diagnostykę i leczenie zatrutego pacjenta (Tab. 1).

**Tab. 1.** Główne grupy nowych substancji psychoaktywnych i ich efekty farmakologiczne (Schifano i in. 2019, Pawełczyk 2019; Zawilska 2019).

Grupa NPS	Pożądane efekty	Działania niepożądane	
		Objawy psychiczne	Objawy fizyczne
Syntetyczne kanabino-mimetyki	Intensywne efekty podobne do marihuany. Uczucie euforii, zrelaksowania. Halucynacje słuchowe bądź wzrokowe.	<u>Ostre</u> : słuchowe bądź wizualne omamy, lęk, intensywne uczucie paranoi, zaburzenie kontroli i pobudzenie, wahania nastroju, myśli samobójcze i próby samobójcze, ataki paniki, dezorganizacja, pobudzenie, podekscytowanie, majaczenie, ostre przemijające psychozy, nawrót albo pogorszenie istniejącej wcześniej psychozy/ choroby afektywnej dwubiegunowej. <u>Przewlekłe</u> : zaburzenie postrzegania, uzależnienie,	<u>Ostry</u> : wymioty, nudności, nadciśnienie i tachykardia, przyspieszona częstość oddechów, duszność; hiperglikemia; rozszerzenie źrenic, oczopląs, drgawki, encefalopatia, śpiączka, udar, śmierć. <u>Przewlekłe</u> : obfite pocenie, ból głowy, tachykardia, drżenie, biegunka, ból głowy, bezsenność.

Grupa NPS	Pożądanе efekty	Działania niepożądane	
		Objawy psychiczne	Objawy fizyczne
		tolerancja, depresja, lęk, drażliwość, wahania nastroju, bezsenność bądź koszmary.	
Nowe syntetyczne opioidy	Euforia, uspokojenie, zrelaksowanie, wyciszenie, efekty dysocjujące.	<u>Ostre</u> : poprawa nastroju bądź dysforia, dysocjacja, intensywna sedacja, dezorientacja <u>Przewlekłe</u> : tolerancja, uzależnienie, niepokój, pobudzenie, bezsenność.	<u>Ostre</u> : zaparcia, nudności, senność, zwężenie źrenic, niewyraźna mowa, słaba koordynacja, spowolnienie częstość oddechów, depresja oddechowa, śpiączka, śmierć. <u>Przewlekłe</u> : tolerancja, uzależnienie, objawy odstawienia, uszkodzenie skóry i naczyń krwionośnych po iniekcjach.
Syntetyczne psychostymulanty	Euforia, energia, uczucie pewność siebie., gadatliwość, dążenie do kontaktów towarzyskich.	<u>Ostre</u> : pobudzenie, niepokój, lęk, paranoja, agresja, bezsenność. <u>Przewlekłe</u> : depresja, lęk, paranoja, psychoza, uzależnienie, bezsenność.	<u>Ostre</u> : tachykardia, nadciśnienie tętnicze, hipertermia, anoreksja, zawroty głowy, ból głowy, dławica piersiowa, zapalenie mięśnia sercowego, ból brzucha, rhabdomyoliza, drgawki, śmierć. <u>Przewlekłe</u> : nadciśnienie tętnicze, tachykardia, uszkodzenie bądź niewydolność nerek/ wątroby, uszkodzenie tkanki mięśniowej i mózgowej.
Nowe pochodne benzodiazepin	Uspokojenie, efekt przeciwlękowy, nasenny. Stosowane w łagodzeniu negatywnych efektów halucynogenów i środków pobudzających.	Sedacja	<u>Ostre</u> : senność, splątanie, zaburzenia chodu, niewyraźna mowa oraz widzenie, dekoncentracja, zawroty głowy, amnezja, dezorientacja, uspokojenie, depresja oddechowa, śmierć. <u>Przewlekłe</u> : zaburzone funkcje poznawcze, uzależnienie, drgawki.
Halucynogeny	Halucynacje, zwiększona percepcja zmysłów (wzrok, słuch, dotyk), doświadczanie	<u>Ostre</u> : straszne omamy, lęk, panika, złudzenia, agresja, stymulacja psychoruchowa. <u>Przewlekłe</u> : urojenia prześladowcze, manie,	<u>Ostre</u> : drgawki, bóle głowy, nudności, wymioty, skurcz naczyń krwionośnych prowadząca nawet do martwicy tkanek, nadciśnienie

Grupa NPS	Pożądane efekty	Działania niepożądane	
		Objawy psychiczne	Objawy fizyczne
	jednego zmysły przy odczuciu drugim (np. dźwięk kolorem).	panika, bezsenność, samookaleczenie, myśli samobójcze, <i>flashback</i> , <i>bad trips</i> .	tętnicze, zawał mięśnia sercowego. <u>Przewlekłe</u> : obfite pocenie się, uszkodzenia nerek, wątroby, płuc.

### 3.7 Terapia zatrucia NSP na izbach psychiatrycznych

Przy poważnych zatruciach może wystąpić silna manifestacja psychoruchowa. Biorąc pod uwagę liczebność i heterogenność NSP, a także ich złożoną lub nieznaną farmakologię nie sporządzono jak dotąd wzorów postępowania w przypadku terapii osób nadużywających „dopalaczy”.

W celu uspokojenia pacjenta podaje się benzodiazepiny. Ponadto wywierają one efekt przeciwdrażkowy, anksjolityczny, nasenny oraz redukują wzmożone napięcie mięśniowe. Ilość benzodiazepin podawana pacjentowi zatrutemu NPS jest większa niż klasyczna dawka terapeutyczna, dodatkowo dawkowanie jest częściej powtarzane w celu osiągnięcia odpowiedniego efektu uspokajającego. Problem w podawaniu benzodiazepin jest możliwość synergizmu działania nasilającego depresję oddechową, jeżeli pacjent jest pod wpływem alkoholu bądź zażył nowe syntetyczne opioidy.

W przypadku, gdy nie można kontrolować pacjentów za pomocą samych benzodiazepin, można rozważyć podanie propofolu wraz z lekami przeciwpsychotycznymi (Schifano i in. 2015). Leki przeciwpsychotyczne powinno łączyć się z substancjami przeciwdrażkowymi. Opisano przypadki na temat efektywności podania haloperydolu, rysperydonu, olanzapiny. W Polsce, na izbach psychiatrycznych notorycznie stosuje się haloperydol, jednakże ze względu na poznane mechanizmy działania halucynogenne NPS wskazane byłoby podawanie atypowych neuroleptyków, które są antagonistami receptorów serotoninowych 5-HT<sub>2A</sub>. Podczas podawania leków należy prowadzić pełną kontrolę pacjenta, nie tylko ze względu na możliwe wystąpienie drgawek. Leki przeciwpsychotyczne poprzez zwiększenie długości odcinka QT, mogą doprowadzić do *torsade de pointes*, migotania komór, w konsekwencji nagłego zgonu sercowego (Pawelczyk 2019).

## 4. Podsumowanie

Artykuł przedstawił charakterystykę poszczególnych grup NPS. Ciągłe rosnące zmiany w dostępności rekreacyjnie stosowanych NPS stanowią stosunkowo nowe wyzwanie w psychiatrii. Zażycie tych związków niesie ze sobą olbrzymie ryzyko ze względu na brak kompleksowej wiedzy na temat efektów farmakologicznych, toksyczności, farmakodynamiki i farmakokinetyki NPS. Zakłócenie równowagi neuroprzekazników po iniekcji NPS, wiąże się z niebezpieczeństwem zaburzeń psychicznych. Większość NPS charakteryzuje się dużym potencjałem uzależniającym.

Lekarze nie zawsze są świadomi ryzyka ostrych i przewlekłych objawów psychicznych związanych z zażywaniem NPS. Diagnostykę i terapię utrudnia brak swoistych testów toksykologicznych.

Trudno jest opracować szczegółowy i uniwersalny plan leczenia zaburzeń fizycznych, behawioralnych i psychicznych związanych z zażyciem NPS, ze względu na ich różnorodność i nieustająco powiększającą się liczbę. Jednakże badania naukowe powinny koncentrować się na opracowaniu szczegółowych wytycznych dla lekarzy w leczeniu ostrych i przewlekłych objawów przyjmowania NPS, dzięki poznaniu ich profilu farmakologicznego, farmakokinetycznego oraz toksyczności.

## 5. Literatura

Europejskie Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii (EMDCAA) (2019) EU Drug Markets Report 2019.



- Karila L, Megarbane B, Cottencin O i in. (2015) Synthetic Cathinones: A New Public Health Problem. *Current Neuropharmacology* 13: 12–20.
- Luethi D, Liechti ME (2020) Designer drugs: mechanism of action and adverse effects. *Archives of Toxicology* 94: 1085–1133.
- Manchester KR, Lomas EC, Waters L i in. (2018) The emergence of new psychoactive substance (NPS) benzodiazepines: A review. *Drug Testing and Analysis* 10(1): 37-53.
- Pawelczyk T (2019) Ostre i przewlekłe zaburzenia psychiatryczne związane z przyjmowaniem nowych substancji psychoaktywnych oraz zespół uzależnienia. [w:] A. Krakowiak, A. Rutkiewicz (red.) "Dopalacze" - od teorii do praktyki klinicznej. Alfa Medica Press, Bielsko-Biała, 142-168.
- Schifano F, Napoletano F, Chiappini S i in. (2019) New/emerging Psychoactive Substances and Associated Psychopathological Consequences. *Psychological Medicine* 22: 1-13
- Schifano F, Orsalini L, Papanti D i in. (2015) Novel psychoactive substances of interest for psychiatry. *World Psychiatry* 14:15–26.
- Zawilska JB (2019) Charakterystyka toksykologiczna nowych substancji psychoaktywnych. [w:] A. Krakowiak, A. Rutkiewicz (red.) "Dopalacze" - od teorii do praktyki klinicznej. Alfa Medica Press, Bielsko-Biała, 31-50
- <https://www.unodc.org/LSS/Page/NPS>, (dostęp: 20 maja 2020 r.).

## 24. Nowe substancje psychoaktywne: wielki powrót opioidów

New Psychoactive Substances: the great return of opioids

Maria Zykubek<sup>(1)</sup>, Łukasz Kurach<sup>(1)</sup>, Monika Maciąg<sup>(1,2)</sup>, Olga Wronikowska<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup> Samodzielna Pracownia Badań Behawioralnych, Wydział Lekarsko-Dentystyczny, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>(2)</sup> Zakład Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Lublinie  
Opiekun naukowy: dr hab. n. farm. Barbara Budzyńska, prof. UMLub

Zykubek Maria: maria.zykubek@gmail.com

Słowa kluczowe: NPS, dopalacze, narkotyki

### Streszczenie

Nielegalna produkcja nowych substancji psychoaktywnych wzrasta na całym świecie. Rynek narkotykowy syntezuje nowe związki, dążąc do wydłużenia czasu i siły działania substancji odurzających, imitujących efekty zażycia nielegalnych narkotyków. W ten sposób powstała grupa związków określana terminem nowych substancji psychoaktywnych (*novel psychoactive substances*- NPS). Wśród NPS znaczące miejsce zajmują syntetyczne opioidy (*new synthetic opioids*- NSO). Nadużywanie powyższych związków chemicznych niesie ze sobą wyzwanie dla służby zdrowia ze względu na brak pełnej wiedzy na temat profilów farmakologicznych i farmakokinetycznych oraz toksyczności powyższych związków chemicznych. Fentanyl, analogi fentanylu i inne nowe syntetyczne opioidy są agonistami o różnej sile działania. Do typowych efektów klinicznych po ich zażyciu możemy zaliczyć, m.in. zwężenia źrenic, zaburzenia funkcjonowania układu oddechowego oraz ośrodkowego układu nerwowego. Przegląd koncentruje się na opisie różnorodności tej grupy związków; ich oddziaływaniu na organizm, złożonych objawach toksykologicznych oraz leczeniu zatruc po zażyciu syntetycznych opioidów.

### 1. Wstęp

Fenomenem ostatnich lat na światowym rynku narkotykowym są nowe substancje psychoaktywne. Związki te naśladują efekty farmakologiczne tradycyjnych, kontrolowanych przez prawo narkotyków. Ciągła weryfikacja, badania oraz wprowadzane zmiany legislacyjne starają się zmniejszać precedens nadużywania NPS, jednakże ze względu na narastający popyt struktury związków są ciągle modyfikowane i ilość nadużywanych, nowych związków wzrasta.

Stale zwiększająca się liczba nielegalnych substancji nastrocza trudności w kwestii prawidłowej klasyfikacji. Jednym z podziałów jest podział NPS ze względu na wpływ na funkcjonowanie mózgu: związki stymulujące o działaniu zbliżonym do amfetaminy, ekstazy i kokainy; związki naśladujące działanie marihuany; syntetyczne opioidy, związki o działaniu psychodysleptycznym, nowe pochodne benzodiazepin, inne. W ciągu ubiegłych kilku lat nastąpił gwałtowny wzrost nadużywania nowych syntetycznych opioidów, co stanowi trudne wyzwanie dla zdrowia publicznego ze względu na silną i niepoznaną w pełni toksyczność oraz właściwości uzależniające tych związków.

### 2. Opis zagadnienia

Opioidy to związki niezbędne w leczeniu bólu, jednak od wieków stosowane sąpazomedycznie stanowią zagrożenie dla społeczeństwa. Duże zainteresowanie rekreacyjnym wykorzystaniem NSO wynika z wywieranych przez nie psychoaktywnych efektów. Jednakże nawet krótkotrwałe zażywanie związków należących do omawianej grupy prowadzi do rozwoju zależności. W ostatnich latach, rosnąca popularność NSO znacząco przyczyniła się do kryzysu opioidowego, szczególnie w Stanach Zjednoczonych. Większa siła fentanylu, jego analogów oraz syntetycznych opioidów niezwiązanych strukturalnie z fentanylem, w porównaniu do heroiny (w szczególność

w braku świadomości zażycia NSO zamiast bądź razem z heroiną) powoduje większe ryzyko przedawkowania (Luethi i Liechti 2020).

### 3. Przegląd literatury

Ekstrakt z *Papaver somniferum* zawierający m.in. morfinę jest znany ludzkości od tysięcy lat. Był on stosowany w celu zniesienia bólu i terapii biegunki, ale także w wywoływania euforii (Rang i in. 2018a). XX wiek to okres poznawania i syntezowania związków, które wraz z morfiną klasyfikowane są jako opioidy. Łatwa dostępność do oksykodonu, morfiny i fentanylu, zapoczątkowała epidemię uzależnienia w USA w latach 90. Obecnie rynek narkotykowy bazując na strukturach opioidów stosowanych w leczeniu, produkuje nowe syntetyczne opioidy, które w dużo szybciej przenikają barierę krew-mózg, wykazują silniejsze i dłuższe działania psychoaktywne (Lovrecic 2019).

Syntetyczni agoniści receptorów opioidowych, wykazującą się nawet dziesięć tysięcy razy silniejszym działaniem niż morfina. Związki te można podzielić ze względu na budowę strukturalną:

- fentanyl i związki będące jego pochodnymi, m.in. acetylofentanyl, akrylofentanyl, octofentanyl, 4-metoksybutyrylfentanyl, hydroksytyiofentanyl
- substancje nie posiadające zbliżonej struktury do fentanylu, m.in. MT-45, AH-7921, U-47700 i U49900 (Zawilska 2019).

#### 3.1 Mechanizm działania NSO

Mechanizm działania NSO opiera się na wiązaniu z receptorami opioidowymi sprzężonymi z białkiem G w mózgu i rdzeniu kręgowym. Są to częściowi bądź pełni agoniści receptorów opioidowych typu:  $\mu$ ,  $\kappa$  i  $\delta$ . Większość wykazuje selektywność w stosunku do receptora  $\mu$ -opiodowego, które odpowiadają za główne efekty farmakologiczne opioidów (Luethi i Liechti 2020). Przyłączenie się cząsteczki NSO do receptora wywiera wpływ na aktywność kanałów jonowych powodując:

- Otwarcie kanału potasowego i następującą hiperpolaryzację,
- Wstrzymanie pobudzenia potencjałozależnych kanałów wapniowych i w konsekwencji zmniejszenie uwalniania neuroprzekazników.

Te działania przyczyniają się do hamowania aktywności komórki. Ponadto zauważono, iż zahamowanie cykazy adenylowej oraz pobudzenie kinazy aktywowanej mitogenami (MAP kinazy). Możliwe, iż te reakcje są powiązane ze zmianami adaptacyjnymi wytwarzającymi się po długotrwałym pobudzeniu receptora  $\mu$ -opiodowego, determinując uzależnienie fizyczne od NSO (Rang i in. 2018a). Niektóre opioidy hamują transporter serotoniny (SERT) i transporter noradrenaliny (NET) oraz pobudzają receptory 5-HT<sub>2</sub> (Luethi i Liechti 2020).

#### 3.2 Fentanyl i jego analogi

Zsyntetyzowany w 1960 r. fentanyl- N-(1-fenetylo-4-piperidyl) propionanilid jest wiodącym środkiem przeciwbólowym i znieczulającym ze względu na jego 50-100 razy większą siłę działania niż morfina. Ta substancja psychoaktywna jest agonista receptora  $\mu$ -opiodowego. Posiada również zdolność do aktywacji innych receptorów układu opiodowego, takich jak  $\delta$  i potencjalnie receptory  $\kappa$ . Aktywacja tych receptorów- szczególnie receptorów  $\mu$ , powoduje analgezję. Ponadto stężenie dopaminy w ośrodku nagrody zostaje podniesione, czego efektem jest euforia i rozluźnienie, dadtkowo wiąże się to z ryzykiem rozwoju uzależnienia (Ramos-Matos i in. 2020).

Lek stosowany jest w leczeniu przewlekłego bądź pooperacyjnego bólu, a także w czasie znieczulenia ogólnego i miejscowego (Lovrecic 2019). Fentanyl dostępny w leczeniu znajduje się w postaci pastylek do ssania (Actiq®), tabletek podjęzykowych (Fentora™), tabletek podjęzykowych (Abstral®), podjęzykowych spray (Subsys™), spray do nosa (Lazanda®), plastrów transdermalnych (Duragesic®) oraz preparatów do wstrzykiwań (Zawilska 2017). Rynek narkotykowy wykorzystuje dostępne w sprzedaży plastry w celu pozyskiwania fentanylu, jednocześnie produkując tzw. niefarmaceutyczny fentanyl.

Stosowany rekreacyjnie fentanyl jest podawany dożylnie, domięśniowo, przezskórnie (naklejenie kilku systemów transdermalnych), doustnie, wziewnie (wdychanie oparów wytworzonych podczas podgrzewania) bądź donosowo (Zawilska 2019). Dostępny nielegalnie fentanyl jest sprzedawany przede wszystkim jako proszek, rzadziej jako tabletki czy płyn. W celu wzmocnienia doznań i zmniejszenia skutków ubocznych zażycia fentanylu osoby uzależnione równocześnie biorą go w mieszance z heroiną, kokainą, ekstazy, lekami opioidowymi (np. oksykodonem) oraz z pochodnymi benzodiazepin. Etykiety znajdujące się na opakowaniach NPS nie informują o dokładnym składzie produktu. Stanowi to ogromny problem ze względu na nagłe skutki przedawkowania fentanylu, które mogą pojawić się nawet po 2 minutach w postaci gwałtownej depresji oddechowej, prowadzącej do zgonu (Ramos-Matos i in. 2020, Zawilska 2019).

Badania dotyczące projektowania i syntezy doprowadziły do opracowania stosowanych w lecznictwie analogów fentanylu, np. zastępując wodór w pozycji 4 w fentanyle grupą karbometoksy utworzono karfentanyl, który jest 100-krotnie silniejszy niż fentanyl (10000-krotnie mocniejszy niż morfina). Lek ten stosowany jest do znieczulenia ogólnego dużych zwierząt, np. słoni. Jeden z najsilniejszych znanych opioidów stosowany jest jednak poza lecznictwem, stanowiąc olbrzymie zagrożenie dla zdrowia publicznego. Szacując 100 g karfentanylu jest równoważne z 5 milionami śmiertelnych dawek (Carroll i in. 2020).

Syntetyczny charakter fentanylu umożliwił stworzenie niebezpiecznych, nielegalnych analogów, które wliczają się do NPS. Stanowi to trudność w diagnozowaniu zatrucia, ponieważ wyniki badań toksykologicznych nie są miarodajne, a przyjęty NPS wykazuje siłę porównywalną bądź większą niż lek macierzysty- fentanyl. W krajach europejskich w latach 2009-2017 zarejestrowano 28 nowych analogów fentanylu, w tym aż 10 z nich wykryto na koniec tego okresu (Zawilska 2019). Wśród nowo zarejestrowanych przez Europejskie Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii (*European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction -EMCDDA*) analogów fentanylu na uwagę zasługuje acetylfentanyl. Związek ten jest często pierwszym syntetycznym opioidem, który zostaje spróbowany. Przez to potocznie określany jest „pierwszym apostołem zagłady”. Acetylfentanyl jest nawet 15-krotnie silniejszy od heroiny (co daje moc 80 razy większą niż morfina). Najczęściej stosowany jest poprzez podanie doustne, donosowe, wziewne i dożylnie. Do 2014 roku tylko w Polsce, Niemczech, Szwecji oraz Wielkiej Brytanii zgłoszono 32 zgony po zażyciu acetylfentanylu (EMDCAA 2016).

NPS to nie tylko związki zsyntetyzowane na przełomie ostatnich lat, są to również substancje, które zostały odkryte o wiele wcześniej, jednakże zyskujące ówczesnie pozamedyczne wykorzystanie. Przykładem takiego „dopalacza” jest ocfentanil. Lek został opracowany z początkiem lat 90. XX wieku w celu znalezienia związku o sile działania przeciwbólowego zbliżonego bądź większego do morfiny połączonego z mniejszą ilością działań niepożądanych związanych z układem krążenia i układem oddechowym. Ocfentanil nie został zatwierdzony do użytku medycznego, jednakże w ostatnich latach zarejestrowano zgony związane z ostrym zatruciem tym psychoaktywnym związkiem (Misailidi i in. 2018; Zawilska 2017).

### 3.3 Opioidy niezwiązane strukturalnie z fentanylem

Nielegalny rynek syntetycznych opioidów jest zdominowany przez analogi fentanylu, jednak grupa NSO obejmuje również opioidy, których związkiem macierzystym podczas projektowania nie jest fentanyl. Ich działanie oraz efekty niepożądane przypominają oddziaływanie klasycznych opioidów.

AH-7921 to syntetyczny opioid opracowany na początku lat siedemdziesiątych XX wieku w Birmingham. W 2013 roku odnotowano pierwsze zgłoszenia zgonów związanych z ostrym zatruciem tym NPS w Szwecji, Wielkiej Brytanii oraz Norwegii. Związek jest agonistą receptorów opioidowych  $\mu$ , chociaż w dużych dawkach może również stymulować receptory opioidowe  $\kappa$ . W badaniach na zwierzętach zaobserwowano, iż AH-7921 wykazuje podobną siłę działania do morfiny. Pomimo zbliżonej mocy bardzo istotną różnicą we właściwościach farmakologicznych między dwoma związkami jest duże zagrożenie przyjmowania AH-7921 ze względu na o wiele mniejszą różnicę między dawką wywołującą analgezję a powodującą depresję oddechową.  $ED_{50}$  (dawka skuteczna medialna) dla analgezji w przypadku wynosi AH-7921 0,55 mg/kg, natomiast

dawka 2,5 mg/kg powoduje depresję oddechową. Dla morfiny wartości powyższych dawek wynoszą odpowiednio 0,45mg/kg oraz 4,2 mg/kg (EMDCAA 2014).

Izomerem strukturalnym AH-7921 jest U-47700. Został on opracowany również w latach 70. XX wieku, jednak ten selektywny agonista receptora  $\mu$ -opiodowego nie został dopuszczony do użytku medycznego (Rambaran i in, 2017). W 2016 roku na terenie Warszawy odnotowano 5 ofiar śmiertelnych po zatruciu NSO, spośród których aż 3 ofiary zażyły U-47700 (Malczewski i Kidawa 2018). Łatwo dostępny na czarnym rynku U-47700 to krótko działający NSO, którego siła działania określona podczas badań na modelach zwierzęcych przewyższa 7,5-krotnie morfinę. Dane dotyczące zwierząt również wskazują że ten związek wywołuje efekty podobne do innych opioidów, takie jak analgezja, sedacja i euforia, jednak wywiera również wszystkie efekty uboczne charakterystyczne dla tej grupy leków, m.in. zaparcia, nudności (Rambaran i in, 2017).

### 3.4 Efekty kliniczne, zatrucie oraz uzależnienie od NSO

Nowe syntetyczne opioidy wywierają różnorodne efekty kliniczne, jednak głównie znane są ze względu na ich silne działanie przeciwbólowe. Charakterystyczną cechą analgezji wywołanej po zażyciu opioidów w terapeutycznej dawce jest brak utraty przytomności. Ból jest często opisywany jako mniej intensywny, lepiej tolerowany, lecz cały czas obecny. Zatem opioidy nie zmniejszają ani nie leczą przyczyny bolesnego bodźca, ale zmniejszają jego percepcję.

Euforia wywoływana przez NSO jest główną przyczyną ich popularności na rynku narkotykowym (LiverTox 2019). Silne doznania błogości i przyjemności można podzielić na dwa etapy- pierwszy, mocny efekt *rush* (zależny od łatwości przenikania przez barierę krew-mózg) oraz rozciągnięty w czasie efekt *high*.

Pod wpływem działania omawianych związków wrażliwość ośrodka oddechowego na hiperkapnię (zwiększone ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla w krwi tętniczej) zostaje zmniejszona, dochodzi do depresji oddechowej, która bywa jedną z głównych przyczyn zgonów po zażyciu NSO. Te substancje odurzające wywierają również efekt przeciwkaszlowy, spowalniają ruchy perystaltyczne jelit i żołądka, prowadząc do zaparć. Cechą diagnostyczną przy zatruciu NSO nawet u osób uzależnionych są szpilkowate źrenice. Wywołują one również nudności i wymioty, pokrzywkę, świąd oraz skurcz oskrzeli (Rang i in. 2018a; Rang i in. 2018b). NSP należące do tej grupy mają również bezpośredni wpływ na układ sercowo-naczyniowy, obniżając ciśnienie krwi, powodując rozszerzenie naczyń krwionośnych i spowalniając pracę serca (LiverTox 2019).

U pacjentów trafiających do szpitali po zatruciu NSO diagnozuje się również obrzęk płuc, rozlane krwawienie pęcherzykowe, ostre uszkodzenie płuc, niewydolność nerek i rabdomiolizę. Odnotowano również przypadki zaburzeń słuchu oraz obustronnej utraty słuchu po zażyciu MT-45. Nadużywane NSO są często łączone z innymi substancjami psychoaktywnymi, zwiększa to ryzyko pojawienia się zespołu serotoninowego. Działania niepożądane, w szczególności związane z centralnym układem nerwowym oraz układem oddechowym może prowadzić do zgonu osoby zatrutej NSO (Armenian i in. 2018).

Tolerancja po przewlekłej ekspozycji na opioidy rozwija się bardzo szybko. Kilkundniowe zażywanie NSO powoduje podwyższenia zużywanej dawki w celu uzyskania tego samego efektu. Jest to rezultat desensytyzacji receptorów  $\mu$ -opiodowych oraz długotrwałych zmian adaptacyjnych. Krótkoterminowe stosowanie związków należących do omawianej grupy prowadzi również do zależności fizycznej- pojawienia się pierwszych i mniej odczuwalnych symptomów zespołu abstynencyjnego. Nowe syntetyczne opioidy są silnie uzależniające, powodujące uzależnienie fizyczne i psychiczne. NSO powodują zmiany morfologiczne oraz neurochemiczne w układzie nerwowym. Uzależnienie od tej grupy NPS charakteryzuje się silną, kompulsywną chęcią zażycia narkotyku, niezależnie od negatywnych rezultatów zdrowotnych, społecznych czy ekonomicznych. Osoba uzależniona od NSO charakteryzuje się:

- wewnętrznym przymusem wzięcia narkotyku,
- przyjmowaniem zawyżonych dawek substancji,
- niemożnością ograniczenia zażywania NSO,
- zdobywaniem opioidu za wszelką cenę,
- wycofaniem się z życia społecznego,

- zaniebdaniem obowiązków,
- zażywaniem substancji pomimo świadomości na temat ryzyka,
- tolerancją (Przewłocki 2017),
- zespołem abstynencyjnym, w którego objawy zaliczamy, m.in. niepokój ruchowy, katar, biegunka, dreszcze, gęsią skórę, podwyższone ciśnienie krwi, zaburzenia snu, zmiany nastroju oraz głód opioidowy (Rang i in. 2018a).

W związku z coraz większą popularnością NSO, ilość pacjentów zatrutych tymi „dopalaczami” wzrasta. Trudność w diagnostyce i terapii powoduje przyjmowanie mieszanek NPS. Po ustabilizowaniu funkcji życiowych pacjenta kolejnym problem w jego kuracji jest uzależnienie (Tab. 1).

**Tab. 1.** Leki wykorzystywane w leczeniu zatruc oraz w terapii uzależnienia od NSO (Rang i in. 2018a; Rang i in. 2018b; Zawilska 2017).

Nalokson	jest krótko działającym, półsyntetycznym konkurencyjnym antagonistą receptora opioidowego o najwyższym powinowactwie do receptora $\mu$ -opiodowego. Nalokson szybko odwraca objawy kliniczne przedawkowania opioidów, w szczególności zagrażającą życiu depresję oddechową. Związek ten może wywoływać objawy odstawienia u pacjenta uzależnionego, który jest pod wpływem NSO. Lek można podawać dożylnie, domięśniowo, podskórnice i donosowo. Dawki naloksonu należy powtarzać co kilka minut, do momentu aż pacjent zacznie oddychać z prędkością co najmniej 10 oddechów na minutę.
Naltrekson	To związek bardzo zbliżony do naloksonu, jednakże wykazujący działanie nawet przez 10 godzin. Stosowany w celu zniesienia analgezji oraz depresji oddechowej. Wykorzystywany jest również w neonatologii do zwiększenia ilości oddechów u noworodków (po zażyciu przez matki opioidów). Dzięki długości działania znajduje również zastosowanie jako ochrona przed powrotem do nałogu, po odbyciu detoksykacji (hamuje efekty działania zażytego NSO).
Alwimopan Bromek matylonat reksonu	Jako antagoniści receptora $\mu$ -opiodowego, nieprzenikający do mózgu są podawani w zamiarze zniesienia działań niepożądanych po zażyciu NSO związanych z układem pokarmowym- spowolniona perystaltyka jelit i żołądka, nudności, wymioty.
Metadon Buprenorfina	Agoniści (całkowici bądź częściowi) receptorów opioidowych po podaniu <i>per os</i> wykazują aktywność NSO z ograniczonymi działaniami niepożądanymi. Pozwala to zmniejszyć objawy odstawienia oraz przeprowadzić substytucję długotrwałą.
W trakcie leczenia stosuje się również agonistów receptora $\alpha_2$ i antagonistów receptora $\beta$ w celu złagodzenia symptomów zespołu abstynencyjnego. Podawane są również leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne oraz przeciwłkowe.	

#### 4. Podsumowanie

EMCDDA ostrzega, iż dynamika pojawiania się nowych syntetycznych opioidów, łatwość ich przemytu (ze względu na niewielkie ilości potrzebne do uzyskania efektów- nawet mikrogramy stanowiące jedną dawkę) oraz silne działania niepożądane po ich zażyciu stanowią coraz bardziej narastające niebezpieczeństwo dla zdrowia publicznego.

Większość NSO wywiera zbliżone efekty farmakologiczne. Jednakże różnice farmakokinetyczne, rozbieżność w dystrybucji do tkanek i selektywności do receptora opioidowego oraz oddziaływaniu z innymi receptorami prawdopodobnie odpowiadają za zmienność działania tych

związków. Ponadto łączenie ich z innymi dopalaczami, narkotykami, alkoholem, marihuaną czy lekami na receptę stanowi wyzwanie w diagnozowaniu i leczeniu osób trafiających na szpitalne oddziały ratunkowe, ze względu na synergizm działania oraz nasilenie skutków ubocznych NSO, zmniejszając rokowania pacjenta na wyzdrowienie. Należy pamiętać, że olbrzymi problem zdrowotny, społeczny i ekonomiczny stanowi również uzależnienie od nowych syntetycznych opioidów.

## 5. Literatura

- Armenian P, Vo KT, Barr-Walker J, Lynch KL (2018) Fentanyl, fentanyl analogs and novel synthetic opioids: A comprehensive review. *Neuropharmacology* 134 (A) 121-132.
- Carroll FI, Lewin AH, Mascarella SW (2020) Designer Drugs: A Medicinal Chemistry Perspective (II). *Annals of the New York Academy of Sciences*.
- Europejskie Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii (EMDCAA) (2016) Acetylfentanyl. EMCDDA–Europol Joint Report on a new psychoactive substance: N-phenyl-N-[1-(2-phenylethyl)piperidin-4-yl] acetamide (acetylfentanyl).
- Europejskie Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii (EMDCAA) (2014) AH-7921. Report on the risk assessment of 3,4-dichloroN-[[1-(dimethylamino)cyclohexyl]methyl] benzamide (AH-7921) in the framework of the Council Decision on new psychoactive substances.
- LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet] (2019) Opioids. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547864/>]
- Lovrecic B, Lovrecic M, Gabrovec B i in. (2019) Non-Medical Use of Novel Synthetic Opioids: A New Challenge to Public Health. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 16(2): 177.
- Luethi D, Liechti ME (2020) Designer drugs: mechanism of action and adverse effects. *Archives of Toxicology* 94: 1085–1133.
- Malczewski A, Kidawa M (2018) Nowe substancje psychoaktywne w Europie. Skala zjawiska i przeciwdziałanie 45-49.
- Misailidi N, Papoutsis I, Nikolaou P i in. (2018) Fentanyls continue to replace heroin in the drug arena: the cases of ocfentanil and carfentanil. *Forensic Toxicology* 36: 12–32.
- Przewłocki R (2017) Mechanizmy uzależnienia od analgetyków opioidowych. *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 11(2): 55–60.
- Rambaran KA, Fleming SW, Jie An J i in. (2017) U-47700: A Clinical Review of the Literature. *Journal of Emergency Medicine* 53(4): 1-11.
- Ramos-Matos CF, Bistas KG, Lopez-Ojeda W (2020) Fentanyl. *StatPearls* [Internet]
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM i in. (2018a) Leki przeciwbólowe [w:] Rang HP, Dale MM, Ritter JM i in. (red.) Rang i Dale Farmakologia. (red. nauk. tł. Mirowska-Guzel D i in.; z oryg. ang. tł. Bałkowiec- Iskra E i in.). Edra Urban & Partner, Warszawa, 520-540
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM i in. (2018b) Uzależnienia lekowe, zależność i nadużywanie [w:] Rang HP, Dale MM, Ritter JM i in. (red.) Rang i Dale Farmakologia. (red. nauk. tł. Mirowska-Guzel D i in.; z oryg. ang. tł. Bałkowiec- Iskra E i in.). Edra Urban & Partner, Warszawa, , 613-630
- Zawilska JB (2017) An Expanding World of Novel Psychoactive Substances: Opioids. *Frontiers in Psychiatry* 8: 110
- Zawilska JB (2019) Charakterystyka toksykologiczna nowych substancji psychoaktywnych. [w:] A. Krakowiak, A. Rutkiewicz (red.) "Dopalacze" - od teorii do praktyki klinicznej. Alfa Medica Press, Bielsko-Biała, 31-50.