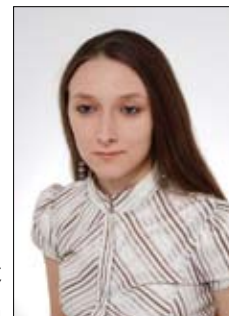


Konfrontacja wiedzy farmakognostycznej XIX wieku ze stanem dzisiejszym na podstawie czasopisma

# „Pamiętnik Farmaceutyczny Krakowski” z lat 1834-1836

The confrontation of nineteenth century pharmacognostic knowledge with today's state based on the journal

„The Cracow Pharmaceutical Diary” from the years 1834-1836



mgr farm.  
JOANNA SZCZĘŚNY  
apteka w Opolu

## Streszczenie:

Praca zawiera historyczny rys nauki o leku, opis obszaru naukowego jakim zajmowała się i zajmuje obecnie farmakognozja, uniwersyteckie poglądy na doktryny medyczne XVIII i XIX w., historię „Pamiętnika” wplecioną w historię Krakowa, życiorysy najważniejszych autorów artykułów i samego redaktora – Floriana Sawiczewskiego, a przede wszystkim analizę i interpretację tekstów farmakognostycznych i pokrewnych oraz ich porównanie z aktualną wiedzą. Wiele z opisanych w pracy surowców także dziś znajduje zastosowanie w medycynie.

## Słowa kluczowe:

surowiec leczniczy, farmakognozja, surowiec roślinny, historia farmacji

## Summary:

The work includes a historic aspect of the study drug, the scientific description of the area which occupied and is now pharmacognosy, university views on the medicine doctrines of the eighteenth and nineteenth centuries, the story of „The Diary” braided into the history of Krakow, biographies of key authors of articles and the editor – Florian Sawiczewski, and above all the analysis and interpretation of pharmacognostics texts and related, and compares them with current knowledge. Many of the materials described in the work is applicable in present medicine.

## Key words:

medicinal raw, pharmacognosy, plant material, history of pharmacy

Zatwierdzono do publikacji: maj 2010 r.

Celem pracy było dokonanie przeglądu artykułów z „Pamiętnika Farmaceutycznego Krakowskiego”, zawierających treści o tematyce farmakognostycznej i porównanie ich z wiedzą współczesną. Czasopismo to ukazywało się jeszcze w pierwszej połowie XIX wieku, a założycielem, wydawcą i redaktorem był Florian Sawiczewski, wówczas profesor Uniwersytetu Jagiellońskiego (UJ). Sawiczewski podjął inicjatywę wydawniczą „uważając brak osobnego pisma dla farmaceutów, które by ich objaśniało z postępem nauk”. W owym czasie na terenie dawnej Polski faktycznie było to jedyne pismo o charakterze naukowym przeznaczone dla farmaceutów. Założyciel czasopisma, starając się nadążyć za światowymi trendami i nowinkami w medycynie tłumaczył artykuły z renomowanych pism o podobnej tematyce, głównie europejskich, a także amerykańskich. Próbował również publikować oryginalne polskie prace naukowe, jednak nie nadsyłało ich zbyt wiele, nad czym ubolewał [1].

Pismo przeznaczone było dla osób ściśle związanych z naukami medycznymi i chemicznymi, dlatego treść tekstu często była skupiona wokół jednego aspektu danego surowca lub substancji, np. chemicznego. To w konsekwencji utrudniało określenie użyteczności danego leku roślinnego (lub zwierzęcego). Uzyskano dane z różnych artykułów, czasem posiłkując się dodatkową literaturą XIX-wieczną, aby otrzymać pełniejszy obraz surowca [2]. Informacje w ten sposób uzyskane konfrontowano z wiedzą zawartą we współczesnych podręcznikach

akademickich, artykułach naukowych oraz w leksykonach i przewodnikach po świecie roślin leczniczych.

Farmakognozja za czasów Floriana Sawiczewskiego dotyczyła wszystkich królestw przyrody: roślinnego, zwierzęcego i mineralnego. Współcześnie nie zajmuje się już ona mineralogią, a znaczną przewagę posiadają surowce roślinne.

Opisane w pracy rośliny to m.in. berberys zwyczajny, różne gatunki rzewieni i senesów, bylica cyttwarowa, bez czarny, różne gatunki wierzb, drzewo chinowe, mak lekarski, pokrzyk wilcza jagoda, naparstnica purpurowa, zimowit jesienny, tarczownica islandzka, mięty, wymiotnica oraz pochodzące z „królestwa zwierząt” kantarydy. To tylko niektóre surowce mające ciekawą przeszłość opisaną na kartach „Pamiętnika”.

## Surowce działające na przewod pokarmowy

Interesującym przypadkiem było zastosowanie berberysu (*Berberis vulgaris*), a raczej uzyskiwanego z niego berberynu. Od dawna wykorzystywany do farbowania tkanin, żółty barwnik znajdujący się w korze korzeni kwaśnicowych został wyizolowany w 1831 r. i zbadany. Substancje zbadano zarówno pod względem chemicznym, jak i farmakologicznym. Pomimo zaobserwowania właściwości alkalicznych berberynu, uczeni zaliczyli go do grupy „podkwasów barwnikowych, i zrazu, wpatrując się w jego właściwości obok Rabarbarynu umieszczonym byź [sic!] powinien”. Mówiąc o właściwościach podobnych do wywołują-

nych przez korzeń rzewienia (*Rhei radix* – „pamiętnikowy” korzeń rabarbaru) autor miał na myśli działanie na przewod pokarmowy. W małej dawce wykorzystywano go np. jako lekarstwo przeciwbiegunkowe (dzięki rozkurczowi mięśni gładkich jelit), w większej dawce (ok. 0,6-1,2 g) działanie miało odwrotny skutek – stosowano go więc w zaparciach [3].

Obecnie ustalono, że efekt przeczyszczający berberynu (dziś alkaloidu zwanego berberyną), to nic innego, jak jego działanie toksyczne, a ustalona dawka toksyczna to ok. 0,5 g czystej berberyny [4]. Poza pozornym podobieństwem w działaniu nic dziś berberynu nie stawia obok rzewienia (*Rheum palmatum*). Korzeń drugiej rośliny posiada bowiem dwa zespoły związków o przeciwnych do siebie działaniach. Pierwszy, to zespół antrazwiazków składający się z antrachinonów, a właściwie z ich glikozydowych pochodnych i odpowiedników antronowych i antranolowych. Glikozydy te także są substancjami barwnymi (od żółtego do czerwonego), co dodatkowo wprowadziło w błąd XIX-wiecznych badaczy. To one są odpowiedzialne za działanie przeczyszczające, natomiast w odpowiednio małej dawce 0,1-0,2 g przeważa zapierające działanie garbników – drugiego zespołu związków [5]. Z dwóch powyższych surowców tylko zastosowanie berberynu częściowo nie odpowiada obecnej praktyce leczniczej. Pociągająca jest treść artykułów, z których wynika, iż częściej podawano go w mniejszych dawkach, a więc leczniczych. Także zastosowanie listków senesowych (*Sennae folium*) nie odbiega od obecnych zaleceń; są one jednym z najczęściej wykorzystywanych surowców przeciwdziałających zaparciom. Zmiana nastąpiła jednak w dawkowaniu, co dotyczy większości opisanych tu surowców, które znalazły swoje miejsce we współczesnym leczeniu. Stosuje się teraz zwykle mniejsze dawki, niż niegdyś.

Z innych surowców przeczyszczających stosowano np. wilczomlecz przeciwlistkowy (w. groszkowy, *Euphorbia lathyris*) spopularyzowany w okresie renesansu, którego nasiona zawierają olej o działaniu zbliżonym do oleju rycynowego. Jest to też gwałtowna trucizna, co wykluczyło go ze współczesnego leczenia i jest przykładem niewłaściwego zastosowania surowca. Podobnie sprawa ma się z olejem z nasion rośliny *Croton tiglium*, stosowanego w postaci „trunczku laxującego”, którego działanie silnie drażniące zaobserwowano już dawniej [3]. Dziś wiadomo, że zawarte w nim sub-

stancje (estry forbolu) są rakotwórcze [5] i, jak można łatwo odgadnąć, stosowanie tego oleju sprawiło prawdopodobnie więcej szkód, niż pożytku.

### Leki stosowane w gorączce

W kolejnej przypadłości – gorączce – wówczas rozpoznawanej jako osobna jednostka chorobowa, stosowano korę drzewa chinowego *Cinchona cortex* i wyodrębnianą z niej chininę [6]. Z rodzimych surowców używano kory drzew z rodzaju *Salix* oraz izolowano z nich salicynę. Widoczna jest jednak tendencja dotycząca wykorzystywanych do tego celu gatunków wierzby [6]. Zarówno w artykułach znajdujących się w „Pamiętniku”, jak i w *Dykcyonariuszu roślinnym* [2] omijano wykorzystanie wiodącej dziś prym kory wierzby purpurowej. Przy całym arsenale leków przeciwgorączkowych znajdujących się dziś na rynku salicyna nie ma już racji bytu. I choć obecnie nie jest wyodrębniana i stosowana jako lek, to nadal funkcjonuje w medycynie surowiec zwany *Salicis cortex*.



W „Pamiętniku” istnieje także wzmianka o substancji pozyskiwanej z liści ostrokrzewu zwyczajnego. „Illicin” z *Ilex aquifolium* według niektórych lekarzy był skutecznym środkiem przeciwgorączkowym [7]. Według niedawno wykonanych w Turcji badań nad liśćmi tego ostrokrzewu, ekstrakty z nich sporządzone wykazywały umiarkowane działanie przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze, a nawet przeciwpłatkowe [8]. To daje podstawę do stwierdzenia, że w gorączce wywołanej zakażeniem substancja ta mogła pośrednio ją obniżyć poprzez zwalczanie infekcji.

### Surowce i substancje narkotyczne i trujące

Większość z nich to surowce alkaloidowe i izolowane alkaloidy. To od wyodrębnienia tych właśnie związków, a konkret-

nie jednego – morfiny – rozpoczęła się na dobre przygoda farmaceutów i chemików z fitochemią.

Choć ówczesna kadra profesorska UJ popierała schematy leczenia wg „starszej szkoły wiedeńskiej” [9], a zastosowanie silnie działających leków zaznaczało się także w „Pamiętniku”, to po artykułach traktujących o tych lekach można stwierdzić, że w okresie wydawniczym tego czasopisma wciąż chętniej eksperymentowano z alkaloidami niż je stosowano. Prowadzono doświadczenia sprawdzające właściwości chemiczne oraz działania farmakologiczne. Działanie sprawdzano na zwierzętach – m.in. psach, kotach, czasem na ptakach. Opisywane w „Pamiętniku” doświadczenia zwykle kończyły się śmiercią zwierzęcia doświadczalnego.

Poza oczywistym współczesnym wykorzystaniem morfiny i kodeiny, na rangę leku zasłużyła obecnie również kolchicina z *Colchicum autumnale*, którą stosuje się w podobnych schorzeniach jak prawie 2 wieki temu. Dziś w napadach dny moczanowej [10], wtedy w ogólnie pojętych chorobach reumatycznych. Opisano w „Pamiętniku” przypadek pewnego złotnika, który cierpiał na gościec. Pacjent po zażyciu jednej dawki nalewki z zimowitu jesiennego poczuł ulgę. Gdy ból powrócił, przyjął kolejną dawkę, a następnie zażył lek raz jeszcze, ponieważ ból nie ustawał. Mężczyzna zaczął gwałtownie wymiotować i w krótkim czasie zmarł [3]. Wcześniej zamieszczono przebieg eksperymentu, z podobną nalewką, przeprowadzonego na ośmiotygodniowym kocie, który miał przed śmiercią podobne objawy – osłabienie, wymioty, biegunkę. Sekcja zwłok kota pozwoliła ustalić, że przyczyną śmierci było „zapalenie żołądka i kiszki, wraz z wylaniem się krwi w tychże samych trzewach” [7]. Prawdopodobnie w organizmie złotnika nalewka poczyniła podobne spustoszenia.

Jeden z artykułów zawierał przepis na sporządzenie „tabliczek z sokiem Naparstnika szkarłatnego”, które działać miały jako „uśmierające do leczenia chorób serca” [3]. Ponieważ w żadnej z aktualnie dostępnych pozycji literatury nie odnaleziono rośliny pod tą nazwą (oficjalną ani zwyczajową), uznano, że wymieniony „Naparstnik szkarłatny” to nic innego jak dzisiejsza naparstnica purpurowa (*Digitalis purpurea*). Przemawiało za tym zarówno podobieństwo nazw jak i zastosowania. ▶

## Surowce o wątpliwej skuteczności

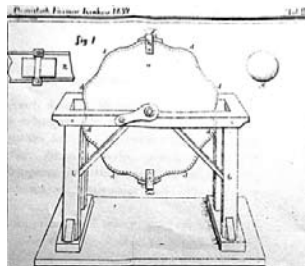
Surowce i rośliny opisywane w „Pamiętniku” jako wykorzystywane w „wielkiej chorobie” (padaczce), jak rozchodnik pospolity, korzeń ołseńca błotnego [6] czy dyptam biały [3] nie są obecnie nawet podejrzewane o takie działanie. To samo dotyczy leków wymienionych jako leczące zęby (ciemniak biały) [7], choć korzeń zębownika (prawdopodobnie chodziło o złocię maruna) [3] posiada właściwości przeciwbakteryjne [4], co mogło w niewielkim stopniu przynosić ulgę w cierpieniu. Nie można natomiast wytłumaczyć celowości zastosowania soku z liści tojad mordownika jako środka zwiększającego wydalanie moczu [3]. Z kolei bez czarny, którego sok z kory korzeni miał działać podobnie i dzięki temu zmniejszać obrzęki [6], dziś dostarcza innych surowców: owocu i kwiatu. Duże zastosowanie znajduje szczególnie kwiat bzu (surowiec farmakopealny), który pomaga w usuwaniu toksyn z organizmu poprzez pot i mocz, działając też lekko moczopędnie [11].

## Surowce zwierzęce

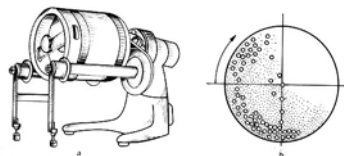
Wymienionych w „Pamiętniku” surowców pochodzenia zwierzęcego obecnie niemal wcale się nie stosuje. Smalec wieprzowy jako podłoże maściowe [3] został ograniczony przez szereg bardziej trwałych podłoży, choć nie można mu odmówić bardzo dobrych właściwości, jak choćby dobra tolerancja przez skórę i znakomite wchłanianie substancji leczniczych z tego podłoża do skóry [12]. Kantarydy są z kolei do dziś uważane za afrodyzjak. Zawarta w małych chrząszczach zwanych „muszkami hiszpańskimi” kantarydyna jest substancją trującą i drażniącą. Silnie drażni i pobudza układ moczowo-płciowy, a zastosowana na skórę (tak jak opisywano w „Pamiętniku”) wywołuje powstawanie pęcherzy [13] – stąd maść z kantarydami zwana była „pryszczącą”, a stosowano ją na różne bóle. Od bólu pleców po bóle zębów – a te leczono smarując „miejsce poza uchem położone” [7]. Kolejny wymyślny specyfik to bezoar. W tym przypadku fito-bezoar, kulisty twór składający się głównie z niestrawionych włókien roślinnych, pochodzący z żołądków zwierząt roślinożernych takich jak antylopa, lama czy bawół. Bezoarów używano jako *alexipharmacum* czyli odtrutki [6], podobnie, jak obecnie np. węgiel leczniczy.

## Silnia do proszkowania

Proszkowanie dużych ilości surowców było niewątpliwie żmudnym, wymagającym wiele czasu i wysiłku, zajęciem. Powodowało też powstawanie uciążliwego pyłu unoszącego się w całym pomieszczeniu. Z czasem zaradono tym niedogod-



nościami. Wśród przyrządów i metod służących do obróbki surowców opisanych w pracy, warto zatrzymać się właśnie przy silni do proszkowania. Bez wątpienia można ją nazywać starszą siostrą młynka kulowego. Różnią się materiałami z jakich są wykonane i sposobem napędu, ale zasada działania obu przyrządów jest niewątpliwie taka sama. Współczesny młyn nie wymaga siły ludzkich mięśni, a wykonany jest



zwykłe z porcelany lub kamionki [12]. Natomiast ówczasie stosowano żelazo, a „koło próżne” (bęben) posiadało faliste wypukłości, które miały służyć prawdopodobnie zwiększeniu wydajności pracy. Kulek żelaznych było 1600 o łącznej wadze 12 funtów [6] (ok. 4,3 kg).

## Wnioski

Przedstawione w czasopiśmie surowce i substancje z nich uzyskiwane w dużej mierze obecnie znajdują zastosowania podobne do tych, jakie miały prawie dwa wieki temu. Czasem pozyskiwano inny surowiec niż obecnie, jak w przypadku pokrzywy wilczej jagody (dziś preferowane są liście [14], w XIX wieku korzeń) czy bzu czarnego (dziś zbiera się owoc i kwiat, a w XIX w. korę korzeni). Są przypadki, że surowiec stracił na znaczeniu, ale zachowała się i rozwinęła produkcja samej substancji (morfina, kodeina, chinina) lub odwrotnie, czego przykładem jest kora wierzby. Aż 30 proc. opisanych w pracy surowców lub substancji z nich otrzymywanych znajduje swoje miejsce w najnowszej farma-

kopei [13], kolejne 35 proc. figuruje we współczesnej literaturze naukowej, a ich zastosowanie jest podobne albo identyczne jak w XIX wieku. Przy stanie współczesnej wiedzy i możliwościach precyzyjnych badań, wykluczono wykorzystanie niektórych surowców leczniczych lub zweryfikowano ich przydatność w schorzeniach, dla których miały zastosowanie w XIX wieku. Obecnie można precyzyjnie rozróżnić efekt leczniczy od skutków przedawkowania i od efektu niepożądanego, czy wręcz trującego, czego wcześniej często nie potrafiono rozpoznać i oddzielić od siebie. To jeden z powodów, dla których część roślin, niegdyś terapeutycznych, została wyeliminowana z współczesnego lecznictwa. Niemniej jednak bardzo wiele odkryć i rozszerzenia wiedzy zawdzięczamy poprzednim pokoleniom badaczy, o czym zawsze powinniśmy pamiętać.

**JOANNA SZCZĘSNY**

e-mail [młoda\\_aska@o2.pl](mailto:młoda_aska@o2.pl)

Artykuł opracowany na podstawie własnej pracy magisterskiej wykonanej pod kierunkiem prof. Bożeny Płonki-Syroki w Zakładzie Humanistycznych Nauk Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej we Wrocławiu. Praca wyróżniona na Przegłądzie Prac Magisterskich z Zakresu Historii Farmacji (Warszawa 2009), laureatka nagrody Złote Gryfony (Ascoli Satriano, Włochy 2010) w dziedzinie historii farmacji.

### Bibliografia:

1. T. Ostrowska: Polskie czasopiśmiennictwo lekarskie w XIX wieku (1800-1900). Zarys historyczno-bibliograficzny, Wrocław 1973.
2. Pozostała XIX-wieczna literatura to przede wszystkim: K. Kluk: Dykcjonarz roślinny, Warszawa 1805.
3. „Pamiętnik Farmaceutyczny Krakowski” 1836, t. 3.
4. B.-E. van Wyk, M. Wink: Rośliny lecznicze świata: ilustrowany przewodnik naukowy po najważniejszych roślinach leczniczych świata i ich wykorzystaniu, tłum. i red. nauk. I. Fecka [i in.], Wrocław 2008.
5. S. Kohl Münzer: Farmakognozja. Podręcznik dla studentów farmacji, Warszawa 2000.
6. „Pamiętnik Farmaceutyczny Krakowski” 1834, t. 1.
7. „Pamiętnik Farmaceutyczny Krakowski” 1835, t. 2.
8. N. Erdemoglu, G. Iscan, B. Sener, P. Palittapongpim: Antibacterial, antifungal, and antimycobacterial activity of *Ilex aquifolium* leaves, „Pharmaceutical Biology”, 2009, t. 47, nr 8, s. 697-700. (Abstrakt)
9. B. Płonka-Syroka: Niemiecka medycyna romanetyczna, Warszawa 2007.
10. W. Kostowski, Z. S. Herman (red.): Farmakologia: podstawy farmakoterapii, Warszawa 2007, t. 1.
11. A. Ożarowski, W. Jaroniewski: Rośliny lecznicze i ich praktyczne zastosowanie, Warszawa 1989.
12. S. Janicki, A. Fiebig (red.): Farmacja stosowana. Podręcznik dla studentów farmacji, Warszawa 1996.
13. Dane za stroną internetową: <http://gutenberg.czyz.org/word,32354>, stan z dnia 15 sierpnia 2009.
14. Praca zbiorowa: Farmakopea Polska VIII, Warszawa 2008.

# Monitorowanie działań niepożądanych

## Walproiniany – zwiększone ryzyko wad cewy nerwowej i innych dużych wad wrodzonych

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration – FDA*) zwróciła uwagę lekarzy i pacjentów na zwiększone ryzyko wystąpienia dużych wad wrodzonych, w tym wad rozwojowych cewy nerwowej, twarzoczaszki oraz serca u dzieci, których matki w czasie ciąży leczone były *walproinianem sodu* i jego pochodnymi (*kwasy walproinowy, diwalproex sodium*).

Zdaniem FDA, wady cewy nerwowej u dzieci eksponowanych w I trymestrze ciąży na *walproinian* (1 na 20 dzieci) występują 30 do 80 razy częściej w porównaniu z populacją ogólną w USA (około 1 na 1500 dzieci). Dane z rejestru North Antiepileptic Drug Pregnancy Registry (NAAED) wykazują, że ryzyko rozwoju wad u dzieci urodzonych przez matki leczone w czasie ciąży *walproinianem* jest czterokrotnie wyższe w odniesieniu do dzieci kobiet w padaczkę leczonych w czasie ciąży innymi lekami.

Z rejestru NAAED wynika, że częstość występowania dużych wad wynosi 10,7 proc. (95 proc. CI 6,3 proc. do 16,9 proc.) u potomstwa kobiet przyjmujących średnio 1000 mg *kwasy walproinowego* na dobę – monoterapię (zakres dawek 500-2000 mg/dobę).

Częstość występowania dużych wad rozwojowych u dzieci, których matki leczono innymi lekami przeciwпадaczkowymi wynosi 2,9 proc. (95 proc. CI 2,0 proc. do 4,1 proc.). Grupa porównawcza liczyła 1048 kobiet leczonych jednym lekiem przeciwпадaczkowym.

Uzyskano dane o 16 dużych wadach potomstwa 149 kobiet leczonych w ciąży *walproinianem*. Były to wady cewy nerwowej, twarzoczaszki, serca i inne.

Lekarze powinni informować pacjentki w wieku rozrodczym o zagrożeniu, jakie stwarza terapia *walproinianem*. Powinno się rozważyć możliwość innego leczenia, szczególnie w przypadkach, gdy *walproinian* jest stosowany w leczeniu migreny lub innych stanach niezagrażających ży-

ciu. FDA przypomniała, że fachowcy opieki zdrowotnej powinni informować pacjentki, że przyjmowanie kwasu foliowego przed zająciami w ciąży oraz w pierwszym trymestrze ciąży zmniejsza ryzyko wystąpienia wad cewy nerwowej. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować *walproinian* tylko w przypadku, gdy jest to niezbędne dla kontroli choroby.

Pacjenci powinni otrzymywać przeciwnik o leczyku danym lekiem przeciwпадaczkowym, by zdawali oni sobie sprawę z korzyści i ryzyka stosowania konkretnej farmakoterapii. Ułatwiłoby to dyskusję z lekarzem nad wyborem właściwego leczenia.

Na podstawie:  
WHO Pharmaceuticals Newsletter No 6, 2009 & No 1, 2010, 11-12.

## Siarczan orciprenaliny – plany wycofania z rynku brytyjskiego

Agencja brytyjska MHRA oznajmiła, że planuje wycofanie w przyszłym roku z lecznictwa *siarczanu orciprenaliny*. Z przeprowadzonej przez Agencję analizy danych wynika, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania tego leku przestał być zadowalający. *Siarczan orciprenaliny* należy do niespecyficznych beta agonistów. Wskazaniem do stosowania są stany skurczowe oskrzeli. Z danych z piśmiennictwa wynika, że *siarczan orciprenaliny* jest mniej skuteczny od *salbutamolu*. Z informacji z badań klinicznych i monitorowania spontanicznego wynika, że stosowanie *siarczanu orciprenaliny* może wywoływać reakcje kardiologiczne, szczególnie tachykardię – w związku z brakiem selektywnego działania na receptory  $\beta_2$ . Z badań klinicznych wynika, że działania niepożądane ze strony układu krążenia mogą pojawić się przed osiągnięciem maksymalnego rozszerzenia oskrzeli.

Komisja CHM – *Commission on Human Medicines* stwierdziła, że: ● należy wycofać *orciprenalinę* z lecznictwa ● nie ma pacjentów, dla których zamiana *orciprenaliny* na lek bardziej selektywny w stosunku do receptorów  $\beta_2$  byłby niewłaściwy.

Zalecono, by pacjentom stosującym doustne płynne postaci leku z *orciprena-*

*liny* (w Wielkiej Brytanii dostępny jest preparat Alupent syrop) przepisywać preparaty *salbutamolu* lub *terbutaliny*.

Na podstawie:  
WHO Pharmaceuticals Newsletter No 6 z 2009 r. i No 1 z 2010 r., 8

## Fluoksetyna a wrodzone wady serca

Brytyjska agencja *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (MHRA) zwróciła uwagę na zwiększone ryzyko rozwoju wrodzonych wad serca u dzieci, których matki we wczesnym okresie ciąży leczone były *fluoksetyną*.

Wniosek ten wypłynął z metaanalizy danych z siedmiu badań kohortowych.

Wykazano, że iloraz szans wystąpienia wrodzonych wad serca związanych z ekspozycją płodu na *fluoksetynę* wynosi 1,43 (iloraz szans – 1,43, 95 proc. CI: 0,83 – 2,47) w porównaniu z ilorazem szans wystąpienia wszystkich rodzajów wad, który wynosi 1,08 (0,84; 1,39).

Obserwowane w badaniach wady serca były różne – od przełożenia wielkich pni tętnicznych do ubytków w przegrodzie międzykomorowej. Ryzyko bezwzględne rozwoju wad serca związane z ekspozycją płodu na *fluoksetynę* jest mniejsze od 2/100 ciąży i jest podobne do ryzyka związanego z ekspozycją na *paroksetynę*, w porównaniu do częstości występowania tych wad w populacji 1/100.

MHRA zaleciła wprowadzenie następujących zapisów do ChPL i ulotki dla pacjenta:

- lekarze przepisujący lek powinni zdawać sobie sprawę z niewielkiego zwiększenia ryzyka rozwoju wad wrodzonych serca związanych z ekspozycją na *fluoksetynę*, jeżeli kobieta stosuje ten lek we wczesnej ciąży,
- nie można wykluczyć, że działanie to jest efektem klasy, ale dostępne dane nie pozwalają na sformułowanie takiego wniosku,
- ocenę skutków zagrożenia należy przeprowadzić w odniesieniu do korzyści, jakie przynosi leczenie depresji u przyszłej matki.

Na podstawie:  
*Reactions* z 20 marca 2010, No 1293, 6

Informacje opracowały:

dr n. farm. AGATA MACIEJCZYK,  
mgr farm. ANNA ARCAB,  
lek. med. MAGDALENA BUDZIAK,  
mgr farm. MONIKA TROJAN

Wydział Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

# Grypę będziemy leczyć... herbatą?



FILIP DANIEL RÓZEWSKI,  
student IV roku Wydziału Farmaceutycznego,  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

## Streszczenie:

Bioaktywne związki zielonej herbaty wykazują szerokie spektrum działania leczniczego. Badania naukowe potwierdzają skuteczność terapeutyczną zawartych w niej polifenoli, a zwłaszcza galokatechin. Galokatechiny wykazują aktywność przeciw wirusom grypy oraz mniejszą cytotoksyczność od obecnie stosowanych preparatów.

## Słowa kluczowe:

Zielona herbata, wirus grypy, galokatechiny, polifenole

## Summary:

Bioactive compounds of green tea exhibit broad spectrum of therapeutical activity. Numerous studies prove therapeutical efficacy of polyphenols, especially gallocatechins. Gallocatechins are known for their antiviral activity and could be used against influenza viruses, especially when taking into account their lower cytotoxicity compared to currently used anti-influenza agents.

## Key words:

Green tea, influenza virus, gallocatechins, polyphenols.

Zatwierdzono do publikacji: sierpień 2010 r.

Historia zielonej herbaty liczy przeszło 5000 lat, co czyni ją jednym z najstarszych napojów świata. Chińskie odkrycie, niegdyś cenione głównie za swoje walory smakowe, od dłuższego czasu stanowi obiekt zainteresowań naukowców wielu krajów. Lecznicze właściwości herbaty są dość zróżnicowane. Znane jest m.in. jej działanie przeciwmiażdżycowe i korzystny wpływ na układ krążenia czy układ nerwowy.

Wobec powracającego ryzyka pandemii grypy działanie przeciwwirusowe związków występujących w zielonej herbacie stanowi aktualny temat dyskusji w środowisku medycznym, zwłaszcza mając w pamięci tragiczną „hiszpankę” z 1918 roku, która zabiła ponad 40 milionów ludzi.

## Leki przeciwwirusowe

Dzisiejszy asortyment najczęściej stosowanych leków przeciw wirusom grypy to

grupa blokerów kanału jonowego wirusowego białka M2 (Amantadyna, Rimantadyna) i grupa inhibitorów neuraminidazy (Zanamivir, Oseltamivir), enzymu wirusowego pozwalającego na rozkład kwasu sialowego, co w konsekwencji umożliwia lizę komórki gospodarza, a także jej adhezję z wirusem. Istnieją obawy, iż leki te, pomimo swojej niewątpliwie skuteczności, będą potrzebowały substytutów z powodu możliwych działań niepożądanych oraz (co gorsze) pojawiającej się wirusowej oporności na nie [1]. To jeden



z głównych powodów rosnącego zainteresowania działaniem polifenoli zielonej herbaty, gdyż wykazują one wyraźnie mniejszą toksyczność i mniej działań niepożądanych od obecnie stosowanych preparatów.

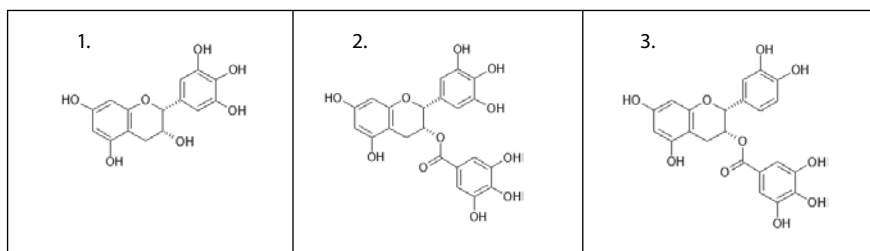
## Chemia i biochemia galokatechin

Główne substancje czynne herbaty chińskiej (*Camellia sinensis*) to związki polifenolowe, znane pod nazwą katechin. Stanowią one do 10 proc. suchej masy. Na sumę polifenoli składa się: galusan epigalokatechiny, ECGC (do 50 proc., wzór 2), epigalokatechyna (EGC, wzór 1), galusan epikatechiny (ECG, wzór 3), (-)-epikatechyna (EC), (+)-katechyna i galokatechyna (GC) [2]. Liczne publikacje i badania zdają się potwierdzać działanie katechin przeciwko aktualnie zagrażającym wirusom grypy (A/H1N1, A/H3N2 i rodzaju B). Odkryto kilka mechanizmów działania tych substancji, takich jak zmiana antygenowej powierzchni wirusów (białka hemaglutyniny), agregacja ciał wirusów, inhibicja neuraminidazy, zahamowanie replikacji wirusa, jak również inhibicja wy-

soce specyficznej czynności endonukleazowej N-końcowej domeny wirusowego enzymu polimerazy RNA zależnej od RNA, o pierwszorzędym znaczeniu w cyklu rozwojowym wirusa [2,3].

Porównując działania poszczególnych grup katechin zaobserwowano, że znaczenie farmakologiczne mają związki posiadające resztę kwasu galusowego (G) przy węglu C3-O szkieletu katechiny [3]. Odkrycie to wyjaśnia silniejsze działanie galokatechin ECGC i ECG mających grupę C3-OG niż innych katechin. Brakuje jednak szczegółowego wyjaśnienia tego efektu. Badania *in silico* z wykorzystaniem technik i programów modelowania molekularnego pozwalają przypuszczać, iż głównym czynnikiem jest powinowactwo grup hydroksylowych galusanu do centrum aktywnego N-końcowej domeny wirusowej polimerazy RNA, której inhibicja bezpośrednio przyczynia się do wstrzymania syntezy białek wirusa, a w konsekwencji do zatrzymania rozwoju infekcji wirusowej. Warto zauważyć, że chemiczne modyfikacje i tworzenie syntetycznych lub półsyntetycznych galokatechin umożliwiają uzyskanie jeszcze silniejszego działania przeciwwirusowego drogą selekcji substancji o jak największym powinowactwie do centrum aktywnego wspomnianej polimerazy RNA [5].

W pracach opublikowanych w 2007 roku [5] przedstawiono efektywność półsyntetycznych katechin otrzymanych przez substytucję grupy galusowej ugrupowaniami alkilowymi i aromatycznymi o różnej długości. Spośród kilkunastu „kandydatów” zwrócono uwagę na związki z dziewięciowęglowymi, alifatycznymi podstawnikami, cechującymi się największym stosunkiem efektywności działania przeciwwirusowego do toksyczności ogólnej (stosunek ten nazwany jest indeksem selektywności). Przypuszczalny mechanizm działania to interakcja hydrofobowego podstawnika alifatycznego z otoczką wirusa, która wpływa z kolei na zmianę powierzchni hemaglutyniny, białka odgrywającego kluczową rolę w rozpoznaniu i adhezji wirusa z komórką go-



1. (-)Epigallocatechina (EGC); 2. Galusan (-)epigallocatechiny (EGCG); 3. Galusan (-)epikatechiny (ECG)

spodarcza. Ponadto, badane półsyntetyki wykazywały większą stabilność niż ECGC czy ECG, przejawiającą się w dłuższym czasie półtrwania, prawdopodobnie z powodu zastąpienia wiązania estrowego eterowym, niepodatnym na działanie wirusowych esteraz.

### Skuteczność mieszanin związków

Przeprowadzono również badania nad zastosowaniem katechin (ekstraktu z zielonej herbaty) w mieszankach z witaminą C, L-lizyną, L-proliną, L-argininą, NAC (N-acetylocysteiną), selenem, miedzią i magnezem [4]. Taka mieszanka odżywcza katechin i pozostałych składników (ang. *nutrient mixture*) wykazywała synergistyczny efekt działania przeciwwirusowego. Wykazano, że efekt ten jest rzeczywiście uwarunkowany inhibicją replikacji, zaburzeniem syntezy wirusowego RNA i zahamowaniem aktywności neuraminidazy, nie zaś ogólnie wywołanym zjawiskiem cytotoksyczności w badanych komórkach (wysoki indeks selektywności).

### Katechiny przeciwko AIDS?

Interesującym aspektem, nie mniej ważnym od poprzednich, jest korzystny wpływ katechin z zielonej herbaty na rozwój infekcji wirusem HIV-1; m.in. inhibicja przyłączania się wirusowej glikoproteiny-120 do molekuly CD4 na powierzchni limfocytów T, co pokazały badania naukowe opublikowane w 2009 roku [6, 7].

### Podsumowanie

Można mieć nadzieję, że kolejne badania naukowe umożliwią zadowalającą i pełne wyjaśnienie mechanizmów działania przeciwwirusowego galokatechin i ich pochodnych. Ich aktywność przeciwwirusowa stwarza szansę na wprowadzenie do farmakoterapii nowych, mniej toksycznych i tańszych leków. Mogą być one użyteczne nie tylko w walce z grypą, lecz również z "dżumą XXI wieku" w postaci AIDS. Jednak zanim taki lek ukaże się na rynku, warto pić ciepłą zieloną herbatę i wspomagać w ten sposób organizm w walce z wirusami. Można także polecić ekstrakt z zielonej herbaty w kapsułkach; liczne tego typu preparaty są oferowane przez apteki.

FILIP DANIEL RÓŻEWSKI  
e-mail: filip.rozewski@gmail.com

#### Bibliografia:

1. John S. Oxford. Antivirals for the treatment and prevention of epidemic and pandemic influenza. *Influenza* 2007; 1: 27–34.
2. Kuzuhara T, et al. Green tea catechins inhibit the endonuclease activity of influenza A virus RNA polymerase. *PLoS Curr Influenza* 2009; RRN1052.
3. Song J.M, et al. Antiviral effect of catechins in green tea on influenza virus. *Antiviral Res* 2005 Nov; 68(2): 66-74.
4. R.J. Jariwalla et al. Suppression of influenza A virus nuclear antigen production and neuraminidase activity. *BioFactors* (2007); 31: 1–15.
5. Song J.M, et al. Biological evaluation of anti-influenza viral activity of semi-synthetic catechin derivatives. *Antiviral Res.* 2007; 76(2):178-85.
6. Hauber, I, et al. The main green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate counteracts semen-mediated enhancement of HIV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106(22):9033-8.
7. Nance CL, et al. Preclinical Development of the Green Tea Catechin, Epigallocatechin Gallate, as an HIV-1 Therapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 123 (2): 459-65.

### Nowotwór prostaty

Naukowcy z Uniwersytetu Kalifornijskiego odkryli, że terapia antyandrogenowa stosowana w leczeniu nowotworu prostaty może, nie bezpośrednio, pobudzać rozwój przerzutowych, wtórnych nowotworów androgenoniezależnych. Właśnie te nowotwory są przyczyną większości zgonów związanych z rakiem prostaty. Naukowcy zidentyfikowali sygnały komórkowe z umierających komórek guza, które wywołują odpowiedź zapalną, co z kolei aktywuje szlaki umożliwiające rozwój androgenoniewrażliwych, opornych na leczenie komórek nowotworu prostaty. Zakłócenie tego procesu poprzez blokowanie cytokin, zwanych limfotoksynami, produkowanymi w odpowiedzi zapalnej, opóźniło pojawienie się androgenoniezależnych nowotworów prostaty u myszy.

oprac. dr ANNA GOLDNIK  
na podst. *JAMA* 2010, 13, 1245

### Interakcje klopidogrelu

Omeprazol, inhibitor pompy protonowej, może zmniejszać efektywność klopidogrelu, leku przeciwzakrzepowego. Omeprazol hamuje enzym CYP2C19, który metabolizuje klopidogrel do jego aktywnego metabolitu. Ostatnie badania poziomu aktywnego metabolitu klopidogrelu u pacjentów przyjmujących tylko klopidogrel, jak i łącznie z omeprazolem, wykazały, że u pacjentów przyjmujących oba leki poziom aktywnego metabolitu był obniżony o 45 proc. Dodatkowo zaobserwowano, że wpływ na płytki krwi zmniejszył się o 47 proc. u pacjentów także leczonych omeprazolem. Obniżenie skuteczności leku obserwowano zarówno wtedy kiedy lek był przyjmowany równolegle, jak i z przesunięciem 12-godzinnym. Inne leki hamujące CYP2C19 mają podobny wpływ i nie powinny być stosowane łącznie z klopidogrelem, twierdzi FDA. Do tych leków należy cymetydyna, flukonazol, ketokonazol, worikonazol, etrawiryna, felbamat, fluoksetyna, fluwoksamina i tiklopidyna.

oprac. dr ANNA GOLDNIK  
na podst. *JAMA*, 2010, 4, 322

#### Zasady publikowania artykułów naukowych w „Gazecie Farmaceutycznej”

- Publikowane są artykuły z zakresu farmacji i medycyny
- Prace zgłaszane do druku winny zawierać: cel pracy, materiały i metody, wyniki, dyskusję, wnioski, wykaz piśmiennictwa
- Prace powinny być zaopatrzone w streszczenie (od 300 do 400 znaków) i słowa kluczowe (od 4 do 9) w języku polskim i angielskim
- Objętość pracy nie może przekraczać 20 tys. znaków, łącznie z tabelami, wykresami i piśmiennictwem
- Piśmiennictwo może zawierać co najwyżej 20 pozycji najistotniejszych dla publikowanej pracy, ułożonych wg kolejności cytowań z odpowiednio ponumerowanymi odsyłaczami, zgodnymi z zamieszczonymi w tekście
- Praca (tekst, tabele, rysunki, fotografie) powinna być przesłana w formie elektronicznej (na adres gfarm@kwadryga.pl), opatrzona następującymi danymi: nazwisko i imię autora, stopień naukowy i stanowisko, miejsce pracy, nr telefonu, e-mail, adres do korespondencji. Ponadto powinna być załączona zgoda na opublikowanie pracy (w wersji elektronicznej i drukowanej) oraz deklaracja dotycząca oryginalności artykułu
- Nadesłane prace recenzowane są anonimowo przez niezależnych ekspertów i zwalniane do druku po decyzji Redaktor Naczelnej
- Redakcja zastrzega sobie prawo wprowadzania skrótów tytułów, niezbędnych poprawek stylistycznych i skrótów, wyboru materiału ikonograficznego lub niepublikowania nadesłanych materiałów
- © Gazeta Farmaceutyczna.