Zastosowanie związków niektórych metali w farmakoterapii

Paulina Wiśniewska¹

¹Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adres do korespondencji

Paulina Wiśniewska, Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny, Al. Hallera 107, 80-416, Gdańsk, Polska;
e-mail: pauwis93@gumed.edu.pl

Źródła finansowania

Santander Universidades.

Konflikt interesów:

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2021.01.05

Zaakceptowano: 2021.02.22

Opublikowano on-line: 2021.03.26

DOI

10.32383/farmpol/133608

ORCID

Paulina Wiśniewska
(ORCID id: 0000-0002-9245-7379)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,
na licencji CC BY NC

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Application of some metal compounds in pharmacotherapy

Metals and their compounds are an inherent element of human life due to their key roles in biological processes and all human technology. In this aspect, the use of metal compounds as drugs brings a wide range of applications. Modern pharmacotherapy derives from experience in treatment with metal compounds collected over the centuries. Scientists constantly try to expand the therapeutic applicability of metals with a high atomic number, such as coinage metals.

Silver has long been used due to its anti-microbial activity, and more recently, silver has gained prominence due to the growing market of medical products based on this metal, which aids wound healing. Ions of this metal affect the process of protein denaturation, and also have caustic and astringent properties. Even at low concentrations, anti-inflammatory and bacterial growth-inhibiting effects are observed.

It is said that the origins of the use of gold date back to ancient Chinese and Arabic medicine. Nowadays gold is the subject of intense research owing to its anti-arthritic and anti-cancer effects.

Pharmacotherapy based on bismuth compounds comprises the treatment of gastrointestinal disorders. In contrast, extremely poisonous arsenic compounds, thanks to modifications of the chemical structure, allowed for the development of novel potent molecules, including antibacterial agents. Although arsenic trioxide is mainly known as a poison, scientists in 1971 found that a 1% solution administered as an intravenous infusion was effective in treating leukemia. This observation allowed the use of arsenic compounds in pharmacotherapy.

Cisplatin, as well as second generation congeners, such as carboplatin, is a widely used drug in cancer chemotherapy of various types of cancers, including ovarian, head and neck, lung, and bladder tumors. Yet still, scientists expand research on organic platinum derivatives since innovative approaches are required to deal with the challenges of cancer plasticity and heterogeneity. The use of metals in pharmacy currently enters its renaissance since organometallic chemistry provides new biologically active compounds that contain metals such as platinum, gold, antimony, and strontium.

Keywords: silver, arsenic, bismuth, gold, organometallic compounds.

© Farm Pol, 2021, 77(2): 97–110

Wstęp

Naturalnie występujące metale, takie jak złoto, miedź i żelazo znajdują zastosowania od czasów prehistorycznych, kiedy podejmowano pierwsze próby wytwarzania ozdób, narzędzi i broni. Choć niektóre z nich, takie jak srebro, wykorzystywane są w leczeniu od dawna, obecnie stosowanych jest niewiele substancji aktywnych opartych o metale. Naukowcy nieustannie podejmują próby rozszerzenia zastosowań terapeutycznych wspomnianych pierwiastków o wysokiej liczbie atomowej, takich jak np. stront. W tym aspekcie szczególne znaczenie zyskuje nanotechnologia metali, która w ostatnim stuleciu dokonała istotnego i znaczącego wpływu na codzienność przeciętnego człowieka. Metody te pozwalają spojrzeć na metale pod nowym kątem, dzięki czemu możliwe jest opracowywanie innowacyjnych metod farmakoterapii.

Związki złota

Złoto (łac. *Aurum*, Au) jest stosowane jako środek leczniczy od wielu tysięcy lat [1]. Źródła podają, że początki jego stosowania sięgają starożytnej medycyny chińskiej i arabskiej. Choć ówczesni stosowali je najczęściej w celu leczenia ospy, obecnie złoto znajduje zastosowanie głównie jako środek przeciwartretyczny, przeciwdrobnoustrojowy oraz przeciwnowotworowy.

Nanocząstki złota

Nanotechnologię można zdefiniować jako technikę opartą na cząstkach o wielkości od 1 do 100 nm. Ta nowoczesna technologia dynamicznie się rozwija i jest wykorzystywana w inżynierii biomedycznej, biotechnologii oraz przemyśle farmaceutycznym. Nanocząsteczki na bazie metali są obecnie stosowane coraz częściej ze względu na ich unikalne właściwości. Szczególną uwagę naukowców przyciągnęły zastosowania farmaceutyczne. Obecnie opracowuje się metody otrzymywania nanocząstek, w tym te bardziej przyjazne dla środowiska, poprzez zmniejszenie zużycia energii i planowanie zielonej syntezy z wykorzystaniem systemów biologicznych, takich jak drobnoustroje, algi, rośliny i produkty pochodzenia roślinnego [2].

Zastosowanie nanotechnologii w medycynie, zwłaszcza w procesie dystrybucji leków, ma coraz większe znaczenie, a wszystko wskazuje na to, że będzie się ono intensywnie rozwijać. Duże zainteresowanie nanocząstkami związane jest z diagnostyką *in vivo* i *in vitro* oraz nowymi metodami leczenia. Opracowywane są między innymi farmakokinetyka danej formulacji, nutraceutyki,

produkcja ulepszonych materiałów biokompatybilnych, a także otrzymywanie leków o zmniejszonej toksyczności i działaniach niepożądanych. Ten typ terapii ma jednak swoje zagrożenia, wykraczające poza konwencjonalne leczenie z wykorzystaniem klasycznych matryc leków.

Nanocząstki złota (AuNP) otwierają nowe perspektywy w obrazowaniu, diagnostyce i leczeniu zarówno nowotworów, jak i zapalenia stawów. Dzięki dużemu stosunkowi powierzchni do masy, który jest znacznie większy niż w przypadku innych cząstek, nietoksyczności i brakowi immunogenności, nanocząstki złota są bardzo dobrymi kandydatami do stosowania w terapii celowanej. AuNP są szeroko ewaluowane jako nośniki leków, ponieważ można je tak zaprojektować, aby zapobiegały słabej rozpuszczalności substancji leczniczej, przenosiły ładunki kwasu nukleinowego w terapii genowej, celowały w określone linie komórek nowotworowych, modulowały uwalnianie leków i wzmacniały terapię fotodynamiczną (PDT) [3]. PDT obejmuje tworzenie reaktywnych form tlenu i tlenu singletowego poprzez ekspozycję nietoksycznego związku światłoczułego na odpowiedni rodzaj światła. Powstałe rodniki działają cytotoksycznie, zwłaszcza względem komórek nowotworowych i drobnoustrojów. Dodatkowo nanocząstki mają zdolność adsorpcji leków i białek. Często aplikuje się stosunkowo duże cząstki (powyżej 100 nm, nawet do 1000 nm), aby umożliwić transport wystarczającej ilości leku. Zazwyczaj w takiej nowoczesnej terapii stosuje się dwa składniki: jeden, który jest aktywnym farmakodynamicznie lekiem oraz drugi – nanocząstka. Jednak, zdarza się, jak w przypadku złota, że sam metal w formie *nano*, pełni funkcję terapeutyczną. Aby ułatwić atomom metalu wnikięcie do komórki, podaje się je koniugowane ze specyficznymi dla guza ligandami. Dobrą praktyką jest także dodanie substancji leczniczej w celu ułatwienia cząsteczkom krążenia w obrębie guza, bez redystrybucji w organizmie. W ten sposób zaprojektowany system może pełnić funkcje diagnostyczne, prewencyjne i terapeutyczne, dzięki czemu takie leki nazywa się „mądrymi lekami” (ang. *smart-drugs*), a terapię mianem teragnostyki (połączenia terapii i diagnostyki). Nanotechnologia dostarcza możliwości wykorzystania bardziej specyficznych celów molekularnych oraz pozwala na zmniejszenie działań niepożądanych z zachowaniem skutecznego działania terapeutycznego, co przekłada się na biokompatybilność i bezpieczeństwo farmakoterapii. W aspekcie transportu aktywnych biologicznie cząstek do komórek wykorzystuje się substancje takie jak tlenek żelaza, chitozan czy kopolimer kwasu glikolowego (PLGA).

Przykładem cytostatyku koniugowanego z AuNP jest paklitaksel, który zapobiega depolimeryzacji mikrotubul, prowadząc do zahamowania podziałów mitotycznych komórki, a w efekcie do indukowania apoptozy [4]. Lek ten jest chemioterapeutycznym środkiem pierwszego rzutu w leczeniu guzów litych, ale jego stosowanie jest utrudnione ze względu na słabą rozpuszczalność, toksyczność i występowanie oporności w trakcie terapii [3, 5]. W celu poprawy skuteczności poprzez przeciwdziałanie wspomnianym ograniczeniom paklitakselu, farmakolodzy łączą ten lek z cisplatyną i innymi lekami przeciwnowotworowymi [3, 6].

Koniugacja paklitakselu z AuNP ma na celu osiągnięcie efektów antyproliferacyjnego i proapoptotycznego, które mogą umożliwić poprawę wyników klinicznych dzięki zwiększeniu rozpuszczalności substancji leczniczej. Rozwój terapii genowej spowodował rosnące zainteresowanie potencjałem nanocząstek złota w aspekcie dostarczania terapeutycznych fragmentów kwasu nukleinowego. AuNP zostały zaprojektowane do przenoszenia białek p53, białek adhezyjnych komórek naczyniowych i mRNA. Ponadto, zsyntezowano nanocząstki modyfikowane ugrupowaniem polityminowym, aby ukierunkować translację mRNA przy użyciu wektora pcDNA6, wyrażającego sygnał poliadenylacji bydłczego hormonu wzrostu. Takie opracowanie pozwala rozważać nanocząstki złota jako istotny element w poprawie dystrybucji paklitakselu do komórek. Obecnie opracowywanych jest wiele różnych AuNP, w tym proste nośniki leków lub kwasów nukleinowych. Istnieją formułacje, które mają dostarczać terapeutyczne cząstki do określonych komórek [3].

Radioaktywny izotop złota ^{198}Au

Obok raka płuca, jelita grubego oraz piersi, rak prostaty jest jednym z czterech najgroźniejszych nowotworów [7]. W 2020 r. Amerykańskie Towarzystwo Nowotworowe przewidywało, że w USA najwięcej nowych przypadków zachorowań związanych z powstawaniem patologicznych komórek wśród mężczyzn wystąpi właśnie z powodu raka prostaty, a także, że będzie on drugim najbardziej śmiertelnym nowotworem w tej grupie [7, 8].

Izotop złota ^{198}Au jest stosowany w radioterapii niektórych nowotworów. Nanocząstki złota podawane są w postaci wstrzyknięć mikrosfer bezpośrednio do guza. Po podaniu pozajelitowym leku, poddaje się pacjenta także napromienianiu. Działanie mikrosfer złota opiera się na efekcie krzyżowym z dawką promieniowania dostarczoną do komórek nowotworowych gruczołu krokowego. Tego typu radioterapia minimalizuje wpływ radiacji na tkanki sąsiadujące. Udowodniono 80%

Rycina 1. Wzór strukturalny auranofiny.

Figure 1. Structural formula of auranofin.

redukcję objętości guza po 28 dniach leczenia, wykazując znaczące zahamowanie wzrostu komórek nowotworowych w porównaniu z grupą kontrolną.

Auranofina

Auranofina (**rycina 1**) jest zatwierdzonym od 1985 r. przez FDA (*Food and Drug Administration*) lekiem przeciwartretycznym, o analogicznym działaniu do soli złota, podawanych domięśniowo. Jej zaletą jest możliwość podania doustnego – w postaci kapsulek, jak i tabletek powlekanych [9]. Obecnie leki z tą substancją leczniczą nie są zarejestrowane w Polsce.

Główny mechanizm działania auranofiny polega na hamowaniu enzymów redukcji/utleniania, które są niezbędne do utrzymania wewnątrzkomórkowego poziomu reaktywnych form tlenu (ROS). Ograniczenie funkcjonowania białek prowadzi do stresu oksydacyjnego i wewnętrznej apoptozy. Biodostępność auranofiny wynosi ok. 15–25%, okres półtrwania w osoczu 17–25 dni. Lek eliminowany jest z organizmu po ok. 81 dniach. Substancja lecznicza wchłaniana jest w jelicie cienkim, a jej wydalanie zachodzi w głównej mierze z żółcią do jelit. Warto zauważyć, że eliminacja z moczem zachodzi w niewielkim stopniu (ok. 5%) [10].

Auranofina jest obecnie badana pod kątem potencjalnego zastosowania terapeutycznego w wielu innych chorobach, w tym w nowotworach, zaburzeniach neurodegeneracyjnych, AIDS, infekcjach pasożytniczych i bakteryjnych [11]. Pierwsze wyniki badań na małpach wskazują, że lek ten ogranicza wielkość rezerwuaru wirusa, a także powoduje ostateczne powstrzymanie wirerii.

W tym aspekcie auranofina jest również testowana w drugiej fazie badań klinicznych. Zastosowanie substancji leczniczej opracowywane jest również pod kątem farmakoterapii lambliozy, gruźlicy, raka jajnika, białaczki i chłoniaka. Istnieją również badania kliniczne rozszerzające terapię auranofiną o różnego rodzaju nowotwory płuca [12].

Rycina 2. Wzór strukturalny tiojabłeczanu złota (I).

Figure 2. Structural formula of gold (I) thiomalate.

Rycina 3. Wzór strukturalny cisplatyny.

Figure 3. Structural formula of cisplatin.

Rycina 4. Wzory strukturalne karboplatyny i oksaliplatyny.

Figure 4. Structural formulas of carboplatin and oxaliplatin.

Ze względu na potencjalne działania niepożądane w postaci zaburzeń hematologicznych (leukopenii i trombocytopenii), a także zaburzeń czynności wątroby i nerek, zaleca się, aby przed wdrożeniem terapii zbadać liczbę erytrocytów, leukocytów, trombocytów, a także oznaczyć enzymy wątrobowe i zawartość białka w moczu. Dodatkowo, badania te należy regularnie powtarzać w trakcie farmakoterapii. W przypadku wystąpienia m.in. zapalenia jamy ustnej, metalicznego posmaku w ustach, silnych alergii i/lub dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, należy odstawić lek lub zmodyfikować dawkowanie. Konieczne jest wykonywanie RTG klatki piersiowej z odpowiednią częstotliwością, z powodu ryzyka wystąpienia włóknienia płuc [9].

Najnowsze publikacje donoszą, że auranofina hamuje replikację SARS-CoV-2 w ludzkich komórkach przy niskim stężeniu mikromolowym. Leczenie solą złota spowodowało 95% redukcję RNA wirusa w 48 godzin po infekcji, a także radykalnie zmniejszyło ekspresję cytokin indukowanych przez wirusa w ludzkich komórkach. Dane te wskazują, że auranofina może być użytecznym lekiem ograniczającym rozwój COVID-19 i związanego z nim uszkodzenia płuc, co wynika z działania przeciwwirusowego, przeciwzapalnego oraz zdolności do tworzenia reaktywnych form tlenu. Prowadzone są dalsze badania na zwierzętach

w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności tego związku w leczeniu zarażenia koronawirusem [13].

Inną substancją leczniczą zawierającą jon złota (I) jest tiojabłeczan (**rycina 2**), który podaje się w postaci wstrzyknięć domięśniowych. Biodostępność wynosi powyżej 95%, ze względu na charakter hydrofilowy cząsteczki. Wchłanianie z przewodu pokarmowego jest niewielkie, a złoto kumuluje się w tkankach takich jak nerki, węzły chłonne, śledziona czy szpik kostny, co powoduje, że okres eliminacji złota wynosi aż 250 dni. Lek ten nie jest jednak powszechnie stosowany [10].

Związki platyny

Cisplatyna

Cisplatyna (**rycina 3**) jest lekiem cytostaticznym, podawanym pozajelitowo. Pod względem chemicznym substancja ta jest kompleksem dichlorku platyny oraz dwóch cząsteczek amoniaku.

W latach 60. ubiegłego wieku zakładano, że pole magnetyczne może hamować procesy mitotyczne komórek nowotworowych, dlatego przy użyciu elektrod platynowych przyłożonych do próbki *Escherichia coli* udowodniono, że po odłączeniu od prądu bakterie nie wznowiają swojego wzrostu. Pozwoliło to wywnioskować, że jony tego metalu uwalniane do pożywki reagowały z solami amonowymi tworząc cisplatynę, która skutecznie zabiła komórki bakterii [10]. Działanie przeciwnowotworowe wykazuje jedynie forma cis. Nieorganiczny związek platyny działa niezależnie od fazy cyklu komórkowego poprzez tworzenie wewnątrz- i międzylańcuchowych połączeń w DNA oraz hamowanie jego syntezy. Lek wykazuje także dodatkowy wpływ na proces tworzenia mRNA i białek. W efekcie cisplatyna posiada również działanie przeciwbakteryjne i immunosupresyjne oraz uwrażliwiające na napromienianie [14].

Cisplatyna podawana jest w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w dawce 1 mg/mL. Preparat stosuje się w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka jąder, jajników, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego nowotworu płuca oraz pęcherza moczowego [14,15]. Cisplatyna wykorzystywana jest w terapii skojarzonej z innymi cytostatykami lub w radioterapii raka szyjki macicy [14].

Mechanizm działania kompleksu platyny polega na tworzeniu wiązań krzyżowych z zasadami purynowymi w DNA, co uwarunkowane jest obecnością identycznych ligandów w pozycji cis. Atomy chloru wiążą się z nukleofilowymi podstawnikami białek i kwasów nukleinowych, prowadząc do zaburzeń transkrypcji i replikacji

kwasu deoksyrybonukleinowego, co w konsekwencji prowadzi do apoptozy komórki [10].

Cisplatyna wydaje się posiadać lepsze właściwości fizykochemiczne i farmakokinetyczne niż jej analogi, karboplatyna czy oksaliplatyna (**rycina 4**), ponieważ lek ten działa szybciej. Efekt zauważalny jest już po minimum 2 godzinach, a nie jak w przypadku karboplatyny po 12 godzinach. Substancja lecznicza również szybciej wiąże się z białkami – po 2 godzinach osiąga 90% (karboplatyna po 24 godzinach, oksaliplatyna po 5 godzinach). Wydalanie cisplatyny następuje w nerkach w ok. 90%, co również czyni ją lepszą substancją leczniczą od analogów, które posiadają ten parametr na poziomie ok. 60%. Karboplatyna dodatkowo blokuje pracę szpiku kostnego [10]. Zaletą karboplatyny jest większa selektywność względem komórek nowotworowych oraz mniejsze działania niepożądane ze strony nerek i wątroby. Oksaliplatyna zaś działa silniej cytotoksycznie niż inne analogi, co tłumaczy się zależnością strukturalno-aktywności, podkreślając, że wpływ na to ma obecność podstawnika diaminocykloheksanowego w miejscu grup amoniowych cisplatyny. Tak duże ugrupowanie powoduje powstawanie zawady przestrzennej w miejscu wiązania z białkami i DNA [10].

Najnowsze doniesienia podają, że funkcjonalizowane ugrupowaniem aminowym wielowartościowe oligonukleotydowe nanocząstki złota (DNA-Au NP) mogą być derywatyzowane z prolekiem cisplatyny tworząc koniugaty, które zawierają wiele centrów platyny. Cytotoksyczność kompleksu tego metalu wzrasta znacząco w kilku liniach komórek rakowych, gdy kompleks jest przyłączony do powierzchni DNA-AuNP, a w niektórych przypadkach przewyższa aktywność samej cisplatyny.

Jednym z nowotworów charakteryzujących się złym rokowaniem, o wysokim stopniu nawrotu, jest rak płaskonabłonkowy głowy i szyi związany z zakażeniem HPV (HNSCC). Wirus ten blokuje białka p53, dzięki czemu możliwa jest replikacja poprzez wymuszenie na komórce gospodarza wejścia w fazę S cyklu komórkowego. W taki sposób cząstka zakaźna może wywołać przemianę nowotworową komórki. Pomimo niskiego ogólnego wskaźnika przeżycia pacjentów i poważnych skutków ubocznych, leczeniem z wyboru jest nadal chemioterapia oparta na cisplatynie. Obecne badania opierają się na nanotechnologii złota *ultrasmall-in-nano*, obejmującą endogennie aktywowany prolek tej substancji leczniczej. Taka terapia nie tylko zwiększa bezpieczeństwo biologiczne leku, ale także przeciera szlaki dla synergistycznych terapii skojarzonych dla HNSCC, opartych na metalach szlachetnych [16].

Związki srebra

Srebro (łac. *argentum*) jest metalem szlachetnym, którego właściwości przeciwbakteryjne opisywał już Hipokrates. Jony tego metalu wpływają na proces denaturacji białek, a także posiadają właściwości przyżegające i ściągające. Już w małych stężeniach osiąga się efekt przeciwwzpalny i hamujący wzrost bakterii. Udowodniono, że działanie bakteriostatyczne jonów srebra wynika z fizycznej adsorpcji molekuł do ścian komórkowych. Zjonizowany metal przenika następnie do wnętrza komórki łącząc się z DNA, blokując metabolizm patogenu i doprowadzając do jego apoptozy [17].

Srebro było używane od niepamiętnych czasów w postaci metalicznej czy w formie soli, takich jak azotan srebra czy proteinian srebra. Ten pierwszy jest wciąż w użyciu w kroplach do oczu w dawce 10 mg/mL u każdego noworodka tuż po narodzeniu, aby zapobiec zakażeniu spojówek drobnoustrojami typu *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia* spp. czy *Staphylococcus* spp. [17, 18]. Po podaniu, zazwyczaj występuje miejscowe podrażnienie, ustępujące po upływie doby. Poza tym, azotan srebra to główny składnik wyrobów medycznych stosowanych do punktowego i skutecznego usuwania zmian skórnych pochodzenia wirusowego, tj. brodawek zwyczajnych czy kłykciny kończystej [19].

Proteinian srebra również wykazuje działanie antyseptyczne i przeciwwzpalne. Choć obecnie jego zastosowanie ograniczone jest do receptury aptecznej, protargol chętnie przepisuje się w postaci kropli do nosa czy oka, a także w schorzeniach urologicznych. Cechą charakterystyczną tej substancji jest tworzenie roztworu koloidalnego w procesie rozpuszczania w wodzie.

Zastosowanie związków srebra jako leków przeciwbakteryjnych znacznie zmalało z powodu pojawienia się antybiotyków. Jednak metale w rozmiarze *nano* znacząco zmieniają swoje właściwości chemiczne, fizyczne i optyczne, czemu towarzyszy zwiększenie możliwości ich aplikacji. Z tego powodu zastosowania nanotechnologiczne metali są obecnie intensywnie rozwijane. Metaliczne srebro w formie nanocząstek wróciło do łask jako środek przeciwdrobnoustrojowy. Dzięki tej formie możliwe jest zastosowanie preparatów w farmakoterapii zakażeń wywołanych bakteriami, które rozwinęły oporność na antybiotyki. W konsekwencji pojawiły się wyroby medyczne i szereg dermokosmetyków opartych na nanocząstkach srebra.

Różnorodność opatrunków opartych na jonach srebra jest bardzo duża – od tradycyjnych prostokątnych po skrojone z leczniczego

włókna rękawiczki. Opracowano różne technologie wytwarzania wyrobów medycznych, dzięki którym terapia może trwać kilka tygodni bez konieczności zmiany opatrunku (często bolesnej). Niektóre typy produktów odpadają same po zagojeniu się rany. Wśród nowoczesnych opatrunków zawierających jony srebra są takie, które opierają się na technologii Hydrofiber. Dzięki tego typu konstrukcji możliwe jest kontrolowane uwalnianie jonów srebra, przy jednoczesnym pochłanianiu wysięku przez warstwę kontaktową i tworzeniu żelu zapewniającego ranie odpowiednie środowisko dla procesu gojenia. Osiągnięte w ten sposób działanie przeciwbakteryjne utrzymuje się do 14 dni. Istnieją również opatrunki opracowane w technologii Hydrolock, przeznaczone do ran o dużym wysięku, gdzie obok jonów srebra użyto mocno splecionych włókien, które uniemożliwiają swobodny przepływ płynów, tym samym zwiększając ich retencję [20]. Warto zauważyć, że producenci stosują różne sole srebra, tj. alginiany, sulfadiazyny itp. Przykładowe stężenie takiej substancji w opatrunku może wynosić 141 mg/100 cm² [21].

Dzięki dobrym właściwościom jonów srebra, wyroby medyczne wykorzystywane są m.in. we wspomaganiu leczenia poparzeń, odleżyn, owrzodzeń czy ran chirurgicznych, a także w leczeniu zapalenia błony śluzowej gardła, jamy ustnej i migdałków. Na rynku obecne są areozole do gardła z nanocząstkami poprawiającymi efekt leczniczy dzięki działaniu antyseptycznemu, a także łagodzącemu ból i pieczenie [22]. Wyroby medyczne obejmują także preparaty do powiek z nanokoloidami srebra. Preparaty te stosuje się w terapii stanów zapalnych i nawilżaniu oka [23].

Argyria, będąca zespołem objawów spowodowanych nadmierną ekspozycją na srebro, charakteryzuje się zmianą barwy skóry na siwo-szarą, zwłaszcza w miejscach wystawionych na światło. Niestety, efekt ten często jest nieodwracalny, a przykładem może być Rosemary Jacobs, która w dzieciństwie, przypadającym na lata pięćdziesiąte, przyjmowała codziennie przez 4 lata krople do nosa ze srebrem, w celu zapobiegania infekcjom i alergiom. To działanie niepożądane utrzymywało się przez całe życie Amerykanki i wpływało negatywnie na jej życie [24].

Rycina 5. Wzór strukturalny soli srebrowej sulfatiazolu.
Figure 5. Structural formula of silver sulfathiazole.

Sól srebrowa sulfatiazolu

Sól srebrowa sulfatiazolu (**rycina 5**) znajduje zastosowanie w leczeniu oparzeń, w tym popromiennych, owrzodzeń podudzi i odleżyn. Preparaty w postaci kremów zawierające substancję czynną w dawce 20 mg przypadającej na 1 g kremu, cechują się miejscowym działaniem przeciwbakteryjnym o silniejszym wpływie na bakterie Gram-ujemne niż Gram-dodatnie. Sulfatiazol srebrowy efekt leczniczy zawdzięcza konkurencyjnemu antagonizmowi z kwasem p-aminobenzoowym, powodując hamowanie syntezy kwasu foliowego. W ten sposób ograniczana jest synteza nukleotydów purynowych, a w konsekwencji wzrost i podział bakterii [25].

Dzięki charakterowi lipofilowemu związku leczniczego można utrzymać stałe stężenie w ranie, osiągając efekt przyspieszenia gojenia, zmniejszenia bólu i pieczenia. Dodatkowo lek taki pełni funkcję zabezpieczającą przed wtórną infekcją. Sulfatiazol srebrowy ma także działanie przeciwwirusowe wobec patogenu półpaśca, opryszczki pospolitej i ospy wietrznej [25, 26]. Wprowadzenie jonów metalu do sulfonamidu wzmacnia działanie przeciwbakteryjne i jednocześnie obniża jego aktywność alergizującą [4].

Krem można aplikować bezpośrednio na skórę lub w zamkniętym opatrunku. Zaleca się, żeby przed zastosowaniem, przemyć ranę środkiem dezynfekującym, np. 0,1% roztworem chlorheksydyny lub 3% roztworem kwasu borowego, aby uniknąć nadkażenia rany, objawiającego się wysiękiem [4].

Związki arsenu

Powszechnie znanym faktem dotyczącym związków arsenu jest ich toksyczność. Pierwsza myśl kieruje się ku zatruciom nieorganicznymi związkami arsenu czy popularnemu, głównie w średniowieczu, arsenikowi, jednak warto wspomnieć, że metal ten, ze względu na szkodliwe działanie był wykorzystany w czasie I wojny światowej – produkowane wówczas difenyloarsynocyjanek, a także chlorki, bromki i cyjanki arsenu zaliczane do grupy bojowych środków trujących [27].

Adamsyt (chlorek fenarsazyny) stanowi główny składnik gazu łzawiącego – drażniącego błony śluzowe oczu i układ oddechowy (**rycina 6**). Wśród bojowych środków trujących zawierających w strukturze arsen znajdują się m.in. kwas kakodylowy, metyldichloroarsyna i słynny luizyt (**rycina 6**), który był syntezowany przez USA, Niemcy, Japonię i ZSRR, a którego produkcja została zakazana przez „Konwencję o broni chemicznej” [28]. W Niemczech produkowano specyfiki nazwane „błękitnymi krzyżami” (niem.

Rycina 6. Wzory strukturalne pochodnych arsenu.

Figure 6. Structural formulas of arsenic derivatives.

Blaukreuz, Blaukreuzkampfstoff), zawierające w swoim składzie difenylchloroarsynę, difenylcyanoarsynę, fenylodichloroarsynę, etylodichloroarsynę i metylodichloroarsynę w różnych zawartościach masowych.

Tlenek arsenu

Wśród związków arsenu nie sposób nie wspomnieć o nieorganicznym, ale istotnym związku, jakim jest tlenek arsenu.

Arszenik był ulubioną trucizną w średnio-wieczu, szczególnie wśród włoskich klas rządzących, i był nazywany „Trucizną Królów i Królem Trucizn”. W XVIII w. członkowie dworu króla Ludwika XVI regularnie spożywali arszenik, aby uzyskać błądź uważaną za atrakcyjną i oznakę dobrobytu oraz wysokiego statusu społecznego. Ponieważ metal ten wywołuje krwotoczne zapalenie gardła i jelit, charakteryzujące się podobnymi objawami do występującej w tamtych czasach cholery, zatrucie arszenikiem często pozostawało niewykryte. Przedawkowanie tej substancji powoduje początkowo zaburzenia żołądkowo-jelitowe, silne biegunki prowadzące do odwodnienia, a następnie osoba otruta wpada we wstrząs, który kończy się zatrzymaniem akcji serca.

W 1971 r. chińscy klinicyści przetestowali skuteczność dożylnego roztworu 1% trójtlenku arsenu, zawierającego śladowe ilości chlorku rtęci (opartego o tradycyjny chiński przepis), do leczenia różnych rodzajów białaczki. Po zbadaniu ponad 1000 pacjentów uznano, że najlepsze wyniki obserwowano w terapii ostrej białaczki promielocytowej. Odkrycie, że nieorganiczny związek arsenu powoduje całkowitą remisję nowotworu u wysokiego odsetka pacjentów spowodowało, że lek trafił na listę leków podstawowych WHO. Spis ten obejmuje szereg substancji bezpiecznych, o udowodnionej skuteczności, szczególnie istotnych dla zdrowia publicznego [29]. Mechanizm działania trójtlenku arsenu nie jest do końca poznany. *In vitro* substancja ta indukuje procesy apoptyczne komórek nowotworowych. Na początku XXI w. Uniwersytet w Hongkongu opracował doustną formuację tlenku arsenu, jednak preparat nie został wprowadzony na stałe do lecznictwa.

Preparaty zawierające As_2O_3 w dawce 1 mg/mL lub 2 mg/mL mają postać koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji podawany jest w 5% roztworze glukozy. W Polsce zarejestrowane są z przypisaną kategorią dostępności Rpz (jedynie zastrzeżonego stosowania). Głównym wskazaniem do stosowania tego preparatu jest farmakoterapia związana z indukowaniem remisji i konsolidacji ostrej białaczki promielocytowej, często w skojarzeniu z retinoidami podawanymi z powodu uszkodzenia i degradacji białek receptora alfa kwasu retinowego (PML/RAR-alfa) przez trójtlenek arsenu. Lek ten podaje się w dawce 0,15 mg/kg mc/dobę [30, 31].

Trójtlenek arsenu może powodować ciężkie działania niepożądane, takie jak migotanie przedsionków, krwotoki mogące prowadzić nawet do zgonu z powodu wystąpienia zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC), hiperglikemia, zaburzenia pracy serca i leukocytoza. Często obserwuje się także neutropenię, zakażenie wtórne pólpaścem, drgawki, zaburzenia widzenia, krwawienie płucne, wysięki opłucnowe i osierdziowe, posocznice, tachykardię oraz zapalenie płuc [31].

Arsfenamina

Warto wspomnieć, że początki współczesnego zainteresowania związkami arsenoorganicznymi sięgają początków XX w., kiedy to Paul Ehrlich, późniejszy laureat Nagrody Nobla, poszukując leku przeciwko kile odkrył arsfenaminę (salvarsan), czyniąc ją tym samym pierwszym syntetycznym środkiem bakteriobójczym [32]. Substancja ta znalazła także zastosowanie w leczeniu śpiączki afrykańskiej. W późniejszym czasie Ehrlich opracował lepiej rozpuszczalny w wodzie analog posiadający mniejsze działania uboczne – neosalvarsan (**rycina 7**).

Rycina 7. Wzór strukturalny neosalvarsanu.

Figure 7. Structural formula of neosalvarsan.

Rycina 8.

Wzór strukturalny
arsfenaminy (mieszaniny
trimeru i pentameru).

Figure 8.

Structural formula of
arsphenamine
(mixture of trimer and
pentamer).

Substancje te jednak zostały wyparte przez nowsze i skuteczniejsze chemioterapeutyki, głównie penicyliny. Jednak po prawie stu latach od odkrycia, ostatecznie rozwiązano wątpliwości dotyczące budowy chemicznej arsfenaminy. W 2005 r. naukowcy wykazali, że ta substancja lecznicza w rzeczywistości jest mieszaniną trimeru i pentameru (rycina 8).

Melarsoprol

Leczenie przeciwpierwotniakowe jest trudnym zadaniem ze względu na różnorodność organizmów jednokomórkowych, która determinuje zmienną efektywność farmakoterapii. Również związki metaloorganiczne znajdują się w grupie substancji mających zastosowanie w terapii zakażeń wywołanych przez pierwotniaki [10].

Jednym z takich leków jest melarsoprol (rycina 9), którego działanie uwarunkowane jest obecnością atomu arsenu w cząsteczce, który zdolny jest do łączenia się z grupami -SH enzymów, co powoduje ich inaktywację [10]. Substancja ta różni się od bojowych środków trujących obecnością

Rycina 9. Wzór strukturalny melarsoprolu.

Figure 9. Structural formula of melarsoprol.

Rycina 10. Wzór strukturalny acetarsolu.

Figure 10. Structural formula of acetarsol.

w jej strukturze dimerkaptolu, który indukuje toksyczne działanie kwasu arsanilowego [10].

Melarsoprol jest współcześnie podawany dożylnie w celu leczenia trypanosomatozy afrykańskiej, czyli tzw. śpiączki afrykańskiej, w drugim stadium choroby, wywołanej przez pasożyty *Trypanosoma gambiense* i *Trypanosoma rhodesiense*. Wlew dożylny pochodnej arsenu w glikolu propylenowym podaje się w dawce 3,6 mg/kg/dzień przez 3–4 dni. Po terapii niezbędna jest tygodniowa przerwa, po której można podać kolejny cykl [33]. Istnieją także doniesienia o innym schemacie dawkowania – 2,2 mg/kg/dzień przez 10 dni. W takim przypadku toksyczność melarsoprolu jest podobna do tej obserwowanej po 3 cyklach 26-dniowej, wcześniej wspomnianej, kuracji, przy zachowanej skuteczności [33]. Efektywność terapii sięga 95%. Lek wykazuje wiele działań niepożądanych, wśród których można wymienić poważne konsekwencje, takie jak encefalopatia, utrata przytomności, parastezje, zakrzepowe zapalenie żył, krwawe stolce czy uszkodzenie serca. Nawracająca encefalopatia prowadzi niejednokrotnie do obrzęku mózgu, drgawek i śpiączki [33].

W wyniku tych następstw około 1–5% osób umiera w trakcie farmakoterapii. Pomimo tego, melarsoprol od końca lat 40. ubiegłego wieku znajduje zastosowanie w medycynie oraz wpisany jest na listę leków podstawowych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). Obecność w spisie można tłumaczyć stosunkiem ryzyka i kosztów do efektywności terapii. WHO dostarcza melarsoprol bezpłatnie do tych regionów świata, w których trypanosomatoza afrykańska występuje powszechnie, np. w Demokratycznej Republice Konga.

W ostatnich latach prowadzone były badania nad aktywnością przeciwnowotworową melarsoprolu, jednak pomimo obiecujących wyników *in vitro*, badania *in vivo* dowiodły, że wykazuje on znaczną toksyczność dla ośrodkowego układu nerwowego, powodując uogólnione napady drgawek *grand mal*.

Acetarsol

Wśród popularnych na początku XX w. substancji leczniczych, posiadających w swojej strukturze arsen, znajduje się także acetarsol (**rycina 10**), który już w latach 20 był uznawany za skuteczny lek przeciwko kile. Lek zarejestrowano w USA w celu leczenia zakażeń krętkami. Mechanizm działania acetarsolu nie jest dobrze poznany, ale uważa się, że cząsteczka wiąże się z grupami sulfhydryłowymi białek mikroorganizmu. Utworzone wiązanie As-S prowadzi do upośledzenia funkcjonowania białek i powoduje apoptozę komórki. *Trichomonas vaginalis* prawdopodobnie jest najczęstszą przyczyną infekcji przenoszonej drogą płciową na świecie – rzesistkowicy. Pierwotniak ten powoduje problemy z reprodukcją oraz ułatwia przenoszenie i nabywanie wirusa HIV, a zatem stwarza duże zagrożenie zdrowotne społeczeństwa. Pomimo istotnych czynników społecznych, nie jest to choroba podlegająca obowiązkowi zgłoszenia i na ogół nie prowadzi się jej nadzoru, ponieważ większość osób zarażonych rzesistkiem nie ma żadnych objawów [34].

Terapia globulkami z acetarsolem była standardowym sposobem leczenia infekcji rzesistkami typu *Trichomonas vaginalis* – aż do momentu odkrycia metronidazolu. Pod koniec lat 90. ubiegłego stulecia ponownie zainteresowano się tą substancją pod kątem terapii rzesistkowicy odpornej na działanie nowszego chemioterapeutyku, jednak pochodna arsenu nie zastąpiła skuteczniejszych i mniej toksycznych leków.

Arstinol

W 1949 r. w reakcji kompleksowania acetarsolu z 2,3-dimerkaptopropanolem otrzymano arstinol (**rycina 11**). Udowodniono, że jest to skuteczny lek w terapii pelzakowicy i malinicy, bakteryjnej choroby zakaźnej wywołanej przez krętek błady. Dolegliwość ta, niebędąca schorzeniem o etymologii wenerycznej, była leczona pochodną arsenu do momentu odkrycia i wprowadzenia do lecznictwa penicylin.

Arstinol w pierwszej dekadzie XXI w. zwrócił na nowo uwagę naukowców szukających działania przeciwnowotworowego pochodnych arsenu. Opracowano formułę w postaci nanozawiesiny, którą badano na komórkach ostrej białaczki promielocytowej NB4. W nowoczesnej postaci leku pozajelitowego, arstinol wykazywał działanie cytotoksyczne ($IC_{50} = 1,33 \pm 0,30 \mu\text{mol/L}$ po 24 godzinach). Dalsze badania wykazały, że substancja ta posiada silne właściwości przeciwnowotworowe, a niektórzy naukowcy nie zanotowali istotnych działań niepożądanych. Pomimo że arstinol wydaje się być obiecującym lekiem cytotoksycznym, nie obserwuje się znacznego

Rycina 11. Wzór strukturalny arstinolu.

Figure 11. Structural formula of arsthinol.

Rycina 12. Wzory strukturalne pochodnych arsenu.

Figure 12. Structural formulas of arsenic derivatives.

zainteresowania tą substancją leczniczą – głównie z powodu silnych efektów ubocznych ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

Roksarson

W celu zwiększenia przyrostu masy ciała, poprawy wydajności paszy, a także leczenia i zapobiegania zakażeniom pierwotniakami, stosowano również związki arsenoorganiczne, tj. roksarson, karbarson czy nitarson (**rycina 12**). Leki te wykorzystywano w weterynarii, głównie w produkcji drobiu. Pierwsza z tych substancji leczniczych zwróciła uwagę mediów z powodu raportów konsumenckich, w których donoszono o zanieczyszczeniu ptactwa arszenikiem [35]. Z powodu komunikatów o rakotwórczości tej grupy związków, od 2011 r. zaczęto wycofywanie ich z rynku. Ostatnią decyzję dotyczącą związków arsenoorganicznych stosowanych w przemyśle drobiarskim podjęto w 2015 r., kiedy to FDA wycofała zgodę na stosowanie nitarsonu [36].

Arsenicyna A

Arsenicyna A (**rycina 13**) została wyizolowana z gąbek *Echinocalina bargibanti*, stając się tym samym pierwszym poliarsenowym związkiem

Rycina 13.

Wzór strukturalny arsenicyny A.

Figure 13.

Structural formula of arsenicin A.

Rycina 14.
Wzór strukturalny
antymonoglukonianu sodu.

Figure 14.
Structural formula of sodium
stibogluconate.

naturalnym odkrytym przez człowieka. Substancja ta wykazuje silne działanie bakteriobójcze i grzybobójcze na ludzkie szczepy chorobotwórcze, jednak obecnie nie jest stosowana w lecznictwie.

Związki antymonu

Stiboglukonian sodu (antymonoglukonian sodu)

Wśród związków antymonu można wymienić antymonoglukonian sodu (**rycina 14**) o aktywności przeciwprzywrotniakowej. Mechanizm działania jest słabo poznany, ale uznaje się, że polega on na blokowaniu grup sulfhydrylowych obecnych w strukturach enzymów. Szczególne zastosowanie stiboglukonianu sodu znajduje w leczeniu leishmaniozy [9]. W Polsce jednak nie jest on dopuszczony do obrotu, pomimo że znajduje się na liście leków podstawowych WHO [29]. Lek zawierający antymonoglukonian sodu podaje się jako iniekcję domięśniową, miejscową lub dożylną w dawce 20 mg/kg/dzień w farmakoterapii trwającej zazwyczaj od 10 do 21 dni. Lek produkowany jest we fiolkach 100 mL zawierających substancję leczniczą w dawce 100 mg/mL. Antymonoglukonian sodu szybko ulega metabolizmowi. Po 8 godzinach od podania substancji stężenie we krwi utrzymuje się na poziomie 4% maksymalnego stężenia, a po 12 godzinach jest całkowicie eliminowana z moczem. Stiboglukonian zawiera pięciowartościowy atom Sb, który może być metabolizowany do trójwartościowego metalu. Uznaje się, że za działanie toksyczne odpowiada wspomniany metabolit, jednak nie ulega on akumulacji w wysokim stopniu nawet

przy codziennym podawaniu. W celu osiągnięcia lepszych wyników farmakoterapii czasem stosuje się lek wraz z paromomycyną, będącą antybiotykiem aminoglikozydowym. Ze względu na przenikanie stiboglukonianu przez łożysko, lek u kobiet w ciąży stosowany jest jedynie wtedy, gdy korzyść dla matki jest większa niż ewentualne zagrożenie dla płodu [9]. Wśród działań niepożądanych stiboglukonianu sodu można wymienić zakrzepicę, zapalenie trzustki, zaburzenia pracy serca, zmniejszenie apetytu i metaliczny smak w ustach. Neuropatia obwodowa, bóle głowy, stawów i mięśni, senność, nerwobóle, kaszel, białkomocz, nudności, wymioty i biegunka, a także zwiększony poziom aminotransferaz to kolejne efekty uboczne pochodnej antymonu. Zaobserwowano, że po farmakoterapii istnieje ryzyko wystąpienia pólpaśca, wysypek skórnych i bólu stawowego. Skuteczna terapia leishmaniozy może prowadzić do powstania obrzęków i stanu zapalnego wokół zmiany, co w przypadku ich wystąpienia w obrębie gardła i tchawicy może zagrażać życiu pacjenta. Nawet po skutecznym wyleczeniu, należy kontynuować podawanie leku od kilku dni do nawet kilku miesięcy w zależności od typu choroby [9].

Antymonian megluminy

Inna pochodna z tej grupy, antymonian megluminy (**rycina 15**), również znajduje zastosowanie w terapii leishmaniozy. Podobnie jak stiboglukonian sodu wpisana jest na listę leków podstawowych WHO [29]. Substancja lecznicza podawana jest domięśniowo w postaci roztworu do wstrzykiwań (5 mL, w dawce 300 mg/mL). Terapeutyk ulega szybkiemu wchłanianiu osiągając najwyższe stężenie w osoczu po 2 godzinach. Antymonian megluminy jest lekiem charakteryzującym się dwufazowym wydalaniem – okres półtrwania pierwszej fazy wynosi ok. 2 godzin, a drugiej ok. 76 godzin. Mechanizm działania tego leku podobny jest tego wykazywanego przez antymonoglukonianu megluminy. Lek ten wykazuje analogiczne działania niepożądane do stiboglukonianu, a dodatkowo może wywołać sepsę, wstrząs kardiogeny,

Rycina 15.
Wzór strukturalny
antymonianu megluminy.

Figure 15.
Structural formula of
meglumine antimoniate.

ostrą niewydolność nerek i wątroby, zapalenie trzustki, niedobory białek i żelaza, a sam antymon może akumulować się m.in. w skórze i włosach [9]. Preparat ten jest dostępny we Włoszech i Francji, ale nie w Polsce i Stanach Zjednoczonych. Istnieją doniesienia wskazujące, że antymonian megluminy jest bardziej skuteczny od stiboglukonianu sodu w leczeniu leiszmaniozy skórnej [37].

Związki strontu

Ranelinian strontu

Osteoporoza – związana z różnymi czynnikami, w tym menopauzą i starzeniem się, jest najczęstszą przewlekłą chorobą metaboliczną kości, która charakteryzuje się ich zwiększoną łamliwością. Chociaż występuje we wszystkich grupach wiekowych, u osób różnej płci i rasy, to najczęstsze zachorowania można zauważyć u starszych kobiet rasy białej. Wraz ze starzeniem się populacji i dłuższą żywotnością osteoporoza staje się globalnym problemem. Obecnie szacuje się, że na tę chorobę cierpi ponad 200 milionów ludzi [38].

Ranelinian strontu (**rycina 16**) jest jedną z substancji leczniczych stosowanych w farmakoterapii osteoporozy. Działanie leku opiera się na pobudzaniu kościotworzenia poprzez pobudzanie replikacji preosteoblastów i stymulację wytwarzania kolagenu z jednej strony, a z drugiej na hamowaniu niszczenia kości. Efekt ten związany jest z redukowaniem destrukcji tkanki kostnej przez osteoklasty [84]. Wpływ na zmniejszenie resorpcji kości jest możliwy dzięki hamowaniu powstawania komórek kościogubnych z preosteoklastów w stosunku do układu RANKL. Leki zawierające ranelinian strontu wykazują udokumentowane w badaniach klinicznych skuteczne działanie i stosowane są w farmakoterapii osteoporozy u kobiet po menopauzie, zmniejszając ryzyko złamań kości, zwłaszcza kręgosłupa i bioder. Ranelinian strontu poleca się zwłaszcza osobom, które z powodu nietolerancji lub innych przeciwwskazań nie mogą stosować innej terapii [39].

Poważne działania niepożądane tej pochodnej strontu, które występują często to m.in. zawał serca, utrata pamięci, zaburzenia świadomości czy żylna choroba zakrzepowo-zatorowa mogąca doprowadzić do zgonu [40]. To ze względu na zwiększone ryzyko zawału mięśnia sercowego, które zostało potwierdzone randomizowanymi badaniami, zastosowanie leku zostało ograniczone jedynie do pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby, u których ryzyko złamań jest wysokie [41].

Warto wspomnieć doniesienia wskazujące, że leki te znacząco spowalniają przebieg choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego. Substancja lecznicza była dobrze tolerowana i zmniejszała ból,

Rycina 16.
Wzór strukturalny ranelinianu strontu.
Figure 16.
Structural formula of strontium ranelate.

a także obserwowano poprawę funkcjonowania i zmniejszenie redukcji tkanki chrzęstnej w badaniach rentgenowskich.

W kwietniu 2020 r. dwa preparaty z ranelinianem strontu w Polsce straciły pozwolenie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Leki te zarejestrowane były jedynie do leczenia zastrzeżonego i stosowane były w postaci granulatu do przygotowania zawiesiny doustnej. Oba preparaty były dostępne w 2 gramowych saszetkach, które należało przyjmować raz na dobę, a producent zalecał stosowanie leku przed snem, przynajmniej 2 godziny po posiłku w celu zmniejszenia adsorpcji [42].

Izotop ⁸⁹Sr

Warto wspomnieć, że izotop ⁸⁹Sr jest stosowany w leczeniu przerzutów do kości. ⁸⁹Sr podawany dożylnie w postaci roztworu do wstrzyknięć o stężeniu promieniotwórczym 37,5 MBq/mL umożliwia ukierunkowane napromienianie zmian przerzutowych, indukując apoptozę komórek i uszkodzenia białek. Analog wapnia szybko wbudowuje się w strukturę kostną, emitując promieniowanie β-. Okres półtrwania wynosi ok. 50 dni. Zastosowanie izotopu pozwala na zmniejszenie bólów kostnych wynikających z uwolnienia cytokin w miejscu uszkodzenia i ucisku nerwu związanego z kością. Terapia chlorkiem strontu jest szczególnie skuteczna u pacjentów z hormonopornym rakiem gruczołu krokowego, często prowadząc do zmniejszenia zapotrzebowania na opioidowe leki przeciwbólowe, wydłużenia czasu do dalszej radioterapii i zmniejszenia wskaźników nowotworowych [43].

Związki bizmutu

Zasadowy galusan bizmutawy (dermatol)

Żółty, bezwonny proszek zmieniający kolor pod wpływem światła to tradycyjny lek będący solą bizmutową kwasu galusowego (**rycina 17**).

Rycina 17.
Wzór strukturalny zasadowego galusanu bizmutawego.
Figure 17.
Structural formula of bismuth subgallate.

Substancja ta jest nierozpuszczalna i słabo wchłaniana. Mechanizm działania dermatolu obejmuje denaturację białek, co powoduje tworzenie nierozpuszczalnej warstwy ochronnej na skórze i błonach śluzowych. Towarzyszy temu kurczenie naczyń krwionośnych, dzięki czemu dochodzi do zatrzymania krwawienia. W przeszłości dermatol stosowano w leczeniu zakażeń *Helicobacter pylori*, jednak obecnie lek ten wyparły nowsze, skuteczniejsze substancje, często w terapii skojarzonej antybiotyków z inhibitorami pompy protonowej [44].

Dermatol stosowany jest w Polsce głównie w stanach zapalnych skóry, w leczeniu owrzodzeń i sączących się ran, w tym związanych z hemoroidami. Terapia obejmuje aplikację soli bizmutu w postaci proszku, pudru leczniczego, a także jako składnika czopków doodbytniczych. Lek powoduje denaturację białek, powodując wytworzenie nierozpuszczalnej warstwy ochronnej na błonach śluzowych i skórze. Aktywność zasadowego galusanu bizmutowego obejmuje słaby efekt przeciwbakteryjny oraz silne działanie wysuszające, ściągające i adsorbujące wydzieliny [45].

Powszechnie dermatol stosowany jest jako dezodorant wewnętrzny w leczeniu nieprzyjemnego zapachu poprzez redukcję wzdęć i odwadnianie stolca. W 1961 roku FDA zatwierdziło lek w formie tabletek do żucia lub kapsułek jako skuteczny i bezpieczny preparat stosowany w tego typu dolegliwościach. Lek podawany w dawce 200 mg dostępny jest bez recepty, a przyjmuje się go do czterech razy dziennie. Dopuszczone jest także stosowanie podwójnej dawki, również cztery

razy na dobę. Działania niepożądane związane z terapią obejmują charakterystyczne objawy dla soli bizmutu, to jest tymczasowe i nieszkodliwe zaciemnienie stolca i/lub języka [46]. Dodatkowo może wystąpić nefrotoksyczność, osteopatia, encefalopatia, hepatotoksyczność lub zapalenie jamy ustnej i dziąseł [44].

Kseroform

Pod koniec XIX w. odkryto żółtą, ciężką substancję o charakterystycznym zapachu, nierozpuszczalną w wodzie i etanolu solą 2,4,6-tribromofenolanu bizmutu (III) (**rycina 18**). W czasie II wojny światowej związek ten znalazł zastosowanie jako składnik mazidła Wiśniewskiego stosowanego ze względu na działanie przeciwbakteryjne, ściągające i przyspieszające gojenie ran, jednak efekty te nie zostały potwierdzone badaniami klinicznymi [47]. Obecnie w Polsce mazidło Wiśniewskiego można spotkać jedynie w recepturze aptecznej, a nie jako lek gotowy. Prawdopodobnie związane jest to z doniesieniami o potencjalnym zwiększeniu ryzyka nowotworów złośliwych skóry i układu krwiotwórczego po aplikacji tego preparatu.

Zasadowy salicylan bizmutu

Podobnie do wspomnianej powyżej soli bizmutu (III), także salicylan tego metalu (**rycina 19**) wykazuje działanie ściągające, przeciwzapalne i przeciwdrobnoustrojowe. Substancja ta była w Polsce stosowana głównie w leczeniu choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy, jednak lek nie jest obecnie stosowany.

Ze względu na podobieństwo budowy chemicznej do kwasu salicylowego, zasadowy salicylan bizmutu wykazuje działanie przeciwzapalne. Dokładny mechanizm działania tej substancji leczniczej nie został określony. Lek może wywierać działanie przeciwbiegunkowe nie tylko poprzez stymulację wchłaniania płynów i elektrolitów przez ścianę jelita, ale także dzięki hydrolizie do kwasu salicylowego. Metabolit powoduje hamowanie syntezy prostaglandyny odpowiedzialnej za zapalenie jelit i ich nadpobudliwość. Substancja lecznicza wiąże toksyny wytwarzane przez *Escherichia coli*. Dodatkowo lek wykazuje działanie bakteriobójcze i zobojętniające kwasy.

Obecnie salicylan bizmutu (III) stosowany jest w farmakoterapii nudności, zgagi, biegunk, niestrawności i różnego rodzaju dolegliwości ze strony układu pokarmowego [48]. Substancja lecznicza występuje w wielu preparatach, głównie bez recepty. Najpopularniejszy lek – zarejestrowany jest w USA, Kanadzie i Wielkiej Brytanii w postaci płynu do użytku wewnętrznego, tabletek do żucia i kapsułek do połykania. Producent

Rycina 18. Wzór strukturalny kseroformu.
Figure 18. Structural formula of xeroform.

Rycina 19. Wzór strukturalny zasadowego salicylanu bizmutu.
Figure 19. Structural formula of bismuth subsalicylate.

preparatu produkowanego od 1901 r. zaleca, aby leczenie trwało nie dłużej niż 2 dni, co związane jest z możliwością wystąpienia skumulowanych działań niepożądanych typowych dla salicylanów (tj. dzwonienie w uszach, nudności, bóle brzucha, duszność oraz gorączka), które mogą doprowadzić do poważnych skutków ubocznych tj. obrzęku mózgu, płuc, drgawek, hipoglikemii oraz zatrzymanie akcji serca [49]. Dzieci nie powinny przyjmować leków zawierających zasadowy salicylan bizmutu podczas rekonwalescencji po grypie lub ospie wietrznej, ponieważ dowody epidemiologiczne wskazują na związek między stosowaniem preparatów zawierających salicylan w przebiegu infekcji wirusowych a wystąpieniem zespołu Reye'a [49]. Aplikacja leku może również skutkować u niektórych pacjentów charakterystycznym dla soli tego metalu tymczasowym i nieszkodliwym przebarwieniem języka oraz stolca [48].

Podsumowanie

Chemia metali wykorzystywanych w farmakoterapii ma skomplikowaną i długą historię, w której można znaleźć serie porażek, jak i trwałych sukcesów. Zależność pomiędzy strukturą a aktywnością cząsteczek zawierających metale determinowana jest nie tylko właściwościami samego pierwiastka metalicznego, ale również ligandu organicznego. Związki tego typu, wykazujące działania przeciwnowotworowe, przeciwbakteryjne, przeciwartretyczne czy przeciwprzewodniakowe, są przedmiotem nieustannego zainteresowania naukowców ze względu na ich potencjalne zastosowania w terapii chorób występujących w społeczeństwach w XXI w. Podejmując prace nad opracowaniem nowych, bezpiecznych i skutecznych preparatów leczniczych, badacze syntezują innowacyjne, potencjalne leki organometaliczne, takie jak kompleksy N-heterocyklicznych karbenów czy ferrocenu, oraz analizują ich działania biologiczne [50]. Rozwój współczesnej nauki opartej na metalicznych związkach tego typu, włączając w to nanocząstki, ma na celu uniknięcie poważnych działań niepożądanych przy jednoczesnym osiągnięciu zadawalającego efektu terapeutycznego.

Piśmiennictwo

- Zou T, Lum CT, Lok CN, Zhang JJ, Che CM. Chemical biology of anticancer gold(III) and gold(I) complexes. *Chem Soc Rev*. 2015; 44 (24): 8786–8801.
- Renitta ER, Sai Sahithya C, Samrot AV, Alex Anand D. Synthesis, Characterization, and Antibacterial Activity of Biosynthesized Gold Nanoparticles. *Biointerface Res Appl Chem*. 2021; 11 (2): 9619–9628.
- Wang Z, Dong Ji, Zhao Q, Ying Y, Zhang L, Zou J, et al. Gold nanoparticle-mediated delivery of paclitaxel and nucleic acids for cancer therapy (Review). *Mol Med Rep*. 2020; 22 (6): 4475–4484.
- Podlewski JK, Chwalibogowska-Podlowska A, Adamowicz R, Członkowski A. Leki współczesnej terapii. T. 2, [Leki alopatyjne (L–Z), inne leki]. Medical Tribune Polska; 2010.
- Du X, Khan AR, Fu M, Ji J, Yu A, Zhai G. Current development in the formulations of non-injection administration of paclitaxel. *Int J Pharm*. 2018; 542 (1–2): 242–252.
- Lan YQ, Wu RP, Huang XB, Wang XL, Zhong DT, Huang CY, et al. Paclitaxel, oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin combination chemotherapy in patients with recurrent or metastatic gastric cancer. *Tumori*. 2018; 104 (1): 22–29.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020; 70 (1): 7–30.
- American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2020 [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 3]. p. 1–76. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2020/cancer-facts-and-figures-2020.pdf>.
- Podlewski JK, Chwalibogowska-Podlowska A, Adamowicz R, Członkowski A. Leki współczesnej terapii. T. 1, [Wykazy, indeksy, leki alopatyjne (A–K)]. Medical Tribune Polska; 2010.
- Steinhilber D, Schubert-Zsilavecz M, Roth HJ, Różański R, Kułak A, Jelińska A, et al. Chemia medyczna: cele leków, substancje czynne, biologia chemiczna. MedPharm Polska; 2012.
- Roder C, Thomson MJ. Auranofin: Repurposing an Old Drug for a Golden New Age. *Drugs R D*. 2015; 15 (1): 13–20.
- Auranofin | DrugBank Online [Internet]. [cited 2020 Nov 10]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00995>.
- Rothan HA, Stone S, Natekar J, Kumari P, Arora K, Kumar M. The FDA-approved gold drug auranofin inhibits novel coronavirus (SARS-COV-2) replication and attenuates inflammation in human cells. *Virology*. 2020; 547: 7–11.
- Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. "Cisplatinum Accord" – Charakterystyka Produktu Leczniczego.
- Cisplatyna (cisplatin) opis substancji – Indeks Leków MP [Internet]. [cited 2020 Nov 19]. Available from: <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=175>.
- Santi M, Mapanao AK, Cassano D, Vlamidis Y, Cappello V, Voliani V. Endogenously-activated ultras-small-in-nano therapeutics: Assessment on 3d head and neck squamous cell carcinomas. *Cancers (Basel)*. 2020; 12 (5).
- Teva Pharmaceuticals. "Mova Nitrat Pipette" – Charakterystyka Produktu Leczniczego.
- Mova Nitrat Pipette opis preparatu – Indeks Leków MP [Internet]. [cited 2020 Dec 8]. Available from: <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=2170>.
- Salus International Sp. z o.o. – LAPIS – Diabelski Kamyk [Internet]. [cited 2020 Dec 8]. Available from: <http://www.salusint.com.pl/333>.
- Przeciwbakteryjny, żelujący opatrunek włóknisty Exufiber Ag+ | Mölnlycke [Internet]. [cited 2020 Dec 7]. Available from: <https://www.molnlycke.pl/produkty-i-rozwiazania/exufiber-ag-plus/>.
- "Calgitrol" [Internet]. [cited 2020 Dec 7]. Available from: http://chifa.com.pl/produkty/dezynfekcja/blony-sluzowe-i-leczenie-ran/_files/IC/calgitrol/Calgitrol.pdf.
- Solinea. "ARGENTIN-T" [Internet]. [cited 2020 Dec 7]. Available from: <https://solinea.pl/leaflet/ce6012db8f3247098c7f1cca63b-2405fb4ab3b52.pdf>.
- Solinea. "ARGENTON OPTIC" [Internet]. [cited 2020 Dec 7]. Available from: <https://solinea.pl/leaflet/20cc53927d4856c3aab2c-0ce96614cfa2b439651.pdf>.
- Rosemary Jacob's argyria introduction page [Internet]. [cited 2020 Dec 8]. Available from: <https://rosemaryjacobs.com/>.
- PharmaSwiss Česka republika. "Argosulfan" – Charakterystyka Produktu Leczniczego.
- Sulfatiazol (sól srebrowa sulfatiazolu) (silver sulfathiazole) opis substancji – Indeks Leków MP [Internet]. [cited 2020 Nov 27]. Available from: <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=726&id=726>.
- Arsenoorganiczne związki – Encyklopedia PWN [Internet]. [cited 2020 Nov 18]. Available from: <https://encyklopedia.pwn.pl/haslo/3871355>.
- Chemical Weapons Convention/OPCW [Internet]. [cited 2020 Nov 18]. Available from: <https://www.opcw.org/chemical-weapons-convention/articles>.
- World Health Organization Model List of Essential Medicines. Geneva: World Health Organization; 2019. 21st List.
- Trisenox (Arsenic Trioxide Injection): Uses, Dosage, Side Effects, Interactions, Warning [Internet]. [cited 2020 Nov 18]. Available from: <https://www.rxlist.com/trisenox-drug.htm#indications>.
- Arsen (tritenek arsenu) (arsenic trioxide) opis substancji – Indeks Leków MP [Internet]. [cited 2020 Nov 24]. Available from: <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=5564>.

32. Paul Ehrlich – Biographical – NobelPrize.org [Internet]. [cited 2020 Nov 18]. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1908/ehrlich/biographical/>.
33. Katzung, Bertram G., Masters, Susan B., Trevor, Anthony J., Buczek, Włodzimierz, Baranowska U. Farmakologia ogólna i kliniczna: T.2. Wydawnictwo CZELEJ; 2012. 659-1363 p.
34. Kissinger P. *Trichomonas vaginalis*: A review of epidemiologic, clinical and treatment issues. Vol. 15, BMC Infectious Diseases. *Bio-Med Central Ltd.*; 2015.
35. Arsenic In Your Food Investigated – Consumer Reports [Internet]. [cited 2020 Nov 20]. Available from: <https://www.consumerreports.org/cro/magazine/2012/11/arsenic-in-your-food/index.htm>.
36. Arsenic-based Animal Drugs and Poultry | FDA [Internet]. [cited 2020 Nov 21]. Available from: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/product-safety-information/arsenic-based-animal-drugs-and-poultry>.
37. Yesilova Y, Surucu HA, Ardic N, Aksoy M, Yesilova A, Oghumu S, et al. Meglumine antimoniate is more effective than sodium stibogluconate in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Dermatolog Treat.* 2016; 27 (1): 83–87.
38. Sozen T, Ozisik L, Calik Basaran N. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol.* 2017; 4 (1): 46–56.
39. Servier. “Protelos” – ranelinian strontu, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
40. Stront (ranelinian strontu) (Stront (ranelinian strontu)) opis substancji – Indeks Leków MP [Internet]. [cited 2020 Nov 23]. Available from: <https://indeks.mp.pl/desc.php?id=3667>.
41. European Medicines Agency recommends that Protelos/Osseor remain available but with further restrictions | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2020 Nov 23]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-recommends-protelososseor-remain-available-further-restrictions>.
42. Protelos – Rejestr produktów leczniczych [Internet]. [cited 2020 Nov 23]. Available from: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=12579>.
43. Narodowe Centrum Badań Jądrowych. “Polatom” – chlorek strontu 89, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
44. Galusan bizmutu | DrugBank Online [Internet]. [cited 2020 Dec 17]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB13909>.
45. Bizmut (zasadowy galusan bizmutu [III]) (bismuth subgallate) opis substancji – Indeks Leków MP [Internet]. [cited 2020 Dec 17]. Available from: <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=121>.
46. Leki na wzdęcia | Dezodorant wewnętrzny Devrom [Internet]. [cited 2020 Dec 17]. Available from: <https://devrom.com/>.
47. Boyko N. Nick, Zaytsev I. Alexander, Osolodchenko P. Tatyana, Melnik L. Anatoly, Nevmerzhiyskiy V. Vitaliy, Volkov O. Taras, et al. Study of Antimicrobial Activity of Medications for Wound Treatment. *J Pharm Pharmacol.* 2015 Jul 28; 3(7).
48. Podsalicylan bizmutu | DrugBank Online [Internet]. [cited 2020 Dec 17]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01294>.
49. Pepto Bismol: Medicine for Nausea, Upset Stomach & Diarrhea Relief [Internet]. [cited 2020 Dec 17]. Available from: <https://pepto-bismol.com/en-us>.
50. Zhang P, Sadler PJ. Advances in the design of organometallic anticancer complexes. *J Organomet Chem.* 2017; 839: 5–14.