

2. Leki przeciwzapalne (*antiphlogistica*)

Zapalenie (*inflammatio*) jest złożoną reakcją obronną i naprawczą — zespołem odczynów głównie tkanki łącznej na działanie szkodliwych czynników fizycznych, chemicznych, biochemicznych, immunochemicznych (antygenów, alergenów). Zadaniem tej reakcji jest przeciwdziałanie rozprzestrzenianiu się czynnika zapaleniotwórczego, jego unicestwienie oraz naprawa tkanki uszkodzonej. Czynnikiem zapaleniotwórczymi są: bakterie, wirusy, grzyby patogenne, pierwotniaki, energia cieplna, promienie jonizujące, związki chemiczne i urazy mechaniczne. Uszkadzają one błony komórkowe, lizosomalne, mitochondrialne, jądra komórkowe i doprowadzają do uwolnienia mediatorów odczynu zapalnego (alergicznego) — głównie histaminy, kinin, prostaglandyn i leukotrienów (str. 220). Reakcje przez nie wywoływane, a stwierdzane w miejscu toczącego się procesu zapalnego, są wyrazem uruchomienia mechanizmów obronnych, wchodzących w zakres odporności nieswoistej (str. 240).

W zapaleniu wywołanym obecnością drobnoustrojów łatwo odnaleźć cechy korzystnej reakcji obronnej wchodzącej w zakres odczynów od-

pornościowych — zarówno odczynów miejscowych z przekrwieniem i fagocytozą, jak i odczynów ogólnoustrojowych z pobudzeniem układu siateczkowo-śródbłonkowego i wytwarzaniem swoistych przeciwciał. Rozprzestrzenianie się drobnoustrojów z ogniska zapalnego hamuje blokada chłonna i włóknikowa. Ucisk wywierany z zewnątrz na naczynia limfatyczne przez przesącz zapalny utrudnia odpływ chłonki, a włóknik wytwarza sieci-bariery zapobiegające rozprzestrzenianiu drobnoustrojów. Z długotrwałym przekrwieniem (*rubor*), któremu nieodłącznie towarzyszy zwiększona przepuszczalność naczyń, wiążą się takie następstwa, jak obrzęk (*tumor*) i ból (*dolor*), będące wynikiem podrażnienia zakończeń czuciowych przez mediatory i metabolity ogniska zapalnego. Podrażnienie nerwów czuciowych podtrzymuje w ognisku zapalnym stan przekrwienia i zarazem miejscowo podwyższoną temperaturę (*calor*). Często proces miejscowy wywołuje odczyn ogólny organizmu manifestujący się gorączką.

W rozwoju odczynu zapalnego można wyróżnić kolejno następujące po sobie dwie fazy i właściwe im mediatory. Na początku mobilizowane są histamina i bradykinina. Faza ta nazywana jest fazą histaminową. Jednym z czynników biorących udział w wywoływaniu tej fazy odczynu zapalnego jest 5-hydroksytryptofan — prekursor serotoniny, który powstaje z tryptofanu pod wpływem oksygenazy. Enzym ten jest aktywowany przez cAMP. Mediatory te rozszerzają naczynia włosowate i zwiększają ich przepuszczalność, w związku z czym występuje przekrwienie (zaczerwienienie skóry, błon śluzowych), obrzęk i ból.

Fazą drugą jest faza prostaglandynowa. Rozpoczyna się ona z chwilą nasilenia biosyntezy cyklicznych nadtlenków PGG₂ i PGH₂ oraz prostaglandyn PGE₁ i PGE₂, które wzmagają działanie innych mediatorów i utrwalają powstały odczyn, oraz razem z leukotrienem B działającym chemotaktycznie przyciągają leukocyty (fagocyty) do tkanek objętych procesem zapalnym. Przedłużenie fazy prostaglandynowej zapalenia przekształca ostry stan zapalny w proces przewlekły (chroniczny). Podtrzymują go prostaglandyny i leukotrien B, powstające nieustannie z lipidów uwalnianych z podrażnionych i uszkodzonych błon komórkowych. Leukotrien B odpowiedzialny jest za nacieki komórkowe w ognisku zapalnym. Nadtlenkom nienasyconych kwasów tłuszczowych, które są pośrednimi metabolitami w biosyntezie prostaglandyn (str. 219), przypisuje się związek z powstawaniem bólu towarzyszącego procesowi zapalnemu.

Nowsze dane wskazują, że z wyjątkiem odczynów swoistych — anafilaktycznych i alergicznych, mediatorami nieswoistego procesu zapalnego są zasadowe peptydy i proteiny lizosomów oraz uszkodzonych jąder komórkowych, a w mniejszym stopniu histamina i kininy. Są to przeważnie hydrolityczne enzymy trawiące białka, tłuszcze i kwasy nukleinowe. Uszkadzają one ściany małych naczyń żylnych i tym samym zwiększają ich przepuszczalność, wspólnie z leukotrienem B ułatwiają przyklejanie

się leukocytów do ścian naczyń i ich migrację na zewnątrz naczynia. W rezultacie tych zmian powstaje staza w mikrokrążeniu krwi i niedotlenienie jako bezpośrednie następstwo upośledzenia przepływu krwi. Beztlenowy rozkład glukozy powoduje wzrost poziomu kwasu mlekowego (jonów wodorowych) i obniżenie pH. Bezpośrednim powodem uwolnienia wspomnianych mediatorów odczynu zapalnego (podobnie jak prostaglandyn i leukotrienów) jest uszkodzenie membrany lizosomów. Błona ta jest bardzo podatna na działanie różnych czynników zapaleniotwórczych, o których była już mowa na wstępie. Podatność membrany lizosomalnej na działanie czynnika uszkadzającego wzmagają awitaminozy, zwłaszcza A i E, a zmniejszają leki przeciwzapalne i te witaminy.

Związki te hamują również aktywność hialuronidazową. W ognisku zapalnym jest dużo hialuronidazy (także liazy hialuronianowej pochodzenia bakteryjnego), która rozluźniając spójności międzykomórkowe sprzyja rozprzestrzenianiu drobnoustrojów i rozszerzeniu ogniska zapalnego. Hialuronidazy powodują rozkład kwasu hialuronowego, który zbudowany jest z acetyloglikozaminy i kwasu glukuronowego. Kwas hialuronowy, odznaczający się dużą lepkością, w postaci połączenia z białkiem stanowi spoiwo zespalaające komórki tkanek zwierzęcych. Występuje on w substancji międzykomórkowej tkanki łącznej i jest związany z kolagenem — białkiem z grupy skleroprotein, z którego utworzone są włókna klejorodne; uszczelniając ją chroni przed wtargnięciem drobnoustrojów.

Ostry odczyn zapalny jest zjawiskiem korzystnym, natomiast przedłużający się jest chorobą samą w sobie i wymaga ingerencji farmakologicznej. Tkanka zmieniona wskutek przewlekłego zapalenia ulega zwyrodnieniu i obumarciu. Obserwuje się rozplem komórek i zmiany martwicowe. W zależności od charakteru tych zmian rozróżnia się zapalenia wysiękowe, uszkadzające i wytwórcze. Rodzaj wysięku determinuje odczyn zapalny na surowicze, włóknikowe lub ropne. Błony śluzowe zmienione zapalnie wydzielają intensywnie śluz, co charakteryzuje zapalenie nieżytowe. Mierny odczyn zapalny nazywa się zapaleniem normoergicznym, silny — hiperergicznym, słaby — hipoergicznym. Klinicznie ostrym zapaleniem określa się proces trwający kilka lub kilkanaście dni, podostym — utrzymujący się kilka tygodni, a przewlekłym — trwający miesiące i lata.

Proces zapalny ulega zaostrzeniu pod wpływem środków wzmagających ich przemianę materii, jak alkohol i związki pobudzające biosyntezę, i uwalnianie mediatorów odczynu zapalnego. Do nich należą metyloksantyny (kofeina), które pobudzają lipolizę i przez to biosyntezę prostaglandyn. Również rozszerzenie naczyń i pobudzanie nerwów rozszerzających naczynia zaostrza proces zapalny, a przeciwzapalnie działa blokowanie tych nerwów, podobnie jak znieczulenie nerwów czuciowych. Wpływ przeciwzapalny wywierają nerwy współczulne; zimne okłady stosowane świeżo po urazie wywołują odruchowy skurcz naczyń.

Ogólnie można przyjąć, że w ostrych stanach zapalnych przeciwzapalnie działają związki zwężające i uszczelniające naczynia, znieczulające zakończenia czuciowe oraz środki izolujące tkanki od bodźca zapalnego. Ponadto wpływ przeciwzapalny wywierają związki obniżające metabolizm, stabilizujące błony lizosomalne oraz hamujące uwalnianie i działanie mediatorów odczynu zapalnego. Przeciwzapalnie działają też leki hamujące aktywność i rozplam fibroblastów (rozrost ziarniny), czyli procesy proliferacyjne tkanki łącznej, mające związek z rozprzestrzenianiem się procesu zapalnego, co ma miejsce w przewlekłym stanie zapalnym.

Leki przeciwzapalne dzieli się na dwie grupy — jedną tworzą środki działające miejscowo, drugą środki o działaniu układowym.

a. Środki działające miejscowo

a.1. Środki działające ściągająco (*adstringentia*)

Leki te w zetknięciu z tkanką ścinają białka i wytwarzają strąty (np. strąty garbnikowo-białkowe w postaci elastycznej warstwy na powierzchni błony śluzowej); w związku z tym nie przenikają w głąb, lecz działają na powierzchni skóry i błon śluzowych zapalnie zmienionych (str. 399). Wpływają one uszczelniająco na ściany naczyń włosowatych, hamując w ten sposób wysięki i krwawienia, a tym samym obrzęki; jednocześnie powstrzymują resorpcję toksyn do krwiobiegu.

a.1.1. Środki pochodzenia roślinnego

Do zwalczania procesów zapalnych błon śluzowych i stanów nieżytych (kataralnych) przewodu pokarmowego używane są preparaty pochodzenia roślinnego zawierające garbniki (estrowe połączenia kwasu galusowego z glukozą): **kora dębowa** (*Cortex Quercus*), **liść szalwii** (*Folium Salviae*), **rumianek** (*Anthodium Chamomillae*), **Azulan**^o. Garbniki wykazują zdolność wiązania się z kolagenem w sposób nieodwracalny (przemysłowe garbowanie skór).

Tanina (*Acidum tannicum*, kwas garbnikowy, *Tanninum W*) — garbnik otrzymywany z kulistych galasów (*galla* — dębiana), narodził się na spodniej stronie liści dębu, których tworzenie się wywołuje owad z rzędu błonkówek — galasówka dębiana — przez nakłucie tkanki liścia i złożenie jaj. Tanina jest stosowana w roztworach 2% jako środek hamujący odczyn zapalny błon śluzowych, a także na rany, owrzodzenia i oparzenia. Związek ten w czystej postaci nie powinien być stosowany wewnętrznie (*per os*), ponieważ wywołuje silne zaburzenia ze strony

przewodu pokarmowego z zaostreniem procesu zapalnego. Wchłania się częściowo i wywołuje martwicę wątroby. Doustnie podaje się związek taniny z białkiem — **białczan taniny** (*Tanninum albuminatum*). Środek ten stosuje się u małych zwierząt w chorobach układu pokarmowego, takich jak biegunki, nieżyty żołądka i jelit oraz w zatnuciach pokarmowych. Napary z kory dębowej, szalwii, rumianku oraz roztwory azulanu najczęściej używane są do przemywania błon śluzowych.

Azulan^o jest gotowym preparatem stanowiącym wyciąg spirytusowy z kwiatów rumianku pospolitego. W jego skład wchodzi azuleny — węglowodory zawarte w lotnym olejku. Hamują one uwalnianie histaminy. Roztwory Azulanu stosuje się w zmianach troficznych skóry, na trudno gojące się rany, w pokrzywce, w odczynach zapalnych różnego pochodzenia, świądzie, do przemywania i okładów oczu, płukania jamy ustnej, gardła i pochwy, a także doustnie w nieżytowych stanach przewodu pokarmowego. Działają ściągająco i antyseptycznie.

a.1.2. Związki metali

Właściwości ściągające mają związki glinu, cynku, bizmutu i miedzi. Nadają się one wyłącznie do użytku zewnętrznego (*dermatica*).

Sole glinu używane są w roztworach wodnych do okładów, rzadko w postaci przysypek i maści. Roztwór **octanu glinowego** (*Aluminium aceticum solutum*, płyn Burowa — *Liquor Buronii*) stosuje się w stłuczeniach, obrzękach miejscowych, wypryskach skórnych i oparzeniach. **Winianoctan glinowy** (*Aluminium aceticotartaricum*) łącznie z kwasem borowym tworzy preparat Altacet^o, którego roztwory służą do okładów i do przemywania błon śluzowych.

Chlorek cynkowy (*Zincum chloratum*) lub **siarczan cynkowy** (*Zincum sulfuricum*) w roztworach 2—3% używane są do okładów, a 0,1—0,5% jako krople do oczu. **Tlenek cynkowy** (*Zincum oxydatum*), służący do sporządzania przysypek, maści, past i mazideł na rany i owrzodzenia, działa ściągająco, antyseptycznie, osuszająco, przeciwświądowo. Wchodzi w skład wielu leków złożonych ze środków przeciwbakteryjnych, przeciwzapalnych i przyśpieszających gojenie ran.

Podobnie działają związki bizmutu: **zasadowy węglan bizmutawy** (*Bismuthum subcarbonicum*) proszek do stosowania zewnętrznego i *per os*, **zasadowy galusan bizmutawy** (*Bismuthum subgallicum*) postaci przysypki pod nazwą Dermatol^o, **tribromofenolan bizmutawy** (*Bismuthum tribromphenylicum*, Kseroform^o) również jako przysypka.

Siarczan miedzi (*Cuprum sulfuricum*) łącznie z alunem chromowym wchodzi w skład preparatu Biotinctura W. Słabe roztwory tej soli (0,1—0,2%) działają ściągająco, a silniejsze (powyżej 1%) przyzegająco.

a.2. Środki osłaniające (*protectiva*)

Środki osłaniające stosowane są do izolowania chorej tkanki od drażniącego bodźca zapalnego. Błony śluzowe przewodu pokarmowego lub powierzchnia skóry pokryta zostaje cienką warstwą ochronną (str. 399). Wśród środków tych rozróżnia się: *mucilaginoso* (środki powlekające, śluzowe), *emollientia* (środki zmiękczające) *adsorbentia* (środki pochłaniające) oraz środki błonotwórcze.

a.2.1. Środki stosowane wewnętrznie

W stanach zapalnych przewodu pokarmowego stosuje się: 1) *mucilaginoso* i *emollientia*, do których zalicza się: koloidalne roztwory śluzów roślinnych i zwierzęcych działające osłaniająco i zmiękczająco, np. wywar z nasion lnu, kleje (żelatyna), mucyny (śluz z żołądka świni), oleje roślinne, 2) środki pochłaniające (*adsorbentia*), jak węgiel leczniczy (*Carbo medicinalis*) przygotowany z węgla drzewnego lub zwierzęcego i glinę kaolinową (*Bolus alba*) — naturalny krzemian glinu.

a.2.2. Środki stosowane zewnętrznie

Należą tutaj: 1) związki błonotwórcze do powlekania uszkodzeń skóry — poliwinylowe masy plastyczne, pochodne celulozy, oleje silikonowe i 2) związki pochłaniające, jak glina kaolinowa i inne sole kwasu krzemowego oraz talk (uwodniony krzemian magnezu).

Wibesat (*Vibesate*, *Plastubol*, *Aeroplast*) — poliwinylowa masa plastyczna rozpuszczona w octanie etylowym i acetonie w postaci aerozolu. Preparat rozpylony na powierzchni skóry tworzy błonę półprzepuszczalną dla wody; służy jako opatrunek (*fascium*) na oparzenia, do ochrony pola operacyjnego, pokrywania ran i osłony leków stosowanych na powierzchnię skóry. Błonę taką — stosownie do potrzeby — można nakładać w kilku warstwach (2—3), każdą po uprzednim wyschnięciu poprzedniej; zmywa się je eterem albo benzyną.

Podobne zastosowanie mają preparaty, w skład których oprócz środków leczniczych o działaniu przeciwzapalnym i hemostatycznym wchodzi błonotwórcze pochodne celulozy (*Hemostin*^o).

Oleje silikonowe (*Ol. siliconi*, *Silol*) są polimerami zawierającymi w swej strukturze szkielet siloksanowy zbudowany z atomów krzemu i tlenu (łac. *Silex* — krzem). W lecznictwie wchodzi w rachubę takie polimery, jak polidimetylosiloksany oraz polimetylofenylosiloksany w postaci oleistej (*silole*) o lepkości 200—20 000 cP (centipauz). *Silole* poniżej 10 000 cP działają drażniąco na tkanki. Związki te są odporne na zmiany

temperatury i nie ulegają biodegradacji. Cechuje je hydrofobowość i nieco słabsza lipotropowość. Są to środki przeciwpieniące i przeciwprzyczepne (kropla wody na bibule pokrytej silolem zachowuje się tak jak na bibule pokrytej tłuszczem).

Oleje silikonowe stosuje się przede wszystkim w dermatologii i chirurgii (dermatozy, oparzenia, przetoki, odleżyny, otarcia). Związki te pokrywają skórę cienką warstwą, a chroniąc ją przed działaniem czynników zakaźnych łagodzą ból i przyspieszają gojenie. Naniesiona na skórę warstwa oleju silikonowego jest przepuszczalna dla pary wodnej, tlenu i CO₂, nie utrudnia też wymiany ciepła z otoczeniem. Środki te są stosowane w postaci maści i past do zabezpieczenia brzegów operacyjnych przetok jelitowych, żółciowych i moczowych — stanowią skuteczną osłonę przed macerującym działaniem wydzielin. Podobnie można zabezpieczyć rany pooperacyjne, co nie tylko przyspiesza gojenie, lecz również korzystnie wpływa na elastyczność blizn. Silol wprowadzony do worka spojówkowego przeciwdziała w przewlekłych stanach zapalnych zlepianiu się powiek i zarastaniu worka spojówkowego.

Silole mogą być mieszane z innymi środkami, np. z antybiotykami i stosowane w postaci emulsji, maści, past i kremów. Ulegają one fagocytozie w tkankach. Wewnętrznie stosuje się metylopolisiloksany (Silytymakon W, Espumisan) jako leki przeciwwzdęciowe (*antimeteoricum* — str. 402), ale silole nie są stosowane wewnętrznie gdyż wzmagają krzepliwość krwi i wywołują dyshormonozy — hormony sterydowe rozpuszczają się w silolach.

Ponadto oleje silikonowe mogą być wykorzystane jako materiały poślizgowe do pokrywania cewników, sond i drenów oraz do powlekania na gorąco wewnętrznej powierzchni pojemników szklanych przeznaczonych do przechowywania krwi konserwowanej, gdyż ułatwia to dokładne opróżnienie pojemnika.

W kraju dla celów farmaceutycznych produkowane są oleje metylo-silikonowe — Silole F o kilku lepkościach, np. Silol 350 F° 30% w postaci aerozolu dla ochrony skóry w środowisku wilgotnym i Siloderm° (Dimeticone*) — maść zawierająca Silol 1000.

a.3. Różne

Środki znieczulające miejscowo łagodzą ból i hamują odruchy rozszerzenia naczyń potęgujące odczyn zapalny. W postaci maści i przysypek używa się anestetynę i ortoform (str. 271), a na błony śluzowe roztwory kokainy lub cinchokainy. Najczęściej jednak na zapalnie zmienione błony śluzowe oczu i nosa stosowane są związki kurczące naczynia z grupy środków przeciwhistaminowych i α -adrenomimetycznych (Xylometazolin°, Rhinazin°, Betadrin°, Rhinophenazol°).

Alantoina (*Allantoinum*) — 5-ureidohydantoina — przeznaczona do użytku zewnętrznego w postaci przysypkę i maści, przyspiesza ziarninowanie, epitelizację i gojenie ran; działa keratolitycznie.

Do użytku zewnętrznego nadaje się też **tlenosiarczek dimetylu** (Dimethyl sulfoxide*, DMSO). Środek ten działa przeciwzapalnie i przeciwbólowo przez kilka godzin. Może być wykorzystany miejscowo u koni jako lek w mechanicznych uszkodzeniach skóry, mięśni, ścięgien i urazowych zapaleniach stawów. Jest dobrym rozpuszczalnikiem dla szeregu związków organicznych, m. in. dla barwników, antybiotyków i sterydów; przyspiesza ich wchłanianie, a tym samym działanie. Z uwagi na resorpcję z powierzchni skóry przeciwwskazanie dotyczy stosowania tego związku u zwierząt ze schorzeniami wątroby, nerek i w okresie ciąży. W organizmie ulega przemianie do dwutlenku lub redukcji do siarczku dimetylu; w związku z tym powietrze wydechane ma woń zbliżoną do zapachu czosnku.

Gotowe mieszanki recepturowe o właściwościach przeciwzapalnych to: Vetisolon W (DMSO łącznie z prednizolonem), Neopanodermin W i Alantan^o (zawierające alantoinę); Tormentiol^o (z ichtiolem); Panodermina W (z działającym swoiście preparatem *Antivirus mixte*).

b. Środki działające układowo

W skład leków przeciwzapalnych, które nadają się do wewnętrznego stosowania, wchodzi glikokortykosterydy oraz związki niesterydowe, jak: indometacyna, kwas mefenamowy, salicylany, pirazolony i pirazolidynodiony oraz inne wymienione w tym rozdziale. Natomiast lekami wspomagającymi są związki wapnia, rutyna i kwas askorbowy.

Wspomniano już, że dużą rolę w patogenezie procesu zapalnego przypisuje się pochodnym kwasu arachidonowego — prostaglandynom i leukotrienowi B (str. 224), które wraz z innymi mediatorami odczynów tkankowych są odpowiedzialne m. in. za rozszerzenie naczyń w ognisku zapalnym i nacieki komórkowe. Przyjmuje się, że leki przeciwzapalne przeciwdziałają mediatorom odczynu zapalnego, a zwłaszcza hamują powstawanie autakoidów lipidowych (pochodnych kwasu arachidonowego).

Leki sterydowe (glikokortykosterydy) hamują uwalnianie tego kwasu z lipidów błonowych i przez to całkowicie uniemożliwiają jego przemianę w kierunku wytworzenia prostaglandyn i leukotrienów. Istnieje prawdopodobna hipoteza, że glikokortykosterydy inicjują w komórce biosyntezę makrokortyny — białka, które jest inhibitorem fosfolipazy A₂ odpowiedzialnej za uwalnianie z fosfolipidów kwasu arachidonowego (str. 220).

W odróżnieniu od glikokortykosterydów leki przeciwzapalne niesterydowe nie blokują procesu uwalniania kwasu arachidonowego, lecz będąc inhibitorami cyklooksygenazy hamują jedynie biosyntezę prosta-

glandyn z tego kwasu. Nie wpływają one też na lipooksydację kwasu arachidonowego, która prowadzi do wytworzenia leukotrienów (ryc.III. 14) — leukotrieny C i D są mediatorami odczynów uczuleniowych. Ta różnica jest zapewne jedną z istotnych przyczyn, a może nawet główną przyczyną, że glikokortykosterydy działają przeciwzapalnie i przeciwuczuleniowo, a leki niesterydowe tylko przeciwzapalnie.

b.1. Glikokortykosterydy

Naturalne glikokortykosterydy (11-hydroksykortykosterydy) stosowane leczniczo, jak **kortyzon** (Cortizone* acetate, Cortison^o) — octan 17 α -hydroksy-11-dehydrokortykosteronu i **hydrokortyzon** (Hydrocortisone*, Cortisol, *Hydrocortisonum aceticum*^o i *Hydrocortisonum hemisuccinatum*^o) — 11 β , 17 α -trihydroksy-4-pregnen-3,20-dion, oraz kortykosteron i dehydrokortykosteron nie mające zastosowania leczniczego, powstają w kory nadnerczy razem z innymi hormonami sterydowymi, jak aldosteron, które pełnią inne role fizjologiczne.

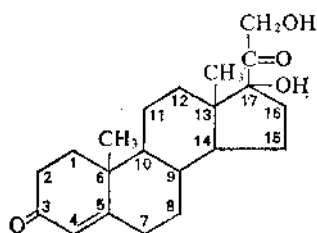
Glikokortykosterydy regulują przemianę białkowo-cukrową, natomiast aldosteron (elektrokortyna) podobnie jak 11-dezoksykortykosteron (kortekson, DOC) oraz 11-dezoksykortyzol (korteksolon) są mineralokortykosterydami, a ich rola polega na regulacji gospodarki wodno-elektrolitowej. Aldosteron jest kilkadziesiąt razy aktywniejszy od pozostałych mineralokortykosterydów. Zatrzymują one w tkankach sód i wodę (str. 216), a wznagają wydalanie potasu, fosforu i wapnia. Mineralokortykosterydy zaostrzają procesy zapalne i prowadzą do powstawania obrzęków w przeciwieństwie do glikokortykosterydów, które procesy te hamują.

Kora nadnerczy człowieka, psa i świni wytwarza spośród glikokortykosterydów przede wszystkim hydrokortyzon, natomiast u gryzoni (królika, szczura, myszy) oraz u ptaków i gadów przeważa kortykosteron. U przeżuwaczy obydwa te hormony są w równowadze. Kortyzon u zwierząt jest wytwarzany w małej ilości. Hormon ten zarówno w medycynie, jak i w weterynarii znalazł zastosowanie jako lek.

Oprócz glikokortykosterydów naturalnych (hydrokortyzonu, kortyzonu) stosuje się leczniczo szereg glikokortykosterydów syntetycznych: **prednizon** (Prednisone*, Encorton^o), **prednizolon** (Prednisolone*, Encortolon^o, Fenicort^o) oraz fluoropochodne: **triamcinolon** (Triamcilone, Polcortolon^o), **deksametazon** (Dexamethasone* acetonide, Dexamethason^o), **fluocinolon** (Fluocinolone* acetonide, Flucinar^o, Synalar), **betametazon** (Betamethasone* valerate lub dipropionate), **flumetazon** (Flumetazone* pivalate, Lorinden^o, Locacorten).

Wzrost poziomu glikokortykosterydów w krwi pociąga za sobą hamowanie wydzielania ACTH przez przysadkę (ujemne sprzężenie zwrotne). Zależnie od czasu utrzymywania się wpływu hamującego na wydzielanie ACTH, podzielono te sterydy na 3 grupy:

TABELA III.3. Glikokortykosterydy



Wzór ogólny glikokortykosterydów

Nazwa	C ₁ =C ₂	C ₉	C ₁₁	C ₁₇	Dawki równoważne
Kortyzon	—	—H	=O	—H	25
Hydrokortyzon	—	—H	—OH	—H	20
Prednizon	+	—H	=O	—H	5
Prednizolon	+	—H	—OH	—H	5
Triamcinalon	+	—F	—OH	—OH	4
Deksametazon	+	—F	—OH	—CH ₃	1

— krótko działające (okres hamowania wydzielania ACTH poniżej 12 godzin) — kortyzon, hydrokortyzon;

— o pośrednim czasie działania (12—36 godzin) — prednizon, prednizolon, metyloprednizolon, triamcinalon;

— długo działające (ponad 36 godzin) — deksametazon, betametazon.

Wchłanianie i eliminacja. Glikokortykosterydy wchłaniają się łatwo z przewodu pokarmowego i po podaniu domięśniowym. Po wchłonięciu do krwi hydrokortyzon wiąże się z α -globuliną, syntetyczne zaś sterydy z albuminami. Czas wchłaniania zależy od chemicznej i fizycznej postaci leku. Na przykład octany wstrzyknięte domięśniowo wykazują działanie przedłużone. Octan kortyzonu działa przez 24 godziny (szczyt działania po 12 godz.), 2-butylooctan acetonidu triamcinalonu (*Polcortolonum prolongatum*^o) wykazuje działanie przez co najmniej 3 tygodnie. Eliminacja glikokortykosterydów odbywa się przez konjugację z kwasem glukuronowym w wątrobie, a wydzielenie głównie przez nerki.

Właściwości biochemiczne. Glikokortykosterydy wywierają działanie na przemianę białkowo-cukrową oraz słabe działanie na gospodarkę wodno-elektrolitową (ta druga aktywność hydrokortyzonu w porównaniu z aldosteronem wynosi 1:400). Mimo to przy stosowaniu

dużych dawek hydrokortyzonu jego wpływ aldosteronopodobny nie jest bez znaczenia. Przewlekła terapia może prowadzić do obrzęków, hipokaliemii, hipochloremii i zasadowicy metabolicznej. Syntetyczne glikokortykosterydy, zwłaszcza zaś fluoropochodne, są prawie pozbawione tego ubocznego działania.

Glikokortykosterydy w dawkach leczniczych wywierają silny pobudzający wpływ na glukoneogenezę kosztem rozkładu białek. Zwiększa się poziom glikogenu w wątrobie i wzrasta poziom glukozy w osoczu krwi wskutek przyspieszenia jej syntezy z aminokwasów i osłabienia tempa spalania (glikolizy). W mięśniach szkieletowych poziom glikogenu ulega obniżeniu. Hiperglikemia powoduje z kolei uwalnianie insuliny, co sprzyja pobudzeniu lipogenezy, choć w działaniu bezpośrednim na tkankę tłuszczową sterydy te działają lipolitycznie.

Biochemiczny mechanizm działania tych hormonów nie jest dokładnie poznany. Prawdopodobnie polega on na zmianie aktywności enzymów; wiadomo np., że indukowana jest oksygenaza tryptofanowa i aminotransferaza tyrozynowa, enzymy biorące udział w rozkładzie aminokwasów. Wzrost poziomu ketokwasów pobudza z kolei produkcję cukrów, a powstający wskutek działania aminotransferazy glutaminian prowadzi do wzmożenia syntezy mocznika, nukleotydów pirymidynowych i purynowych, służących następnie do syntezy kwasów rybonukleinowych. Prócz tego obserwuje się także aktywację fosfatazy zasadowej w wątrobie, a pod wpływem przewlekłego ich podawania wzrasta też aktywność arginazy. Wpływowi glikokortykosterydów ulega również przemiana scryny. Hormony te hamują aktywność enzymów biorących udział w syntezie tego aminokwasu przy jednoczesnej aktywacji dehydratazy serynowej. Ponadto glikokortykosterydy wywierają działanie pobudzające na aktywność fosforolityczną w procesie glikogenolizy w mięśniu sercowym i szkieletowym, a także wpływają na oksydację glukozy i biosyntezę glikogenu przez hamowanie reakcji katalitycznej heksokinazy, która zapoczątkowuje fosforylację glukozy. Wpływ ten może mieć charakter pośredni przez zwiększenie hamującego działania hormonu wzrostowego na ten enzym.

Wahania poziomu tych hormonów w osoczu mogą być dość znaczne i są zależne od różnych okoliczności. Na przykład u człowieka powstaje na dobę 15—40 mg kortyzonu, ale podczas stresu ilość ta może wzrosnąć 10-krotnie. Hormon ten jest związany w 95% z białkiem α_1 -globuliną (transkortyną). Aktywna jest tylko frakcja wolna, gdyż jedynie w wolnej postaci może on przenikać przez membrany biologiczne. Działanie trwa kilka godzin (zależnie od związku), ale wydalanie jest dość długie. U konia sól sodowa fosforanu deksametazonu wykrywana była w moczu jeszcze po 30 godzinach.

Właściwości farmakologiczne. Glikokortykosterydy wykazują działanie: przeciwzapalne, przeciwalergiczne,

przeciwościenne, przeciwwstrząsowe, przeciwo-
rączkowe, przeciwbólowe, przeciwhipoglikemiczne,
hamują odczyny występujące w zatruciach oraz działają immunosupresyjnie (str. 159). Wynika z tego, że w zasadzie tłumią one reakcje tkankowe na bodźce różnego pochodzenia, wykazując ogólne działanie przeciwoodczynowe. Spełniają rolę jakby trankwilizatora tkankowego m. in. poprzez hamowanie uwalniania bądź działania mediatorów odczynów tkankowych (autakoidów — str. 206). Hormony te przenikają z krwi przez barierę krew/mózg i wywierają bezpośredni wpływ na układ limbiczny. Działają tłumiąco na tzw. reakcje behawiorystyczne, stanowiące o zachowaniu się zwierząt (str. 280).

W obecności tych hormonów zaburzenia homeostazy w organizmie szybciej ustępują. Są one ważnym ogniwem układu adaptacyjnego. Przez zmianę odczynowości tkanek wpływają na zakres i sposób reagowania komórek na czynniki chorobotwórcze prowadzące do zmniejszenia nasilenia objawów choroby. Łagodzą nadmierne reakcje, ale nie działają na przyczynę choroby i dlatego przy przewlekłym stosowaniu ze względu na działanie immunosupresyjne mogą wywołać niepożądane następstwa (p. działanie uboczne).

Działanie przeciwzapalne jest podstawową właściwością tych hormonów. Jest ono związane z hamowaniem wytwarzania prostaglandyn, uwalniania histaminy i kinin jako mediatorów tego odczynu oraz ze stabilizacją błon komórkowych, zwłaszcza lizosomalnych, i obniżeniem aktywności hialuronidazy w ognisku zapalnym. Ponadto hormony te hamują wysięki przez uszczelnianie ścian naczyń włosowatych, a upośledzając leukotaksję przez hamowanie wytwarzania leukotrienu B (czynnika chemotaktycznego) i hamując rozplę fibroblastów, utrudniają powstawanie nacieków komórkowych i proliferację tkanki łącznej.

Działanie przeciwuczuleniowe zawdzięczają glikokortykosterydy hamowaniu powstawania leukotrienów C i D (str. 220) jako mediatorów odczynu anafilaktycznego oraz hamowaniu reakcji antygen—przeciwciała (alergen—reagina) — str. 52. Działanie przeciwuczuleniowe wzmacniane jest przez właściwości przeciwzapalne tych hormonów, gdyż miejscowym odczynom alergicznym z reguły towarzyszy odczyn zapalny.

Działanie uboczne naturalnych i syntetycznych glikokortykosterydów wyraża się ujemnymi następstwami wzmożonego katabolizmu białkowego i ich szerokiego działania przeciwoodczynowego. Przy przewlekłym stosowaniu leczniczym prowadzą one do zahamowania czynności tkanki mezenchymalnej, do rozpadu limfocytów (działanie antylimfocytarne), do obniżenia liczby leukocytów kwasochłonnych i hamowania fagocytozy (działanie antyleukocytarne), do zmniejszenia wytwarzania przeciwciał, a tym samym do obniżenia odporności organizmu (działanie immunosupresyjne) i zwiększenia podatności na zakażenia. Z tego powodu w czasie długotrwałego leczenia glikokortykosterydami stosuje się

u ludzi równocześnie antybiotyki czy sulfonamidy. Taka osłona działa przeciwbakteryjnie, lecz nie chroni przed zakażeniem grzybiczym lub wirusowym. Toteż obowiązuje zakaz podawania glikokortykosterydów w przebiegu chorób wirusowych, bo nie ma dotąd skutecznych leków na te choroby (str. 160).

Z kolei chorobotwórcze grzyby i drożdżaki nie będąc wrażliwe na antybiotyki przeciwbakteryjne, w ich obecności znajdują szczególnie korzystne warunki do swego rozwoju. Wynika to z zakłócenia przez antybiotyki równowagi biologicznej pomiędzy drobnoustrojami chorobotwórczymi i niechorobotwórczymi. Niebezpieczeństwo rozwoju utajonej grzybicy lub nasilenia grzybicy nierozpoznanej wzrasta z chwilą zastosowania glikokortykosterydów. W następstwie obniżenia odporności i odczynności ustroju przez te leki hormonalne schorzenia grzybicze przebiegają w sposób nietypowy. W grzybicach skóry dermatofity przekraczają barierę keratocytów i przenikają w głąb podścieliska łącznotkankowego skóry właściwej, gdzie trudno je zwalczać. Wnioski, które z tych faktów wypływają, sprowadzają się do zalecenia, że w dermatologii stosowanie samych glikokortykosterydów powinno być ograniczone do poszczególnych wskazań i przypadków wymagających krótkotrwałego leczenia. W terapii przewlekłej natomiast leki te powinny być stosowane łącznie ze środkami przeciwgrzybiczymi lub z przeciwgrzybiczymi i przeciwbakteryjnymi.

W przypadku zmian nowotworowych nie wyklucza się wywierania pobudzającego wpływu glikokortykosterydów na proces nowotworowy, jeśli przyjąć, że rozwój choroby nowotworowej ułatwiany jest przez obniżenie odporności własnej organizmu, do czego prowadzi immunosupresyjne działanie tych leków.

Glikokortykosterydy hamują wydzielanie ACTH i STH z przysadki i zarazem wytwarzanie naturalnych hormonów w korze nadnerczy. Przedłużona zatem terapia zagraża zanikiem kory, a co najmniej upośledzeniem jej czynności na kilka miesięcy. Ponadto hormony te hamują wychwyt katecholamin z krwi do tkanek (str. 190), co przy przewlekłym ich stosowaniu prowadzi do wzrostu poziomu noradrenaliny i adrenaliny w krwi i następnie do podwyższenia ciśnienia krwi. Przyspieszony rozpad białek pod wpływem tych leków może stać się przyczyną zaników mięśniowych. W przewodzie pokarmowym dochodzi do hamowania wydzielania śluzu, co przy jednoczesnym upośledzeniu powstawania prostaglandyn odpowiedzialnych za hamowanie wydzielania kwaśnego soku w żołądku prowadzi do nadkwaśności i owrzodzenia błony śluzowej żołądka i dwunastnicy. Hamowanie wchłaniania wapnia i calciuria wywołuje osteoporozy, zwłaszcza w obrębie trzonów kręgowych i żeber (podatność na złamania). Stosowanie tych leków w drugiej połowie ciąży zagraża poronieniem. U krów podczas laktacji obniża się produkcja mleka.

Opisane uboczne działania występują w zasadzie w wyniku przewlekłego stosowania glikokortykosterydów, co w weterynarii nie jest praktykowane, zastosowanie zaś dawki jednorazowej nie ma przeciwwskazań.

Wskazania lecznicze są następujące: wstrząs anafilaktyczny (uczuleniowy), wstrząs septyczny, ostre miejscowe odczyny uczuleniowe, ostre zapalenie mózgu i opon mózgowych oraz ostre zapalenie dróg oddechowych z zagrożeniem ich drożności, zapaść niepokrwotoczną, gdy nie skutkuje podawanie środków sympatykomimetycznych. Przy rozważnym stosowaniu glikokortykosterydy oddają pewne usługi w leczeniu stanów zapalnych i alergicznych skóry i błon śluzowych. Wkraplane w roztworach do worka spojówkowego, dzięki swemu działaniu antyautakoidowemu, powodują zblednięcie gałki ocznej w następstwie skurczu naczyń, stłumienie odczynu zapalnego i ustąpienie światłowstrętu towarzyszącego zapaleniu oka oraz ustąpienie zmian bliznowatych. Stosowane jednakże przez dłuższy czas mogą spowodować ubytki w rogówce, a ponadto — o czym już wspomniano — obniżają miejscową odporność tkankową, przez co usposabiają do wtórnych infekcji — także grzybiczych.

Wątpliwość budzi celowość stosowania na rany maści i aerozoli, w których zawarte są glikokortykosterydy, zwłaszcza aktywniejsze — fluoropochodne. Stwierdzono bowiem, że hamują one rozwój ziarniny, gojenie się i zabliznianie ran, nawet u koni, u których występuje łatwość bujania ziarniny. Działanie to jest związane z uszkodzeniem włókien sprężystych i kolagenowych oraz z hamowaniem zdolności proliferacyjnych tkanki łącznej. Dlatego nie jest wskazane używanie glikokortykosterydów w świeżych stanach pourazowych i pooperacyjnych. Można je natomiast wykorzystać do hamowania nadmiernego ziarninowania (działanie antyproliferacyjne).

W weterynarii glikokortykosterydy są stosowane przede wszystkim do zwalczania objawów tych schorzeń, których leczenie polega na postępowaniu przeciwzapalnym i przeciwalergicznym. Pod wpływem tych hormonów cofają się objawy alergii, anafilaksji, zapalne schorzenia wymienia, oczu, skórne wypryski (egzemy), świądy, pokrzywki, wyłysienia, zmiany po oparzeniu. Leki te wprowadza się także śródstawowo (do torebki stawowej) w przypadkach zmian gośćcowych i zapalnych (1—3 razy w tygodniu). Iniekcje śródstawowe dawek terapeutycznych nie wywołują objawów działania ogólnego (układowego). We wstrząsie (str. 364) — bez względu na etiologię — jednorazowa duża dawka glikokortykosterydu usuwa zaburzenia w krążeniu krwi i wpływa korzystnie na ukrwienie narządów. Z mniejszym natomiast powodzeniem używane są w ketozie u krów (str. 400) i w schorzeniach prosiąt na tle zatruc pokarmowych. Działanie jednorazowej dawki glikokortykosterydu trwa około 8 godzin, zatem cięższe stany kliniczne wymagają powtórzenia dawki.

Aktywność działania miejscowego glikokortykosterydów w stosunku do hydrokortyzonu przedstawia się porównawczo następująco: hydrokor-

tyzon 1, prednizolon 1—2, metyloprednizolon 5, fluorohydrokortyzon 5, fluoroprednizolon 10, deksametazon 10, betametazon 10, triamcynolon 1, acetonid triamcynolonu 40, piwalan flumetazonu 50, acetonid flucinolonu 40—100, walerianian flucinolonu 40—100, walerianian betametazonu 50—100. Stosownie do tych różnic kształtuje się stężenie tych związków w maściach i innych preparatach leczniczych. Proporcjonalnie do wzrostu siły działania przeciwzapalnego rośnie działanie pobudzające glukoneogenezę.

Szeroko wykorzystuje się glikokortykosterydy do produkcji maści i aerozoli (także łącznie z chemioterapeutykami) do zewnętrznego stosowania: Vetisolon W (prednizolon + DMSO), *Ung. Hydrocortisoni*^o, *Hydrocortisonum* Aerazol^o, Cortineff^o (fluorohydrokortyzon), Oxycort^o (hydrokortyzon + oksytetracyklina), Furacort^o (hydrokortyzon + nitrofurazon), Oxycort Aerazol^o, Chlorchinaldin H^o (z hydrokortyzonem), Dexamethason^o, Dexapocort N Acrozol^o (deksametazon + neomycyna), różne postacie flumetazonu, m. in. preparaty Lorinden, Mecortolon T^o (trimetyloprednizolon + kwas salicylowy + *Pix Lithanthracis*) oraz specyfiki stosowane w zapaleniu wymion: Masticort W (prednizolon + nitrofurazol), Masticort PS W i Mastalone-Pfizer zawierające prednizolon i antybiotyki (str. 109). Do iniekcji służy Opticortenol-S (prednizolon + deksametazon) w postaci zawiesiny.

D a w k o w a n i e: kortyzon i hydrokortyzon — koń i krowa 1000—1500 mg dziennie *i.m.* 50—250 mg do torebki stawowej; pies 2 mg/kg *i.m.* (dawki hydrokortyzonu mogą być mniejsze). **Prednizon**, prednizolon, metyloprednizolon — koń, krowa 100—300 mg dziennie *i.m.*, 50—200 mg do torebki stawowej; pies 0,5—2 mg/kg *per os* lub *i.m.* (dawki prednizolonu i metyloprednizolonu mogą być mniejsze). **Deksametazon** — krowa 5—20 mg dziennie *i.m.* lub *per os*, koń 2,5—5 mg dziennie *i.m.* lub 5—10 mg dziennie *per os*; pies i kot 0,125—1 mg dziennie *i.m.* lub *per os*. **Betametazon** — pies 1—2,5 mg/10 kg *i.m.*; koń 10—20 mg śródstawowo (efekt leczniczy do 3 tyg.). **Triamcinolon** — pies, kot 0,1—0,2 mg/kg *per os* lub w postaci jednorazowej iniekcji *i.m.* lub *s.c.*, śródstawowo 1—3 mg. Koń, krowa 12—30 mg *i.m.* albo *s.c.*, śródstawowo 6—30 mg (powtórzyć w razie potrzeby po 3—4 dniach). Dawkowanie we wstrząsie patrz str. 365.

b.2. Związki niesterydowe

Właściwości podobne do glikokortykosterydów — zwłaszcza w zakresie działania przeciwzapalnego, przeciwgoścowego, przeciwbólowego i przeciwgorączkowego — ma też szereg leków niesterydowych. Leki niesterydowe oprócz swoistych cech farmakologicznych w większości wykazują właściwość wypierania glikokortykosterydów z miejsca wiązania z α_1

globuliną osocza (transkortyna), czemu częściowo zawdzięczają swoje działanie przeciwzapalne i ogólne przeciwodczynowe. Wszystkie te leki wykazują uboczne działanie wrzodotwórcze (żołądek, dwunastnica).

Leki te w odróżnieniu od glikokortykosterydów nie mają właściwości przeciwcuczuleniowych prawdopodobnie dlatego, że nie hamują wytwarzania leukotrienów C i D, które są mediatorami odczynu anafilaktycznego (str. 220).

Indometacyna (Indometacin*, Metindo^l, Indocid) — kwas 1-(p-chloro, benzoilo)-5-metoksy-2-metyloindol-3-iloctowy — jest syntetyczną pochodną indolu o silnym działaniu przeciwzapalnym, przeciwbólowym i przeciwgorączkowym. Tłumi wspomniane odczyny i wykazuje ponadto właściwości immunosupresyjne podobnie jak glikokortykosterydy (str. 159), natomiast mniejszy od tych hormonów wpływ wywiera na przemiany ustrojowe. Lek ten można podawać łącznie z glikokortykosterydami, zmniejszając wtedy dawkę hormonów o 25—50%, gdyż indometacyna potęguje ich działanie przeciwzapalne. Hamuje silnie syntezę prostaglandyn (str. 222) i aktywność dekarboksylazy histydynowej, dzięki której powstaje histamina. Jest stosowana w gościec stawowym. Wysokie dawki działają na przewód pokarmowy wrzodotwórczo.

Ibuprofen (Ibuprofen*, Ibuprofen^o, Brufen) — kwas 2-(4-izobutylofenylo)-propionowy. Stosuje się go głównie w gościec stawowym i kostno-stawowym. Podobnie jak indometacyna działa wielokrotnie silniej niż kwas acetylosalicylowy. Ubocznie wywołuje zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego — działa wrzodotwórczo. Lek podaje się *per os*.

Benzydamina (Benzydamine* hydrochloride, Benalgin^o) — chlorowodorek 1-benzylo-3-[3-(dimetyloamino)-propoksy]-1H-indazolu — stosowany jest w narwobólach, bólach reumatoidalnych i ze względu na właściwości przeciwzapalne jako lek pomocniczy w leczeniu zapalenia płuc i innych schorzeń zapalnych układu oddechowego.

Kwas mefenamowy (Mefenamic* acid, Mefacid^o) — kwas N-(2,3-ksylilo)-antranylowy — działa jak wszystkie leki tej grupy przeciwbólowo, przeciwzapalnie i przeciwgorączkowo (str. 307). Stosowany jest w schorzeniach zapalnych i zwyrodnieniowych narządu ruchu. Hamuje wysięk i migrację leukocytów w ognisku zapalnym. Silniej przeciwzapalnie działa **kwas flufenamowy** (Flufenamic acid*, Arlef) — pochodna fluorowa kwasu antranylowego.

Diklofenak (Diclofenac* sodium, Voltaren) — pochodna kwasu fenyllooctowego — działa wielokrotnie silniej od kwasu flufenamowego i silniej od indometacyny.

Tribenozyd (Tribenoside*, Glyvenol) — etylo-3,5,6-tri-0-benzylo-D-glukofuranozyd — jest poliwalentnym antagonistą autakoidów i neurohormonów z wyjątkiem katecholamin. Zwiększa dynamikę krążenia żylnego (*venoprotectivum*), co wpływa przeciwwzastoinowo. Jest środkiem pomocniczym w leczeniu zapalenia żył.

Salicylany, pirazolony i pirazolidynodiony (str. 311 i 314), a spośród nich głównie kwas acetylosalicylowy i fenylobutazon są stosowane w gościecu stawowym i innych schorzeniach kolagenowych. Mechanizm działania polega na efekcie przeciwprostaglandynowym i słabym przeciwhistaminowym, na stabilizacji błon i wpływie antyproteolitycznym i przeciwwysiękowym.

Z nowych niesterydowych leków na wymienienie zasługują: kwas ni-fluminowy (Niflumic acid*, Donalgin), naproksen (Naproxen*, Naprosyn) i tolmetyna (Tolmetin*, Tolectin).

Do leków wspomagających leczenie stanów zapalnych i alergicznych należą związki wapnia, rutyna i kwas askorbowy (witamina C) oraz witaminy A i E, które wzmacniają membrany lizosomalne (str. 36).

Związki wapnia, jak *Calcium lacticum*, *Calcium gluconicum*, *Calcium gluconolactobionicum* (prep. *Calcium 10%*^o, *Calcium borogluconatum W*, *Calphosan W*, *Calvit W*), są źródłem aktywnych jonów wapnia, które wywierając swój fizjologiczny wpływ na błony komórkowe, prowadzą do uszczelnienia śródbłonek naczyń krwionośnych, dzięki czemu działają przeciwwysiękowo, a przy tym i przeciwuczuleniu. W leczeniu ludzkim stosowane są droższe, bardziej skuteczne preparaty wapniowe, jak *Thenalidin-Calcium*^o, w skład którego wchodzi oprócz związków wapnia również tenalidyna, związek o silnych właściwościach przeciwhistaminowych i antycholinergicznym, *Calcium lactogluconicum* (*Satural*^o), *Calcium pantothenicum* oraz preparat zbliżony do niego leczniczymi właściwościami do stosowania domięśniowego — dekspantenol (*D-Panthenolum*^o) i do stosowania zewnętrznego *Panthenol aerosol*^o.

Synergicznie ze związkami wapnia działa rutyna oraz kwas askorbowy (witamina C). Rutyna, zwana witaminą przeciwprzebiegową (witamina P), jest jednym z glikozydów flawonowych szeroko rozpowszechnionych w przyrodzie. Wywiera wpływ na gospodarkę wapniową organizmu. Uszczelniając naczynia włosowate i zmniejszając ich łamliwość, zapobiega powstawaniu wybroczyn i przebiegów naczyniowych oraz działa przeciwobrzękowo i przeciwalergicznym. Rutyna hamuje działanie niektórych miedziowych enzymów utleniania tkankowego, a także działanie oksydazy askorbinianowej i katecholaminowej. Z jednej więc strony opóźnia rozkład i wydalanie kwasu askorbowego, z drugiej zaś działanie lecznicze rutyny potęgowane jest przez jednoczesne podawanie witaminy C (prep. *Rutinoscorbin*^o).

W zwalczaniu stanów zapalnych szczególnie opornych medycyna wykorzystuje chlormetynę w dawkach co najmniej 10-krotnie mniejszych od dawek antymitotycznych stosowanych w terapii nowotworowej (str. 156 i 244).

Celem usprawnienia krążenia krwi i przemiany materii w przewlekłym ognisku zapalnym umiejscowionym w tkankach głębokich stoso-

wane są często środki podrażniające skórne zakończenia nerwów czuciowych (str. 273) lub gorące okłady z dodatkiem alkoholu etylowego pod ceratką.

