

# Hirudoterapia – za i przeciw

Renata Tarnowska<sup>1</sup>, dr hab. n. med. Halina Car<sup>2</sup>

<sup>1</sup>stażysta, Wydział Farmacji Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

<sup>2</sup>Zakład Farmakologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Halina Car, Zakład Farmakologii UM w Białymstoku, 15-222 Białystok, ul. Mickiewicza 2c, tel. 085 748 55 70, faks: 085 748 55 75, e-mail: hcar@umwb.edu.pl

**H**irudoterapia jest naturalną metodą leczenia różnorodnych dolegliwości zdrowotnych przy użyciu pijawek (*Hirudo*). W czerwcu 2004 roku Amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA) wprowadziła ją do medycznych sposobów leczenia i zezwoliła na legalną dystrybucję pijawek przez zarejestrowane firmy.[1].

Pijawki są używane do leczenia od czasów starożytnych. Rysunki z egipskich grobowców oraz chińskie pisma z I wieku naszej ery przedstawiają i opisują metodę leczenia przez przystawianie pijawek. Szczególnie dynamiczny okres wykorzystywania tych pierścienic przypada na XVIII i XIX wiek. Było to związane z rozpowszechnioną wówczas teorią Francois Broussaisa (1772–1832) mówiącą, że choroby u niektórych ludzi są wywołane zbyt dużą ilością krwi i jedynie przez stawianie pijawek można im zapobiec. Rozwój medycyny w XX wieku przyczynił się do ograniczenia stosowania tych organizmów, ale wyizolowanie z gruczołów śluzowych pijawek hirudyny i innych cennych związków spowodowało ponownie zainteresowanie starą metodą terapii [2, 3].

W poprzednich wiekach pozyskiwano pijawki ze środowiska naturalnego. Odżywiały się one krwią przypadkowych żywicieli, często zakażonych chorobami bakteryjnymi czy wirusowymi, co stanowiło poważne zagrożenie dla osób, którym przykładano je później. W efekcie dochodziło nawet do zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych czy posocznicy [4].

## Pijawki

Obecnie do zabiegów hirudoterapeutycznych stosuje się pijawki pochodzące z hodowli laboratoryjnej i posiadające świadectwo pochodzenia. Wykorzystuje się wszystkie pijawki z gatunku *Hirudo medicinalis*. Należą do nich: pijawka lekarska apteczna (*Hirudo medicinalis officinalis*), pijawka lekarska lecznicza

**Hirudotherapy – pro and against** · Hirudotherapy is the natural therapy using leeches of the species *Hirudo medicinalis*. Leeches have been in use for antiquity. In June 2004, The Food and Drug Administration, gave permission for sale and use of leeches in medicine. Many active compounds, in the salivary gland secretion (SGS) of medicinal leeches, have been identified: hirudin, hementerin, saratin, destabilase, apyrase, cholesterol-esterase, lipase, eglins, bdelins (bdellastasin and bdelin B), hirustasin, neurotransmitters, endorphin, chlormycetin, hialuronidase and steroids. Anticoagulants, fibrinolytics and antiplatelet agents, of salivary gland secretion, give positive effects in thromboembolic diseases, overpressure and arteriosclerosis. Furthermore *Hirudo medicinalis*, has been used after reconstructive surgery and reimplantation, to improve local circulation. Additionally discovered, that destabilase, bdelins, eglins have neurite-stimulating activity. It suggests that hirudotherapy could be used for treatment of neurodegenerative disorders. Besides eglins inhibit inflammatory processes and endorphins relief pain. Moreover chlormycetin and hialuronidase are supportive in therapy of infections. *Hirudo medicinalis* are used also in skin diseases and cosmetology. The salivary gland secretion have antitumour activity. Adverse reactions due to leech injuries are rare, but dangerous. The main adverse effect during leech application is bleeding and coagulation disorders. Prolonged bleeding rarely cause anemia. Hirudotherapy is absolutely contraindicated in anemia, hemophilia, advanced diabetes and in gestation. Hypotension, menstruation and actually application anticoagulants, as well as allergy are relative contraindicated. Hirudotherapy is not method on all ailments, but in many disorders give positive effect.

**Keywords:** hirudotherapy, effects, indications, contraindications

© Farm Pol, 2009, 65(5): 331-337

(*Hirudo medicinalis medicinalis*) i pijawka lekarska orientalna (*Hirudo medicinalis orientalis*) [5].

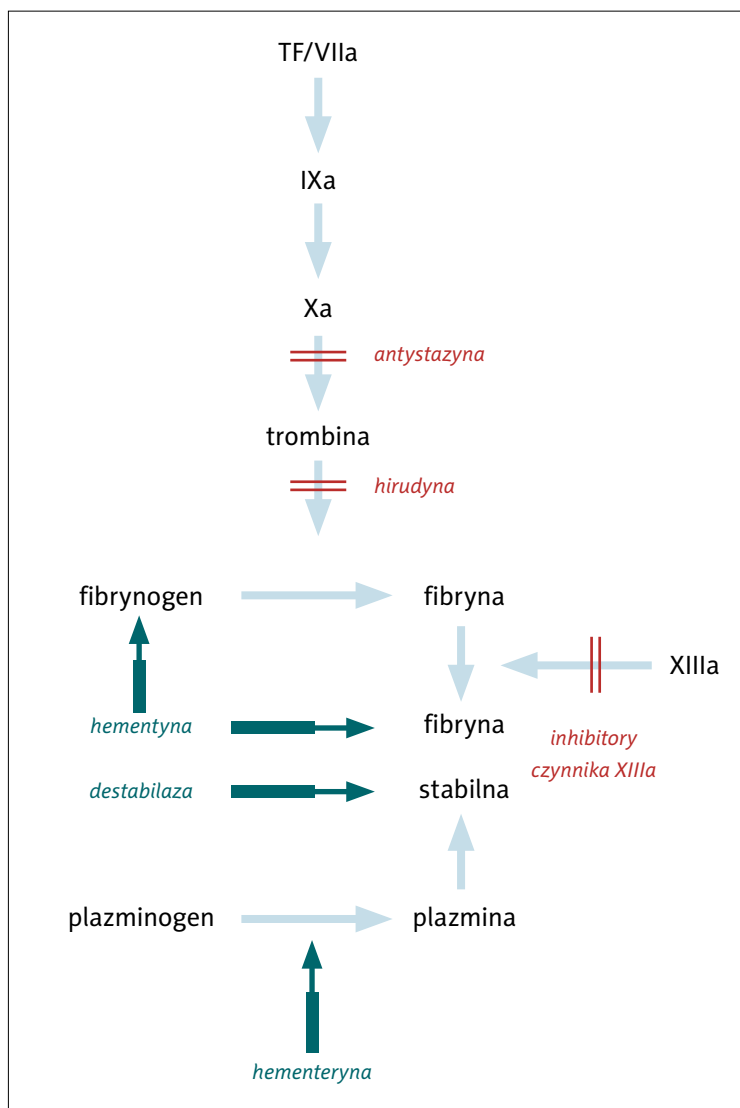
Pijawka przywiera do ciała ofiary za pomocą otworu gębowego zaopatrzonego w przyssawki oraz trzy

promieniście ułożone szczęki. Każda szczęka zawiera 80–90 małych chitynowych zębów. Nakłucie skóry przez szczęki ma kształt trzech promieniście rozchodzących się linii [6]. Po nakłuciu pierścienica pobiera krew z żywiciela. Jednorazowo potrafi wyssać z ciała osoby ukąszonej ilość krwi odpowiadającą dziesięciokrotnej masie jej samej [7]. W tym samym czasie z wydzieliny gruczołów ślinowych pijawki uwalniane są do krwiobiegu człowieka liczne substancje lecznicze.

Zabronione jest przystawianie tych samych pijawek różnym osobom. Po zabiegu są niszczone zgodnie z obowiązującymi przepisami [4].

### Skład wydzieliny gruczołów ślinowych pijawek lekarskich

W skład wydzieliny gruczołów ślinowych pijawki wchodzi:



**Rycina.** Schemat zahamowania kaskady krzepnięcia krwi oraz fibrynolitycznego działania składników wydzieliny gruczołów ślinowych pijawek (TF – czynnik tkankowy)

- inhibitory krzepnięcia krwi:
  - hirudyna,
  - antystazyna [8],
  - inhibitory transglutaminaz osoczowych I i II – czynników stabilizujących fibrynę [9];
- substancje hamujące agregację płytek krwi:
  - apyryza [10],
  - saratyna [11],
  - kalina [7],
  - destabilaza [12], o licznych właściwościach:
    - przeciwbakteryjnych [12],
    - rozkładających stabilną fibrynę w zakrzepie [12],
    - powodujących wzrost komórek nerwowych [13, 14],
- hementyna [15] i hementeryna [16] o działaniu fibrynolitycznym;
- PC-LS – czynnik przeciwplatek i regulujący ciśnienie tętnicze krwi [17];
- triglicerydaza, esteraza cholesterolowa, które rozkładają triglicerydy i cholesterol [18, 19];
- inhibitory proteinaz o działaniu przeciwzapalnym:
  - bdeliny,
  - egliny,
  - hirustazyne [20];
- neuroprzekazniki – dopamina, serotonina, histamina [12], acetylocholina [21];
- endorfiny [22];
- czynniki hamujące wzrost mikroorganizmów:
  - chloromycetyna [23],
  - hialuronidaza [24],
  - kolagenaza [9];
- steroidy: kortyzol, dehydroepiandrosteron, progesteron, testosteron i estradiol [12];
- antyelastaza rozkładająca elastynę.

### Efekty działania składników aktywnych pochodzących z gruczołów ślinowych pijawek lekarskich

#### Działanie wydzieliny ślinowej pijawek na układ sercowo-naczyniowy

Ze względu na działanie przeciwzakrzepowe, przeciwaagregacyjne i fibrynolityczne składników wydzieliny ślinowej *Hirudo medicinalis*, pijawki te są przykładane pacjentom z chorobami zakrzepowo-zatorowymi, z miażdżycą, z nadciśnieniem i po zabiegach plastycznych, zwłaszcza po replantacjach.

#### Choroby zakrzepowo-zatorowe

Najbardziej znanym związkiem przeciwzakrzepowym wydzielanym przez pijawki jest **hirudyna**, która jest silnym inhibitorem trombiny [25]. Wielu lekarzy uważa ją za substancję efektywniejszą w zapobieganiu zawałom i udarom niż kwas acetylosalicylowy czy heparyna [5]. Badania *in vivo*, na psach, królikach i szczurach wykazały, że jest ona lekiem dobrze tolerowanym, o niskiej toksyczności. Ma wiele zalet,

m.in. długi okres półtrwania po wstrzyknięciu dożylnym (około 60 min) i jest wydalana przez nerki w formie niezmienionej [26].

Ogromny postęp inżynierii genetycznej w ostatnich latach pozwolił uzyskać rekombinowaną hirudynę. W Polsce nie jest ona stosowana, ale w Niemczech jej dwie pochodne – desirudyna i lepirudyna są zarejestrowane do terapii chorób zakrzepowo-zatorowych [25].

Antykoagulanty zawarte w wydzielinie gruczołów ślinowych pijawek tj. **antystazyna**, która jest inhibitorem czynnika Xa oraz **inhibitory transglutaminaz osoczowych I i II** (inhibitory czynników stabilizujących fibrynę) [9] ograniczają powstawanie zakrzepów.

Niemniej ważną rolę w leczeniu chorób zakrzepowo-zatorowych odgrywają substancje przeciwagregacyjne. W wydzielinie ślinowej pijawek wykryto **apyrazę**. Jest to niespecyficzny inhibitor agregacji trombocytów [10], który zmniejsza agregację płytek krwi przez hamowanie wydzielania trifosforanu adenozy (ATP). Ostatnio wykryto, że *Hirudo medicinalis* wydziela białka o nazwie **saratyna** i **kalina**, które hamują adhezję płytek krwi do kolagenu za pośrednictwem czynnika von Willebrandta, co zapobiega agregacji trombocytów [7, 11]. Ponadto, **destabilaza**, w badaniach *in vitro* hamuje agregację płytek indukowaną przez czynnik aktywujący płytki (PAF) oraz kolagen. Hamuje ona również cyklazę adenylową i zmniejsza produkcję cyklicznego adenozylofosforanu (cAMP), co także ogranicza agregację płytek krwi. Autorzy sugerują, że destabilaza oddziałuje z błoną płytek krwi i w ten sposób hamuje agregację płytek [27]. Destabilaza jest związana łańcuchem polipeptydowym z **PC-LS**, niskocząsteczkową substancją, która *in vitro* hamuje agregację płytek krwi indukowaną przez trombinę [17].

W wydzielinie ślinowej pijawek zidentyfikowano też substancje fibrynolityczne. Wykryto, że pijawki z gatunku *Haementeria depressa* wydzielają **hementerynę**, która jest aktywatorem plazminogenu do plazminy. Rozpuszcza ona zakrzepy i udrażnia naczynia. Zaletą tej substancji jest jej nieczułość na obecny we krwi naturalny enzym rozkładający białka [16]. Z kolei z wydzieliny ślinowej pijawki gatunku *Haementeria ghilianii* wyizolowano **hementerynę**, proteinazę rozkładającą fibrynogen na fragmenty peptydowe i rozpuszczającą fibrynę [15]. Ponadto **destabilaza**, również szlakiem niezależnym od aktywacji plazminogenu, rozkłada endoizopeptydy, budujące fibrynę stabilną, utworzoną uprzednio przez transglutaminazę osoczową (czynnik stabilizujący fibrynę) [12].

#### Miażdżycza

Badanie kliniczne wykazało korzystny wpływ hirudoterapii na stężenie lipidów. Pacjentów z chorobą wieńcową podzielono na dwie grupy. Pierwsza była

leczona tradycyjnie, a drugą dodatkowo poddano hirudoterapii. W drugiej grupie zaobserwowano normalizację poziomu całkowitego cholesterolu (TCL), triglicerydów (TG) i zmniejszenie LDL [19]. Było to związane z wydzieleniem przez pijawki **esterazy cholesterolowej** oraz **lipazy (triglicerydazy)**, która rozkłada triglicerydy [18]. Jednak u starszych pacjentów hirudoterapia nie wpływa na poziom TCL, TG i LDL, ale zwiększa poziom HDL [19]. Potwierdzono również przeciwmiażdżycowe działanie **saratyn**, gdyż opisano ich efekt przeciwtrombinowy podczas formowania się płytki miażdżycowej [11].

#### Nadciśnienie tętnicze

Najważniejszym czynnikiem wydzielanym przez gruczoły ślinowe pijawki, który reguluje ciśnienie jest **PC-LS**. Jest to niskocząsteczkowa substancja związana polipeptydowym łańcuchem z destabilazą. Budową przypomina prostaglandynę, a jej właściwości są podobne do prostacykliny. Badania na szczurach wykazały, że substancja ta powoduje wydzielanie tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA) [17]. Jest ona typowym regulatorem ciśnienia tętniczego krwi, podwyższa ciśnienie za niskie, a zbyt wysokie obniża [17]. Ponadto **histamina** zawarta w wydzielinie gruczołów ślinowych pijawek [12] przez rozszerzenie naczyń krwionośnych uczestniczy w obniżaniu ciśnienia tętniczego.

#### Zabiegi chirurgiczne i replantacje

Pacjenci po zabiegach chirurgicznych i replantacjach są szczególnie narażeni na powikłania zakrzepowo-zatorowe. Dlatego coraz częściej przystawia się pijawki w miejscu replantacji uszu, kończyn, piersi i prącia [9]. Substancje przeciwzakrzepowe, przeciwagregacyjne i fibrynolityczne wydzielane przez te zwierzęta przywracają krążenie w przyszytym narządzie. Z kolei inne uwalniane przez nie związki, zwane **bdelinami** przyspieszają gojenie rany. Mechanizm ich działania jest przeciwstawny do wpływu fibrynolityków, bowiem hamują plazminę. Po zabiegu replantacji często obserwuje się rozwój stanu zapalnego, który mogą ograniczać bdeliny, ponieważ hamują czynniki zapalne oraz zmniejszają obrzęk [28].

#### Działanie wydzieliny ślinowej pijawek na układ nerwowy

Od najdawniejszych czasów przykładano pijawki w celu poprawienia nastoju i samopoczucia. Dziś wiemy, że jest to związane z wydzieleniem przez *Hirudo* **endorfin**, zwanych hormonami szczęścia. Wywołują uspokojenie, euforię i działają przeciwbólowo.

Do zabiegów hirudoterapeutycznych stosuje się pijawki pochodzące z hodowli laboratoryjnej i posiadające świadectwo pochodzenia. Wykorzystuje się wszystkie pijawki z gatunku *Hirudo medicinalis*. Należą do nich: pijawka lekarska apteczna (*Hirudo medicinalis officinalis*), pijawka lekarska lecznicza (*Hirudo medicinalis medicinalis*) i pijawka lekarska orientalna (*Hirudo medicinalis orientalis*).

W związku z tym stawianie pijawek jest wskazane w nerwicach, depresji i w leczeniu tików nerwowych [22].

Oprócz tego pijawki wydzielają neuroprzekazniki – dopaminę, serotoninę, histaminę [12] i acetylocholinę, [21] niezbędne do prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego.

Ze śliny pijawek wyizolowano związki, które pobudzają wzrost komórek nerwowych. Wykryto, że enzym proteolityczny **destabilaza** oraz inhibitory proteaz – **bdelina A (bdellastazyna)**, **bdelina B** i **egliny** stymulują wzrost komórek nerwowych w zwojach rdzeniowych 10-dniowego embrionu kurczaka. Koncentrat tych związków powoduje wzrost neuronów

czuciowych w zwojach rdzeniowych aż w 48–66% w porównaniu kontrolnej grupą kontrolną. Chalisova i wsp. [13, 14] sugerują, że bdeliny i egliny działają na układ nerwowy podobnie do uwalnianej przez komórki glejowe neksyny. Wynika to z faktu, że neksyna podobnie jak bdeliny i egliny jest inhibitorem proteazy (serynowej). Neksyna odgrywa ważną rolę w tworzeniu filopodiów, które są niezbędne do regeneracji włókien nerwowych. Co więcej, wykazano, że destabilaza, bdellastazyna, bdelina B i eglina C odgrywają podobną rolę, jak czynnik wzrostu nerwów (NGF), neurotrofina 3 i 4 oraz neurogeny czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF). Chalisova i wsp. [13, 14] wykazali, że bdelina B powoduje wzrost komórek nerwowych w zwojach rdzeniowych embrionu kurczaka w niemal takim samym stopniu, jak czynnik wzrostu nerwów. Autorzy

wnioskują, że być może inhibitor proteazy i NGF aktywują ten sam receptor. Ponadto w rozdzielonym chromatograficznym destabilazy zaobserwowano, że jest ona ściśle połączona z frakcją, która zawiera niebiałkowe niskocząsteczkowe składniki. Do tej pory nie jest wyjaśnione, czy frakcja ta wpływa na neurogenną aktywność destabilazy.

Odkrycie w wydzielinie ślinowej pijawki związków pobudzających wzrost komórek nerwowych budzi duże nadzieje zastosowania hirudoterapii do leczenia schorzeń neurodegeneracyjnych – dystrofii nerwowo-mięśniowej oraz chorób Parkinsona i Alzheimerera [13, 14].

#### Działanie wydzieliny ślinowej pijawek w procesie zapalnym i terapii bólu

Ze śliny pijawek wyizolowano liczne substancje o działaniu przeciwzapalnym. Najlepiej poznana jest eglina. Jest to silny inhibitor czynników zapalnych, m.in. proteaz, takich jak  $\alpha$ -chymotrypsyna,

chymozyna, subtilizyna, elastaza i katepsyna G, uwalnianych przez ludzkie granulocyty [20, 29]. Enzymy te biorą udział w patogenezie zaburzeń zakrzepowych, chorób płuc, m.in. rozedmy płuc, obturacyjnej niewydolności oddechowej, a także innych procesów zapalnych [30]. Dlatego też pijawki są wykorzystywane do wspomagania leczenia chorób płuc i oskrzeli, w tym ciężkiej postaci astmy oskrzelowej i zapalenia płuc z objawami niewydolności oddechowej. Wykazano także, że wydzielina gruczołów ślinowych pijawek wpływa na zmniejszenie poziomu mediatorów zapalnych, takich jak endotelina i interleukina 2 [31].

Wspomniane już **bdeliny**, które przyspieszają gojenie ran, również działają przeciwzapalnie. Z gruczołów ślinowych pijawki lekarskiej wyizolowano bdelinę A, należącą do rodziny antystazyn, dlatego nazwano ją **bdellastazyną**. Wykryto także **bdelinę B** o budowie chemicznej typu Kazal. Bdelastazyna hamuje trypsynę, plazminę i akrozyne, a bdelina B tylko trypsynę i plazminę. Ponadto, zidentyfikowano **hirustazynę**, należącą także do grupy antystazyn. Podobnie jak egliny i bdeliny hamuje ona  $\alpha$ -chymotrypsynę, trypsynę i ketapsynę G. Wykazano również, że hirustazyna jest inhibitorem tkankowej kalikreiny [20]. Kalikreina tkankowa bierze udział w patogenezie bólu, toteż zmniejszenie jej stężenia ogranicza reakcję bólową.

Ugryzienie przez pijawkę jest prawie bezbolesne, bo pierścienice te wydzielają działające przeciwbólowo **endorfiny**. Badania z udziałem pacjentów wykazały, że hirudoterapia zmniejsza intensywność bólu w chorobie zwyrodnieniowej stawów z 8 do 3 w skali od 0 do 10 oraz poprawia aktywność ruchową [32].

Hirudoterapia znajduje zastosowanie we wszelkich stanach zapalnych przebiegających z dokuczliwym bólem, m.in. w chorobach kręgosłupa, w zapaleniu korzeni nerwowych, reumatoidalnym zapaleniu stawów, w chorobie zwyrodnieniowej stawów, bólach głowy i w rwie kulszowej [32, 33].

Hirudoterapeuci opisują również skuteczność przykładania pijawek w innych chorobach o podłożu zapalnym. W zapaleniu tęczy, naczyńki, rogówki, w guzie rzekomym oka, wytrzeszczu obrzękowym zaleca się stawiać pijawki w okolicach skroni, zaś w stanach zapalnych krtani na szyi. Z kolei przystawiane wokół sutków ma zmniejszać migrenowy ból głowy [5]. Natomiast przy bólu wątroby i w chorobach woreczka żółciowego sugeruje się przykładanie pijawek w okolice wątroby. Praktycy wykorzystujący hirudoterapię polecają tę metodę również w zapaleniu przyzębia (paradontozie), zapaleniu zatok oraz ostrym zapaleniu ucha środkowego.

#### Działanie wydzieliny ślinowej pijawek w schorzeniach układu moczowo-płciowego

Hirudoterapeuci wskazują na skuteczność przystawiania pijawek w chorobach kobiecych, m.in.

Pacjenci po zabiegach chirurgicznych i replantacjach są szczególnie narażeni na powikłania zakrzepowozatorowe. Dlatego coraz częściej przystawia się pijawki w miejscu replantacji uszu, kończyn, piersi i prącia [9]. Substancje przeciwzakrzepowe, przeciwagregacyjne i fibrynolityczne wydzielane przez te zwierzęta przywracają krążenie w przyszytym narządzie. Z kolei inne uwalniane przez nie związki, zwane bdelinami przyspieszają gojenie rany.

w stanach zapalnych pochwy, błony śluzowej macicy, przydatków, w ropniakach jajników lub jajowodów, przy torbielowatości jajników i przy nadżerkach szyjki macicy. Pijawki przykłada się wówczas na kość łonową, na sklepienia pochwy, na obszar odbytu lub na kość ogonową. U mężczyzn pijawki przystawiane są na tyłdcę i wżórkę łonowym celem zmniejszenia rozrostu gruczołu krokowego.

Działanie przeciwzapalne wydzieliny ślinowej *Hirudo medicinalis* na układ moczowo-płciowy można wytłumaczyć obecnością **bdellastazyn**, inhibitorów akrozyny, które mają prawdopodobne znaczenie w powstawaniu procesu zapalnego prostaty, sromu, pochwy i innych części układu moczowo-płciowego.

Hirudoterapia przynosi ponadto pozytywne efekty w leczeniu zaburzeń miesiączkowania i leczeniu niepłodności zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Przypuszcza się, że jest to związane z niedawno zidentyfikowanymi hormonami wydzielanymi przez gruczoły śluzowe pijawki. Ustalono, że są to **estradiol, progesteron, testosteron, dehydroepiandrosteron i kortyzol**. [12].

#### Działanie wydzieliny ślinowej pijawek w zakażeniach

Wykryto, że pijawki żyją w symbiozie z drobnoustrojem, który produkuje substancje przeciwbakteryjną – **chloromycetynę** (chloramfenikol) [23]. Z tego powodu ich przystawianie może być pomocne w sytuacjach, w których należy zastosować chloramfenikol – w zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych, tężcu, zakażeniu *Staphylococcus aureus* oraz w meningokokowej posocznicy [34].

Inną substancją wytwarzaną przez pijawki jest **hialuronidaza**, która rozpuszcza składniki cukrowe ścian komórkowych przetrwalników wielu mikroorganizmów [24]. Wykazano również, że **destabilaza** ma działanie przeciwbakteryjne [12].

#### Działanie wydzieliny ślinowej pijawek w procesie nowotworowym

Badania Gasic i wsp. [35] wskazały na przeciwnowotworowe działanie ekstraktów z gruczołów ślinowych pijawki amazońskiej *Haementeria ghilianii*. Po wszczęciu myszom mięsaka T 241, a następnie dożylnym podaniu wyciągu z gruczołów ślinowych *Haementeria ghilianii* zaobserwowali wstrzymanie rozwoju guza. Nie zidentyfikowano jeszcze substancji, które wywierają takie działanie, ale sugeruje się rolę obecnej w ślinie pijawek gilaniny [35].

Wykazano także antyoksydacyjne działanie wydzieliny śluzowej pijawek, a jak wiadomo substancje antyutleniające odgrywają istotną rolę w prewencji chorób nowotworowych i leczeniu cierpiących na nie pacjentów [36].

#### Działanie wydzieliny ślinowej pijawek w schorzeniach dermatologicznych i kosmetologii

W XIX wieku kobiety przystawiały pijawki aby wyglądać młodziej. Podobno hrabina Potocka trzymała je w przypałacowych stawach. Wypowiedzi lekarzy dziś praktykujących hirudoterapię potwierdzają jej skuteczne zastosowanie w dermatologii i kosmetologii.

Substancją spowalniającą proces starzenia się skóry, uwalnianą ze śliny pijawek, jest **antyelastaza**. Hamuje ona enzym rozkładający elastynę i spowalnia rozkład tkanki sprężystej skóry. Hirudoterapia przynosi dobre efekty także w leczeniu cellulitu, trądziku, łuszczycy, egzemy, sklerodermii (twardzina skórna), przebarwień, różyczki i pajęczaków na kończynach dolnych (teleangiektazji), jak również w gojeniu czyraków i ropni.

Inne badania kliniczne wykazały, że leczenie pijawkami jest skuteczne, jako wspomagająca terapia w toczeniu [31].

#### Działania niepożądane hirudoterapii

Działania niepożądane po hirudoterapii są rzadkie, ale niebezpieczne. Widocznym działaniem niepożądanym są trudne do zatrzymania **krwawienia** (zwłaszcza u starszych osób). Obniżony poziom hemoglobiny (Hb) i hematokrytu (Htc) grozi **anemią**, która jest najczęstszym niekorzystnym objawem terapii. Ponadto zanotowano znaczne wydłużenie czasu protrombinowego (PT), czasu aktywowanej częściowej tromboplastyny (aPTT) oraz podwyższenie międzynarodowego współczynnika znormalizowania (INR). **Zaburzenia koagulacji** należy leczyć, podając świeżo zamrożone osocze (FFP) dwa razy dziennie po dwie jednostki przez dwa dni (w sumie 8 jednostek FFP) [7]. Szczególnie niebezpieczne jest przystawianie pijawek w takich miejscach, jak nos, krtań, gardło, przełyk, odbyt, pochwa i pęcherz moczowy. Krwawienia w tych miejscach są bardziej nasilone niż po przystawieniu pijawki w innych okolicach, co skutkuje często pogorszeniem ogólnego stanu zdrowia pacjentów. Mogą wystąpić takie objawy, jak nadmierne pocenie się, duszność, częstoskurcz i hipotensja [7]. Krwawienia z rany utrzymują się zwykle do trzech dni. Po tym czasie wymienione wyżej parametry zwykle wracają do normy. Krwawiące miejsca należy przemyć płynem zawierającym powidon jodowy

Od najdawniejszych czasów przykładano pijawki, w celu poprawienia nastoju i samopoczucia. Dziś wiemy, że jest to związane z wydzielaniem przez *Hirudo endorfin*, zwanych hormonami szczęścia. Wywołują one uspokojenie, euforię i działają przeciwbólowo. W związku z tym stawianie pijawek jest wskazane w nerwicach, depresji i w leczeniu tików nerwowych.

Hirudoterapia w wielu krajach, m.in. w Stanach Zjednoczonych, Anglii, Niemczech i Rosji, jest traktowana jako przyjęta metoda leczenia stosowana przez lekarzy. W świetle polskiego prawa ten sposób leczenia jest niekonwencjonalny.

Ugryzienie przez pijawkę jest prawie bezbolesne, bo pierścienice te wydzielają działające przeciwbolowo endorfiny. Badania z udziałem pacjentów wykazały, że hirudoterapia zmniejsza intensywność bólu w chorobie zwyrodnieniowej stawów z 8 do 3 w skali od 0 do 10 oraz poprawia aktywność ruchową.

i założyć ścisty opatrunek jałowy [7]. Niepokojące jest, jeśli po hirudoterapii wystąpią krwawienia wewnętrzne ciała. Zaobserwowano, że u pacjentów z zakrzepicą tętniczą leczonych kwasem acetylosalicylowym przystawianie pijawek wywołało krwawienia z przewodu pokarmowego [37]. Bardzo rzadko dochodzi do

krwawień z cewki moczowej i hematurii [38]. Wydłużone krwawienia z rany i krwotoki wewnętrzne ciała są spowodowane uwalnianymi z wydzieliny śluzowej pijawki związkami – hirudyną, związkami rozszerzającymi naczynia podobnymi do histaminy, hialuronidazą, kolagenazą, fibrynazami, inhibitorami płytek krwi – **kalinem**, który jest inhibitorem agregacji płytek krwi indukowanym przez kolagen oraz **apyrazą**, która zmniejsza agregację trombocytów przez hamowanie wydzielania trifosforanu adenozyne.

Krwotoki i wybroczyny mogą też spowodować wystąpienie zakażeń.

Wykryto również, że w jelicie *Hirudo medicinalis* bytuje bakteria *Aeromonas hydrophila*. Leczenie zakażeń tą bakterią polega na zastosowaniu antybiotyków – cefalosporyn III generacji, aminoglikozydów, trimetoprimu, sulfametazolu i ciprofloksacyne. *Aeromonas hydrophila* jest oporna na I generację cefalosporyn i penicylin [7]. Ocenia się, że u około 2,4–20% pacjentów po hirudoterapii pojawiają się infekcje [9].

Oprócz wyżej wymienionych działań niepożądanych odnotowano także przypadki mikroangiopatii oraz ostrego uszkodzenia nerek [39]. Odnotowano także przypadki uczuleń na wydzielinę ślinową pijawek.

### Przeciwwskazania do stosowania hirudoterapii

Ograniczenia stosowania hirudoterapii dzielimy na bezwzględne i względne. Hirudoterapia jest bezwzględnie przeciwwskazana w następujących stanach:

- u kobiet w ciąży, gdyż:
    - związki zawarte w wydzielinie mogą wywołać poronienie,
    - po hirudoterapii występują czasami działania niepożądane, np. zakażenie bakterią *Aeromonas hydrophila*, które wymagają zastosowania leków chemicznych,
  - u chorych na hemofilię lub na inne choroby krwi związane z niedoborami czynników krzepnięcia,
  - u osób z zaawansowaną anemią.
- Należy zachować ostrożność w przypadkach:
- nadżerkowego zapalenia błony śluzowej żołądka i krwawień z przewodu pokarmowego,
  - jednoczesnego stosowania antykoagulantów, kwasu acetylosalicylowego i innych niesteroidowych

leków przeciwzapalnych oraz inhibitorów agregacji płytek krwi,

- hipotonii, gdy ciśnienie jest niższe niż 80/60, gdyż może dojść do zastąpienia,
  - u pacjentów z alergią na białka, gdy w przeszłości obserwowano u nich ciężkie ataki; w wyjątkowych wypadkach, np. po replantacji można zastosować hirudoterapię u osób uczulonych, ale z jednoczesnym podawaniem leków przeciwhistaminowych.
- Nie zaleca się również przeprowadzania zabiegu przystawiania pijawek:
- u kobiet podczas trwania miesiączki,
  - u pacjentów z wysoką temperaturą, aktywną gruźlicą lub zarażonych wirusem HIV,
  - u pacjentów z ogólnym osłabieniem,
  - u osób chorych psychicznie,
  - u dzieci poniżej 10 roku życia; wyjątek stanowią przypadki po replantacji [5].

### Podsumowanie

Hirudoterapia nie jest terapią skuteczną we wszystkich chorobach, ale może być brana pod uwagę jako skuteczna metoda w walce o zdrowie i życie ludzkie. Rezultaty hirudoterapii zależą od wieku pacjenta i zaawansowania choroby.

Hirudoterapia w wielu krajach, m.in. w Stanach Zjednoczonych, Anglii, Niemczech, Rosji, jest traktowana jako przyjęta metoda leczenia stosowana przez lekarzy. W świetle polskiego prawa ten sposób leczenia jest niekonwencjonalny.

Otrzymano: 2009.02.09 · Zaakceptowano: 2009.03.12

### Piśmiennictwo

1. Rados C.: Beyond bleeding: FDA gives leeches a medicinal makeover. FDA Consumer magazine. 2004, Sep-Oct.
2. Hyson J.M.: Leech therapy: a history. J Hist Dent. Mar, 2005, 53 (1), 25-27.
3. Munshi Y., Ara I., Rafique H., Ahmad Z.: Leeching in the history-a review. Pak J. Biol. Sci. 2008, Jul, 1, 11(13), 1650-1653.
4. Dynowski Z.F.: Podstawy hirudoterapii. 2007.
5. Adamiak D.: Na odcięty palec i ból głowy. Zdrowy styl. 2007, listopad-grudzień, 51, 28-29.
6. Jura Cz.: Bezkręgowce: Podstawy morfologii funkcjonalnej, systematyki i filogenezy. 2004, PWN, Warszawa.
7. Kose A., Zenqin S., Kose B. i wsp.: Leech bites: massive bleeding, coagulation profile disorders, and severe anemia. Am. J. Emerg. Med. 2008, Nov, 26(9), 1067, e 3-6.
8. Dunwiddie C., Thornberry N.A., Bul H.G. i wsp.: Antistasin, a leech-derived inhibitor of factor Xa. Kinetic analysis of enzyme inhibition and identification of the reactive site. J. Biol. Chem. 1989, Vol. 264, Issue 28, 16694-16699, Oct.
9. Knobloch K., Gohritz A., Busch K. i wsp.: *Hirudo medicinalis* – leech applications in plastic and reconstructive microsurgery – a literature review. Handchir. Mikrochir. Plast. Chir. 2007, Apr, 39 (2), 103-107.
10. Eldor A., Orevi M., Rigbi M.: The role of the leech in medical therapeutics. Blood Rev. 1996, Dec, 10 (4), 201-209.
11. Gronwald W., Bomke J., Maurer T. i wsp.: Structure of the leech protein saratin and characterization of its binding to collagen. J. Mol. Biol. 2008, Sep 12, 381 (4), 913-927.
12. Baskova I.P., Zavalova L.L.: Polyfunctionality of destabilase, a lysozyme from a medicinal leech. Bioorg. Khim. 2008, May-Jun, 34 (3), 337-343.

13. Chalisova N.I., Baskova I.P., Zavalova L.L. i wsp.: Neurite-stimulating effect of *Hirudo medicinalis* salivary gland secreting factors in organotypic culture of the dorsal root ganglia. *Ross. Fiziol. Im. I. M. Sechenova*. 2001, Jun, 87 (6), 815-820.
14. Chalisova N.I., Baskova L.P., Zavalova L.L. i wsp.: The neurite-stimulating influence of components of medicinal leech salivary gland secretions in organotypic culture of spinal ganglia. *Neuroscience and behavioral physiology*. 2003, 33, 1, 85-88, 2003.
15. Budzynski A.Z.: Interaction of hementin with fibrinogen and fibrin, *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1991, Feb, 2 (1), 149-152.
16. Chudzinski-Tavassi A.M., Kelen E.M., de Paula Rosa A.P. i wsp.: Fibrinogenolytic properties of purified hementerin, a metalloproteinase from the leech *Haementeria depressa*. *Thromb. Haemost.* 1998, Jul, 80 (1), 155-160. – 17. Nikonov G.I., Titova E.A., Seleznev K.G.: A stable prostacyclin-like substance produced by the medicinal leech *Hirudo medicinalis*. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 1999, Aug, 58 (1), 1-7.
18. Baskova I.P., Iusupova G.I., Nikonov G.I.: Lipase and cholesterol-esterase activity in the salivary gland secretions of the medicinal leech *Hirudo medicinalis*. *Biokhimiia*. 1984, Apr, 49 (4), 676-678.
19. Sviridkina L.P., Borovaia E.P., Makhneva A.V.: Hirudotherapy in combined sanatorium-spa treatment of patients with coronary heart disease. *Vopr Kurortol. Fizioter. Leech. Fiz. Kult.* 2008, May-Jun, (3), 12-15.
20. Baskova I.P., Zavalova L.: Proteinase inhibitors from the medicinal leech *Hirudo medicinalis*. *Biochemistry (Moscow)*. 2001, 66, 7, 703-714 (12).
21. Salgueiro S., Potts S., Mcllorm E.A. i wsp.: A protein from the salivary glands of the giant Amazon leech with high sequence homology to a nicotinic acetylcholine receptor subunit. *Z. Naturforsch. [C]*. 1999, Nov, 54 (11), 963-71.
22. Paruzel M.: *Gazeta Wyborcza*, Wrocław, 07.10.2007.
23. Laufer A.S., Siddall M.E., Graf J.: Characterization of the digestive tract microbiota of *Hirudo orientalis*, a European medicinal leech. *Appl. Environ. Microbiol.* 2008, Oct, 74 (19), 6151-6154.
24. Hovinqh P., Linker A.: Hyaluronidase activity in leeches (*Hirudinea*). *Comp. Biochem. Physiol. B. Biochem. Mol. Biol.* 1999, Nov, 124 (3), 319-326.
25. Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H.K., Schäfer-Korting M.: *Farmakologia i toksykologia*. 2004. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław, Wydanie I polskie pod redakcją Andrzeja Dąnsza., str. 526.
26. Markwardt F., Hauptmann J., Nowak G. i wsp.: Pharmacological studies on the antithrombotic action of hirudin in experimental animals. *Thromb Haemost.* 1982, Jun 28, 47 (3), 226-229.
27. Baskova I.P., Zavaalova L., Berezhnov S. i wsp.: Inhibition of induced and spontaneous platelet aggregation by destabilase from medicinal leech. *Platelets*. 2000, Mar, 11 (2), 83-86.
28. Krejci K., Fritz H.: Structural homology of a trypsin-plasmin inhibitor from leeches (bdelin B-3) with secretory trypsin inhibitors from mammals. *FEBS Lett.* 1976, Apr 15, 64 (1), 152-155.
29. Komiyama T., VanderLugt B., Fugère M. i wsp.: Optimization of protease-inhibitor interactions by randomizing adventitious contacts. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003, Jul, 8, 100 (14), 8205-8210.
30. Baici A., Seemüller U.: Kinetics of the inhibition of human leucocyte elastase by eglin from the leech *Hirudo medicinalis*. *Biochem J.* 1984, Mar 15, 218 (3), 829-833.
31. Cheng S.P., Liu J.L., Yuan J.: Study of the effect of leeching on plasma endothelin and soluble interleukin-2 receptor in patients with systemic lupus erythematosus. *Chin. J. Integr. Med.* 2005, Mar, 11 (1), 65-68.
32. Andereya S., Stanzel S., Maus U. i wsp.: Assessment of leech therapy for knee osteoarthritis: a randomized study. *Acta Orthop.* 2008, Apr, 79 (2), 235-243.
33. Michalsen A., Lütke R., Cesur O. i wsp.: Effectiveness of leech therapy in women with symptomatic arthrosis of the first carpometacarpal joint: a randomized controlled trial. *Pain*. 2008, Jul 15, 137 (2), 452-459.
34. Dippenaar R., Smith J., Goussard P. i wsp.: Meningococcal *purpura fulminans* treated with medicinal leeches. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2006, Sep, 7 (5), 476-478.
35. Gasic G.J., Viner E.D., Budzynski A.Z. i wsp.: Inhibition of lung tumor colonization by leech salivary gland extracts from *Haementeria ghilianii*. *Cancer Res.* 1983 Apr, 43 (4), 1633-1635. – 36. Abal'masov D.V., Pozharitskaia M.M., Starosel'tseva L.K. i wsp.: Study of free-radical processes and antioxidant defense parameters during hirudotherapy of patients with diseases of salivary glands. *Stomatologiya (Mosk)*. 2004, 83 (1), 27-29.
37. Kumar N., Mohindra R., Mohan B. i wsp.: Gastrointestinal bleed after leeching in a patient on aspirin therapy. *Indian J. Gastroenterol.* 2005, Jul-Aug, 24 (4), 170.
38. Ahmad R., Baharuddin K.A., Aidin H., Mohidin M.A. i wsp.: An unusual case of urethral hiriduniasis. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*. 2008, Mar, 39 (2), 319-323.
39. Etemadi, Ardalan, Motavali, Tubus, Shoja.: Thrombotic micropathy as a complication of medicinal leech therapy. *Southern medical journal*. 2008, Jul, 9 PMID: 18622333.

W spisie treści numeru 3/2009 Farmacji Polskiej błędnie podano nazwisko autorki pracy *Bezpieczeństwo stosowania antybiotyków b-laktamowych w ciąży* (str. 209–213). Autorami tekstu są Edyta Szatek, Hanna Tomczak i Edmund Grześkowiak, a nie, jak podano w spisie treści, Katarzyna Antoniak.

W pracy Jacka Achrem-Achremowicza, Karoliny Grabowskiej i Marka Ellnaina *Budowa, występowanie oraz aktywność farmakologiczna glikoglicerolipidów* (numer 3/2009, str. 184–191) zamieniono miejscami ryciny 2 i 3. Estolid monogalaktozylodiacylglicerolu przedstawia rycina 3, natomiast na rycinie 2 znalazł się wzór GOPO – przykładu digalaktozylodiacylglicerolu (DGDG).

Przepraszamy Autorów i Czytelników za powyższe błędy.