



## Praca poglądowa

### Alkohole polihydroksylowe w ratownictwie medycznym

Jakub Piotr Tomalik

Prof. zw. dr hab. Jolanta Obniska

#### INFORMACJE O ARTYKULE:

##### Historia:

Data akceptacji Promotora:

Data recenzji:

Data publikacji:

##### Słowa kluczowe:

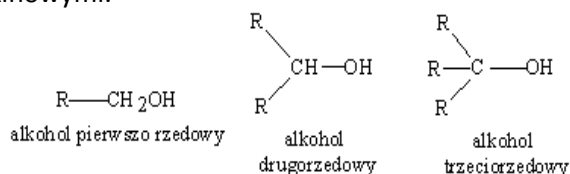
alkohole polihydroksylowe, gliceryna, glukoza, mannitol, medycyna ratunkowa, nitrogliceryna, ratownictwo medyczne

#### STRESZCZENIE:

Alkohole polihydroksylowe są to związki organiczne charakteryzujące się obecnością grupy hydroksylowej. Znalazły one zastosowanie w medycynie ratunkowej na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2016r. w sprawie medycznych czynności ratunkowych i świadczeń zdrowotnych innych niż medyczne czynności ratunkowe, które mogą być udzielane przez ratownika medycznego (Dz.U. 2016, poz 678). Możemy wyróżnić trzy leki z tej grupy: nitrogliceryna (jako pochodna gliceryny), mannitol oraz glukoza. Leki te znalazły zastosowanie w różnych stanach zagrożenia życia np. ostre zespoły wieńcowe, stany podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego czy hipoglikemia.

## 1. Wstęp

Alkohole są to organiczne związki chemiczne charakteryzujące się obecnością grupy hydroksylowej (OH). Alkohole powszechnie uważane są za pochodne wody, gdzie jeden z atomów wodoru zastąpiono grupą R-OH. Dzielą się one ze względu na rzędowość, rodzaj łańcucha alkinowego oraz ilość grup hydroksylowych (-OH). Rzędowość jest uzależniona od tego, czy atom węgla, przy którym znajduje się grupa hydroksylowa jest połączony z jedną, dwiema lub trzema grupami alkinowymi.<sup>1</sup>



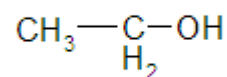
ryc. 1. Podział alkoholi ze względu na rzędowość<sup>14</sup>

Jedną z głównych cech alkoholi jest ich bardzo wysoka temperatura wrzenia w stosunku do temperatury wrzenia węglowodorów o podobnej masie atomowej, spowodowane jest to tworzącymi się wiązaniami wodorowymi podobnie jak w cząsteczkach wody (H<sub>2</sub>O).

Alkohole w zależności od podstawników wykazują

właściwości słabo zasadowe i słabo kwasowe. W rozcieńczonym roztworze wodnym ulegają dysocjacji. Jednakże bardzo dobrze reagują z litowcami oraz mocnymi zasadami (np. wodorek sodu NaH).<sup>2</sup>

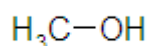
Alkohole są stosowane w wielu dziedzinach przemysłu, ale największe zastosowanie znalazły w przemyśle farmaceutycznym a jednym z najpowszechniejszych alkoholi tam stosowanych jest etanol – rozpuszczalnik wprowadzony w wielu reakcjach chemicznych.



ryc. 2. Wzór strukturalny etanolu

Duże znaczenie w przemyśle posiada również metanol, który jest jedynie wykorzystywany w innych działach przemysłu jako rozpuszczalnik. Należy jednak podkreślić, że w przeciwieństwie do etanolu, który jest tak że wykorzystywany w przemyśle spożywczym

metanol już w bardzo niskich dawkach powoduje poważne uszkodzenia wzroku a w większych ilościach – śmierć (szacuje się, że około 6 miliardów litrów metanolu produkowane jest rocznie w USA).<sup>2</sup>



ryc. 3. Wzór strukturalny metanolu

## 2. Metody otrzymywania alkoholi

Alkohole można otrzymać w szeregu reakcji takich jak:

- Hydracja alkenów
- Hydroksylowaniu alkenu (w przypadku 1,2-Dioli)
- Redukcja związków karbonylowych (np. z ketonu lub butanolu)
- Redukcja kwasów karboksylowych i estrów (np. z kwasu oleinowego, pent-2-enian metylu)
- Addycja związków Grignarda do związków karbonylowych<sup>2</sup>

Należy podkreślić, że metanol i etanol na skalę przemysłową otrzymuje się – metanol w wyniku suchej destylacji drewna, natomiast otrzymywanie alkoholu etylowego polega na procesie fermentacji alkoholowej glukozy przy obecności enzymów.

## 3. Alkohole polihydroksylowe

Alkohole polihydroksylowe jak sama nazwa wskazuje mają w swej budowie kilka grup hydroksylowych. W zależności od ilości tych grup dzielić je można na diole, triole itd.

Wśród alkoholi wielowodorotlenowych wyróżnia się cukry (cukrole) zawierające 6 lub 5 atomów węgla i przy każdym z nich cztery w przypadku pentoz a pięć w przypadku heksoz grup hydroksylowych.

Cukry są określane jako węglowodany posiadające w swojej budowie szereg grup hydroksylowych oraz grupę karbonylową (ketony) lub aldehydową (aldozy). Określa się je tak że jako polihydroaldehydy lub polihydroketony.

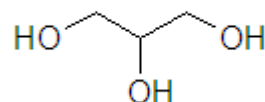
## 4. Dostępność alkoholi wielowodorowych w ratownictwie medycznym

Alkohole polihydroksylowe mają duże zastosowanie w medycynie. W dniu 12 maja 2016 roku w życie weszło Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2016r. w sprawie medycznych czynności ratunkowych i świadczeń zdrowotnych innych niż medyczne czynności ratunkowe, które mogą być udzielane przez ratownika medycznego (Dz.U. 2016, poz 678), według, którego ratownik w swoim zawodzie ma dostęp do trzech alkoholi (nie licząc

alkoholu etylowego, który stosowany jest jako środek dezynfekujący). Do tych trzech alkoholi należą: gliceryna, mannitol i glukoza. Ponad to ratownik może stosować pochodną gliceryny (ester) jaką jest nitrogliceryna (triazotan glicerolu).

## 5. Gliceryna

Gliceryna została odkryta przez Carla Scheele w 1783 roku a jej wzór chemiczny został opracowany przez Théophile-Jules Pelouze w roku 1836. Jest to ciecz bezbarwna, rozpuszczalna w wodzie o dużej rozpiętości pH (5,5-8) w związku z tym wykazuje słabe działanie drażniące.<sup>3</sup>

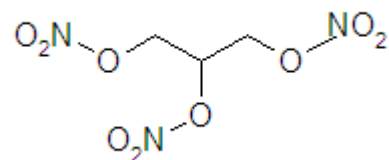


ryc. 4. Wzór strukturalny gliceryny

Gliceryna znalazła swoje zastosowanie w wielu dziedzinach przemysłu takich jak:

- kosmetologia, w której jest jednym z najczęściej stosowanych składników o właściwościach nawilżających i jednym z najstężniejszych hydrofilnych składników nawilżających. Szybko chłonie wodę oraz pomaga w złuszczeniu zrogowaciałego naskórka, jest wykorzystywana m.in. do produkcji mydeł i olejów<sup>4,5</sup>
- w przemyśle farmaceutycznym stosowana jest jako rozpuszczalnik w wielu procesach chemicznych mających na celu otrzymywanie różnych produktów leczniczych. Stanowi ona również substrat w procesie otrzymywania nitrogliceryny.

Nitrogliceryna (triazotan glicerolu) jest pozyskiwana przy reakcji estryfikacji alkoholu trójwodorotlenowego, jakim jest gliceryna, kwasem azotowym. Pozwala to na wprowadzenie atomu wodoru grupy nitrowej (-NO<sub>2</sub>).<sup>1</sup>



ryc. 5. Wzór strukturalny nitrogliceryny

Nitrogliceryna jest cieczą trwałą w roztworach olejowych, łatwo jest wchłaniana przez błony i skórę. Należy jednak pamiętać, że podczas wstrząsów i w przypadku wysokiej temperatury może dojść do samoistnej eksplozji tego związku.<sup>6</sup>

Nitrogliceryna ma działanie rozkurczające mięśni gładkich naczyń, wpływa również na lepsze ukrwienie serca oraz zmniejsza jego zapotrzebowanie na tlen. Jej główne zastosowanie to ostre napady duszniczy bolesnej w leczeniu choroby wieńcowej.

Działanie rozkurczające wynika z faktu iż w trakcie przemian metabolicznych uwalnia się tlenek azotu, który wnika do wnętrza komórki mięśnia gładkiego, tam jest poddawana redukcji tlenu azotu (NO). Ten łączy się z grupami sulfhydrylowymi tworząc S-nitrozotiol. Jest on następnie przekształcany do guanozyno-5-monofosforanu (GMP).<sup>7</sup>

## 6. Nitrogliceryna w medycynie

Nitrogliceryna została odkryta przez Ascanio Sobrero, który 1832 roku dokonał pierwszej syntezy tego związku. W tamtych czasach była ona wykorzystywana jako lek na bóle głowy, zębów oraz nerwobóle. W latach późniejszych zaprzestano jej stosowania i dopiero sir Thomas Lauderow Bruntonow wykorzystał ją w leczeniu duszniczy bolesnej przeprowadzając ten „eksperyment” na sobie, gdyż cierpiał na przewlekły stan tej jednostki chorobowej.<sup>8</sup>

Triazotan gliceryny jest zaliczany do grupy azotanów organicznych, czyli estrów wieloalkoholi w połączeniu z kwasem azotowym. Leki z tej grupy działają rozkurczowo na mięśnie gładkie naczyń żylnych, wzmacniają ukrwienie mięśnia sercowego i zmniejszają jego zapotrzebowanie na tlen. Należą tutaj takie leki jak tetraazotan pentaerytrytolu, diazotan izosorbitu oraz monoazotan izosorbitu.

Nie w każdym przypadku jest wskazane stosowanie nitrogliceryny. Należy wykluczyć jej stosowanie u chorych z niedociśnieniem, gdy skurczowe ciśnienie krwi ma wartość mniejszą niż 90 mmHg (przede wszystkim, gdy choremu towarzyszy bradykardia, zawał ściany dolnej lub jego podejrzenie). Również niezalecana jest podaż nitrogliceryny, gdy w ciągu ostatnich 48 godzin chory był leczony inhibitorami 5'-fosfodiesterazy czyli lekami wazoaktywnymi, stosowanych między innymi przy zaburzeniach erekcji.<sup>9</sup>

Jako lek rozszerzający naczynia, nitrogliceryna znalazła również zastosowanie w ratownictwie medycznym. Swoją skuteczność wykazuje w obrzęku płuc, dożylnie 0,25 µg/kg mc./min lub 400 µg co 5 minut podjęzykowo do maksymalnej dawki 2,5 mg, stosowana do momentu obniżenia ciśnienia krwi.<sup>7</sup>

Według Wytycznych Europejskiej Rady Resuscytacji z roku 2015 nitrogliceryna znajduje zastosowanie w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych: „[...] jest skutecznym lekiem stosowanym do uśmierzania bólu niedokrwiennego i ma korzystny hemodynamiczny profil działania, jak rozszerzanie żylnych naczyń pojemnościowych, rozkurczanie tętnic wieńcowych i, w mniejszym stopniu tętnic obwodowych.”.

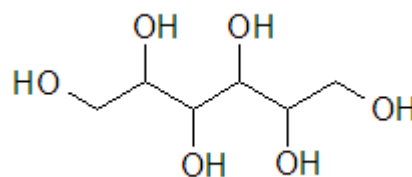
Nitrogliceryna odgrywa ważną rolę w jednym z ostrych zespołów wieńcowych – dławicy piersiowej niestabilnej. Obniża obciążenie serca oraz rozszerza tętnice wieńcowe. Zalecaną metodą podania nitrogliceryny jest podaż podjęzykowa w dawce 400 µg.

Należy pamiętać, że pacjenci, którzy nigdy nie stosowali nitrogliceryny mogą bardzo silnie na nią zareagować. W tym przypadku zaleca się mniejsze dawki (200 do 300 µg). Dożylnie podanie nitrogliceryny można rozważyć, gdy ból ciągle się utrzymuje. Gdy bóle dławicowe ustąpią wdrażane są preparaty naskórne.<sup>10</sup>

Stosowanie nitrogliceryny ma bardzo wiele przeciwwskazań m.in.: ostra hipotensja, hipowolemia, zawał ściany dolnej mięśnia sercowego, niedokrwienie prawej komory, tamponada osierdzia, świeży uraz czaszkowo-mózgowy oraz ciężka niewydolność nerek i wątroby.<sup>11</sup>

## 7. Mannitol

Mannitol jest to dobrze rozpuszczalny, bezzapachowy związek krystaliczny o białym zabarwieniu.<sup>12</sup> Lek ten przypisywany jest do grupy leków moczopędnych o działaniu osmotycznym. Podany dożylnie zostaje w przestrzeni zewnątrzkomórkowej i następnie sprawia, że płyn znajdujący się wewnątrz komórki przemieszcza się do płynu śródmiąższowego i osocza.<sup>11</sup>



ryc. 6. Wzór strukturalny mannitolu

W niskich temperaturach ulega krystalizacji, następnie po ogrzaniu do 50°C wraca do swojej płynnej formy. Może być stosowany w roztworach 5% wyłącznie dożylnie jednakże z powodu agregacji płytek nie może być mieszany z preparatami do przetaczania krwi. Mannitol nie ulega metabolizmowi wątrobowemu i nie ulega wchłanianiu w nerkach w związku, z czym w całości wydalany jest z moczem.<sup>12</sup>

Do działań nieporządanych mogących wystąpić po stosowaniu mannitolu należą między innymi: suchość w jamie ustnej, bóle głowy, drgawki, martwica skóry oraz zakrzepica.<sup>11</sup>

Przeciwwskazaniem bezwzględny do podania mannitolu będą: bezmocz, obrzęk płuc, czynne krwawienie wewnątrzczaszkowe, ciężkie odwodnienie, uszkodzenia nerek oraz niewydolność lub zastój płucny.<sup>11</sup>

Mannitol jest izomerem sorbitolu a otrzymywany jest przez redukcję monnozy lub fruktozy.

## 8. Stosowanie mannitolu w medycynie ratunkowej

Mannitol głównie jest podawany, jako lek moczopędny oraz obniżający ciśnienie wewnątrzczaszkowe. W zależności od stosowanej dawki zwiększa objętość osocza i zmniejsza opór naczyniowy. Znajduje też zastosowanie w zatruciach barbituranami i narkotykami.<sup>12</sup>

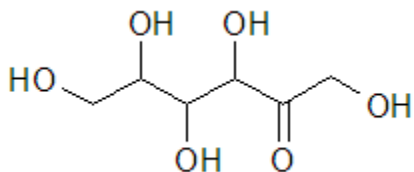
W leczeniu obrzęku mózgu mannitol podawany jest w dawce 1,5-2 g/kg mc./30 minut w roztworze 20%.<sup>11</sup> Zwiększanie ciśnienia śródczaszkowego może spowodować zatrzymanie układu krążenia oraz układu oddechowego, co jest spowodowane uciskiem pnia mózgu.

W niewydolności nerek przed podaniem odpowiedniej dawki mannitolu zalecana jest dawka testowa, która wynosi 0,2 g/kg mc. w ciągu 3-5 minut. Następnie skąpomocz (oliguria) leczony jest dużymi dawkami roztworu 20%, podawanym w dawce: 100 g/dobę<sup>11</sup> we wlewie ciągłym. Po takim dawkowaniu u chorego zwiększa się diureza wywołana przez mannitol na drodze osmotycznej.<sup>12</sup>

Natomiast w przypadku zatruc dawka mannitolu jest dobierana w zależności od stanu pacjenta. Zwyczajowo stosuje się dawkę 100 g/dobę określaną indywidualnie na podstawie masy chorego, stanu jego zdrowia oraz diurezy w normie.<sup>11</sup>

## 9. Glukoza

Glukoza to biały, drobny proszek o słodkim smaku. Nie posiadającym żadnego zapachu. Bardzo dobrze rozpuszcza się w ciepłej wodzie, nieco trudniej w wodzie zimnej. Jest związkiem szybko metabolizowanym. W organizmie ulega bardzo szybko metabolizmowi a jej rola to głównie wpływ na serce, nerwy i mięśnie poprzecznie prążkowane, dla których to stanowi ważny materiał energetyczny.<sup>13</sup>



ryc. 7. Wzór strukturalny glukozy

Dla organizmu glukoza jest naturalnym źródłem energii (jej 1 gram dostarcza 4 kcal energii). Jest ona niezbędna w utrzymaniu homeostazy organizmu przez prawidłowe stężenie cukru we krwi. Aby uzyskać energię z glukozy musi ona zostać rozłożona w procesie glikolizy do pirogronianu lub mleczanu.<sup>11</sup>

Swoistą odtrutką w przypadkach przedawkowania glukozy jest insulina, hormon polipeptydowy wytwarzany w trzustce. Naturalnym bodźcem powodującym wyrzut insuliny jest wzrost stężenia glukozy.

## 10. Glukoza w medycynie ratunkowej

W medycynie stosuje się głównie 5% izotoniczne roztwory glukozy. Traktuje się je, jako wlew nieaktywnie osmotycznej wody, ponieważ w takim stężeniu bardzo szybko ulega utlenieniu i odkłada się w tkankach jako glikogen.<sup>13</sup> Stosowanie 5% roztworów glukozy znalazło zastosowanie w hipoglikemii, podczas stanu niedoboru węglowodanów, odwodnienia hiperosmotycznego i izosmotycznego oraz do rozcieńczania leków.<sup>11</sup>

Roztwory hipertoniczne - 20% powodują obniżanie ciśnienia śródczaszkowego oraz zwiększają krzepliwość krwi.<sup>13</sup> Zastosowanie glukozy w roztworze 20% jest identyczne jak w przypadku roztworu 5% z wyjątkiem wskazań do rozcieńczania leków. Dodatkowo można ją stosować w objawowym leczeniu stanów zwiększonego ciśnienia śródczaszkowego.

Maksymalna dawka glukozy dla dorosłego wynosi 0,5 g/kg mc./godzinę oraz 6 g/ kg mc./dobę.<sup>11</sup>

Przeciwwskazaniami do stosowania glukozy są: hiperglikemia, hipokaliemia, kwasica metaboliczna, nietolerancja glukozy i galaktozy, przewodnieniem lub odwodnienie hipotoniczne.

Należy pamiętać aby roztwory powyżej 15% były podawane do naczyń centralnych. Wyjątek stanowią tylko stany zagrożenia życia, w których podaje się ją w powolnym wlewie dożylnym aby nie dopuścić do obrzęków na obwodzie oraz obrzęku płuc.<sup>11</sup>

Roztworów glukozy nie należy łączyć z amiofiliną, barbituranami, hydrokortyzonem, witaminą B<sub>12</sub>.<sup>11</sup>

## 11. Podsumowanie

Alkohole polihydroksylowe znalazły zastosowanie w wielu dziedzinach przemysłu i są powszechnie stosowane. Użycie tych związków jest niewątpliwie ważym działaniem w ratownictwie medycznym. Leki z tej grupy znalazły zastosowanie w nagłych stanach zagrożeniach życia takich jak: ostre zespoły wieńcowe, urazy mózgowo-czaszkowe, hipoglikemia. Stosowanie tych leków przez ratownika medycznego wymaga dużej wiedzy merytorycznej, gdyż każdy z nich posiada wiele przeciwwskazań. Ważnym jest aby zrozumieć profil działania leku w organizmie człowieka aby odpowiednio go zastosować. Każda z substancji ulega różnym reakcją czy też ma inny czas półtrwania i powoduje różne skutki pożądane jak i te uboczne.

## 12. Piśmiennictwo

1. L. E. Craine, D. J. Hart, C. M. Hadad, H. Heart, Organic chemistry. A short course, 12th edition, wyd. Houghton Mifflin Company, Boston 2007
2. J. McMurry, Chemia organiczna część 3, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2007
3. Karta charakterystyki, wyrób: Glycerin, Sigma-Aldrich Sp.z o.o., nr CAS: 56-81-5, wersja 5.3 z dnia 20.06.2014
4. M. Noszczyk (red.), Kosmetologia pielęgnacyjna I lekarska, Warszawa 2010-2012, Wydawnictwo Lekarskie PZWL

5. Z. Sarbak, B. Jachymska-Sarbak, A. Sarbak, Chemia w kosmetyce i kosmetologii, Poznań 2013, MedPharm Polska
6. A. Zejc, M. Gorczyca (red.) Chemia leków, podręcznik dla studentów farmacji i farmaceutów, Warszawa 1998, 2002, 2008, Wydawnictwo Lekarskie PZWL
7. G. Rajtar-Cynke, Farmakologia, Warszawa 2015, Wydawnictwo Lekarskie PZWL
8. G. I. Brown, Historia materiałów wybuchowych, Warszawa 2001, wyd. Książka i Wiedza
9. J. Anders (red.), Wytyczne resuscytacji, Kraków 2015, Polska Rada Resuscytacji
10. J. Jakubaszko (red.), Medycyna ratunkowa, Wrocław 2009, wyd. Elsevier Urban & Partner
11. J. Kleszczyński, M. Zawadzki (red.), Leki w ratownictwie medycznym, Warszawa 2015, Wydawnictwo Lekarskie PZWL
12. W. Janiec (red.), Farmakodynamika, podręcznik dla studentów farmakologii, Warszawa 2008, Wydawnictwo Lekarskie PZWL
13. W. Janiec, J. Krupińska (red.), Farmakodynamika, podręcznik dla studentów farmacji, Warszawa 2005, Wydawnictwo Lekarskie PZWL
14. Ryc. 1. Podział alkoholi ze względu na rzędowość, <http://www.mspatty.republika.pl/alkohole.html>

## *Polyhydric alcohols used in emergency medical services*

### **ABSTRACT:**

Polyhydroxy alcohols are organic compounds characterized by the presence of a hydroxyl group. They have been used in emergency medicine under the Regulation of the Minister of Health of 20 April 2016. On medical emergency services and health services other than medical emergency services which may be provided by a paramedic (OJ 2016, item 678). We can distinguish three drugs in this group: nitroglycerin (as a derivative of glycerol), mannitol and glucose. These drugs have been used in a variety of life-threatening conditions, such as acute coronary syndromes, intracranial pressure or hypoglycaemia.