

Zgodovina uporabe anorganskih arzenovih spojin v terapiji

History of use of inorganic arsenic compounds in therapy

Aleš Obreza

Povzetek: Anorganske arzenove spojine spremljajo človeka od najstarejših časov. Nekoč so predstavljale najpogostejše uporabljene strupe, po drugi strani pa so bile tisočletja nepogrešljive v terapiji. Prve resnejše študije segajo v čas grško-rimske civilizacije, ko jih je Hipokrat priporočil za zdravljenje rakavih obolenj. Zasledimo jih tudi v delih njegovih naslednikov Dioskorida, Plinija starejšega in Galena. Antično znanje se je ohranilo s pomočjo Arabcev in se preko njih počasi vrnilo v srednjeveško Evropo. Paracelsus predstavlja začetek nove dobe v zdravljenju infekcijskih bolezni z uporabo arzenovih spojin, ki je v prejšnjem stoletju privedla do odkritja neosalvarzana. Thomas Fowler je konec 18. stoletja rešil še problem slabe vodotopnosti arzenovega(III) oksida in s tem sprožil zlato dobo arzenovih spojin, ki so jih dve stoletji uporabljali praktično za vse možne indikacije. Po krajšem zatonu se z registracijo Trisenox-a zopet vračajo na lekarniške pulte.

Ključne besede: arzen, zgodovina farmacije, terapija, Thomas Fowler

Abstract: Inorganic arsenic compounds have been the companions of our species from the dawn of the history. They were the most commonly used poisons, but also indispensable in the therapy through millennia. First serious studies date to the Greco-Roman civilization, when Hippocrates suggested their use in the therapy of malignant diseases. They are also mentioned in the works of his successors Dioscoridus, Pliny the Elder and Galenus. The antique knowledge was collected and edited by Arabs and slowly returned to the medieval Europe. Paracelsus marked the beginning of a new era in the therapy of infectious diseases with arsenic compounds, a path that led to the discovery of neosalvarsan in the previous century. At the end of the 18th century Thomas Fowler successfully solved the problem of low water solubility of arsenic(III) oxide and triggered the golden age of arsenic compounds in the medicine. During next two centuries they were used for practically all indications. After short decline they returned to the pharmacies again due to the approval of Trisenox.

Keywords: arsenic, history of pharmacy, therapy, Thomas Fowler

1 Uvod

»Če bi bil sprejet zakon, ki bi zdravnikom dovoljeval uporabo le dveh zdravil, bi izbral arzen in opij. Z njima lahko ozdravimo več bolezni, kot s katerima koli drugima zdraviloma v farmakopeji«, je leta 1883 v Luisiani, ZDA, zapisal dr. I. L. Crawcour (1). Citat kaže na izjemen pomen, ki so ga imele arzenove spojine v terapiji tistega časa, in je hkrati odsev njihove večtisočletne uporabe na najrazličnejših področjih. Z njimi so se poleg zdravnikov in lekarnarjev srečevali tudi izdelovalci barvil, steklarskih izdelkov, alkimisti, zlatarji in seveda zastrupljevalci. Beli arzenik (Arsenicum album, arzenov(III) oksid, As_2O_3) je bil najpogostejše uporabljen in najbolj priljubljen strup vse do leta 1836, ko je bil vpeljan Marshov test, s katerim lahko dokažemo sledove prisotnega arzena v trupu še nekaj let po pokopu. Zgodbe o Locusti, ki je Neronu (54-68) pomagala, da se je znebil svojih nasprotnikov, spletke na dvoru renesančnih Borgijcev in ostale zgodovinske drame predstavljajo še dandanes zanimivo branje, vendar presegajo obseg tega članka (2). Prav tako bom v prispevku le na kratko predstavil mehanizme terapevtskega in toksičnega delovanja arzenovih spojin. Rdeča nit članka je zgodovinski pregled

njihove uporabe v terapiji, ki se zanimivo ni končala z uvedbo modernih zdravilnih učinkovin v 20. stoletju. Leta 2000 je namreč FDA izdala dovoljenje za promet zdravilu Trisenox, ki vsebuje kot učinkovino arzenov(III) oksid, za zdravljenje akutne promielocitne levkemije v primerih, ko ostale učinkovine niso učinkovite. Dve leti kasneje so zdravilo registrirali tudi pri EMEA (3).

Arzen je v naravi prisoten v več kot dvesto mineralih, v glavnem so to arzenati(V), arzenati(III), sulfidi, oksidi, nekaj pa je tudi arzenidov in elementnega arzena. Najpogostejši je arzenopirit (FeAsS), ki je glavna ruda za pridobivanje arzena, poleg njega pa izkoriščamo še rumeni avripigment (As_2S_3), rdeči realgar (As_4S_4) in beli arzenolit (As_2O_3). V zemeljski skorji je v povprečju 5 ppm arzena, v površinskih sladkih vodah in morjih pa je vsebnost približno tisočkrat manjša. Dnevni vnos znaša pri odraslem človeku 20–50 $\mu\text{g}/\text{dan}$, pri čemer večino predstavljajo organoarzenove spojine, s pitno vodo pa vnesemo v organizem do 10 $\mu\text{g}/\text{dan}$ arzena (4). Farmakološko delovanje anorganskih arzenovih spojin je v glavnem posledica interakcij trivalentnega arzena s sulfhidrilnimi skupinami raznih proteinov, vendar je tudi uporaba petvalentnega arzena nevarna, saj lahko v

organizmu obliki prehajata ena v drugo. Zaradi nespecifičnega delovanja lahko zastropitev prizadene vse celice v organizmu, zato arzen štejemo med protoplazemske strupe. Znaki akutne zastropitve so bruhanje, diareja z izgubo vode in elektrolitov, krči skeletne miškulature, odpoved ledvic, hipotenzija, šok in smrt. Pri kronični zastropitvi pride do hiperpigmentacije kože, keratoze, anoreksije, poškodb jeter, anemij in perifernih nevropatij. Arzenove spojine so tudi dokazano kancerogene (zlasti kožni rak) (3).

2 Obdobje do renesanse

Najstarejše zanesljive omembe anorganskih arzenovih spojin segajo v začetek 1. tisočletja pred našim štetjem na indijski podcelini. Minerala avripigment in realgar sta omenjena v delu Sušruta-samhita, ki jo pripisujejo na pol legendarnemu indijskemu zdravilcu Sušruti (okrog 850 pr.n.š.). Celotno delo sestavlja šest poglavij, kjer so predstavljeni temelji tradicionalne, na Ajurvedi in Atharvavedi temelječe indijske medicine. V petem poglavju, namenjenemu rastlinskim in mineralnim strupom, sta opisana oba arzenova minerala, ki ju uvršča med najbolj toksične minerale in priporoča veliko previdnost pri uporabi. Toksičnosti arzenovih spojin so se zavedali tudi Kitajci, vendar so avripigment, realgar in kasneje tudi arzenov(III) oksid uporabljali za zdravljenje psoriaze in raznih infekcij, ki se izražajo tudi v spremembah na koži (gobavost, sifilis). Pri tem so se ravnali po principu, da lahko določeno toksično substanco uporabijo za zdravljenje bolezni, povzročenih z nekim drugim strupom. Dejanskih vzrokov infekcijskih bolezni stari Kitajci niso poznali, čeprav so prav oni že pred dobrimi 2000 leti uporabljali določene postopke za preprečitev širjenja okužb. Oblačila, ki so jih nosili bolniki, so nekaj časa pustili na prostem, nakar so vanje zavijali zdrave ljudi. Poleg tega so tudi kraste pacientov, obolelih za npr. črnimi kozami, strli v prah, dodali malce avripigmenta in jih nato vpihnili v nosnice zdravih ljudi. Omenjena postopka lahko štejemo za primitivni obliki vakcinacije. Sun Simiao je v 7. stoletju uporabljal arzenove spojine za zdravljenje malarije, kar je bilo skoraj tisoč let pred Paracelzom. Kitajci so bili verjetno tudi prvi, ki so arzenove spojine uporabljali za devitalizacijo zob (5, 6). Arzenove spojine so verjetno uporabljali tudi prebivalci Mezopotamije in Egipta, vendar zapisov o tem do sedaj še niso odkrili.

Za evropski prostor so bistveno pomembnejši antični avtorji, med katerimi je na prvem mestu potrebno omeniti Hipokrata (okrog 460-370 pr.n.š.), oziroma avtorje zbirke približno sedemdesetih del, ki jih uvrščamo v Corpus Hippocraticum. V delu, ki je v glavnem posvečeno celjenju ran (7), sta prvič uporabljena izraza *karkinos* in *karkinoma*, kakor so imenovali vidne spremembe tkiva, ki se širijo v zdravo tkivo podobno kot rakove klešče. V prvo skupino so uvrstili številne otekline in razjede, ki se same od sebe ne ozdravijo. V tem primeru ne gre vedno za karcinome, kot jih razumemo danes, saj so mednje prišteli tudi hemoroide. Med *karkinoma* lahko zasledimo tudi nekatera rakava obolenja, kot na primer rak na dojki, rak na maternici in kožni rak, vendar je natančna identifikacija posameznih obolenj, ki jih je Hipokrat opisal, danes zelo težavna. Arzenova minerala je v kombinacijami z drugimi zdravili rastlinskega in mineralnega izvora (teloh, brin, kačnik, svinčeve in bakrove spojine) priporočil za terapijo gnojnih ran in pri počasi napredujočih *karkinoma*. Asklepiades (okrog

125-40 pr.n.š.) ju je uporabljal tudi za zdravljenje revmatičnih obolenj (7, 8).

Najobširnejši sintezi antičnega znanja o zdravilih predstavljata deli Dioskorida (1.stoletje) »De Materia medica« (9) in Plinija starejšega (23-79) »Historia naturalis« (10). Dioskorid je bil prvi, ki je omenil hude bolečine v prebavnem traktu po peroralnem vnosu arzenovih spojin. Opisa za avripigment (Arsenikon pri Dioskuridu in Arrhenicum pri Pliniju) sta pri obeh avtorjih praktično identična, kar kaže na dejstvo, da sta verjetno uporabljala isti starejši vir, ki se do danes ni ohranil. Ločita tri vrste minerala, ki se med seboj razlikujejo po kvaliteti, kar je verjetno posledica razlik v čistoti. Najkvalitetnejši avripigment iz okolice Dardanel naj bi imel jedke lastnosti in izrazilo adstringentno delovanje. Zaradi tega sta priporočala njegovo uporabo v mazilih za depilacijo (skupaj s kalcijevim hidroksidom) in za odstranjevanje raznih kožnih izrastkov. Podoben opis in način uporabe zasledimo tudi pri Galenu (129-?), ki je bil stoletje kasneje osebni zdravnik cesarjev Marka Avrelija (161-180) in Komoda (180-192) (11). Realgar (sandaracha) je imel že v tistih časih zelo široko uporabo. Pomagal naj bi pri ugrizu steklih živali, v kombinaciji z medom naj bi zmehčal grlo in prispeval k bolj čistemu in harmoničnemu glasu, ob dodatku kadila naj bi bil odlično zdravilo za astmatike, lajšal pa naj bi tudi kašelj. Plinij ga je priporočal tudi dermalno z vinom kot sredstvo proti plešavosti in kot pomembno sestavino pripravkov za oko, morda zaradi takrat še neznanega protimikrobnega delovanja (9, 10).

Z zatonom antike so v Evropi nastopila stoletja, ko se je vse do ustanovitve salernitanske šole v 11. stoletju počasi izgubljalo tudi grško-rimsko vedenje o zdravilstvu. Za ohranjanje tradicije se lahko zahvalimo le Bizancu in kasneje Arabcem, ki so zavzeli vzhodne in južne obale Mediterana ter prodrli globoko v Francijo. Alkimist Jabir ibn Hajjan (Geber; 8. stoletje), ki se je v glavnem ukvarjal s poskusi pretvorbe neplemenitih kovin v zlato in srebro (odkritje zlatotopke), je s sublimacijo avripigmenta z morsko soljo pripravil čisti arzenov(III) oksid, ki so ga v Evropi poimenovali Arsenicum album. Medtem ko se je Geber usmeril v glavnem v alkimijo, je bil al-Razi (Rhazes; okrog 865-925) vodja bolnišnice v Bagdadu. Ohranil se je njegov predpis za pripravo kapljic za oči z antiseptičnim delovanjem, ki vsebujejo dram (1 dram ustreza 3.888 g) avripigmenta in po dva drama mire, žafrana in kadila, znanega pod imenom *Olibanum*. Sledil mu je Ali ibn Sina (Avicenna; 980-1036), ki so ga zaradi obširnega dela Kanon medicine poimenovali tudi kralj zdravnikov. V 49. poglavju druge knjige omenja tri takrat znane anorganske arzenove spojine in jih poimenuje po barvi ali po njihovem nahajališču: beli arzenik, kraljevski rumeni pigment in prašek iz rudnika (arab. *rahj al ghar*). Njihova uporaba je pri njem identična kot pri antičnih avtorjih (12) in so jo preko pripadnikov salernitanske šole prenesli v evropski visoki srednji vek.

Arzenove spojine v Evropi tistega časa niso dosegle takšne priljubljenosti kot med Arabci, čeprav je v 15. stoletju Saladinus Asculanus uvrstil beli arzenik med snovi, ki naj bodo vedno na zalogo v lekarni. Medtem ko sta avripigment in realgar izgubila svoj pomen, se je uporaba arzenovega(III) oksida v kriminalne namene tako razširila, da je postal poklic preskuševalca hrane na srednjeveških in renesančnih dvorih eden izmed najbolj iskanih in hkrati najbolj tveganih. Uporabo v farmaciji so v glavnem omejili na terapijo infekcijskih bolezni, razširila pa se je zlasti po domnevnih uspehih Guy de Chauliaca v 14. stoletju. Osebni zdravnik avignonskih papežev je

uporabljal beli arzenik v času epidemije bubonske kuge (1347-1350), vendar je bila za njegove uspehe verjetno zaslužnejša karantena, s katero so bili najvišji predstavniki cerkve ločeni od avignonskega meščanstva, ki je zaradi epidemije močno trpelo. Kljub temu se je novica o peroralni uporabi belega arzenika razširila zlasti po današnji Franciji in Italiji, ljudje pa so ga v času epidemij začeli nositi okrog vratu kot amulet. Učinkovina svoje vloge v terapiji kuge ni opravila, vendar pa je dolgoročno vendarle prispevala k zmanjšanju pogostosti in jakosti epidemij. Z arzenovimi spojinami so namreč zastupljali podgane, ki so znani prenašalci pri bubonski kugi, in zmanjšali njihovo število. Omenjeni dejavnik je poleg napredka na področju higiene in večje splošne odpornosti evropskega prebivalstva bistveno vplival na to, da so odslej epidemije prizadele le bolj ali manj omejena področja stare celine, zmanjšala pa se je tudi smrtnost (11, 13).

3 Od renesanse do razsvetljenstva

Preporod znanosti in umetnosti v Evropi ob koncu 15. in v 16. stoletju sovпада tudi z dobo velikih geografskih odkritij, ki so omogočila stike z do tedaj neznanimi civilizacijami. Iz novih dežel so prihajale eksotične dobrine, med njimi tudi zdravilne rastline, ki so v naslednjih stoletjih pomembno vplivale na razvoj farmacije. Negativna plat odkritij pa je bil v prvi vrsti prenos bolezni, ki so zdesetkale domorodno prebivalstvo nove celine. Transport seveda ni bil zgolj enosmeren, saj se je v Evropi ravno v tem času pojavila bolezen, ki je zaznamovala sledeča stoletja, sifilis. Večina prebivalstva je verjela, da je nadloga božja kazen zaradi nemoralnega življenja, to mišljenje pa je dodatno podkrepilo dejstvo, da so bili pripravki, ki so jih uporabljali v terapiji, neučinkoviti. Z boleznijo se je ukvarjal tudi začetnik moderne farmacije in medicine, zdravnik, lekarnar in alkimist Phillip von Hohenheim, bolj znan kot Paracelsus (1493-1541). V nasprotju s tedaj veljavnimi načeli je poleg zdravil rastlinskega izvora priporočal tudi uporabo natančno odmerjenih količin mineralnih snovi. V terapijo sifilisa je vpeljal živosrebrove spojine in arzenov(III) oksid ter s tem postavil temelje zdravljenja infekcijskih bolezni do odkritja modernih kemoterapevtikov in antibiotikov. Arzenov(III) oksid, ki ga je natančno proučeval tudi z alkimističnega vidika, je priporočal tudi pri zdravljenju vročičnih stanj, predvsem pri malariji, in za razne bolezni, za katere danes vemo, da jih povzročajo protozoji (14). V naslednjih dveh stoletjih se je uporaba arzenovega(III) oksida razširila in so ga predpisovali v najrazličnejše namene (antianemik, holagog, spazmolitik, sedativ, tonik...). Rosinus Lentilius (1657-1733), zdravnik Württemberskega volilnega kneza, ga je priporočal za zdravljenje malarije in mu je pripisoval boljše lastnosti kot skorji kininovca. Kot slabost je poleg toksičnosti omenil le relativno slabo topnost spojine v vodi, ki je bila problematična zlasti pri notranji uporabi. Z obema težavama so se ukvarjali številni zdravniki in lekarnarji tistega časa. V zahodni Evropi je bilo ob koncu 18. stoletja v obtoku približno šestdeset različnih pripravkov, v katerih so bile tudi razne arzenove spojine. Med farmacevtskimi oblikami so prevladovale pilule (Aikenove pilule, ki so jih uporabljali kot tonik) in vodne raztopine (de Valaginovala mineralna raztopina, ki je vsebovala arzenov(III) oksid raztopljen v razredčeni klorovodikovi kislini) (1, 14).

4 Thomas Fowler in zlata doba anorganskih arzenovih spojin

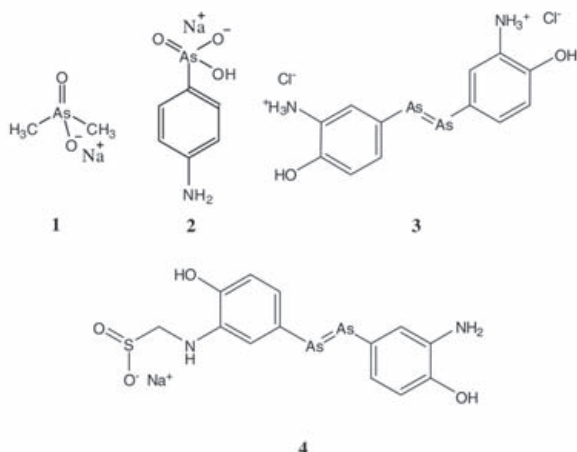
Težave, povezane z vodotopnostjo, je uspešno rešil zdravnik in lekarnar Thomas Fowler (1736-1801), ki je leta 1786 z uporabo kalijevega karbonata pripravil kalijev arzenat(III) in ga pod imenom Liquor mineralis priporočil za zdravljenje intermitentne vročice. Klasični pripravek je vseboval 1% vodno raztopino kalijevega arzenata(III), dodal pa mu je tudi tinkture sivke, vendar zgolj zato, da je bil pripravek podoben zdravilu. Znan je bil tudi kot Kali arsenicosum, Kali arseniatum, Liquor arsenicalis Fowleri in Liquor potassae arsenitis ter je opisan v Londonski farmakopeji iz leta 1809. Priporočen režim odmerjanja je bil 12 kapljic raztopine trikrat na dan, kar je v osmih dneh, kolikor naj bi trajala terapija, znašalo približno 110 mg arzenovega(III) oksida (15). Fowlerjeva raztopina je v nekaj letih zamenjala ostale pripravke in postala skorajda univerzalno zdravilo za vse bolezni. Predpisovali so jo za revmatična obolenja, astmo, epilepsijo, lajšanje histeričnih napadov pri ženskah, dispepsijo, vodenico, infekcijske bolezni in rakave bolezni, če naštejemo le najpogostejše indikacije. Večina zdravnikov tistega časa se je kljub pogosto neuspešnemu zdravljenju trmasto oklepala arzenovih spojin in vztrajala pri predpisovanju Fowlerjeve raztopine v kombinacijah z najrazličnejšimi zdravilnimi učinkovinami in zlasti z rastlinskimi izvlečki. Od tod izvira tudi ime »terapevtska mula« za arzen, ki so ga pogosto uporabljali v tistem času. Med zagovorniki uporabe arzenovih spojin sta se v začetku 19. stoletja pojavili dve struji. Večina je sledila Škotu G. N. Hillu, ki je priporočal uporabo nizkih odmerkov Fowlerjeve raztopine (do 10 kapljic na dan) za zdravljenje širokega spektra obolenj. Pri tem je bilo potrebno natančno spremljati pojave prvih znakov zastrupitve. V primeru močnejših bolečin v prebavnem traktu, žeje in slabosti je zahteval takojšnjo prekinitve terapije. V drugo skupino so sodili pristaši tako imenovanega herojskega zdravljenja. Po njihovem mnenju je bilo zdravljenje po navodilih dr. Hilla podobno homeopatiji, ki se je v tistem času močno razširila v Evropi (16, 17) in jo je večina zdravnikov ocenjevala kot mazaštvo. Predlagali so uporabo bistveno višjih odmerkov (50-150 kapljic na dan), terapija pa naj bi trajala od nekaj dni do nekaj tednov. Najbolj znan predstavnik te smeri je bil zagotovo zdravnik, raziskovalec Afrike in misijonar dr. David Livingstone (1813-1873), ki je pripravek uporabljal v terapiji spalne bolezni (18).

19. stoletje predstavlja tudi čas, ko so se pojavili tudi prvi dvomi o upravičenosti zdravljenja z arzenovimi spojinami in prve resnejše študije o zastrupitvah. Tako naj bi v petdesetih letih 19. stoletja med 262 bolniki, ki so jih v Edinburgu zdravili s Fowlerjevo raztopino, opazili 21 primerov kožnega raka, pri kar 106 pacientih pa je prišlo do hiperkeratoze (18, 19). S tem so se v omenjenem obdobju pojavili prvi znaki konca zlate dobe, vendar se je arzen le počasi umikal iz uporabe. O tem zgovorno priča citat na začetku prispevka. Priljubljenost nekaterih učinkovin in pripravkov potrjuje tudi dejstvo, da so arzenov(III) oksid še v letu 1911 priporočali za zdravljenje astme, psoriaze in ekcemov, v raznih farmakopejah pa ga lahko v obliki Fowlerjeve raztopine zasledimo do konca 2. svetovne vojne (3, 16). Predpis za pripravo Fowlerjeve raztopine po Ph.J. II. je prof. Bohinc vključil v svoje delo Galenska farmacija in v njem podrobno razložil kemizem posameznih arzenovih spojin (20). Prof. Tomić iz Zagreba pa je za arzenov(III) oksid, jodid in avripigment navedel tudi

ustrezne odmerke (do 10 mg dnevno) in najpogostejše farmacevtske oblike (zdravilno mazilo, pilule) (21).

5 Zaključek?

Nagel razvoj organske kemije v drugi polovici 19. stoletja je privedel tudi do sinteze prvih organoarzenovih spojin. Natrijev kakodilat (**1**) in natrijev 4-aminofenilarzonat(V) (**2**) sta imela približno dvajsetkrat manjšo toksičnost kot arzenov(III) oksid, uporabljali pa ju zlasti za zdravljenje tripanosomiasie. Paul Erlich je nadaljeval z raziskavami in v letih pred 1. svetovno vojno se je na tržišču pojavil salvarzan (**3**), učinkovito sredstvo za terapijo sifilisa. Skupaj z vodotopnim analogom neosalvarzanom (**4**) so ga uporabljali do konca 40-ih let prejšnjega stoletja, ko so arzenove spojine tudi v terapiji bakterijskih bolezni nadomestili antibiotiki in moderni kemoterapevtiki. Že prej je postalo jasno, da za druge indikacije ne obstaja racionalna osnova. Arzenove spojine so ostale na obrobju in so jih še nekaj časa uporabljali za zdravljenje bolezni, povzročenimi z evkariotskimi paraziti. V farmaciji je zadnjih petdeset let prevladovalo mnenje, da so zanimive le s historičnega vidika. Ali se morda po registraciji arzenovega trioksida ponovno vračajo?



Slika 1: Strukture nekaterih organoarzenovih spojin.

Figure 1: Structures of some organoarsenic compounds.

6 Dodatek

Ob koncu zgodovinskega pregleda uporabe anorganskih arzenovih spojin lahko omenim še zanimivost, ki ni neposredno povezana s farmacijo, vendar so o njej pogosto poročali v časopisnih člankih (22). V naši neposredni bližini so v prejšnjih stoletjih poznali primere tako imenovanih uživalcev arzena. Kmetje v okolici Gradca na Štajerskem so že od 17. stoletja dalje svojim konjem v krmo dodajali arzenov(III) oksid, misleč, da lahko na ta način izboljšajo njihove fizične sposobnosti. Poleg tega naj bi imeli ti konji svetlejšo in bolj bleščečo dlako, zato so se kupcem zdeli mlajši in so na trgu dosegali višje cene (23). Sčasoma so začeli arzenov(III) oksid in avripigment uživati tudi kmetje, sprva v zelo nizkih odmerkih (nekaj mg), ki pa so jih postopoma zviševali. Zabeleženi so primeri, ko je prostovoljec pred zbranimi pričami na konferenci zdravnikov in naravoslovcev v Gradcu

1860 brez posledic zaužil 300 mg snovi, ki so jo predhodno analizirali z Marshevim testom. Omenjena količina bistveno presega LD_{50} , testiranec pa naj bi jo zaužil v povprečju osemkrat na mesec. Uživalci arzenovih spojin so za svoje početje navedli več razlogov. Zaužita snov naj bi jih varovala pred nalezljivimi boleznimi, olajšala dihanje pri hujših fizičnih naporih (alpinizem), izboljšala naj bi prebavo, povečala pogum in spolno moč. Pojav sta preganjali tako cerkvena (zaradi praznoverja; uživanje je bilo tesno povezano z luninim ciklom), kot posvetna sodna oblast zaradi številnih kriminalnih dejanj, kjer so se povzročitelji izgovarjali na uživanje arzenovih spojin (22, 24, 25).

Kmalu so se pojavili prvi dvomi o uživanju arzenovih spojin, saj je bil pojav v nasprotju z znanjem na področju toksikologije. Večina kritikov je sumila, da so kmetje uživali neko relativno netoksično substanco (npr. cinkov oksid), vendar so analizi testi vedno potrdili prisotnost arzena v vzorcih. Možno je tudi, da je bil v vzorcu dejansko prisoten arzen, vendar so bile njegove spojine razredčene z drugimi snovmi. Zadnja možnost je vzpostavitev tolerance, saj so večkrat zabeležili, da so imeli kronični uživalci arzenovih spojin po prenehanju jemanja pogosto hude težave zlasti v gastrointestinalnem traktu, pogosto se je hitra prekinitev jemanja končala tudi s smrtjo (24, 25). Zanimivo je, da so beli arzenik uporabljale tudi dame na viktorijanskem dvoru, misleč, da redna uporaba polepša njihovo polt in obrazne poteze (24).

7 Literatura

- Haller JS. Therapeutic mule: The use of arsenic in the nineteenth century *Materia medica*. *Pharm Hist* 1975; 17: 87-100.
- Cilliers L, Retief FP. Poisons, poisoning and the drug trade in ancient Rome. *Akroterion* 2000; 45: 88-100.
- Miller WH, Schipper HM, Lee JS, et al. Mechanisms of action of arsenic trioxide. *Cancer Res* 2002; 62: 3893-3903.
- Mandal BK, Suzuki Kt. Arsenic round the world: a review. *Talanta* 2002; 56: 201-235.
- Shen Z, Chen G, Ni J, et al. Use of arsenic trioxide (As_2O_3) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients. *Blood* 1997; 89, 3354-3360.
- Evens AM, Tallman MS, Gartenhaus RB. The potential of arsenic trioxide in the treatment of malignant disease: past, present and future. *Leukemia Res* 2004, 28, 891-900.
- Hippocrates. *Peri Helkon* (On ulcers). 1-17.
- Weiss L. Early concepts of cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2000, 19, 205-217.
- Dioscorides P. *De Materia medica*. V, 121-122.
- Plinius G. *Historia naturalis* (Natural history). XXXIV, 55-56.
- Bechet PE. Arsenic. History of its use in dermatology. *Arch Derm Syph* 1931, 23, p. 110-117.
- Avicenna. *Canon medicinae*. II, 49.
- Konkola K. More than a coincidence? The arrival of arsenic and the disappearance of plague in early modern Europe. *J Hist Med Allied Sci* 1992, 47, 186-209.
- Lockhart WT, Atkinson JR. Administration of arsenic in syphilis. *Can Med Assoc J* 1919, 9, 129-135.
- Antman KH. Introduction: The History of Arsenic Trioxide in Cancer Therapy. *Oncologist* 2001, 6, 1-2.

16. Scheindlin S. The duplicitous nature of inorganic arsenic. Mol Interv 2005, 2, 60-64.
17. Obreza A. Kratka zgodovina homeopatije. V Marinko P: Strokovno posvetovanje ob predstavitvi prvega dopnila k drugi izdaji Formulariuma Slovenicuma (FS 2.1), Ljubljana 2006, 43-48.
18. Berman A. The Heroic Approach in Nineteenth-Century Therapeutics. Bull Amer Soc Hosp Pharm 1954, 11, 320-327.
19. Haller JS. American medicine in transition. University of Illinois Press, 452 strani, Chicago, 1981, 90-98.
20. Bohinc P. Galenska farmacija (Farmacevtska tehnologija I). 2. izdaja, Združenje študentov farmacije, Ljubljana, 1969, 486-488.
21. Tomić D. Terapijske doze i oblici lijekova. Školska knjiga, Zagreb, 1961, 44.
22. The Yew York Times: The arsenic eaters. 8. november 1854, 7; Arsenic-eaters. 16. oktober 1875, 4; Arsenic eaters. 26. julij 1885, 9; The arsenic eaters of Styria. 8. september 1889, 7.
23. Janeš D, Drlja M. Tudi konji so jedli arzen, mar ne? Farm Vestn 2003, 54, 57.
24. Gontijo B. Arsenic - a historical review. An Bras Dermatol 2005, 80, 91-95.
25. Przygoda G, Feldmann J, Cullen WR. The arsenic eaters of Styria: a different picture of people who were chronically exposed to arsenic. Appl Organometal Chem 2001, 15, 457-462.

odgovorni ljudem

*Sledimo poslanstvu Creda
in z inovativnimi zdravili
ustvarjamo boljšo prihodnost.*



JANSSEN-CILAG

farmacevtski del *Johnson & Johnson* d.o.o.