

in jo izpolni elektron iz stanja  $n = 3$ , z rentgensko oznako M, velja enačba:

$$\frac{1}{\lambda_L} = \frac{5}{36} \frac{(Z-7,4)^2}{\lambda_0}$$

( $n = 2$  ustreza  $2n^2$ , to je 8, stanj. Naboj jedra zastira tedaj osem elektronov. Pokazalo se je, da merjenje bolje opiše manjše število 7,4.) Zapisani enačbi veljata za črti  $K_\alpha$  in  $L_\alpha$ . Moseley je zaznal več črt. Črta  $K_\beta$  nastane, ko vrzel v stanju  $n = 1$  izpolni elektron iz stanja  $n = 3$  ... Podobno nastanejo druge črte L, ko vrzel v stanju  $n = 2$  izpolni elektron iz stanja  $n = 4$  ... Odvisnost valovne dolžine od vrstnega števila je Moseley dobro opisal, ko je po izkušnjah prilagodil konstante. Pri natančnejšem merjenju valovne dolžine se je pozneje pokazalo, da na primer črto  $K_\alpha$  sestavljata črti  $K_{\alpha 1}$  in  $K_{\alpha 2}$ . To je pojasnila kvantna mehanika po odkritju spina elektrona.

»V zadnjih štirih dneh sem dobil spekter tantala, kroma, mangana, železa, niklja, kobalta in bakra in del spektra srebra. Glavni rezultat je, da dajo vsi elementi spekter enake vrste. Rezultat za katero koli kovino je lahko uganiti iz rezultatov za druge. To kaže, da so v notranjosti vsi atomi zelo podobni, in po teh rezultatih bo mogoče ugotoviti, iz česa so narejene notranjosti atomov.«

H. Moseley v pismu materi novembra leta 1913

#### Literatura:

Heilbron, J. L., 1966: *The work of H. G. J. Moseley*.

*Isis*, 57: 336–364.

Moseley, H. G. J., 1913: *The high frequency spectra of the elements*. *Philosophical Magazine*, 26: 1024–1034.

Moseley, H. G. J., 1914: *The high frequency spectra of the elements, Part II*. *Philosophical Magazine*, 27: 703–713.

Varfarin: od strupa za podgane do učinkovitega zdravila • Medicina

## Varfarin: od strupa za podgane do učinkovitega zdravila

Nejc Pavšič

Varfarin je zdravilo iz skupine zaviralcev (antagonistov) vitamina K in ga uporabljamo kot oralno zdravilo proti strjevanju krvi (antikoagulacijsko zdravilo). Njegovo delovanje se že šestdeset let s pridom uporablja pri preprečevanju nastajanja in zdravljenju krvnih strdkov (tromboz in trombemboličnih bolezni). Še pred prvo klinično uporabo so ga množično in uspešno uporabljali kot sestavino strupa za podgane. Z njegovim odkritjem in klinično uporabo je povezanih več zgodb, ki razkrivajo leta raziskovanj, naključij in prigrad, ki so bila potrebna, preden je varfarin postal tako pomembno zdravilo, kot ga poznamo danes.

### Uvod

Klinična uporaba varfarina se je pričela leta 1954, a zanimiva zgodba njegovega odkritja se začne že leta 1933 v Wisconsinu v Združenih državah Amerike (Link, 1959). V biokemijskem laboratorju tamkajšnje univerze je tega leta ravno začel delati dr. Karl Paul Link, biokemik, specializiran za področje agrikulturne kemije.

Dr. Link je diplomiral in doktoriral iz agrikulturne kemije na univerzi v Wisconsinu. V svojem podoktorskem študiju se je izobraževal v Evropi, med drugim tudi pri slavnem kemiku in zdravniku slovenskega rodu Fridriku Preglu v Gradcu (Copeland, Six, 2009).



*Dr. Karl Paul Link (1901-1978) v laboratoriju.*

### **Skrivnost medene detelje**

Na sneženo februarско nedeljo leta 1933 je v laboratorij dr. Linka prišel zaskrbljeni kmet Ed Carlson. Že več njegovih krav, ki jih je hranil s senom medene detelje, je v zadnjih tednih poginilo zaradi notranjih krvavitev. Kot dokaz je s seboj pripeljal preminulo telico, veliko plesnivega sena medene detelje ter kozico kravje krvi. V nevarnosti je bilo, da mu bo kmalu poginil še preostanek njegove črede (Link, 1959).

Medena detelja (latinsko *Melilotus officinalis* in *Melilotus alba*), ki so jo iz Evrope v Ameriko in Kanado prinesli okoli leta 1920, je tedaj predstavljala pomembno živinsko kremo. Vendar so se hkrati z uvedbo medene detelje pričele pri živalih pojavljati tudi hude, spontane krvavitve (hemoragije). Iz Kanade so celo poročali o epidemiji notranjih

krvavitev pri živini. Povezavo med medeno deteljo in hemoragičnim obolenjem živine je prvi opisal veterinar Frank Schofield leta 1924. Dokazal je, da bolezen povzroča le nepravilno skladiščena, že delno plesniva medena detelja. Hkrati je ugotovil, da sama plesen (vrste *Aspergillus*) na medeni detelji ni vzrok za krvavitev živali (Schofield, 1924). Veterinar Roderick je nato leta 1931 dokazal, da pri prizadeti živini pride do pomanjkanja dejavnika strjevanja krvi - protrombina, a natančnega vzroka temu pomanjkanju ni uspel odkriti. Zaradi hranjenja z oporečnim, plesnivim senom je žival po 30 do 50 dneh poginila zaradi notranjih krvavitev. Edini rešitvi sta bili prenehanje hranjenja živali z oporečnim plesnivim senom in transfuzija krvi pri obolelih živali (Schofield, 1924; Roderick, 1931). To je bil tudi edini nasvet, ki ga je takrat dr. Link lahko svetoval ubogemu kmetu.

Dr. Link in njegova ekipa sta pod močnim vtisom tragičnih obolenj začela spreminjati tok zgodovine. Posvetili so se raziskavam in iskali odgovor, zakaj oporečna, plesniva medena detelja povzroča krvavitve ter katera hemoragična učinkovina je za to odgovorna. Učinek plesnive medene detelje so začeli preiskovati na poskusnih zajcih, a raziskave so potekale počasi. Izolirali so mnogo neaktivnih učinkovin in pravi uspeh dosegli šele leta 1939, po šestih letih raziskovanj. Sodelavec Dr. Linka, Harold Campbell, je 26. junija leta 1939 odkril učinkovino 3,3'-metilenbis-[4-hidroksikumarin] (Link, 1959). Poimenovali so jo dikumarol ter dokazali njeno hemoragično aktivnost.

Dikumarol nastane v plesnivem senu medene detelje s spremembo kumarina v procesu, v katerem je nujna prisotnost plesni (Mueller, Scheidt, 1994). Kumarin je nenevarna učinkovina, ki ne povzroča krvavitev ter daje medeni detelji njen značilen sladek vonj in grenak okus. Skrivnost medene detelje je bila tako rešena, a pot se za dr. Linka in njegovo ekipo z odkritjem dikumarola še ni končala.



*Medena detelja (latinsko Melilotus officinalis in Melilotus alba) vsebuje kumarine, ki ji dajejo značilen slaček vonj in grenak okus. V oporečni, plesnivi medeni detelji iz kumarina nastane dikumarol, hemoragična učinkovina, ki povzroča notranje krvavitve in pogin živine.*

### Uspešen rodenticid

Po uspešni umetni sintezi dikumarola so v prihodnjih letih sintetizirali še več kot sto dikumarolu podobnih učinkovin. Hkrati so raziskovali tudi delovanje dikumarola. Ugotovili so, da dikumarol ne učinkuje takoj. Zapoznili učinki delovanja so bili vidni šele čez 12 do 24 ur. Prav tako so ugotovili, da se vse preiskovane živali niso enako odzvale na učinek dikumarola. Najbolj občutljive za njegovo delovanje so bile podgane in miši, najmanj pa krave, kokoši in zajci. Poleg tega so že takrat ugotovili, da imata pomemben vpliv na delovanje dikumarola vsebnost vitamina K in C v prehrani ter delovanje ledvic in jeter. Dr. Link je opisal tudi podobnost strukture dikumarola in vitamina K ter do-

kazal, da vitamin K zavre učinek dikumarola (Link, 1958).

Zaradi učinka na strjevanje krvi so dikumarol leta 1942 začeli uporabljati v kliničnih poskusih. V teh testiranjih so potrdili delovanje dikumarola ter hkrati potrdili trditve dr. Linka in sodelavcev, da je vitamin K uspešen zaviralec (antagonist) delovanja dikumarola. Med letoma 1941 in 1946 je bilo objavljenih več člankov o njegovi klinični uporabi v preprečevanju nastajanja in zdravljenju krvnih

strdkov. Dikumarol so postavljali ob bok heparinu, glavnemu antikoagulacijskemu zdravilu tistega časa. Heparin sta že leta 1916 odkrila William H. Howell in njegov študent Jay McLean. Je eno izmed najstarejših zdravil, ki se še danes uspešno uporablja v klinični praksi (Mueller, Scheidt, 1994). Zatem je leta 1945 prišlo do velikega preobrata. Dr. Link je zbolel zaradi reaktivacije tuberkuloze in v času zdravljenja ponovno pregledal vse laboratorijske ugotovitve njihovih preteklih raziskav. Na podlagi poskusov na podganah se je odločil, da se nadaljnje raziskave osredotočijo na uporabo analogov dikumarola kot strupa za podgane (rodenticida). Sledila so še dodatna testira-

nja nekaterih dikumarolu podobnih učinkovin na podganah, od katerih sta dve po svojih lastnostih izstopali (učinkovina št. 42 in 63). Leta 1948 se je začela raziskovalna uporaba učinkovine št. 42 pod okriljem organizacije *Wisconsin Alumni Research Foundation* (WARF). Substanco so poimenovali warfarin (varfarin), kar je izpeljanka iz kratic organizacije »warf« ter končnice »arin« iz besede kumarin. Deloval je zelo učinkovito in je kmalu postal najbolj prodajan rodenticid na svetu (Link, 1959).

količine varfarina je dokazal, da varfarin ni premočan za ljudi. V šestih dneh je namreč zaužil 567 miligramov varfarina, kar je petdesetkrat več od današnjega običajnega dnevnega odmerka varfarina kot zdravila. Po zdravljenju z dvema injekcijama vitamina K ter dvema transfuzijama je vojak preživel brez posledic (Holmes, Love, 1952). Ta (ne)srečni dogodek je sprožil raziskave, ki so potrdile, da varfarin ni premočan za ljudi. Ima celo boljše klinične lastnosti kot dikumarol, saj ima hitrejši začetek delovanja in



*Močnejši analog dikumarola, ki so ga poimenovali varfarin, so leta 1948 začeli prodajati kot rodenticid. Zaradi izredne uspešnosti je kmalu postal najbolj prodajan rodenticid na svetu.*

### **Predsednikovo zdravilo**

Do prve klinične uporabe varfarina so minila še nadaljnja tri leta. Že leta 1950 je dr. Link poskušal prepričati zdravnike za klinično uporabo varfarina (Link, 1959). Ti so bili mnenja, da je varfarin premočan za uporabo na ljudeh, poleg tega pa niso bili ravno navdušeni nad uporabo strupa za podgane na njihovih bolnikih. A vse to se je spremenilo 5. aprila leta 1951. Neuspešni poskus samomora vojaka z zaužitjem velike

pet- do desetkrat močnejši učinek. Dovoljenje za klinično uporabo je varfarin dobil leta 1954 in že naslednje leto je bila objavljena prva klinična študija, ki je potrdila njegovo učinkovitost pri zdravljenju bolnikov z globoko vensko trombozo oziroma bolnikov po srčnem infarktu (Pollock, 1955).

Eden izmed prvih bolnikov, zdravljenih z varfarinom, je bil Dwight D. Eisenhower, takratni predsednik Združenih držav Amerike (Mueller, Scheidt, 1994). Predsednik je leta 1955 med obiskom svojcev v Denverju doživel hud srčni infarkt v območju sprednje stene levega prekata srca. Zaradi infarkta se je razvila balonasta razširitev oziroma ane-

vrizma levega prekata. V anevrizmah pogosto nastanejo krvni strdki (trombi), zato so preventivno uvedli zdravljenje z varfarinom. Po zdravljenju si je Eisenhower opomogel, zmagal še na enih predsedniških volitvah ter živel do leta 1969. Uporaba in uspeh varfarina pri zdravljenju predsednika sta še dodatno prepričala zdravnike ter javnost o uspešnosti uporabe »strupa za podgane« kot učinkovitega zdravila.

### Varfarin danes

Po letu 1955 je uporaba varfarina strmo narasla in kmalu je postal najbolj uporabljano antikoagulacijsko zdravilo na svetu (Wardrop, Keeling, 2008). Natančni mehanizem delovanja varfarina so odkrili šele leta 1978 (Whitton s sod., 1978; Bell, 1978). Varfarin deluje kot kompetitivni zaviralec (inhibitor) encima vitamin K epoksid reduktaza. Z zaviranjem tega encima varfarin zmanjša sintezo več pomembnih dejavnikov strjevanja krvi (koagulacijski dejavniki), zato se raven strjevanja krvi zmanjša (antikoagulacijski učinek).

Zaradi teh lastnosti se varfarin še danes uspešno uporablja pri dolgotrajnem antikoagulacijskem zdravljenju, predvsem pri preprečevanju in zdravljenju venskih tromboembolizmov (globoka venska tromboza, pljučna embolija), strdkov, ki nastanejo v venskem sistemu. Poleg tega ga uporabljajo tudi za preprečevanje možganske kapi in ostalih tromboemboličnih dogodkov pri bolnikih z migetanjem preddvorov srca (atrijska fibrilacija), pri bolnikih z mehaničnimi umetnimi srčnimi zaklopkami ter nekaterimi drugimi srčnimi motnjami.

Velika pomanjkljivost varfarina je ozko terapevtsko okno, zato morajo ti bolniki imeti redne laboratorijske kontrole v specializiranih antikoagulantnih ambulantah, večinoma enkrat mesečno. V teh ambulantah bolnikom na podlagi merjenja protrombinskega časa, ki ga izražamo v mednarodnem umerjenem razmerju (angleško *International Normalised Ratio, INR*), povedo, kako urejeno

je njihovo zdravljenje z varfarinom (Košnik, Mrevlje, Štajer in sod., 2011). Ciljno območje INR je pri večini bolnikov od 2,0–3,0, pri vrednostih, manjših od 2,0, so bolniki nagnjeni k strjevanju krvi (premajhen učinek varfarina), pri vrednostih nad 4,0 pa h krvavitvam (prevelik učinek varfarina). Ob odstopanjih vrednosti INR se zdravljenje z varfarinom prilagodi. Pomankljivost varfarina so tudi številne interakcije s hrano in drugimi zdravili.

Te pomanjkljivosti poskušajo odpraviti danes dostopna nova oralna antikoagulacijska zdravila (na primer *rivaroxaban, dabigatran, apixaban*), ki pomenijo alternativo zdravljenju z varfarinom. Glede na do sedaj znane klinične raziskave so ta zdravila vsaj tako učinkovita kot varfarin (Miller, Grandi, Shimony, s sod., 2012). Čas in rezultati nadaljnjih raziskav bodo pokazali, kakšna bo vloga varfarina v dobi novih antikoagulacijskih zdravil.

### Zaključek

Usodni obisk obupanega kmeta leta 1933 je dr. Linka in njegovo ekipo usmeril v večletno raziskovanje, ki jih je za vedno zapisalo v zgodovino medicine. Varfarin že 60 let predstavlja temelj oralnega antikoagulacijskega zdravljenja in ostaja kljub odkritju novih antikoagulacijskih zdravil pomembno zdravilo tudi danes.

#### Literatura;

Link, K. P., 1959: *The discovery of dicumarol and its sequels. Circulation*, 19: 97–107.

Copeland, C. E., Six, C. K. 2009: *A Tale of Two Anticoagulants: Warfarin and Heparin. Journal of Surgical Education*, 66: 176–181.

Schofield, F. W., 1924: *Damaged sweet clover: the cause of a new disease in cattle simulating haemorrhagic septicemia and blackleg. Journal of the American Veterinary Medical Association*, 64: 553–575.

Roderick, L. M., 1931: *A problem in the coagulation of blood: »sweet clover disease of cattle«; North Dakota Agricultural Experimental Station. The American Journal of Physiology*, 96: 413–425.



- Mueller, R. L., Scheidt, S., 1994: *History of drugs for thrombotic disease. Discovery, development, and directions for the future. Circulation*, 89: 432–449.
- Holmes, R. W, Love, J., 1952: *Suicide attempt with warfarin, a bishydroxycoumarin-like rodenticide. The Journal of the American Medical Association*, 148: 935–937.
- Pollock, B. E., 1955: *Clinical experience with warfarin (coumadin) sodium, a new anticoagulant. The Journal of the American Medical Association*, 159: 1094–1097.
- Wardrop, D., Keeling, D., 2008: *The story of the discovery of heparin and warfarin. The British Journal of Haematology*, 141: 757–763.
- Whitlon, D. S., Sadowski, J. A., Suttie, J. W., 1978: *Mechanism of coumarin action: significance of vitamin K epoxide reductase inhibition. Biochemistry*, 17: 1371–1377.
- Bell, R. G., 1978: *Metabolism of vitamin K and prothrombin synthesis: anticoagulants and the vitamin K-epoxide cycle. Federation proceedings*, 37: 2599–2604.
- Košnik, M., Mrevlje, F., Štajer, D., s sod., 2011: *Učbenik za Interna Medicina. Littera picta. Ljubljana: Slovensko medicinsko društvo. 344–347.*
- Miller, C. S., Grandi, S. M., Shimony, A., Filion, K. B., Eisenberg, M. J., 2012: *Meta-Analysis of Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation. The American Journal of Cardiology*, 110: 453–460.



#### **Predstavitev avtorja:**

*Nejc Pavšič se je rodil 13. oktobra leta 1988 v Kranju ter obiskoval osnovno šolo in gimnazijo v Škofji Loki. Že od nekdaj so ga zanimala naravoslovne vede in zgodovina, zato je več let nabiral ter zbiral fosile in minerale. Želja po naravoslovju ga je vodila k vpisu na Medicinsko fakulteto v Ljubljani. Med študijem se je navdušil predvsem nad področjem interne medicine, učenje pa si je večkrat popestril z zgodbami iz zgodovine medicine, kakršna je tudi zgodba o zgodovini varfarina. V prostem času rad bere, se ukvarja s športom (zadnja leta je navdušen deskar na valovih) in potuje.*

*Nevrologija • Železo zdravi nespečnost, ki jo povzroča sindrom nemirnih nog*

## Železo zdravi nespečnost, ki jo povzroča sindrom nemirnih nog

*Andrej Gogala*

Nespečnost je pogosta motnja spanja, ki prizadene velik delež prebivalstva. Približno tretjina ljudi vsaj občasno poroča o simptomih nespečnosti in 10 do 12 odstotkov jih izpolnjuje merila za to diagnozo. V pozni odraslosti se delež poveča na 20 odstotkov (Štukovnik in Dolenc Grošelj, 2013). Zaradi nespečnosti so ljudje zaspani in utrujeni čez dan, pogosto potrti (depresivni), zmanjša se jim odpornost, dolgoročno se zdravje lah-

ko usodno poslabša. Vzroki za nespečnost so raznovrstni, simptome pa delimo na težave z usnavanjem, vzdrževanjem spanja in prezgodnjim prebujanjem ter neosvežilnim spancam.

Tudi sam sem imel večkrat obdobja, ko sem le s težavo zaspal, težava se je še posebej zaostрила leta 2007. Zaradi trzanja nog in občutka živčnega nemira, ki je temu sledil,