

Hirudoterapia

– prawda i mity

Hirudotherapy – truth and myths

Arkadiusz Konieczny¹, Zygmunt Zdrojewicz², Monika Seifert³

¹ Centrum Medycyny Estetycznej w Świebodzicach, ² Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami AM we Wrocławiu, ³ Absolwentka Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej we Wrocławiu

Streszczenie: Przez większość osób pijawki kojarzone są z medycyną dość prymitywną, dawno zapomnianą i nieużywaną. Jednak obecnie znowu coraz częściej wykorzystywane są w leczeniu. Niniejszy artykuł ma na celu przedstawienie w świetle nauki tę dziedzinę wiedzy, która w Polsce dopiero stawia pierwsze kroki.

Słowa kluczowe: pijawki, hirudoterapia, klinika

Summary: For the majority of the population leeches are associated with primitive, long forgotten and not used medicine. Nonetheless, currently they are again increasingly used in treatment. This article aims to present this field of knowledge in the light of science, which just takes its first steps in Poland.

Key words: leeches, hirudotherapy, clinic

Pijawki (łac. *Hirudinea*) to pierścienice prowadzące pasożytniczy lub drapieżny tryb życia. Wyróżniamy ponad 500 gatunków, w medycynie używa się pijawkę lekarską (łac. *Hirudo medicinalis*). Potrafi ona wyssać 10-15 ml krwi, którą następnie magazynuje w 10 uchyłkach jelita. W środowisku naturalnym atakuje głównie ssaki, czasem płazy i gady. Bez pokarmu może przetrwać nawet do 2 lat [1, 2].

Najczęściej powielanym mitem związanym z hirudoterapią (leczeniem pijawkami) jest błędne utożsamianie jej z upustami krwi mającymi na celu oczyszczanie organizmu z toksyn, co, oczywiście, wg obecnej wiedzy, nie jest prawdą i nie ma żadnego istotnego znaczenia.

Prawdziwy mechanizm działania leczniczego pijawek polega na wprowadzaniu do tkanek i krwioobieg substancji biologicznie czynnych zawartych w ślinie tych pierścienic. Fakt wypicia krwi przez zwierzę jest jedynie naturalnym procesem żywienia pasożyta, a wtórne krwawienie po odpadnięciu pijawki od ciała, następstwem

wprowadzenia antykoagulantów w miejsce ugryzienia. Zatem istotą działania terapeutycznego jest wprowadzenie do organizmu substancji leczniczych bezpośrednio przez ich „producenta”, czyli pijawkę.

Historia

Od najdawniejszych czasów pijawki używane były jako panaceum na najróżniejsze choroby, począwszy od bólu głowy, przez choroby zakaźne, na histerii skończywszy. Na temat pijawek wzmianki znaleźć można w Księdze Przysłów w Biblii, w zapiskach pozostałych po starożytnych cywilizacjach. Sam Hipokrates dostrzegał korzyści z przystawiania pijawek do ciała ludzkiego [2]. Chińskie pisma datowane na początek naszej ery dokładnie opisują metody przystawiania pijawek. W Europie średniowiecznej i renesansowej panowała teoria humoralna, wg której w każdym organizmie znajdują się cztery podstawowe płyny: krew, flegma, żółć i tzw. czarna żółć, a ich „zepsucie”, „zmieszanie” miało prowadzić do choroby. Ówczesne leczenie opierało się na przywróceniu równowagi w organizmie przez wprowadzenie odpowiedniej diety, używanie środków przeczyszczających, prowokowanie wymiotów, zabiegi upuszczania krwi i przykładania pijawek wykonywane przez cyrulików pod baczny okiem lekarzy i za ich zgodą.

Kolejny szczyt świetności pijawek przypada na wiek XVIII i XIX. Wtedy dochód z ich sprzedaży przekraczał kilkukrotnie dochód z handlu zbożem. Były używane podczas wojen do leczenia m.in. armii Napoleona. Hirudoterapii poddawano niemal wszystkich, bez względu na wiek czy wskazania. Orędownikiem wykorzystywania



Fot. 1. Pijawka lekarska (*Hirudo medicinalis*).

pijawek w niemal wszystkich stanach zapalnych stał się w 1808 roku francuski fizjolog, Francois Broussais. W 1820 roku przystawiono we Francji kilka milionów pijawek, podobnie było w Niemczech i we Włoszech. Nadmierne wykorzystanie ich doprowadziło prawie do wyginięcia pijawek z naturalnego środowiska [3].

Rozwój nauki, medycyny, farmakoterapii i mikrobiologii gwałtownie zahamował zastosowanie pijawek [3, 4], aż do roku 1955, kiedy to prof. Fritz Markwardt z Uniwersytetu w Jenie wyizolował hirudynę – antykoagulant zawarty w ślinie *Hirudo medicinalis*. Dzięki temu odkryciu zainteresowanie tymi małymi zwierzętami znowu zaczęło nabierać na znaczeniu. W 1967 r. prof. Markwardt dokładnie opisał budowę i działanie hirudyny. Jednak jej produkcja na skalę przemysłową stała się niemożliwa ze względu na limitowaną dostępność pijawek. W tej sytuacji heparyna okazała się substancją łatwiejszą do rozpowszechniania i na stałe znalazła miejsce w prewencji i terapii hamującej krzepliwość krwi. Na początku lat siedemdziesiątych prof. F. Markwardt powrócił jednak do swoich badań nad pozyskiwaniem hirudyny. Pozwalały mu na to perspektywy rozwoju inżynierii genetycznej. Dzięki rozwojowi biotechnologii w latach 90. zsyntetyzowano lepirudynę – nową postać hirudyny, otrzymywanej w procesach inżynierii genetycznej z komórek bakterii lub drożdży [3]. 13 marca 1997 r. Komisja Europejska wydała pozwolenie na dopuszczenie lepirudyny w formie preparatu Refludan do obrotu, ważne na terytorium całej Unii Europejskiej. Pozwolenie odnowiono w dniu 13 marca 2002 r. i następnie 13 marca 2007 r. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Celgene Europe Ltd [5].

Równoległe do badań prof. F. Markwardta nad syntetyczną hirudyną w latach 70. zaczęto w Europie Zachodniej stosowanie pijawek w chirurgii plastycznej, a zwłaszcza w replantacji pourazowej. Przystawianie pijawek na odcięte części ciała umożliwia znacznie łatwiejsze udrożnienie naczyń w przyszywanym fragmencie ciała. Z uwagi na bardzo dobre wyniki leczenia metoda ta jest coraz szerzej stosowana w oddziałach zajmujących się replantacjami. W Polsce po raz pierwszy użyto pijawek w Oddziale Replantacji Szpitala Św. Jadwigi w Trzebnicy w 2005 r. – przyszyte kciuka zakończone powodzeniem.

W 1996 roku potwierdzono badaniami naukowymi korzystne działanie hirudozwiązków (surowych ekstraktów z pijawek) na stymulację wzrostu komórek nerwowych. W związku z tym faktem, duże nadzieje wiąże się z możliwością leczenia poporodowych porażań mózgowych u dzieci oraz choroby Parkinsona i Alzheimerera [6].

W Centrum Medycyny Estetycznej w Świebodzicach w latach 2008-2010 zebrano i opisano 30 przypadków klinicznych zakrzepowego zapalenia żył głębokich kończyn dolnych, owrzodzeń niedokrwiennych kończyn dolnych i dolegliwości towarzyszących żyłkom kł. dolnych, w których zastosowano hirudoterapię.

Hodowla pijawek

Gatunek *Hirudo medicinalis* objęty jest w wielu krajach, w Polsce od 1995 r., ścisłą ochroną gatunkową i przepisami konwencji waszyngtońskiej (CITES – Convention on International Trade in Endangered Species of Wild Fauna and Flora). Jest to porozumienie 128 krajów, którego celem jest kontrola handlu międzynarodowego i zapewnienie, że sprzedaż nie zagraża przetrwaniu gatunku, do którego należą pijawki. W Czerwonej Księdze IUCN (International Union for Conservation of Nature – Międzynarodowa Unia Ochrony Przyrody) pijawka lekarska wpisany jest w kategorii NT. W Polskiej Czerwonej Księdze Zwierząt został zaliczony do kategorii VU (gatunki wysokiego ryzyka, narażone na wyginiecie) [7]. Dlatego pijawki używane do terapii są hodowane laboratoryjnie. W Polsce jest jedno certyfikowane laboratorium, Przedsiębiorstwo Wdrożeń i Zastosowań Biotechnologii i Inżynierii Genetycznej BIO-GEN Sp. z o.o. Większość sprzedaży pijawek lekarskich jest przeznaczona do celów chirurgicznych, ale wzrasta liczba odbiorców detalicznych, którzy wykorzystują je w codziennej praktyce lekarskiej.

Hodowla pijawek odbywa się w basenach laboratoryjnych, które wiernie odtwarzają naturalne środowisko tych pierścienic. Na dnie zbiorników znajdują się rośliny służące do natlenienia wody oraz torf, w którym pijawki tworzą nory, składają kokony i mogą się chować, gdy temperatura jest zbyt wysoka lub zbyt niska. Stały poziom wody i zawarte w niej związki wydają się grać szczególną rolę w hodowli tych zwierząt, dlatego kontrola wody obejmuje utrzymywanie jej pH około naturalnego, odpowiedniego stanu bakteriologicznego i braku zanieczyszczeń, nawozów sztucznych.

Wszystkie fazy „produkcji”, począwszy od urodzenia po sprzedaż, muszą być ściśle kontrolowane. Pijawki karmione są wyłącznie krwią drobiu pochodzącego z certyfikowanego przedsiębiorstwa. Ilość posiłków zależy od wymagania rynku, a nawet poszczególnych klientów. Zbiór odbywa się za pomocą sieci z drobnymi oczkami. Następnie pierścienice są sortowane według wielkości – zbyt małe, nienadające się jeszcze do sprzedaży, wracają do zbiorników. Ze względu na małe wymagania tych zwierząt, odpowiednia temperatura i wymiana wody co najmniej raz w tygodniu, ich przechowywanie jest stosunkowo proste. Należy zaznaczyć, że pijawki są jednorazowego użytku i muszą zostać zutylizowane przez zanurzenie w wodzie z dodatkiem soli lub alkoholu etylowego. Ponadto zabronione jest wrzucanie pijawek do naturalnych zbiorników oraz nie praktykuje się zwrotów zakupionych już pijawek [8].

Obecne zastosowania pijawek w medycynie

Najczęściej wymienianymi wskazaniami do hirudoterapii są:

- a) zakrzepowe zapalenie żył,
- b) owrzodzenia, odleżyny i trudno gojące się rany,
- c) replantacja kończyn, palców, skóry, piersi, uszu,
- d) obrzęki powypadkowe,
- e) niedokrwienie kończyn dolnych,
- f) depresja, nerwica, agresja, histeria,
- g) bezpłodność, impotencja,
- h) bóle głowy,
- i) bóle stawowe,
- j) rwa kulszowa,
- k) niektóre choroby skóry,
- l) zaburzenia metabolizmu,
- m) procesy starzenia [6].

Przeciwwskazania:

- a) ciąża,
- b) skaza krwotoczna,
- c) alkoholizm i narkomania,
- d) czynna choroba wrzodowa, świeżo przebyte krwawienia z przewodu pokarmowego,
- e) niedawno przebyty udar mózgu,
- f) tętniak rozwarstwiający aorty,
- g) wczesny okres po zabiegu operacyjnym,
- h) nadciśnienie tętnicze > 200/110 mmHg,
- i) niedociśnienie tętnicze ≤ 60/80 mmHg,
- j) aktualnie stosowana terapia antykoagulantami,
- k) anemia,
- l) alergię na białka wprowadzane do organizmu przez pijawki,
- m) nowotwory, zwłaszcza w okresie leczenia onkologicznego,
- n) dzieci poniżej 10. roku życia (wyjątek w zabiegach replantacji) [6, 9].

Skład śliny pijawek a farmakologia

Analizując skład chemiczny śliny pijawek, możemy dostrzec uzasadnienie leczniczego działania.

Hirudyna to obecnie najlepiej poznana substancja zawarta w ślinie pijawek. Jest to enzymatyczny polipeptyd składający się z 65 aminokwasów, działający jako bezpośredni inhibitor trombiny (tzn. w przeciwieństwie do heparyny inaktywuje trombinę samodzielnie, bez pośrednictwa antytrombiny III) [9]. Przechowywana w formie liofilizatu w temperaturze pokojowej, zachowuje aktywność przynajmniej przez rok, a w roztworze wodnym (zabezpieczonym kryształkami tymolu) przynajmniej przez 6 miesięcy. Jedna jednostka antytrombinowa (At-U) odpowiada 0,1 mikrograma czystej hirudyny. Każda dorosła pijawka *Hirudo medicinalis* zawiera około 285 At-U hirudyny (Markwardt 1967) [6].

Pochodne hirudyny są obecnie stosowane w farmakoterapii klinicznej jako desirudyna i lepirudyna (preparat Refludan). Są to rekombinowane pochodne (zbliżone budową do hirudyny, także zbudowane z 65 aminokwa-

sów), produkowane przez zmodyfikowane genetycznie komórki drożdży. Podawane są dożylnie lub podskórnio. Wskazaniem do stosowania jest leczenie małopłytkowości poheparynowej typu II oraz profilaktyka zakrzepicy żyłnej w ortopedii [10].

Inną pochodną hirudyny jest biwalirudyna należąca do tzw. hirulogów i jest syntetyczną pochodną hirudyny, zbudowaną z 20 aminokwasów. Lek podaje się dożylnie lub podskórnio. Biwalirudynę stosuje się u pacjentów poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym (PCI) oraz zamiast heparyny, jako uzupełnienie leczenia streptokinazą w pełnościennym zawale serca (szczególnie u pacjentów z poheparynową małopłytkowością w wywiadzie).

Inne inhibitory krzepnięcia krwi wydzielane ze śliny *Hirudo Medicinalis* to antystazylna [10], inhibitory transglutaminaz osoczkowych I i II – czynników stabilizujących fibrynę [11].

Substancje hamujące agregację płytek krwi: apyrazo [12], saratyna [13], kalina [14] oraz destabilaza o właściwościach przeciwbakteryjnych, rozkładających stabilną fibrynę w zakrzepie [15] i powodujących wzrost komórek nerwowych [16, 17].

W ślinie pijawek wykryto również hementynę [18] i hementerynę [19] o działaniu fibrynolitycznym, PC-LS – czynnik przeciw płytkowy i regulujący ciśnienie tętnicze krwi [20], triglicerydaza, esteraza cholesterolowa, które rozkładają triglicerydy i cholesterol [21, 22], inhibitory proteinaz o działaniu przeciwzapalnym (bdeliny, egliny, hirustazylna [23]), neuroprzekazniki – dopamina, serotonina, histamina [16*], acetylocholina [24], endorfiny [6], czynniki hamujące wzrost mikroorganizmów – chloramfenikol [25], hialuronidaza [26], kolagenaza [11], steroidy: kortyzol, dehydroepiandrosteron, progesteron, testosteron i estradiol [15], antyelastaza rozkładająca elastynę [27].

Wyniki leczenia z zastosowaniem hirudoterapii na podstawie 30 przypadków klinicznych

Analizowano 11 przypadków owrzodzeń podudzia, 7 przypadków zakrzepowego zapalenia żył głębokich, 9 przypadków żyłaków kk. dolnych z towarzyszącymi bólami i obrzękami, 2 przypadki stopy cukrzycowej i 1 niedokrwienia palców stopy.

W badanej grupie było 16 kobiet i 14 mężczyzn w wieku od 39 do 81 lat.

Najlepsze efekty leczenia zanotowano w grupie żyłaków kk. dolnych z towarzyszącymi bólami i obrzękami. W każdym przypadku ustąpiły bóle kk. dolnych i całkowicie ustąpiły obrzęki w siedmiu przypadkach na dziewięć. Tylko w dwóch przypadkach obrzęki kk. dolnych zmniejszyły się, nie ustępując całkowicie.

W siedmiu przypadkach zakrzepowego zapalenia żył głębokich tylko u jednego pacjenta zanotowano pogorszenie stanu, a u pozostałych sześciu bóle kk. dolnych,

zaczerwienienie skóry i jej nadmierne ucieplenie ustąpiły całkowicie. Obrzęki ustąpiły całkowicie w pięciu przypadkach, a w jednym przypadku zmniejszyły się.

W grupie owrzodzeń podudzi (11 przypadków) uzyskano całkowite zagojenie ran oraz ustąpienie bólów i obrzęków w trzech przypadkach. Ustąpienie dolegliwości bólowych, zmniejszenie obrzęków i częściowe zagojenie ran zanotowano w sześciu przypadkach. W dwóch przypadkach nastąpiło pogorszenie stanu chorej kończyny i jej amputacja.



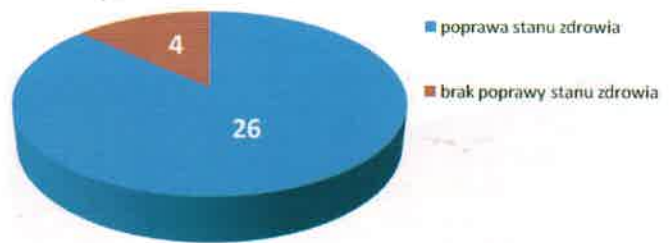
Ryc. 1. Wyniki leczenia owrzodzenia podudzi - liczba przypadków.

Zawsze stosowano miejscowe leczenie w postaci opatrunków. Na rany mokre, sączące - opatrunki suche sterylne lub Rivanol. Codzienne mycie całych kończyn mydłami z szarego mydła. Na rany suche i czyste - opatrunki AquaGel. W przypadkach ran zainfekowanych pobierano wymaz na posiew i stosowano antybiotykoterapię zgodnie z wynikiem antybiogramu. Podstawowym zaleceniem było ograniczanie chodzenia do niezbędnego minimum i ułożenie p-obrzękowe chorej kończyny. Dwa przypadki amputacji kończyny to:

- pacjentka 70 lat z niestabilizowaną cukrzycą typu II, zażywająca insulinę, po wcześniejszej amputacji drugiej kończyny,
- pacjent 56 lat, u którego owrzodzenie postępowało niezwykle szybko (w ciągu 4 miesięcy od powierzchownego owrzodzenia skóry doszło do martwicy tkanek 2/3 przedniej powierzchni podudzia do głębokości okostnej), bez obciążenia chorobami układowymi, w ogólnie dobrej kondycji, badanie histopatologiczne tkanek amputowanej kończyny nie wykazało żadnych zmian nowotworowych.

Stopa cukrzycowa (2 przypadki). U jednego pacjenta uzyskano zmniejszenie dolegliwości bólowych i częściowe zagojenie rany. W drugim przypadku wdrożona hirudoterapia nie przyniosła poprawy z uwagi na krótki okres leczenia - pacjent przerwał kurację.

Niedokrwienia palców II i III stopy (1 przypadek). Pacjent obciążony dodatkowymi schorzeniami niewydolność serca NYHA III/IV, przewlekła niewydolność nerek. Hirudoterapia nie przyniosła poprawy ukrwienia, uzyskano jedynie zmniejszenie dolegliwości bólowych, amputowano II i III palec stopy.



Ryc. 2. Wyniki leczenia 30 pacjentów u których zastosowano hirudoterapię - liczba przypadków.

Studium przypadku

Najdłuższa kuracja trwała 21 miesięcy. Pacjentem był mężczyzna przyjęty do leczenia w wieku 75 lat z powodu nasilających się bólów i obrzęków prawej kończyny dolnej z powiększającymi się owrzodzeniami podudzia prawego. Leczony od lipca 2008 do sierpnia 2011 roku. Stosowano hirudoterapię skojarzoną z antybiotykoterapią wg antybiogramu i miejscowe leczenie p-zapalne oraz farmakologiczną nekrektomią.

Z wywiadu - w 2006 roku leczony szpitalnie z powodu zapalenia żył głębokich prawej kończyny dolnej. W okresie maj 2006 - listopad 2007 leczony ambulatoryjnie (Fraxiparyna, Detralex, Ketonal doraźnie, szyna Brauna) - pogorszenie stanu prawej kończyny dolnej, pojawienie się owrzodzeń na podudziu prawym. Grudzień 2007 - leczenie szpitalne z powodu owrzodzenia troficznego i martwicy skóry w obrębie podudzia prawego (farmakologiczna nekrektomia, antybiotykoterapia, preparaty p-zakrzepowe, analgetyki) - uzyskano poprawę. Styczeń-czerwiec 2008 - leczenie ambulatoryjne jak wcześniej, systematyczne pogarszanie się stanu chorej kończyny.

Stan pacjenta przy przyjęciu do leczenia - lipiec 2008

Stan ogólny dość dobry, silne bóle podudzia prawego z towarzyszącym obrzękiem. Rozległe, zainfekowane owrzodzenie przedniej powierzchni podudzia prawego, mniejsze owrzodzenie okolicy kostki bocznej i małe nowo powstałe owrzodzenie okolicy kostki przyśrodkowej (foto 2, 3, 4).

Stan pacjenta po 21-miesięcznej kuracji - marzec 2010

Stan ogólny dobry, bez dolegliwości bólowych, bez obrzęków. Owrzodzenia w okolicach kostek całkowicie zagojone, owrzodzenie przedniej powierzchni podudzia prawego zagojone prawie całkowicie (pozostają dwie punktowe rany w końcowym stadium gojenia) (foto 2, 3, 4).



Fot. 2. Kostka boczna podudzia prawego. A – stan w lipcu 2008; B – stan w marcu 2009.



Fot. 3. Kostka przyśrodkowa podudzia prawego. A – stan w lipcu 2008; B – stan w grudniu 2008.



Fot. 4. Przednia powierzchnia podudzia prawego. A – stan w lipcu 2008; B – stan w sierpniu 2011.

Wnioski

Przedstawione wyniki leczenia wskazują na podatność tej metody terapeutycznej w leczeniu schorzeń o podłożu niedokrwiennym kończyn dolnych. W każdym przypadku hirudoterapia była traktowana jako leczenie zasadnicze, ale niejedyne. Zwłaszcza w przypadkach współistnienia innych chorób lub infekcji. Wyniki leczenia wyraźnie wskazują na ustępowanie dolegliwości bólowych i zmniejszanie lub całkowitą eliminację obrzęków kończyn dolnych w opisywanych schorzeniach. Również obiecująco wyglądają wyniki leczenia owrzodzeń. Jednak należy szczególną uwagę zwrócić na trudności w leczeniu pacjentów ze współistniejącymi chorobami, zwłaszcza cukrzycą. W tych przypadkach proces leczenia nie był tak efektywny, jak u chorych bez cukrzycy.

Warto przypomnieć, że metoda ta wymaga jednak zastosowania środków ostrożności, jakimi są wymieniane w niniejszej pracy przeciwwskazania. Również istotne znaczenie mają wszelkie środki i procedury zachowujące warunki aseptyki przy stosowaniu tej terapii. Pijawki muszą pochodzić z pewnego źródła, być prawidłowo przechowywane, umiejętnie stosowane/przykładane do skóry pacjenta, właściwie uśmiercane bezpośrednio pa zabiegu i zawsze utylizowane jako materiał biologiczny.

Są również doniesienia o pozytywnym wpływie tej metody na inne schorzenia, jak np. depresja, nerwica, agresja, histeria. Wykonując zabiegi u pacjentów, również w Centrum w Świebodzicach obserwujemy dodatkowo wyraźną poprawę nastroju każdego pacjenta w trakcie kuracji, co zdecydowanie pozytywnie wpływa na cały proces leczenia. Metoda leczenia przy użyciu żywych zwierząt, jakimi są pijawki z gatunku *Hirudo medicinalis*, wydaje się być bardzo obiecująca w leczeniu schorzeń o podłożu niedokrwiennym kończyn dolnych i dlatego warto ją stosować, rozwijać i nabywać doświadczenie w tej metodzie terapeutycznej.

Piśmiennictwo

1. Otwarta Encyklopedia Zwierząt; <http://www.zoopedia.pl/pijawka-lekarska>
2. Wikipedia, <http://pl.wikipedia.org/wiki/Pijawki>
3. Walewski P., Nowości farmakoterapii - Od pijawek do drożdży, Gazeta Lekarska 1997-09.
4. Akademia Zdrowia Instytut Medycyny Holistycznej; <http://www.pijawki.org/>
5. European Medicines Agency EMEA/H/C/122, data ostatniej aktualizacji: 04-2009.
6. Dynowski Z. F., Podstawy Hirudoterapii, Opole 2006.
7. Wikipedia - Wolna encyklopedia, <http://pl.wikipedia.org/wiki/Hirudoterapia>
8. <http://sangsue-medicinale.com/>
9. Kapłon A., Biskup P., Farmakoterapia przeciwzakrzepowa i fibrynolityczna - aspekty praktyczne, Studia Medyczne Akademii Świętokrzyskiej 2006, 4, 93-112.
10. 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, Oct. 264 (28), 16694-16699.

11. 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.
12. Eldor A., Orevi M., Rigbi M., The role of the leech in medical therapeutics, Blood Rev. 1996, Dec. 10 (4), 201-209.
13. 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.
14. 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.
15. Baskova I.P., Zavalova L.L., Polyfunctionality of destabilase, a lysozyme from a medicinal leech, Bioorg. Khim. 2008, May-Jun 34 (3), 337-343
16. 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
17. 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.
18. Budzynski A. Z., Interaction of hementin with fibrinogen and fibrin, Blood Coagul Fibrinolysis, 1991, Feb. 2 (1), 149-152.
19. Chudzinski-Tavassi A.M., Kelen E.M., de Paula Rosa A.P. i wsp., Fibrino(geno)lytic properties of purified hementerin, a metalloproteinase from the leech *Haementeria depressa*. Thromb, Haemost. 1998, Jul. 80 (1), 155-160.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Baskova I.P., Zavalova L., Proteinase inhibitors from the medicinal leech *Hirudo medicinalis*, Biochemistry (Moscow), 2001, 66, 7, 703-714 (12).
24. Salgueiro S., Potts S., McIlgorm 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.
25. 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.
26. Hovingh P., Linker A., Hyaluronidase activity in leeches (*Hirudinea*), Comp. Biochem. Physiol. B. Biochem. Mol. Biol. 1999, Nov. 124 (3), 319-326.
27. Tarnowska R., Car H., Hirudoterapia - za i przeciw. Fp 2009, 65(5), 331-337.

Adres:

Prof. zw. dr hab. n. med. Zygmunt Zdrojewicz
Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii
i Leczenia Izotopami AM
50-367 Wrocław, ul. Pasteura 4
tel.: 71 784 25 54, tel. kom.: 607 633 180